

Časopis za pulmologiju i srodne oblasti
Periodical of chest diseases and related domains

PNEUMON

Vol 34 1996

<http://www.ipb-ild.ac.yu>



S A D R Ź A J 1-4

UVODNIK

Citologija karcinoma bronha

Živka Eri 7

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Transbronhijalna punkcija u dijagnostici i evaluaciji operabilnosti karcinoma bronha

Gordana Balaban, Tamara Žikić, Vukašin Čanak, Branislav Perin, Ivan Kopitović, Svetlana Jovanović 13

Omogućava li iglena punkcija postavljanje definitivne dijagnoze?

Živka Eri, Bojana Cvejin 19

Bronhoskopski aspekti karcinoma bronha

Gordana Balaban, Tamara Žikić, Vukašin Čanak, Branislav Perin, Ivan Kopitović, Svetlana Jovanović, Aleksandar Mrđen 23

Vreme negativizacije bolesnika nalazom mikobakterija i recidivi oboljenja u periodu 1971-1993.

Borislava Lovodić-Sivčev, Anka Vukelić 31

Pregled dinamike kretanja osetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotikeu populaciji "izlečenih" bolesnika za period 1971-1993. godine

Borislava Lovodić-Sivčev, Anka Vukelić 41

ORIGINALNI STRUČNI RAD

Uticao neadekvatnog uzorkovanja i proteklog vremena od uzorkovanja do merenja na rezultate gasne analize kod pacijenata na oksigenoterapiji

Branko Miličević, Božidar Anđelić, Radovan Zec, Ivan Kopitović, Zita Major-Zoričić, Saša Lučić 49

Značaj nalaza *Branhamellae catarrhalis* u sputumu bolesnika sa hroničnom plućnom bolesti

Anka Vukelić, Milica Krčo, Borislava Lovodić-Sivčev, Nevenka Guša, Stoja Krunić 55

PRETHODNO SAOPŠTENJE

Neinvasivno određivanje sadržaja kiseonika u mešanoj venskoj krvi i moguća primena u praksi

Branko Miličević, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić, Saša Lučić, Miroslava Petrović, Tamara Žikić 59

PREGLEDNI ČLANCI

Savremene preporuke za terapiju pneumonija

Srboljub Sekulić 65

Lečenje pneumonija kod dece

Nevenka Rončević, Dobrila Radovanov, Gordana Vilotijević, Branislava Bjelica-Rodić, Slobodanka Petrović 69

Inflamatorni pseudotumori pluća

Biljana Zvezdin, Živka Eri 75

Ispitivanje disajne funkcije i procena operabilnosti obolelih od raka bronha

Saša Lučić, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić, Branko Miličević 79

PRIKAZ SLUČAJA

Plućna mukormikoza - prikaz slučaja

Jelena Stanić, Ištvan Klem, Sava Milivojević, Milan Antonić, Živka Eri, Đorđe Považan, Marija Kakaš, Nevena Sečen
Branislav Perin, Aleksandra Gavrić 85

AKTUELNI PROBLEMI

Bolesnici sa ratom zahvaćenih područja, lečeni na Grudnom odeljenju u Somboru u periodu 1992-1996. godine

Eva Panić 89

Merenje kvaliteta života kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća

Dragan Koruga, Miroslava Petrović, Stoja Krunić 97

Vrednovanje kvaliteta života u obolelih od malignih tumora s posebnim osvrtom na karcinom bronha

Dragan Koruga, Jelena Stanić, Miroslava Petrović 101

Metode merenja faktora rizika kardiovaskularnih bolesti prema "MONICA" projektu

Biljana Dodić, Đorđe Jakovljević, Milutin Planojević, Marija Preradov-Mikić 107

FELJTON - ISTORIJA MEDICINE

Podizanje parka Instituta u Sremskoj Kamenici

Savo Vujić 111

IZVEŠTAJ SA KONGRESA

Kongres Internacionalne unije za borbu protiv tuberkuloze i drugih plućnih bolesti (IUATLD)

Vesna Kosjerina-Oštrić 113

PRIKAZ KNJIGA

Živka Eri: Patologija respiratornog sistema. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 1996.

Bojana Cvejin 115

Komitet za ispitivanje medicinskih aspekata vazdušnih zagađivača; Britanskog Ministarstva za zdravlje: Nebiološke (nežive) čestice i zdravlje

Branko Miličević 117

IZVODI IZ LITERATURE

Upoznajte "THORAX" (Mali vodič kroz časopis "THORAX", april 1996, vol 61)

Branko Miličević 119

C O N T E N T S 1-4

EDITORIAL

| | |
|--|-----|
| <i>Lung cancer cytology</i> Živka Eri..... | 7 |
| ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS | |
| <i>Bronchoscopy finding in the assessment of tracheobronchial tree tumors operability. Significance of the transbronchial needle biopsy</i> Gordana Balaban, Tamara Žikić, Vukašin Čanak, Branislav Perin, Ivan Kopitović, Svetlana Jovanović | 13 |
| <i>Transthoracic fine needle lung aspirates providing a final diagnosis - Yes or No?</i> Živka Eri, Bojana Cvejin | 19 |
| <i>Bronchoscopic aspects of lung cancer</i> Gordana Balaban, Tamara Žikić, Vukašin Čanak, Branislav Perin, Ivan Kopitović, Svetlana Jovanović, Aleksandar Mrden | 23 |
| <i>The patients with a positive Mycobacterium finding registered from 1971-1993: negativization time and relapses</i> Borislava Lovodić-Sivčev, Anka Vukelić | 31 |
| <i>M. tuberculosis resistance to antitubercotics in the group of "cured" patients. Fluctuation dynamics in the period 1971-1993.</i> A review Borislava Lovodić-Sivčev, Anka Vukelić | 41 |
| ORIGINAL PROFESSIONAL PAPERS | |
| <i>The influence of inadequate sampling and time interval on blood gas analysis findings in patients on oxygen therapy</i> Branko Miličević, Božidar Anđelić, Radovan Zec, Ivan Kopitović, Zita Major-Zoričić, Saša Lučić | 49 |
| <i>The relevance of Branhamellae catarrhalis finding in the sputa of patients with chronic pulmonary disease</i> Anka Vukelić, Milica Krčo, Borislava Lovodić-Sivčev, Nevenka Guša, Stoja Krunić | 55 |
| PRELIMINARY REPORTS | |
| <i>Noninvasive oxygen content determination in the mixed venous blood and possible practical application</i> Branko Miličević, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić, Saša Lučić, Miroslava Petrović, Tamara Žikić | 59 |
| REVIEW ARTICLES | |
| <i>Up to date recommendations for treatment of pneumonia</i> Srbojlob Sekulić..... | 65 |
| <i>Treatment of pneumonia in childhood</i> Nevenka Rončević, Dobrila Radovanov, Gordana Vilotijević, Branislava Bjelica-Rodić, Slobodanka Petrović..... | 69 |
| <i>Inflammatory lung pseudotumors</i> Biljana Zvezdin, Živka Eri..... | 75 |
| <i>Respiratory function testing in operability assesment of lung cancer patients</i> Saša Lučić, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić, Branko Miličević | 79 |
| CASE REPORTS | |
| <i>Pulmonary mucormycosis - a case report</i> Jelena Stanić, Ištvan Klem, Sava Milivojević, Milan Antonić, Živka Eri, Đorđe Považan, Marija Kakaš, Nevena Sečen Branislav Perin, Aleksandra Gavrić | 85 |
| CURRENT ISSUES | |
| <i>The patients from war regions treated at the Chest department of the hospital in Sombor from 1992 to 1996.</i> Eva Panić..... | 89 |
| <i>Quality of life evaluation in patients with COPD</i> Dragan Koruga, Miroslava Petrović, Stoja Krunić | 97 |
| <i>Evaluation of the quality of life in malignant tumor patients with a special regard to lung cancer</i> Dragan Koruga, Jelena Stanić, Miroslava Petrović..... | 101 |
| <i>Methods for measurements of cardiovascular disease risk factors according to the "MONICA" project</i> Biljana Dodić, Đorđe Jakovljević, Milutin Planojević, Marija Preradov-Mikić | 107 |
| HISTORY OF MEDICINE | |
| <i>Some personal recollections of the building of the Institute of Tuberculosis - now Institute of Lung Diseases in Sremska Kamenica</i> Savo Vujić..... | 111 |
| CONGRESS REPORT | |
| <i>Congress of the International Union against Tuberculosis and other Lung Diseases (IUATLD) in Paris</i> Vesna Kosjerina-Oštrić | 113 |
| BOOK REVIEW | |
| <i>Živka Eri: Pathology of the respiratory system. Univ. Novi Sad, 1996.</i> Bojana Cvejin..... | 115 |
| <i>Department of Health; Committee on the Medical Effects of Air Pollutants: Non Biological Particles and Health</i> Branko Miličević | 117 |
| ABSTRACTS FROM THE LITERATURE | |
| <i>Let introduce the journal "Thorax" to you. A short guidebook through the 51 volume of the journal "Thorax"</i> Branko Miličević | 119 |



CITOLOGIJA KARCINOMA BRONHA

LUNG CANCER CITOTOLOGY

Živka Eri

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 1996; 34 (1-4):7-11

*Prof. dr med. sci. dr Živka Eri, načelnik Zavoda za patologiju, Institut za plućne bolesti
21204 Sremska Kamenica,

Citološko ispitivanje, na različite načine dobijenog materijala (eksfolijativni, aspiracioni, punkcioni i otisak), ima dvojaku ulogu:

1. da se dokaže prisustvo tumora i
2. da se tumor što tačnije tipizira, što je od izuzetnog značaja za dalji tretman, kao i za procene toka i prognoze bolesti.

Citološka tipizacija karcinoma bronha se može izvršiti sa velikom tačnošću, mada nađene tumorske ćelije u jednom uzorku nisu uvek reprezentativne za ceo tumor. Na primer, spontano ekspektorirane ćelije u sputumu odgovaraju orožnjelim i nekrotičnim ćelijama epidermoidnog karcinoma, dok u aspiracionom materijalu prevladavaju slabije diferencirane ćelije epidermoidnog karcinoma.

Velika korist citološkog ispitivanja leži u jednostavnosti, brzini, jeftinoći, osetljivosti i verodostojnosti. Ako bolesnik dobro iskašlja, vrlo se lako dobije uzorak u ambulanti. Više od 80% bolesnika sa bronhogenim karcinomom pokazuje citološki pozitivne nalaze. U iskustvu citologa lažno pozitivni nalazi su izuzetno retki.

MATERIJAL ZA CITOLOŠKU ANALIZU

a) Eksfolijativni materijal – u pulmologiji je sputum. Dobija se vrlo jednostavno ako bolesnik dobro iskašlja. Ako bolesnik ne iskašlja, treba mu dati da udiše, kroz posebnu spravu, zagrejanu i vaporiziranu tečnost: 15% natrijeva hlorida, 20% propilen glikova. Nedostatak ovog materijala su teške degenerativne promene na ćelijama čitavog respiratornog trakta, kao i nemogućnost lokalizacije tumora u slučaju da je tumor rendgenološki i bronhološki nevidljiv.

b) Aspiracioni materijal – čine bronholavat i kateter, u kojima su ćelije očuvane, bez citolitičkih

promena, a moguća je i bliža lokalizacija tumora. Slabiji rezultati kod perifernih, solitarnih čvorova, mogu se donekle popraviti uzimanjem materijala pod rendgenskom kontrolom.

c) Imprint materijal – ili otisak bioptičkog i operacionog uzorka: ćelije su očuvane a pri tome je očuvan i odnos tumorskih ćelija sa okolinom. Na primer, u karcinomu ožiljka, maligne ćelije leže između brojnih koniofaga.

d) Punkcioni materijal – podrazumeva punkciju promene u plućima na pleuri i u medijastinumu s tankom iglom, kao i pleuralne izlive. U pleuralnim izlivima česte su degenerativne promene na ćelijama, a nije retko da maligne ćelije sedimentiraju u grudnoj duplji te se tako dobijaju izlivi bez ćelijskih elemenata.

CITOLOŠKA SLIKA NAČEŠĆIH TIPOVA KARCINOMA BRONHA

Detaljno proučavanje ćelijskih tipova respiratornog epitela i njihove histogenetske veze sa odgovarajućim tumorima pokazuju da su karcinomi pluća veoma heterogena grupa, naročito tip adenokarcinoma zbog širokog citogenetskog spektra porekla.(1)

Današnja prihvaćena klasifikacija karcinoma bronha Svetske zdravstvene organizacije (2) se bazira uglavnom na svetlosno-mikroskopskom citološkom i histološkom izgledu tumora obojenih metodom hematoksilin-eozin (A kriterijum) i alcijan-zelenim po metodi Kreyberg (B kriterijum) za otkrivanje ćelijskih produkata: keratina i sluzi. Međutim, svetlosno-mikroskopski kriterijumi identifikacije skvamozne, glandularne i neuroendokrine diferencijacije se vrlo različito interpretiraju, pa otuda velika razlika u incidenci pojedinih histoloških tipova u različitim centrima i

česta nemogućnost poređenja rezultata. Najveći problem predstavlja vrlo heterogena grupa karcinoma označenih kao "slabo diferencirani" i/ili "nediferencirani". Ako se zna da se današnji protokoli lečenja baziraju na vrlo preciznoj klasifikaciji tumora, onda navedene manjkavosti klasifikacije imaju jasnu i direktnu kliničku implikaciju.

Uzimajući u obzir ograničene mogućnosti svetlosne mikroskopije, Warren i sar. (3) su pokazali da je neophodno uvođenje elektronske mikroskopije i imunohemijskih metoda (C kriterijum), naročito za obradu tzv. "slabo diferenciranih" ili "nediferenciranih" karcinoma koju većina autora naziva kategorija "korpa za otpatke".

Mc Dowell i sar.(4) klasifikuju tumore pluća histogenetski, u zavisnosti od njihovog ćelijskog porekla. Naime, spomenuta grupa autora je u humanom bronhijalnom epitelu identifikovala 6 ćelijskih tipova: 1/bazalne ćelije, 2/neurosekretorne ćelije (Kultschitzkyeve ćelije, K-ćelije), 3/Clara ćelije, 4/mukusne ćelije, 5/trepljaste ćelije i 6/trepljasto-mukusne ćelije. Izučavanje nepromenjenog humanog respiratornog epitela i eksperimentalno izazvanog procesa karcinogeneze u hrčka (6, 7) pokazala su da tumori pluća vode poreklo iz indiferentne matične ćelije, koja nije ni bazalna ni rezervna ćelija. Indiferentne ćelije su retke i kao što im samo ime sugeriše ne pokazuju znake diferencijacije (ne sadrže cilijarna bazalna telašca, cilije ili mukusne granule). Imaju male mitohondrije, rapavi endoplazmatski retikulum i vrlo malo lizozoma. Grupe polizoma su abudantne. Ova indiferentna ćelija nastaje iz bilo koje ćelije normalnog epitela pri povredama. Pod kontrolom uslova mikrookoline one se diferenciraju u bilo koji tip diferenciranih ćelija.

Na osnovu fenotipske ekspresije procesa diferencijacije ovi autori su podelili karcinome u četiri grupe:

Tumore poreklom iz bazalnih i/ili mukusnih ćelija (čine 88% svih tumora pluća). Podtipovi su epidermoidni karcinom (21%), kombinovani epidermoidni karcinom i adenokarcinom (čak 46%) i adenokarcinomi (21%).

Tumori poreklom iz neurosekretornih ćelija (čine 7% svih tumora pluća). Podtipovi su karcinoid i oat-cell karcinom.

Tumori poreklom iz Clara ćelija (čine 1% svih tumora pluća). Podtip je Clara ćelijski adenokarcinom.

Neklasifikovani karcinomi (čine 4%).

Do sada relativno jednostavno razlikovanje epidermoidnog i adenokarcinoma pluća se komplikuje ultrastrukturelnim nalazima epidermoidnih karakteristika u ćelijama

adenokarcinoma i obrnuto. Međutim, postavlja se pitanje treba li ovakve karcinome nazivati "kombinovanim tumorima" i da li retki tonofilamenti, mikrolumeni ili neurosekretorne granule utiču na klinički tok i odgovor tumora na terapiju. Sigurno da će ovakva histogenetska klasifikacija karcinoma pluća pružiti mnogo više u budućim studijama faktora rizika, prognoze, prevencije i tretmana karcinoma bronha.

Međutim, danas se uglavnom još koristi histološka klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (1981, drugo izdanje) jer se pokazalo da postojanje tipova i podtipova ima svoje kliničko opravdanje a univerzalna primena klasifikacije je omogućila brojne epidemiološko-kliničko-patološke studije.

Spomenuta klasifikacija tumora pluća uključuje sledeća četiri najčešća tipa karcinoma: epidermoidni, mikrocelularni, makrocelularni i adenokarcinom.

A) EPIDERMOIDNI KARCINOM

Citološko ispitivanje ovog tipa karcinoma omogućava brzu i tačnu dijagnozu, bez obzira da li je lezija bronhoskopski vidljiva ili ne. Kriterijume za diferenciranje ćelija u svim razvojnim stadijumima epidermoidnog karcinoma dao je Saccomano sa sar. (8).

Regularna metaplazija

1. Ćelije su podjednake veličine.
2. Jedra su uniformne veličine sa normalnim jedarno/citoplazmatskih odnosom (J/C odnos).
3. Nuklearni materijal je fino prašinast sa retkim hromocentrima koji su manji od jedaraca.
4. Citoplazma je obično bazofilna.
5. Ćelije su obično u grupama, ali mogu biti i pojedinačne.

Metaplazija sa lakšom atipijom

1. Ćelije variraju vrlo malo u veličini.
2. Jedra variraju vrlo malo u veličini; J/C odnos može varirati u malim granicama.
3. Nuklearni materijal je fino prašinast sa retkim nakupinama nuklearnog materijala blizu jedarne membrane.
4. Citoplazma može biti acidofilna.
5. Ćelije se obično nalaze u grupama, ali i kao pojedinačne.

Metaplazija sa srednje teškom atipijom

1. Ćelije variraju u veličini; mnoge su manje nego u prethodnom stepenu atipije.
2. Jedra primetno variraju u veličini.
3. J/C u jačem stepenu varira; on može biti povećan ili smanjen.

4. Nuklearni materijal je fino prašinst u većim područjima, ali su nuklearne mase abudantne, naročito duž jedarne membrane.
5. Lobulacija jedara je prisutna.
6. Citoplazma može biti bazofilna, ali acidofilija predomina.
7. Čelije su obično u grupama, ali povećan je broj pojedinačnih.

Metaplazija sa teškom atipijom

1. Čelije veoma variraju u veličini, i znatno su veće nego u prethodnom stadijumu.
2. Jedarni pleomorfizam je primetan.
3. J/C odnos je jako poremećen; može biti veći ili manji nego normalno.
4. Jedarca su prisutna, ali su manja i mogu biti i acidofilna.
5. Predominira acidofilija citoplazme.
6. Predominiraju pojedinačne čelije.

Karcinom in situ

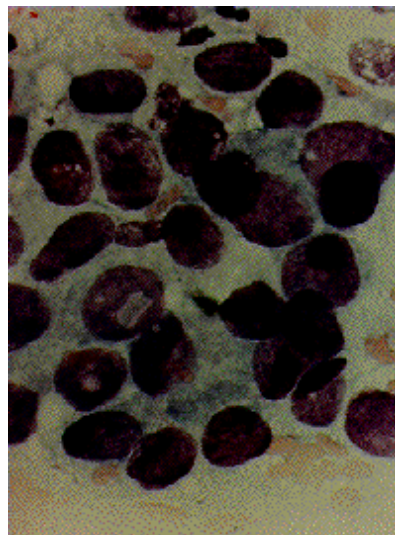
1. Čelije variraju u veličini i mogu biti dva puta veće nego one u stadijumu teške atipije. Prisutne su pojedinačne čelije, ali su grupe mnogo češće nego u invazivnom karcinomu.
2. Nuklearni materijal je grub i nakupljen u velikim masama, ali koncentracija nije blizu jedarne membrane. Hromocentri su veliki i simuliraju jedarca koja nisu uvek acidofilna.
3. J/C odnos veoma varira i može biti veći ili manji od normalnog.
4. Kanibalizam i multijedarne čelije mogu biti prisutne.
5. Acidofilna citoplazma predomina.

Invazivni karcinom

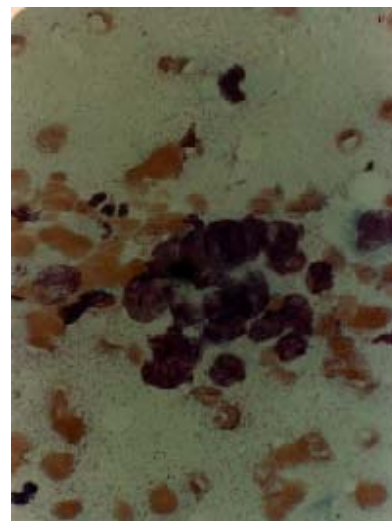
1. Čelije su obično veće nego normalno, ali mogu biti vrlo pleomorfne i bizarne. Obično su pojedinačne, ali se nalaze i u grupama.
2. Nuklearni materijal je grub i nakupljen u masama. Obično je neravnomerno raspoređen u blizini jedarne membrane.
3. Jedarca su velika i acidofilna.
4. J/C odnos je jako poremećen; može biti veći ili manji nego normalni.
5. Kanibalizam i multijedarne čelije su česti.
6. Citoplazma može biti acidofilna ili bazofilna.

Citološka slika dobro diferenciranog epidermoidnog karcinoma je vrlo jasna s obzirom na to da karcinomske čelije jako liče na normalne pločaste epitelne čelije. Zbog produkcije keratina ove čelije imaju vrlo jasne granice, citoplazma se po Papanicolau boji intenzivno narandžasto ili žuto, i lako je refrakтерна kad se spusti kondenzor mikroskopa. Ponekad je produkcija keratina tako obilna da jedro bude "preplavljeno" i tada se

nalaze bezjedarne pločaste čelije "poput sablasti". Međutim, dijagnoza slabo diferenciranog epidermoidnog karcinoma se može postaviti samo u slučaju da se nađu retke orožnjele atipične pločaste epitelne čelije. U protivnom, jako teško se razlikuje od adenokarcinoma, makrocelularnog ili mikrocelularnog karcinoma u zavisnosti od veličine čelija. (Slika 1.)



Slika 1. Mikrocelularni karcinom
MGGX 800



Slika 2. Adenokarcinom
MGC x 1200

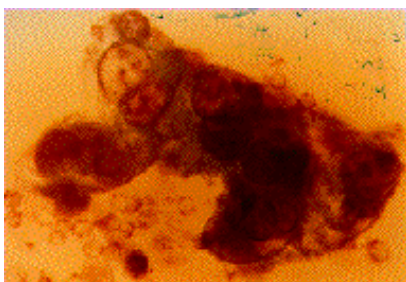
B) MIKROCELULARNI KARCINOM

Citološka slika ovog tipa karcinoma je vrlo karakteristična. Čelije su veličine limfocita ili nešto veće, obično u rahlim grupama. Ponekad se nalaze i superponirane čelije, što podseća na upljvak muva (slika 2). Jedro je veliko,

hiperhromno. Nuklearni materijal je fino prašinst. Citoplazma je vrlo oskudna ili nedostaje. Diferencijalno dijagnostički problem predstavljaju nakupine bazalnih ćelija površnog epitela, ćelije malignog limfoma. Kod dece metastatski neuroblastom, embrionalni rabdomiosarkom, Ewingov i Wilmsov tumor slične mikrocelularnom karcinomu. Kako se ovaj poslednji ne vidi kod dece, to je dijagnoza metastatskih tumora osigurana.(9)

C) MAKROCELULARNI KARCINOM

Ćelije su velike, često pojedinačne, ali i u nakupinama gde leže jedne pored drugih bez superpniranja (slika 3). Citoplazma je obično homogena, blede eozinofilna ili bazofilna. Granice mogu biti od sasvim jasnih do potpuno nejasnih. Nema intracitoplazmatskih vakuola. Jedra su velika, oštro ograničena, sa velikim pojedinačnim i multiplim jedrima. Ponekad se nalaze džinovske,



Slika 3. Makrocelularni karcinom
MGX x 1200

CITOLOŠKA DIJAGNOZA OKULTNOG KARCINOMA BRONHA

Citološko ispitivanje spontano ili arteficiono izazvanog sputuma je najjednostavniji način identifikacije karcinoma bronha u stadijumu kad je rendgenološki i bronhoskopski nevidljiv, istina, bez mogućnosti njegove lokalizacije.

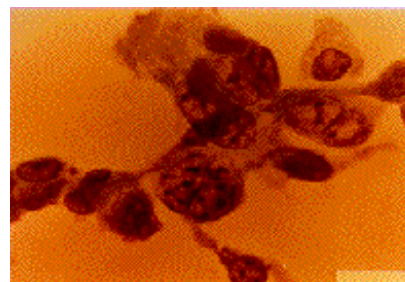
Okultni epidermoidni karcinom obuhvata karcinom in situ i rani invazivni karcinom. U zavisnosti od dubine invazije zida bronha Woolner (11) razlikuje četiri kategorije ranog invazivnog epidermoidnog karcinoma: od intramukozalnog (invazija manja od 0,2 cm), do ektrabronhijalnog (invazija veća od 0,5 cm) ali bez postojanja okluzije lumena bronha ili mogućnosti radiološke vizuelizacije.

Citološka slika okultnog epidermoidnog karcinoma je vrlo slična onoj u invazivnom epidermoidnom karcinomu samo što je zbog odsustva nekroze i krvarenja relativno čista podloga u citološkim uzorcima.

bizarne višejedarne ćelije. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze niskodiferencirani epidermoidni karcinom i adenokarcinom.(10)

D) ADENOKARCINOM

Brojne i male, dobro ograničene nakupine superponiranih ćelija su vrlo karakteristične za adenokarcinom. Te nakupine predstavljaju citološki pandan tumorskim papilama. Svi tipovi adenokarcinoma deskvamiraju u pojedinačne ćelije, koje su veće nego one u grupama; okrugle su ili ovalne, često multinuklearne. Citoplazma pojedinačnih ćelija je obilnija, bazofilna, često vakuolizirana. Jedro je krupno, često lobularno i sadrži bar jedno veliko jedarce (slika 4). Ponekad se nalaze psamozna kalcifikovana tela. Primarni adenokarcinom je nekad teško razlikovati od makrocelularnog karcinoma kao i metastatskih adenokarcinoma.



Slika 4. Epidermoidni karcinom
slabo diferencirani MGG x 1200

Iako je za sada iz tehničkih razloga nemoguć masovni citološki skrining stanovništva, neke visokorizične grupe bi morale biti podvrgnute periodičnim citološkim pregledima (npr. industrijski radnici koji rade sa azbestom i uranijumom, teški pušači sa dugogodišnjim kašljem). U nedostatsku rendgenološkog nalaza, citološka dijagnoza mora biti potvrđena iz najmanje dva uzorka sputuma dobijena u različitim danima. Bliža lokalizacija karcinoma se može utvrditi ispitivanjem bronhijalnog aspirata. Ukoliko lezija nije locirana, torakotomija je kontraindikovana, čak i u slučaju da postoji pozitivan rendgenološki nalaz, jer nije isključeno da je u pitanju benigna lezija (tuberkulom, bronhiektazija itd.) uz istovremeno postojeći okultni karcinom na nekom drugom mestu bronhijalnog stabla.

Greške u dijagnostici karcinoma bronha u citološkim uzorcima su moguće u brojnim patološkim procesima koji su praćeni značajnom citološkom atipijom epitela kao što su:

granulomatozna oboljenja (infektivna i neinfektivna), absces pluća, pneumonije (bakterijske i virusne), hemijski pneumonitisi, egzogena lipoidna pneumonija, bronhijalna astma (creola telašca), infarkt pluća, emfizem i hronični bronhitis, bronhiektazije, oštećenja pluća radio-hemioterapijom, autoimuna oboljenja (naročito reumatoidni artritis).(12, 13)

LITERATURA

1. Roggli VL, Vollmer RT et all. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985;16:569-79
2. Kreyberg L, Liebow AA, and Uehlinger EA. Histological typing of the lung tumors WHO Geneva, 1981
3. Warren HW, Memoli AV, Kittle CF, Jensik J, Robert J, and Faber LP. The biological implications of bronchial tumors *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984; 87: 274-282
4. McDowell EM, et all. The respiratory epithelium, I. human bronchus *J Natl Cancer Inst* 1978;61:539-549
5. McDowell EM, et all. The respiratory epithelium, V. histogenesis of lung carcinomas in the human. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 581-606
6. Hess FG, McDowell EM, et all. Pulmonary cytology: Current status of cytologic typing of respiratory tract tumors *A J Pathol* 1981; 103, 2: 323-333
7. Hess FG, McDowell EM, et all. The respiratory epithelium. VIII. interpretation of cytologic criteria for human and haster respiratory tract tumors *Acta Cytol.* 1984; 25, 2: 111-134
8. Saccomano G, Archer VE, Auerbach O, et all. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer* 1974; 33: 256-270
9. Spencer H. *Pathology of the lung* 4 th ed. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, Pergamon Press, 1985.
10. Colby VT, Koss NM, Travis DW. *Tumors of the Lower Respiratory Tract. Atlas of Tumor Pathology*, Washington, 1995.
11. Woolner LB, Fontana RS, et all. Roentgenographically occult lung cancer, pathologic findings and frequency of multicentricity during a ten-year period. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 453-66
12. Johnston WW. Type II pneumocytes in cytologic specimens. A diagnostic dilemma (Editorial) *Am j Clin Pathol* 1992; 97: 608-9
13. Stanley MW, Henry-Stanley MJ, et all. Hyperplasia of type II pneumocytes in acute lung injury. Cytologic findings of sequential bronchoalveolar lavage. *AM J Clin Pathol* 1992; 97: 669-77.



TRANSBRONHIJALNA PUNKCIJA U DIJAGNOSTICI I EVALUACIJI OPERABILNOSTI KARCINOMA BRONHA

BRONCHOSCOPY FINDING IN THE ASSESSMENT OF TRACHEOBRONCHIAL TREE TUMORS OPERABILITY: SIGNIFICANCE OF THE TRANSBRONCHIAL NEEDLE BIOPSY

Gordana Balaban,* Tamara Žikić, Vukašin Čanak,
Branislav Perin, Ivan Kopitović, Svetlana Jovanović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Ispitivana je grupa od 107 bolesnika sa bronhoskopski pozitivnim nalazom i patohistološkim (PH) dokazanim epidermoidnim ili adenokarcinomom bronha. Kod svih bolesnika dijagnoza je postavljena bronhološkom eksploracijom sa uzimanjem materijala: bronhobiopsijom, kateterbiopsijom i transtrahelnom/bronhijalnom punkcijom u cilju patohistološke i citološke verifikacije bolesti. Transbronhijalna punkcija se pokazala pouzdanom, jednostavnom i bezopasnom metodom, kako u dokazivanju karcinoma kod određenih endoskopskih oblika, tako i u evaluaciji proširenosti procesa u regionalne limfne čvorove. U radu su prikazani rezultati transtrahelne/bronhijalne punkcije.

Ključne reči: karcinom bronha, bronhoskopija, transbronhijalna punkcija

SUMMARY

The analysis included 107 patients with a positive bronchoscopy finding and histopathologic confirmation of epidermoid or adenocarcinoma of the lungs. The diagnosis was in all patients established due to bronchologic exploration and sampling by either bronchobiopsy, catheter biopsy or transtracheal/bronchial puncture for histopathologic and cytologic verification of the disease. Transbronchial puncture proved as a reliable, simple and safe method for confirming the cancer in certain endoscopic types, as well as for the assessment of the regional lymph node involvement by the tumor. The results of transtracheal/bronchial puncture are reported in the paper.

Key words: lung cancer, bronchoscopy, transbronchial puncture

Pneumon, 1996; 34 (1-4):13-17

*Mr sci. med. dr Gordana Balaban, Bronhološko odeljenje, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Bronhoskopija je osnovna endoskopska metoda u pulmologiji, kojom je omogućeno direktno vizuelno ispitivanje arhitekture, kalibra, dinamike i kinetike traheo-bronhijalnog stabla.¹⁻⁷

Bronhoskopijom možemo dokazati postojanje

tumora ili drugih patoloških procesa u traheobronhijalnom stablu, vršiti procenu endoluminalne proširenosti tumorskog procesa i uzimati materijal za patohistološku, citološku, bakteriološku i mikrološku verifikaciju procesa. Namena joj je dijagnostička i/ili terapijska.

Bronhoskopija se sprovodi u dijagnostičke svrhe kod patoloških promena na radiogramu

grudnog koša; bilo u plućnom parenhimu, plućnoj maramici ili sredogrudi, kao i kod paralize povratnog i prečažnog živca (*n.recurrens et n.phrenicus*), zatim kod bolesnika sa urednim nalazom na radiogramu grudnog koša, ali i s postojanjem respiratornih tegoba i tumorskih znakova, u preoperativnoj proceni dokazanih karcinoma bronha, kao i u "staging-u" lečenih karcinoma bronha.^{1,2,6-12}

U terapijske svrhe, bronhoskopija, se sprovodi u cilju: ekstirpacije stranih tela iz traheo-bronhijalnog stabla, aspiracije sekreta iz disajnih puteva postoperativno, kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, aspiracije kod bronhiektazija i apscesa, radi intrabronhijalne instilacije medikamenata, kod krvarenja u bronhijalnom stablu, bronhoalveolarne lavaže kod alveolarne proteinoze, endoluminalne brahiterapije, laserske resekcije tumora u bronhijalnom stablu, kao i plasiranja stenta.^{5,11,13}

Kontraindikacije su akutni infarkt miokarda (prvih šest nedelja) i nekorigovane hemoragijske dijateze, a savetuje se povećan oprez kod srčanih aritmija i teških respiratornih insuficijencija.

CILJ RADA

Cilj rada je evaluacija rezultata transbronhijalne/trahealne punkcije (TBP) kao bronhološke metode u dijagnostifikovanju karcinoma bronha i proceni eventualne proširenosti u limfne čvorove

MATERIJAL I METODE

Bronhoskopija se sprovodi u našoj ustanovi u opštoj anesteziji (barbituratima kratkotrajnog dejstva sa miorelaksansom), rigidnim Friedl-ovim bronhoskopom (VEB MLW Medizinische Geräte, Berlin- Bronchoskop 441) i u lokalnoj anesteziji fleksibilnim bronhofiberskopom marke Olympus (Olympus optical Co., LTD. Tokyo, Japan). Imamo slučajeva kada bronhoskopiju sprovodimo istovremeno sa oba instrumenta.

Pri svakoj dijagnostičkoj bronhoskopiji se uzimaju sledeći materijali: bronhobiopsije sa viđenih patoloških promena, a u tom slučaju i proksimalnije sa uredne karine, kao i sa bifurkacije traheje.^{1-6,9} Kod urednih endoskopskih nalaza, bronhobiopsije se uzimaju sa karina lobarnih bronha, gde postoji radiološki nalaz, a kod difuznih promena u plućnom parenhimu uzima se više biopsija obostrano. Kod viđenih promena u plućnom parenhimu, za patohistološki pregled, se uzima kateterbiopsija traumatizacijom promene viđene na radiogramu grudnog koša, posebno adaptiranim Rusch-ovim srčanim kateterima

(Rusch Hertzkateter-Willy Rusch AG, Waiblingen, Germany, dimenzija Charier 8 i 7), pod kontrolom rendgen aparata.

Kod difuznih promena u plućnom parenhimu za patohistološki pregled se uzima transbronhijalna plućna biopsija specijalnim malim kleštima, koja se plasiraju kroz metalni (Friedl-ov) vodič do željenog lobarnog bronha.

Dobijeni materijali se pregledaju patohistološki u Zavodu za patologiju, kao i bakteriološki u Zavodu za mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti u Sr. Kamenici.

Sem bioptičkih metoda pri bronhološkoj eksploraciji uzimaju se i materijali za citološki pregled: bronholavat, bronhoalveolarna lavaža (BAL) i transtrahealna/bronhijalna iglena punkcija.

Za transtrahelnu/bronhijalnu punkciju se koriste duge metalne igle, spojena sa nastavkom za aspiraciju na proksimalnom kraju, na kojem se montira špric od 20 ccm kojim se vrši aspiracija sadržaja u iglu, a zatim isti sadržaj istisne na predmetno stakalce i šalje na bojenje i citološki pregled. Igle za transbronhijalne punkcije su kod fiberbronhoskopa fleksibilne, sa nastavkom za aspiraciju na proksimalnom kraju i prečnikom igle od 0,9mm.

Positivan bronhoskopski nalaz je tumačen na sledeći način:

Direktni tumorski znaci su endoskopski vidljivi tumori (intraluminalni eruptivni rast, kao produkcija iregularnog, abnormalnog tkiva.) i tumorska infiltracija sluznice (lako izdignuta, sitno granulirana, od blede, preko ružičaste do jako crevno obojene, koja redukuje i delom zatvara lumen bronha i na dodir krvari).

Indirektni tumorski znaci su kompresivne stenoze, tj, peribronhijalni tumorski rast (sužen lumen bronha, sa devijacijom, prekidom uzdužnih normalnih nabora sluznice, izbočenja zidova bronha u lumen, široke i/ili zbrisane karine, lumen disajne cevi je više ili manje redukovan, a sluznica može biti normalnih endoskopskih karakteristika, s tim da je bleđa ili lividnija, što je uslovljeno kompresijom na krvne sudove ili stazom).

Nespecifičnim nalazom su protumačena lokalno uočena područja, edematozne i hiperemične sluznice, zbrisanih normalnih karakteristika, koje se uočavaju u odnosu na okolnu zdravu sluznicu, te se endoskopski nalaz ne može tumačiti kao uredan.

Uzorak čini 107 bolesnika (95 muškaraca i 12 žena), prosečne starosti 54,83 godine, koji su ispitivani u periodu 1992-1993.god. Razvrstani su u dve grupe: neoperisani bolesnici (grupa I) procenjeni kao inoperabilni, i operisani bolesnici (grupu II). Transbronhijalna (TBP) je rađena kod 35 bolesnika, od toga kod svih 20 bolesnika u grupi I i kod 15 bolesnika u grupi II.

REZULTATI RADA**1. Analiza tumorskih znakova u odnosu na uzeti uzorak pri bronhoskopiji**

Postoji signifikantna razlika među grupama u pogledu tipa uzetog bioptičkog materijala (TBP) kod endoskopskog nalaza indirektnog tumorskog znaka.

Grupa I: Od ukupno 20 bolesnika u ovoj grupi je kod 17 (85%) TBP dokazan karcinom, kod 1 (5%) bolesnika bronhobiopsijom, a kod 2 (10%) bolesnika kateter biopsijom.

Grupa II: Od ukupno 87 bolesnika kod 64

(73,56%) je pozitivan nalaz bronhobiopsije, u 16 (18,39%) kateter biopsije, a samo u 7 (8,04%) transbronhijalne punkcije.

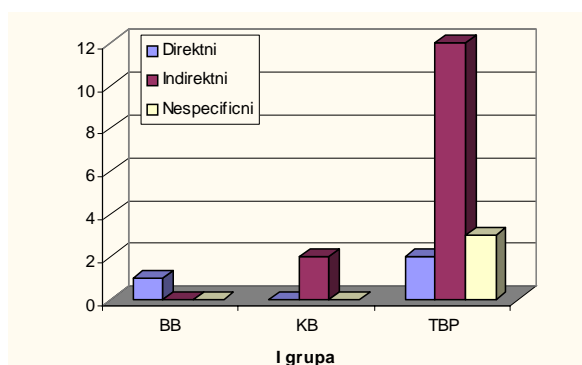
Indirektni tumorski znaci u grupi I su izraženi kod 14 (70%) od 20 bolesnika, a u grupi II kod 21 (24,13%) od 87 bolesnika.

Direktni tumorski znaci su prisutni kod 3 (15%) od 20 bolesnika u grupi I, a u grupi II kod 55 (63,21%).

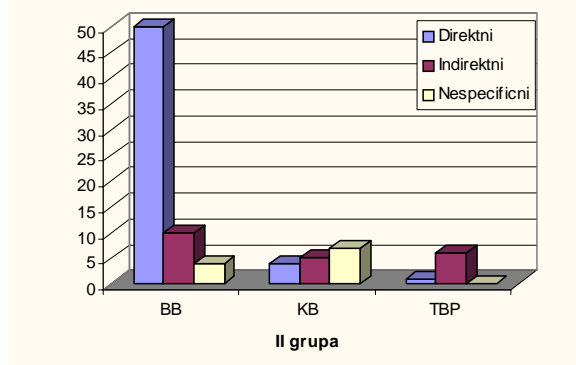
Nespecifični tumorski znaci su prisutni, kao endoskopski nalaz, u grupi I kod 3 (15%) bolesnika, a u grupi II kod 11 (12,64%) bolesnika.

| Tumor.znaci | Grupa I | | | | Grupa II | | | | Ukupno |
|---------------------|--------------|----|-----|--------|--------------|----|-----|--------|--------|
| | Vrsta uzorka | | | | Vrsta uzorka | | | | |
| | BB | KB | TBP | ukupno | BB | KB | TBP | ukupno | |
| Direktni | 1 | 0 | 2 | 3 | 50 | 4 | 1 | 55 | 58 |
| Indirektni | 0 | 2 | 12 | 14 | 10 | 5 | 6 | 21 | 35 |
| Nespecifični | 0 | 0 | 3 | 3 | 4 | 7 | 0 | 11 | 14 |
| Ukupno | 1 | 2 | 17 | 20 | 64 | 16 | 7 | 87 | 107 |

Tabela 1 Tumorski znaci u odnosu na vrstu uzetog uzorka



Grafikon 1 Grafički prikaz vrste bioptičkog materijala kod grupe I $p=0.002$



Grafikon 2 Grafički prikaz vrste bioptičkog materijala kod grupe II $p=0.002$

2. Analiza pozitivnosti transbronhijalne punkcije po grupama

Postoji signifikantna razlika po grupama u pogledu pozitivnosti TBP.

U grupi I je TBP pozitivan kod svih 20 bolesnika. tj. 100%. U ovoj grupi je 71,42% bolesnika imalo kompresivnu stenozu.

U grupi II je pozitivno 8 (53,3%) od urađenih 15 transbronhijalnih punkcija, a u odnosu na ukupno 87 bolesnika u ovoj grupi je to 9,19%.

U grupi II kao endoskopski nalazi dominiraju direktni tumorski znaci u 63,2%, dok su indirektni tumorski znaci zastupljeni sa 24,1%.

| TBP | Grupa I | Grupa II | Ukupno |
|------------------|---------|----------|--------|
| Pozitivna | 20 | 8 | 28 |
| Negativna | 0 | 7 | 7 |
| Ukupno | 20 | 15 | 35 |

Tabela 2 Tabelarni prikaz TBP po grupama

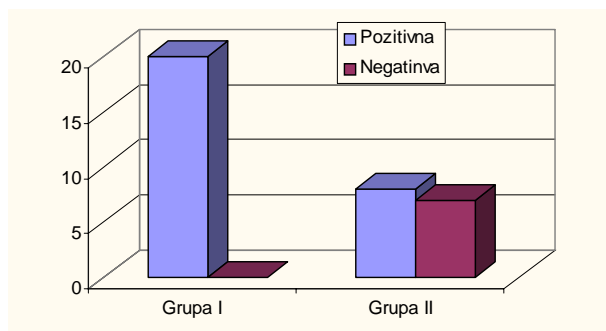
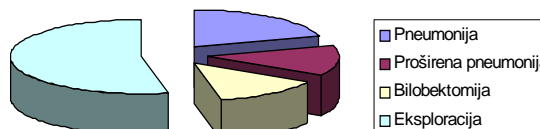
3. Analiza transbronhijalne/traealne punkcije u odnosu na tumorske znake

Od ukupno 35 urađenih TBP kod 28 (80%) bolesnika je pozitivna, a kod 7 (20%) negativna.

TBP je pozitivan kod 20 od ukupno 22 bolesnika koji su imali kompresivnu stenozu, tj. u 90,90%, kojima je urađena TBP.

| TBP | Tumorski znaci | | | Ukupno |
|------------------|----------------|------------|--------------|--------|
| | Direktni | Indirektni | Nespecifični | |
| Pozitivan | 5 | 20 | 3 | 28 |
| Negativan | 3 | 2 | 2 | 7 |
| Ukupno | 8 | 22 | 5 | 35 |

Tabela 3 Tabelarni prikaz TBP sa endoskopskim znacima

Grafikon 3 Grafički prikaz pozitivnih i negativnih TBP po grupama $p=0.0028$ 

Grafikon 4 Grafički prikaz širine operacije kod urađenih TBP u grupi II

| TBP | Širina operacije | | | | Ukupno |
|------------------|------------------|---------------------------|---------------|--------------|--------|
| | Pneumonektomija | Proširena pneumonektomija | Bilobektomija | Eksploracija | |
| Pozitivno | 1 | 2 | 1 | 4 | 8 |
| Negativno | 2 | 0 | 1 | 4 | 7 |
| Ukupno | 3 | 2 | 2 | 8 | 15 |

Tabela 4 Prikaz TBP sa širinom hirurške intervencije u grupi II

Od ukupno urađenih 15 TBP u grupi II, 8 je pozitivno. Kod jednog bolesnika je urađena pneumonektomija, kod 2 proširena pneumonektomija, kod jednog bilobektomija i kod 4 bolesnika eksploracija, tj. od 8 bolesnika sa pozitivnom TBP kod 50% je bilo uspešno hirurško lečenje.

Od 7 bolesnika sa negativnom TBP, u istoj grupi II, kod 2 bolesnika je urađena pneumonektomija, kod jednog bilobektomija, a kod 4 bolesnika eksploracija, tj. kod 57,1% je torakotomija okončana eksploracijom.

DISKUSIJA

Kod bolesnika sa direktnim tumorskim znacima je bronhobiopsija suverena metoda, dok je u grupi bolesnika sa znacima kompresivne stenoze transbronijalna/traealna iglena punkcija metoda izbora za patohistološku i citološku verifikaciju karcinoma. Transbronijalnu/traealnu punkciju treba raditi u preoperativnoj proceni zahvaćenosti limfnih čvorova.

Iako se endoskopski prvenstveno evaluiraju primarni tumori bronhijalnog stabla, Dumon tvrdi da se transtrahealnom punkcijom postiže zadovoljavajuća procena medijastinalne proširenosti kod nemikrocelularnih karcinoma. TBP je principijelno komplementarna sa savremenim radiološkim metodama.^{11,13,14}

Harrow sa sarad. je publikovao rezultate u petogodišnjoj primeni TBP u bronhoskopiji kod 633 pacijenta od 1630 karcinoma bronha. Nalazi pozitivnosti su i u 39% slučajeva, od toga je u 86% punktiran limfni čvor, a u 24% područja sa izmenjenom sluznicom bronhijalnog stabla.^{15,16} Poređenjem citoloških rezultata TBP sa histološkim nalazima ostalih bioptičnih metoda u 109 bolesnika pokazuje odličnu korelaciju, a u 31 (4%) slučajeva je TBP jedini metod postavljanja dijagnoze. TBP je efikasan način procene zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova kod bolesnika sa karcinomom bronha. Primenjuje se rutinski u svakodnevnoj praksi.^{15,16}

Bhat nalazi da je metodom TBP povećana pozitivnost dokazivanja karcinoma kod

submukoznih tumora bronha sa 54% na 72%.¹⁷

Da je TBP jednostavna, sigurna i efikasna metoda ukazuje i Xing ZL.¹⁸ Kod 148 bolesnika sa karcinomom bronha u 32,4% (48 bolesnika) TBP je jedini način dokazivanja karcinoma. Komparirao je TBP sa ostalim bronhoskopskim metodama, kod 11 bolesnika i nalazi pozitivnost kod 70,9%, pozitivnu bronhobiopsiju kod 69,09% a ostale braš tehnike su bile pozitivne u 64,46%.

TBP u kombinaciji sa biopsijom povećava dijagnostičku vrednost na 91,81%, a u kombinaciji i sa perifernom biopsijom na 93,63% te Marel smatra da je metoda TBP dovoljno tačna i korisna u staging-u bolesnika s karcinomom bronha, komparirajući nalaze TBP sa nalazom limfnih nodusa kod 144 operisana bolesnika sa karcinomom bronha.²⁰

ZAKLJUČCI

1. Kod bronhoskopski viđenih direktnih tumorskih znakova metoda izbora pri uzimanju materijala je bronhobiopsija.
2. Kod endoskopski indirektnih tumorskih znakova metoda izbora pri uzimanju materijala je transbronhijalna/trahealna punkcija.
3. Nalaz pozitivne TBP ukazuje na inoperabilitet u 80% slučajeva.
4. TBP je jednostavna, bezopasna, efikasna i dosta pouzdana metoda u verifikaciji proširenosti malignog procesa u limfne čvorove, naročito u N1 i N2.
5. U dijagnostičkom algoritmu je neophodna transtrahealna/bronhijalna punkcija, pri proceni operabilnosti.

LITERATURA:

1. Piliš I. Bronhoskopska sondaža pluća i njene mogućnosti, Doktorska disertacija. Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica, Novi Sad 1973.
2. Žikić T. Korelacija bronhoskopskih aspekata tumora bronha sa patohistološkim nalazima bronhoskopije. Magistarski rad, Novi Sad; 1982.
3. Zavala CD. Flexible fiberoptic bronchoscopy. University Iowa City 1978. godina
4. Piliš I, Apro V, Žikić T, Aleksić N. Negativne bronhoskopije kod endoskopski pozitivnog nalaza u smislu malignoma bronha. Saopštenja 1983; Vol. 23/3-4: 69-73.

5. Collins J. Bronchoscopy Medicine International 1982,21;994-995.
6. Huzly L. Atlas der Bronchoscopie. Stuttgart 1960. Crotton J, Gouglas A: Respiratory diseases 2nd edition London 1975.
7. Žikić T, Apro V, Balaban G, Čanak V. Hemoptysis-indication for bronchography or not?. International Symposium on Bronchology, Novi Sad, 1990 Oct 10-13, str.85.
8. Lukomski G, Shuluntko M. Endoscopic Biopsy in the differential diagnosis of Lung Diseases. Broncho-pneum. Vol, XXVII, 301
9. Ikeda S. Atlas of flexible bronchofiberscopy. Georg Thieme Publishers: Stuttgart 1974.
10. Nakhosteen JA, DC Zavala. Atlas und Lehrbuch der flexibilen Bronchoskopie. Springer: Heidelberg - New York- Tokyo 1983.
11. Nakhosteen AJ. Fiberoptic bronchoscopy in reversible airways disease. Bronchoscopy WCB. The World congress on bronchoscopy, Springer, Heidelberg-New York-Tokyo 1983:102-105.
12. Dumon JF. How can the anatomic mediastinal extension of the tumor be estimated? Endoscopic evaluation. Rev Mal Respir; 1992;9 suppl 4; P R225-7.
13. Dumon JF, Diaz Jaminez JP. Endoscopia respiratoria y laser. Barcelona: Technograf, SA. Arsd Libris, 1991, str.19-34, 22-34.
14. Dumon. Laser bronchoscopy. 2nd International congress on Lung Cancer, Crete, November 9-13, 1996. pp. 33-8
15. Harrow EM, Oldenburg FA Jr, Lingebeftler MS, Smith AM Jr. Transbronchial needle aspiration in clinical practice. A five-year experience. Chest 1989; Dec; 96(6): P 1268-72.
16. Harrow EM, Wang KP. The staging of lung cancer by bronchoscopic transbronchial needle aspiration. Chest Surg Clin N Am. 1996; 6(2): 223-35.
17. Bhat N, Bhagat P, Pearlman Es, Kane G, Figueroa W, Kannan V, Kline TS. Transbronchial needle aspiration biopsy in the diagnosis of pulmonary neoplasms. Diagn Citopathol, 1990, 6(1), p 14-7.
18. Xing ZL. Evaluation of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. Chung-Hua-Chieh-Ho-Ho-Hu-Hsi-Tsa-Chih; 1989 Dec; -12(6): 356-8, 382.
19. Hoffman E, Juenemann A, Pisa G. Ergebnisse beim resezierten Bronchialkarzinom in Abhaengigkeit von Lymphknotenbefall, Karyinomtyp und Tumorlokalisation. Bruns Beiter Klin Chir 1971. 218:518-527
20. Marel M, Melinova L, Potockova L, Stastny B, Ramizl R, Najbrat J. Comparison of the results of transbronchial puncture of the lymph nodes with surgical findings in patients with lung cancer. Cas-Lek-Česk; 1990;129(23); 727-9.



OMOGUĆAVA LI TRANSTORAKALNA IGLENA PUNKCIJA POSTAVLJANJE DEFINITIVNE DIJAGNOZE?

TRANSTHORACIC FINE NEEDLE LUNG ASPIRATES PROVIDING A FINAL DIAGNOSIS - YES OR NO?

Živka Eri, Bojana Cvejin

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U cilju evaluacije (procene) nalaza transtorakalne iglene punkcije (TTIP) analizirali smo desetogodišnji materijal (1985-1995.g.). Od 2517 TTIP bilo je 1405 malignih (1315 karcinoma pluća i 90 metastatskih karcinoma) i 642 benignih (26 tumor-like i 616 inflamatorni) lezija pluća. U analiziranom materijalu bilo je 25 lažno pozitivnih (1,8%) i 2 "prava" lažno negativna nalaza, s specifičnošću od 96,89% i senzitivnošću od 98,86%. Nereprezentativne uzorke nismo uključili u grupu lažno negativnih. TTIP je visoko specifična i senzitivna tehnika u definitivnoj dijagnostici malignih i benignih perifernih lezija pluća.

Ključne reči: neoplazme pluća, plućne bolesti, transtorakalna iglena punkcija

SUMMARY

We have analysed our ten-year experience (over the period 1985-1995) with the purpose of evaluating the findings of fine needle aspirates (TFNA). The review of 2517 TFNA cases disclosed 1405 malignant (1315 carcinomas of pulmonary and 90 of metastatic origin) and 642 benign (26 tumor-like lesions and 616 inflammations) lung lesions. There were 25 false positives (1,8%) and 2 "true" false-negatives, for the specificity of 96,89% and the sensitivity of 98,86%. Non-representative lesion samples we did not consider as false-negatives. TFNA is a highly specific and sensitive technique providing a final diagnosis of malignant and benign peripheral pulmonary lesions.

Key words: lung neoplasms, lung diseases, transthoracic fine needle aspirates

Pneumon, 1996; 34 (1-4):19-22

*Prof. dr Živka Eri, dr Bojana Cvejin, Institute of lung diseases, 21204 Sremska Kamenica,

UVOD

Dijagnostička vrednost transtorakalne iglene punkcije (TTP) je dobro dokumentovana (1-5). Napredak u citološkom iskustvu učinio je TTP efektivnom i pouzdanom dijagnostičkom procedurom za mnoge tumore i specifične benigne lezije pluća. (6)

U cilju da odredimo korisnost TTP citologije u određivanju konačne dijagnoze plućnih lezija prikazali smo naše iskustvo sa ovom tehnikom u desetogodišnjem periodu.

INTRODUCTION

The diagnostic value of transthoracic fine needle aspirates (TFNA) cytology is well documented.(1-5) Advances in cytopathologic experience have made TFNA an effective and reliable diagnostic procedure for many pulmonary neoplasms and specific benign lesions.(6)

In order to determine the utility of TFNA cytology for obtaining the final diagnosis of pulmonary lesions we have reviewed our experience with this technique over a ten-year period.

MATERIJAL I METODE

Analiziran je citološki materijal TTP Instituta za plućne bolesti, Sremska Kamenica, (Jugoslavija) u desetogodišnjem periodu (1985-1995). U ovom periodu radiolozi i pulmolozi su pod radiografijom i kompjuterizovanom tomografijom izveli dve hiljade petstotina i sedamdeset perkutanih punkcija. Materijal aspirata razmazan je na staklene pločice, sušen i bojen MGM metodom. Izuzev specijalnih bojenja za prikazivanje sluzi i nekih mikrobioloških, druge metode nisu vršene. Svi preparati skriningirani su od strane iskusnih citologa i interpretirani od strane patologa. 95,64% aspirata je bilo podobno za citopatološku interpretaciju. Nepodobno za analizu smatrani su oni uzorci u kojim nije bilo ćelija za interpretaciju ili koji su sadržavali samo krv.

Citološke dijagnoze korelirane su sa histološkim nalazima u slučajevima u kojim su uzorci tkiva naknadno dobijeni hirurškom resekcijom. Senzitivnost i specifičnost računata su standardnim metodama. (7)

REZULTATI

U 642 pacijenta (31,3%) dijagnostikovano je benigno oboljenje: u 26 (4%) tumorima-slične lezije a u 616 (96,0%) inflamacija (tabela 1). U ovoj grupi nije bilo lažno pozitivnih dijagnoza (specifičnost=100%).

| DIJAGNOZA | BR. SLUČAJA |
|--------------------------|-------------|
| TUMOR-LIKE LEZIJE | 26 |
| HAMARTOMI | 22 |
| INFLAMATORNI PSEUDOTUMOR | 4 |
| INFLAMACIJA NESPECIFIČNA | 616 |
| SPECIFIČNA* | 527 |
| | 89 |

Tabela 1. Benigne lezije dijagnostikovane pomoću TTP (n=642)

nekrotizirajući sarkoidna granulomatoza

| DIJAGNOZA | BR. SLUČAJA |
|----------------------|-------------|
| ADENOKARCINOM | 680 |
| EPIDERMIDNI KARCINOM | 407 |
| NEKLASIFIKOVANI* | 133 |
| MIKROCELULARNI | 95 |

Tabela 2. Primarni karcinomi pluća dijagnostikovani pomoću TTP (n=1315)

*U potpunosti nekrotični karcinomi, adenoskvamozni i mikrocelularni karcinom
Preostalih 1405 pacijenata (61,7%) imali su

MATERIAL AND METHODS

A retrospective analysis of TFNA performed at the Institute of Pulmonary Diseases, Sremska Kamenica, Yugoslavia over a ten-year period (1985-1995) was carried out. Two thousand five hundred and seventeen percutaneous aspirations were performed by radiologists and pulmonologists during this period using fluoroscopic and computed tomography (CT) guidance. The material from the aspirates was expressed into glass slides which were air dried and stained by MGM's method. With the exception of microbiologic and mucin staining applied in some cases, no additional studies were performed. All slides were screened by experienced cytologists and read by pathologists. 95,64% of the aspirates were considered satisfactory for cytopathologic interpretation. Specimens were regarded as unsatisfactory if no interpretable cells or only blood were present.

The cytological diagnoses were correlated to histology findings when tissue samples were subsequently obtained by surgical resection. The sensitivity and specificity were calculated by standard methods.(7)

RESULTS

There were 642 patients (31,3%) who had a benign diseases: 26 (4,0%) had tumor-like lesions and 616 (96,0%) inflammation (Table 1). There were no false-positive diagnosis (specificity = 100%).

| DIAGNOSIS | Nº OF CASES |
|--------------------------|-------------|
| TUMOR-LIKE LESION | 26 |
| HAMARTOMA | 22 |
| INFLAMMATORY PSEUDOTUMOR | 4 |
| INFLAMMATION | 616 |
| NONSPECIFIC | 527 |
| SPECIFIC* | 89 |

Table 1. Benign lesions diagnosed by TFNA (n=642)

**tuberculosis, wegener granulomatosis, necrotizing sarcoid granulomatosis*

| DIAGNOSIS | Nº OF CASES |
|-----------------------|-------------|
| ADENOCARCINOMA | 680 |
| EPIDERMID CARCINOMA | 407 |
| UNCLASSIFIED* | 133 |
| SMALLA CELL CARCINOMA | 95 |

Table 2. Primary lung carcinoma diagnosed by TFNA (n=1315)

**Totally necrotic carcinomas, adenosquamous and macrocellular carcinomas*

histološki dokazane maligne tumore: u 1314 pacijenata (93,6%) tumor je bio poreklom iz pluća (tabela 2) a u 90 pacijenata (6,4%) metastatski (dojka, ženski genitalni trakt, gastrointestinalni trakt, bubreg itd.). U ovoj grupi bilo je 25 (1,8%) lažno pozitivnih nalaza sa specifičnošću od 96,89%. U pet slučajeva je kazeozna tuberkuloza pogrešno interpretirana kao nekrotični epidermoidni karcinom, u 12 hiperplastične epitelne ćelije kao adenokarcinom i u 8 slučajeva pločaste metaplastične ćelije kao epidermoidni karcinom. U dva slučaja rezultati su bili lažno negativni pa je senzitivnost iznosila 98,86%. U jednom slučaju je mucinozni adenokarcinom sa sarkoid-like reakcijom pogrešno interpretiran kao granulomatozna upala a u drugom nekrotični epidermoidni karcinom kao nekrotična upala.

Izuzev pneumotoraksa u 4 slučaja (2,8%) nije bilo drugih komplikacija u seriji naših pacijenata. TTP je bilo ponovljena u 253 slučaja (18%). U 198/253 ponovljena TTP rezultirala je pozitivnom dijagnozom.

Uopšteno, pacijenti sa malignom dijagnozom podvrgnuti su lobektomiji ili pneumonektomiji. Svi pacijenti sa dijagnozom tumor-like lezije podvrgnuti su ograničenoj hirurškoj proceduri (atipična ili ivična resekcija) ili lobektomiji. Hirurškim procedurama podvrgnuti su i neki pacijenti sa dijagnozom inflamatorne bolesti. Posle adekvatne terapije kod nekih pacijenata postignuto je radiološko poboljšanje.

DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja potvrdili su da je TTP korisna i visoko specifična tehnika čiju senzitivnost ograničava samo pogrešna interpretacija. Uzorci u kojima nema makrofaga ili bronhijalnih ili alveolarnih ćelija nisu reprezentativni za plućne lezije. Mnoge studije neadekvatnost citološkog uzorka smatraju glavnim uzrokom u nemogućnosti postavljanja dijagnoze maligniteta. (6,8) Iako je ovo istina ne slažemo se da je neadekvatnost uzorka faktor koji limitira senzitivnost TTP. Neadekvatne uzorke nismo smatrali lažno negativnima nego nereprezentativnima. Samo pogrešno interpretirane nalaze definisali smo kao "prave" lažno negativne.

Literatura o dijagnostičkoj pouzdanosti TTP pluća saopštava da se nivo pouzdanosti kreće od 75-95% a lažno pozitivni nalazi od 1% ili manje. Naši su nalazi potvrdili ove nivoe pouzdanosti.

U našoj bolnici jedan broj pacijenata sa primarnim karcinomom pluća tretiran je isključivo na osnovu citološke dijagnoze. Šta više, podržavano gledište da morfološka svojstva samih ćelija pružaju bolje informacije o prirodi tumora no

The remaining 1405 patients (61.7%) had histologically proven malignant neoplasms: in 1314 patients (93,6%) the neoplasm was of pulmonary origin (Table 2) and in 90 patients (6,4%) of metastatic one (breast, female genital tract, gastrointestinal tract, kidneys etc.)

In this group there were 25 (1,8%) false-positive findings for the specificity of 96,89. In 5 cases caseous tuberculosis was misinterpreted as necrotic epidermoid carcinoma, in 12 hyperplastic epithelial cells as adenocarcinoma and in 8 squamous metaplastic cells as epidermoid carcinoma.

There were 2 false-negative findings obtained by TFNA for the sensitivity of 98,86%. In one case mucinous adenocarcinoma with sarcoid-like reaction was misinterpreted as granulomatous inflammation and in the other necrotic epidermoid carcinoma as necrotic inflammation.

In our series of patients no other complications except pneumothorax in 4 cases (2,8%) were present.

TFNA was repeated in 253 cases (18%). In 198/253, the repeated TFNA resulted in an accurate positive diagnosis.

Generally, the patients in whom a malignant diagnosis was established, underwent either lobectomy or pneumonectomy. All the patients who had the diagnosis of a tumor-like lesion were submitted to a limited surgical procedure (atypical or wedge resection) or lobectomy. Some of the patients with the diagnosis of an inflammatory disease underwent surgical procedures, too. In the others, a radiological improvement was achieved after the adequate therapy

DISCUSSION

Our series confirmed that TFNA is a highly useful and specific technique with sensitivity limited only by misinterpretation. The samples lacking macrophages or bronchial or alveolar lining cells were not representative of a pulmonary lesion. Many studies have found the inadequacy of a cytological sample is the major cause of the failure in diagnosing a malignancy. (6,8) This is true, but we do not agree that sample inadequacy should be the factor which limitates the sensitivity of TFNA. Inadequate samples were not regarded as false-negatives but as non-representatives. Only misinterpreted aspirates were defined as "true" false-negatives.

The literature on the diagnostic accuracy of TFNA of the lungs reports the accuracy rates of 75-95% and false-positive rates of 1% or less. Our results have generally confirmed these accuracy levels.

By convention, the reference standard for any cytological method has been histology. In our hospital, a lot of patients with primary lung cancers have been treated relying exclusively upon the

što to čini sam histološki materijal. U nekim slučajevima citologija pouzdanije odražava prirodu lezija od pregleda tkiva. Potpuno se slažemo s mišljenjem W.W. Johnsona (9) da TTP preuzme primarno mesto u evaluaciji perifernih plućnih lezija.

cytological diagnosis. Moreover, we also support the approach that morphologic features of cells may themselves provide better information about the true nature of the neoplasm than the histologic material does. In some cases cytology may reflect more accurately the nature of the lesion than the tissue examination. We quite agree with W. W. Johnson (9) in his opinion that TFNA has the potential of becoming the primary tool for evaluating peripheral pulmonary lesions.

LITERATURA

1. Francis D. Transthoracic aspiration biopsy: cytological classification of aspirated malignant tumor cells. *Acta Pathol Microbiol* 1977; 85: 535-8.
2. Francis D. Transthoracic fine-needle aspiration biopsy: a histologically verified material. *Acta Pathol Microbiol* 1977; 85: 230-4.
3. Greenberg SD. Recent advances in pulmonary cytopathology. *Hum Pathol* 1983; 14: 901-12.
4. Sinner WN. Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy. *Cancer* 1979; 43: 1533-40.
5. Fraire AE, Underwood Rd, McLarty JW, Greenberg SD. Conventional respiratory cytology versus fine needle aspiration cytology in the diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1991; 35(4): 358-8.
6. Zakowski MF, Gatscha RM, Zaman MB. Negative predictive value of pulmonary fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1992; 36(3): 283-7.
7. Cappellari JO, Thompson EN, Wallenhaupt SL. Utility of intraoperative fine needle aspiration biopsy in the surgical management of patients with pulmonary masses. *Acta Cytol* 1994; 38(5): 707-10.
8. Cagle PH, Kovach M, Ramzy I. Causes of false results in transthoracic fine needle lung aspirates. *Acta Cytol* 1993; 37(1): 16-20.
9. Johnson WW. Cytologic correlations. In: Dail DH, Hammar SP, eds. *Pulmonary pathology*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1988: 1029-94.



BRONHOSKOPSKI ASPEKTI KARCINOMA BRONHA

BRONCHOSCOPIC ASPECTS OF LUNG CANCER

Gordana Balaban*, Tamara Žikić, Vukašin Čanak,
Branislav Perin, Ivan Kopitović, Aleksandar Mrđen.

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Proučena je grupa od 107 bolesnika, u retrospektivnoj studiji u periodu od 1992-93.god., prosečne starosti od 54 godine (12 žena i 95 muškaraca) sa endoskopski viđenim tumorskim znacima u bronhijalnom stablu i dokazanim nemikrocelularnim karcinomom. Po bronhoskopskom nalazu su direktni tumorski znaci zastupljeni sa 54,2% (od toga tumor u 38,4%, a tumorske infiltracije sluznice u 18,8%), indirektni tumorski znaci, (kompresivne forme), sa 32,7%, a nespecifični endoskopski znaci sa 13,7%. Pri tome su karcinom bronha locirani u glavnim i gornjim lobarnim bronhima (I sprat) u 60,74%, u intermedijalnom i srednjem lobarnom bronhu (II sprat) u 12,14%, a u donjim lobarnim bronhima (III sprat) u 27,10% bolesnika.

Ključne reči: centralni karcinom bronha, bronhoskopija

SUMMARY

The investigation was performed on a group of 107 lung cancer patients retrospectively studied in the period 1992-93. It included 12 females and 95 males at the mean age of 54 years, presented with tumor signs seen in the bronchial tree on endoscopy and a confirmed non-small-cell lung cancer. According to the bronchoscopy finding, direct tumor signs were present in 54.2 % of the patients (of that, the tumor was found in 38.4 % and tumorous infiltrations of the lung mucosa in 18.8 %); indirect tumor signs (compressive forms) were registered in 32.7% of the examined series and nonspecific endoscopic signs in 13.7%. The cancer was localized in the main and upper lobar bronchi (I level) in 60.74% of the patients, in the intermediary and middle lobar bronchus (II level) in 12.14% and in the lower lobar bronchi (III level) in 27.10% of the patients.

Key words: central lung cancer, bronchoscopy

Pneumon, 1996; 34 (1-4):23-29

*Mr sci. med. dr Gordana Balaban, Bronhološko odeljenje, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Karcinom bronha je najučestalije maligno oboljenje. Samo se u SAD godišnje otkrije približno 150000 novih bolesnika sa karcinomom bronha. Postoje indicije da se svakih petnaest

godina duplira broj obolelih. Od karcinoma bronha češće oboljevaju muškarci odmakle životne dobi. Veći broj obolelih u muškoj populaciji se tumači većom zastupljenošću pušača. Poslednjih godina se ovaj odnos pogoršava na štetu žena.^{1,19,20} Radi se o stvarnom povećanju oboljevanja, a ne samo o boljoj dijagnostici.²¹ Povećanje oboljevanja od

karcinoma bronha u ženskoj populaciji se objašnjava povećanim brojem pušača među ženama. U poslednjih deset godina dolazi do pada mortaliteta kod muškaraca za oko 5% u SAD, što je u vezi sa smanjenjem broja pušača čak i za 30% u pomenutom periodu. U ženskoj populaciji raste broj pušača, za 15% je u porastu za ovaj period, što je uslovalo povećan broj karcinoma bronha kod žena. 1. Antipušačka kampanja poslednjih 10 do 20 godina u SAD počinje da daje rezultate u smanjenju broja bolesnika sa karcinomom bronha kod muškaraca, dok, kod žena raste broj obolelih od karcinoma bronha.(1)

U vreme uspostavljanja dijagnoze samo oko 20% bolesnika ima lokalizovnu bolest, oko 25% ima metastaze u regionalnim limfnim žlezdama, a oko 55% ima udaljene metastaze.(25)

CILJ RADA:

Prezentacija bronhoskopskog nalaza sa određivanjem lokalizacije centralnog karcinoma bronha u bronhijalnom stablu i razmatranje operabilnosti kod nemikrocelularnih karcinoma

MATERIJAL I METODE

Proučena je grupa od 107 bolesnika sa bronhoskopski utvrđenim tumorskim rastom u bronhijalnom stablu, a citološki i/ili patohistološki dokazanim nemikrocelularnim karcinomom bronha.

Bronhoskopija je izvođena rigidnim, Friedelovim, bronhoskopom u opštoj anesteziji, ili fleksibilnim fiberoptičkim bronhoskopom Olympus, u lokalnoj anesteziji, a u nekim slučajevima i kombinacijom obe metode.

Ispitanici su na osnovu endoskopskog nalaza razvrstani u tri grupe: direktni, indirektni i nespecifični tumorski znaci. Direktni tumorski znaci se odnose na endoskopski otkrivene tumore svih oblika i tumorsku infiltraciju sluznice bronhijalnog stabla. Indirektnim tumorskim znacima su protumačene kompresije: izbočenja i suženja lumena bronha sa većom ili manjom opstrukcijom lumena, široke i zbrisane karine, uzrokovane peribronhijalnim rastom tumora ili pak uvećanim limfnim čvorovima. Nespecifičnim znacima su protumačene promene u vidu edema i hiperemije sluznice, lokalizovani, i jasno uočljivi u odnosu na zdravu sluznicu.

U odnosu na lokalizaciju karcinoma u bronhijalnom stablu, tj. po "spratnosti", razvrstani su u tri grupe. I sprat čine tumorski procesi u glavnim bronhima i gornjim lobarnim ušćima, II sprat su karcinomi u intermedijalnom i ušću

srednjeg lobarnog bronha, a III sprat su karcinomi u donjim lobarnim bronhima.

Ispitanici su podeljeni u dve grupe: grupu I čini 20 neoperisanih bolesnika, a grupu II 87 operisanih bolesnika.

REZULTATI RADA

1. Odnos endoskopskog nalaza i patohistološkog tipa karcinoma.

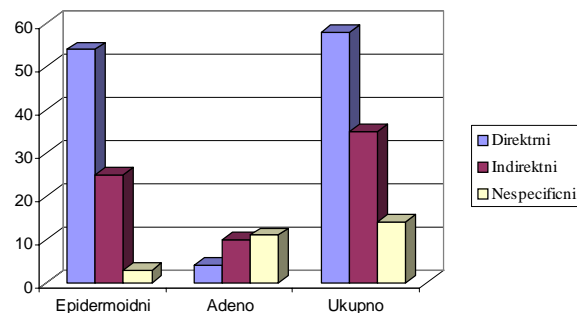
Postoji signifikantna razlika po endoskopskim znacima i tipu karcinoma tako da se epidermoidni karcinom u 65,85% slučajeva bronhoskopski manifestuje direktnim tumorskim znacima, a adenokarcinom u 44% nespecifičnim i u 40% indirektnim tumorskim znacima.

Od ukupno 82 bolesnika sa dokazanim epidermoidnim karcinomom 54 (65,85%) su imale direktne tumorske znake, 25 (30,48%) indirektna, a 3 (3,65%) nespecifične tumorske znake.

Kod 25 bolesnika sa dokazanim adenokarcinomom 4 (16%) je imalo direktne, 10 (40%), indirektna, a 11 (44%) nespecifične tumorske znake.

| Znaci | Epidermoidni | Adeno | Ukupno |
|--------------|--------------|-------|--------|
| Direktni | 54 | 4 | 58 |
| Indirektni | 25 | 10 | 35 |
| Nespecifični | 3 | 11 | 14 |
| Ukupno | 82 | 25 | 107 |

Tabela 1. Tabela prikaz endoskopskih znakova i patohistološkog tipa karcinoma



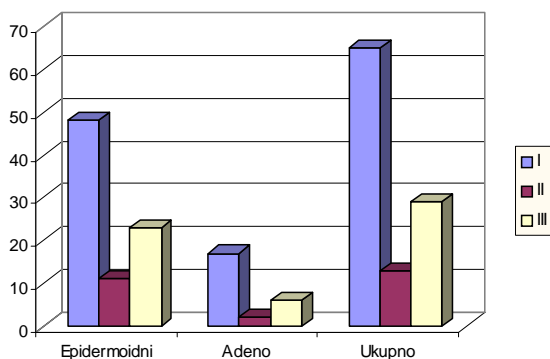
Grafikon 1. Grafički prikaz odnosa endoskopskih nalaza i patohistološkog tipa karcinoma (p<0,01)

2. Analiza lokalizacije karcinoma u bronhijalnom stablu prema spratnosti u odnosu na patohistološki tip karcinoma

Nema značajne razlike po lokalizaciji tumora u visini bronhijalnog stabla i patohistološkog tipa karcinoma.

Od 65 bolesnika sa karcinomom u I spratu, 48 (73,84%) je imalo epidermoidni karcinom, a 17 (26,15%) adenokarcinom.

Karcinom lokalizovan u II spratu je imalo 13 bolesnika (12,14%), a od toga je 11 (84,61%) epidermoidni, a 2 (15,38%) adenokarcinom.



Grafikon 2. Grafički prikaz "spratnost" i i tipa karcinoma

U III spratu je karcinom imalo 29 (27,10%) od ukupno 107 bolesnika, a od toga 23 (79,31%) ima epidermoidni karcinom, a 6 (20,68%) adenokarcinom.

| Spratnost | Epidermoidni | Adeno | Ukupno |
|-----------|--------------|-------|--------|
| I | 48 | 17 | 65 |
| II | 11 | 2 | 13 |
| III | 23 | 6 | 29 |
| Ukupno | 82 | 25 | 107 |

Tabela 2. Tabela prikaz "spratnosti" i patohistološkog tipa karcinoma

3. Analiza lokalizacije karcinoma u bronhijalnom stablu ("spratnost") u odnosu na patohistološki tip karcinoma

Od 65 bolesnika koji su imali karcinom u I spratu, 31 (47,7%) su imali direktne, 26 (40,0%) indirektne, a 8 bolesnika, (12,3%) nespecifične tumorske znake.

Od 13 bolesnika kod kojih je karcinom lociran u II spratu 10 bolesnika (76,9%) je imalo direktne, 3 (23,1%) indirektne, dok bolesnika sa nespecifičnim tumorskim znacima nije bilo.

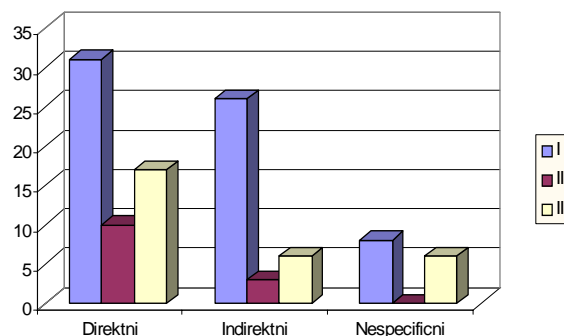
Od 29 bolesnika, kod kojih je karcinom dokazan u III spratu, 17 (58,6%) je imalo direktne, 6 (20,7%) indirektne i 6 (20,7%) nespecifične tumorske znake.

| Spratnost | Tumorski znaci | | | Ukupno |
|-----------|----------------|------------|--------------|--------|
| | Direktni | Indirektni | Nespecifični | |
| I | 31 | 26 | 8 | 65 |
| II | 10 | 3 | 0 | 13 |
| III | 17 | 6 | 6 | 29 |
| Ukupno | 58 | 35 | 14 | 107 |

Tabela 3. Tabela prikaz odnosa tumorskih znakova i spratnosti

4. Analiza širine operacije u odnosu na lokalizaciju tumora (spratnost) u bronhijalnom stablu

Od ukupno 107 ispitanika 20 (18,7%) bolesnika nisu operisani, grupa I, 16 (80,0%) je bilo u I spratu, 2 (10,0%) u II spratu i 2 (10%) u III spratu.



Grafikon 3. Grafički prikaz odnosa "spratnost" i i tumorskih znakova

U grupi II je 87 operisanih bolesnika, od ukupnog uzorka od 107 bolesnika.

Pulmektomija je urađena kod 28 (26,2%) u odnosu na celokupan uzorak, a 32,18% u odnosu na broj operisanih, tj. grupu II). Od 28 bolesnika sa urađenom pulmektomijom, kod 20 (71,4%) je karcinom u I spratu, kod 2 (7,1%) u II, a kod 6 (21,4%) u III spratu.

Proširena pulmektomija je urađena kod 10 (9,3% ukupnih ili 11,49% operisanih) bolesnika. Od toga je u I spratu bilo 8 (80%), u II i III spratu po 1 (10%) bolesnik.

Bilobektomija je urađena kod 3 (2,8% ukupnih ili 3,44% iz grupe II) bolesnika u II spratu.

Lobektomija je urađena kod 17 (15,9% ukupnih ili 19,54% operisanih) bolesnika. Od toga je u I spratu urađen kod 4 (23,5%) bolesnika, u II spratu kod 1 (5,9%), a u III spratu kod 12 (70,6%).

"Sleeve" lobektomija je urađena kod 2 (1,9% ukupnih i 2,29% operisanih) bolesnika u I spratu.

| operacija | Spratnost | | | Ukupno |
|------------------------|-----------|----|-----|--------|
| | I | II | III | |
| Neoperisani | 16 | 2 | 2 | 20 |
| Pulmektomija | 20 | 2 | 6 | 28 |
| Proširena pulmektomija | 8 | 1 | 1 | 10 |
| Bilobektomija | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Lobektomija | 4 | 1 | 12 | 17 |
| "Sleeve" lobektomija | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Eksploracija | 15 | 6 | 6 | 27 |
| Ukupno | 65 | 13 | 29 | 107 |

Tabela 4. Tabela prikaz karcinoma bronha po "spratnost" i u odnosu na širinu urađene operacije

Eksploracija je urađena kod 27 bolesnika (25,2% ukupnih, a 31,03% operisanih, tj. u grupi II.). Od ukupno 27 urađenih eksplorativnih torakotomija u I spratu je bilo 15 (55,6%), a u II i III spratu po 6 (22,2%).

Ukupno je u I spratu operisano 49 (56,3% grupa II), u II spratu 12 (12,64% grupa II), a III spratu 27 (31,03% grupa II) bolesnika.

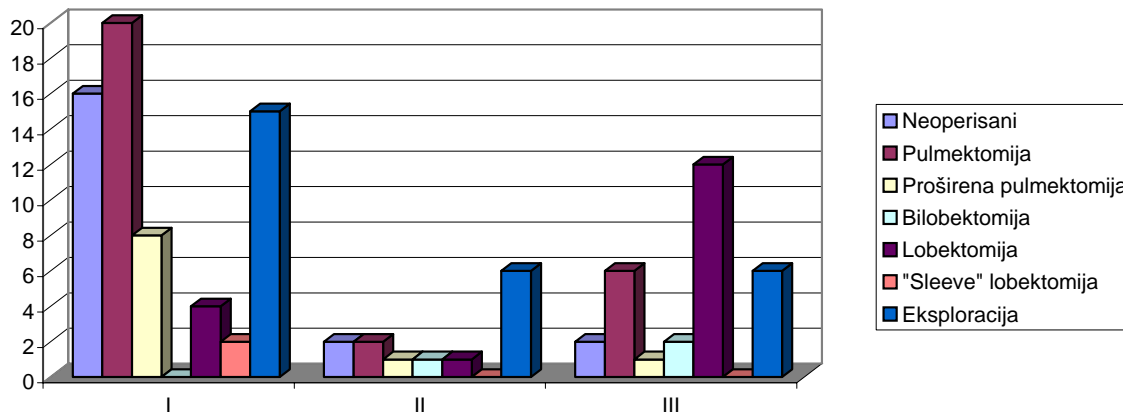
Iznenadjujući je podatak da je kod 6 bolesnika sa endoskopskim nalazom u III spratu, tj. donjim

lobarnim bronhima, urađena eksplorativna torakotomija.

Daljom analizom je nađeno da su četiri bolesnika, od tih šest, imali tumor po proceni hirurga, u IV a dva IIIB stadijum, dok su preoperativno procenjeni kao II i IIIA stadijum.

(33,3%) imao direktne, 1 (33,3%) indirektne, a 1 (33,3%) nespecifične tumorske znake.

Lobektomija je urađena kod 17 (15,88% ukupnih, a 19,54% operisanih) bolesnika. Od toga je 10 (58,8%) bolesnika imalo direktne, 3 (17,6%) indirektne, a 4 (23,52%) nespecifične tumorske znake.



5. Analiza odnosa širine operativnih zahvata prema endoskopskom nalazu, tj. tumorskim znacima

Grupa I: *Direktne* tumorske znake imala su 3 (15 % neoperisanih, a 2,8% svih) bolesnika. *Indirektne* tumorske znake, kompresivnu stenozu, imalo je 14 (70% neoperisanih, a 13,08% svih) bolesnika. *Nespecifične* tumorske znake imalo je 3 (15% neoperisanih, a 2.% svih) bolesnika.

Grupa II: Pulmektomija je urađena kod 28 (26,16% ukupnih ispitanika, a 32,18% operisanih). Od toga je 18 (64,28%) bolesnika imalo direktne, 7 (25%) indirektne, a 3 (10,7%) nespecifične tumorske znake.

Sliv lobektomija je urađena kod 2 (1,86% ukupnih, a 2,29% operisanih) bolesnika i oba bolesnika su imala direktne tumorske znake.

Eksploracija je urađena kod 27 (25,2% ukupnih ispitanika, a 31,03% operisanih) bolesnika. Od toga je 18 (66,6%) bolesnika, imalo direktne, 7 (25,92%) indirektne, a 2 (7,40%) nespecifične tumorske znake.

6. Analiza bolesnika sa eksplorativnom torakotomijom

Odnos endoskopskih znakova i spratnosti

Od 27 bolesnika sa urađenom eksplorativnom torakotomijom 18 (66,6%) je imalo direktne, 7

| Operacije | Endoskopski znaci | | | Ukupno |
|------------------------|-------------------|------------|--------------|--------|
| | Direktni | Indirektni | Nespecifični | |
| Neoperisani | 3 | 14 | 3 | 20 |
| Pulmektomija | 18 | 7 | 3 | 28 |
| Proširena pulmektomija | 6 | 3 | 1 | 10 |
| Bilobektomija | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Lobektomija | 10 | 3 | 4 | 17 |
| Sleeve lobektomija | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Eksploracija | 18 | 7 | 2 | 27 |
| Ukupno | 58 | 35 | 14 | 107 |

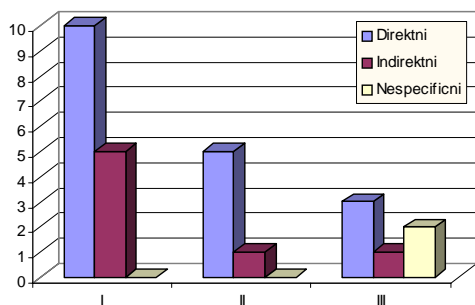
Tabela 5. Tabelarni prikaz širine operacije i endoskopskog nalaza

”Proširena pulmektomija” je urađena kod 10 (9,34% ukupnih, a 11,49% operisanih) bolesnika. Od toga je 6 (60%) bolesnika imalo direktne, 3 (30%) indirektne, a 1 (10%) nespecifične tumorske znake.

Bilobektomija je urađena kod 3 (2,8% ukupnih i 3,44% operisanih) bolesnika. Od toga je 1

(25,92%) indirektne, a 2 (7,40%) nespecifične tumorske znake.

Od 27 eksplorisanih bolesnika, 15 (55,55%) je imalo karcinom u I spratu, 6 (22,22%) u II i 6 (22,22%) u III spratu.



Grafikon 6. Tumorški znaci u odnosu na "spratnost" u bolesnika kod kojih je urađena eksplorativna torakotomija

| Endosk.znaci | Sprat | | | Ukupno |
|---------------|-----------|----------|----------|-----------|
| | I | II | III | |
| Direktni | 10 | 5 | 3 | 18 |
| Indirektni | 5 | 1 | 1 | 7 |
| Nespecifični | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Ukupno | 15 | 6 | 6 | 27 |

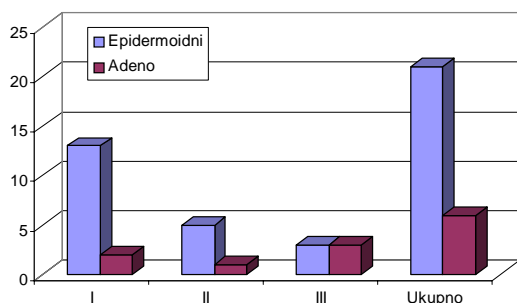
Tabela 6. Prikaz eksplorativne torakotomije sa tumorskim znacima i spratnošću

Odnos "spratnosti" prema tipu karcinoma kod eksplorativnih torakotomija

Od 27 eksplorativnih torakotomija 21 (77,7%) bolesnik je imao epidermoidni karcinom, a od toga je bilo 13 (48,14%) u I spratu, 5 (18,51%) u II, a 3 (11,1%) u III spratu. Od 27 eksplorativnih torakotomija 6 (22,22%) bolesnika je imalo adenokarcinom. Od toga su 2 (7,4%) bolesnika imala adenokarcinom u I spratu, 1 (3,7%) u II spratu, a 3 (11,11%) u III spratu.

| Tip Ca | I | II | III | Ukupno |
|---------------|-----------|----------|----------|-----------|
| Epidermoidni | 13 | 5 | 3 | 21 |
| Adeno | 2 | 1 | 3 | 6 |
| Ukupno | 15 | 6 | 6 | 27 |

Tabela 7. Spratnost



Grafikon 7. Odnos patohistološkog tipa karcinoma i "spratnosti" kod eksplorativnih torakotomija

Dalja analiza eksplorativnih torakotomija:

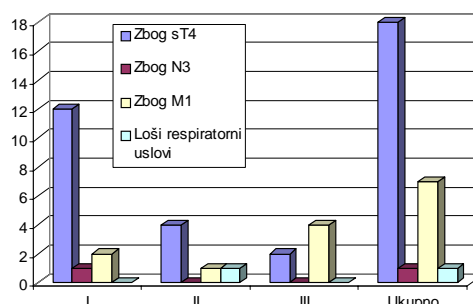
Kod 7 (25,92%) bolesnika su intraoperativno dokazane metastaze, te je operacija okončana eksploracijom. Od tih 7, kod 2 bolesnika je

karcinom bio u I, kod jednog u II, a kod 4 bolesnika u III spratu.

Od ukupno 27, 18 (66,66%) eksplorativnih torakotomija je urađeno zbog intaoperativno procenjene sT4 komponente, urastanja tumora u strukture grudnog koša. Pri tome je 12 bolesnika imalo karcinom u I spratu, 4 u II, a 2 u III spratu.

Kod jednog bolesnika je eksploracija urađena zbog respiratornih uslova koji su operativni zahvat ograničili na lobektomiju, hirurg je procenio da je neophodna pulmektomija, a karcinom je kod tog bolesnika bio u II spratu.

Kod jednog bolesnika je u toku operacije dokazana metastaza u N3 nodusu, te je zahvat okončan eksploracijom.



Grafikon 8. Razlozi zbog kojih je urađena samo eksploracija prilikom torakotomije

| Eksploracija. | I | II | III | Ukupno |
|------------------|-----------|----------|----------|-----------|
| Zbog sT4 | 12 | 4 | 2 | 18 |
| Zbog N3 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Zbog M1 | 2 | 1 | 4 | 7 |
| Loši resp.uslovi | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Ukupno | 15 | 6 | 6 | 27 |

Tabela 8. Tabelarni prikaz eksplorativne torakotomije i "spratnost"

DISKUSIJA

Centralni karcinomi su najčešće lokalizovani u gornjim lobarnim bronhima (1,2,18,19) Buccheri (16) tumore nalazimo češće kao centralne i u gornjim lobarnim bronhima, bez posebne značajnosti u odnosu na stranu

Nemikrocelularni karcinom bronha predstavlja od 80 do 85% svih karcinoma bronha i ima tendenciju centralne lokalizacije. Najčešće je zahvaćen gornji režanj. Epidermoidni karcinomi se u dve trećine slučajeva manifestuju kao centralni, a adenokarcinom je u istom odnosu periferni. (1,15,16,4,17) Ostali autori navode različitu zastupljenost epidermoidnih karcinoma: Žikić(2) u 59,11% slučajeva nalazi epidermoidni, a adenokarcinom kod 8,94%, bolesnika. Kosjerina²² u 66,9% epidermoidni, adenokarcinom kod 27,2%, mikrocelularni 4,4 %, i makrocelularni kod 1,5% slučajeva. Zew(19) nalazi epidermoidne kod

49,68%, adenokarcinome u 19,87%, mikrocelularne u 25,46%, a ostale u 4,96% slučajeva. Čanak.(18) nalazi epidermoidne karcinome u 72,6%, adenokarcinome u 9,4%, mikrocelularni u 15,6% i makrocelularni karcinom u 2,4% slučajaj.

Različitoš dobijenih podataka je uslovljena strogo selektiranom grupom, samo endoskopski uočenih karcinoma, kao i podatkom da u studiju nisu uvršćeni bolesnici sa ostalim tipovima karcinoma.

Podjednaka je zastupljenost centralnih karcinoma po strani lokalizacije, što se slaže sa podacima u literaturi. Radovi Hoffmanna i sar.(23) ukazuju da je lokalizacija u desnom plućnom krilu nepovoljnija za preživljavanje, Shields i saradnici.(26) navode da lokalizacija u desnom plućnom krilu daje bolju prognozu, a autori iz Heidelberga ne nalaze razlike u preživljavanju u odnosu na stranu.(15) U ispitivanom materijalu nalaze veći broj primarnih tumora sa desne strane, što tumače većom masom pluća na toj strani, naročito epidermoidnih i adenokarcinoma, mikrocelularni je nešto češći levo, a makrocelularni je ravnomerno raspoređen. Lokalizacija na levoj strani daje bolje preživljavanje.(15)

Po visini lokalizacije karcinoma u bronhijalnom stablu nalazi se da je najviše karcinoma u I spratu, tj. u glavnim i gornjim lobarnim bronhima, 60,7%, u II spratu, -u intermedijalnom i srednjem lobarnom bronhu- je 12,1%, a u III spratu, donjim lobarnim bronhima, 27,1%. U grupi neoperisanih bolesnika je čak 80% karcinoma u I spratu. Apro (5) nalazi u glavnim bronhima 11,5%, u gornjim lobarnim 42,0%, u intermedijalnom 11,5% i u donjim lobarnim bronhima 34,78% karcinoma.(25. 2,1) Karcinomi u I spratu imaju lošu prognozu zbog bliskog odnosa sa strukturama hilusa kao i velikih krvnih sudova medijastinuma.(5,4,6)

Nema striktno utvrđenih formi tumačenja endoskopskog nalaza, već se autori najčešće deskriptivno izjašnjavaju. Piliš razlikuje sledeći nalaz kod karcinoma bronha: normalan, nespecifične upalne promene, znaci kompresije spolja, znaci izraženih infiltrativnih stenoza i izražene tumorske formacije.(4,2) A. Suolas deli endoskopsku sliku na: pupoljaste forme, praćene hemoragijom ili kompresijom i stenotične forme.(2) A. Huzly endoskopski nalaz karcinoma deli na: endobronhijalno rastući karcinom i muralni (peribronhijalni) karcinom.(11) J. M. Lemoine promene opisuje kao: pupoljaste i stenotične.(2) G. I. Lukomski deli na endobronhijalne i peribronhijalne promene.(8,9) J. Ioannou endoskopski nalaz kod karcinoma bronha deli na

vegetativne forme, infiltrativno-stenozirajuće forme i normalan nalaz.(2)

Apro patološki nalaz razvrstava na infiltrativne, kompresivne i tumorske stenoze u čistim formama i kombinaciju jedne ili više formi.(5,7) Isti autor nalazi da infiltrativne stenoze u blizini bifurkacije, glavnih i gornjih lobarnih ušća imaju lošiju prognozu za hiruršku intervenciju od tumorskih promena na istim nivoima. Kompresivne stenoze, i one udružene sa infiltrativnim ili tumorskim promenama, kao i rigidan levi glavni bronh, imaju krajnje lošu prognozu za uspešnu hiruršku intervenciju, pa ih ne bi trebalo indikovati.(5) Žikić kod karcinoma bronha razlikuje sledeće forme: endofitni endobronhijalni rast tumora, egzofitni endobronhijalni, endofitno egzofitni, peribronhijalni, endofitno peribronhijalni, egzofitno peribronhijalni i endofitno egzofitni peribronhijalni tumorski rast.(2)

Direktni tumorski znaci, u pomenutom ispitivanju, zastupljeni su u oko 2/3 endoskopskih nalaza i imaju bolju prognozu operabilnosti od kompresivnih formi na istom nivou.

Indirektni tumorski znaci -kompresivne forme su u 70% inoperabilni..

Kod epidermoidnog karcinoma su u 65,6% zastupljeni direktni tumorski znaci, a kod adenokarcinoma sa 40% indirektni i 44% nespecifični znaci. Podaci se slažu sa literaturom (5,6,15,18,19) Kompresivni endoskopski znaci u I spratu, glavnim i gornjim lobarnim bronhima, su u dve trećine slučajeva inoperabilni.

ZAKLJUČCI

1. Najčešća lokalizacija centralnih karcinoma bronha je u gornjim lobarnim i glavnim bronhima.
2. Centralni karcinomi bronha su u dve trećine slučajeva, po patohistološkom tipu, epidermoidni.
3. Nema razlike u distribuciji centralnih karcinoma u odnosu na levu i desnu stranu u bronhijalnom stablu.
4. Bronhoskopski se karcinomi bronha u dve trećine slučajeva manifestuju direktnim tumorskim znacima
5. Karcinomi bronha sa endoskopskim znakom kompresivne stenoze, u gornjim lobarnim i glavnim bronhima, su u dve trećine slučajeva neresektabilni i ukazuju na inoperabilitet.
6. Centralni karcinomi bronha su u 44% inoperabilni.
7. Hirurški zahvati se kod centralnih karcinoma u 30% slučajeva završe eksploracijom.

LITERATURA

1. Roth A Jack. Med division of Medical oncology 1989 Albany Medical College, Albany New York. M.B.Saunders company, Philadelphia-London-Toronto- Monreal -Sydney. Tokyo
2. Žikić T. Korelacija bronhoskopskih aspekata tumora bronha sa patohistološkim nalazima bronhoskopije. Magistarski rad, Novi Sad;1982.
3. Piliš I. Bronhoskopska sondaža pluća i njene mogućnosti, Doktorska disertacija. Novi Sad 1973.
4. Piliš I, Apro V, Žikić T, Aleksić N. Negativne bronhoskopije kod endoskopski pozitivnog nalaza u smislu malignoma bronha. Sremska Kamenica Saopštenja 1983; 21, 3-4: 69-73.
5. Apro V, Žikić T, Piliš I. Korelacija endoskopskih aspekata i operabilnost karcinoma bronha. Saopštenja 1985; 23/1-2:67-70.
6. Akaogi E, Ogawa I, Mitsui K, Onizuka M, Ishikawa S, Yamamoto T, Inage Y, Ogata T. Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma
7. Žikić T: Endoskopski nalaz kod centralnih karcinoma bronha. Radovi i rezimeji, XVIII kongres pneumoftiziologa Jugoslavije, Novi Sad, 1987. 192.
8. Lukomski G: Bronhologija. Moskva. 1973.
9. Lukomski G, Shuluntko M. Endoscopical Biopsy in the differential diagnosis of Lung Diseases. Broncho-pneum. Vol, XXVII, 301.
10. Šorli J. Uvod u tehniku fiberbronhoskopije. Golnik, okt. 1984.
11. Huzly L. Atlas der Bronchoskopie. Stuttgart. 1960
12. Žikić T, Čanak V, Balaban G, Apro V. Therapeutic bronchoscopy - endoluminal brachytherapy. International Symposium on Bronchology. Novi Sad Oct.10-13. p 9.
13. Žikić T; Čanak V; Balaban G; Apro V: Therapeutic bronchoscopy-endoluminal brachytherapy. International Symposium on Bronchology. Novi Sad Oct.10-13. srt. 9.
14. Baroš B: Mogućnosti rekonstruktivnih zahvata u hirurgiji benignih i malignih tumora bronhija. Disertacija, Novi Sad, Jugoslavija: Univerzitet Novi Sad 1991.
15. Jašo J. Hirurško lečenje karcinoma bronha, otkrivanje, dijagnostikovanje, rani i kasni rezultati. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Novi Sad, 1991.
16. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS. Diagnostic, morphologic, and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma. Chest,1991; 99(4) :809-14.
17. Leuenberger P. Choice of examination methods in bronchial cancer. Helv Chir Acta; 1990; 56(5): 701-10-
18. Čanak V: Klinički značaj endobronhijalne brahiterapije u lečenju karcinoma bronha. Magistarski rad. Med.fak Novi Sad, 1993.
19. Zew M. Analiza i sudbina pacijenata sa karcinomom bronha. Magistarski rad, Med.fak. Novi Sad, 1991.
20. Kakaš M: Određivanje najznačajnijih karakteristika obolelih od karcinoma bronha u mlađoj životnoj dobi. Magistarski rad, Med.fakultet Novi Sad, 1995.
21. Plaza-Valia P, Franco-Serrano J, Fernandez-Fabrellas E, Torres-Gil V, Cervera-Montes M, Blanquer-Olivas R. Bronchioloalveolar carcinoma in a young woman. An Med int 1996; 13(3): 122-
22. Kosijerina Z. Učestalost metastaza u limfnim čvorovima u zavisnosti od veličine i histološkog tipa karcinoma bronha. Zbornik radova, "Promedika 93", Novosadski Sajam Novi Sad pp 93-101. 1993.
23. Hoffman E, Juenemann A, Pisa G: Ergebnisse beim resezierten Bronchialkarzinom in Abhaengigkeit von Lymphknotenbefall, Karyinomtyp und Tumorlokalisation. Bruns Beitre Klin Chir 1971; 218:518-527
24. Osborne DR, Korobkin M, Ravin Ce,et al: Comparison of plain radiography, conventional tomography, and computed tomography in detecting lymph node metastasis from lung carcinoma. Radiology 1982;142;157-161
25. Harison, J-Minna. Principles of Internal Medicine 13th Edition 8.Disorders of respiratory system.1995. Mc Graw Hill pp227.
26. Shilds TW, Humphrey EW, Mattews M, Eastrige CE, Keehn RJ. Pathological stage grouping of patients with resected carcinoma of the lung J Thorac Cardiovasc Surg 1980.80:400-405



**VREME NEGATIVIZACIJE KOD BOLESNIKA
SA NALAZOM MIKOBakterIJE I RECIDIVI OBOLJENJA
U PERIODU 1971-1993. GODINE**

**THE PATIENTS WITH A POSITIVE MYCOBACTERIUM FINDING
REGISTERED FROM 1971-1993:
NEGATIVIZATION TIME AND RELAPSES**

Borislava Lovodić-Sivčev* Anka Vukelić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK:

Ovaj referat je napravljen na osnovu podataka iz kartoteke, takozvanih pozitivnih bolesnika, koja se u Zavodu za medicinsku mikrobiologiju Instituta čuva kao trajna evidencija. Obraden je period od 23 godina, od 1971. do 1993. godine. Mikobakterije su nađene kod 13.026 bolesnika. Od toga 11.155 (85,64%) su evidentirani kao izlečeni, a 1.871 (14,36%) bolesnika imali su 2 do 24 recidiva. Od 11.155 izlečenih: 33,31% imali su samo po jednu pozitivnu kulturu; 36,32% imali su 2-5 pozitivnih kultura a 30,37% bolesnika imali su više od 5 pozitivnih kultura. Vreme "negativizacije" kod izlečenih bolesnika sa većim brojem pozitivnih kultura bilo je: 68,79% bolesnika "negativiziralo" se za 1 mesec; 19,33% bolesnika "negativiziralo" se sa 2 meseca. Ukupno za dva meseca "negativiziralo" se 88,12% bolesnika. Od 1.871-og bolesnika sa recidivima, 1.270 (67,88%) imali su sojeve osetljive na AT lekove, a 601 (32,12%) bolesnika imali su sojeve rezistentne na jedan i/ili više lekova. Najveći broj relapsa oboljenja, dešavao se posle prve dve godine od izlečenja, kako kod bolesnika sa osetljivim sojevima tako i kod bolesnika sa rezistentnim sojevima. Od 601-og bolesnika sa rezistentnim sojevima, najviše je bilo rezistentnih na jedan lek-43,43%, a od njih je, opet, najviše bio zastupljen INH. Bilo je i 65 bolesnika čije oboljenje je bilo izazvano Atipičnim mikobakterijama. Najveći broj bolesnika imao je za uzročnike *Mycobacterium xenopi* - 32 bolesnika; zatim 28 ih je imalo oboljenje izazvano *Mycobacterium avium*-om a svega 5 bolesnika je za uzročnika oboljenja imalo *Mycobacterium kansasii*. Starost bolesnika sa izlečenom tuberkulozom nije bila računata, ali bolesnici sa recidivima su bili najbrojniji u 5-oj dekadi života, što potvrđuje da je to oboljenje starije životne dobi.

Ključne reči: nalaženje mikobakterija u bolesničkom materijalu, vreme negativizacije i relapsi

SUMMARY

The article compiles the file-data of patients having a positive mycobacterium finding. That have been kept at the Microbiology Department as a permanent evidence. A twenty-three-year -period (from 1971 to 1993) has been included into the analysis. Mycobacteria were registered in 13,026 patients; of them, 11,155 (85.64 %) WERE CURED, while the remaining 1,871 (14.36 %) had relapses, ranging in number from 2 to 24. Among THE CURED (11,155 pts), 33.31 % had an only one positive culture; the number of positive cultures ranged from 2 to 5 in 36.32 % of the patients, while 30.37 % had more than 5 positive cultures. Among the cured patients with a number of positive culture findings, the negativization time was 1 month in 68.79 % of the patients and 19.33 % achieved negativization in 2 months; in total, a two-month negativization was achieved in 88.12 % of the cured patients. In the group of 1,871 patients with relapses, there were 1,270 (67.88 %) who had AT sensitive strains and 601 (32.12 %) had strains resistant to one and/or more AT drugs. The majority of relapses occurred two years after curing..

regardless the sensitive or the resistant strains were involved. The majority of 601 patients with resistant strains - 43.43 % had strains resistant to one drug only, most frequently to INH. There were 65 patients in whom the disease was induced by atypical mycobacteria. The majority of them had *Mycobacterium xenopi* for an agent of the disease - 32 patients; in 28 patients the disease was caused by *Mycobacterium avium* and in 5 patients it was *Mycobacterium kansasii*. The age of patients with CURED tuberculosis wasn't registered, but the majority of patients with relapses were in their fifties. So, it is the disease of the older age.

Key words: *Mycobacterium* findings, negativization time, relapses

Pneumon, 1996; 34 (1-4):31-40

*Prim. dr Borislava Lovodić-Sivčev, načelnik Zavoda za medicinsku mikrobiologiju, Institut za plućne bolesti
21204 Sremska Kamenica

(rad preuzet iz Pneumona vol. 33; reprinted from Pneumon 33)

UVOD

Tuberkulozom je inficirana jedna trećina čovečanstva, oko osam miliona novih slučajeva oboljenja evidentira se godišnje, tri miliona ljudi umire a 99% slučajeva sa fatalnim ishodom pripada zemljama u razvoju; 95% infekcija, oboljevanja i smrti, je u tzv. siromašnom delu sveta.

Svaki direktno pozitivan bolesnik zarazi u kontaktu deset zdravih osoba. Ovako veliki rezervoar inficiranih osoba, obezbeđuje da tuberkuloza bude stalno prisutan problem. Bez lečenja aktivnog oboljenja 25% pacijenata umire za dve godine, 50% umire za 5 godina a u preostalih 25% slučajeva dolazi do samoizlečenja.

Njihova imunološka odbrana je sposobna da savlada mikroorganizme koji se nalaze u telu i da ih učini inaktivnim, ali preostalih 25% postaju izvor buduće infekcije za okolinu i širu zajednicu.(1)

Mikobakterije imaju sposobnost da perzistiraju godinama ili čak doživotno, u organizmu jednom inficirane osobe. Njihovo prisustvo podstiče stalno imunološko "sećanje" a sa druge strane, taj veliki broj inficiranih ljudi, stalni je podsticajni izvor brzom širenju infekcije u populaciji u slučaju reaktiviranja oboljenja. Tako se lanac tuberkuloze ne prekida. Razna imunodeficitarna stanja i proratne bolesti koje slabe odbranu organizma kao i migracije stanovništva, čine problem stalno prisutnim. Tuberkuloza je bila i ostala "bela kuga" čovečanstva.

Dijagnoza se postavlja: kliničkom slikom, radiološkim nalazom i nalaženjem mikobakterija. Nalaženje mikobakterija u materijalu potvrđuje potrebu tretmana, ali potvrda kulturom uvek mora da postoji radi krajnje identifikacije i ispitivanja osetljivosti na antituberkulotike.

Za većinu pionirskih lečenju tuberkuloze svet duguje zahvalnost Indiji (ispitivanja sprovedena u

Posebnu grupu predstavljali su bolesnici čije oboljenje se ponavljalo jednom i/ili više puta.

Bangalore-u i Madras-u). Ovim ispitivanjima bakteriologiji je dat najviši značaj u postavljanju dijagnoze i kontroli lečenja tuberkuloze.(2)

MATERIJAL I METODE:

Referat je napravljen na osnovu podataka iz kartoteke "pozitivnih" bolesnika Zavoda za medicinsku mikrobiologiju Instituta, bez podataka o simptomima bolesti, kliničkoj slici, radiološkom nalazu na plućima, opštem stanju bolesnika, kao i bez podataka o tome kako su bolesnici lečeni.

Najveći broj bolesničkog materijala su sputumi i uzorci poreklom iz plućnoga tkiva. Sem u sputumu, mikobakterije su nalažene i u promenama drugih organa. Podaci o nalaženju mikobakterija u urinu i istovremeno u urinu i sputuma, nisu ovde prikazani jer je kompletan rad o 13-to godišnjem nalaženju mikobakterija u toj vrsti materijala dat u jednom ranijem radu istih autora.(3)

Od podataka o bolesniku koji je bolovao od tuberkuloze, mogli smo znati samo:

- koliko pozitivnih kultura je bolesnik imao u epizodi oboljenja
- koliko dugo je izlučivao bacile - izraženo u mesecima
- da li je došlo do izlečenja ili je bolest recidivirala
- kakva je bila osetljivost mikobakterija na antituberkulotike.

Da bi došli do ovakvih podataka, pregledana je cela kartoteka bolesnika sa pozitivnim nalazima. Ovi podaci čuvaju se kao trajna evidencija od početka rada naše ustanove.

Bolesnike koji su tokom lečenja prestali da izlučuju bacile i posle toga nisu više bili pozitivni-smatrali smo *izlečenim*. Kod ovih bolesnika beležen je samo broj pozitivnih kultura i vreme kada je bolesnik prestao da izlučuje bacile. U periodu 1971-1993. godine. Nisu beleženi: rezultati testa osetljivosti na antituberkulotike, jer je terapija smatrana uspešnom, kao ni podaci o starosti ovih, izlečenih, bolesnika.

Recidivom oboljenja se smatra izlečeni pozitivan bolesnik koji je posle 6 meseci ili duže

posle izlječenja ponovo počeo da izlučuje bacile. Kod ovih bolesnika je beležen broj recidiva, razmaci u kojim su se oni ponavljali, starost bolesnika - računajući od prve epizode bolesti, kao i testovi osetljivosti na antituberkulotike. Evidentiranje broja recidiva je izlazilo iz okvira naznačenih godina ispitivanja, jer su mnogi od bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem bili pozitivni i pre 1971, a neki od njih i posle 1993. godine. Svi ovi rezultati svedeni su u grupe.

REZULTATI:

Rezultati rada prikazani su na 17 tabela i na jednom grafikonu. Ukupno je bilo 13.026 bolesnika. Od toga 11.155 (85,64%) su smatrani izlečenim, jer su imali samo po jednu epizodu bolesti, dok su 1.871 (14,36%) bili bolesnici sa recidivima (Tabela: 1.).

| Bolesnika: | Broj | % |
|---------------|--------|---------|
| izlečeni | 11.155 | (85.64) |
| sa recidivima | 1.871 | (14.36) |
| SVEGA: | 13.026 | (100%) |

Tabela 1. Bolesnici sa nalazom *M. tuberculosis* u periodu 1971-1993. godine

| Broj pozitivnih kultura | Bolesnici | |
|-------------------------|-----------|--------|
| | broj | % |
| 1 | 3.716 | 33.31% |
| 2-5 | 4.051 | 36.32% |
| >5 | 3.388 | 30.37% |
| SVEGA: | 11.155 | 100% |

Tabela 3. Bolesnici sa nalazom *M. tuberculosis*-izlečeni

Izlečeni bolesnici, njih 11.155, prikazani su tabelarno. Četiri prve kolone obuhvataju period od po pet godina, a peta kolona period od tri godine. U prvih pet godina analiziranog materijala, 1971-1975. godine, bio je 3.671 bolesnik. Svaki narednih pet godina broj bolesnika je opadao, pa je 1976-1980. godine bio 2.691 bolesnik; 1981-1985. bilo je 2.017 bolesnika; 1986-1990. bilo je 1.849 bolesnika a u trogodišnjem periodu od 1991-1993 godine je bilo 927 bolesnika (Tabela:4.).

Od ukupno 7.439 bolesnika sa više pozitivnih kultura, najveći broj je postao negativan posle mesec dana, to je 5.117 (68,79%).

Posle dva meseca broj bolesnika koji su postali negativni bio je 1.438 (19,33%); posle tri meseca taj broj je 558 (7,50%); posle četiri meseca 195 (2,62%) a za pet i/ili više meseci takvih bolesnika je bilo 131 (1,76%), (Tabela: 5.).

| Broj pozitivnih kultura | izolati Mikobakterija po godinama | | | | | SVEGA: | |
|-------------------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|
| | 1971-75 | 1976-80 | 1981-85 | 1986-90 | 1991-93* | broj | % |
| 1 | 1.354 | 961 | 587 | 517 | 297 | 3.716 | 33.31 |
| 2-5 | 1.484 | 1.116 | 642 | 574 | 235 | 4.051 | 36.32 |
| >5 | <u>833</u> | <u>614</u> | <u>788</u> | <u>758</u> | <u>395</u> | <u>3.388</u> | <u>30.37</u> |
| | 3.671 | 2.691 | 2.017 | 1.849 | 927 | 11.155 | 100 |
| UKUPNO: | 11.155 | | | | | | |

Tabela 4. Bolesnici sa nalazom *M. tuberculosis*. Grupe po godinama,-izlečeni

* - obuhvata period od 3 godine

Od 11.155 izlečenih, 3.716 (33,31%) bili su bolesnici sa samo jednom pozitivnom kulturom a 7.439 (66,69%) bilo je sa nalazom većim od jedne pozitivne kulture (Tabela:2.).

| Broj pozitivnih kultura | Bolesnici broj | % |
|-------------------------|----------------|--------|
| 1 | 3.716 | 33.31% |
| >1 | 7.439 | 66.69% |
| SVEGA: | 11.155 | 100% |

Tabela 2. Bolesnici sa nalazom *M. tuberculosis*-izlečeni 1971-1993.god.

Od 11.155 bolesnika, samo po jednu pozitivnu kulturu imali su 3.716 (33,31%); dve do pet pozitivnih kultura imao je 4.051 (36,32%) a više od 5 pozitivnih kultura imalo je 3.388 (30,37%) bolesnika (Tabela:3.).

| Negativizacije za meseci | Bolesnici sa > 1 pozitivne kulture broj | |
|--------------------------|---|---------|
| | broj | % |
| 1 | * 5.117 | (68,79) |
| 2 | 1.438 | (19.33) |
| 3 | 558 | (7.50) |
| 4 | 195 | (2.62) |
| ≥5 | 131 | (1.76) |
| SVEGA: | 7.439 | (100) |

Tabela 5. Vreme negativizacije u bolesnika sa većim brojem pozitivnih kultura *M. tuberculosis*-izlečeni

Od ukupno 1.871-og bolesnika, sojevi u 1.270 (67,88%) bili su osetljivi na antituberkulotike, dok su kod 601-og bolesnika (32,12%) sojevi *Mycobacterium tuberculosis* bili rezistentni na AT lekove (Tabela:6.).

| Osetljivost sojeva na ATL | Bolesnici | |
|------------------------------|-----------|---------|
| | broj | % |
| S : | 1.270 | (67.88) |
| R : | 601 | (32.12) |
| UKUPNO: | 1.871 | (100) |

Tabela 6. Bolesnici sa recidivima oboljenja

Od 1.270 bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem, najviše ih je imalo dve epizode bolesti-774 (60.94%); tri epizode bolesti imala su 266 (20,94%) bolesnika a četiri epizode imao je 121 (9,53%) bolesnika. Najveća učestalost po broju i procentu bila je kod ove tri grupe, pa tako bolesnici sa dve, tri i četiri epizode oboljenja čine 91,41%. Od pet pa čak do dvadeset epizoda oboljevanja imao je manji broj bolesnika, samo 8,59% (Tabela:7.).

| Broj epizoda oboljenja | Bolesnici | | |
|---------------------------|-----------|-------|----------|
| | broj | % | |
| 2 epizode | *774 | 60.94 | } 91.41% |
| 3 epizode | 266 | 20.94 | |
| 4 epizode | 121 | 9.53 | |
| 5 epizode | 57 | | } 8.59% |
| 6 epizode | 16 | | |
| 7 epizode | 15 | | |
| 8 epizode | 8 | | |
| 9 epizode | 5 | | |
| 10 - 20 epizoda | 8 | | |
| SVEGA: | 1.270 | 100% | |

Tabela 7. Recidivi oboljenja kod bolesnika izazvani sojevima osetljivim na ATL

Recidivi kod bolesnika sa osetljivim sojevima mikobakterija i broj epizoda doveden je u korelaciju sa brojem pozitivnosti po bolesniku. Broj bolesnika pomnožen sa brojem epizoda oboljevanja kod svakoga od njih, daje broj koji pokazuje koliko puta je bolesnik sa recidivirajućim oboljenjem bio pozitivan. Raspored kolona je isti kao i u prethodnoj tabeli. Svaki recidiv računamo kao novi izvor infekcije, pa tako za isti broj bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem dobijamo veći broj pozitivnosti što znači, veći broj kao mogući izvor zaraze. 1.270 bolesnika sa recidivima, bili su pozitivni 3.545 puta u toku ponavljanih epizoda oboljevanja (Tabela:8.).

| Broj epizoda | bolesnici | bolesnici x pozitivni |
|--------------|-----------|-----------------------|
| 2 | 774 | 1.548 |
| 3 | 266 | 798 |
| 4 | 121 | 484 |
| 5 | 57 | 285 |
| 6 | 16 | 96 |

| | | |
|---------|--------------|--------------------------------|
| 7 | 15 | 105 |
| 8 | 8 | 64 |
| 9 | 5 | 45 |
| 10-20 | 8 (x15) s.v. | 120 |
| broj | 1.270 | 3.545 x pozitivni bolesnici |
| UKUPNO: | | |
| % | (100%) | (279%) |

Tabela 8. Recidivi u bolesnika sa OSETLJIVIM sojevima na ATL broj epizoda u korelaciji sa brojem pozitivnosti po bolesniku

Od ukupno 601-og bolesnika sa rezistentnim sojevima mikobakterija, najveći broj je imao dve epizode bolesti - 195 (32,45%); tri epizode imalo je 118 (19,63%) bolesnika, a dalje imamo opadajući broj bolesnika sa rastućim brojem ponavljanih epizoda bolesti.

Od dve do pet epizoda recidivirajućeg oboljenja imalo je 77,87% od ukupno 601-og bolesnika.

Od šest pa čak do dvadeset četiri epizode recidivirajućeg oboljenja po bolesniku uzrokovano rezistentnim sojevima mikobakterija, imalo je 22,13% bolesnika (Tabela:9.).

| Broj epizoda oboljenja | Bolesnici | | |
|---------------------------|-----------|-------|----------|
| | broj | % | |
| 2 epizode | 195 | 32.45 | } 77.87% |
| 3 epizode | 118 | 19.63 | |
| 4 epizode | 91 | 15.14 | |
| 5 epizode | 64 | 10.65 | } 22.13% |
| 6 epizode | 33 | | |
| 7 epizode | 38 | | |
| 8 epizode | 11 | | |
| 9 epizode | 19 | | |
| 10 epizoda | 9 | | |
| 11 - 24 epizoda | 23 | | |
| SVEGA: | 601 | 100% | |

Tabela 9. Recidivi oboljenja u bolesnika izazvani sojevima rezistentnim na ATL

Kod recidivirajućih oboljevanja sa rezistentnim sojevima, broj epizoda doveden je u korelaciju sa brojem pozitivnosti po bolesniku. U zbirnom broju 601 bolesnik - pomnožen sa brojem epizoda, dokazuje da su ovi bili zarazni za okolinu čak 2.540 puta (Tabela:10.).

| Broj epizoda | bolesnici | bolesnici x pozitivni |
|--------------|-----------|-----------------------|
| 2 | 195 | 390 |
| 3 | 118 | 354 |
| 4 | 91 | 364 |
| 5 | 64 | 320 |
| 6 | 33 | 198 |
| 7 | 38 | 266 |
| 8 | 11 | 88 |

| | | |
|---------|---------------|-----------|
| 9 | 19 | 171 |
| 10 | 9 | 90 |
| 11-24 | 23 (x13) s.v. | 299 |
| broj | 601 bolesnika | 2.540 x |
| | | pozitivni |
| UKUPNO: | | |
| % | (100%) | (423%) |

Tabela 10. Recidivi kod bolesnika sa REZISTENTNIM sojevima na ATL-broj epizoda u korelaciji sa brojem pozitivnosti po bolesniku

Na Tabeli: 11. prikazani su svi bolesnici sa recidivima oboljenja i koliko puta su oni bili pozitivni, odnosno zarazni za okolinu. 1.871 bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem, bili su zarazni za okolinu 6.085 puta.

| | | |
|---------------------------|----------------|------------------------------------|
| Osetljivost sojeva na ATL | Broj bolesnika | Broj epizoda i bolesti u bolesnika |
| S | 1.270 | 3.545 |
| R | 601 | 2.540 |
| broj | 1.871 | 6.085 |
| UKUPNO: | | |
| % | (100%) | (325%) |

Tabela 11. Bolesnici sa recidivima oboljenja. Broj oboljevanja po bolesniku

Na Tabeli: 12. su prikazani recidivi kod bolesnika sa dve epizode pozitivnosti izazvane sojevima osetljivim na lekove. Od 774 bolesnika sa dve epizode oboljenja, 325 (41,99%) su imali recidiv posle jedne godine, a 110 (14,21%) imali su recidiv posle dve godine.

Recidivi posle jedne i dve godine čine u zbiru čak 56,2%. Ovako veliki procenat recidiva u kratkom vremenu od jedne i dve godine posle završenog tretmana i izlečenja navodi na razmišljanje o mogućoj grešci u tretmanu ovih bolesnika.

I kod bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem izazvanim rezistentnim sojevima, grupa bolesnika sa dve epizode pozitivnosti je najbrojnija. Od 195 bolesnika recidiv je imalo 88 (45,13%) posle jedne godine. I ovaj broj i procenat može da navede na razmišljanje o mogućoj grešci u tretmanu (Tabela:13.).

| | | | |
|---------------|-----------|--------|---------|
| Recidiv posle | Bolesnici | | |
| | broj | % | |
| 1 godina | 325 | 41,99% | } 56.2% |
| 2 godine | 110 | 14,21% | |
| 3 godine | 77 | | } 43.8% |
| 4 godine | 42 | | |
| 5 godina | 46 | | |
| 6 godina | 39 | | |
| 7 godina | 24 | | |

| | | |
|---------------------|-------|------|
| 8 godina | 30 | |
| 9 godina | 16 | |
| 10 godina | 38 | |
| 11-20 godina | 27 | |
| SVEGA sa 2 epizode: | 774 * | 100% |

Tabela 12. Vreme recidiva oboljenja kod bolesnika sa dve epizode pozitivnosti. Bolesnici sa OSETLJIVIM sojevima na ATL

| | | |
|----------------|-----------|-------|
| Recidiv posle | Bolesnici | |
| | broj | % |
| 1 godina | 88 * | 45.13 |
| 2 godine | 28 | 14.36 |
| 3 godine | 26 | 13.33 |
| 4 do 30 godina | 53 | 27.18 |
| SVEGA: | 195 * | 100 |

Tabela 13. Vreme recidiva oboljenja kod bolesnika sa dve epizode pozitivnosti sa REZISTENTNIM sojevima

Veoma je važno na koje i na koliko antituberkulotika postoji rezistencija. Od ukupno 601-og bolesnika, najviše ih je bilo sa rezistentnim sojevima na jedan lek: 261 (43,43%); na dva leka 150 (24,96%), 114 (18,97%) imali su rezistentne sojeve na tri leka; broj bolesnika sa rezistentnim sojevima na četiri, pet i šest lekova bio je znatno manji (Tabela:14.).

| | | |
|--------------------|-----------|-------|
| Rezistentni na ATL | Bolesnici | |
| | broj | % |
| na 1 lek | 261 | 43.43 |
| na 2 leka | 150 | 24.96 |
| na 3 leka | 114 | 18.97 |
| na 4 leka | 51 | 8.48 |
| na 5 lekova | 20 | 3.33 |
| na 6 lekova | 5 | 0.83 |
| UKUPNO: | 601 | 100 |

Tabela 14. Bolesnici sa recidivirajućim oboljenjem čiji su sojevi bili sa izmenjenom osetljivošću na AT-lekove

Na Tabeli: 15. detaljno se prikazuju lekovi i kombinacije lekova na koje su bili rezistentni sojevi bolesnika sa recidivima.

| | | |
|-------------------------------|------------|----------|
| Rezistentni sojevi | Bolesnici | |
| | Broj | % |
| <u>rezistentni na 1 lek:</u> | | |
| SM | 48 * | (7.44%) |
| INH | 204 * | (33.94%) |
| PAS | 1 | |
| 1314-Th | 1 | |
| RMP | 4 | |
| EMP | 3 | |
| | 261 | |
| <u>rezistentni na 2 leka:</u> | | |
| SM+INH | 57 * | (9.48%) |
| SM + PAS | 3 | |

| | | |
|---------------------------------|------------|---------|
| SM + RMP | 1 | |
| INH + PAS | 11 | |
| INH + 1314-Th | 35 * | (5.82%) |
| INH + RMP | 22 * | (3.66%) |
| INH + EMB | 17 | |
| PAS + EMB | 1 | |
| 1314-Th + EMB | 1 | |
| RMP + EMB | 2 | |
| | 150 | |
| <u>rezistentni na 3 leka:</u> | | |
| SM+INH+PAS | 27 * | (4.49%) |
| SM+INH+1314-Th | 15 | |
| SM+INH+RMP | 20 | |
| SM+INH+EMB | 6 | |
| SM+PAS+1314-Th | 1 | |
| SM+RMP+EMB | 1 | |
| INH+PAS+1314-Th | 5 | |
| INH+PAS+RMP | 4 | |
| INH+PAS+EMB | 4 | |
| INH+1314-Th+RMP | 3 | |
| INH+1314-Th+EMB | 3 | |
| INH+RMP+EMB | 24 * | (3.99%) |
| PAS+1314-Th+RMP | 1 | |
| | 114 | |
| <u>rezistentni na 4 leka:</u> | | |
| SM+INH+PAS+1314-Th | 5 | |
| SM+INH+PAS+RMP | 2 | |
| SM+INH+1314-Th+RMP | 3 | |
| SM+INH+1314-Th+EMB | 6 | |
| SM+INH+RMP+EMB | 24 * | (3.99%) |
| INH+PAS+1314-Th+RMP | 1 | |
| INH+PAS+RMP+EMB | 3 | |
| INH+1314-Th+RMP+EMB | 7 | |
| | 51 | |
| <u>rezistentni na 5 lekova:</u> | | |
| SM+INH+PAS+1314-Th+RMP | 1 | |
| SM+INH+PAS+1314-Th+EMB | 5 | |
| SM+INH+PAS+RMP+EMB | 8 * | (1.33%) |
| SM+INH+1314-Th+RMP+EMB | 3 | |
| INH+PAS+1314-Th+RMP+EMB | 3 | |
| | 20 | |
| <u>rezistentni na 6 lekova:</u> | | |
| SM+INH+PAS+1314-Th+RMP+EMB | 5 | |
| | 5 | |
| UKUPNO bolesnika sa R sojevima | 601 | (100%) |

Tabela 15. Bolesnici sa recidivirajućim oboljenjem čiji su sojevi bili sa izmenjenom osetljivošću na AT-lekove

- Rezistentni na jedan lek: od 261 bolesnika sa sojevima rezistentnim na jedan lek najviše je bila zastupljena rezistencija na INH - u 204 (33,94%); 48 (7,99%) bolesnika imali su sojeve rezistentne na SM.

- Rezistenciju na dva leka istovremeno u različitim kombinacijama, imalo je 150 bolesnika. Najviše bolesnika imalo je rezistentne sojeve na SM+INH- 57 (9,48%); druga grupa od 22 (3,66%) bolesnika imali su rezistentne sojeve na INH+RMP.

Rezistencija na INH+1314-Th nađena je kod 35 (5,82%) bolesnika.

- Rezistentne sojeve na tri leka u različitim kombinacijama, imalo je 114 bolesnika. Najveći broj i procenat bolesnika su bili rezistentni na kombinaciju: SM+INH+PAS - 27 (4,49%) bolesnika. Ovo su bili iseletirani sojevi iz vremena kada je ova kombinacija lekova bila najčešće primenjivana u lečenju.

Daleko najnepovoljniju kombinaciju rezistencije na tri leka imala je grupa od 24 (3,99%) bolesnika čiji su sojevi bili rezistentni na INH+RMP+EMB.

- Rezistenciju na četiri leka u različitim kombinacijama imali su sojevi kod 51-og bolesnika. Sudbina ovih bolesnika je bila sa nezavidnom prognozom. Najbrojnija je bila kombinacija rezistencije na: SM+ INH+ RMP+ EMB i takvih bolesnika je bilo 24 (3,99%).

- Bolesnika čiji su sojevi bili rezistentni na pet lekova u različitim kombinacijama, bilo je 20.

- Najzad 5 bolesnika su imali sojeve rezistentne na svih šest lekova. I njihova bolest je u toj fazi morala imati tok kao u terminalnim slučajevima pre pronalaska antituberkulotika.

Bilo je bolesnika kod kojih su mikobakterije sem iz sputuma, iskultivisane i iz drugih vrsta materijala.

Ovakvih bolesnika je bilo 111 a od ovog malog broja, najviše su bili zastupljeni izolati iz limfnih žlezda vrata i aksile, kao i izolati koštano-zglobnog porekla, što je označeno zvezdicom u tabeli (Tabela:16.).

| Vrsta materijala | Broj bolesnika |
|-------------------------------------|----------------|
| - limfne žlezde vrata/aksile | 27* |
| - limfna žlezda vrata i sputum | 10 |
| - likvor | 9 |
| - likvor i sputum | 6 |
| - eksudat perikarda/ascit | 7 |
| - menstrualna krv/bris uterusa | 2 |
| - promene na koži: krusta abdomena | |
| gnoj potkolenice, tumor | 3 |
| - promene na dojci | 4 |
| - stolica/bris cecalne fistule | 4 |
| - kosti: kuk, lakat, koleno, vilica | 18* |
| - bris šake (promena) i sputum | 2 |
| - larinks/faringealni absces | 2 |
| - sternalni punkt i sputum | 1 |
| - bris bubrega (kadaver) | 1 |
| - bris nadbubrega (kadaver) | 1 |
| - bris mozga (kadaver) | 1 |
| - BCG - itis | 13 |
| SVEGA: | 111 |

Tabela 16. Druge vrste materijala iz kojih su bile iskultivisane mikobakterije

Od 1971. do 1993. godine bilo je 65 bolesnika čije oboljenje je bilo izazvano atipičnim mikobakterijama.

U pet slučajeva je oboljenje izazvano sa Mycobacterium kansasii; dvadeset osam je imalo oboljenje izazvano sa Mycobacterium avium i trideset dva bolesnika su imali oboljenje izazvano sa Mycobacterium xenopi (Tabela: 17.).

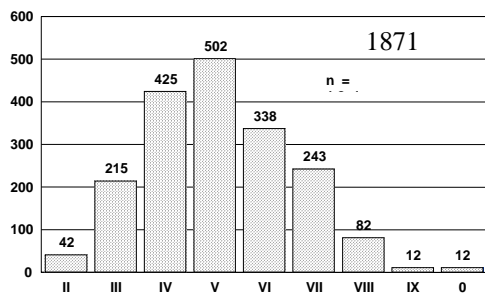
| Uzročnik oboljenja | Broj bolesnika |
|------------------------|----------------|
| Mycobacterium kansasii | 5 |

| | |
|----------------------|----|
| Mycobacterium avium | 28 |
| Mycobacterium xenopi | 32 |
| UKUPNO: | 65 |

Tabela 17. Bolesnici sa oboljenjem izazvanim atipičnim mikobakterijama

Starosna struktura bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem tuberkuloze, grupisana po dekadama života, od 2. do 9. dekade prikazana je na Grafikonu:1. Obuhvaćen je 1.871 bolesnik (n=1.871) sa recidivirajućim oboljenjem. Najviše je zastupljena 5-ta dekada života sa 502 bolesnika, nešto malo manja - 425 bolesnika pripada 4. dekadi života a sledeća po zastupljenosti je 6-ta dekada života sa 338 bolesnika.

Iz ovoga se vidi da je najviše bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem pripadalo 4-oj, 5-oj i 6-oj dekadi života. Podaci o starosti bolesnika zabeleženi su i izračunati prema prvoj epizodi oboljenja.



Grafikon 1. Starosna struktura bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem tuberkuloze (1971-1993. godine) II - IX = starosne dekade, 0 = nepoznate godine

DISKUSIJA

U vezi oboljevanja od tuberkuloze kao i saniranja toga procesa, moraju se usvojiti određeni termini i moraju se se uvažiti neke pojave i stanja:

- pojam *dormancije* kao način perzistiranja bacila
- značaj broja bacila za dijagnozu i prognozu oboljenja
- relapsi kao terapijske greške ili neminovnost
- arteficialno, lekovima uslovljeno stvaranje rezistentnih populacija mikobakterija

Da bi smanjili i kontrolisali oboljevanje od tuberkuloze, potrebno je prekinuti lanac širenja infekcije, jer povećava rezervoar broja inficiranih ljudi. Iz rezervoara inficiranih ljudi, regrutuju se bolesnici sa aktivnom tuberkulozom, koji opet svaki u svom okruženju u kontaktima pravi po jednu malu mikroepidemiju.

Potrebno je da se kontrolom postigne smanjenje godišnje incidence oboljevanja na manje od jedan

slučaj na 1,000.000 (jedan milion) stanovnika. Do infekcije dolazi kontaktom sa obolelim čovekom, koji kašljem i govorom izbacuje infektivne kapljice. Čestice natovarene mikobakterijama, veličine do pet mikrona, dospevaju strujom vazduha direktno do alveola.

Reinfekcije su retko egzogene, najčešće su endogene i potiču od uspavanih "*dormantnih*" bacila, koji se nalaze u starim žarištima, pošto su preživeli sve terapije svodeći svoj metabolizam na minimum. U limfnim čvorovima pluća kao i u ožiljcima zalečenih žarišta, ostaje mali broj bacila i posle izlečenja bolesti. Dokaz njihovog stvarnog postojanja je tuberkulinska preosetljivost.

McCune 1957. i Yamamura 1960. ispitivali su perzistiranje bacila kod inficiranih miševa. Hart i Ress 1960. su dokazali da su ovi bacili u organizmu živi, ali se ne razmnožavaju.(4)

Termin "*perzistencija*" prvi su upotrebili McCune i sar. 1966. godine prikazujući rezultate eksperimenta kojim je ispitivana mogućnost bacila da prežive u prisustvu baktericidne koncentracije antituberkulotika.(5)

Priroda perzistora nije potpuno razjašnjena, uz opšte prihvaćeno gledište da se ovi bacili nalaze u statusu uspavanosti, funkcionalno menjaju svoju otpornost prema lekovima, ostajući osetljivi jedino na delovanje Rifampicina, uz uslov da su makar malo metabolički aktivni.

Drugi tip mikobakterijske perzistencije je onaj odgovaran za endogenu reaktivaciju tuberkuloze, godinama čak i decenijama posle primarne infekcije. Ovakva perzistencija je ključni momenat za epidemiološke karakteristike tuberkuloze.

Perzistori se, metabolišući veoma sporo, pomalo razmnožavaju i razgrađuju, ostajući tim procesom u stalnoj ravnoteži i tako održavaju imunološku pripravnost organizma.

Uspavani bacili u ožiljcima fokusa nastaju kao rezultat metaboličke adaptacije na anaerobiozu i na mikobakteriostatsko delovanje makrofaga. U laboratorijskim uslovima je nađeno da bacili tuberkuloze mogu da ostanu živi godinama čak i u anerobnim uslovima tečnih kultura. Tu dolazi do promene oksido-zavisnih metaboličkih puteva i to omogućava "*uspavanost*" bacila.

Ferer je 1982. godine našao da kod profilakse INH-om, ovaj lek ubija samo bacile koji se razmnožavaju, pa eliminiše u velikom broju perzistore inficiranih, ali i zdravih ljudi bez znakova oboljenja.

Fenomen mikobakterijske perzistencije nije prisutan samo kod *Mycobacterium tuberculosis*, već postoji i kod mikobakterija poreklom iz spoljne sredine, sa kojima smo stalno u kontaktu, a postoji i kod lepre. Ovo se objašnjava životnim ciklusom koji, verovatno, uključuje granularne

forme (nekada Much-ove granule) bez ćelijskog zida. Mikobaterije mogu tako da perzistiraju, ali kod ponovnog oboljevanja moraju da se transformišu u mikobakterije sa ćelijskim zidom, jer "mikobakterije bez ćelijskog zida ne mogu biti model za perzistenciju".(5)

Khomenko je 1987. našao ultra-fine filtrabilne forme u bolesnika koji su bolovali od tuberkuloze. Nazvao ih je "*minutne forme*" i odgovarale bi Much-ovim granulama. Svi su oni manji oko 20 puta od bacila sa ćelijskim zidom. Priroda mikobakterija da perzistiraju i pod uslovima hemoterapije ili u intervalima između infekcije i reaktivacije oboljenja - ostaje misterija (5).

Stanje dobrog zdravlja mikobakterijama inficiranog organizma, ostaje, slikovito upoređeno sa osovinom vage, gde se na jednom tasu nalazi dobra imunološka aktivnost, a na drugom tasu uvek prisutni perzistori. Ako imunitet opada, onda je stepen bakterijske destrukcije veći nego stepen replikacije perzistora, pa se javlja manifestna tuberkuloza.

Dijagnostikovanje oboljenja kod pacijenata podleže određenom redosledu:

- direktan mikroskopski pregled preparata obojenog po Z-N
- kultivisanje materijala na hranljivoj podlozi
- ispitivanje osetljivosti iskultivisanog soja na antituberkulotike
- identifikacija izolovanog soja

U ranim danima bakteriologije tuberkuloze, broj bacila koji je mogao da se nađe u sputumu bolesnika, izazivao je mnoge rasprave. Gaffky je davno skrenuo pažnju stručnih krugova svojim radovima o broju bacila u mikroskopskom vidnom polju, govoreći o tzv. "otvorenoj" tuberkulozi, kada je bilo bacila u direktnom preparatu i o "zatvorenoj" tuberkulozi, kada bacili nisu bili nalaženi direktno.

Kruickshank je našao 1952. godine da prisustvo 100.000 do 10.000 bacila u 1/ml sputuma omogućava da se ovi nađu direktno. Prisustvo 10.000 do 10 bacila u 1/ml sputuma pruža mogućnost nalaženja bacila kulturom a prisustvo 1 bacila u 1/ml sputuma, ne daje pozitivan nalaz ni kulturom.(6)

Danas važi pravilo da: 5.000 do 10.000 bacila u 1/ml sputuma daje direktno pozitivan nalaz; a 10 do 100 bacila daje pozitivnu kulturu.(5)

Treba pregledati veći broj uzoraka sputuma, s tim što je saliva neodgovarajući materijal. Ako se pregleda samo jedan uzorak sputuma, pozitivan nalaz može da se previdi i to: u 25% direktno pozitivan nalaz i u 50% slučajeva moguće pozitivan nalaz kulturom.

Definitivna dijagnoza se dobija izolovanjem čiste kulture Myco. tuberculosis, što se postiže u oko 50% slučajeva pretpostavljene dijagnoze.(1)

Novootkriveni kooperativni bolesnici koji ranije nisu bili lečeni, posle dve do tri nedelje nakon početka lečenja prestaju da budu infektivni za okolinu.(5,7) Uspeh terapije se utvrđuje i opadanjem broja bacila u uzorku materijala.

I najbolji režim AT terapije kod bolesnika sa odmaklim lezijama zahteva četiri do šest nedelja, da bi došlo do konverzije sputuma u 50% slučajeva a za deset nedelja dolazi do konverzije u 75% slučajeva obolelih. Ako se broj bacila povećava posle inicijalnog pada, onda to govori o grešci u tretmanu.(8)

Po našem radu, izlečeni bolesnici koji su imali više od jedne pozitivne kulture 68,79% negativizirali su se za mesec dana a za dva meseca bilo je ukupno negativnih 88,12% (Tabela: 5.).

Tuberkuloza se često definiše kao hronično recidirajuće oboljenje. Pre pronalaska antituberkulotika, među inficiranima samo je 10% progrediralo do fatalnog ishoda.(9) Posle spontano zalečenih oboljenja tuberkuloze, relapsi su bili predviđeni kod jedne trećine slučajeva.

Pojavom AT lekova sve se menja, pa je Michel 1966. našao da pacijenti sa kompletno sprovedenom terapijom retko imaju relapse tokom prve dve godine posle završenog lečenja.(4)

Grzibowsky i sar. 1966. i Stead i Jurgens 1973. našli su da su skoro svi slučajevima relapsa bili uslovljeni neadekvatnom terapijom ili greškom u ponašanju pacijenta koji se nije pridržavao preporučene medikacije. Iz njihovih studija se može zaključiti da samo 1% do 3% adekvatno lečenih pacijenata dobija simptome relapsa.(4)

Parma i sar. 1976. izvode zaključke iz rezultata praćenja lečenja 543 bolesnika u New Delhi Tuberculosis Center. Ovi bolesnici lečeni tokom 1965. do 1967. bili su praćeni pet godina posle završenog lečenja. Stepenn kumulativnih relapsa tokom petogodišnjeg perioda praćenja je bio 11,60%.(10)

Svrha hemoterapije tuberkuloze je inicijalni stepen uspeha 100% bez relapsa. Tokom prve godine do relapsa može da dođe veoma retko ali ukoliko se to desi u tom vremenskom rasponu, onda lokalna nadležna institucija za tuberkulozu (Health Departemen) treba da sprovede kontrolu i ispita način lečenja.(8)

U našem radu koji obuhvata 13.026 bolesnika sa nalazom mikobakterija, 11.155 (85.64%) su izlečeni, a 1.871 (14.36%) su bolesnici sa relapsima (Tabela:1).

Od tih 1.871 bolesnika sa relapsima, 1.270 (67.88%) imali su sojeve osetljive na

antituberkulotike a 601 (32,12%) imali su sojeve rezistentne na lekove (Tabela:6.).

Od 1.270 bolesnika sa osetljivim sojevima, 774 (60,94%) imali su po dve epizode relapsa (Tabela:7.). Kada se broj bolesnika sa relapsima pomnoži sa brojem relapsa, onda je 1.270 bolesnika imalo pozitivne epizode 3.545 puta (Tabela:8). Kod bolesnika koji su imali relapse oboljenja sa rezistentnim sojevima, su čak do pet epizoda bilo je 77,87% bolesnika (Tabela:9.). Broj bolesnika pomnožen sa brojem relapsa daje podatak za 601-og bolesnika sa recidivirajućim oboljenjem izazvanim rezistentnim sojevima, po kome su ovi bili zarazni 5.540 puta (Tabela:10). Broj i procenat recidiva od 14,36% govori da terapija nije bila dobra. Ili su bili loše kombinovani terapijski režimi ili je, što se češće sreće u svim navodima literature, bila loša saradnja pacijenata sa lekarom, pa se pacijenti, nisu pridržavali preporučene terapije.

Kochi 1991. daje pregled stanja tuberkuloze i strategiju WHO, gde između ostalog kaže:

- mnoge od naših grešaka potiču od neadekvatnog korišćenja sredstava koja nam stoje na raspolaganju pri lečenju;

- glavni uzrok terapijskih grešaka u razvijenim zemljama kao i u zemljama u razvoju, je slaba saradnja sa pacijentima.(11)

Fox 1983. takođe kao glavni problem navodi lošu saradnju pacijenata, citirajući Hipokrata: "pacijent često laže kada tvrdi da je uzimao lekove".(11)

Svaka populacija *Mycobacterium tuberculosis* je osetljiva na antituberkulotike pre lečenja. Rezistentne populacije razvijaju se selekcijom tzv. prirodno-rezistentnih mutanti.

Prirodno rezistentne mutante prisutne su u veoma malom broju u bakterijskoj populaciji od 1×10^{-8} do 1×10^{-10} .(8)

Orijentacije radi, u plućnoj kaverni promera oko 2 cm nalazi se oko 8 (osam) miliona bacila, a u malo većim kavernama prisutno je 10^7 do 10^9 bacila. Te činjenice su bile poznate i ranije, ali su o tome ponovo referisali 1994. godine Vareldisis, Grosset, Kantor i Crofton sa sar.(12)

Dobro vođenom kombinovanom terapijom, uz ovaj broj bacila, mogla bi žarišta da budu izlečena i da zaostali deo populacije ostane iste osetljivosti na lekove kao i pre lečenja. Ako je lečenje loše programirano, uz neodgovorajuću saradnju bolesnika, postoji mogućnost da dođe do selekcije prvobitno osetljive populacije u rezistentnu. Rezistencija na antituberkulotike može vrlo brzo da se razvije kod pacijenata koji uzimaju samo jedan lek - pojava poznata kao tzv. "*selekcioni pritisak*".

Moderni terapijski režimi podešeni su tako da preduprede nastanak rezistencije. Da bi ova dobra namera mogla biti i ostvarena potrebno je direktno kontrolisati uzimanje lekova (DOT-Directly Observed Therapy). To je obnova zaboravljene prakse iz vremena kada je tuberkuloza bila mnogo veći problem. Ovaj aktuelno preporučeni protokol kontrole ispitan je u Denver-u, Colorado i preporučen od strane Bloom i Murray-a 1992. i od strane CDC (Center for Disease Control) 1993. godine.(12)

Bakteriološki potvrđena tuberkuloza bolesnika uz ispitivanje testa osetljivosti izolata, nudi primenu optimalne kombinacije antituberkulotika za lečenje.

Ako je bolesnik već ranije bio lečen ili ako regresija oboljenja ne napreduje onako kako se očekuje, pogrešno je samo dodavati još jedan lek. To samo može da poveća broj lekova na koje je populacija mikobakterija rezistentna. Posle dva ili tri relapsa, posebno ako je populacija rezistentna na INH, RMP i SM, izgledi za uspeh su oskudni. Ovo može da se tvrdi, samo ukoliko je soj ispitan na delovanje AT lekova. Procenat bolesnika sa rezistentnim populacijama bacila je različit za razne zemlje i/ili društvene zajednice. Najviši procenat rezistencije je na INH, a drugi lek po zastupljenosti je SM.

U jednoj studiji sprovedenoj od strane CDC-a 41% neuspešno lečenih pacijenata, imali su sojeve rezistentne bar na jedan lek (8). Kod pacijenata čiji sojevi su rezistentni na INH i RMP, rezultati lečenja su vrlo skromni.(12)

Hurley i Andrew (13) pratili su sudbinu velike grupe pacijenata u periodu dugom 29 godina - od 1962. do 1993. godine. Za to vreme INH rezistencija je porasla više od tri puta (od 2,5% na 8,8%). Rezistencija na INH je veoma važna jer je on jedan od najboljih AT lekova, a sa druge strane i zato što se s pravom misli da prevalenca INH rezistentnih sojeva, predskazuje i određuje i pojavljivanje rezistencije na druge AT lekove. To se vidi po tome što su multirezistentni izolati gotovo uvek rezistentni i na INH i RMP.(13)

Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society, napravio je 1994. desetogodišnju analizu rezistencije bolesničkih izolata u Engleskoj i Wales-u, našavši da je stepen rezistencije na AT lekove uglavnom ostao isti.(14)

Nasuprot nalazima u Engleskoj, Neville i sar. našli su 1994. godine (15) kod bolesnika lečenih u Chest Service at Bellevue Hospital Center u New York-u, u 4.681-og bolesnika za 20-to godišnji period, da je rezistencija na INH i RMP porasla od 2,5% na 16% u 1991. godini, sa većim stepenom na pojedinačne lekove. To su bili uglavnom pacijenti mlađi od 40 godina, muškarci, bez

stalnog posla i mesta prebivanja, u visokom procentu narkomani i HIV pozitivni.

Rezistencija kod naših bolesnika sa recidivima oboljenja za 23 godišnji period od 1971. do 1993. godine data je zbirno, a rezultati ovoga su prikazani na tabelama 14. i 15.

Od 601-og bolesnika sa rezistentnim sojevima, 261 (43,43%) imali su sojeve rezistentne na jedan lek, s tim što je daleko najčešća bila rezistencija na INH a iza nje je sledila, u mnogo manjem procentu, rezistencija na SM.

Na dva leka bili su rezistentni sojevi 150 (24,96%) bolesnika sa najčešće zastupljenim kombinacijama: INH + SM; INH + 1314-Th i INH + RMP.

Na tri leka bili su rezistentni sojevi 114 (18,87%); na četiri leka bili su rezistentni sojevi 51-og (8,48%) bolesnika; na pet lekova bili su rezistentni sojevi 20 od 601-og bolesnika (3,33%); dok je bilo svega pet bolesnika čiji su sojevi bili rezistentni na svih šest lekova (0,83%).

Sve kombinacije na lekove i podaci u brojevima i procentima dati su na tabeli br. 15.

ZAKLJUČCI:

1. U kategoriji *izlečenih* bolesnika, 33,31% imalo je samo jednu pozitivnu kulturu
2. Kod bolesnika sa više od jedne pozitivne kulture, najveći broj - 68,79% negativiziralo se u prvih mesec dana.
3. Od bolesnika sa *recidivirajućim* oboljenjem, 32,12% imalo je sojeve rezistentne na jedan i/ili više lekova.
4. Osetljivost na AT lekove nije prikazana za kategoriju *izlečenih* slučajeva.
5. Po starosnoj evidenciji bolesnika sa recidivima, tuberkuloza je bolest populacije u zreloom i starijem životnom dobu.

**Rad prikazan na sastanku: Seminar, Tuberkuloza-aktuelni zdravstveni problem, petak 7. juni 1996. godine

LITERATURA:

1. Davies PDO.: Clinical Tuberculosis Chapman and Hall Medical London, Glasgow, New York, Tokyo, Melbourne, Madras 1994.
2. Grzibowsky S. Drug are not enough. Failure of short-course chemotherapy in a district in India Tubercle and Lung Disease 1993, 74: 145-146.
3. Lovodić-Sivčev B, Vukelić A. Nalaženje mikobakterija u urinu u periodu 1979-1991 godine. Pneumon 1993, 29: 13-23.
4. Youmans GP. Tuberculosis Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, c. 1979.
5. Grange JM. The Mystery of the Mycobacterial "Persistor" Tubercle and Lung Disease 1992, 73: 249-251
6. Darzins E. The Bacteriology of Tuberculosis University of Minnesota Press, Anika State Hospital, c. 1958
7. Krupp MA. Chatton MJ. Current Medical Diagnosis and Treatment Lange Med. Publication, Los Altos, California 1975.
8. Wolinsky E. Tuberculosis p. 1682-1696.: in Cecil Textbook of Medicine by Wyngaarden J.B. and Smith L.WB Saunders Company c.1988.
9. Davis B, Dulbecco R, Eissen H, Wood B.Jr. Microbiology Medical Department, Harper and Row, Publishers, 1973.
10. Parma SP, Prasad G, Mathur GP. Relapp s in Pulmonary Tuberculosis Amer Rev Resp Dis. 1976, 113: 67-72.
11. Grange J, Festenstein F. The human dimension of tuberculosis control Tubercle and Lung Disease 1993, 74: 219-222.
12. Malin AS, McAdam KPWJ. Escalating Treat from Tuberculosis: The third Epidemic Thorax 1995, 50 (Suppl.1.) 537-542.
13. Hurley JC, Andrew JH. Bacteriology and Drug Susceptibility of Tuberculosis at St. Vincent's Hospital, Melbourne 1962-1991. Tubercle and Lung Disease 1993, 74: 163-166.
14. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 1994. Thorax 1994, 49: 1193-1200.
15. Neville K. et al.: The third Epidemic-multidrug-resistant Tuberculosis. Chest 1994, 105: 45-48.



PREGLED DINAMIKE KRETANJA OSETLJIVOSTI M. TUBERCULOSIS NA ANTITUBERKULOTIKE U POPULACIJI "IZLEČENIH" BOLESNIKA ZA PERIOD 1971 - 1993. GODINE

M. TUBERCULOSIS RESISTANCE TO ANTITUBERCULOTICS IN THE GROUP OF "CURED" PATIENTS - FLUCTUATION DYNAMICS IN THE PERIOD 1971-1993 - A REVIEW -

Borislava Lovodić-Sivčev*, Anka Vukelić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Radi sagledavanja dinamike kretanja rezistencije sojeva M. tuberculosis u "izlečenih" bolesnika za period 1971.-1993. godine, iz kartoteke pozitivnih bolesnika našega Zavoda, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, uzeti su podaci. U dokumentaciji je pregledano i zabeleženo stanje rezistencije sojeva M. tuberculosis ovih bolesnika, u razmaku od po 10 godina. Pregledane su 1973., 1983. i 1993. godina. Nađeno je signifikantno opadanje broja bolesnika sa rezistentnim sojevima. 1973-će godine bilo je 14,07% bolesnika sa rezistentnim sojevima M. tuberculosis; 1983. godine procenat bolesnika sa rezistentnim sojevima je bio 7,09%, a 1993 taj procenat je bio samo 3,74% u kategoriji "izlečenih". Radi upoređivanja, obrađene su i poslednje dve godine, izvan okvira godina ovoga ispitivanja. To su bile 1995. i 1996. godina. Ovdje je nađeno da je procenat bolesnika sa rezistentnim sojevima porastao na 6,34% za 1995. godinu odnosno 9,56% za 1996. godinu. Ovaj povećani procent rezistencije M. tuberculosis na AT lekove može da zabrinjava, jer se većina recidiva događa u prve dve godine od izlečenja. Neki od bolesnika iz ove dve godine, već su dobili recidive koji nisu obrađivani u ovom saopštenju. Sve ovo obećava povećanje procenta bolesnika sa rezistentnim sojevima M. tuberculosis i pretstavlja epidemiološki problem. Ovo bi trebalo rešavati dužim režimom lečenja u prvoj epizodi oboljenja.

Ključne reči: *Mycobacterium tuberculosis, Rezistencija, Antituberkulotici*

SUMMARY

The file data from the "cured" patients, registered at the Microbiology Department of the Institute for Lung Diseases in Sremska Kamenica in the period 1971-1993, were reviewed in order to get an insight into the fluctuation dynamics of the M. tuberculosis strains' resistance to antituberculous drugs. The resistance of M. tuberculosis strains in these patients was reviewed in ten-year intervals. The years 1973, 1983 and 1993 were reviewed. A significant decrease in the number of patients with resistant strains has been found. In 1973, 14.07% of the "cured" patients had resistant M. tuberculosis strains; in 1983 their number decreased to 7.09% and finally, in 1993 resistant strains were registered in only 3.74% of the "cured" group. For the comparison purposes, another two years - 1995 and 1996 - were additionally analyzed. The number of patients with resistant M. tuberculosis has increased to 6.34% in 1995 and to 9.56% in 1996. The elevated resistance to AT drugs may be warning, since the majority of relapses occur within the first two years after curing. Some patients from the two latter years have already had relapses, but have not been included in this report. Such trend is predictive for the increase of the

number of patients with resistant *M. tuberculosis* strains, representing an epidemiological problem. The situation might be resolved by long-term treatment during the first episode of the disease.

Key words: *M. tuberculosis*, resistance, antituberculars

Pneumon, 1996; 34 (1-4):41-47

*Prim. dr Borislava Lovodić-Sivčev, Načelnik Zavoda za medicinsku mikrobiologiju, Instituta za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica, (rad preuzet iz *Pneumona* vol. 33; reprinted from *Pneumon* 33)

UVOD:

Tuberkuloza nije bila stavljena pod kontrolu kada je bio pronađen prvi lek, već kada je bio pronađen veći broj antituberkulotika i kada se došlo do saznanja da je bolest moguće savladati ako se ona leči kombinovanom terapijom, dovoljno dugo.

Okolnost da tuberkuloza više nije bila bolest sa tako velikim rizikom, vodila je pokušajima da se vreme lečenja skрати.

Skraćenju vremena lečenja težilo se, radi smanjenja cene po bolesniku i radi smanjenja mogućeg toksičnog efekta delovanja antituberkulotika na organizam obolelog pacijenta.

Pojava i relativno veliko širenje SIDE, bolesti koja smanjuje i/ili uništava prirodnu odbranu organizma, učinila je da je tuberkuloza ponovo izbila u red vodećih bolesti koje ugrožavaju zdravlje ljudi.

Postoje veoma različiti podaci o procentu bolesnika čija bolest je izazvana rezistentnim sojevima bacila tuberkuloze. Ovaj rad prikazuje izvesne segmente populacije koja je bolovala od tuberkuloze i koju do sada smatramo "*izlečenom*", a odnosi se na bolesnike koji su se kontrolisali u našem Zavodu gde su bila i urađena sva potrebna ispitivanja njihovih izolata mikobakterija.

MATERIJAL I METODE:

U ovom radu je prikazana osetljivost sojeva na antituberkulotike, katerogije "*izlečenih*" bolesnika, tj. onih koji su bili pozitivni samo u jednoj epizodi oboljenja i čija bolest nije recidivirala.

Sem "*izlečenih*", među bolesnicima koji su bili samo jednokratno pozitivni, bilo je i umrlih od tuberkuloze. Neki oboleli bivaju otkriveni tako, što se javljaju lekaru povodom teških simptoma u veoma odmaklom stadijumu bolesti. I pored toga što danas imamo na raspolaganju dobre antituberkulotike, mnogi od ovakvih bolesnika ipak moraju umreti.

Pri dobro primenjenim uslovima hemoterapije u 10% dolazi od fatalnog ishoda, s tim što 8% umire tokom primanja hemoterapije.(1)

Smrt bolesnika je u našoj kartoteci pozitivnih, obeležena posebno na kartonu. Međutim, pošto ovo nije podatak koji znamo za sve umrle bolesnike, nije ga moguće prikazati u podacima o ishodu lečenja obolelih.

Pregledana je kartoteka pozitivnih bolesnika, koja se u Zavodu za medicinsku mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici čuva kao trajna evidencija, od početka rada Ustanove.

Beleženi su podaci:

a. godina pozitivnosti

b. broj pozitivnih kultura u epizodi oboljenja

c. rezultat testova osetljivosti na antituberkulotike "*izlečenih*" bolesnika. Podaci o "*izlečenim*" bolesnicima, obrađivani su za vremenski period od po 10 godina razmaka, i to za: 1973, 1983. i 1993. godinu.

Radi potpunijeg sagledavanja dinamike kretanja osetljivosti sojeva *Mycobacterium tuberculosis* lečenih bolesnika na antituberkulotike, obrađeni su još i identični podaci za bolesnike koji su bili pozitivni tokom poslednje dve godine - 1995 i 1996.

REZULTATI:

Rezultati analize prikazani su na sedam tabela i na dva grafikona. Prikazan je broj "*izlečenih*" bolesnika za svaku godinu posebno; 675 bolesnika je bilo 1973; 409 ih je bilo 1983; i 321 bolesnik 1993 godine (Tabela 1.).

Ova tri odabrana godišta, uključena u su u godine i podatke iznete u prvom delu referata istih autora (2) u kome su obrađeni recidivi oboljenja. Po jedan izolat imalo je 37,04% bolesnika- 1973. god., 28,12% - 1983 i 33,33%- 1993; Dve do pet pozitivnih kultura u epizodi oboljenja, imalo je 39,26% bolesnika - 1973 god.; 31,29% bolesnika 1983 god. i 22,12% - 1993. godine; dok je više od pet pozitivnih kultura imalo 23,70% bolesnika 1973; 40,59% - 1983 i 44,45% 1993 godine (Tabela:1.).

| Broj pozitivnih kult. u bolesnika | 1973. | | 1983. | | 1993. | |
|--------------------------------------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|
| | broj | % | broj | % | broj | % |
| 1 | 250 | (37,04) | 115 | (28,12) | 107 | (33,33) |
| 2-5 | 265 | (39,26) | 128 | (31,29) | 71 | (22,12) |
| više od 5 | 160 | (23,70) | 166 | (40,59) | 143 | (44,55) |
| Ukupno: broj | 675 | | 409 | | 321 | |
| % | | | 100% | | | |

Tabela 1. Bolesnici sa nalazom mikobakterija - izleženi (ili umrli)
Broj pozitivnih kultura po bolesniku 1971-1993. god.

| Broj pozitivnih kult. u bolesnika | 1995. | | 1996. | |
|---|-------|---------|-------|---------|
| | broj | % | broj | % |
| 1 | 82 | (24,77) | 94 | (25,68) |
| 2-5 | 87 | (26,28) | 75 | (20,49) |
| više od 5 | 162 | (48,95) | 197 | (53,83) |
| Ukupno: broj | 331 | | 366 | |
| % | | | 100% | |

Tabela 2. Bolesnici sa nalazom mikobakterija - izleženi (ili umrli). Broj pozitivnih kultura po bolesniku.

Isti ovi podaci o broju i procentu izolata za 1995. i 1996. godinu prikazani su na sledećoj Tabeli.

24,77% bolesnika imalo je samo po jednu pozitivnu kulturu 1995 godine, a 25,68% 1996 god. Po dve do pet pozitivnih kultura imalo je 26,28%

bolesnika 1995 a 20,49% - 1996 god.; dok je više od pet pozitivnih kultura imalo za ove dve uzastopne godine: 48,95% i 53,83% bolesnika (Tabela: 2.).

Odnosi rezistentnih i senzibilnih populacija Mycobacterium tuberculosis u bolesnika, prikazani su na tabelama: 3. i 4.

Od 675 bolesnika u 1973-oj, 14,07% imali su sojeve rezistentne na ATL; 1983 god. od 409 bolesnika procenat sa rezistentnim sojevima je bio 7,09% a 1993 od 321 bolesnika, bilo je 3,74% sa rezistentnim sojevima (Tabela: 3.). Od 331-og bolesnika koji su bili pozitivni 1995 god. 6,34% su imali rezistentne sojeve na AT lekove; a 1996 god. od 366 bolesnika taj procenat je bio 9,56% (Tabela:4.).

| Godina | 1973. | | 1983. | | 1993. | |
|--------------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|
| | broj | % | broj | % | broj | % |
| R | 95 | (14,07) | 29 | (7,09) | 13 | (3,74) |
| S | 579 | (85,78) | 378 | (92,42) | 308 | (95,95) |
| Aty-ARB | 1 | (0,15) | 2 | (0,49) | 1 | (0,31) |
| Ukupno: broj | 675 | | 409 | | 321 | |
| % | | | 100% | | | |

Tabela 3. Bolesnici sa nalazom mikobakterija - izleženi (ili umrli).
Osetljivost na antituberkulotike

| Godina | 1995. | | 1996. | |
|--------------|-------|---------|-------|---------|
| | broj | % | broj | % |
| R | 21 | (6,34) | 35 | (9,56) |
| S | 310 | (93,66) | 327 | (89,35) |
| Aty-ARB | - | | 4 | (1,09) |
| Ukupno: broj | 331 | | 366 | |
| % | | | 100% | |

Tabela 4. Bolesnici sa nalazom mikobakterija. Osetljivost na antituberkulotike

Na tabelama 5. i 6. dat je pregled za opisane godine o broju lekova na koje su bolesnički sojevi bili rezistentni.

1973-će godine od 95 bolesnika sa rezistentnim sojevima, najviše je bilo sa rezistencijom na jedan lek - 60 bolesnika, 25 bolesnika su imali rezistentne sojeve na dva leka istovremeno, dok je znatno manje bilo bolesnika čiji sojevi su bili istovremeno rezistentni na tri/ili više lekova.

1983 godine ovi odnosi su slični, a 1993. bilo je bolesnika samo sa rezistencijom na jedan i na dva AT leka, dok nije bilo bolesnika sa rezistentnim sojevima na više AT lekova (Tabela: 5.).

Rezultati za 1995. i 1996. godinu izneti su na Tabeli: 6. gde vidimo približno slične odnose, s tim što nema bolesnika sa rezistentnim sojevima na veliki broj lekova.

| sojevi bolesnika | 1973. | 1983. | 1993. |
|-----------------------|-------------------|-------|-------|
| rezistentni na ATL | b o l e s n i c i | | |
| 1 ATL | 60 | 15 | 10 |
| 2 " | 25 | 8 | 2 |
| 3 " | 6 | 1 | - |
| 4 " | 3 | 3 | - |
| 5 " | 1 | 1 | - |
| 6 " | - | 1 | - |
| Svega bolesnika: | 95 | 29 | 12 |

Tabela 5. Bolesnici sa nalazom *M. tuberculosis* - izlečeni (ili umrli). Osetljivost na antituberkulotike

| sojevi bolesnika | 1995. | 1996. |
|--------------------|-------------------|-------|
| rezistentni na ATL | B o l e s n i c i | |
| 1 ATL | 17 | 32 |
| 2 " | 2 | 3 |
| 3 " | 2 | - |
| 4 " | - | - |
| 5 " | - | - |
| 6 " | - | - |
| Svega bolesnika: | 21 | 35 |

Tabela 6. Bolesnici sa nalazom *M. tuberculosis* - izlečeni (ili umrli) Rezistencija na antituberkulotike.

Tabela: 7. prikazuje brojčanu zastupljenost bolesnika sa rezistentnim sojevima na pojedine lekove i u svim kombinacijama. Na ovoj tabeli dat je prikaz za svih pet godina, radi bolje mogućnosti upoređivanja.

Od bolesnika čiji su sojevi rezistentni na jedan lek, najviše ih je sa rezistencijom na Streptomycin i Isoniazid. Rezistencije na Rifampicin je mnogo manje zastupljena.

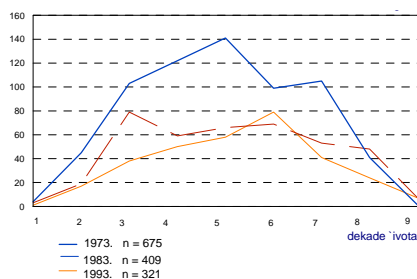
Kod kombinovanih rezistencija bolesničkih sojeva na dva leka, najviše je onih koji su istovremeno rezistentni na Streptomycin i Isoniazid; zatim po zastupljenosti ide kombinacija Isoniazid i Etionamid; i na kombinaciju Isoniazid i Rifampicin. Od bolesnika sa rezistentnim sojevima na tri leka istovremeno, najviše je zastupljena kombinacija: Streptomycin, Isoniazid i Etionamid.

| | | 1971-1993. god; | | | 1995. i 1996. god. | |
|-----------------------|---------------------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------|
| Sojevi rezistentni na | | 1973. | 1983. | 1993. | 1995. | 1996. |
| ATL | | b o l e s n i c i | | | | |
| | S | 28 | 7 | 5 | 9 | 19 |
| 1 — | H | 32 | 8 | 4 | 6 | 11 |
| | R | - | - | 1 | 2 | 2 |
| | S, H | 12 | 2 | 1 | - | 1 |
| | H, Pas | 3 | - | - | 1 | - |
| 2 — | H, Th | 6 | 5 | - | - | 1 |
| | H, R | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | S, H, Th | 4 | - | - | - | - |
| | S, Th, E | 1 | - | - | - | - |
| 3 — | H, R, E | 1 | 1 | - | - | - |
| | S, H, R | - | - | - | 2 | - |
| | S, H, Pas, Th | 1 | - | - | - | - |
| 4 — | S, H, R, E | 2 | 3 | - | - | - |
| | S, H, Pas, Th, E | 1 | - | - | - | - |
| 5 — | S, H, Pas, R, E | - | 1 | - | - | - |
| 6 — | S, H, Pas, Th, R, E | - | 1 | - | - | - |
| Svega | bolesnika: | 95 | 29 | 12 | 21 | 35 |

Tabela 7. Bolesnici sa rezistentnim sojevima *M. tuberculosis* S - streptomycin H - izoniazid Th - etionamid, R - rifampicin E - etiambutol

Starosna struktura bolesnika koja upoređuje 1973., 1983. i 1993. godinu, ne daje neke bitne razlike u starosti "izlečenih" bolesnika. U 1973. godini najveći broj bolesnika je bio starosti od 3. do 7. dekade života, sa ekscesom u 5. dekadi.

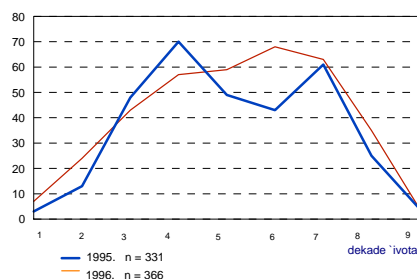
U 1983. najveći broj bolesnika je pripadao starosnoj grupi od 3. do 8. dekade života sa ekscesom obolelih u 3-oj dekadi života. Starosna struktura u 1993-oj godini bila je najviše zastupljena od 4. do 7. dekade života, sa ekscesnim brojem obolelih u 6-oj deceniji života (Grafikon: 1.).



Grafikon 1. Starosna struktura bolesnika sa nalazom mikobakterija (1973, 1983, 1993. godine)

Poslednje dve godine koje su prikazane na Grafikonu: 2. daju prikaz starosti bolesnika u 1995. i 1996. godini.

1995. godine bilo je najviše bolesnika od 3. do 7. dekade života sa ekscesom u 4. dekadi života, a 1996-ta godina zastupljena je sa bolesnicima slične starosne strukture; od 4. do 7. dekade života sa ekscesnim brojem u 6. dekadi života.



Grafikon 2. Starosna struktura bolesnika sa nalazom mikobakterija (1995-1996. godine)

DISKUSIJA:

Inicijalno, svaka populacija Mycobacterium tuberculosis je osetljiva na antituberkulotike, pa je bolest dostupna izlečenju, dok mi to ne pokvarimo. Rezistencija M. tuberculosis na AT lekove, je arteficialnog porekla.

Postoji jedna duhovita primedba, da za nastanak rezistencije Mycobacterium tuberculosis na AT lekove NIJE KRIV MIKROORGANIZAM, VEĆ JE KRIV MAKROORGANIZAM. A taj makroorganizam je čovek: ili se bolesnik ne pridržava uputstava o lečenju, ili nije dovoljno upućen i upozoren na opasnosti kojima se izlaže ako lekove uzima neredovno- po sopstvenom izboru, birajući šta će uzimati a šta izostaviti, ili je u pitanju loše preporučena kombinacija lekova od strane lekara.

Postoji nekoliko pojmova, koji su davno i dobro poznati, ali ih možemo ponoviti i o njima voditi računa:

1. Stečena rezistencija - je rezistencija na jedan i/ili više antituberkulotika, koja se javlja tokom lečenja, najčešće kao rezultat nepridržavanja preporučenog režima ili prepisivanja loše kombinacije lekova.
2. Primarna rezistencija - prisutna rezistencija soja na jedan ili više AT lekova kod tuberkuloznog pacijenta koji nikada nije uzimao antituberkulotike. Potiče od kontakta sa pacijentom koji je bio loše lečen i dobio stečenu rezistenciju.
3. Primarno rezistentne mutante sojeva koji nisu dolazili u kontakt sa antituberkuloticima. Njihov broj je veoma mali - u odnosima 1 na 10^6 do 1 na 10^8 bacila za pojedini AT lek. Primarno rezistentne mutante su hromozomskog a ne plazmidnog tipa. Njihova malobrojnost obezbeđuje sigurnu osobinu, da ne postoji mogućnost da i jedan bacil bude istovremeno primarno rezistentan na dva leka. To obećava, da ako se kombinovana terapija sprovodi po već poznatim i usvojenim pravilima, teoretski ne može da dođe do rezistencije u organizmu lečenog bolesnika.
4. Inicijalna rezistencija - rezistencija na jedan ili više antituberkulotika u bolesnika koji su primljeni na lečenje u neku ustanovu. Ova rezistencija može biti porekla primarne rezistencije ili stečene rezistencije - možda se pacijent ne seća da je uzimao antituberkulotike, ili ne želi da prizna postojanje svog oboljenja koje je već bilo lečeno.
5. Multirezistencija - je rezistencija na više nego na jedan AT lek. Ona može da potiče od primarne rezistencije kao i od stečene rezistencije.

Radi svih ovih činilaca, važno je dobro uzeti anamnezu, insistirajući na nekim podacima, da bi došli do nekih informacija.(3)

U slučajnim kontaktima, tuberkuloza ima relativno malu infektivnost. Infektivnost je veoma velika u osoba koje su dugo izložene kontaktu sa izvorom infekcije.

Infekcija sa primarno rezistentnim bacilima porekla je iz bliskih porodičnih kontakata, ali je najčešća u osoblja bakterioloških laboratorija, u kojima se obrađuje veliki broj uzoraka.(4,5)

Jedan od autora referisao je dva slučaja tuberkuloze izazvane primarno rezistentnim uzročnicima, iz porodičnog kontakta.(6)

Grupa istraživača Higijenskog Instituta SAD, ispitivala je epidemiološki značaj prenošenja rezistencije, sojevima koji su tokom lečenja postali rezistentni na jedan ili više lekova. Našli su da je moguća infekcija i oboljenje izazvano ovako izmenjenim sojevima. U bakteriološkoj laboratoriji Trudeau Laboratory, ispitano je 2.400 sojeva M. tuberculosis iz 22 bolnice, novootkrivenih bolesnika sa plućnom tuberkulozom. Uzorci su bili uzimani pre početka terapije. Primarno rezistentnih sojeva na: INH - bilo je 1,6%; na SM - 2,8%; i na PAS - 0,8%. Ovo su bili pionirski radovi davnih godina.(7)

Vareldzis sa sar. (3) saopštava 1994-te godine, da je učestalost primarne rezistencije na jedan ili više lekova oko 5% u razvijenim zemljama, dok je u zemljama u razvoju oko 15%, čak možda i više. U tom radu on ne daje podatke o primarnoj rezistenciji na pojedine lekove.

Naša evidencija o primarno rezistentnim sojevima bolesnika, je insuficijentna. Mi do tih podataka dolazimo samo slučajno.

Iz rezultata prikazanih u našem radu o "izlečenim" bolesnicima, vidimo da se procent rezistentnih menja.

U bolesnika iz 1973. godine procenat rezistentnih je bio 14,07%. Osamdesetih godina, Pirazinamid je doživeo svoju renesansu. Dokazano je da je veoma efikasan, jer ubija mikobakterije u makrofagima i da nije tako toksičan, kako se jedno vreme verovalo. U programu lečenja ponovo se našao i Pirazinamid i to među najvažnijim lekovima.

To je jedan od mogućih razloga zbog koga 1983. godine, procenat bolesnika s rezistentnim sojevima, pada na 7,09%, a posle narednih 10 godina - 1993. procenat i dalje pada i to na 3,74% (Tabela: 3). Poslednje dve godine: 1995. i 1996. procenat bolesnika sa rezistentnim sojevima ponovo naglo raste.

U toku 1995. bilo ih je 6,34%, da bi 1996. bilo već 9,56% (Tabela: 4).

Uz tvrdnju kliničara da se terapija sprovodi kontrolisano, za ovo, teško da imamo objašnjenje. Možda je vihor rata doneo bolesnike iz drugih krajeva, pa je ovo uticalo na porast procenta bolesnika sa rezistentnim sojevima.

Ono što mi ne znamo, a teško je poverovati i da to znaju kliničari, da li su ove rezistencije u bolesnika primarne ili stečene.

Opadanjem procenta bolesnika sa rezistentnim sojevima od 1973. preko 1983. do 1993. opadao je i broj bolesnika rezistentnih na veći broj AT lekova. Mnogi bolesnici sa multirezistentnim sojevima iz 1973. godine, verovatno su već umrli. Tako pored malog procenata rezistentnih, 1993. imamo još i sojeve rezistentne samo na dva leka sa zastupljenošću Streptomicina i Izoniazida (Tabela: 7).

Za bolesnike sa nalazom M. tuberculosis iz 1995. i 1996., pored toga što je nađen povećan procenat sa rezistentnim sojevima, može se još i tvrditi da imaju velike šanse da dobiju i recidiv oboljenja.

U prvom delu referata istih autora (2) vidi se da je procenat rezistentnih sojeva u bolesnika sa recidivima 32,12%, a najveći procenat recidiva oboljenja, dešava se u prve dve godine posle negativizacije. U radu o recidivima je prikazano da je posle godinu dana došlo do recidiva u 41,99% ovih bolesnika, a posle dve godine u 14,21%. Ukupno za prve dve godine od tzv. izlečenja, 56,2% bolesnika su dobili recidiv oboljenja, naravno sa pozitivnim kulturama.

Svaki recidiv kao i prvo oboljenje je izvor infekcije i među kontaktima pravi malu mikroepidemiju infekcija.

Porast procenta bolesnika sa rezistentnim sojevima u poslednje dve godine (1995. i 1996.) obećava povećanje broja bolesnika čije će oboljenje biti izazvano rezistentnom populacijom bacila. U analizi rezultata bolesnika koji su bili pozitivni 1995. i 1996. godine prikazani su samo oni u kojih još nije došlo do recidiva. U grupi iz te dve godine, ima već bolesnika u kojih je došlo do recidiva oboljenja sa pozitivnim kulturama ali njihov broj i procenat nije ovde prikazan, jer to nije bila tema ovog dela referata. Ove dve godine, 1995. i 1996. prikazane su samo radi konstatacije i saznanja da je procent bolesnika sa rezistentnim izolatima u naglom porastu u odnosu na ranije prikazane periode.

Možda bi tu bilo od pomoći, i pored preporuka WHO o šestomesečnoj terapiji, u našem slučaju,

davati lekove nešto duže u prvoj epizodi bolesti, jer bi tako smanjili procenat recidiva.

Zna se da su recidivi u prvoj godini posle izlečenja - TERAPIJSKI PROMAŠAJ.(8) U našem slučaju pregledanjem kartoteke pozitivnih, vidi se da je već sada najviše recidiva u prvoj godini posle izlečenja - to je 1995. godina (ovo su zapažanja koja nisu za sada prikazana tabelarno).

Najopasnija kombinacija multiple rezistencije na AT lekove je ona sa istovremenom rezistencijom na Isoniazid i Rifampicin. Takvih ima istina malo u 1995. godini ali su oni potencijalni bolesnici sa recidivima koji nose u sebi sve poznate opasnosti.

Što se tiče starosne strukture bolesnika kod "izlečenih" kao i kod bolesnika sa recidivima, tuberkuloza je bolest ljudi srednje i starije životne dobi, sa malim varijacijama u dekadama koje su upoređivane.

ZAKLJUČCI:

1. Procenat bolesnika sa rezistentnim sojevima M. tuberculosis, u kategoriji "izlečenih" bolesnika, opadao je svakih 10 godina. Prikazani su rezultati za 1973., 1983. i 1993. godinu i nađeno je opadanje procenta rezistencije od 14,07%; 7,09% i 3,74% konsektivno.
2. Kontrolno upoređivanje sa dve poslednje godine: 1995. i 1996. pokazalo je znatan porast procenta rezistencije u bolesnika, od 6,34% za 1995. i 9,56% za 1996. godinu.
3. Bolesnici iz ove dve godine, imaju visok procenat recidiva, što obećava progresivno

povećanje broja bolesnika sa rezistentnim populacijama.

4. Bila bi potrebna korekcija stavova za dužinu lečenja bolesnika u prvoj epizodi bolesti, kako bi se smanjio procenat recidiva.

LITERATURA:

1. Enarson DA, Rouillon A. The Epidemiological Basis of Tuberculosis Control. pp. 19-32, in: Davies PDO. Clinical tuberculosis, Chapman and Hall Medical, London, Glasgow, New York, Tokyo, Melbourne Madras.c. 1994
2. Lovodić-Sivčev B, Vukelić A. Vreme negativizacije u bolesnika sa nalazom mikobakterija i recidivi oboljenja u periodu 1971 - 1993 godine - I deo. Pneumon, 1996, Vol34: No. 1-4, str. 45-59.
3. Vareldzis BP at al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. Tubercle and Lung Disease, 1994, 75: 1-7,
4. Pike R. Laboratory-associated Infections: Summary and Analysis of 3.921 Cases. Health Labor. Sci. 1976, 13: 105-114,
5. Collins CH. Laboratory-acquired Tuberculosis. Tubercle 1982, 63: 151-155,
6. Lovodić-Sivčev B, Dickov M, Krempaski E. Dva slučaja tuberkuloze pluća sa primarno rezistentnim uzročnicima prenetim porodičnim kontaktom. Saopštenja, 1988, Godište XXVI No. 1-2, 55-62,
7. United States Public Health Service Cooperative Investigation. Prevalence of Drug Resistance in Previously Untreated Patients. Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 89: 327-336,
8. Wolinsky E. Tuberculosis, pp. 1682-1696: in: Cecil Textbook of Medicine by Wyngaarden J.B. and Smith L. W. B. Saunders Company, c.1988.



UTICAJ NEADEKVATNOG UZORKOVANJA I PROTEKLOG VREMENA NA REZULTATE GASNE ANALIZE KRV KOD PACIJENATA NA OKSIGENOTERAPIJI

THE INFLUENCE OF INADEQUATE SAMPLING AND TIME INTERVAL ON BLOOD GAS ANALYSIS FINDINGS IN PATIENTS ON OXYGEN THERAPY

Branko Miličević*, Božidar Anđelić, Radovan Zec,
Ivan Kopitović, Zita Major-Zoričić, Saša Lučić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Ispitan je uticaj proteklog vremena između uzimanja uzorka izvođenja analize, kao i korišćenja plastičnih špriceva na vrednost dobijenih nalaza gasnih analiza krvi kod bolesnika koji udišu povišenu koncentraciju kiseonika u konkretnim uslovima. Ispitano je ukupno 36 uzoraka arterijske krvi uzete pomoću "AVL" Microsampler seta, odn. u staklene heparinizovane kapilare (Grupa I), i 11 uzoraka arterijske krvi uzete u plastične špriceve za jednokratnu primenu (Grupa II). Svi uzorci su uzimani iz a. radialis bolesnika koji su udisali gasnu smešu sa 40% kiseonika, a uzorci su analizirani u "AVL"-ovom aparatu za gasne analize "AVL 995" u drugom, petom, desetom, dvadesetom, tridesetom, četrdesetom i pedesetom minutu. Uzorci su držani na tzv. sobnoj temperaturi. Praćene su promene vrednosti samo onih parametara koje gasni analizator direktno meri: kiseonika, ugljen-dioksida i pH. Početne vrednosti parcijalnih pritisaka ugljen-dioksida i pH kod ispitivanih bolesnika su bile u granicama normi, dok je parcijalni pritisak kiseonika bio nešto povišen, i iznosio je 17.01 kPa (zbog oksigenoterapije). Statistički značajan pad parcijalnih pritisaka kiseonika je nađen već pet minuta od uzorkovanja u Grupi I, a razlika između Grupe I i Grupe II nastaje u desetom minutu nakon uzimanja uzorka. U desetom minutu nastaje statistički značajno povišenje parcijalnih pritisaka ugljen-dioksida u Grupi I, dok razlike između grupa I i II nastaju u desetom minutu. Statistički značajne promene pH nisu nađene. Zaključeno je da je najbolje da se kod bolesnika koji udišu povišene koncentracije kiseonika arterijska punkcija vrši pomoću "AVL"-ovog Microsampler seta (nikako pomoću plastičnih špriceva), a analiza se mora uraditi što pre, najkasnije pet minuta nakon uzorkovanja.

Ključne reči: gasna analiza, gasovi u krvi, uzorkovanje, kiseonik, vremenski interval

SUMMARY

Blood gas analysis findings in patients inhaling increased oxygen concentrations were examined as influenced by the time passed from the moment of sampling to the moment of performing the analysis, as well as by the use of plastic syringes. The Group I included 36 arterial blood samples taken by an "AVL" Microsampler set into glass heparinized capillaries while the Group II consisted of 11 arterial blood samples taken into single application plastic syringes. All the samples were obtained from the a. radialis of the patients who inhaled a gas compound containing 40 % of oxygen. The samples were analyzed on an "AVL 995" gas analysis instrument in the 2nd, 5th, 10th, 20th, 30th, and 50th minute. The samples were kept on the so called room temperature. Variations of those parameters which are directly measured by a gas analyzer were monitored, i.e. of oxygen, carbon -dioxide and pH. The initial values of both carbon dioxide partial pressures and pH were within the normal range, while the oxygen partial pressure was somewhat elevated - 17.01 kPa (due to oxygen therapy). A statistically significant decrease of oxygen partial pressures was registered in the Group I, only 5 minutes after the sampling, while the difference between the two groups emerged ten minutes after the sampling, i.e. there occurred a statistically significant increase in carbon-dioxide partial pressures in the Group I. No significant differences in pH values were registered between the two sample groups. It has been concluded that it is best when the arterial puncture in oxygenated patients is performed by an "AVL Microsampler set" (never by plastic syringes) and the analysis is performed as soon as possible, that is not later than 5 minutes after the sampling.

Key words: Blood Gases, Analysis, Sampling, Oxygenotherapy, time-interval

Pneumon, 1996; 34 (1-4):49-53

*Prim. mr sci. med. dr Branko Miličević, Zavod za kliničku patofiziologiju, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica,

UVOD

Gasne analize krvi (određivanje koncentracije vodonikovih jona, parcijalnih pritisaka kiseonika - PO_2 i ugljen-dioksida - PCO_2 , i izračunavanje izvedenih parametara iz dobijenih vrednosti) su u poslednjoj dekadi ovog veka i u našoj sredini postale rutinski test dostupan (i neophodan) svakoj stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi zahvaljujući ogromnom tehnološkom napretku u razvoju savremenih aparata - gasnih analizatora. Savremeni aparati brzo i precizno izvrše analizu iz uzorka veličine svega oko 100 mikrolitara. Međutim, kvalitet izdatih nalaza veoma mnogo zavisi i od izbora mesta uzimanja uzorka, načina uzorkovanja, manipulacije i pripreme uzorka za analizu. Svaka, pa i najmanja greška u tom lancu, menja vrednosti merenih parametara, posebno PO_2 , /1-3/ pa tako nastaje paradoksalna situacija da gasni analizator veoma brzo, lako i precizno izvrši analizu uzorka u svojoj mernoj komori, a da on ne odgovara pravom stanju bolesnika od koga je uzeta krv na analizu.(1-3)

Dobrom obukom zdravstvenih radnika koji učestvuju u izvođenju gasnih analiza moguće je izbeći nastanak i takvih grešaka u radu, ali postoje specifične situacije koje zahtevaju poseban tretman.

Jedna od takvih situacija je i određivanje gasnih analiza kod bolesnika koji udišu povišene koncentracije kiseonika (O_2 - gasnu smešu sa 40% O_2). To su bolesnici u teškoj respiracijskoj insuficijenciji, često u šoku, kojima je pri udisanju atmosferskog vazduha parcijalni pritisak u arterijskoj krvi (PaO_2) ispod 50 mmHg (6.67 kPa). Udisanjem skoro dvostruko većih količina kiseonika (u odnosu na atmosferski vazduh), PaO_2 kod ovih bolesnika najčešće dolazi u opseg normalnih vrednosti (ili je čak i povišen u odnosu na normalu).

Uzorci za gasne analize kod ovih bolesnika isključivo moraju biti arterijski, potrošni materijal za uzorkovanje mora biti od stakla (špric ili kapilare pravilno heparinizovane), analiza se mora odmah izvesti nakon uzorkovanja.(4,5)

S obzirom da ugljen-dioksid (CO_2) može da difunduje kroz plastični materijal i da na neobezbeđenom vrhu šprica nastaje gasna razmena, svako odlaganje izvođenja gasne analize ima za posledicu lažno snižavanje parcijalnog pritiska CO_2 u arterijskoj krvi ($PaCO_2$), jer je PCO_2 atmosferskog vazduha skoro nula, uz težnju da se izjednače parcijalni pritisak O_2 u uzorku i PO_2 u okolnom vazduhu koji iznosi oko 150 mmHg (20 kPa). Ovaj proces nije linearan, jer je krv živi medium, pa i u uzetom uzorku uobličeni elementi

krvi, najviše leukociti, "dišu", tj. troše O_2 i stvaraju CO_2 , a CO_2 se oslobađa i iz raspadnutih eritrocita, što sve menja početne (stvarne) vrednosti.

Uzimanje uzoraka za gasne analize u plastični špric retko može da bude korektno, jer je izuzetno teško izvršiti pravilnu heparinizaciju uzorka (posebno ako je volumen šprica manji od 2 ml). S obzirom da se arterijska krv u tom slučaju uvlači umesto da "spontano" ispunjava sud za uzorkovanje, gotovo je neizbežno stvaranje mehurića vazduha u špricu. Zbog osobine da CO_2 stupa u reakciju sa vodenom fazom krvi - plazmom, gradeći ugljenu kiselinu koja disosuje na bikarbonatni i vodonikov jon, svaka promena PCO_2 uslovljava i promenu koncentracije vodonikovih jona u uzorku, tj. promenu pH. Plastični materijal je takođe "porozan" za CO_2 , tako da CO_2 difunduje iz uzorka krvi u okolinu, a količina difundovanog CO_2 zavisi ne samo od vrste plastičnog materijala od koga je napravljen špric, već i od vremena proteklog od uzimanja uzorka do izvođenja analize.(5-11)

Cilj ovog rada je da ustanovi nakon kog vremena odlaganja izvođenja gasne analize nastaju statističke značajne razlike u rezultatima gasnih analiza krvi kod pacijenata koji udišu povišene koncentracije kiseonika, kao i kada nastaju razlike između nalaza dobijenih kod uzoraka uzetih u staklenu heparinizovanu ambalažu i onih uzetih u plastične špriceve (manipulacija sa izvađenim uzorcima krvi izvodila se na temperaturi ambijenta - sobnoj temperaturi).

BOLESNICI, MATERIJAL I METODI RADA

Uzorci za analizu su uzimani od pacijenata u teškoj respiracijskoj insuficijenciji koji su udisali smešu od 40% O_2 a sama analiza je izvođena nakon 2., 5., 10., 20., 30., 40. i 50. minuta od uzorkovanja u gasnom analizatoru "AVL 995". Uzorkovanje je izvođeno iz preparisane arterijske linije (najčešće a. radialis) na dva načina:

- pomoću "AVL"-ovog "Microsampler" seta (tanka, atraumatska igla povezana sa dve heparinizovane staklene kapilare) (12). Nakon uzorkovanja, kapilare iz seta su vađene i njihovi krajevi zatvarani plastičnim zatvaračima.

- u plastične špriceve zapremine 2 ml; vrhovi igala tih špriceva nisu bili zatvarani.

Na taj način su dobijene dve grupe uzoraka:

Grupa I - korektno uzeti uzorci (ukupno 36 uzoraka, svaki analiziran po 7 puta u navedenim vremenskim intervalima).

Grupa II - uzorci uzeti u plastične špriceve (ukupno 11 uzoraka analiziranih u indentičnim vremenskim intervalima kao i uzorci iz grupe I).

Dakle, izvedeno je ukupno 329 gasnih analiza, a posmatrana su tri parametra koja gasni analizator direktno meri: PaO₂, PaCO₂ i pH (ostali parametri nisu uzeti u razmatranje jer se izračunavaju iz tih osnovnih parametara).

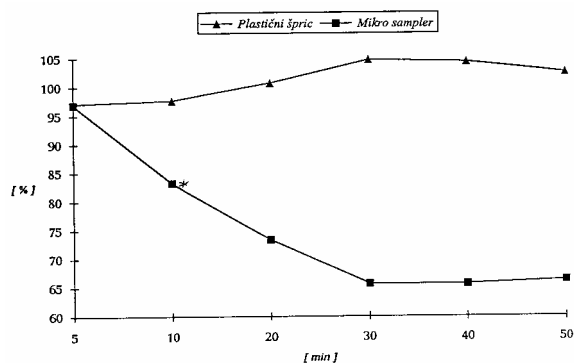
Zbog toga što se početne vrednosti razlikuju od bolesnika do bolesnika, da bi se mogle porediti, vrednosti dobijene na početku, (do drugog minuta nakon uzorkovanja), uzimane su kao stopostotna vrednost, a sve ostale vrednosti su izražavane kao procenat od početne vrednosti.

Za ocenu statističke značajnosti između nalaza korišćen je Student - t test.

REZULTATI

Početne vrednosti PCO₂ i pH ispitivanih bolesnika su bile u granicama normale, dok je PaO₂ bio povišen, iznosio je 128,13 mmHg (17.01 kPa). Sve vrednosti su prikazane kao odnos prema početnoj, koja je uzeta kao stopostotna vrednost.

Na grafikonu 1 prikazane su promene PaO₂ u funkciji vremena za obe ispitivane grupe. Kod korektno uzetih uzoraka, PaO₂ se statistički značajno razlikuje (smanjuje) već 5 minuta nakon uzorkovanja ($t=5.05$, $p<0.01$), dok se vrednost PaO₂ kod uzoraka uzetih u plastične špriceve ne menja bitno tokom svih 50 minuta trajanja analize. Razlike u PaO₂ između grupa I i II nastaju u desetom minutu ($t=5.48$, $p<0.01$) - vrednosti u grupi II su povišene u odnosu na grupu I.

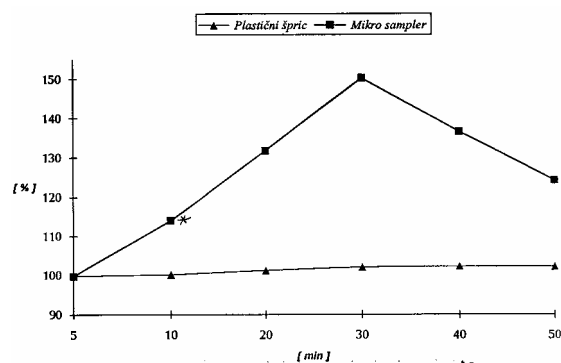


Grafikon 1. PaO₂ u plastičnom špricu i mikrosampleru

* tačka u kojoj je statistički značajna razlika parcijalnih pritiska O₂ između grupe I i II (10 min)

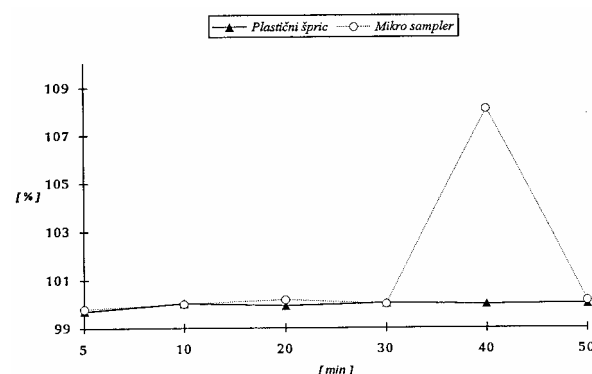
Na grafikonu 2 prikazane su promene PaCO₂ u funkciji vremena (za obe ispitivane grupe.) U desetom minutu nastaje statistički značajno povišenje PaCO₂ kod korektno uzetih uzoraka u odnosu na početnu vrednost ($t=9.90$, $p<0.01$), dok se vrednosti PaCO₂ u plastičnim špricima praktično ne menjaju. Razlike u PaCO₂ između grupa I i II nastaju u 10-tom minutu ($t=19.03$,

$p<0.01$) - vrednosti u grupi II su snižene u odnosu na grupu I.



Grafikon 2. PaCO₂ u plastičnom špricu i mikrosampleru

* tačka u kojoj je statistički značajno povišenje parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u grupi I.



Grafikon 3. pH u plastičnom špricu i mikrosampleru

Na grafikonu 3 prikazane su promene pH u funkciji vremena za obe ispitivane grupe. U obe grupe, vrednosti pH su se tokom ispitivanja neznatno promenile i nije bilo statistički signifikantnih promena vrednosti pH ni u kom pogledu.

DISKUSIJA

Kod većine bolesnika uzorak za gasne analize se može uzimati i iz arterijalizovane kapilarne krvi ušne resice, međutim, u određenim situacijama jedini ispravni način uzorkovanja je arterijska punkcija.(9-13) Bolesnicima koji udišu povišene koncentracije kiseonika uzorak za gasnu analizu se po pravilu mora uzeti iz arterije.(9,10)

Najjednostavniji način za arterijsku punkciju je pomoću "AVL"-ovog seta za arterijsku punkciju, jer koristi veoma tanku, atraumatsku iglu za arterijsku punkciju, a uzorak spontano ispunjava staklene heparinizovane kapilare.(12) Arterijski

uzorak je moguće uzimati i pomoću špriceva, ali se onda javljaju brojni problemi oko pravilne heparinizacije uzorka i stvaranja mehurića vazduha prilikom uzorkovanja. Dodatnu nepogodnost kod uzorkovanja na ovaj način je mogućnost razmene gasova između uzetog uzorka i okolne sredine kroz plastični materijal, a stakleni špricevi nisu za jednokratnu upotrebu, pa se moraju ispravno sterilisati.

Savremeni gasni analizatori veoma brzo i precizno određuju PO_2 , PCO_2 i pH u ispitivanom uzorku, pri čemu je najmanje precizno merenje PO_2 , (1,2), i o njemu treba posebno voditi računa, jer se PO_2 najviše menja - snižava i prilikom odloženog izvođenja gasne analize (zbog metabolizma uobličjenih elemenata krvi u uzorku).(5, 9, 10, 11)

Pad PO_2 prilikom odloženog izvođenja analize je tim veći što je početna vrednost viša, (4,5) pa se u slučajevima kada pacijenti udišu povišene koncentracije kiseonika mora posebno voditi računa o tome da se analiza što pre izvede.

Međutim, ceo proces izvođenja analize, od izbora mesta za punkciju do dobijenog nalaza predstavlja neraskidivu celinu gde svaka greška u pojedinačnoj operaciji rezultira pogrešnim krajnjim rezultatom tako da sva tri merena parametra mogu biti lažno izmenjena.(5-9)

Prema opštepoznatim preporukama, standardno uzet uzorak za gasne analize kada pacijent udiše atmosferski vazduh se mora analizirati u prvih pola sata nakon uzorkovanja. Nakon 30 minuta čekanja na izvođenje analize (na sobnoj temperaturi), PO_2 je statistički signifikantno niži, PCO_2 viši, a snižava se i pH (mada sniženje pH obično nije statistički značajno).(5,9,10)

U slučaju, kada bolesnici udišu povišene koncentracije kiseonika, analiza se mora izvesti bez odlaganja a sam uzorak mora biti dobijen arterijskom punkcijom i uzet u pravilno heparinisan stakleni sud.(4,6,9,12)

Zbog fizičke odvojenosti aparata od bolesnika, uzorak se najčešće može analizirati 1-2 minuta nakon uzorkovanja, i mi smo te vrednosti uzimali za početne, odn. za stopostotne vrednosti posmatranog parametra (O_2 , PCO_2 ili pH).

U grupi I, (hiperoksična krv), kod potpuno korektno izvedene analize, statistički značajan pad PaO_2 je zabeležen već 5 minuta nakon uzorkovanja, odn. 3-4 minuta od prve analize. U odnosu na grupu II, gde je uzorak uzet plastičnim špicem, vrednosti PaO_2 su povišene, a statistički značajna razlika u odnosu na grupu I se pojavljuje u desetom minutu.

Vrednost $PaCO_2$ se u grupi I statistički značajno povišava deset minuta nakon uzorkovanja (oslobađanje CO_2 iz raspadnutih eritrocita i

leukocita koji i dalje "dišu" u uzorku), dok su vrednosti u grupi II snižene. Statistički značajna razlika u vrednostima $PaCO_2$ između grupe I i grupe II nastaje u desetom minutu.

Vrednosti pH se tokom ovog ispitivanja nisu statistički značajno promenile ni u grupi I, niti u odnosu na vrednosti pH u Grupi II.

Izmenjene vrednosti za PaO_2 i $PaCO_2$ takođe utiču i na sve ostale izračunate parametre koji se dobijaju gasnom analizom krvi.

ZAKLJUČCI

1. Kod bolesnika koji udišu povišene koncentracije kiseonika, osim što se obavezno mora uzeti arterijski uzorak, uzorci za izvođenje gasnih analiza krvi se moraju uzimati u pravilno heparinizovane staklene posude, (najbolje u "AVL"-ov set za arterijsku punkciju postupkom po Marsoner-u).

2. Gasna analiza se mora izvesti odmah, a najkasnije u prvih pet minuta nakon uzorkovanja, jer nakon tog vremena dolazi do pada O_2 te se dobijaju statistički lažno snižene vrednosti za parcijalni pritisak kiseonika. (Lažno povišene vrednosti za parcijalni pritisak ugljen-dioksida su nađene deset minuta nakon uzorkovanja.)

3. Plastični špricevi nisu pogodni za uzimanje arterijskih uzoraka jer se ne može oceniti uticaj (ne)pravilne heparinizacije i/ili mehurića vazduha na dobijene vrednosti. U našem slučaju, statistički značajne razlike između uzetih uzoraka u staklene heparinizirane kapilare i plastičnih špriceva su nastale već deset minuta nakon uzorkovanja.

LITERATURA

1. Severinghaus JW, Bradley AF. Electrodes For Blood PO_2 And Pco_2 Determination. J Appl Physiol 1958; 13:515.
2. Ackerman H, Schuler R. Continious Control And Automatic Stabilisation Of Oxygen Partial Pressure An Application Of The Polarographic Oxygen Electrode. In: Kreuzer (ed). Progr. Resp. Res. vol.3: Oxygen Pressure Recording in Gases, Fluids, and Tissues. Basel, Karger, 1969.
3. Severinghaus JW. Accuracy Of Blood Ph And PCO_2 . J. Appl. Physiol. 1956; 9:188.
4. Howe JP. Return Of Arterial PO_2 Values To Baseline After Supplemental Oxygen In Patients With Cardiac Disease. Chest 67. 1975; 256-8.
5. Jean-Francois Mollard. Pre-Analytical Considerations In Ph/Blood Gas Analysis. Schaffhausen/Switzerland, AVL Medical Instruments, 1994; 43.
6. Bageant RA. Variations In Arterial Blood Gas Measurements Due To Sampling Techniques. Respiratory Care 1975; 20(6): 565-70.
7. Hutchinson AS, Ralston SH, Dryburgh FJ, Small M, Fogelmann N. Too Much Heparin: Possible

- Source Of Error In Blood Gas Analysis. Br Med Jo 1983; 287: 1131-2, 1983.
8. Madiedo G, Sciacca R, Hause L. Air Bubbles And Temperature Effect On Blood. J Clin Pathol 1980; 33:864-867.
 9. Shapiro BA, Harrison RA, Walton JR. Clinical Application Of Blood Gases. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1977.
 10. Jones NL. Blood Gases And Acid-Base Physiology. Brian C Decker Division. Stratton Intercontinental New York,21-58, 1980.
 11. Mils J, Ho MT, Trunkey DD. Urgentna medicina. Savremena administracija, Beograd, 1985.
 12. Harnoncourt K, Marsoner Hj, Forche G. Arterial Micropuncture. An Advance In Blood Gas Analysis. Public. AVL, 1980.
 13. Todić V. Vrednosti respiratornih gasova u arterijskoj krvi kod zdravih osoba i kod plućnih bolesnika Magistarski rad, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1977.



ZNAČAJ NALAZA BRANHAMELLAE CATARRHALIS U SPUTUMU BOLESNIKA SA HRONIČNOM PLUĆNOM BOLESTI

THE RELEVANCE OF BRANHAMELLAE CATARRHALIS FINDING IN THE SPUTA OF PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY DISEASE

Anka Vukelić*, Milica Krčo, Borislava Lovodić-Sivčev,
Nevenka Guša, Stoja Krunic

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu smo želeli da ukažemo na značaj Branhamellae catarrhalis kao uzročnika infekcija disajnih puteva kod bolesnika sa hroničnom plućnom bolesti.

Ispitana su 123 bolesnika prosečne starosti od 64,8 godina, sa simptomima respiratorne infekcije kod kojih je Branhamella catarrhalis izolovana iz sputuma. Većina bolesnika bila je muškog pola 74,7%, dok je žena bilo 25,2%. Pušača ili bivših pušača bilo je 61,1% bolesnika. Branhamella catarrhalis je kod 84,5% bolesnika uzrokovala pogoršanje hroničnog bronhitisa, dok je pogoršanje bronhijalne astme nastalo kod 4 bolesnika. Kod 12,1% bolesnika rendgenološki je dijagnostikovano zapaljenje pluća sa infiltracijom.

Klinička slika infekcije disajnih puteva manifestovala se kašljem i iskašljavanjem zeleno-gnojavog ispljuvka. Povišenu telesnu temperaturu imalo je svega 8,1% bolesnika, a povišene vrednosti leukocita zabeležene su kod 39,8% bolesnika.

Ključne reči: *Branhamella catarrhalis, bronhopulmonalna infekcija, hronična plućna bolest*

SUMMARY

The paper is aimed at calling attention to the relevance of the finding of Branhamella catarrhalis for the respiratory infection agent in patients with a chronic pulmonary disease. The investigation included 123 patients at the mean age of 64.8 yrs who exhibited respiratory infection symptoms, having the finding of Branhamella catarrhalis in the sputum. The majority of patients were males - 74.7% and females made 25.2% of the examined patients. There were 60.1% of smokers and ex-smokers. Branhamella catarrhalis was found to cause an anaggravation of chronic bronchitis in 84.5% of the patients, while it was the case with bronchial astma in 4 patients. Pneumonia with infiltration was seen on the chest X-ray in 12.1% of the patients. Clinical symptoms of the respiratory infection was a productive cough with green purulent content; increased body temepature and elevated white cell count were registered in 8.1% and 39.8% of the patients.

Key words: *Branhamella catarrhalis, bronchopulmonary infection, chronic pulmonary disease*

Pneumon, 1996; 34 (1-4):55-58

*Mr. sci. med. dr Anka Vukelić, specijalista mikrobiolog, Zavod za medicinsku mikrobiologiju
Instituta za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica
(rad ponovo štampan iz Pneumona vol. 33; reprinted from Pneumon 33)

UVOD

Branhamella catarrhalis dugo godina smatrana je samo delom normalne flore usne šupljine i ždrela čoveka bez bitnog značaja za nastanak patološkog processa. Nalazu ovog uzročnika u bronhopulmonalnim sekretima bolesnika nije pridavan značaj iako su 20-30-tih godina ovoga veka opisani slučajevi oboljenja gde je on jedino izolovan. Razlog zanemarivanja ovoga uzročnika kao patogene bakterije može da bude nedostatak interesa istraživača koji su ga smatrali samo neškodljivim komenzalom, ali je takođe moguće da je ovaj mikroorganizam stekao faktore virulencije koje ranije nije posedovao. Interesovanje za tzv. beznačajnog komenzala gornjeg respiratornog trakta počinje sredinom sedamdesetih godina, a naročito tokom poslednje decenije ovoga veka, kada je dokazano da Branhamella catarrhalis može da uzrokuje oboljenje respiratornih organa.

CILJ RADA

Želeli smo da otkrijemo značaj nalaza ove bakterije u sputumu bolesnika sa hroničnom plućnom bolesti i proučimo karakteristike i klinički tok infekcija kod bolesnika iz čijih je sputuma izolovana Branhamella catarrhalis.

MATERIJAL I METODE

Proučili smo 123 istorije bolesti bolesnika sa hroničnom plućnom bolesti hospitalizovanih u Institutu za plućne bolesti u periodu 1992-1994 godine iz čijih sputuma je na početku hospitalizacije izolovana Branhamella catarrhalis.

Iz istorija bolesti, proučili smo starost bolesnika, pol, procenat pušača, kliničke karakteristike infekcija, laboratorijske parametre, rendgenološki nalaz.

REZULTATI

Od 1644 bolesnika sa hroničnom plućnom bolesti 123 (8,2%) bolesnika imalo je bronhopulmonalnu infekciju uzrokovanom Branhamella catarrhalis. Većina bolesnika bila je muškog pola 92 (74,7%), dok je žena bilo 31 (25,2%), a prosečna starost ovih bolesnika bila je 64,8 godina (SD 9,43).

Pušača ili bivših pušača bilo je 74 (60,1%).

Klinička slika bronhopulmonalne infekcije kod svih bolesnika manifestovala se kašljem. Povećanje dnevne količine sputuma i iskašljavanje purulentnog sadržaja održavalo je infekciju

disajnih puteva kod 75 (60,9%) bolesnika, povišene vrednosti leukocita zabeležene su kod 49 (39,8%) bolesnika, a povišenu telesnu temperaturu imalo je 10 (8,1%) bolesnika (tabela 1.).

| Simptomi | Br. bolesnika | % |
|--|---------------|--------|
| Kašalj i Povećanje dnevne količine sputuma | 123 | 100.00 |
| Iskašljavanje purulentnog sadržaja | 75 | 60.9 |
| Povišena telesna temperatura | 10 | 8.1 |
| Vrednost leukocita | | |
| Manje od $6.0 \times 10^9/L$ | 2 | 1.6 |
| Od $6.0 - 9.0 \times 10^9/L$ | 72 | 58.6 |
| Od $10 - 19.0 \times 10^9/L$ | 49 | 39.8 |

Tabela 1. Kliničke karakteristike infekcija kod ispitivanih bolesnika

Kod 104 bolesnika sa dijagnozama: Bronchitis chronica, Bronchoemphysema chronica, te Bronchoemphysema sa bronchiectasiaman egzacercbacija bronhitisa manifestovala se sa osnovnim tegobama u vidu dispneje. Pojava astmatičnog napada registrovana je kod 4 osobe, a kod 15 bolesnika rendgenološki je dijagnostikovano zapaljenje pluća. Rendgenološka slika bronhopneumonije postojala je kod sedam, pleuropneumonija dva, a pneumonije kod šest bolesnika (tabela 2).

| Dijagnoza | Br. bol | Izolacija M(B) catarrhal. br. | M(B) catarrhalis+ H influenzae | M(B) catarrhalis+ S.pneumon. |
|--------------------|---------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Broncho-pneumoniae | 7 | 4 | 3 | - |
| Pleuro-pneumoniae | 2 | - | 1 | 1 |
| Pneumoniae | 6 | 6 | - | - |
| Ukupno | 15 | 10 | 4 | 1 |

Tabela 2. Nalaz B. catarrhalis u čistoj ili mešanoj kulturi kod bolesnika sa pneumonijom

DISKUSIJA

U istraživanjima više autora dokazano je da Branhamella catarrhalis može da predstavlja značajni respiratorni patogeni mikroorganizam sposoban da uzrokuje sinusitis, akutno zapaljenje srednjeg uha, laringitis, bronhitis i pneumoniju, kako kod dece tako i kod odraslih osoba.(1,2,3,4)

Mehanizmi patogenosti nastanka infekcije izazvane Branhamella catarrhalis slabo su poznati. Ova bakterija produkuje enzim dezoksiribonukleazu koja omogućava nastanak inflamacijskog procesa u mukoznoj membrani

disajnih puteva, elastaze enzime koji razaraju plućni parenhim, pre svega elastično tkivo.(5) Branhamella catarrhalis proizvodi enzim beta-laktamazu i ima sposobnost sinteze histamina, a možda i drugih inflamacijskih medijatora.(6)

Branhamella catarrhalis retko izaziva oboljenje zdravog domaćina, ali posle virusnih infekcija može izazvati traheobronhitis blagog kliničkog toka.(7)

Najveći rizik od infekcije Branhamella catarrhalis postoji kod osoba starijeg životnog doba sa hroničnom plućnom bolesti, dece do dve godine starosti, kao i bolesnika čiji je imunološki sistem kompromitovan zbog duge primene glikokortikoida, postojanja malignoma, šećerne bolesti ili alkoholizma.(8)

Naši rezultati ispitivanja pokazuju da je Branhamella catarrhalis nađena kod 8,2% bolesnika sa hroničnom plućnom bolesti. Bronhopulmonalne infekcije izazvane ovom bakterijom češće se pojavljuju kod starijih osoba. Prosečna starost naših bolesnika bila je 64,8 godina, slično podacima Slevina i drugih istraživača.(9,10)

Procenat pušača, koji je bio kod naših bolesnika 61,1% takođe se podudara sa podacima iz literature.

Klinička slika pogoršanja hronične plućne bolesti izazvane Branhamella catarrhalis može da se odrazi samo u kvantitativnom povećanju sputuma ili povećanju količine gnoja u sputumu. Može da bude prisutna povišena telesna temperatura i leukocitoza u perifernoj krvi, bez rendgenološkog infiltrata na plućima, a može da se razvije i zapaljenje pluća. Rendgenološki dokazani infiltrati na plućima su najčešće krpasti, difuzni i lobarni, a u pojedinim slučajevima mogu da se pridruže i pleuralni izlivi.(10,11)

Naša ispitivanja pokazuju da je Branhamella catarrhalis uzrokovala kod 104 (84,5%) bolesnika pogoršanje hroničnog opstruktivnog bronhitisa, dok je pogoršanje bronhijalne astme nastalo kod četiri bolesnika, što je slično rezultatima Wallacea i sar. Nirotra i sar. i drugih.(1,12) Klinička slika infekcije disajnih puteva manifestovala se kašljem i iskašljavanjem zeleno-gnojavog ispljuvka. Povišenu telesnu temperaturu imalo je svega 8,1% bolesnika. Zanimljivo je da i pored gnojne infekcije disajnih puteva bolesnici ne razvijaju leukocitozu, jer su normalne vrednosti kod 72 (58,5%) bolesnika, dok su povišene vrednosti leukocita zabeležene kod 49 (39,8%) bolesnika.

Rendgenološki nalaz infiltrata primećen je kod 15 (12,1%) bolesnika. Pneumonija je po simptomima bila veoma slična pogoršanju hronične plućne bolesti, ali su postojeće rendgenološke promene bile od diferencijalnog

dijagnostičkog značaja. Pneumonična senka, bila je najčešće lobarna i zahvatala donji režanj pluća, kao što pokazuju i druge studije.(13,14,15)

ZAKLJUČAK

1. Branhamella catarrhalis pojavljuje se kao značajna patogena bakterija u infekciji disajnih puteva kod bolesnika sa hroničnom plućnom bolesti
2. Hronična plućna bolest predstavlja predisponirajući faktor za nastanak infekcije izazvane Branhamella catarrhalis
3. Bronhopulmonalne infekcije uzrokovane Branhamella catarrhalis, javljaju se najčešće kod starijih osoba (prosečna starost bolesnika 64,8 godina)
4. Branhamella catarrhalis uzrokuje purulentnu egzacerbaciju hroničnog bronhitisa, pogoršanje bronhijalne astme i zapaljenje pluća.
5. Ove infekcije manifestuju se simptomima bronhitisa i pored izražene gnojne infekcije disajnih puteva kod bolesnika se ne razvija leukocitoza ili je ona umerena.

LITERATURA

1. Barreiro B, Esteban L, Prats E, Verdagner E, Dorca J, Manresa F. Branhamella catarrhalis respiratory infections. Eur Respir J 1992; 5(6):675-9.
2. Denamur E, Suermondt G, Laurans G, Riou JY. Les infections Branhamella catarrhalis Sem Hop Paris: 1988 64:63-70.
3. Van Hare CF, Schurin PA, Marchant CD. Acute otitis media caused by Branhamella catarrhalis: biology and therapy Rev Infect Dis 1987; 9:16-27.
4. Korppi M, Katila ML, Jaskelainen J, Leinonen M. Role of Moraxella (Branhamella) catarrhalis as a respiratory pathogen in children. Acta Paediatr 1992; 81 (12) ; 993-6.
5. Unhanand M, Maciver I, Rovmii O, Arencibia-Mirelles O, McCracken GM. Pulmonary clearance of Moraxella catarrhalis in a animal model. J Infect Dis 1992;(4):644-50.
6. Devalia JL, Grady D, Hamanyeri Y, Tabaqchali S, Davies RJ. Histamine synthase by respiratory tract microorganisms possible role in pathogenicity. J Clin Pathol 1989; 42:516-22.
7. Schalen L, Christensen P, Kamme C, Pettersen KI, Schalen C. High isolation rate of Branhamella catarrhalis from the nasopharynx in adults with acute laryngitis. Scand J Infect Dis 1980; 12:277-80.
8. Prost J, Scavizzi M, Moraxella (Branhamella) catarrhalis a common pathogenic agent. Presse Med 1993; 22(16)779-82.
9. Slevin NJ, Aitken J, Thornley PE. Clinical and microbiological features of Branhamella catarrhalis bronchopulmonary infections. Lancet 1984; 1:782-3.

10. Letonja S, Mušić E, Kumelj M. Infekcije respiracionog trakta Branhamella catarrhalis. Pluć bol 1990; 42:144-7.
11. Wallace RJ, Musher DM. In honor of dr Sarah Branham, a star is born. The realization of Branhamella catarrhalis as a respiratory pathogen. Chest 1986; 90(3):447-50.
12. Nicotra B, Rivers M, Luman JI, Wallace RJ. Branhamella catarrhalis as a lower respiratory tract pathogen in patients with chronic lung disease. Arch Intern Med 1986; 146:890-3.
13. Capewell S, McLeod DT, Croughen MJ, Ahmad F, Calder MA. Pneumonia due to Branhamella catarrhalis. Thorax 1988; 43:929-30.
14. Wright PW, Wallace RJ, Shepherd JR. A descriptive study of 42 cases of Branhamella catarrhalis Pneumonia Am J Med 1990; 88 (suppl 5A):2-7.
15. McLeod DT, Ahmad F, Croughan MJ, Calder MA. Bronchopulmonary infection due to Branhamella catarrhalis. Clinical features and therapeutic response. Drugs 1986 31 (suppl 3): 109-12.



NEINVAZIVNO ODREĐIVANJE SADRŽAJA KISEONIKA U MEŠANOJ VENSKOJ KRVI I MOGUĆA PRIMENA U PRAKSI

NONINVASIVE OXYGEN CONTENT DETERMINATION IN THE MIXED VENOUS BLOOD AND POSSIBLE PRACTICAL APPLICATION

Branko Miličević*, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić,
Saša Lučić, Miroslava Petrović, Tamara Žikić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U ovom radu smo kombinacijom više neinvazivnih tehnika (sa 4 različita aparata) uspeali da izračunamo sadržaj kiseonika u mešanoj venskoj krvi (CvO_2) i dobili smo vrednost ukupnog D-L šanta na potpuno neinvazivni način. Tumačeći dobijene rezultate na pacijentu obolelom od hronične opstruktivske bolesti pluća (HOBP) pokušali smo da definišemo najvažnije prednosti ovakvog načina rada i njegovu moguću buduću primenu.

Prikazano određivanje CvO_2 u mešanoj venskoj krvi, uz kombinaciju sa određivanjem EQ'ts i EVBA otvara nove dijagnostičke mogućnosti u ocenjivanju sposobnosti pluća da vrše oksigenaciju venske krvi. Pri tom je, učinjen korak dalje, uvođenjem novog parametra, EVBA, koji pokazuje (u procentima) ukupan nivo arterijalizacije koji pluća u datim uslovima uspevaju da izvrše. Zbog toga se novouvedeni parametar, EVBA, nameće kao (za sada) najmerodavniji parametar za ocenu sposobnosti pluća da vrše arterijalizaciju venske krvi.

Ključne reči: *sadržaj kiseonika, mešana venska krv, gasna analiza, neinvazivno određivanje*

SUMMARY

We have succeeded to calculate the oxygen content in the mixed venous blood (CvO_2), combining few noninvasive methods (on four different instruments), obtaining a total R-L shunt value in a quite noninvasive way as well. Interpreting the obtained findings in a patient affected by a chronic obstructive pulmonary disease (COPD), we have attempted to define the major advantages of this procedure and its possibilities for further application in practice. The reported determination procedure of CvO_2 in the mixed venous blood, concomitant with EQ'ts and EVBA determination, open new diagnostic possibilities in assessing the capacity of the lung to perform the venous blood oxygenation. A step forward has been made introducing a new parameter - EVBA - which shows a total level of arterialization (%) performed by the lungs in the given circumstances. EVBA has therefore emerged as the most competent parameter for assessing the lungs' capacity for the venous blood arterialization.

Key words: *Oxygen content, mixed venous blood, noninvasive determination*

Pneumon, 1996; 34 (1-4):59-63

*Prim. mr sci. med. dr Branko Miličević, Zavod za kliničku patofiziologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

U poslednjih trideset godina ovog veka gasne analize krvi su, zahvaljujući velikim tehnološkim prodorima, od relativno rizičnog dijagnostičkog zahvata koji je ponekad zahtevao hiruršku preparaciju arterije, a zatim i njenu punkciju u uslovima tzv. male hirurgije, postale neinvazivna dijagnostička procedura, što je u mnogome proširilo indikacije za njeno izvođenje. Međutim, standardni parametri koji se dobijaju gasnim analizama (i oksimetrijom krvi) - parcijalni pritisak kiseonika arterijske krvi (P_{aO_2}), parcijalni pritisak ugljen-dioksida arterijske krvi (P_{aCO_2}), saturacija arterijske krvi kiseonikom (S_{aO_2}), kao i mnogi do sada uvedeni izračunati parametri, sami nisu u stanju da kompletno ocenjuju obim kojim oboljenje pluća učestvuje u nastanku arterijske (i tkivne) hipoksemije.(1,2,3.)

Zbog toga će poslednja dekada ovog veka sigurno biti obeležena intenzivnim traganjem za novim parametrima da bi se promovisao pouzdan i lako dostupan parametar za kvantifikaciju ocene sposobnosti pluća da izvrše oksigenaciju venske krvi. Po mnogim američkim i skandinavskim naučnicima takav parametar već postoji - za njih je određivanje desno-levog šanta (D-L šant) kiseoničnim metodom u ovom trenutku najmerodavniji način za ocenjivanje sposobnosti pluća da vrše oksigenaciju venske krvi - "assessing the lung as an oxygenator".(4) Na žalost, najvažniji limitirajući faktor koji onemogućava širu kliničku primenu ovog metoda je potreba da se sadržaj kiseonika (O_2) u mešanoj venskoj krvi, određuje direktno iz a. pulmonalis, za šta je neophodna kateterizacija desnog srca. Drugi limitirajući faktor koji može da umanjí kliničku vrednost ocenjivanja sposobnosti pluća da vrše oksigenaciju venske krvi je eventualno postojanje ekstrapulmonalnih šantova, (npr. u cirozi jetre kada nastaju patološki kanali koji spajaju portalni sistem sa pulmonalnim venama). Međutim, i kada nema ekstrapulmonalnih šantova, ukupna greška merenja D-L šanta može da pređe prihvatljivih 5%, posebno kada se sadržaj O_2 mešane venske krvi u a. pulmonalis ne određuje kontinuirano, tokom nekoliko minuta, već iz pojedinačnih uzoraka krvi (što se mnogo češće izvodi).

U ovom radu smo kombinacijom više neinvazivnih tehnika (sa 4 različita aparata) uspeli da izračunamo sadržaj kiseonika u mešanoj venskoj krvi (CvO_2). Uvrštavanjem dobijene vrednosti u jednačinu za izračunavanje ukupnog D-L šanta dobili smo vrednost ukupnog D-L šanta na potpuno neinvazivni način. Tumačeći dobijene rezultate na pacijentu obolelom od hronične

opstruktivske bolesti pluća (HOBP) pokušali smo da definišemo najvažnije prednosti ovakvog načina rada i njegovu moguću buduću primenu.

MATERIJAL I METODE

Iz poznate Fick-ove jednačine:

$V'O_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times Q't$, (1) [$V'O_2$ = potrošnja kiseonika u jedinici vremena (na minut), CaO_2 = sadržaj kiseonika u arterijskoj krvi, CvO_2 = sadržaj kiseonika u mešanoj venskoj krvi i $Q't$ = minutni volumen srca] izračunali smo CvO_2 neinvazivnim određivanjem ostalih parametara:

- $V'O_2$ (potrošnju kiseonika) smo izmerili pomoću kiseoničnog analizatora na spiroergometru "CPX" firme "MEDGRA-PHICS",
- $Q't$ (minutni volumen srca) smo izmerili na "AVL 2001" aparatu za neinvazivno određivanje hemodinamskih parametara pomoću torakalne bioelektrične impedance (TEB),
- CaO_2 (sadržaj O_2 u arterijskoj krvi) smo odredili pomoću rezultata dobijenih na gasnom analizatoru "AVL 995" i oksimetru "AVL 912".

Ubacivanjem dobijenih vrednosti u Fick-ovu jednačinu, CvO_2 , jedinu nepoznatu, lako smo izračunavali, bez potrebe za kateterizacijom srca.

Dobijenu vrednost, CvO_2 smo zatim koristili u modifikovanoj jednačini za određivanje procenjenog ukupnog D-L šanta ($EQ's$), (razvijenoj u našem Institutu). Osnovni oblik ove jednačine procenjuje samo deo ukupnog šanta, apsolutni šant ($EQ's$), jer ispitanici udišu čist (100%) O_2 , pa nema uticaja venske primese ($Q'va$) na krajnji rezultat: (4)

$$EQ's = \frac{Cc'O_2 - CaO_2}{Cc'O_2 - CvO_2}$$

[E = "estimated" - procenjeni - za parametre koji se dobijaju izračunavanjem, odn. neinvazivnim putem.

$EQ's$ = procenjeni apsolutni šant (deo minutnog volumena srca koji u potpunosti zaobilazi respiracijsku membranu i ne učestvuje u gasnoj razmeni)

$$Cc'O_2 = (PAO_2 \times 0,003) + (Hb \times 1,34 \times SaO_2 / 100)$$

$$CaO_2 = (PaO_2 \times 0,003) + (Hb \times 1,34 \times SaO_2 / 100)$$

$$CvO_2 = CaO_2 - 5 \text{ (kod teških pacijenata: } CaO_2 - 3,5)$$

$$PAO_2 = PB - 47 - PACO_2$$

0,003 = koeficijent rastvorljivosti O_2 u plazmi na 37C.

$Cc'O_2$ = sadržaj O_2 u krvi na kraju plućnog kapilara, nakon gasne razmene ("end" kapilarni sadržaj O_2)

CaO_2 = sadržaj O_2 u arterijskoj krvi

CvO_2 = sadržaj O_2 u mešanoj venskoj krvi (a. pulmonalis).

Hb = koncentracija hemoglobina (Hb) u krvi

SaO_2 = saturacija arterijske krvi s O_2

PAO₂ = parcijalni pritisak O₂ u alveolnom vazduhu
 PaO₂ = parcijalni pritisak O₂ u arterijskoj krvi
 PB = barometarski pritisak
 47 = parcijalni pritisak zasićene vodene pare u alveolama] (2)

U odnosu na ovu jednačinu, naše modifikacije su sledeće: (4)

1. S obzirom da ispitanik udiše atmosferski vazduh, na razliku u sadržajima O₂ u "end" kapilarnoj i arterijskoj krvi utiče i V'/Q' (ventilaciono-perfuziona) neravnomernost zbog koje je deo minutnog volumena srca suboksigenisan. Ovaj deo minutnog volumena srca nazivamo venska primesa (Q'va), pa se u tim uslovima može određivati samo totalni (ukupni) D-L šant (Q'ts), koji je prost zbir anatomskog šanta i venske primese:

$$Q'ts = Q's + Q'va \quad (3),$$

(odnosno EQ'ts)

2. PAO₂ se izračunava iz poznate Riley-Cournard-ove jednačine za određivanje "idealnog" alveolarnog vazduha:

$$PAO_2 = FIO_2 \times (PB - 47) - PACO_2 \times [FIO_2 + (1 - FIO_2)] RQ,$$

[FIO₂ = frakcija (od 100%) O₂ u udahutoj gasnoj smeši

RQ = respiracijski kvocijent (fiziološki 0,8)]

3. U jednačini za Cc'O₂, SaO₂ se izračunava pomoću kompjuterskog programa ugrađenog u "AVL"-ove gasne analizatore, uzimajući da je PAO₂ = Pc'O₂ (odn. da je parcijalni pritisak O₂ na kraju kapilara identičan alveolnom), dok se SaO₂ direktno meri na oksimetru.

4. RQ se direktno meri na spiroergometru (analizatorima za O₂ i CO₂)

Krajnji rezultat, EQ'ts pokazuje koliki deo od ukupnog minutnog volumena srca (Q't) nije uopšte oksigenisan (tj. ostao sa svim osobinama venske krvi - pri tome se veličina različitih frakcija nejednako suboksigenisane krvi u EQ'va svodi na ekvivalent venske krvi). Dakle, iako se u organizmu pojavljuje i venska primesa, pomoću ove jednačine se ceo Q't svodi samo na dva dela: potpuno arterijalizovani deo (Q'ac) i deo koji se uopšte nije arterijalizovao = ukupni D-L šant = Q'ts:

$$Q't = Q'ac + Q'ts \quad (4)$$

(odnosno Q't = EQ'ac + EQ'ts)

Pretvaranjem Q'ac u procentnu vrednost dobija se novi parametar koji pokazuje postignuti nivo arterijalizacije u plućima:

$$Q'ac \times 100 = VBA \quad (\%) \quad (5)$$

(odnosno EVBA)

[VBA = je nivo arterijalizacije venske krvi u plućima (Venous Blood Arterialisation), odn. pokazuje sposobnost pluća (u procentima), da u datim uslovima (PB, FIO₂, PAO₂) izvrše arterijalizaciju venske krvi.]

S obzirom da je povećanje razlike između CaO₂ i CvO₂ iznad 50 ml/L (5,6), jedan od prvih znakova kardijalne dekompenzacije, ocena hemodinamskog statusa dobijena pomoću TEB može se proveriti i pomoću dobijenog rezultata jednačine:

$$CaO_2 - CvO_2 = C(a-v)O_2 \quad (45-60 \text{ ml/L}) \quad (6)$$

PRIMER:

Pacijentu starom 65 godina, u stabilnoj fazi HOBP-a, istovremeno je uzet uzorak krvi za gasne analize i oksimetriju, zatim mu je pomoću TEB izmeren Q't i neposredno nakon toga određena potrošnja O₂ (V'O₂) i respiracijski kvocijent (RQ) na spiroergometru (merenje TEB se izvodi u ležećem, a spiroergometrija u sedećem položaju, pa se ne mogu izvesti istovremeno, već samo u kontinuitetu, jedno za drugim).

REZULTATI

Navedenim načinom rada, dobijeni su sledeći rezultati:

"AVL 995 + 912" (gasni analizator i oksimetar):

- PaO₂ = 8,74 kPa
- pH = 7,408
- PaCO₂ = 6,11 kPa
- THb = 148 g/L
- CaO₂ = 18,87 vol%
- SaO₂ = 92,9%

"MEDGRAPHIC'S CPX" (spiroergometar):

- V'O₂ = 270 ml/L
- RQ = 0,80

"AVL 2001" (TEB):

- BSA* = 2,36 m²
- Q't = 6,14 L/min

[* BSA - Body surface area = površina tela]

Pomoću navedenih jednačina /1-6/ (uz navedenu modifikaciju jednačine /2/), dobijeni su i ovi rezultati:

NORME:

- CvO₂ = 14,46 vol% (> 15 vol%)
- Q'ts = 17,5% (do 10%)
- VBA = 82,5% (> 90%)
- C(a-v)O₂ = 40,41 (do 60)

DISKUSIJA

Rezultati standardno izvedene gasne analize i oksimetrije krvi pokazuju da se radi o pacijentu u

globalnoj respiracijskoj insuficijenciji, lakog stepena, metabolički kompenzovanoj, bez anemije.

Nalazi $V'O_2$ ukazuju na uobičajenu potrošnju O_2 , a neinvazivna hemodinamika kompenzovano hemodinamsko stanje sa normalnim minutnim volumenom srca. Etiologija globalne insuficijencije se na osnovu ovih nalaza može samo naslutiti.

Dodatna izračunavanja pokazuju da ne postoje znaci ni početne kardijalne dekompenzacije ($CaO_2 - CvO_2 < 50$ ml/L), a da je ukupni D-L šant (Q'ts) lako povećan, kao i da je sposobnost pluća da vrše arterijalizaciju venske krvi (VBA), takođe lako oslabljena.

Međutim, registrovani poremećaj očigledno nije tog obima da može sam da izazove globalnu respiracijsku insuficijenciju, već se, samo uzimajući u obzir sve navedene rezultate, može zaključiti da je kod pacijenta vodeći uzrok respiracijske insuficijencije povećanje mrtvog prostora. Pri tome ističemo da se bez nalaza VBA koji ukazuje na samo lako smanjenu sposobnost pluća da vrši arterijalizaciju venske krvi, i pored korektno izvedenih i protumačenih svih ostalih nalaza ne može doći do navedenog zaključka.

Posebnu prednost navedenog načina rada predstavlja direktno merenje respiracijskog kvocijenta, koji se pri invazivnom merenju CvO_2 ne određuje (a upotrebljava se za preciznije određivanje PAO_2 , parametra neophodnog za izračunavanje $Cc'O_2$).

Osnovni nedostatak prikazane metodologije je za sada, samo trenutno, naime, tek treba izvršiti korelacionu analizu rezultata CvO_2 dobijenih prikazanom neinvazivnom metodom s jedne, i standardnom invazivnom metodom kateterizacijom desnog srca, s druge strane. Međutim, očekivanja da će prikazan neinvazivni metod dati zadovoljavajuću korelaciju su sasvim realna, jer je opšteprihvaćeno da se vrednost CaO_2 ne meri direktno, već dobija računski iz vrednosti PaO_2 , SaO_2 i Hb.

Relativan nedostatak ovakvog načina rada predstavlja visoka nabavna cena osnovnih aparata. Međutim, cena potrošnog materijala za izvođenje neinvazivne analize je višestruko niža u odnosu na invazivnu, a i vreme potrebno za neinvazivno određivanje CvO_2 je osetno kraće. Ipak, ključna prednost sadržana je u osnovnom pristupu - NEINVAZIVNOSTI. U toku svih navedenih procedura, ispitivaniku ne pretili nikakva opasnost, dok je i danas, kateterizacija desnog srca metod koji nije oslobođen rizika od naknadnih komplikacija, a ni smrtni ishod se ne može isključiti. (7,8)

Na taj način se stvaraju bolji uslovi da se u širu kliničku praksu uvede određivanje ukupnog D-L

šanta (Q'ts) odnosno merodavnije ocenjivanje sposobnosti pluća da vrše oksigenaciju venske krvi. Naš parametar, VBA (izračunat iz Q'ts), upravo pokazuje (u procentima) ukupan nivo arterijalizacije koji pluća u datim uslovima uspevaju da izvrše.

ZAKLJUČAK

Prikazane su mogućnosti neinvazivnog određivanja sadržaja O_2 (CvO_2) u mešanoj venskoj krvi, koje uz kombinaciju sa određivanjem ukupnog D-L šanta (Q'ts) i nivoa arterijalizacije venske krvi u plućima (VBA) otvaraju nove dijagnostičke mogućnosti u ocenjivanju sposobnosti pluća da vrše oksigenaciju venske krvi. Iako do sada nije izvedeno uporedno određivanje CvO_2 neinvazivnim i invazivnim metodom, analogija sa neinvazivnim izračunavanjem CaO_2 daje sasvim realne nade da će planirano ispitivanje dati pozitivne rezultate.

Pri tom je, u odnosu na strane autore koji za najmerodavniji parametar u oceni sposobnosti pluća da vrše oksigenaciju venske krvi smatraju Q'ts, učinjen korak dalje, uvođenjem novog parametra, VBA, koji pokazuje (u procentima) ukupan nivo arterijalizacije koji pluća u datim uslovima uspevaju da izvrše.

Zbog toga se novouvedeni parametar, VBA, nameće kao (za sada) najmerodavniji parametar za ocenu sposobnosti pluća da vrše arterijalizaciju venske krvi.

LITERATURA

1. Siggard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gothen IH. Measured and derived quantities with modern ph and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. Scand J Clin Lab Invest 1988; Suppl 189: 7-19.
2. Siggard-Andersen O, Gothen IH. The oxygen status of the arterial blood. Radiometer A/S, Copenhagen 1989.
3. Shapiro BA, Harrison RA, Cane RD, Templin R. Clinical application of blood gases, 4 th Edition. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989.
4. Miličević B, Andjelić B, Major-Zoričić Z, Lučić S. Određivanje desno-levog šanta kiseoničnim metodom i njegova klinička primena. U: Gasne analize ed. Andjelić B (u štampi).
5. Shapiro BA. Assessment of oxygenation: today and tomorrow. Scand J Clin Lab Invest 1990: Suppl. 203: 197-202.
6. Shapiro BA, Peruzzi WT, Templin R. Clinical application of blood gases, 5 th Edition. St. Louis, Mosby-Year Book Inc. 1994.
7. Anđelić B. Doprinos istraživanju etiopatogeneze plućne hipertenzije u bolesnika sa poremećenom plućnom funkcijom. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.

8. Lollgen H. Kardiopulmonale funktions-diagnostik. | Editio Ciba, 1986.



SAVREMENE PREPORUKE ZA TERAPIJU PNEUMONIJA

UP-TO-DATE RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT OF PNEUMONIA

Srboljub Sekulić*

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, KBC Beograd

SAŽETAK

U radu su prikazane savremene preporuke za terapiju pneumonija, zasnovane na nedavnom konsenzusu Američkog torakalnog društva kao i na pregledu novijih podataka iz literature. Za početnu terapiju pneumonija najčešće nije moguće sačekati rezultat bakteriološkog ispitivanja sputuma i nalaz antibiograma. Zbog toga se na empirijskoj osnovi započinje terapija antibiotikom čiji spektar delovanja obuhvata moguće uzročne agense. Potreba za novim preporukama za terapiju nastala je usled promene epidemiologije i rezistencije mikrobioloških uzročnika pneumonija proteklih godina. U tom pogledu razlikuju se vanbolnički stečene pneumonije (VBSP) i bolnički stečene pneumonije (BSP), pa se za svaku od ove dve vrste bolesti daju preporuke za terapiju uzimajući u obzir razlike u etiologiji. Na osnovu dobro definisanih karakteristika bolesnici od VBSP su podeljeni u 4 grupe, a bolesnici od BSP u tri grupe. Preporuke daju empirijsku shemu terapije upravljenu prema uzročnicima koji pretpostavlja se, postoje u svakoj grupi bolesnika.

Ključne reči: pneumonija, terapija, kriterijumi, preporuke

| | Grupa 1 | Grupa 2 | Grupa 3 |
|--------------------------|---|---|---|
| Najčešći patogeni agensi | Crevni gram-negativni bacili (<i>Enterobacter</i> , <i>E coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i>) <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> osetljiv na meticilin <i>S. pneumoniae</i> | Prethodni, plus: Anaerobi <i>S. aureus</i> <i>Legionella</i> <i>P. aeruginosa</i> | Prethodni, plus: <i>P. aeruginosa</i> Vrste <i>Acinetobacter</i> <i>S. aureus</i> rezistentan na meticilin |
| Terapija (prvi izbor) | Cefalosporin 2. ili 3 generacije | Klindamicin ili B. laktam/inhibitor B. laktamaze | Aminoglikozid ili Ciprofloksacin+jedan iz drugog izbora |
| Terapija (drugi izbor) | Beta laktam/inhibitor beta-laktamaze | Vankomicin Eritromicin | Antipseudomonasni penicilin B. laktam/inhibitor B. laktamaze Ceftazidim ili cefoperazon Imipenem/cilastatin Aztreonam |
| Terapija (treći izbor) | Kod alergije na penicilin: Fluorokinolon ili Klindamicin+aztreonam | Antipseudomonas terapija kao u grupi 3 | Kod sumnje na rezist. <i>S. aureus</i> : + vankomicin |

Tabela 2. Terapija bolnički stečenih pneumonija

sputuma i nalaza antibiograma, tim pre što identifikacija prouzrokača uspeva otprilike u 50% slučajeva (1). Zbog toga se na empirijskoj osnovi započinje terapija antibiotikom čiji spektar delovanja obuhvata moguće uzročne agense. Potreba za izmenom preporuka za terapiju nastala je usled promene epidemiologije i rezistencije mikrobioloških uzročnika pneumonija proteklih godina. U tom pogledu razlikuju se vanbolnički stečene pneumonije (VBSP) i bolnički stečene pneumonije (BSP) pa se za svaku od ove dve vrste bolesti usklađuju preporuke za terapiju uzimajući u obzir razlike u etiologiji između ove dve grupe pneumonija. Grupa eksperata, to je bio premet nedavnog razmatranja na osnovu kojih se stiču korisne preporuke koje su načinili eksperti Američkog torakalnog društva (ATS), posebno za vanbolničke (2), a posebno za bolničke (3) pneumonije. Na toj podeli je zasnovano i ovo izlaganje.

ERAPIJA VANBOLNIČKI STEČENIH PNEUMONIJA

Etiološki agensi – Iako je *Streptococcus pneumoniae* i dalje načešći uzrok vanbolnički stečenih pneumonija (VBSP), danas se češće nego ranije javljaju atipični patogeni agensi kao što su *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i vrste *Legionella*. Još više zabrinjava pojava česte bakterijske rezistencije prema uobičajenim antibioticima. U tom pogledu *Moraxella catarrhalis* predstavlja najznačajniji primer, jer je naglo porasla njena rezistencija na penicilin (4), a ne manje značajna je i pojava rezistentnih sojeva *S. pneumoniae*.(5)

Pri predviđanju mogućeg patogenog agensa i na tome zasnovanom određivanju početne empirijske terapije, uzimaju se u obzir sledeće četiri karakteristike:

- težina kliničke slike,
- potreba za hospitalizacijom,
- starost bolesnika preko 60 godina i
- udruženost sa drugom bolešću.

Kod većine bolesnika ova procena se daje na osnovu fizičkog nalaza i rendgenograma. Rutinske laboratorijske analize i oksimetrija su od male vrednosti za određivanje uzročnog agensa, ali mogu da budu od koristi za odluku o hospitalizaciji, procenu efekta terapije i prognozu. Invazivne procedure se ne preporučuju, osim torakocenteze, kada postoji pleuralni izliv u hospitalizovanih bolesnika. Rutinska primena seroloških testova za otkrivanje virusa, *M. pneumoniae* i vrste *Legionella* se ne preporučuje. Mikroskopski pregled sputuma obojenog po

Gramu kao vodič za inicijalnu terapiju, takođe se ne preporučuje.

Kriterijum za tešku VBSP je ispunjen ako postoji makar jedno od sledećih stanja:

- frekvencija disanja > 30 u minuti
- znatna hipoksemija sa $PaO_2 < 8$ kPa ili $PaCO_2 > 6,7$ kPa
- potreba za mehaničkom ventilacijom
- brza progresija infiltrata na radiogramu
- pojava sepse sa disfunkcijom organa.

Teška pneumonija zahteva hospitalizaciju bolesnika i preporučuje smeštaj u jedinicu za intenzivnu negu (2). Osim od težine bolesti, potreba za hospitalizacijom zavisi i od toga da li se primenjuje oralno ili intravensko davanje lekova. Odmakla starost ili postojanje i druge bolesti utiču na imunološki status, a patogeni uzročnici su često različiti kod starijih i mlađih bolesnika.

Klasifikacija VBSP – Na osnovu navedenih podataka bolesnici od VBSP se svrstavaju u jednu od sledeće četiri grupe:

Grupa 1. Bolesnici sa lakim do srednje teškim oboljenjem, mlađi od 60 godina, bez znakova pridružene bolesti, koji se mogu lečiti ambulatno.

Grupa 2. Bolesnici sa lakim do srednje teškim oboljenjem, oko 60 godina života, sa pridruženom bolešću (kao što su hronična opstruktivska bolest pluća, *Diabetes mellitus*, hepatične, bubrežne, hematološke, kardiovaskularne i neurološke bolesti), a mogu se lečiti ambulantno.

Grupa 3. Bolesnici od VBSP, sa srednjim do teškim oboljenjem, bilo kog životnog doba, kojima je potrebno bolničko lečenje, ali ne u jedinici za intenzivnu negu.

Grupa 4. Bolesnici sa teškim oblikom bolesti, bilo kog životnog doba, kojima je najčešće potrebno lečenje u jedinici za intenzivnu negu.

Terapija VBSP prema uzročnicima po grupama: Na osnovu pregleda prospektivnih studija u Evropi i Americi, objavljenih u proteklih 10 godina (2), u tabeli 1 prikazani su najčešći patogeni agensi i preporučena optimalna terapija za svaku kategoriju bolesnika od VBSP.

TERAPIJA BOLNIČKI STEČENIH PNEUMONIJA

Bolnički stečene pneumonije (BSP) se definišu kao pneumonije koje se javljaju 48 sati ili kasnije po prijemu u bolnicu, bez infekcije pri prijemu. Američko torakalno društvo je za empirijsko lečenje BSP objavilo preporuke zasnovane na tri kriterijuma.(3) To su:

- težina bolesti,
- postojanje faktora rizika za infekciju određenim mikroorganizmima i

- trajanje hospitalizacije pre pojave pneumonije (rana pojava < 5 dana, kasna ≥ 5 dana).

Kriterijum za tešku BSP je bilo koja od sledećih pojava:

- potreba prijema u jedinicu intenzivne nege
- respiracijska insuficijencija koja zahteva mehaničku ventilaciju ili oksigenoterapiju sa više od 35% kiseonika da bi se održala arterijska saturacija preko 90%
- Brza rendgenografska progresija
- Znaci teške sepse sa hipotenzijom i disfunkcijom organa

Klasifikacija BSP – Gornji kriterijumi omogućuju svrstavanje bolesnika od BSP u jednu od sledeće tri grupe sa shemom terapije usmerene prema uzročnicima koji verovatno postoje u toj grupi.

Grupa 1. Bolesnici bez izraženog faktora rizika, oboleli od lake do srednje teške BSP sa početkom u bilo koje vreme posle hospitalizacije, ili od teške BSP sa ranim početkom.

Grupa 2. Bolesnici sa posebnim faktorima rizika, oboleli od lake do srednje teške BSP.

Grupa 3. Bolesnici oboleli od teške BSP bilo sa ranim početkom i specifičnim faktorima rizika, ili sa kasnim početkom.

Terapija BSP prema uzročnicima po grupama – Terapija je u početku prevashodno empirijska, a često se tako nastavlja zbog toga što se uzročnik ne otkriva kod većeg broja bolesnika. Preporuke ATS (3) zasnivaju antibiotsku terapiju na mogućim uzročnicima u pojedinim grupama bolesnika kao što je prikazano u tabeli 2. U stvari, sve grupe BSP podležu mogućnosti infekcije najčešćim mikroorganizmima u koje spadaju *S pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* osetljiv na

meticilin i crevni gram-negativni bacili, koji su navedeni za grupu 1. Bolesnici svrstani u grupe 2 i 3 (koji podležu izvesnim faktorima rizika, duže ostaju u bolnici ili ispoljavaju teži oblik bolesti) pored najčešćih mikroorganizama podložni su infekcijama dodatni agensima. To su vrlo rezistentni gram negativni bacili (kao *Pseudomonas aeruginosa*, vrste *Enterobacter* i vrste *Acinetobacter*) i *S. aureus* rezistentan na meticilin. Za njih je potrebna znatno šira antibakterijska terapija. Navedene sheme za empirijsku terapiju mogu da zahtevaju promenu terapije. Navedene sheme za empirijsku terapiju mogu da zahtevaju izmene zasnovane na posebnoj prijemčivosti prema mikroorganizmima u određenoj bolnici ili na rezultatima mikrobiološke kulture.

LITERATURA

1. Bates JH, Campbell GD, Brron AL, McCracken Ga, Morgan PN, Moses EB, Davis CM. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101:1005-12.
2. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148:1418-1426.
3. Mayer J, Campbell GD. ATS recommendations for treatment of adults with hospitalacquired pneumonia. *Infect Med.* 1996; 13:1027-1036.
4. Wallace RJ, Nash DR, Steingrube VA. Antibiotic susceptibilities and drug resistance in *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. *Am J med.* 1990; 88 (Suppl 5A): 46S-50S.
5. Baquero F, Loza E, Morosini MI, Negri MC. Beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*: new bacterial pathogens? *Eur Respir Rev.* 1994; 4:316-320.



LEČENJE PNEUMONIJA KOD DECE

TREATMENT OF PNEUMONIA IN CHILDHOOD

Nevenka Rončević*, Dobrila Radovanov, Gordana Vilotijević,
Branislava Bjelica-Rodić, Slobodanka Petrović

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine, Novi Sad

SAŽETAK

Akutne respiratorne infekcije (ARI) zauzimaju važno mesto u ukupnom morbiditetu i mortalitetu kod dece, posebno kod odojčadi i male dece. Infekcije donjih respiratornih puteva (pneumonije), zastupljene su 15-20% svih ARI. Prikazani su najčešći uzročnici pneumonija u zavisnosti od uzrasta deteta i odgovarajuća početna terapija. Preporučena su detaljna uputstva za izbor antibiotika nakon izolacije uzročnika, sa posebnim osvrtom na dozu, put i interval davanja kao i dužinu trajanja lečenja. Prikazano je mesto amantadina i ribavirina u lečenju virusnih pneumonija i ukazano na značaj simptomatske terapije.

Ključne reči: pneumonija, lečenje, dete

SUMMARY

Acute respiratory infections (ARI) take a very important place in the morbidity and mortality of children, especially in infants and young children. Infections of lower respiratory tract (pneumonia) are present in 15-20% of all cases ARI. It was pointed out how the age of patients influence the causes of pneumonia and choice of treatment. Detailed instructions were given regarding the choice of antibiotics after the isolation of the etiological factor, with special emphasize on dosis, route of administration and duration of treatment. The role and importance of amantadion, ribavirin and symptomatic treatment of viral pneumonia were stressed.

Key words: pneumonia, treatment, child.

Pneumon, 1996; 34 (1-4):69-73

* Prof. dr sci. med. Nevenka Rončević, pedijatar, klinički farmakolog, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine, Novi Sad

Akutne respiratorne infekcije (ARI) su najčešća oboljenja dece i jedan su od najčešćih uzroka obraćanja lekaru i hospitalizacije. Predškolsko dete, u proseku, godišnje preboli 5-7 ARI. Ove infekcije mogu imati povoljan ishod, mada nije zanemarljiv broj ARI kod kojih se javljaju komplikacije i ostaju sekvele. Smrtnost od ARI je takođe značajna, naročito kod novorođenčadi i odojčadi. U nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, oko 4 miliona dece mlađe od 5 godina

umire od ARI u toku jedne godine. U 2/3 slučajeva uzrok smrti je pneumonija.(1,2,3,6)

Pneumonije su zastupljene u 15-20% svih ARI. Predstavljaju značajan medicinski i socijalni problem uprkos savremenoj dijagnostici i postojanju brojnih i moćnih antimikrobnih lekova. Razlozi visokog morbiditeta su višestruki:

- deca su sklona ARI zbog anatomo-fizioloških karakteristika i imunološke nezrelosti

- broj stečenih imunodeficijencija je sve veći. Pojavili su se novi infektivni agensi koji se teže identifikuju (npr. Legionella, Branhamella), česta zloupotreba antibiotika dovela je do povećanja broja rezistentnih uzročnika na raspoložive antibiotike.

simptoma (simptomatska) i sprovođenje opštih mera nege bolesnika.

Izbor antimikrobne terapije bazira se na dokazivanju uzročnika i njegove osetljivosti na antimikrobne lekove, uzrastu i opštem stanju bolesnika, raširenosti procesa, prethodnom lečenju i eventualnoj alergijskoj reakciji na lekove. Kada je

| Uzrast | najčešći uzročnici | redi uzročnici |
|-----------------|---|--|
| do 1. mesec | Streptococcus grupe B Escherichia coli Respiratorni virusi Enterovirusi | Haemofilus influenzae (netipiz.) Streptococcus pneumonia Klebsiella pn. i druge gram neg. bak. Streptococcus grupe A Ataphylococcus aureus Varicella Cytomegalovirus Herpes simplex |
| do 3. meseca | Respiratorni virusi Enterovirusi Chlamydia trachomatis | Streptococcus grupe B Haemofilus influenzae tip B Streptococcus pneumonie Staphylococcus aureus Streptococcus grupe A Bordatella pertussis Cytomegalovirus Pneumocystis carinii |
| do 5. godine | Respiratorni virusi Streptococcus pneumoniae Haemofilus influenzae tip B | Bordatella pertussis Staphylococcus aureus Streptococcus grupe A Moraxella catarrhalis |
| posle 5. godine | Mycoplasma pneumonie Streptococcus pneumonia Respiratorni virusi Chlamydia pneumonia | Staphylococcus aureus Streptococcus grupe A Mycobakterium |

Tabela 1. Najčešći uzročnici pneumonija u zavisnosti od uzrasta

Postoje brojne podele pneumonija. Za lečenje je od najvećeg značaja etiološka podela na osnovu koje se sve pneumonije dele na dve osnovne grupe: bakterijske i nebakterijske (izazvane virusima, mikoplazmom, hlamidijama, gljivicama, rikecijama, parazitima). Zastupljenost pojedinih uzročnika kod dece zavisi od uzrasta, imunološkog statusa i faktora sredine. Oko 75% pneumonija u dečijem uzrastu uzrokovano je virusima i to direktnom invazijom donjih delova respiratornog trakta, ili indirektno, pri čemu virusi olakšavaju naseljavanje bakterija. Bakterije su "odgovorne" za oko 15% pneumonija, a u preostalih 10% radi se o ostalim uzročnicima.(1,6)

Na tabeli br. 1 prikazani su najčešći uzročnici pneumonija kod ranije zdrave dece u zavisnosti od uzrasta.

Terapija pneumonija podrazumeva primenu antimikrobnih lekova (kauzalna), ublažavanje

postavljena etiološka dijagnoza izbor leka je jednostavan.(1,3,6,7,8) Na tabeli broj 2 prikazana je antimikrobna terapija pneumonija kod ranije zdrave dece u zavisnosti od uzročnika.(1,4,5,6,7,8)

Izbor leka je otežan ukoliko se ne može dobiti adekvatan uzorak za mikrobiološki pregled, kada se pregledom uzorka ne otkrije uzročnik ili ako zdravstveno stanje pacijenta zahteva terapiju pre nego što su rezultati pregleda dostupni. Tada se odlučujemo za početnu terapiju koja treba da bude osmišljena tako da deluje na najčešćeg uzročnika oboljenja i uzročnika koji može izazvati najtežu kliničku sliku.

Tabela br. 3 prikazuje najčešće uzročnike bakterijskih pneumonija kod dece i početnu antimikrobnu terapiju u zavisnosti od uzrasta.

Početna terapija se menja ukoliko se izoluje uzročnik rezistentan na primenjene lekove. Na odluku o promeni leka ima veliki uticaj i klinički tok reakcija na primenjenu terapiju. Ako uzročnik

nije izolovan, a tok bolesti je povoljan, početnu terapiju treba nastaviti. Pri izboru leka u početnoj terapiji treba uzeti u obzir pored uzrasta deteta, kliničku sliku, uslove pod kojima je nastala pneumonija (van bolnice, u bolnici, aspiracijom), laboratorijske nalaze, prisustvo pridruženih bolesti (hronične bolesti i stanja), prisutne komplikacije i preosetljivost na određene lekove.

i aminoglikozida ili cefalosporina III generacije, a posle 12. godine i hinolonskih preparata. Lečenje ovih pneumonija traje duže.

Aspiracione pneumonije su načešće uzrokovane anaerobima pa se terapija sprovodi penicilinom. Ako se radi o teškoj kliničkoj slici ili pneumonija ne reaguje na penicilin, indikovani su klindamicin ili metronidazol.

| uzročnik | terapija | alternativna terapija |
|--|--|---|
| Haemofilus influenzae | penicilin G 150.000 IJ/kg/dan na 4-6 sati IV ili prokain penicilin 800.000 IJ na 24 sata IM | eritromicin 40 mg/kg/dan na 6 sati, PO |
| Streptococcus pneumonie i Streptococcus grupe A i B | cefaklor 20-40 mg/kg/dan na 8 sati PO ili cefriakson 20-50 mg/kg/dan u jednoj dozi IM, IV. | hloramfenikol 50-75 mg/kg/dan na 6 sati, IV ili ampicilin 150 mg/kg/dan na 6 sati, IM, IV |
| Staphylococcus aureus | meticilin 150/200 mg/kg/dan na 6 sati, IM, IV ili kloksacilin 50/100 mg/kg/dan na 6 sati, PO | amoksicilin i klavulonska kiselina 40 mg/kg/dan, na 8 sati PO, IV vankomicin 40 mg/kg/dan na 6 sati, IV |
| Pseudomonas aeruginosa | amikacin 15-25 mg/kg/dan, u jednoj dozi IM, IV + piperacilin 200-300 mg/kg/dan, na 6 sati IM, IV | ceftazidim 60-100 mg/kg/dan, na 8 sati IM, IV |
| Klebsiella pneumonie Escherichia coli Enterobacter sp, Proteus sp, Citrobacter sp, Seracia sp. | gentamicin 3-6 mg/kg/dan, na 8 sati IM, IV ili amikacin 15-25 mg/kg/dan, | ceftriakson 20-50 mg/kg/dan u jednoj dozi IM, IV |
| Chlamydia pneumoniae (TWAR) Mycoplasma pneumonie | eritromicin 40 mg/kg/dan, na 6 sati PO | doksiciklin 2-4 mg/kg/dan, u dve doze prvi dan, posle 2 mg/kg/dan u jednoj dozi (deca starija od 8 god.) PO |
| Influenza A | amantadin 5 mg/kg/dan na 12 sati (ne više od 200 mg/dan) | 48-72 sata od početka bolesti preventivno u epidemiji gripa |
| RSV | ribavirin 6 gr (20 mg/ml u sterilnoj vodi) aerosolom | |
| Pseudocystis carinii | trimetoprim 20 mg/kg/dan + sulfometoksazol 100 mg/kg/dan, na 6 sati PO, IV | pentamidin 4 mg/kg/dan (10 dana), IV |
| Kvasnice | amfotericin B 0,25-1 mg/kg/dan, 1-2 puta dnevno | |

Tabela 2 Antimikrobna terapija pneumonija kod dece

Bakterijske pneumonije stečene u bolnici i pneumonije kod imunokompromitovanih bolesnika su najčešće izazvane gram negativnim klicama i to klepsielom, ešerihijom koli, enterobakterom i seracijom. U tim slučajevima za lek se biraju aminoglikozidi ili cefalosporini treće generacije.

Kod pneumonije izazvane pseudomonasom početna terapija podrazumeva primenu piperacilina

Doza antibiotika zavisi od brojnih faktora od kojih su najvažniji: uzrast deteta, telesna masa, težina infekcije i stanje bubrežne funkcije. Propisivanje standardne doze u teškim pneumonijama može biti uzrok neefikasnosti lečenja. U teškim infekcijama većinu antibiotika treba primenjivati na 6 sati jer se brzo izlučuju iz organizma. Kod srednje teških i lakših infekcija

interval može biti duži, tj. 8 sati. Aminoglikozidne antibiotike treba primenjivati na 8 sati. Interval se može povećati ili doza smanjiti kod novorođenčadi, nedonoščadi i dece sa bubrežnom insuficijencijom. Lekovi sa dugim poluvremenom eliminacije se mogu primenjivati na 12 sati.(6)

Način davanja antibiotika kod lečenja pneumonija zavisi od uzrasta i težine infekcije. Infekcije koje ugrožavaju život, zahtevaju primenu antibiotika intravenskim putem. Kod dece treba izbegavati intramuskularnu terapiju kad god je to moguće.

situacije. Indikovano je i kod pacijenata koji imaju blažu kliničku sliku, ali postoji rizik da će bolest biti teška ili fatalna zbog prisustva osnovne bolesti (bronhopulmonalna displazija, cistična fibroza, urođene srčane mane, imunodeficijencija, lečenje imunosupresivima, transplantacija, deca sa neurološkim i metabolijskim bolestima kao i multipnim anomalijama). Lek se daje putem inhalacija (SPAG-II-Small Particle Aerosol Generator) u trajanju od 12-20 časova dnevno, 3-5 dana, u dozi 20 mg/ml.

Amantadin se koristi u lečenju dece sa teškom

| uzrast | najčešći uzročnik | početna terapija |
|--|--|---|
| novorođenče | Streptococcus grupe B Escherichia coli Haemofilus (netipizirani) Streptococcus pneumonie Klebsiella i druge gram negativne enterobakterije | ampicilin + aminoglikozid ili ampicilin + cefalosporin III generacije |
| oddojče do 6 meseci | Streptococcus grupe B Haemofilus influenzae tip B Staphylococcus aureus Streptococcus grupe A | cefaklor ili amoksicilin + klavulonska kiselina |
| od 6 meseci do 5 godina | Streptococcus pneumonie Haemofilus influenzae tip B Staphylococcus aureus Streptococcus grupe A | cefaklor ili amoksicilin + klavulonska kiselina |
| deca starija od 5 godina i adolescenti | Streptococcus pneumonie Mycoplasma pneumonie Chlamydia pneumonie | penicilin eritromicin |

Tabela 3 Početna terapija pneumonija kod prethodno zdrave dece

Trajanje terapije zavisi od prirode infekcije, težine kliničke slike i reagovanja na terapiju, koja obično traje 10-14 dana, odnosno do iščezavanja simptoma. Neopravdano je produžavati terapiju, jer mogu da se jave neželjeni efekti. Međutim, kod nekih pneumonija lečenje traje i više od nekoliko nedelja (Pneumocystis carinii, gljivice), pa i nekoliko meseci (Tbc).

Lečenje virusnih pneumonija je uglavnom simptomatsko i podrazumeva primenu oksigenoterapije, korekciju hidromineralnog i acidobaznog disbalansa, antipiretike i sl. Ribavirin i amantadin imaju mesto u terapiji teških pneumonija izazvanih RS virusom, odnosno virusnom influence A.

Ribavirin je antivirusni lek koji ublažava tešku kliničku sliku pneumonije izazvane RS virusom, ako se daje na početku bolesti. Indikovano je kod dece uzrasta do 2 god. sa teškom kliničkom slikom i tamo gde je dijagnoza potvrđena fluorescentnim antitelima, kulturom ili na osnovu epidemiološke

kliničkom slikom pneumonije izazvane virusom influence A ili dece sa postojećim rizikom da će se razviti teška klinička slika. Primenjuje se u dozi od 5 mg/kg/dan u dve doze ali ne više od 150 mg dnevno za decu mlađu od 9 godina ili lakšu od 45 kg. Starijoj deci i težoj od 45 kg daje se 200 mg na dan u dve doze. Ne primenjuje se kod dece mlađe od 1 god. Sa terapijom treba početi što je moguće pre, čim se pojave simptomi i nastavlja se 2-7 dana. Amantadin može da dovede do prolaznih simptoma od strane CNS-a koji se gube čim se lek ukine.

Simptomatska terapija ima značajno mesto u lečenju dece obolele od pneumonije.

Kiseonik treba primeniti uvek kada postoji respiratorna insuficijencija (uznemirenost, dispnea, cijanoza). Neophodno je da kiseonik bude ovlažen, protoka 2-6 l/min. Nekada je potrebno primeniti i asistiranu ventilaciju ili mehaničku ventilaciju pluća.

Poremećaj vodenoelektrolitne i acidobazne ravnoteže treba hitno korigovati odgovarajućim intravenskim rastvorima ili tečnošću za peroralnu primenu kod lakših bolesnika.

Kod malokrvnog deteta ili kod deteta sa teškom kliničkom slikom pneumonije, transfuzija krvi može imati povoljno dejstvo.

Kortikosteroidi su indikovani kod bolesnika u stanju šoka ili pretećeg šoka.

Ukoliko dete ima povišenu telesnu temperaturu (iznad 38,9°C) ili čak i pri nižoj temperaturi kod deteta sklonog febrilnim konvulzijama, indikovana je primena paracetamola, 60-90 mg/kg/dan, podeljeno u 4 doze. Ukoliko se dete žali na bol (pleuralni, uho, grlo), primenjuje se isti lek u istoj dozi.

Kašalj izuzetno retko treba smirivati, tj. samo kada je reč o dugotrajnom kašlju koji remeti san i ishranu deteta. Ukoliko se za to odlučimo, treba primeniti antitusike bez narkotičkog dejstva.

Najbolji i najbezbedniji mukolitik je voda, bilo da se primenjuje peroralno, putem inhalacija ili intravenski. Mukolitički lekovi, kao što su N-acetil cistein, mogu izazvati muku, pospanost, rinoreju, alergijske manifestacije, uključujući bronho-konstrukciju pa ih treba oprezno primenjivati, ili još bolje, izbegavati.(6)

Ako je bolesnik izrazito uznemiren treba ga smiriti hloral hidratom, 60 mg/kg/dan, podeljen u 4 doze, per rectum.

Kod pojave popuštanja miokarda indikovana je primena digoksina.

Pojava pneumomedijastinuma i empijema zahteva hiruršku intervenciju.

Aдекватna nega i ishrana imaju veliki značaj u lečenju dece obolele od pneumonije.

LITERATURA

1. Evans HE, Turcios LN. Infections of the Lower respiratory Tract in Infancy and Early Childhood. In: Penington EJ. Respiratory Infections. Diagnosis and Management. 3rd ed. Raven Press, New York 1994; 229-269.
2. Donowitz GR, Mandell GL. Acute Pneumonia. In: Principles and Practice of Infectious Diseases 3rd ed. Mandel (Douglas) Bennet, 1990; 541-551.
3. Nelson JD. Pocketbook of pediatric antimicrobial therapy. Williams & Wilkins 10th ed. Baltimore Maryland, 1993/94.
4. Dragan R. Clinical studies in pediatric respiratory tract infections: what is desirable, feasible or simply misleading. Chemotherapy 1992; suppl 2: 18-24.
5. Avery ME, Wohl ME. Manifestations of Pulmonary Disease. In: Pediatric Medicine 2nd ed. Williams & Wilkins, 1993; 5: 301-302.
6. Rončević N. Bregun-Doronjski A. Lečenje respiratornih infekcija kod dece. Srp arh celok lek, 1995; 123: suppl 1 p 10-4.
7. Modlin J.F. Bacterial pneumonia. In: Oski FA. Principles and Practice of Pediatrics. 2nd ed. JB Lippincott company Philadelphia, 1994; 1472-75.
8. Prober CG. Pneumonia. In: Nelson. Textbook od Pediatrics. 15th ed. WB Saunders company, 1996; 716-21.



INFLAMATORNI PSEUDOTUMORI PLUĆA

INFLAMMATORY LUNG PSEUDOTUMORS

Biljana Zvezdin*, Živka Eri

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Inflamatorni pseudotumori pluća su nonneoplastične, tumorima slične lezije, nedovoljno razjašnjene etiologije i histogeneze. Pluća su predilekciono mesto za njihov nastanak, ali se mogu javiti i u drugim organima. U radu su izneti teoretski aspekti etiologije, patohistologije, kliničkog nalaza, dijagnoze i tretmana ovih promena.

Ključne reči: *pseudotumor, pluća*

SUMMARY

Inflammatory lung pseudotumors are nonneoplastic tumor-like lesions of unclear etiology and histogenesis. The lungs have an exquisite predilection for their development, but other localizations are also possible. This paper deals with theoretic aspects of their etiology, histology, clinical symptoms, diagnosis and management.

Key words: *pseudotumor, lungs*

Pneumon, 1996; 34 (1-4):75-77

*Mr sci. med. dr Biljana Zvezdin, Odeljenje opšte pulmologije, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Inflamatorni pseudotumori pluća su retke, nonneoplastične, tumorima slične lezije, nedovoljno razjašnjene etiologije i histogeneze. Pluća jesu predilekciono mesto za njihov nastanak, ali se mogu javiti i u medijastinumu, pleuri, pljuvačnim žlezdama, štitnoj žlezdi, želudcu, crevima, jetri, retroperitoneumu, bubrezima, mošnicama, srcu, lobanji i orbiti.(1,3) Brojni su sinonimi za ovaj entitet, jer ga karakteriše polimorfna histološka slika. Imena su, uglavnom, data po predominantnim ćelijskim elementima: plazma ćelijski granulom, pseudotumor, histiocitom, ksantom, fibroksantom, ksantogranulom, plazmaćelijski tumor, fibrozni ksantom, ksantomatozni pseudotumor, pseudoneoplastični pneumonitis.(1,4)

U stranoj literaturi (američkoj i nemačkoj) prvi put se spominju 1928. (Diviš i Šike), potom 1935. godine. Umiker i Iverson su prvi pretpostavili da se kod ovih tumora ne radi o neoplastičnom, već postinflamatornom reparativnom procesu i uveli su 1954. godine termin "postinflamatorni pseudotumor".(3,5) Njihova pretpostavka do danas nije izmenjena.

ETIOLOGIJA

Uzrok inflamatornom pseudotumoru pluća je nepoznat. Svi naponi da se identifikuje infektivni ili drugi inflamatorni agens su ostali neuspešni. Postoje studije u kojima se interleukin-1 (sekretuju ga makrofagi) smatra osnovnim uzrokom u patogenezi.(2) Jedna od teorija je da je inflamatorni pseudotumor lokalni tip organizovanja pneumonitisa kod dece i odraslih koji imaju subkliničku infekciju. Često je podatak

o ranijem banalnom inflamatornom oboljenju (u oko 30% slučajeva).(3,4) Opisana je gljivična infekcija na inflamatorni pseudotumor.(4) S razlogom se, za neuspješnu kulturu prouzrokovaca, smatra dugotrajni period otkrivanja ovih lezija (za to vreme organizam sam, odbrambenim mehanizmima, eradiciira uzročnike). Autori smatraju da postoji mogućnost da je lezija benigni tumor, a da infiltracija limfocitima i plazma ćelijama nastaje zbog antigenskog stimulansa koga sadrži tumor.(5)

PATOHISTOLOGIJA

Histološka slika se razlikuje od slučaja do slučaja. Izgled zavisi od procenta prisustva različitih ćelija. Pseudotumori najčešće izgledaju kao čvrsti, sivi, okrugli čvorovi. Ako sadrže veliki broj ksantomatoznih ćelija mekši su i žuto-bež boje, a ako su bogati u siderofagima imaju crvenu boju. Uglavnom su solidne lezije, retko su prisutne aree hemoragije, kalcifikacije i nekroze.(1,2)

Prosečna veličina čvora iznosi oko 5 cm, najmanji su 7-8 mm, a najveći oko 10 cm. Opisane su i ekstremno velike lezije koje zahvataju ceo ili više od režnja. Medijastinum, limfni čvorovi, ezofagus, dijafragma sa n. frenikusom ili torakalni zid mogu takođe biti zahvaćeni. Može postojati i više čvorova, različitog izgleda i veličine, uni ili bilateralno.(1,3)

Lokalizovani su najčešće u parenhimu, vrlo retko endobronhijalno u traheji ili velikim bronhijama (u 12% slučajeva). Kompresija na okolno alveolarno tkivo dovodi do fibroziranja i stvaranja lažne kapsule.(1,2)

Osnovni mikroskopski nalaz je mešavina inflamatornih i ćelija mezenhimalnog porekla – plazma ćelija sa Russel-ovim telašcima, limfocita, histiocita, vretenastih ćelija. Nalaze se i mast-ćelije, ksantomatozne, siderofagi. Plazme ćelije su uvek prisutne i mogu pokazivati male varijacije u citološkim detaljima, ali nisu neoplastične.

Matsubara i saradnici su za "svoja" 32 slučaja definisali zajednički histološki nalaz: proliferacija vretenastih fibroblasta, pro-imanje kolagenom, granulomatozna inflamacija, limfoidna hiperplazija i intraalveolarna fibroza na ivici tumora. U odnosu na predominantni histološki oblik, slučajeve su podelili u tri grupe:

- tip pneumonije u organizaciji (44%)
- tip fibroznog histiocitoma (44%) i
- limfoplazmocitni tip (12%).

Prvi tip karakteriše intraalveolarna limfohistiocitna inflamacija, intraalveolarna fibroza periferno i intersticijalna fibroza centralno, zbog proliferacije fibroblasta. Fibrozno histiocitni tip karakteriše predominantna proliferacija

vretenastih ćelija i histiocita uz gubitak alveolarne arhitektonike. Treći tip ima predominaciju limfocita i plazma ćelija (više od polovine tumora) sa umerenom fibrozom. Postoje histološka preklapanja (subtipovi) između ovih oblika, te svaki od njih poseduje (u određenom obimu) i karakteristike druga dva.(4)

KLINIČKI NALAZ

Iz literature se, do sada, može sakupiti oko dve stotine slučajeva inflamatornih pseudotumora. Najbogatije "kolekcije" imaju Bahadori i Liebow (40 slučajeva) i Matsubara i saradnici (32 slučaja). O razvoju i trajanju bolesti se iz literature ne mogu dobiti značajniji podaci, s obzirom da se oko 40% pseudotumora otkriva slučajno. Sa druge strane, sigurno je da bolest traje duže vreme do otkrivanja promene.

Inflamatorni pseudotumori su nešto češći kod žena (1,09 : 1). Učestaliji su u desnom plućnom krilu, ali nema značajnijih razlika u odnosu na režnjeve.(3,2,)

Interesantna je pojava pseudotumora u odnosu na životnu dob: 53% slučajeva se javlja u prve tri dekade (mlađih od 21-e godine je 30%). Najmlađi pacijent je imao jednu, a najstariji 73 godine. Po Bahadori-u i Leibow-u, ovo je najčešća izolovana primarna, tumoru slična, lezija u plućima kod dece mlađe od 16 godina. Po Hartman-u i Shochat-u oko 40% pseudotumora se dijagnostikuje najčešće između šeste i sedme godine života.(1,2,3)

Mali inflamatorni pseudotumori su obično asimptomatski. Kliničke znake daju oni koji imaju znatnu veličinu. Izuzetak su, naravno, intrabronhijalno lokalizovani pseudotumori, koji stvaraju smetnje u prolasku vazduha. Najčešći simptomi su dugotrajna kašalj, uglavnom neproduktivan, ređi su hemoptizije, dispneja, torakalni bol, povišena telesna temperatura, cijanoza.(1,2)

Radiološki nalaz je najčešće solitarna, kružna ili ovalna, dobro ograničena senka, bez okolne reakcije. Kavitacija i kalcifikacija mogu postojati, u ranijoj fazi.(1,2,5)

DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Opšte je prihvaćen stav, da svaku preoperativnu histološku i citološku dijagnozu (iz materijala dobijenih bronhoskopijom ili transtorakalnom iglenom punkcijom) treba uzeti sa rezervom, s obzirom na heterogenost strukture inflamatornih pseudotumora. Verovatno je najbolji način da se dođe do adekvatnog materijala i potvrde dijagnoze, torakotomija.

Histološka diferencijalna dijagnoza je često veoma teška i odnosi se na plućni plazmocitom, sklerozirajući hemangiom, pseudolinfome i limfome, benigne mezenhimne tumore, fibrozni histiocitom. U raznim publikacijama pokušava da se napravi jasna razlika između ovih entiteta. Klinička diferencijalna dijagnoza je još šira – obuhvata sve benigne, maligne i metastatske tumore, kao i druge plućne patološke lezije koje daju sličan radiološki i klinički nalaz.

TERAPIJA I PROGNOZA

Kao terapijska metoda dolazi u obzir hirurška intervencija. U zavisnosti od lokalizacije i veličine inflamatornog pseudotumora, operativni zahvat

može biti različite širine (od ekscizije promene do pulmektomije). Generalno, prognoza je odlična. Opisani su recidivi, ukoliko ekstirpacija nije kompletna.(1)

LITERATURA

1. Carter D, Eggleston JC. Tumors of the Rover Respiratory Tract. Publ. by Armed Forces Inst. of Pathology Washington, 1980, 301-307.
2. Dail DH, Hammar SP. Pulmonary Pathology. Springer, New York 1987, 301-306.
3. Hartman CA, Voigt R, Mollinedo J. Inflammatory Pseudotumors of the Lung – Report of a case. *Prax Klin Pneumol* 1987; 41:259-65.
4. Matsubara O. et all. Inflammatory Pseudotumors of the Lung: Progression from Organizing Pneumonia to Fibrous Histiocytoma or to Plasma Cell Granuloma in 32 Cases. *Hum Pathology* 1988., 19:807-814.
5. Wentworth P et all. Xanthomatous Pseudotumor of Lung. A Case Report with Electron Microscope and Lipid Studies. *Cancer* 1968; 22.



ISPITIVANJE DISAJNE FUNKCIJE I PROCENA OPERABILITETA OBOLELIH OD RAKA BRONHA

RESPIRATORY FUNCTION TESTING IN OPERABILITY ASSESSMENT OF LUNG CANCER PATIENTS

Saša Lučić*, Božidar Anđelić,
Zita Major-Zoričić, Branko Miličević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Prikazani su mogući poremećaji disajne funkcije kod obolelih od karcinoma bronha i razmotreni kriterijumi operabilnosti iz aspekta plućne funkcije. Preoperativna evaluacija plućne funkcije, kao integralni deo pripreme mnogih bolesnika za hirurški zahvat, ima za cilj da identifikuje bolesnika s većim rizikom postoperativnog morbiditeta i letaliteta, bilo da se radi o plućnim komplikacijama, ili u slučaju resekcije pojedinih delova pluća, o pojavi plućne insuficijencije. Oba rizika zavise od preoperativne funkcije pluća, vrsti operativnog zahvata i konkomitantnih bolesti.

U preoperativnoj proceni najvažnije je odrediti odnos između rizika koji operativni zahvat nosi u datom slučaju i očekivanog pozitivnog ishoda. Na osnovu kriterijuma funkcionalne operabilnosti napravljena je selekcija funkcionalnih parametara i predloženi su oni koje bi trebalo koristiti. Neophodno je da se što tačnije procene mogućnosti nastajanja respiratorne insuficijencije s jedne strane, odnosno smanji broj čestih odustajanja od operativnog zahvata, s druge strane.

Ključne reči: karcinom pluća, plućna funkcija, operabilitet

SUMMARY:

Possible respiratory impairment in patients with lung cancer has been reported and the criteria of operability from the aspect of lung function have been considered, too. Preoperative lung function evaluation, as an integral part of the preoperative staging, is aimed at identifying the patients presented with increased postoperative morbidity and lethality risk, regardless pulmonary complications or pulmonary failure (in the case of resection of certain lung parts) are involved. The risk from both depends on the preoperative lung function, a type of surgery to be performed and on concomitant diseases.

The most important objective to be accomplished in the preoperative assessment is a proper evaluation of the relationship between the risk of the operation itself and its expected positive effect in each particular patient. A selection of functional parameters has been made on the basis of functional operability criteria and the ones which should be used have been proposed. It is essential to evaluate the chances for the development of respiratory failure as accurately as possible on one side, thus decreasing the number of abandoned surgeries on the other.

Key words: lung cancer, lung function, operability

Pneumon, 1996; 34 (1-4):79-83

*Mr sci. med. dr Saša Lučić, specijalista pulmolog, načelnik Dispanzera za plućne bolesti, 21000 Novi Sad

Testovi disajne funkcije nalaze mesto u svim fazama zbrinjavanja obolelih od karcinoma pluća (1) i koriste se u:

1. Otkrivanju postojanja neoplastičnog procesa
2. Proceni mogućnosti podvrgavanju agresivnim dijagnostičkim postupcima
3. Proceni mogućnosti primene hirurškog lečenja
4. Praćenju efekata terapije
5. Otkrivanju neželjenih dejstava terapijskih postupaka
6. Proceni radne sposobnosti uspešno operisanih bolesnika
7. U naučnim istraživanjima

Otkrivanje postojanja neoplastičnog procesa

Testovi disajne funkcije pomažu u otkrivanju promena u velikim disajnim putevima, koje se često dugo leče pod pogrešnom dijagnozom astme ili hronične opstruktivne bolesti pluća. Krivulja protok-volumen se izdvaja kao najpogodnija metoda za otkrivanje opstrukcija. Ona treba da pobudi sumnju na postojanje prepreke i da ukaže na neophodnost daljeg ispitivanja, pre svega bronhološkog. Glavne karakteristike krivulje protok-volumen pri opstrukciji u velikim disajnim putevima su: kašnjenje vršnog ekspirijumskog protoka, pojava platoa protoka, pre svega u ekspirijumu, a kod odmaklih oboljenja i u inspirijumu, postupni porast ekspirijumskog protoka posle početnog pada, konveksno približavanje protoka volumskoj osi (2). Krivulje otpora kod telesne pletizmografije se registruju pri mirnom disanju i koriste se kod pacijenata koji nedovoljno saraduju pri testovima forsiranog disanja. Krivulja protok/alveolarni pritisak također može pokazati opstrukciju u velikim disajnim putevima, a posebno u ekstratorakalnim disajnim putevima. U otkrivanju karcinoma u drugim delovima pluća testovi disajne funkcije imaju malu ulogu.

Procena mogućnosti podvrgavanju agresivnim dijagnostičkim postupcima

Nalazi testova disajne funkcije retko diskredituju bolesnika za podvrgavanje agresivnim dijagnostičkim postupcima (bronhoskopija, transtorakalna iglena biopsija). Osnovna namena im je da izdvoje bolesnike, zbog većeg opreza, za fiberbronhoskopsko ispitivanje ili za rigidnu bronhoskopiju u opštoj anesteziji (1). U toku opšte anestezije dolazi do bitnog poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije, i to na račun mrtvog prostora i povećanja šanta venske krvi. Dolazi i do porasta totalnog otpora disajnih puteva, tako da rigidna bronhoskopija može biti rizična za bolesnika sa znatnijim poremećajem plućne

funkcije. Treba proceniti da li je bolesniku u toku intervencije potrebno dati kiseonik ili ne. U toku samog postupka dolazi do pada PaO₂ za oko 2,5 kPa (3), te je pacijentima koji imaju ireverzibilnu hipoksemiju u miru od 8 kPa, neophodno i dva sata posle intervencije davati kiseonik (4). Kod fiberskopije manji je pad O₂ u krvi, a u postintervencijskom periodu rede su komplikacije. U praksi od strane disajne funkcije nema apsolutnih kontraindikacija za bronhološko ispitivanje. Potrebna je veća opreznost kod astmatičara, gde testovi plućne funkcije treba da potvrde da se bolesnik nalazi u stabilizovanoj fazi bolesti. Poremećaji plućne funkcije kod karcinoma bronha su prikazani na tabeli 1.

| NEMA POREMEĆAJA | |
|------------------------------|---|
| PRIMARNI POREMEĆAJI | izazvani samim oboljenjem |
| restriktivni sindrom | atelektaza pluća karcinomatosa pluća i pleure pleuralni izliv |
| stenoza bronha i/ili traheje | intraluminalni rast tumora u velikim disajnim putevima maligna stenoza bronha ekstraluminalna kompresija traheje i velikih bronha |
| SEKUNDARNI POREMEĆAJI | izazvani propratnim bolestima |
| restriktivni sindrom | sekvele plućne tuberkuloze (karcinom u ožiljku) oboljenja, deformiteti ili operacije na toraksu ili pleuri |
| opstruktivni sindrom | hronična opstruktivna bolest pluća – HOBP |

Tabela 1 Poremećaji plućne funkcije kod karcinoma bronha

Procena mogućnosti primene hirurškog lečenja

U našem Institutu preoperativna procena disajne funkcije se radi svim bolesnicima predviđenim za bilo koju vrstu grudno-hirurškog, odnosno kardio-hirurškog zahvata. Kod 90 % bolesnika s karcinomom pluća postoji simptomatska opstruktivna bolest pluća uzrokovana pušenjem cigareta, a u 20 % ovih bolesnika postoji teško oštećenje plućne funkcije (5). Zbog prirode maligne bolesti ponekad se prava proširenost karcinoma bronha utvrđuje tek tokom operacije, te je neophodno imati u vidu mogućnost da se intervencija završi pulmektomijom, čak i kod relativno lokalizovanih procesa. Ako je rizik veći od očekivane koristi, od operacije treba odustati.

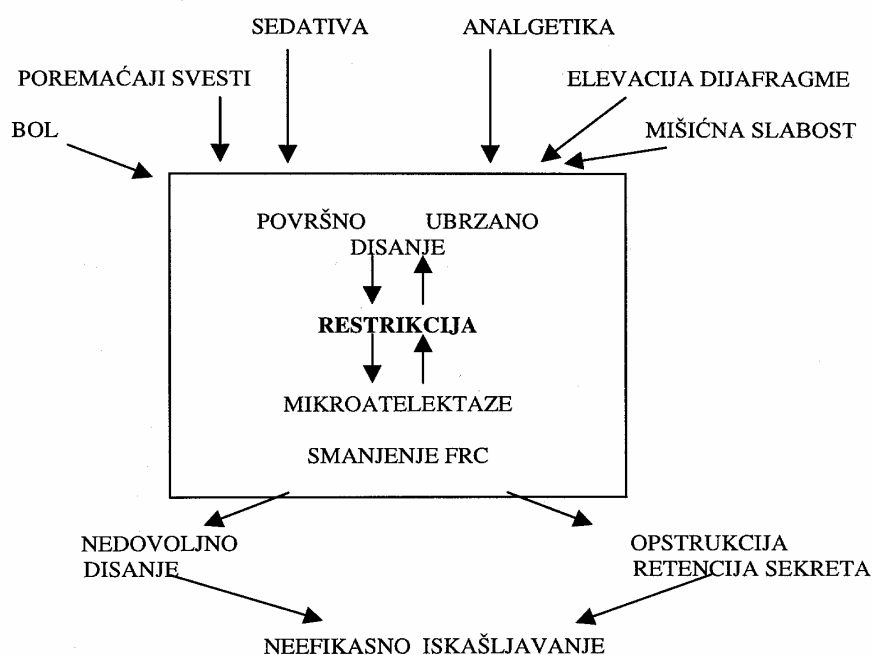
Svaka operacija torakalnih organa i operativnih zahvata u gornjem abdomenu utiču na plućnu funkciju. Svi pacijenti imaju tranzitorne pulmonalne komplikacije u toku anestezije, za vreme i posle operacije jer se tada remeti normalno disanje što je vidljivo na slici 1 (6).

U evaluaciji operativnog zahvata parametri plućne funkcije imaju dominantnu ulogu. To je tzv. funkcionalna operabilnost (7). Postoje razni kriterijumi, ali većina autora uzima kod spirometrije: vitalni kapacitet (VC), forsirani ekspirijumski volumen u provoj sekundi (FEV1), Tiffeneau-ov indeks ($100FEV1/VC$), vršni

| | | |
|--------------------------------|---|-----------------|
| FEV1 | < | 2,0 lit. (50%) |
| FEV1/VC | < | 50% |
| FEV1/FVC | < | 35% |
| RV/TLC | > | 50% |
| PEF | < | 200 lit/min |
| TLC | > | 130% |
| Raw | > | 0,8 kPa/l/sec-1 |
| Rin | > | 0,5 kPa/l/sec-1 |
| DLCO | < | 50% |
| MMV | < | 50% |
| MVV | < | 50% |
| VO ₂ (opterećenje) | < | 10-15 ml/kg/min |
| PaO ₂ (opterećenje) | < | 7,3 kPa |
| PaCO ₂ | > | 6,0 kPa |
| PAP (opterećenje) | > | 4,7 kPa |

Tabela 2 Kriterijumi funkcionalne operabilnosti (rizične vrednosti funkcionalnih parametara)

Predlaže se i kateterizacija desnog srca i



Slika 1. Poremećaj plućne funkcije

ekspirijumski protok (PEF), maksimalna minutna ventilacija (MMV), maksimalna voljna ventilacija (MVV), totalni plućni kapacitet (TLC) i odnos rezidualnog volumena prema totalnom kapacitetu (RV/TLC). Kod pletizmografije celog tela predlaže se totalni, ali i inspirijumski endobronhijalni otpor (Raw i Rin). Zatim, tu je i difuzijski kapacitet pluća za ugljen - monoksid (DLCO). U gasnoj analizi evaluira se parcijalni pritisak ugljen - dioksida u arterijskoj krvi (PaCO₂), a parcijalni pritisak kiseonik (PaO₂) se evaluira u mirovanju (8), a naročito za vreme opterećenja (tabela 2) (9). Rizično je operisati osobe starije od 70 godina (10). Apsolutna kontraindikacija je povećanje PaCO₂. Hiperkapnija je znak da celokupni plućni parenhim, znači i onaj deo koji će nakon operacije preostati, ima lošu ventilaciju, odnosno plućnu hipertenziju.

| | | |
|----|---|-------------------------|
| VC | < | 3,0 LIT. (50% od norme) |
|----|---|-------------------------|

merenje pulmonalnog arterijskog pritiska (PAP). Kad srednji PAP u mirovanju prelazi 2,7 kPa, a za vreme opterećenja prelazi 4,7 kPa, smatra se da je operativan rizik povećan. Ako je PAP za vreme opterećenja veći od 6,7 kPa, operativni zahvat na plućima je kontraindikovano. PAP dobro korelira sa PaO₂, PaCO₂, Raw i Tiffeneau-ovim indeksom (11). U slučajevima da je većina funkcionalnih parametara u granicama povećanog rizika predlažu se i dopunski testovi. Jedan od takvih testova je određivanje hemodinamskih parametara torakalnom električnom bioimpedancom (TEB) koji koristimo u našem Institutu više od 15 meseci.

Električna bioimpedanca je neinvazivna "real-time" metoda sa kojom se može kontinuirano pratiti mehanička aktivnost srca (12). Merenja električne provodljivost toraksa pretvaraju se u klinički prihvatljive hemodinamske parametre: srčani indeks (CI), udarni volumen (SI), indeks na kraju

dijastole (EDI), index kontraktilnosti (IC), akceleracijski indeks (ACI), sistemni vaskularni otpor (SVRI), indeks rada levog srca (LCWI), ejekciona frakcija (EF), fluidi u toraksu (TFC), srednji arterijski pritisak (MAP) i frekvencija srca (HR).

Kompjuterskom simulacijom operativnog zahvata parametrima CI, LCWI, SVRI, prateći i sve ostale parametre (naročito EF, SI), možemo predvideti vrednosti datih parametara nakon eventualnog operativnog zahvata. Simulacijom se pretpostavlja da je pacijent hemodinamski opterećen još jednim novim organom. Sa kardiopulmološkog aspekta vrši se i procena sposobnosti da li pacijent može da podnese operativni zahvat, svakako u sklopu i svih drugih preoperativnih testova, odnosno, kliničkih parametara. Dinamičkim monitoringom pratimo postoperativni therapeutic goal, odnosno, stanja volemije, inotropije, hronotropije i vazoaktivnosti. Osim u preoperativnom screeningu, TEB se pokazala kao relativno pouzdana metoda i u diferencijalnoj dijagnostici etiologije povećanih torakalnih fluida u toraksu (razlikovanje kardiogenog od nekardiogenog-plućnog edema).

Pošto je ukupni ventilacijski kapacitet u tesnoj vezi sa totalnom perfuzijom plućnog parenhima, resekcija pluća će dovesti do redukcije ventilacijskog kapaciteta što će korespondirati sa veličinom uklonjenog parenhima i to se može ustanoviti perfuzionom scintigrafijom pluća. Ona se preporučuje ako je FEV1 manji od 2 litre kad se planira pneumonektomija ili bilobektomija, ili manji od 1,7 lit. kad se planira lobektomija (9).

Množenjem preoperativnog FEV1 sa perfuzijom rezidualnog plućnog parenhima (onaj koji će ostati nakon resekcije pluća), izraženog u procentima od totalne plućne perfuzije dobija se postoperativni ventilacijski kapacitet (13).

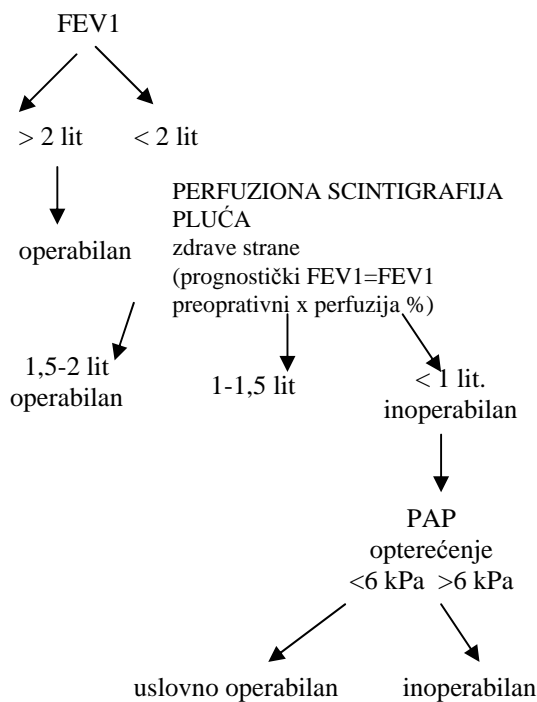
$FEV1 \text{ (postoperativni - prognostički)} = FEV1 \text{ (preoperativni)} \times \text{perfuzija rezidualnog parenhima u \% od totalne perfuzije}$
 $FEV1 \text{ (postoperativni - prognostički)} = FEV1 \text{ (preoperativni)} \times \text{\% funkcije preostalog pluća od ukupne preoperativne funkcije} \times \frac{\text{(broj segmenata za resekciju)}}{\text{(broj segmenata zahvaćenog pluća)}}$

Treba napomenuti da se preoperativni FEV1 meri po potrebi pod bronhodilatatorom. Operacija je kontraindikovana ako je izračunati, poslepulmektomijski ili poslelobektomijski FEV1 manji od 0,8 lit. ili manji od 30 % norme. Čak i kad je predviđeni FEV1 vrlo mali, ispod 1 lit. smatra se da je izvodljiva "wedge" resekcija. Kad je prognostički FEV1 između 0,8 i 1,2 lit. potrebno je odrediti srednji PAP. Pacijent je uslovno operabilan (lobektomija) ako je PAP manji od 6 kPa, a prognostički FEV1 veći od 0,8 lit.

Pneumonektomija se uslovno može raditi ako je PAP manji od 4,7 kPa, a prognostički FEV1 veći od 1 litre (8). Orijentacioni kriterijumi operabilnosti prikazani su na slici 2.

Za operativnu funkciju je veoma važno da li se uklanja parenhim koji još funkcioniše, tkivo koje ne učestvuje u gasnoj razmeni ili tkivo koje remeti plućnu funkciju - "šantirajuće tkivo".

Kad se nadu diskreditirajući nalazi disajne funkcije, potrebno je bolesnika podvrgnuti intenzivnom bronhodilatacijskom lečenju uz apsolutno uzdržavanje od pušenja, te ponoviti testiranje već posle 3-4 dana.



Slika 2 Orijentacioni kriterijumi operabilnosti

| vrsta zahvata | smanjenje VC | vreme |
|-------------------|--------------|-------------|
| torakotomija | VC < 40-50 % | više meseci |
| pulmektomija | VC < 40-50% | trajno |
| "wedge" resekcija | VC < 0-10% | trajno |
| segmentektomija | VC < 5-10 % | trajno |

Procenti smanjenja VC nakon operativnog zahvata

PRAĆENJE EFEKATA TERAPIJE

U praćenju efekata terapije testovi disajne funkcije pružaju uvid u prohodnost velikih disajnih puteva, bilo da je to proces u traheji i glavnim bronhima ili je u pitanju ekstramuralna kompresija medijastinalnim tumorima (14). Dinamičko praćenje parametara plućne funkcije pre i posle laserske intervencije (ND-YAG Sharplan laser) u našem Institutu radimo duže od 15 meseci, dok funkcijske parametre pre i posle brahiterapije pratimo više godina. Testovi disajne funkcije

ponekad realnije odslidikavaju promenu stanja u velikim disajnim cevima nego bronhoskopija. U toku bronhoskopije vidi se anatomski prolaznost, ali mogu da se prevede promene kvaliteta zida disajnih puteva ili uticaj ekstramuralne kompresije.

OTKRIVANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA PRIMENJENIH TERAPIJSKIH POSTUPAKA

Testovi disajne funkcije koriste se za praćenje i otkrivanje neželjenih dejstava prethodno primenjenih terapijskih postupaka kod obolelih od karcinoma bronha. Zračenje i citostatska terapija oštećuju plućni parenhim, što ima za posledicu smanjenje volumena i oštećenje plućne difuzije.

PROCENA RADNE SPOSOBNOSTI USPEŠNO OPERISANIH BOLESNIKA

Korišćenje testova za procenu radne sposobnosti ovih bolesnika dolazi u obzir uglavnom za uspešno operisane bolesnike. Procena se vrši na uobičajen način, kao i kod pacijenata sa sličnim posledicama drugih bolesti, s tim da se često uvažavaju želje pacijenta.

U NAUČNIM ISTRAŽIVANJIMA

U naučnim ispitivanjima testovi disajne funkcije pomažu u epidemiološkim ispitivanjima, formiranju grupa ispitanika za određene studije, praćenju efekata terapije i sl.

LITERATURA

1. Rebić P. Ispitivanje disajne funkcije i karcinom bronha. U: Karcinom bronha - teorija i iskustva, Klinički centar Srbije, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Zbornik radova, Beograd, 1994, pp. 67-68.

2. Rebić P. Problemi funkcijske dijagnostike trahejskih promena. Doktorska disertacija. Beograd, 1989.
3. Piliš I. Uticaj bronhoskopije i grafije u opštoj anesteziji na plućnu funkciju. Saopštenja. Inst pluć bol tbc 1971, 9 (1-2): 48-52.
4. Hanson P, Collins J. Bronchoscopy and lavage. U: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM - Respiratory Medicine, Bailliere Tindall. London, 1990: 316-328.
5. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. Lung Cancer 1993;14: 1-15.
6. Klose R. Bedeutung der chronischen Atemwegsobstruktion in der operativen Medizin, In: Perioperative Probleme der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, R. Klose Edit. Kohlhammer, Stuttgart 1984:9.
7. Todić V. Procena operabiliteta i ocena radne sposobnosti obolelih od raka bronha iz aspekta plućne funkcije. Saopštenja, 1989; 27 (3-4): 193-197.
8. Konietzko N, Brovold J, Maassen W. Kritik gangiger Operabilitätskriterien in der Lungenchirurgie. Atemwegs-Lungenkrkh, 1984;10:126.
9. Drings P, Maykopf IV. Pre-operative assesment of patients undergoing surgery for bronchial carcinoma. Newsletter S.E.P. 1986;10:7.
10. Muhar F, Freisleben R. Der Wandel der praoperativen Funktionsdiagnostik in drei Jahrzehnten. Atemwegs-Lungenkrkh, 1984;10:119.
11. Goerg R. Lungenfunktion und Lungen-operabilitat. Bedeutung der praoperativen Rechtshertzkatheterisation bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Forsch. Med. 100 Jg. 1982; 31-32:1472.
12. Sramek Bo. The impact on diagnosis and therapy of computerized integration, processing and display of noninvasive hemodynamic and cardiodynamic parameters. Intensive Care World, 1989; 6:205.
13. Kristersson S. Pre-operative evaluation of differential lung function (135 Xe-radiospirometry) in bronchial carcinoma. Scand J Respir Dis (Suppl), 1974; 85:110.
14. Špasova I, Petera J, Marel M, Andrlje J, Patek J. ND-YAG Laser therapy and low dose rate brachytherapy in malignant airway disease comparison of survival. Eur Respir J 1995, (Supp 19): 306.



PLUĆNA MUKORMIKOZA - PRIKAZ SLUČAJA -

PULMONARY MUCORMYCOSIS - CASE REPORT -

Jelena Stanić*, Ištvan Klem, Sava Milivojević, Milan Antonić, Živka Eri, Đorđe Považan, Marija Kakaš, Nevena Sečen, Branislav Perin, Aleksandra Gavrić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Plućna mukormikoza je oportunistička infekcija izazvana gljivicama iz familije Mucoraceae, progresivnog je toka a prate je izražene opšte pojave, respiratorni simptomi i toksične manifestacije na drugim organskim sistemima. U radu je prikazan bolesnik star 55 godina sa plućnom mukormikozom otkrivenom u uslovima do tada neležene dekompenzovane šećerne bolesti sa ketoacidozom. Bio je visoko febrilan, adinamičan, dispnoičan sa oskudnim hemoptizijama i bolom u desnom hemitoraksu. Biohumoralni status: ubrzana sedimentacija, leukocitoza, teža hipohromna anemija, povišene vrednosti transaminaza. Radiografija grudnog koša je pokazivala infiltrativnu promenu u desnoj plućnoj bazi i prateći pleuralni izliv. Bronhoskopski nalaz: stenozirana segmentalna ušća u desnoj bazi. Patohistološki nalaz bioptičkih materijala: nekrotizirajući bronhitis i inflamatorni polip. Citološki pregled pleuralnog punktata: predominantno limfocitni tip izliva. Zbog nezadovoljavajuće regresije promene, učinjena torakotomija i desna donja lobektomija. U operativno odstranjenom režnju nađena je promena veličine 5x3.8 cm koja histološki odgovara hroničnoj, delom gangrenoznoj pneumoniji, nekrotizirajućem bronhitisu segmentalnih bronhija, obturativnim trombima ogranaka plućne arterije i infarktima pluća. U svim patološkim promenama su nađene karakteristične hife mukora. Postoperativni tok je protekao uredno i za sada nema znaka hematogene diseminacije bolesti.

Ključne reči: plućna mukormikoza, neleženi dijabetes, desna donja lobektomija

SUMMARY

Pulmonary mucormycosis is an opportunistic infection due to fungi of the family Mucoraceae. It has a progressive course and is characterised by prominent general symptoms, respiratory symptoms and toxic manifestations in other organ systems. The paper is a case report of a patient aged 55 who had pulmonary mucormycosis discovered accidentally, accompanying ketoacidosis due to the untreated diabetes mellitus. The patient was highly febrile, a dynamic, dyspnoic, having minor hemoptyses and pain localized in the right hemithorax. The biohumoral status was the following: accelerated sedimentation rate, leucocytosis, serious hypochromic anemia, increased transaminase values. Chest radiography revealed an infiltrating change in the right pulmonary base and a concomitant pleural effusion. On bronchoscopy: stenosed segmental orifices in the right basis. Histopathologic finding of the biopsy samples: necrotizing bronchitis and inflammatory polyp. Cytologic finding of the pleural punctate examination: predominantly lymphocytic effusion type. Since a satisfactory regression of the change had not been achieved, thoracotomy and right low lobectomy were performed. The excised lung lobe was found to have the changes in the size of 5x3.8cm which histologically correspond to the chronic, partially gangrenous pneumonia, necrotizing bronchitis of the segmental bronchi, obturative thrombi of the pulmonary artery branches and pulmonary infarction. Characteristic Mucor hyphae found in all pathologic changes. Postoperative course was normal and so far no signs of hematogenic dissemination of the disease have been registered.

Key words: pulmonary mucormycosis, untreated diabetes mellitus, low right lobectomy

Pneumon, 1996; 34 (1-4):85-88

*Mr. sci. med. dr Jelena Stanić, pneumoftizilog, Odeljenje terapije malignih bolesti pluća i akutnih pneumonija
Instituta za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica



UVOD

Plućna mukormikoza je oportunistička infekcija izazvana gljivicama iz porodice Mucoraceae: *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*. *Mucor* je saprofit, nalazi se u hrani sa visokim sadržajem šećera, trulim biljkama i drugim materijama.(1,2,3)

Infekcija nastaje samo kod osetljivih individua inhalacijom spore gljivica. Predisponirani su bolesnici sa šećernom bolešću, posebno oni u ketoacidozi, bolesnici sa limfomima, leukemijama i organskim transplantatima. Transmisija sa osobe na osobu nije moguća.(4,2,3,5)

Plućna mukormikoza je pneumonija progresivnog toka, uni-ili multifokalna. Prate je veoma izražene opšte pojave, respiratorni simptomi i toksične manifestacije na drugim organskim sistemima. Neretko se završava smrtno sa znacima hematogenog širenja bolesti.

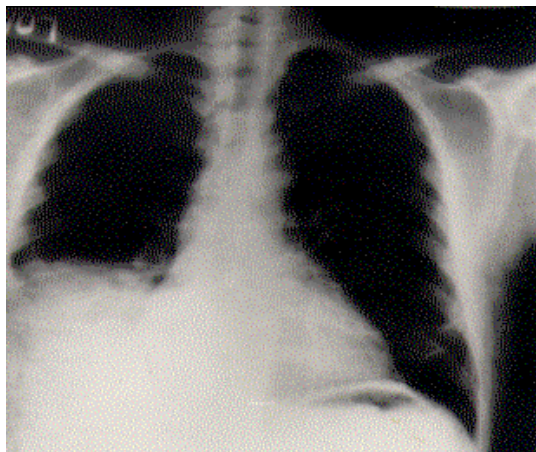
PRIKAZ SLUČAJA:

Kod bolesnika D.N. starog 55 godina pneumonija je otkrivena u uslovima do tada nelečene dekompenzovane šećerne bolesti sa ketoacidozom. Iz vitalnih indikacija je lečenje započeto na Endokrinološkom odeljenju regionalne bolnice.

U tom periodu je bolesnik opserviran od strane pulmologa. Nakon metaboličke kompenzacije i stabilizacije šećerne bolesti lečenje je nastavljeno na Odeljenju za akutne pneumopatije u našoj ustanovi.

Pri prijemu je bolesnik bio visoko febrilan, adinamičan, dispnoičan, sa oskudnim hemoptizijama i bolom u desnom hemitoraksu. Biohumoralno je utvrđena veoma ubrzana sedimentacija eritrocita, leukocitoza, teža hipohromna anemija, povišene vrednosti transaminaza kao i vrednosti ŠUK-a od 12 mmol/l. Standardna radiografija grudnog koša je ukazivala na infiltrativnu promenu parakardijalno desno i prateći pleuralni izliv. Gasna analiza je ukazivala na manifestnu parcijalnu plućnu insuficijenciju, a pregledom plućne funkcije je zabeležen pretežno restriktivni poremećaj ventilacije. Pleuralnom punkcijom levo je dobijeno 150 ml slamno žutog bistrog sadržaja, koji je biohemijski odgovarao eksudatu, citološki

limfocitnog tipa, a bakteriološki je bio bez porasta. Lečenje je započeto kombinacijama antibiotika (penicilin, aminoglikozidi), insulinom, analgo-antipireticima, hemostipticima, rehidracijom i transfuzijom krvi homologne krvne grupe. Direktnom baciloskopijom u seriji sputuma nisu nađeni acidorezistentni bacili niti je identifikovana patološka flora. Hemokultura kao i kulture sputuma na gljivice su takođe bile negativne. Endoskopski je viđen uredan nalaz na svim ušćima osim stenoze ušća segmentalnih bronha desne baze, a u uzetim isečcima iz desne baze dokazan je nekrotizirajući bronhitis i inflamatorni polip. Kontrolna radiografija grudnog koša 27 dana od početka hospitalizacije u Institutu ukazala je na diskretno pogoršanje prvobitno viđenog nalaza. Ponovnom pleuralnom punkcijom desno dobijena je manja količina pleuralnog sadržaja. Izliv je bio istih morfoloških i biohemijskih karakteristika kao i prethodni, ovog puta mešanog ćelijskog sastava. U međuvremenu terapija je korigovana antibiotikom drugog antibakterijskog spektra (cefalosporini). Opšte stanje bolesnika je u ovoj



Slika 1 Radiogram grudnog koša pri prijemu

fazi lečenja bilo znatno bolje, respiratorne tegobe manje izražene, anemija korigovana, šećerna bolest kompenzovana. Gasna analiza i dalje je ukazivala na parcijalnu plućnu insuficijenciju. Mesec dana od početka lečenja kompjuterizovana tomografija toraksa otkriva infiltrativnu promenu inhomogenog karaktera sa raspadnom šupljinom, bronhiektazijama i manjim izlivom u desnoj bazi. Limfni čvorovi medijastinuma nisu uvećani.

Imajući u vidu brzu progresiju bolesti i nedovoljan uspeh lečenja, indikovana je dijagnostičko-terapijska torakotomija desno. Uvod

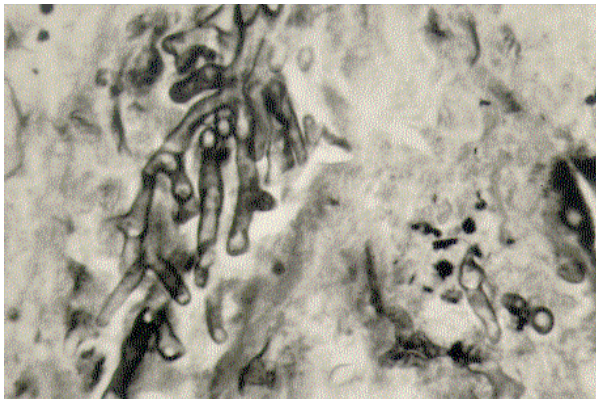
u operaciju je bila torakovideoskopija, kojom je identifikovan atelektatičan, karnifikovan donji režanj pluća, a "ex tempore" pregledan isečak je govorio za opstruktivni pneumonitis. Intervencija je završena tipičnom lobektomijom donjeg režnja pluća.

U odstranjenom režnju se na 1 cm od nivoa resekcije, na račvi segmentalnih bronha nalazi



Slika 2 Odstranjeni plućni režanj - mikroskopski

nekrotično, prema lumenu bronha ispušćeno područje sa potpunim razmekšanjem zida bronha, koje se nastavlja nepravilno ovalnim područjem

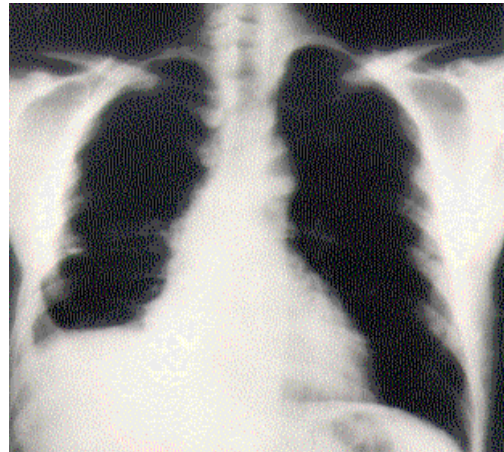


Slika 3 Hife gljiva u histološkom preparatu

razmekšanja prljavo sivkaste boje, relativno jasnih granica, veličine 5x3,8 cm, žućkastog bezvazdušnog ruba. Histološkim pregledom se utvrđuje nekrotično žarište, koje zahvata račvu segmentalnih bronha i alveolno tkivo, s ređim infiltratima neutrofilnih granulocita na rubovima nekroze i prisutnim brojnim nesegmentiranim hifama nejednake debljine, sa račvama pod tupim uglom i uglom od 90 stepeni.(6)

Pojedine hife su PAS pozitivne, a metodom GMS su crno obojene. Gljivice prožimaju i zidove i opturativne trombe ogranaka plućne arterije. U okolini gangrenoznog žarišta se nalazi širi rub hronične pneumonije i dva trouglasta hemoragična infarkta. Postavljena je patohistološka dijagnoza mikotične, Mucor-om izazvane, nekrotizirajuće

inflamacije bronha i donjeg režnja desnog pluća sa trombozom plućne arterije i perifokalnom hroničnom pneumonijom.



Slika 4 Radiogram grudnog koša mesec dana nakon operacije

Postoperativni tok je protekao uredno. Pre i posle operacije nisu uočeni znaci hematogenog širenja bolesti.

DISKUSIJA:

Progresivan tok, rizik od hematogene diseminacije, teškoće u dijagnostici i smanjene terapijske mogućnosti su osnovne karakteristike gljivičnih infekcija u imunokompromitovanim okolnostima. Iako se Mucor taksonijski razlikuje od Aspergillus, invazivna plućna infekcija izazvana ovim dvema grupama organizama je veoma slična.

U osetljivih-predisponiranih osoba u patogenezi infekcije značajnu ulogu ima inhibicija alveolnih makrofaga uzrokovana osnovnom bolešću. Na eksperimentalnom modelu je dokazano da serum zdravih osoba inhibira rast hifa Mucor-a što se ne uočava u serumu bolesnika u ketoacidozi.

U infekciji sa *Aspergillusom* ovaj mehanizam nema patogenetski značaj.(7) Normalna funkcija makrofaga omogućava razaranje germinativnih spora gljivica. U protivnom se hife u prisutnom tkivu invazivno ponašaju. Ova invazivnost je naročito ispoljena prema zidu krvnih sudova i navodi se kao karakteristična za inflamaciju izazvanu *Mucor-om*. Sledstvena je infarkcija i progresivna gangrena.(8)

Groznica, kašalj, bol, hemoptizije, dispneja i tahipneja su vodeći simptomi u plućnoj infekciji izazvanoj *Mucor-om*. Radiografski se ispoljava periferno lociranim nodularnim infiltratima sa kavitacijama, uni- ili multifokalnom pneumonijom. Nema predilekcionih područja ispoljavanja u odnosu na plućne režnjeve i strane.

Jedini siguran način identifikacije *Mucor-a* je patohistološko prepoznavanje gljivice u adekvatno izmenjenom plućnom tkivu. Kulture sputuma čak i u fazi postojanja kavitacija u parenhimu pluća kao i kulture bioptičkog materijala imaju visok procenat lažno negativnih nalaza. U rutinskoj praksi nema serološke metode za identifikaciju antigena ili antitela na *Mucor*.

Terapijski se najbolji rezultati u lečenju postižu hirurškom resekcijom i adjuvantnom hemioterapijom u slučaju hematogene diseminacije bolesti, a pre svega, otklanjanjem ili kompenzacijom predisponirajućih uslova za infekciju. Kao adjuvantna hemioterapija,

preporučuje se amfotericin B u dozi od 0,5-1.0 mg/kg telesne težine.(7)

LITERATURA:

1. Bigbi TD, Serota ML, Tierney LM jr., Matthay MA. Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis. *Chest* 1986;89:435-435.
2. Beneth IE. The opportunistic deep mycosis. In: *Principles of Internal Medicine I*, Harrison. Edt, 11.742-743. Mc Grow Hill Co, New York,1988.
3. Fungal disease of the lung. In: *Pulmonary pathology*. Dunnill MS. Edt, 218-222. Churchill Livingstone. London 1987.
4. Lehrer RI et al. Mucormycosis. *An. Intern. Med.* 1983;93:93.
5. Katzenstein ALA. Mycobacterial infections and fungal and protozoal disease. In: *Pathology of the lung*, Thurlbeck WM, Edt, Thieme, New York, 1988: 235-235
6. Fukuzawa M, Inaba H, Hayama M, Sakaguchi N, Sano K, Ito M, Hotchi M. Improved detection of medically important fungi by immunoperoxidase staining with polyclonal antibodies. *Virchows Arch*, 1995. 427:407-414.
7. Rubin HR. Fungal infection in the immunocompromised host. In: *Pulmonary diseases and disorders*. Fishman AP, Edt, II.,Vol.2, 1768-1769. Mc Graw Hill Book Co., New York, 1989.
8. Schofield JB, Krausz T. Inflammation. In: *Oxford Textbook of pathology*. Vol 2A, Mc Gee JOD, Edt 973-974. Oxford university press, Oxford,1992.



BOLESNICI SA RATOM ZAHVAĆENIH PODRUČJA LEČENI NA GRUDNOM ODELJENJU U SOMBORU U PERIODU 1992–1996. GOD.

THE PATIENTS FROM WAR REGIONS TREATED AT THE CHEST DEPARTMENT OF THE HOSPITAL IN SOMBOR FROM 1992 TO 1996.

Eva Panić*

Grudno odeljenje, Zdravstveni centar, "Dr Radivoj Simonović", Sombor

SAŽETAK

Sombor je veoma blizu područja koje je bilo zahvaćeno neposrednim ratnim dejstvima i spada u sredine koje su u Republici Srbiji podnele najveći teret posledica ratnih razaranja. U periodu 1992.–1995. god. na Grudnom odeljenju Zdravstvenog centra u Somboru lečeno je 676 lica sa ratom zahvaćenih područja, što čini 19,49% lečenih na Odeljenju. U 1995. godini 9% lečenih na Odeljenju bili su izbeglice i prognana lica. Od njih je 66% bilo mlađe od 65 godina, i preovlađivali su muškarci (67%). Od lečenih od tuberkuloze na Grudnom odeljenju 40% su bolesnici sa ratom zahvaćenih područja. Od nespecifičnih pneumopatija najveći procenat, (43%), bolesnika lečio se od hroničnih opstruktivnih plućnih bolesti, a njih 20% bolovalo je od karcinoma bronha. Prosečna dužina bolničkog lečenja za bolesnike sa ratom zahvaćenih područja iznosila je 31,65 dana što je duže od proseka za ostale bolesnike za posmatrani period (25,4 dana). Od bolesnika sa ratom zahvaćenih područja 9% je umrlo, a najčešći uzrok smrti bio je karcinom bronha (u 29,5% slučajeva), koji među izbeglicama čini uzrok smrti čak u 54% slučajeva.

Ključne reči: plućne bolesti, rat, ratna bolnica

SUMMARY:

Sombor, very near to the area which was affected by direct war actions, is among the regions in the Republic of Serbia which carried the biggest burden of the consequences of war destructions. During the period of 1992–1995. at the Chest department of the Sombor Health Center 676 persons from the war effected areas were treated which makes 19,49% of all patients. In 1995. 9% of all the patients treated at the department were refugees. Among all the patients treated from the war affected areas 66% was under the age of 65. Most of the patients from the war affected areas were male (67%). Among all the patients on the department treated from pulmonary tuberculosis, 40% was from the war affected areas. Concerning non specific pneumopathies, chronic obstructive pulmonary diseases were represented in 43% of patients and bronchus carcinoma in 20%. The average duration of hospital treatment was 31,65 days for the patients from the war affected areas, what is longer than the period for other patients (25,4 days). Among all the patients treated from the war affected areas, 9% died, while the main cause of death was bronchus carcinoma (29,5% of the cases). Among the refugees bronchus carcinoma was the cause of death even in 54%,

Key words: Pulmonary diseases, war, war-hospital

Pneumon, 1996; 34 (1-4):89-95

*Dr med. Eva Panić, spec. pneumoftizilog, šef Odseka Grudnog odeljenja Med. Centra "Dr. R. Simonović", Sombor

UVOD

U ratnim i posleratnim okolnostima većina stanovništva izložena je mnogobrojnim štetnim uticajima. Prema savremenom medicinskom – kliničkom shvatanju psiha i soma su neraskidivo povezane u jedinstveno funkcionisanje. Psihičkim traumama moramo priznati istu stresornu patogenu vrednost kao i fizičko-hemijskim stresorima, tj. sposobnost da izazovu iste vegetativno-endokrine odgovore kao i drugi stresori. To, pojednostavljeno, znači da bi strah, strepnja i slične emocije bili u stanju da izazovu isti ili slični metabiličko-vegetativni odgovor kao visoka temperatura ili trauma (1). Reakcija organizma na dejstvo spoljašnjih stresora u ugrožavajućim uslovima koje donosi rat, identična je reakciji koju izazivaju unutrašnji stresori. Rat zahvata sve slojeve stanovništva ugroženog područja i deluje kao univerzalni stresor.(2)

Posebnu kategoriju među bolesnicima sa ratom zahvaćenih područja predstavljaju izbeglice. Izbeglištvo se javlja kao oblik prisilnog iseljavanja, progona stanovništva sa teritorije na kojima žive, koje za posledicu ima kidanje vekovnih veza sa zavičajem i korenima. Ono je uvek bolno, prožeto strahom za sadašnjost i strepnjom za budućnost.(3)

Sombor, veoma blizu području koje je bilo zahvaćeno neposrednim ratnim dejstvima, se našao među prvima na udaru nesrećnika koji su ili spas tražili u novoj sredini (izbeglice) ili dolazili da im se

samo ukaže medicinska pomoć (ostala lica sa ratom zahvaćenih područja, u prvom redu iz oblasti Zapadnog Srema, Baranje i Istočne Slavonije, kao i druga lica bez izbegličkog statusa iz ostalih delova bivše Socijalističke Republike Hrvatske i sa teritorija bivše Socijalističke Republike BiH, jer se ove dve grupe dosta razlikuju po socijalnom statusu).

CILJ RADA

Analiza zastupljenosti i obolevanja lica sa ratom zahvaćenih područja lečenih na Grudnom odeljenju zdravstvenog centra "Dr R. Simonović" u Somboru u periodu 1992-1995. god.

METOD RADA

Pregled istorija bolesti na Grudnom odeljenju u Somboru za period 1992-1995. god.

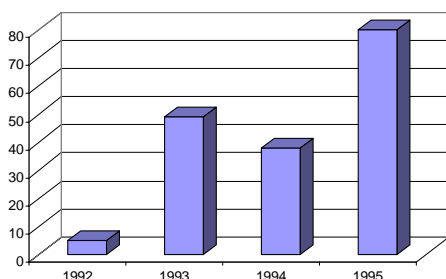
REZULTATI RADA

Rezultati su prikazani na tabelama i grafikonima koji slede.

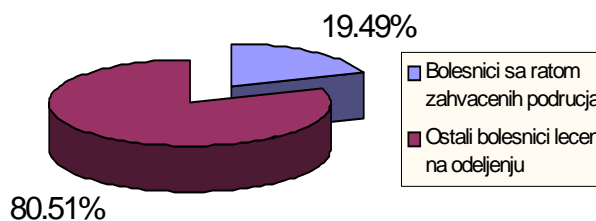
Iz tabele 1 i grafikona 1 i 2 vidi se da je najviše izbeglica lečeno 1995. god. (njih 80). Svaki peti pacijent lečen na Odeljenju bio je sa ratom zahvaćenih područja. Takvih bolesnika bilo je ukupno 676.

| Period | Bez izbegličkog statusa | Izbeglice | Ukupno bolesnika sa ratom zahv. podr. | Ukupno lečenih na Grudnom odeljenju. |
|-----------|-------------------------|-------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 1992 | 165 (18,23%) | 4 (0,44%) | 169 (18,7%) | 905 (100%) |
| 1993 | 123 (14,8%) | 39 (4,69%) | 162 (19,5%) | 831 (100%) |
| 1994 | 121 (14,3%) | 27 (3,19%) | 148 (17,49%) | 846 (100%) |
| 1995 | 117 (13,2%) | 80 (9,02%) | 197 (22,2%) | 886 (100%) |
| 1992-1995 | 526 (15,17%) | 150 (4,32%) | 676 (19,49%) | 3468 (100%) |

Tabela 1. Zastupljenost obolelih sa ratom zahvaćenih područja u ukupnom broju lečenih.



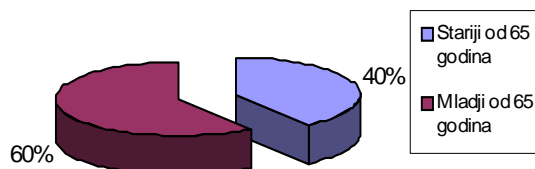
Grafikon 1. Brojčana zastupljenost izbeglica po godinama.



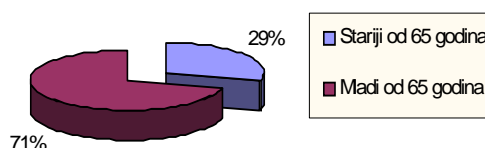
Grafikon 2. Grafički prikaz zastupljenosti bolesnika sa ratom zahvaćenih područja u ukupnom broju lečenih za posmatrani period.

| Period | Bez izbegl. statusa | Izbeglice | Ukupno | | | |
|-----------|---------------------|-----------|----------|------|----------|------|
| | Muškarci | Žene | Muškarci | Žene | Muškarci | Žene |
| 1992 | 116 | 49 | 1 | 3 | 117 | 52 |
| 1993 | 88 | 35 | 29 | 10 | 117 | 45 |
| 1994 | 73 | 48 | 18 | 9 | 91 | 57 |
| 1995 | 77 | 40 | 50 | 30 | 127 | 70 |
| 1992-1995 | 354 | 172 | 98 | 52 | 452 | 224 |

Tabela 2. Distribucija po polu bolesnika sa ratom zahvaćenih područja



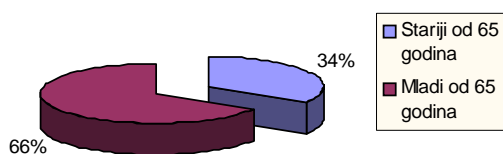
Grafikon 3. Starosna struktura izbeglica



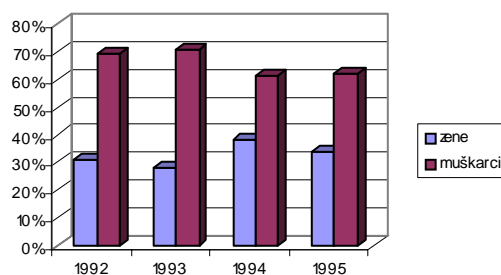
Grafikon 4. Starosna struktura lica bez izbegličkog statusa

U izbegličkom uzorku bilo je procentualno više starijih osoba (čak 40% preko 65 godina). Prosek starosti za izbeglice iznosio je 58,7 godina, za one bez izbegličkog statusa 57,5 godina, a zajedno, za

sve bolesnike sa ratom zahvaćenih područja 58,1 godinu. Od lečenih sa ratom zahvaćenih područja 17,33% sa izbegličkim statusom bolovalo je od tuberkuloze, a 18,25% bez izbegličkog statusa.



Grafikon 5. Starosna struktura bolesnika sa ratom zahvaćenih područja



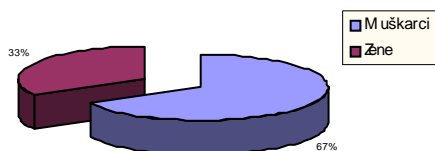
Grafikon 6. Distribucija bolesnika sa ratom zahvaćenih područja po polu u procentima po godinama

| Period | Izbeglice | Bez izbegl. statusa | Ukupno sa ratom zahva. područja | Ukupno lečenih od tuberkuloze |
|-----------|------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 1992 | 0 (0%) | 18 () | 18 (27,6%) | 65 (100%) |
| 1993 | 7 (9,3%) | 25 (33,3%) | 32 (42,6%) | 75 (100%) |
| 1994 | 4 (5,7%) | 24 (34,7%) | 28 (40,57%) | 69 (100%) |
| 1995 | 15 (15,6%) | 29 (30,2%) | 44 (45,83%) | 96 (100%) |
| 1992-1995 | 26 (8,52%) | 96 (31,48%) | 122 (40%) | 305 (100%) |

Tabela 3. Bolesnici oboleli od tuberkuloze sa ratom zahvaćenih područja

Analizom podataka sa tabele 3 uočava se tendencija povećanja broja lečenih od tuberkuloze pluća na našem Odeljenju od 1992-1995. god. kao i procentualna zastupljenost bolesnika sa ratom zahvaćenih područja.

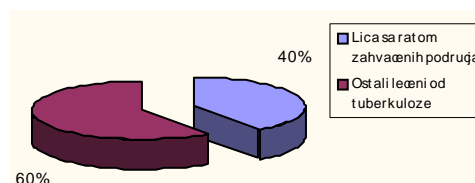
Posmatrano po godinama u kojim su se lečili muškarci su bili zastupljeni više od žena. Od bolesnika lečenih od tuberkuloze 40% su bolesnici sa ratom zahvaćenih područja.



Grafikon 7. Distribucija lečenih po polu za posmatrani period

| | BK pozitivni | BK negativni |
|--------------------------------------|--------------|--------------|
| Izbeglice | 8 (31%) | 18 (69%) |
| Bez statusa izbeglice | 36 (37,5%) | 60 (62,5%) |
| Lečeni od tbc sa ratom zahv. područ. | 44 (36%) | 78 (64%) |

Tabela 4. Zastupljenost BK pozitivnosti sputuma kod lica sa ratom zahvaćenih područja lečenih od tuberkuloze (1992-1995).



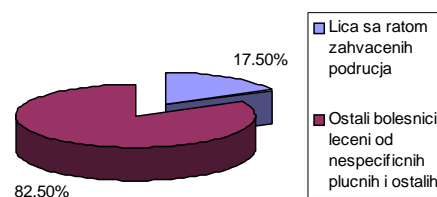
Grafikon 8. Struktura lečenih od tuberkuloze za posmatrani period

Nizak stepen BK pozitivnosti kultura sputuma na Löwenstein podlozi naročito je izražen u izbegličkom uzorku (31%). Smatramo da bi razlog mogla da bude činjenica što je kod obolelih neposredno pre dolaska na naše Odeljenje često bilo započeto lečenje antituberkuloticima, npr. u toku izbeglištva u drugim područjima koje je trajalo nedeljama ili mesecima pre hospitalizacije kod nas.

Najviše lečenih od nespecifičnih plućnih bolesti među obolelima sa ratom zahvaćenih područja bilo je 1995. godine i to zbog velike zastupljenosti izbeglica.

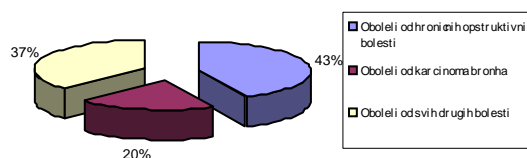
| Period | Izbeglice | Bez izbegl. statusa | Ukupno sa ratom zahv. podr. | Ukupno lečenih na odeljenju |
|-----------|------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1992 | 4 (0,4%) | 147 (17,5%) | 151 (17,9%) | 840 (100%) |
| 1993 | 32 (4,2) | 98 (12,9%) | 130 (17,1%) | 756 (100%) |
| 1994 | 23 (2,9%) | 97 (12,5%) | 120 (15,4%) | 777 (100%) |
| 1995 | 65 (8,2%) | 88 (11,1%) | 153 (19,3%) | 790 (100%) |
| 1992-1995 | 124 (3,9%) | 430 (13,6%) | 554 (17,5%) | 3163 (100%) |

Tabela 5. Zastupljenost bolesnika sa ratom zahvaćenih područja lečenih od nespecifičnih plućnih i ostalih bolesti.



Grafikon 9. Struktura lečenih od nespecifičnih plućnih i ostalih bolesti

Do dijagnoze karcinoma bronha dolazili smo često uvidom u medicinsku dokumentaciju, koju su izbeglice donosile sa sobom, i u kojoj su bili podaci o postojanju karcinoma bronha, histološkom tipu, dotadašnjem lečenju itd. Kad god je bilo moguće (kod sumnje na karcinom) radili smo bronhoskopiju u našoj ustanovi.



Grafikon 10.

| Oboljenje | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1992-1995 |
|---|------|------|------|------|-----------|
| Hronični opstruktivni bronhitis, astma, emfizem | 80 | 40 | 43 | 26 | 189 |
| Primarni karcinom bronha | 20 | 19 | 18 | 25 | 82 |
| Ostale maligne endotorakalne neoplazme | 5 | 3 | 1 | 2 | 11 |
| Pneumonije i druge akutne plućne bolesti | 20 | 15 | 12 | 12 | 59 |
| Bronhiektazije | 2 | - | 1 | - | 3 |
| Plućne tromboembolije | 1 | - | 2 | - | 3 |
| Plućna fibroza | 1 | 2 | - | - | 3 |
| Sarkoidoza | - | 1 | - | 4 | 5 |
| Druge plućne bolesti | 5 | 7 | 5 | 8 | 25 |
| Malignomi drugih organa | 2 | 3 | 1 | 1 | 7 |
| Ostale bolesti | 11 | 8 | 14 | 10 | 43 |
| Ukupno | 147 | 98 | 97 | 88 | 430 |

Tabela 6. Distribucija obolelih (bez izbeglica) prema grupama nespecifičnih bolesti

| Oboljenje | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1992-1995 |
|---------------------------------------|------|------|------|------|-----------|
| Hronični bronhitis, astma, emfizem | 3 | 12 | 15 | 19 | 49 |
| Primarni karcinom bronha | - | 9 | 2 | 18 | 29 |
| Ostale maligne endotorakalne neopl. | - | - | - | 4 | 4 |
| Pneumonije i druge akutne plućne bol. | 1 | 5 | 3 | 10 | 19 |
| Bronhiektazije | - | - | - | - | - |
| Plućne tromboembolije | - | - | - | - | - |
| Plućna fibroza | - | - | - | - | - |
| Sarkoidoza | - | - | - | - | - |
| Druge plućne bolesti | - | 4 | 1 | 5 | 10 |
| Malignomi drugih organa | - | - | - | 2 | 2 |
| Ostale bolesti | - | 2 | 2 | 7 | 11 |
| Ukupno | 4 | 32 | 23 | 65 | 124 |

Tabela 7. Distribucija obolelih izbeglica prema grupama bolesti (nespecifične)

Međutim, dijagnoza je u više navrata postavljena i na osnovu kliničke slike, radiološkog nalaza i drugih pokazatelja, a bez bronhološke obrade, tj. patohistološke potvrde bolesti. U velikom broju slučajeva, naime, bolesnici su u našu ustanovu dolazili u veoma teškom opštem stanju što je bila posledica patnji preživljenih u izbeglištvu, ali i posledica uznapredovane bolesti, što je predstavljalo kontraindikaciju za sprovođenje invazivne dijagnostike. Česta kontraindikacija za bronhoskopiju bilo je nezadovoljavajuće stanje kardiovaskularnog aparata, starost bolesnika ili što pacijenti nisu pristajali na bronhoskopiju.

Analiza podataka sa tabele 6 i 7 pokazuje da se po zastupljenosti od nespecifičnih plućnih bolesti

na prvom mestu nalaze hronične opstruktivne plućne bolesti, a na drugom karcinom bronha. Procentualna zastupljenost ovih bolesnika u odnosu na lečene sa ratom zahvaćenih područja od ostalih bolesti, prikazana je na grafikonu 10.

Bolničko lečenje izraženo u danima bilo je duže kod bolesnika sa ratom zahvaćenih područja, nego kod ostalih pacijenata lečenih na odeljenju.

Smrt je nastupila kod 8,6% izbeglica i kod 9,1% bolesnika bez izbegličkog statusa. Za sve obolele sa ratom zahvaćenih područja taj procenat iznosi 9%. Najčešći uzrok smrti bio je primarni karcinom bronha (29,5% slučajeva koji u izbegličkom uzorku čini uzrok smrti čak u 54% slučajeva).

| Period | Bolesnici bez statusa izbeglica | Izbeglice | Bolesnici sa ratom zahv. područja | Ukupno bolesnici na odeljenju |
|-----------|---------------------------------|-----------|-----------------------------------|-------------------------------|
| 1992 | 37,09 | 32,75 | 34,92 | 27,00 |
| 1993 | 36,01 | 36,00 | 36,00 | 25,70 |
| 1994 | 29,50 | 25,30 | 27,40 | 22,90 |
| 1995 | 31,63 | 25,00 | 28,30 | 26,09 |
| 1992-1995 | 33,55 | 29,70 | 31,65 | 25,40 |

Tabela 8. Prosečna dužina bolničkog lečenja izražena u danima

| Oboljenje | Izbeglice | Bez statusa izbeglice | Ukupno |
|--------------------------|-----------|-----------------------|--------|
| Primarni karcinom bronha | 7 | 11 | 18 |
| HOB | - | 13 | 13 |
| Cerebrovas. inzult | 1 | 5 | 6 |
| Malignomi drugih organa | 2 | 3 | 5 |
| Fibrokazeozna ftiza | - | 5 | 5 |
| Oboljenja KV sistema | 3 | 2 | 5 |
| Plućna infiltracija | - | 3 | 3 |
| Gastroragija | - | 2 | 2 |
| Plućna tromboembolija | - | 2 | 2 |
| Pleuropneumonija | - | 1 | 1 |
| Plućna fibroza | - | 1 | 1 |
| Ukupno | 13 | 48 | 61 |

Tabela 9. Uzrok letalnog ishoda bolesti

DISKUSIJA

Sombor zbog svog geografskog položaja spada u Republici Srbiji u sredine koje su podnele najveći teret posledica ratnih razaranja. Već od 1991. god. veliki broj dece i odraslih traži zdravstvenu pomoć u vanbolničkim i stacionarnim ustanovama našeg Centra. (4, 5, 6) Samo nakon 4. avgusta 1995.god. u Somboru je evidentirano više od deset hiljada izbeglih lica sa teritorije Hrvatske. (Oni kasnije dobijaju status prognanika, ali su u ovom radu ubrojani u grupu izbeglica). Neočekivano veliki broj njih uputio se na teritoriju naše opštine što se objašnjava brojnim rođaćkim vezama sa koloniziranim stanovništvom naseljenim na ovim terenima posle Drugog svetskog rata.

Neki od njih već dolaze u našu sredinu sa hroničnim oboljenjem, kao što su, na primer, hronične opstruktivne plućne bolesti. Kod nas se leče zbog akutizacije tj. pogoršanja bolesti, koje je često dramatičnije i težeg oblika nego što je bivalo u mirnodopsko vreme i u sredini gde su bolesnici ranije živeli, što se često saznaje iz anamneze. U prilog ovoj činjenici govori i jedno saopštenje sa Klinike za plućne bolesti VMA - Beograd (7), u kojem se ističe da sa dužinom ratovanja raste učestalost oboljevanja od astme i opstruktivnog bronhitisa, što je posledica loših uslova života, klimatsko-meteoroloških faktora i čestih infekcija

respiratornog trakta kojem je najčešći razlog. Od drugih, pak, bolesti navedena lica obolevaju prvi put u našoj sredini (npr. u prvoj epidemiji Q groznice u somborskoj opštini koja se desila krajem 1991. i početkom 1992. godine bilo je među obolelima i dvoje izbeglica smeštenih kod jedne porodice u selu Stapar). (8)

Uporedili smo i saopštenja iz drugih sredina o načinu pružanja zdravstvene pomoći osobama sa ratom zahvaćenih područja. (9,10,11,12) Podaci iz Specijalne bolnice za plućne bolesti i tuberkulozu Brezovik-Nikić su, na primer, slični onima koje smo mi dobili tokom istraživanja. (13) U navedenom saopštenju analizirano je lečenje 132 izbegla lica i najveći broj je, kao i na našem uzorku bolovao od hroničnih opstruktivnih plućnih bolesti i karcinoma bronha. Prosečno vreme bolničkog lečenja izraženo u danima je bilo produženo, kao i kod naših bolesnika.

Tek kad se po ovom pitanju detaljno bude analizirao čitav ratni period i u drugim sredinama, rezultati navedeni u ovom radu moći će da se uporede sa drugima i, eventualno, proverene.

ZAKLJUČCI

1. Svaki peti bolesnik lečen na Grudnom odeljenju u Somboru između 1992-1995. god. bio je pacijent sa ratom zahvaćenih područja.

2. Izbeglice su predstavljale 9% lečenih na Odeljenju 1995. godine.
3. Prosečna starost lečenih bila je 58,1 godina. Ispod 65 godina starosti bilo je 66% bolesnika.
4. Među bolesnicima su preovlađivali muškarci (67%)
5. Lica sa ratom zahvaćenih područja činila su 40% lečenih od tuberkuloze pluća na Odeljenju.
6. Kod navedenih bolesnika postoji veoma nizak procenat BK pozitivnosti kultura sputuma na Löwenstein podlozi (svega 31%).
7. Od nespecifičnih pneumonija najveći procenat (43%) čine hronične opstruktivne plućne bolesti, a 20% čini karcinom bronha.
8. Bolesnici sa ratom zahvaćenih područja su se u proseku duže lečili na našem Odeljenju od ostalih bolesnika.
9. Od lečenih sa ratom zahvaćenih područja 9% je umrlo, a najčešći uzrok smrti bio je karcinom bronha (u 29,5% slučajeva) koji je uzrok smrti među izbeglicama čak u 54% slučajeva.
4. Panić V, Jerković I. Školski dispanzer kao mesto pružanja i organizovanja mentalno-higijenske pomoći deci izbeglicama - iskustva iz Sombora. Zbornik radova prvog Kongresa pedijatar SR Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Niš, 1994; 255.
5. Gavrilov V. Odjeci rata kroz decu izbeglica (iskustva iz Sombora). Knjiga rezimea Sabora psihologa Srbije, Zlatibor, 1992; 97.
6. Panić E. Izbeglice lečene na Grudnom odeljenju u Somboru u periodu 1992-1995. god. Zbornik sažetaka XIII kongresa lekara Srbije, Vrnjačka Banja 1996; 23.
7. Ninković M, Ponomarev D, Aćimović S, Ranković B, Bjelajac D. Bolesnici od astme i bronhitisa iz ratom zahvaćenih područja za period 1992-maj 1995. god. Zbornik sažetaka XIII kongresa lekara Srbije, Vrnjačka Banja, 1996; 24.
8. Panić E. Epidemija Q groznice u Stapar 1991-1992. godine. Pneumon, Sremska Kamenica, 1993, 31:183-187.
9. Simić M, Veljković N. Obezbeđivanje sanitarno-higijenskih uslova u zbrinjavanju prognanog stanovništva. Zbornik sažetaka XIII kongresa lekara Srbije, Vrnjačka Banja, 1996; 22.
10. Lukić D, Devrnja B. Zdravstvena zaštita prognanog stanovništva iz Krajina na graničnim prelazima Sremska Rača i Batrovci. Zbornik sažetaka XIII kongresa lekara Srbije, Vrnjačka Banja, 1996; 23.
11. Antić E, Stojanović J. Morbiditet prognanih lica na području pčinjskog okruga. Zbornik sažetaka XIII kongresa lekara Srbije, Vrnjačka Banja, 1996; 24.
12. Nešić M, Radovanović M, Čirić M, Vasić M. Zdravstvena zaštita prognanih lica u sabirnom centru u Jagodini. Zbornik sažetaka XIII kongresa lekara Srbije, Vrnjačka Banja, 1996; 25.
13. Živković D, Bojović O, Radulović Z, Čelebić Z. Izbeglice lečene u specijalnoj bolnici za plućne bolesti i Tbc u periodu 1992. do 1. III 1996. god. Pneumon. Supplement. Zbornik abstrakata. Jugoslovenski pulmološki dani, Bečići 1996; 119.

LITERATURA

1. Adamović V. Emocije i telesne bolesti, Beograd, Nolit. 1984; 58.
2. Vuković T. Stresni faktor kod dece izbegle sa ratnih područja i lečenje na gastroenterologiji. Zbornik radova Prvog kongresa pedijatar SR Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Niš, 1994; 261.
3. Bojanin V, Išpanović V, Rakić N, Rudić N, Lazić D, Atanacković N, Živković G, Mitrović D, Popov I, Vlajković K, Krstić V. Deca i mladi u ratu i izbeglištvu, Beograd, Institut za mentalno zdravlje, 1992; 5.



MERENJE KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA

QUALITY OF LIFE EVALUATION IN PATIENTS WITH COPD

Dragan Koruga*, Miroslava Petrović, Stoja Krunic

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Kvalitet života je kvantifikacija uticaja bolesti na dnevni život i blagostanje pri formalnom i standardizovanom životu. Kvalitet života se meri zato što nema jedinstvenog merenja plućne funkcije koje sumira različite poremećaje koji uzrokuju gušenje i slaba je povezanost između merenja opstrukcije i ograničenja fizičke aktivnosti. Osnovni instrument merenja kvaliteta života je upitnik. Postoje dve grupe upitnika: opšti i specijalni. Opšti upitnici su Profil uticaja bolesti (SIP), Skala kvaliteta blagostanja (QWBS) i Kratka forma-36 (SF-36). Specijalni upitnici su St. George respiratorni upitnik (SGRQ) i Upitnik hroničnih plućnih bolesti (CRQ). Koriste se da prikažu opšte zdravstveno stanje pacijenta i registruju rezultate kliničkog lečenja.

Ključne reči: kvalitet života, upitnik i HOBP

SUMMARY

Quality of life is a qualification of the sickness impact on the daily life and well-being of a person in the circumstances of formal and standardized life. Quality of life is measured because there exists no uniform lung function measuring that summarizes diverse suffocation inducing disorders; the correlation between the obstruction measurement and physical activity limitations is poor as well. The basic instrument for quality of life evaluation is a questionnaire. There are two types of this questionnaire: general and special. General questionnaires are: Sickness Impact Profile (SIP), Quality of Well-Being Scale (QWBS), and Short Form-36 (SF-36). Special questionnaires are: St. George's Respiratory questionnaire (SGRQ) and Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). All these questionnaires are used to describe the general health condition of a patient and register the results of a clinical treatment.

Key words: quality of life, questionnaire, COPD.

Pneumon, 1996; 34 (1-4):97-100

**Dr med. Dragan Koruga, lekar na specijalizaciji iz pneumoftziologije, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica,*

• Merenje kvaliteta života je nov metod koji se sve više koristi u medicini. Osnovni razlozi za merenje kvaliteta života su: ekonomski, jer ocenom kvaliteta života će se utvrditi najracionalniji klinički pokušaj i za državu i za samog pacijenta, i medicinski, kojim u slučaju pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću

pluća postavlja pitanje *zašto meriti kvalitet života:(1)*

Prvo, nema jedinstvenog merenja koje može optimalno sumirati različite poremećaje koji uzrokuju gušenje. Npr. povećanje FRC može uzrokovati gušenje i ograničenje fizičke aktivnosti nezavisno od promena FEV1.

Drugo, slaba je povezanost između kvaliteta života i uobičajenih rutinskih testova plućne funkcije.

Kada se bolesnik sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ne može naprezati u širokom opsegu za vreme lake dokolice i rekreacije govorimo o "ograničenju stila života", dok za pacijenta čije su vrednosti FEV1 ispod 50% i ima narušene osnovne dnevne aktivnosti kažemo da je "hendikepirana". Prema tome, termin kvaliteta života je teško definisati. Ipak se došlo do sledećih definicija koje glase:

- "Kvalitet života je kvantifikacija uticaja bolesti na svakodnevni život i blagostanje pri formalnom i standardizovanom životu"(PW Jones).(1)

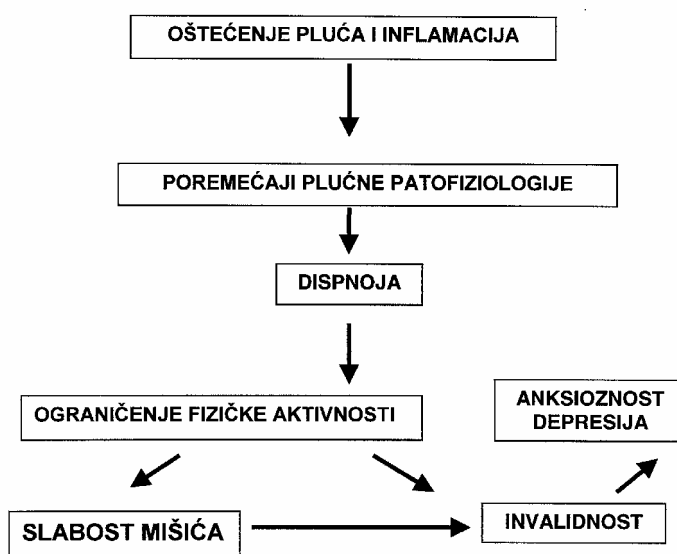
krug što dodatno oštećuje kvalitet života. Ograničena fizička aktivnost ima za posledicu slabost mišića i invalidnost, koje, opet, mogu uticati na socijalno i emotivno zdravlje pacijenta.(3,4,5)

Poremećena funkcija pluća utiče na simptome i aktivnosti kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, tako da se ocenjivanje kvaliteta života vrši u oblasti:(3,4,5)

- *simptoma i*
- *aktivnosti*

Simptomi koji se ocenjuju su:

1. dispnoja
2. pištanje u grudima
3. kašalj i
4. iskašljavnje



Postoji i druga definicija koja je više terapijska, a glasi:

- "Kvalitet života je multidimenzionalni koncept koji razmatra uticaj simptoma i sporednih efekata na funkcionisanje i psihosocijalno blagostanje pacijenta".(2)

Etape razvoja oštećenja funkcije pluća kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća su sledeće:

Merenje kvaliteta života tokom razvoja oštećenja funkcije pluća u hronične opstruktivne bolesti pluća, odnosi se na:

1. dispnoju
2. ograničenje fizičke aktivnosti
3. depresiju i anksioznost
4. slabost mišića
5. invalidnost.

Otežano disanje kao prvi znak oštećene funkcije utiče na fizičku aktivnost i na stvaranje depresije i anksioznosti. Ako su dispnoja, ograničena fizička aktivnost, depresija i anksioznost međusobno zavisni, stvara se začarani

Aktivnosti koje se ocenjuju su:

1. fizička
2. socijalna
3. emocionalna
4. intelektualna
5. ekonomska i
6. duhovna

Osnovni instrumenti za merenje kvaliteta života su upitnici. Upitnici kvaliteta života se ne razlikuju od bilo kog drugog merenja u pulmologiji.

Ima dve vrste upitnika:(1,3,4)

1.Upitnici o opštem zdravstvenom stanju ili *opšti upitnici*

2.Upitnici o bolesti ili *specijalni upitnici*

Upitnici o opštem zdravstvenom stanju-*opšti upitnici*

a) Profil uticaja bolesti (SIP)

b) Skala kvaliteta blagostanja (QWBS)

c) Kratka forma-36 (SF-36)

Upitnici o bolesti-*specijalni upitnici*

a) St.George respiratorni upitnik (SGRQ)

b) Upitnik hroničnih bolesti pluća (CRQ)

Postoje dva pristupa merenju kvaliteta života pacijenata sa ovim upitnicima:(1)

1. *Opšti pristup*
2. *Specijalni pristup*

Upitnici prve grupe koriste *opšti pristup* sa jednostavnim pitanjima :

- "Kako si"

- "Koliko tvoja bolest utiče na svakodnevni život"

Ovi upitnici koriste se da bi prikazali opšte stanje pacijenta kroz razne dimenzije ali nisu osetljivi za procenu terapijskog odgovora kao specijalni upitnici.

Upitnici druge grupe imaju *specijalan pristup* bolesti, i mogu se predstaviti sledećim pitanjima:

"Da li vas guši kada idete uz stepenice"

"Da li imate jače pištanje u grudima ujutro"

Ovi upitnici su kompleksniji za korišćenje, pouzdaniji i osetljiviji za ocenu. Mogu biti dobro povezani sa opštim upitnicima i obrnuto, npr: "Profil uticaja bolesti" indicira dobro zdravlje pacijenta dok je "SGRQ" abnormalan. Koriste se za procenu terapijskog odgovora.

Upitnici se mogu koristiti:

- pojedinačno
- kombinovano ili
- u poređenju sa drugim merenjima

Kombinovano se koriste SIP I SGRQ, npr, za praćenje učestalosti vizinga, čiji su skorovi pozitivniji kod pacijenata bez vizinga. Ista kombinacija upitnika koristi se za praćenje dejstva leka u dve grupe, od kojih je jedna aktivno lečena a druga je primala placebo. SIP je bio pozitivan u obe grupe a SGRQ samo u grupi koja je primala pravi lek.

Kvantifikovanje kvaliteta života navedenim upitnicima se može uporediti i sa drugim merenjima koja se koriste u praksi. Nabrojaćemo nekoliko:(1,3)

1. Šestominutni ili dvanaestominutni šetajući test

2. Frekvencija vizinga

3. MRC (Medical Research Council) stepen dispoje

4. Skala hospitalne anksioznosti i depresije

5. FEV1 ili ostali parametri spirometrije

6. Borg skor

7. Ostala merenja

Najvažnija faza u radu sa upitnicima je *izračunavanje rezultata ili scoring*, koji se vrši sledećim redosledom:

1. unošenje podataka

2. provera unesenih podataka i da li je odgovoreno na sva pitanja

3. sabiranje dobijenih rezultata

4. transformacija rezultata u nov skor

5. provera prethodnog postupka

OPŠTI UPITNICI

a) *Profil uticaja bolesti (SIP)*

• Standardizovan je, tj. svaki pacijent dobija isti upitnik koji se isto izračunava.

• SIP ima jednostavne skorove i 123 pitanja.

• Može obezbediti dobre ocene zdravlja u svakodnevnom životu kod pacijenata sa teškim oblikom hronične opstruktivne bolesti pluća, dok je manje osetljiv kod lakih i srednje teških oblika.

• Dobro korelira sa pokazateljima aktivnosti bolesti, invalidnosti i zabrinutosti

• Slabije otkriva kliničke rezultate lečenja,

• Slabo korelira sa spirometrijom

• Ima 12 kategorizovanih skorova, 2 dimenziona skora i opšti ili globalni skor

• Kategorizovani skorovi su:

1. san i odmor
2. emocije
3. briga o telesnom izgledu
4. angažovanje u kućnim poslovima
5. mobilnost
6. socijalna interakcija
7. ponašanje
8. lečenje
9. komunikativnost
10. rad na poslu
11. rekreacija i zabava
12. ishrana

• Dimenzioni skorovi se odnose na :

1. fizičku dimenziju: lečenje, briga o telesnom izgledu, mobilnost i rad u kući

2. fiziološku dimenziju: rekreacija, socijalna interakcija, ponašanje, san i odmor.

b) *Skala kvaliteta blagostanja (QWBS)*

• Standardizovan je upitnik.

• Pokazatelj je opšteg zdravstvenog stanja.

• Slabo je osetljiv na kliničke rezultate lečenja.

• Slabo korelira sa spirometrijom.

c) *Kratka forma-36 (SF-36)*

• Standardizovan je upitnik.

• Više je u upotrebi jer je lakši za primenu nego prethodna dva upitnika.

• Ima 8 dimenzija:

1. fizičko funkcionisanje
2. bol
3. opšte zdravlje
4. vitalitet
5. socijalno funkcionisanje
6. emocije
7. mentalno zdravlje
8. aktivnosti

II SPECIJALNI UPITNICI

a) *St. George respiratorni upitnik(SGRQ)*

• Standardizovan je.

- Meri tri komponente
- 1. simptome-zabrinutost usled respiratornih simptoma
- 2. aktivnosti-poremećaj fizičke aktivnosti
- 3. uticaje-opšti uticaj na svakodnevicu i blagostanje

- Ovaj upitnik pokriva socijalne i emocionalne promene.

- SGRQ je težak što je važno za opseg jačine bolesti, pol, starost i prevođenje. Njegova težina omogućava veliku sličnost prevoda u različitim zemljama.

- Opseg upitnika je od 0 do 100, manji skor govori u prilog poboljšanju bolesti i obrnuto je proporcionalan sa rezultatima spirometrije sa kojom slabo korelira.

- Koncipiran je tako da dopušta direktno upoređenje zdravlja sa različitim tipovima lečenja kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

2) Upitnik hroničnih bolesti pluća (CRQ)(5)

- Prvi je upitnik koji je sastavljen i korišten u pulmologiji.

- Regstruje promene koje prate kliničke rezultate lečenja.

- Meri četiri komponente:

1. emocije
2. ponašanje
3. invalidnost i
4. dispnoju

- Ovaj upitnik nije standardizovan, tako da svaki pacijent može da selektira aktivnosti koje su važne za njega i stvara se individualizacija koja vodi ka kritičkim i dobrim odgovorima.

- Slabo korelira sa spirometrijom.

Merenje kvaliteta života u terapijskim postupcima kod pacijenata sa HOBP (6)

Specijalni upitnici imaju tu sposobnost da kvantifikuju kliničke rezultate lečenja. Koji ćemo upitnik selektirati za merenje terapijskog odgovora zavisi od:

-promene koja će biti merena i

-praga koji mora biti pređen da bi bio klinički značajan.

Ako je cilj lečenja hroničnih opstruktivnih bolesti pluća produženje života i poboljšanje kvaliteta života, merenja kvaliteta života možemo ostvariti sledećim postupcima:

1) posle prestanka pušenja, kada se smanjuje stepen dispnoje, kašalj i iskašljavanje, poboljšava

se plućna funkcija za 5%, što podiže kvalitet života.

2) kod primene bronhodilatatora:

a) ordiniranja dugodelujućih antiholinergika (oksitropijuma i ipratropijuma), koji povećavaju šetajuću distancu, smanjuju stepen dispnoje pri fizičkom naporu.

b) lečenja sa beta-agonistima koji će malo povećati vrednosti FEV1 ali će više povećati šetajuću distancu.

c) kod praćenja sporednih efekata pri primeni simpatikomimetika i teofilina kao što su tremor i palpitacije.

d) kod primene teofilina primećeno je da samo visoka doza povećava šetajuću distancu i smanjuje dispnoju.

3) primena kiseonika u bolničkim i kućnim uslovima poboljšava skor upitnika.

4) kod primene rehabilitacionih postupaka, kao što su vežbe inspiratornim mišićima koje rezultiraju poboljšanjem kapaciteta plućne funkcije, redukcijom dispnoje i poboljšanjem tolerancije na napor.

ZAKLJUČAK

Primarno glavni razlog merenja kvaliteta života je ekonomski, a zatim slede medicinske indikacije. Značajan je napredak u razvoju i primeni upitnika u HOBP.

Ovi upitnici obezbeđuju informaciju koja nije dobijena tradicionalnim merenjima i imaju osobinu da ocene opštu efikasnost terapijskog odgovora.

LITERATURA

1. Jones PW. Issues Concerning Health Related Quality of Life in COPD, Chest 1995;107;5:187S.192S.
2. Fergusson RJ, Cull A. Quality of Life measurement for patients undergoing treatment for lung cancer. Thorax 46:671-675.
3. Jones PW. Quality of Life measurement for patient with diseases of the airways; Thorax 1991;46:676.682.
4. Jones PW. Assessing Quality of Life in COPD; Lung and Respiration, 1994;3/XI:6-7.
5. Postma DS. COPD Patient's Perception of impairment influences their Quality of Life; Lung and Respiration 1994; 3/XI :2.4.
6. Calverley PM. Effects of COPD therapy on Quality of Life, Lung and Respiration 1994; 3/XI :8-9.



VREDNOVANJE KVALITETA ŽIVOTA KOD OBOLELIH OD MALIGNIH TUMORA SA POSEBNIM OSVRTOM NA KARCINOM BRONHA

EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE IN MALIGNANT TUMOR PATIENTS WITH A SPECIAL REGARD TO LUNG CANCER

Dragan Koruga*, Jelena Stanić, Miroslava Petrović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Merenje kvaliteta života kod pacijenata sa malignim tumorima je nov metod koji se sve više priznaje i primenjuje u svetu, identifikuje i opisuje štetne efekte bolesti i primenjenog lečenja, i stvara mogućnost izbora terapijskog postupka sa manje štetnosti, obezbeđuje pri tome isti ili bolji kvalitet života koji obezbeđuje podjednako vreme preživljavanja.. Najsažetija definicija bi glasila da je to subjektivna ocena zdravlja u celini (De Hanes, 1988.). Osnovni instrument meranja kvaliteta života je upitnik. Kriterijumi i smernice za pravljenje i ocenu upitnika se odnose na funkciju, format, administraciju, izračunavanje rezultata, strukturu, kliničku iskorišćenost, procenu i vrednost upitnika. U onkologiji za merenje kvaliteta života se danas koriste opšti upitnici, indeksi stanja zdravlja pacijenta (performans statusi), upitnici za merenje nekoliko dimenzija i upitnici za merenje fizioloških dimenzija. Merenje kvaliteta života karakteriše: multidimenzionalnost, subjektivnost i nestatičnost. Ocenjivanje kvaliteta života kod obolelih od karcinoma uključuje dva glavna elementa: jezgro i modul. Danas je uglavnom prihvaćen EORTC upitnik QLQ-C-30 koji predstavlja jezgro i meri opšte zdravlje pacijenta, dok modul upitnika približava merenje lokalizaciji karcinoma. Za karcinom bronha se najčešće koristi EORTC modul koji ima 13 pitanja.

Ključne reči: *kvalitet života, upitnik, multidimenzionalnost i modul, maligni tumori i karcinom bronha.*

SUMMARY

Evaluation of the quality of life in malignant tumor patients is a novel procedure increasingly recognized and applied worldwide. It identifies and describes undesirable side effects of the disease and the administered therapy, providing thus a possibility to select the therapy regimen with fewer side effects and the same, or even better quality of life and unchanged survival. The most concise definition of the term would be it is a subjective assessment of one's general health condition (De Hanes, 1988). The basic instrument for the quality of life evaluation is a questionnaire. The criteria and instructions for formulating such a questionnaire regard its function, volume, administration, calculation of the results, structure, clinical utility, its assessment and value. Quality of life is nowadays evaluated in oncology by general questionnaires, performance status indexes, questionnaires evaluating several dimensions or those assessing physiological dimensions. The quality of life assessment should be multidimensional, subjective and nonstatic. Evaluation of the quality of life in cancer patients includes two main questionnaire types: a basic and a module. It is the EORTC questionnaire QLQ-C-30 that has gained wide acceptance nowadays. It is a basic one, measuring a patient's general health condition, while its module provides the modification for particular tumor localizations. For lung cancer, the EORTC module with 13 questions is most often applied.

Key words: *quality of life, questionnaire, multidimensionality, module, malignant tumors, lung cancer.*

Pneumon, 1996; 34 (1-4):

*Dr med. Dragan Koruga, lekar na specijalizaciji iz pneumoftziologije, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica,

UVOD

Merenje kvaliteta života kod pacijenata sa malignim tumorima je nov metod koji se danas sve više priznaje i primenjuje u svetu. Identifikuje i opisuje štetne efekte bolesti i primenjenog lečenja, te stvara mogućnost izbora terapijskog postupka sa manje štetnosti, koji obezbeđuje podjednako vreme preživljavanja pri tome obezbeđuje isti ili bolji kvalitet života. Povećano interesovanje za merenje kvaliteta života se uočava krajem sedamdesetih godina ovog veka. Bardeli i Saracci izveštavaju 1978. godine da se oko 5% radova koji se bave malignim tumorima odnose na kvalitet života.(1)

Potreba da se formalno i sistematično oceni uticaj raka i njegovog lečenja, sadržana u "kvalitetu života" ovih pacijenata, prihvaćena je i podržana od svih kliničkih i istraživačkih grupa širom sveta, nacionalnih i međunarodnih instituta i asocijacija, foruma i farmaceutskih kuća. U svim prospektivnim i randomizirajućim studijama i kliničkim ispitivanjima u onkologiji faktori kvaliteta života dobijaju istaknutu ulogu.

DEFINICIJA

Nema opšte prihvaćene definicije kvaliteta života, ali iznećemo sledeće:

Kvalitet života je kvantifikacija uticaja bolesti na svakodnevni život i blagostanje pri formalnom i standardizovanom životu (P.W. Jones, 1991).(2)

Kvalitet života je multidimenzionalni koncept koji razmatra uticaj fizičkih simptoma i sporednih efekata lečenja na funkcionisanje i psihosocijalno blagostanje (Aronson, 1991).(3)

Kvalitet života je ukupno sumirana pacijentova ocena sopstvenog blagostanja (Cella, 1990).(4)

Kvalitet života je subjektivna procena njegovog aktivnog nivoa funkcionisanja u poređenju sa mogućnostima ili idealnim nivoom funkcionisanja (Cella, 1993).(4)

Kvalitet života je subjektivna ocena življena u celini (De Hanes, 1988).(4)

Kriterijumi i smernice za pravljenje i ocenu upitnika.(1)

Kriterijumi i smernice odnose se na nekoliko osobina upitnika:

Funkciju upitnika

Format upitnika

Administraciju upitnika

Izračunavanje rezultata ili scoring upitnika

Strukturu upitnika

Kliničku iskorišćenost upitnika

Procenu upitnika

Vrednost ili punovažnost upitnika

Funkcija upitnika

- da li je dizajniran za korišćenje kod različitih tipova karcinoma i kojih
- koje dimenzije će meriti kvalitet života

Format upitnika

- koliko pitanja sadrži
- da li se pitanja popunjavaju:
- linearno analogno, ili
- kategorizovano
- koji vremenski period pokriva
- nekoliko poslednjih dana ili poslednji mesec

Administracija upitnika

- koliko je potrebno vremena za kompletiranje
- da li su sva pitanja razumljiva za pacijenta
- da li su sva pitanja prihvatljiva ili uzrokuju bilo kakav distress

Izračunavanje rezultata ili scoring upitnika

- koji će skor biti generisan:
- totalni ili opšti skor
- skor specifičnih skala
- skor specifičnih subskala ili
- skor za svako pitanje

Struktura upitnika

- kako su dobijena pitanja ili skale
- od pacijenta
- proizvoljno
- od zdravstvenih radnika ili
- postojeće skale ili upitnika
- kako svako pitanje doprinosi opštem skoru

Klinička iskorišćenost upitnika

- koja vrsta pacijenata kompletira upitnik
- da li je promenu korisno meriti tokom vremena (u kojem vremenskom intervalu i sa kojom brzinom)
- da li je korišćen u kliničkim ogledima

Procena upitnika

- da li je upitnik pouzdano procenjen
- da li je upoređen sa drugim merenjima kvaliteta života

Vrednost ili punovažnost upitnika

- da li upitnik ili skala mere tačno
- promenu tokom vremena
- razlike između grupa:
- preko stadijuma bolesti
- preko oblika lečenja

Dugogodišnji pokušaji da se raznovrsno kvantifikuje kvalitet života u onkologiji predstavljen je u sledeće četiri grupe upitnika, od kojih se većina danas ne primenjuje.(1)

Opšti upitnici

Rozer i Kajndsov distress/invalidnost matriks (Rosser & Kind s distress/disability matrix Rosser and Kind, 1978.)

Gafova skala (Gough's visual analogue scale, Gough et al, 1983.)

Indeks kvaliteta života prilagođen godinama (Quality of life adjusted years, QUALYS, Williams, 1985.)

Indeksi stanja zdravlja pacijenta ili performans statusi

Karnofski indeks (Karnofsky index, Karnofsky et al, 1984.)

ECOG skala (Eastern CO operative Oncology Group Scale, ECOG scale, Zubor et al, 1960.)

Kacov indeks dnevne aktivnosti (Katz activities of daily living, Katz & Akbom, 1976.)

Skala svetske zdravstvene organizacije (WHO scales, 1979.)

Upitnici za merenje nekoliko dimenzija

Isak i Medlaj indeks sposobnosti (Iszak and Medlie ability index, Iszak & Medlie, 1976.)

Bauman i Pristman linearni sistem samoocene (Baum and Priestman linear self assessment system, LASA, Bauman and Pristman, 1976.)

Padila skala kvaliteta života (Padila QL questionnaire, Padila et al, 1981.)

Spicerov indeks (Spitzer index, Spitzer et al, 1983.)

Indeks funkcionalnosti kod karcinoma (Functional living index for cancer, FLIC, Schipper et al, 1984.)

Skala kvaliteta života Ontario instituta za karcinom (Ontario Cancer Institute QL questionnaire, OCI, Selby et al, 1984.)

Roterdamska lista provere simptoma (Rotterdam symptom checklist, Haes et al, 1986)

EORTC upitnik (European Organisation for Research on th Treatment of Cancer, Aronson et al, 1986.)

Upitnici za merenje fizioloških dimenzija

Opšte zdravstveni upitnik (General Health Questionnaire, Golberg and Hillier, 1979.)

Skala bolničke anksioznosti i depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD, Zigmmond and Snith, 1983.)

Kod pacijenata obolelih od karcinoma bronha koriste se ili su se koristili sledeći indeksi i merenja, podeljeni u dve grupe (3).

Indeksi stanja zdravlja pacijenta ili perfomans statusi

Karnofski indeks je najstariji predstavnik. Služi za grubo predviđanje preživljavanja, kao prognostički indikator, ali nije pouzdan. Ima skalu od 0 do 100.

ECOG skala je nešto složenija u odnosu na prethodni indeks. Ima ograničenu funkciju, i skalu od 0 do 4.

Skala svetske zdravstvene organizacije je laka za korišćenje. Ima skor od 0 do 4.

Spicerov indeks meri pet dimenzija. Ima pet pitanja i skalu od 0 do 10.

Karlens vitagram (Carlens vitagram) je specifično razvijen za pacijente sa karcinomom bronha. Ima skalu od +20 do -20. Dizajniran za merenja kvaliteta života u torakalnoj hirurgiji.

Multidimenzionalna merenja sa samoocenom pacijenta

Linearni sistem samoocene (LASA) pokriva deset dimenzija. Ima odgovore sa linearno analognom skalom i 25 pitanja. Koristi se kod pacijenata sa karcinomom bronha i dojke, i za prikupljanje podataka o sporednim efektima lečenja.

Indeks funkcionalnosti kod karcinoma (FLIC) (5) pokriva pet dimenzija. Pitanja su postavljena u linearno analognom formatu, gde svaka linija ima sedam stepeni. Ima 22 pitanja. Koristi se za praćenje lečenja.

Roterdamska ček lista (RSCL) se ranije koristila za merenje kvaliteta života kod karcinoma bronha ali najviše kod karcinoma dojke, gde se i danas koristi. Ima tri dimenzije. Indicira koliko je bilo doživljenih simptoma poslednje nedelje. Anketar je medicinski tehničar, i uzima se 5 do 10 minuta. Ima 34 pitanja sa četvorobodnom skalom.

Sistem za ocenu rehabilitacije kod karcinoma (CARES, Cancer Rehabilitation Evaluation System) je upitnik koji se više koristio u istraživanjima.

EORTS upitnik (6)

Evropska organizacija za istraživanje lečenja kancera (EORTC - European Organisation for Research on the Tretment of Cancer) je 1980. godine počela u 16 evropskih zemalja sa istraživanjem u oblasti kvaliteta života. Uključen je širok opseg profesija, uključujući onkologe, hirurge, radioterapeute, psihijatre, fiziologe, socijalne radnike i programere. Prva razvojna delatnost je počela 1986. godine kada je uvedena u upotrebu prva generacija upitnika koja je imala 36 pitanja. EORTC upitnik je u generalnoj upotrebi od 1993. godine sa drugom generacijom upitnika QLQ-C-30. Svi članovi EORTC-a, Amerika, Kanada i Australija su prihvatili ovaj upitnik, i aktivno ga koriste, a u mnogim zemljama se počinje sa njegovom primenom.

Ova asocijacija je razvila modularni pristup vrednovanja kvaliteta života. Modularni pristup merenja kvaliteta života mora biti sa tri glavne osobine, a to su (4, 6, 7, 8):

Multidimenzionalnost

Subjektivnost

Nestatičnost

Multidimenzionalnost podrazumeva merenje kvaliteta života koje sadrži nekoliko elemenata karakterističnih za stanje pacijenta. Ovakva multidimenzionalna konstrukcija uključuje

najmanje četiri dimenzije, koje bi svako merenje trebalo da ima:

Fizičko funkcionisanje koje se odnosi na:

- mogućnost pacijenta da pomaže samom sebi, mobilnost ili slabost i fizičke aktivnosti kao što je obavljanje kućnih poslova.

Simptomi bolesti i sporedni efekti lečenja kao što su:

- bol,
- otežano disanje koje se odnosi na specifične simptome bolesti,
- nauzea,
- gubitak kose,
- impotencija ili
- sedacija kao sporedni efekti lečenja.

Fiziološko funkcionisanje kao što je:

- anksioznost,
- depresija ili
- zadovoljstvo pacijenta negom.

Socijalno funkcionisanje koje se odnosi na:

- kontakte sa prijateljima,
- rekreaciju ili
- odnose sa porodicom.

Kvalitet života se ocenjuje preko specifičnih dimenzija koje identifikuju život pacijenta u datom momentu, ali i sumiranjem opšteg stanja. Specifične dimenzije mogu da variraju u bilo kojoj tački vremena, ali opšti kvalitet život može ostati stabilan u zavisnosti od toga koliko se ove dimenzije menjaju i koliko su u interakciji.

Subjektivnost se odnosi na činjenicu da je pacijent jedini autoritet koji odgovara o svom kvalitetu života. Iz ovog razloga su najpodesnija forma za merenje kvaliteta života upitnici po tipu samoocene.

Nestatičnost govori o tome da je kvalitet vremenom života podložan promenama, što se odnosi na sam tok bolesti i modalitete lečenja. Prema tome, adekvatna ocena kvaliteta života je neophodna da proceni kratkotrajne i dugotrajne efekte lečenja.

Merenje kvaliteta života EORTC upitnikom koristi se za (8):

Opšta merenja za opštu populaciju i populaciju sa hroničnim bolestima. Najveća prednost opštih merenja je što dozvoljavaju upoređivanje rezultata studija različitih populacija pacijenata. Ovo je naročito važno ako nas interesuje šira zdravstvena politika.

Merenja kvaliteta života za određenu grupu srodnih bolesti (bolest specifična merenja), koja se u EORTC-u zasnivaju na komparaciji tretmana unutar dobro definisanih relativno homogenih populacija pacijenata, a ne kroz populacije. Ovim načinom se preko jezgra upitnika ocenjuje stanje zdravlja pacijenta koji boluje od karcinoma bez obzira na lokalizaciju.

Merenje kvaliteta života specifična za određenu bolest (dijagnoza specifična merenja) koja se odnose na jednu bolesti, npr. karcinom bronha, karcinom prostate, sarkom mekih tkiva.

Merenja specifična za određenu studiju ili terapijski postupak (ad hoc merenja), se prave samo za dato ispitivanje. Npr. QLCL-E-4 je specifična lista provere od četiri pitanja, pravljena za randomizirajuću studiju sa lekom megestrol acetatom.

Za EORTC upitnik utvrđeni su kriterijumi (6, 7, 8):

- da će biti specifičan za karcinom
- da će biti primarno dizajniran da ga pacijent kompletira, ali da postoji mogućnost pomoći od strane anketara
- da je multidimenzionalne strukture koja pokriva najmanje četiri komponente: fizičke simptome, fizičko funkcionisanje, fiziološko funkcionisanje i socijalno funkcionisanje.
- da sadrži skale od nekoliko pitanja
- da je relativno kratak i da se kompletira za nekoliko minuta

Upitnik mora da ispunjava standarde za pouzdanost, validnost i da može da odgovara na kliničke promene u zdravstvenom statusu pacijenta kroz vreme.

Imajući u vidu internacionalne zahteve kliničkih istraživanja upitnik mora da bude primennjiv i promennjiv u odnosu na nacionalne i kulturne granice.

Ocenjivanje kvaliteta života kod obolelih od karcinoma uključuje dva glavna elementa (4, 6):

Jezgro upitnika koje je dizajnirano za korišćenje kod pacijenata sa karcinomom bez obzira na lokalizaciju

Modul upitnika koji dopunjuje jezgro upitnika i može biti specifičan za određenu dijagnozu i određene terapijske postupke.

Najnovija generacija EORTC upitnika je QLQ C 30 predstavlja jezgro upitnika (6):

C 30 ima 30 pitanja koje sačinjavaju (6):

- kompleksne skale,
- opšte zdravstvena ili skala kvaliteta života
- pojedinačna pitanja

Ima devet kompleksnih skala:

- 5 funkcionalnih skala
- fizička (1-5)
- aktivnosti (6,7)
- kognitivna (20,25)
- emocionalna (21-24)
- socijalna (26,27)
- 3 simptom skale
- slabost (10,12,18)

bol (9,19)

muka i povraćanje (14,15)

Opšte zdravstvena ili skala kvaliteta života (29,30)

Pojedinačna pitanja

dispnoja (8)

poremećaji spavanja (11)

gubitak apetita (13)

konstipacija (16)

diareja (17)

uticaj finansija na bolest i lečenje (28)

Odgovori na postavljena pitanja mogu biti:

Kategorizovani i to na dva načina sa odgovorima:

da ili ne, a oni se ocenjuju sa jednim ili dva boda, npr. pitanje "da li ste imali bilo kakvog problema tokom duge šetnje" i sa odgovorima (1-7)

da ne

1 2

od "nimalo", "malo", "prilično" do "veoma mnogo", a primer je pitanje "da li ste imali bol", koje se vrednuje sa četvorobodnom skalom (8-28).

"nimalo", "malo", "prilično" "veoma mnogo",

1 2 3 4

Odgovori sa linearno analognom skalom, imaju sedam stepeni, tako da je prvi stepen označen sa "veoma slabo", a sedmi sa "odlično", a nalazi se u skali kvaliteta života ili opšte zdravstvenoj skali. Linearno analogna skala je visoko osetljiva na male promene simptoma (29-30).

1 2 3 4 5 6 7

"veoma slabo" "odlično"

C 30 ima skoring od 0 do 100, tako da za funkcionalnu skalu viši skor znači bolji nivo funkcionisanja, dok za simptom skalu viši skor za viši nivo simptoma u negativnom smislu.

Izračunavanje rezultata ili skoring vrši se po sledećem redosledu:

- unošenje podataka
- provera unešenih podataka i da li je odgovoreno na sva pitanja
- sabiranje skora kompleksnih skala, subskala i opšteg skora

transormacija dobijenih rezultata u skor od 0 do 100

provera prethodnog postupka

Ako je moguće ceo proces skoringa treba kompjuterski obraditi.

C 30 meri promene koje su se desile u poslednjoj nedelji

C 30 se primenjuje pre lečenja i za vreme lečenja, ili poslednjeg dana prve kure radioterapije ili poslednjeg dana drugog ciklusa hemioterapije. Vreme između dve administracije je u proseku 28 dana.

C 30 se kompletira prosečno za 12 minuta, a većini pacijenata nije potrebna pomoć kod kompletiranja.

Modul ovog upitnika je razvijen da oceni:(8)

- specifične simptome povezane sa specifičnom lokalizacijom
- sporedne efekte lečenja (npr. hemioterapija i radioterapija)
- dodatne promene afektirane od strane bolesti i lečenja (npr. seksualnost i izgled tela)

EORTC modul (6,8) je dizajniran za specifične simptome udružene sa karcinomom bronha. Sadrži 13 pitanja. Uključuje dve multiple skale za ocenu: dispnoje i bola,

kao i seriju jednostavnih pitanja koja ocenjuju kašalj, sor usta, hemoptizije, alopeciju i perifernu neuropatiju.

Modul nije statičan i može se menjati prema potrebi. Pravi se na osnovu kriterijuma i smernica za pravljenje upitnika

ZAKLJUČAK

Merenje kvaliteta života je metod koji se danas **sve više priznaje i primenjuje u svetu**

Identifikuje štetne efekte bolesti i lečenja, pomaže lekaru i pacijentu u **izboru varijante lečenja** koja će biti manje štetna po pacijenta i koja obezbeđuje bolji kvalitet života i podjednako vreme preživljavanja.

Danas merenja kvaliteta života karakteriše **multidimenzionalnost, subjektivnost i nestatičnost**

Opšte prihvaćen upitnik za maligne tumore i plućni rak je **QLQ C 30** koji čini jezgro upitnika sa 30 pitanja. **Modulom** upitnika se prema potrebi istraživanja formiraju pitanja za određenu oblast ili interesovanje.

LITERATURA:

1. Maguire P, Selby P. Assessing quality of life in cancer patients, Br J Cancer 1989; 60: 437-440
2. Jones PW. Issues Concerning Health Related Quality of Life in COPD; Chest 1995; 107/5: 187S-192S
3. Fergusson Rj, Cull A. Quality of life measurment for patients undergoing treatment for lung cancer, Thorax 1991; 46: 671-675
4. Ganz P. Quality od life and patients with cancer, Cancer supplement, August 15, 1994; 74/4: 1445-1452
5. Ganz P et all. Estimating the quality of life in clinical trials of patient with metastatic lung cancer using Karnofsky performans status and the Functional living index of cancer, Cancer 1988; 61: 849-856
6. Aronson NK et all. The European Organisation for Research and Tretment of Cancer QLQ C 30. A Quality of life Instrument for use in International

- Clinical Trials in Oncology, J Nat Canc Inst 1993; 85/3: 365-374
7. Olschewski M, Schulgen G, Schumacher M, Altman DG. Quality of life assessment in clinical cancer research, Br J Cancer 1994; 70: 1-5
 8. Aronson NK et al. EORTC modular approach to quality of life assessment in oncology, Int J Ment Health 1994;23/2 pp 75-96, M. E. Sharpe Inc.



METODE MERENJA FAKTORA RIZIKA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI PREMA MONICA PROJEKTU

METHODS FOR MEASUREMENTS OF CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS ACCORDING TO THE MONICA PROJECT

Biljana Dodić*, Đorđe Jakovljević,
Milutin Planojević, Marija Preradov-Mikić

Dom zdravlja, Novi Sad
Institut za Kardiovaskularne bolesti, Sremska Kamenica*

SAŽETAK

MONICA je projekat Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) koji je osnovan sa ciljem da se utvrdi dinamika promena morbiditeta, mortaliteta i letaliteta od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, a u odnosu na dinamiku promena poznatih faktora rizika i načina života ispitivane populacije. Projekat se ravnomerno odvija u 26 zemalja sveta koje imaju puno članstvo i u 11 pridruženih, odnosno u 39 kolaborativnih centara u tim zemljama. Kod ispitanika odabranih metodom slučajnog izbora, starosti između 25-64 godina i podjednake zastupljenosti muškog i ženskog pola, određuju se vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska; ukupni holesterol i HDL frakcija u serumu; telesna masa i njen indeks; odnosno, prisutnost pušenja i nivo tiocijanata u serumu.

Na ovaj način se utvrđuju se faktori rizika kardiovaskularnih bolesti u okviru jedne populacije, kao i dinamika oboljevanja, odnosno, smrti od ovih bolesti tokom određenog vremenskog perioda. Objektiviziranjem faktora rizika se ujedno uočava i njihov uticaj na pojavu obolevanja ispitivane populacije, što omogućava da se pravovremeno primene adekvatne mere u smanjivanju njihove učestalosti i na taj način sprovede prevencija kardiovaskularnih bolesti u ispitivanoj populaciji.

Ključne reči: *MONICA projekt, krvni pritisak, holesterol u serumu, telesna masa, pušenje*

SUMMARY

The World Health Organization (WHO) MONICA Project for morbidity dynamics, mortality and lethality evaluation from cardiovascular diseases in relation to dynamic changes of known risk factor was established. The work on the Project has been in progress twenty six basic, and also eleven accompanied countries, with thirty nine collaborative Centers over the World. Volunteers were chosen by randomized sampling, between 25-64 years of age, and the requality in gender being established. The values of diastolic and systolic blood pressure, total cholesterol and cholesterol HDL fraction, smoking (serum level thiocyanates), obesity (body mass index) were evaluated. Cardiovascular diseases risk factors in the investigated population sample, as well as morbidity dynamics and mortality during one follow-up period, can be evaluated. By objectivisation of cardiovascular risk factors, their influence on the appearance of these diseases in the investigated population could be seen. There is an opportunity for adequate program utilization in relation to the decrease of morbidity and mortality from cardiovascular disease in the investigated population.

Key words: *MONICA project, arterial hypertension, serum cholesterol, body mass, smoking.*

Pneumon, 1996; 34 (1-4):107-110

Mr. med. sci. dr Biljana Dodić, Pedijatrijska služba Doma Zdravlja Novi Sad.

UVOD

MONICA je skraćenica za projekat Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) čiji je pun naslov "Multinational Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Diseases". Ovaj projekat predstavlja longitudinalno istraživanje dinamike promena mortaliteta, morbiditeta, letaliteta, nivoa faktora rizika i socijalno-ekonomskih uslova u periodu od 10 godina.

Cilj projekta je da utvrdi postojanje međupovezanosti ovih varijabli. Odnosno, cilj projekta je da putem preciznog merenja oceni u kojoj meri su trendovi kardiovaskularnog mortaliteta, koronarne bolesti i cerebrovaskularnog morbiditeta povezani sa promenama faktora i životnih navika u sklopu zdravstvene zaštite i socijalno-ekonomskih uslova u određenim zajednicama različitih zemalja.

MONICA projekat se ostvaruje u 26 zemalja koje imaju puno članstvo i u 11 pridruženih, sa 39 kolaboratornih centara u tim zemljama. Utvrđen je jedinstveni protokol koga se obavezno pridržavaju svi centri. Uvid u učestalost i nivoje različitih faktora dobija se istraživanjem stanovništva određenog uzorka koji ne može biti manji od 1600, odraslog stanovništva (25-64 godine života) u kome je podjednaka zastupljenost muškog i ženskog pola podeljenog i u četiri starosne grupe prema desetogodištima.

Prema MONICA protokolu (1) obavezno se prati:

- * **sistolni i dijastolni krvni pritisak**
- * **ukupno holesterol (HDL frakcija holesterola)**
- * **težina i visina (indeks telesne mase)**
- * **pušenje (nivo ticianata)**

Za svaki od rizičnih faktora je precizno utvrđen metod merenja što je i predmet ovog rada, tako da u MONICA projektu postoji jednoobrazni upitnik koji sadrži određena pitanja u vezi faktora rizika, pri čemu su metode merenja standardizovane. Dom zdravlja Novi Sad je dobio ulogu kolaborativnog centra za Jugoslaviju.

METODOLOGIJA RADA

* Krvni pritisak

Kada je u pitanju krvni pritisak učesniku ankete se postavlja pitanje: "da li mu je lekar ili drugi zdravstveni radnik rekao da ima povećani krvni pritisak i da li se od toga leči"?

Merenje krvnog pritiska se izvodi na standardizovani način⁽²⁾ i zahteva se najveća moguća preciznost:

Merenju ne sme da prethodi ni jedna procedura koja je skopčana sa bolom ili naporom kod ispitanika. Ispitanik se instruiše da pre dolaska na merenje krvnog pritiska ne jede i ne pije (sem vode), da ne puši, da ne uzima lekove za povišeni krvni pritisak, da nema fizičkih aktivnosti i da isprazni mokraćnu bešiku.

Merenje se izvodi na taj način što ispitanik skine gornji deo odeće, a rukave podvije da ostane slobodna nadlaktica. Rukav ne sme da steže ruku, niti se može meriti krvni pritisak preko rukava. Merenje se obavlja u tihoj prostoriji u kojoj je prijatna temperatura (temperatura u prostoriji se obavezno registruje i treba da iznosi oko +20°C). Za merenje krvnog pritiska se koristi živin sfigmomanometar. Osoblje koje meri vrednost krvnog pritiska mora da bude dobro obučeno. Manžeta treba da bude široka 12 - 12,5 cm i dovoljno duga da obavije nadlakticu. Manžeta se obavija tako da joj donja ivica bude 2-3 cm iznad kubitalne jame. Ona treba da se obavije čvrsto, ali ne previše stegnuto kako ne bi uticala na protok krvi u ruci.

Krvni pritisak se meri u sedećem položaju. Ispitanik treba da sedi udobno bar 5 minuta pre merenja, odnosno da ne menja položaj tela. Krvni pritisak se meri na desnoj ruci (izuzetno na levoj u slučaju deformiteta na desnoj). Ruka se stavlja u položaj naslanjanja na sto tako da se kubitalna jama nađe u nivou srca. Ovo se postiže ili podešavanjem stolice ili dizanjem odnosno spuštanjem ruke, ali nikako njenim stavljanjem u prisilni položaj bez oslonca. Za svo vreme merenja krvnog pritiska ispitanik se mora nalaziti u udobnom položaju. Gumene cevi ugrađene u manžetnu postavljaju se tako da budu simetrične sa obe strane kubitalne jame. Treba obratiti pažnju da gornja ivica manžete ne pokriva, niti da bude pokrivena rukavom. Lice koje meri krvni pritisak se mora udobno smestiti. Sfigmomanometar mora biti tako postavljen da sredina živinog stuba bude u visini očiju onoga koji meri krvni pritisak i da ta osoba ima potpuni pregled instrumenta. Pacijentu se pre procedure merenja krvnog pritiska mora objasniti tok izvođenja i to bar 5 minuta ranije.

Sa ispitanikom se ne treba upuštati u razgovor, a naročito ne u takav koji bi ga eventualno mogao zbuniti. Za vreme merenja mora postojati potpuna tišina.

Pre merenja treba proveriti da li je stub žive na nuli. Palpirati radijalni puls, a palpiranjem brahijalnog pulsa ustanoviti adekvatno mesto za stetoskop i ustanoviti vrh inflacionog nivoa.

Vrh inflacionog talasa se određuje palpacijom pulsa a. radialis i to tako da se manžeta naduva 20-30 mmHg iznad vrednosti na kojoj se više ne palpira puls a. radialis. Zatim lagano ispuštati vazduh (po

2mmHg/sec), nastaviti sa smanjivanjem pritiska do registrovanja sistolnog nivoa i dalje do iščezavanja Korotkovljevog tona (faza V). Nakon toga brzo ispustiti vazduh.

Vrednosti krvnog pritiska se utvrde tako da se očitava najbliža mera na aparatu (po 2mmHg) u odnosu na vrh meniskusa živinog stuba. Ako je vrh meniskusa tačno između dva markera, treba čitati vrednosti gornjeg markera.

Ispitanik se u toj fazi ne obaveštava o visini krvnog pritiska.

Beleže se vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska dobijene prilikom oba merenja.

MONICA protokol predviđa vrlo precizne metode ne samo merenja krvnog pritiska nego i obučavanja za merenje, kontrolu onog koji meri, kontrolu instrumenta i način unošenja podataka u jedinstveni obrazac.(3)

*Serum holesterol i HDL frakcija holesterola

Prema MONICA projektu obavezna je analiza ukupnog serum holesterola i njegove HDL frakcije, dok ostali biohemijski nalazi faktora rizika nisu neophodni.(4) Uzorak krvi može da se uzme i bez prethodnog gladovanja, s tim da se zna šta je ispitanik jeo u prethodnih 12-16h. Potrebno je, takođe, da se skupljaju uzorci krvi u određenim periodima - tokom istih meseci u godini.

Krv od ispitanika treba uzimati u sedećem položaju i to venepunkcijom bez upotrebe gumene manžete za nadlakticu. Serum ispitanika se stavlja u vakuum epruvete od 10 ml. bez antikoagulansa. Koagulacija krvi se vrši na +20°C jedan sat pre centrifugiranja, dok se centrifugiranje radi 10 minuta uz neophodno hlađenje. Ako se ne može uraditi centrifugiranje sa hlađenjem, tada se uzorci krvi moraju prethodno hladiti u frižideru 4 dana na temperaturi od +4°C. Nakon centrifugiranja se serum izdvoji od ugruška i analizira istog dana, a ako to nije moguće, serum je potrebno zamrznuti na -20°C u dobro zatvorenim staklenkama. Na taj način spremljeni uzorci se mogu čuvati i duže vreme, a uzorci na +4°C samo 4 dana. Preporučeni biohemijski metod je enzimski CHOD-PAP. Na našem materijalu je ovaj metod rađen na analizatoru marke "RA-XT".

Izolacija HDL frakcije holesterola se vrši metodom taloženja "phosphotungstate-Mg++".

Reagensi se mogu čuvati 6 meseci na temperaturi od +4°C. Nakon taloženja vrši se centrifugiranje, a supernatant treba staviti u čistu i suhu epruvetu. Treba koristiti samo bistre serume od istog dana. Ukoliko se moraju čuvati to se radi na +4°C u toku 4 dana ili sa produženim čuvanjem na -20°C. Kada se dobije koncentracija HDL holesterolske frakcije u supernatantu, potrebno je pomnožiti sa faktorom rastvaranja u cilju dobijanja referentnih vrednosti.

Prema MONICA projektu je neophodna unutrašnja i spoljašnja kontrola kvaliteta. Svaki kolaboracioni centar je dužan da precizno metodu od postupka uzimanja krvi do analize rezultata. Potrebna je unutrašnja kalibracija metode, dok se spoljašnja kalibracija vrši preko kolaboracionog Centra u Pragu (Republika Češka) od koga se dobijaju i reagensi. Dozvoljena odstupanja su 5%. Rezultati se saopštavaju u jedinicama mmol/l, na dva decimala preciznosti.

* Pušenje

Podaci o pušačkom stažu se dobijaju preko upitnika koji je jedinstven za sve kolaboracione centre. Postoji ukupno 6 pitanja sa određenim brojem podpitanja:

Da li ispitanik puši, koliko cigareta dnevno i koliko dana nedeljno?

Ako su u pitanju bivši pušači, koliko je vremena prošlo od prestanka pušenja?

Sa koliko je godina ispitanik počeo da puši i koliki je najveći broj popušenih cigareta tokom jednog dana u godini?

Koliko puše pušači cigara?

Koliko puše pušači lule?

Ukoliko su ispitanici nepušači, koliko vremena nedeljno provode izloženi duvanskom dimu u prisustvu pušača?

Serum tiocianat

Kod upitnika u kome su određena pitanja u vezi sa pušenjem, određuju se vrednosti tiocianata kao kvantitativni izraz pušenja i/ili izloženosti pušenju nepušača.(5)

Da bi se utvrdio trend pušenja kod stanovništva, potrebno je, makar prilikom prvog i trećeg ispitivanja ("screening") utvrditi vrednosti serumskog tiocianata. MONICA protokol sadrži detaljna uputstva o laboratorijskom postupku, reagensima, i standardima u interpretaciji rezultata.

Postoje dve mogućnosti određivanja vrednosti tiocianata u serumu:

a/Butts-ov automatizovani metod

Za ovu metodu su potrebni reagensi (feri-nitrat 10g/l; natrijum-perhlorat 0,1-M; dijalizirajući recipijent) i standardni (stok standard tiocianata 1000µmol/l i radni standard of 50;100;150;200 i 250µmol/l).

Kontrole se vrše tako da se pripremi serum od krvi pušača i zamrzne u podesnim količinama. Zamrznuta kontrola na -20°C se može koristiti najmanje 6 meseci. Obrada se vrši u "autoanalajzeru II" po šemi koja je priložena uz aparat.

b/Bowler-ov manualni metod

Za ovu metodu su potrebni reagensi (feri-nitrat 20g/l; natrijum-perhlorid 0,1-M; trihlorsirćetna

kiselina 20%) i standardi (stok tiocijanat standard 1000 $\mu\text{mol/l}$ i radni standard of 50;100;150;200 i 250 $\mu\text{mol/l}$).

Za kontrolu se preporučuje da se zamrzne serum pušača na -20°C u količini od 2,5ml, a takav serum je stabilan za analizu najmanje 6 meseci.

Manualni metod se izvodi tako da se u epruveti za centrifugiranje pipetira standard ili uzorak u količini od 2ml, doda se reagens (NaClO_4), a zatim se meša. Nakon toga se dodaje TCA od 1ml, sve se snažno promućka i ostavi da stoji na sobnoj temperaturi. Posle toga se ova smeša centrifugira da bi se odvojio precipitirajući protein. Uzme se bistri supernatant u količini od 2ml i doda 1ml feri-nitrata uz mućkanje, pa se nakon toga odmah očitava vrednost. Dobijena braon-crvenkasta boja počinje da se gubi u roku od 30 minuta pri sunčevoj svetlosti.

* Indeks telesne mase

Da bi se dobila precizna vrednost indeksa telesne mase, potrebno je da se merenje visine i težine obavi na standardizovani način.(6)

Merenje telesne visine i težine se obavlja u sklopu jedinstvenog postupka.

Instrument za merenje telesne visine mora biti postavljen na ravnoj i tvrdoj podlozi. Ispitanik se meri bez cipela, bez težih delova gornje odeće (kaput, žaket i sl.) i okrenut je leđima instrumentu. Stopala su spojena, a glava je postavljena tako da je vrh brade u ravni sa spoljnim ušnim kanalom. Mobilni deo instrumenta se spušta na teme tako da pritisne kosu svom težinom. Kao visina se uzima najbliži broj u santimetrima – ako je broj 184 cm, na primer očitava se kao 184 cm. visine, a ako je 184,6 cm, onda se očitava kao 185 cm. Ne prihvata se izjava ispitanika o sopstvenoj visini.

Vaga za merenje telesne težine se postavlja na ravnu i tvrdu podlogu. Ispravnost vage se proverava svakog dana uoči merenja. Ispitanik je bez obuće, kaputa, žaketa i sl. On treba da stane tako da stopalima pokriva centar platforme. Uzima se vrednost najbliža skali od 200 gr. Ne prihvata se izjava ispitanika o sopstvenoj telesnoj težini. Indeks telesne mase se izračunava tako da se telesna težina u kilogramima podeli sa telesnom visinom u metrima i koja se množi na kvadrat.

OBRADA I PREZENTIRANJE PODATAKA

Nakon obavljene ankete i pregleda ispitanika koji su reprezentativni uzorak određene grupacije stanovništva, vrši se obrada i prezentiranje dobijenih podataka. Pri tome je nužno dobiti sledeće podatke:

- broj pojedinaca sa vrednostima faktora rizika iznad referentnih, kao i učestalost određene pojave (pušenje na pr.)

- srednje vrednosti nivoa faktora rizika u zajednici
- Na osnovu ovih podataka se izračunava broj osoba sa povećanim rizikom u ukupnom stanovništvu i ujedno daje ocena problematike u odnosu na oboljenja koja su povezana sa tim rizičnim faktorima.

Analiza ovih podataka je osnov za izradu interventnog programa koji se po pravilu zasniva na *strategiji visokih rizika i populacionoj strategiji*,

Strategija visokih rizika podrazumeva aktivno otkrivanje i tretman osoba sa jednim ili više riziko faktora, a populaciona strategija je usmerena na prevenciju faktora rizika, ka menjanju loše navike kod stanovništva određene sredine.

ZAKLJUČCI

1. Danas se dosta zna o faktorima rizika koji utiču na kretanje kardiovaskularnih bolesti i o mogućnosti redukcije tih faktora čime se utiče na smanjenje učestalosti tih oboljenja. U praksi se manje obraća pažnja na preciznost merenja faktora rizika, što može uticati na pogrešne procene njihove zastupljenosti u populaciji i samim tim sprečiti sprovođenje adekvatne mere u njihovom eliminisanju.

2. MONICA protokol je detaljno obradio merenja faktora rizika i ustanovio jedinstveni sistem kojim se postiže visoka preciznost u merenju i adekvatna procena o prisustvu faktora rizika u određenoj populaciji.

LITERATURA

1. MONICA manual – WHO MONICA Project. WHO Geneva, 1990.
2. MONICA manual: part III; population survey, section 1; 33-36, 1990.
3. Jakovljević Đ, Atanacković D, Grujić. Arterijska hipertenzija. Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja, publikacija Zavoda; -9, 1995.
4. MONICA manual: part III, population survey, section 2; 1-22, 1990.
5. MONICA manual: part III, section 3; 1-5, 1990.
6. MONICA manual: part III, section 1; 42-43, 1990.



PODIZANJE PARKA INSTITUTA ZA PLUĆNE BOLESTI U SREMSKOJ KAMENICI

SOME PERSONAL RECOLLECTIONS OF THE BUILDING OF THE INSTITUTE OF TUBERCULOSIS-NOW INSTITUTE OF LUNG DISEASES IN SREMSKA KAMENICA. CONTINATION: THE PARK

Savo Vujić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 1996; 34 (1-4):111-112

Savo Vujić, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica,

Na zemljištu na kojem je danas park Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici prostirali su se vinogradi i voćnjaci koji su uklonjeni 1954. godine sa početkom izgradnje prvih objekata Instituta. Istovremeno je počelo i ozelenjavanje slobodnih površina koje su okruživale građevinske objekte. Trebalo je, prvo, postaviti neku vrstu zaštitnog šumskog pojasa kao odbranu od jakih vetrova, pre svega košave. Bio sam u to vreme direktor Uprave za izgradnju Instituta i sećam se svake etape u gradnji objekta i uređenja okoline. Pošumnjavanje rubnih površina ovog prostora izvela je Šumska uprava iz Sremske Kamenice. Posađeni su borovi iz proređenih delova šumskog pojasa na Iriškom Vencu. Materijal kojim je Gradsko zelenilo Novog Sada ozelenjavalo manje površine je, sticajem raznih okolnosti propao, pa je Gradsko zelenilo zasadilo o svom trošku nove sadnice.

Od početka sam smatrao da se podizanje parka oko Instituta ne može izvesti angažovanjem izvođača sa strane i da moju zamisao mogu izvesti samo ljudi u našoj, sopstvenoj režiji. Formirana je posebna grupa radnika koji će, uz slične poslove, brinuti o izgradnji parka. Predvodio ih je Jovan Paličko koji je dugo vremena proveo radeći u Šumskoj upravi Instituta.

Možda bi ovaj projekat bio lepši i sadržajniji da ga je neko drugi realizovao umesto mene, mada skromno verujem da je moj doprins u svemu tome velik. Moja motivacija za angažovanje na ovom zadatku potiče iz dva razloga. Kao prvo, shvatio sam

koliko zeleni prostor oko Instituta čini organsku celinu sa samim Institutom. Drugi, ne manji razlog, bila je moja privrženost prirodi od najranije mladosti. Za vreme izgradnje Instituta provodio sam dosta vremena u Sloveniji i obilazio pošumljene i zelene površine na sličnim terenima kao što je prostor na kojem se gradio Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici.

Kako nije bilo dovoljno sredstava za angažovanje potrebnog broja stručnjaka za ovaj posao, sam sam se sa Pavličkom upustio u realizaciju ovog projekta. Borovi, lipe i ukrasno šiblje nabavljano je iz cele Vojvodine, ali su najveće količine sadnog materijala stigle iz Rasadnika u Beogradu koji je raspolagao najkvalitetnijim vrstama parkovskih zimzelenih sadnica. Od Šumarske uprave pod Avalom obezbedili smo stotine i stotine dugazija kao i velik broj američkih jela, takozvanih konkolarki. Čitave površine smo zasađivali Pančičevom omorikom, stablika lešnika, kedrovima i brojnim sekvajima. Pouzdano znam da je jedna od njih jedinstvena u Vojvodini. Ovde su zasađeni i prvi primerci arizonskih četinara i zavidan broj libakedera. Ipak, najveću površinu u parku Instituta zauzimaju borovi i breze.

Ja sam brinuo o tome kakve vrste i koliko sadnica će se nabavljati, a Jovan Pavličko je sa pomoćnikom Slobodanom Trajkovićem vodio računa o njihovom vađenju, pakovanju i transportovanju. Sećam se da smo pomalo i kalkulirali pa smo uzimali i veće sadnice koje su imale povoljniju cenu, jer im je rok

za presađivanje bio pri kraju. I grešaka je, naravno, bilo. Na pojedinim mestima smo sadnice sadili veoma gusto, ali one su uprkos tome, zbog veoma dobre zemlje dobro uspevale. Veći deo površina ostavljali smo slobodnim da bi se tu formirale klasične parkovske površine sa cvećem i ukrasnim šibljem. Jedini prostor u okviru Instituta koji ima odlike klasičnog parka je onaj ispred glavnog ulaza za koji se pobrinula inž. Jasna Atanacković. Među onima koji su bez ikakve naknade za ove radove davali stručnu pomoć je i inž. Đorđević čije sam ime, nažalost, zaboravio.

Imao sam ambicije i da prostor parka obogatim skulpturama i fontanama. Razgovarao sam sa mnogim vajarima koji su pristali da izgrade skulpture besplatno samo da im se plate troškovi livenja. No, kako je i to bilo skupo, odustalo se od realizacije te ideje. Sredstva su teškom mukom obezbeđena za livenje poznate skulpture "Jeleni" Jovana Soldatovića koja je, nažalost, dogradnjom Instituta, ostala nepristupačna posetiocima. Autor je za park Instituta poklonio još tri manje skulpture za čije livenje je troškove uglavnom obezbedila Novosadska banka. Istovremeno sa uređivanjem parka izgrađivana je i staklena bašta koja je jedna od najlepših u Novom Sadu. Pacijentima i posetiocima Instituta je u prijatnom sećanju ostao mali zoološki vrt u kojem je bilo desetak srna i jato paunova uz

vuka i lisicu. Park, inače, nije tada završen. Na čitavom prostoru nisu uopšte građene staze za šetnju jer su, kad je stiglo do njih, iskrsele finansijske teškoće.

Izgradnja parka Instituta je u početku finansiranja iz istih izvora iz kojih i gradnja Instituta, a posle smo prešli na samostalno finansiranje.

Ni četrdeset godina posle izgradnje parka, njegov prvobitni izgled nije pretrpeo krupnije izmene. U međuvremenu je park popunjen novim sadnicama, ali je njegova ozbiljnija rekonstrukcija neophodna. Trebalo bi izvršiti sanitarno proređivanje drveća, otkloniti manje vredne primerke koji zaklanjaju ove vrednije, na primer, Pančičevu omoriku i retke primerke kedrova. Ukrasno šiblje bi, takođe, trebalo zameniti novima, a posebnu ružnu i zapuštenu sliku predstavlja prostor kod ulazne portirnice.

Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici finansirao je i nadgledao izgradnju Odmarališta u Drašnicama kod Makarske. Bio sam sa iste funkcije uključen u gradnju odmarališta koji se sastojao od šest objekata i pet bungalova, odnosno manjih vila na sprat, koji su raspolagali sa ukupno devedeset kreveta.

Inače, o tome koliko je jedinstven i koliko lepo uređen park Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici govori i podatak da je svojevremeno stavljen pod zaštitu države.



IZVEŠTAJ SA KONGRESA INTERNACIONALNE UNIJE ZA BORBU PROTIV TUBERKULOZE I DRUGIH PLUĆNIH BOLESTI (IUATLD)

Vesna Kosjerina-Oštrić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 1996; 34 (1-4):113-114

*dr Vesna Kosjerina-Oštrić, pneumoftiziolog, Odeljenje difuznih bolesti pluća, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica,

Kongres je održan u Parizu od 9 - 12. 09. 1995., godine. Učesnike skupa je na otvaranju u Kongresnoj palati pozdravio prof. dr N E Billo, direktor Izvršnog komiteta Unije. Nakon svečanog otvaranja Kongresa prezentovani su referati iz oblasti tuberkuloze:

- *istorijski razvoj saznanja vezanih za tuberkulozu*
- *bakteriologija*
- *nove dijagnostičke mogućnosti*
- a. elisa test za otkrivanje IgG i IgA antitela protiv mycobact tuberculosis koji je u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa pozitivnim kulturama na L-w podlozi
- b. određivanje nivoa serumskog ceruloplazmima koji je povišen u preko 90% obolelih
- c. MGIT (indicator Growth Mb Tuberc) metod kojim se za deset dana sa značajnom verovatnoćom potvrđuje dijagnoza tuberkuloze u suspektim slučajevima koji nisu direktno BK pozitivni.
- d. određivanje 66 KD proteina mikobakterija tuberkuloze metodom hromatografije,
- e. TMA (transcriptase mediated amplification) metod kojim je u roku od 4 sati moguća identifikacija rRNA mycobacterium tuberculosis.
- f. PCR metod (baziran na brzom odvajanju određenog fragmenta DNA Mycobacterium tuberculosis u roku od nekoliko časova)

U okviru klinike za tuberkulozu predstavljen je veliki broj referata o neobičnoj kliničkoj slici i toku tuberkuloze, udruženost tuberkuloze sa drugim bolestima, posebno udruženost tuberkuloze i HIV infekcije. U posebnoj grupi su prikazani referati koji iznose problem rezistencije na

antituberkulotike i mogućnost prevencije razvoja rezistencije. U okviru zadataka antituberkulozne službe pomenut je značaj prevencije tuberkuloze, značaj pravilne terapije i praćenje epidemiološke situacije u svakoj zemlji, (prikazana je epidemiološka situacija u mnogim zemljama, posebno nerazvijenim).

Na Kongresu je problem bronhijalne astme plasiran u više referata. U uvodnom predavanju dr Clark iz Londona ukazuje na patofiziološke mehanizme koji dovode do kliničkih manifestacija bolesti i koji predstavljaju naučnu osnovu za pravilan tretman astmatičara. U terapiji astme naglašen je značaj inhalatornih kortikosteroida i njihova rana primena kako kod dece tako i odraslih, neposredno nakon postavljenja dijagnoze bolesti. Nekoliko referata se ticalo problema u vezi sa "profesionalnom" astmom i društveno ekonomskim značajem njene prevencije.

U okviru opšte pulmologije prikazana je dijagnostika kao i slučajevi iz kliničke prakse.

Na Kongresu je prikazan i uticaj pušenja na patologiju respiratornog trakta. Osnovana je Sekcija za borbu protiv pušenja, koja je izradila Program na internacionalnom nivou.

Na Kongresu u Parizu učestvovala sam sa četiri rada:

TUMORSKA FORMA TUBERKULOZE TRAHEJE

U radu je prikazan slučaj bolesnice hospitalizovane zbog hemoptizija, febrilnosti i opšte slabosti. Bronhološkim pregledom uočeno je suženje distalnog dela traheje i tumorske granulacije koje se iz traheje spuštaju u desni glavni bronh. Pato-histološka analiza materijala uzetih pri bronhoskopiji ukazala je na

granulomatoznu upalu sa kazeoznom nekrozom. Uvedeni antituberkulotici dovode do iščezavanja simptoma i normalizacije endoskopskog nalaza pri kontrolnom bronhološkom pregledu.

UČESTALOST BRONHIJALNE ASTME I ZASTUPLJENOST POJEDINIH TIPOVA OVE BOLESTI

U radu je obrađeno 530 astmatičara u novosadskom regionu kod kojih je dijagnoza postavljena, a pojedini tipovi astme izdiferencirani na osnovu: anamneze, kliničke simptomatologije, fizikalnog pregleda, parametara plućne funkcije, alergološkog testiranja, određivanje nivoa serumskih imunoglobulina mikrobiološkog pregleda sputuma, brisa grla i nosa, citološkog pregleda sputuma, radiograma toraksa, ORL pregleda. Među ispitanicima obolelim od astme alergijska astma je zastupljena u 70,23%, infektivna bronhijalna astma u 25%, iritativna astma u 2,38%, astma prouzrokovana fizičkim naporom u 1,19% ispitanika. Refleksna bronhijalna astma u 1,19%, psihogena i aspirinska bronhijalna astma nisu registrovane u grupi ispitanika obuhvaćenih studijom.

EOZINOFILNA PNEUMONIJA

U radu je prikazan slučaj iz kliničke prakse dve bolesnice kod kojih je bronhološkim pregledom i otvorenom biopsijom pluća dokazana eozinofilna pneumonija sa potpunom regresijom plućnih promena nakon uvođenja kortikosteroidne terapije.

CISTIČNA FIBROZA

Rad prikazuje slučaj sedamnaestogodišnjeg dečaka obolelog od cistične fibroze koji se sa uspehom leči tri godine nakon postavljanja dijagnoze a čije tegobe datiraju od ranog detinjstva. Dijagnoza je postavljena na osnovu anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka o tegobama od strane respiratornog i digestivnog trakta na osnovu verifikacija inflamiranih bronhiektazija, hroničnog sinusitisa, polipoze nosa, recidivantnih bronhopneumonija, pozitivnog znojnog testa, pozitivnog Lundovog testa i aspermije u spermatogramu.



ŽIVKA ERI: PATOLOGIJA RESPIRATORNOG SISTEMA
UNIVERZITET NOVI SAD: MEDICINSKI FAKULTET, 26 EDICIJA
UNIVERZITETSKI UDŽBENIK, 1996:141

Bojana Cvejic

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 1996; 34 (1-4):

*Prof. dr Bojana Cvejic, patolog Odeljenja za patologiju sa imunološkom laboratorijom, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica,

Nalazi epidemioloških istraživanja i podaci zdravstvene statistike o prevenciji, incidenciji i trendovima morbiteta i mortaliteta ukazuju da bolesti respiratornog sistema predstavljaju značajan i rastući socijalno-medicinski problem.

U tri univerzitetska centra, Beogradu, Novom Sadu i Nišu, ali i u ostalim univerzitetskim centrima Srbije, do sada nije bilo publikacije koja sveobuhvatno obrađuje problematiku patologije respiratornog sistema. Kliničari pulmolozi, klinički patolozi (posebno oni koji rade u pulmološkim ustanovama), onkolozi, epidemiolozi, specijalisti opšte medicine, kao i studenti medicine osećali su potrebu za ovako koncipiranim udžbenikom prof. dr Živke Eri "Patologija respiratornog sistema".

Tekst je raspoređen u 7 glavnih poglavlja (Patologija nosnih šupljina, Patologija paranazalnih šupljina, Patologija ždrela i krajnika, Patologija grla, Patologija traheje i bronhija, Patologija pluća i Patologija pleure) prema anatomskom planu građe respiratornog sistema. Pojedinačni entiteti se razmatraju u nekoliko uvodnih rečenica, osnovnom kliničkom simptomatologijom, podelom ili etiologijom, a potom se prikazuje makroskopska i mikroskopska morfologija.

Tekst, integralno, sadrži 3 tabele, 7 algoritamskih prikaza patoloških procesa, 6 ilustrovanih algoritama i 14 shema. Ukupan broj ovih priloga doprinosi potpunijem razumevanju teksta.

Pisana u skladu sa nastavnim planom i programom, ova je knjiga namenjena prvenstveno studentima medicine, ali i lekarima opšte medicine i lekarima drugih specijalnosti. Zato knjiga pored osnovnih i opšte prihvaćenih znanja iz patologije respiratornog sistema, u pojedinim poglavljima, sadrži i nešto obimnija i savremenija saznanja,

posebno ona koja se tiču objašnjenja mehanizama nastanka pojedinih oboljenja pluća.

Posebno su istaknute i izdvojene plućne promene u imunodeficientnim ne-AIDS i AIDS bolesnika sa osvrtnom na tuberkulozu pluća. Ovo zbog toga što se broj imunokompromitovanih bolesnika stalno povećava, što su biopsije pluća sve češće a interpretacija nađenih patoloških promena izuzetno složena i teška. S jedne strane, vrlo različiti neinfektivni infektivni agensi daju identične patološke promene u plućima, s druge strane infekcije sa poznatima prouzrokovačima ne prati odgovarajući morfološki supstrat. Iz tih razloga promenio se i pristup patologa bioptičkom materijalu ove grupe bolesnika – on će uvek specijalnim metodama bojenja pokušati da identifikuje infektivni agens (mycobacterium tuberculosis, pneumocystis Carinii, gljivice, citomegalovirus, itd), bez obzira na nađene morfološke promene u plućima.

U odgovarajućem obimu obrađena su i poglavlja hronične opstruktivne bolesti i karcinoma pluća u svetlu novijih saznanja etiopatogeneze kao i napretka funkcionalne dijagnostike i terapije ovih stanja. U tekstu nisu navedene velike mogućnosti imunohistohemijske obrade i submikroskopske dijagnostike s obzirom da se u sadašnjim uslovima ove skupe metode ne primenjuju u rutinskom radu.

Veoma brojni i funkcionalno vrlo značajni poremećaji razvoja, naročito traheo-bronhijalnog stabla i pluća, takođe su prikazani u nešto većem obimu.

Knjiga, potvrđuje da autor spada u vodeće kliničke patologe u oblasti pulmologije i da je načinio veoma uspešnu sintezu patoanatomskog i kliničkog iskustva i u okviru struke i u okviru nauke.



KOMITET ZA ISPITIVANJE MEDICINSKIH ASPEKATA VAZDUŠNIH ZAGAĐIVAČA BRITANSKOG MINISTARSTVA ZA ZDRAVLJE: NEBIOLOŠKE (NEŽIVE) ČESTICE I ZDRAVLJE

Branko Miličević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 1996; 34 (1-4):117

*Prim. dr Branko Miličević, pneumoftizilog Zavoda kliničke fiziologije disanja-spirometrija, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

Department of Health: Committee on the Medical Effects of Air Pollutants: Non Biological Particles and Health. (Komitet za ispitivanje medicinskih aspekata vazdušnih zagađivača britanskog Ministarstva za zdravlje: NEBIOLOŠKE /nežive/ ČESTICE I ZDRAVLJE. Norwich, UK: HMSO Books, 1995. str. 141

Poslednjih godina je veoma poraslo interesovanje za moguće dejstvo (neživih) čestica prisutnih u vazduhu na ljudsko zdravlje, uz dokaze koji ukazuju da je njihov efekat na ljudsko zdravlje važniji od uticaja štetnih gasova u vazduhu.

Zbog toga je britansko Ministarstvo za zdravlje oformilo Komitet za ispitivanje medicinskih aspekata vazdušnih zagađivača, čiji se detaljan izveštaj nalazi pred nama. U prvom delu knjige, izveštači su se potrudili da prikupe sve najvažnije podatke o partikulama štetnim po ljudsko zdravlje, koje se mogu naći kao zagađivači u vazduhu (ne samo na teritoriji Velike Britanije, nego i drugih zemalja). Posebnu vrednost ovog dela čini taksativno nabranjanje svih do sada poznatih štetnih agenasa, kao i mehanizmi njihovog dejstva na živ organizam.

U drugom delu knjige navedeni su rezultati ispitivanja dobijeni na terenu, uz poređenje sa rezultatima sličnih studija od pre četrdeset i trideset godina (pedesetih i šezdesetih godina ovog veka). Nađeno je da se osim broja partikula (broj čestica u "savremenim" uzorcima vazduha je višestruko veći nego ranije), promenjena i vrsta čestica, što autori pripisuju smanjenju upotrebe uglja i povećanom korišćenju dizel goriva. Međutim, upoređujući povezanost (i rasprostranjenost) nastanka hroničnog bronhitisa i izloženosti sumpor-dioksidu (nastalom sagorevanjem uglja), autori zaključuju da se ne može sa sigurnošću oceniti uticaj (udeo) konkretnog faktora (sumpor-dioksida), jer mnogi drugi faktori deluju na sličan način, posebno pušenje.

U trećem delu knjige autori dele nađene zagađivače po njihovom efektu na ljudsko zdravlje na akutne i hronične, (odnosno izazivače akutnih i hroničnih bolesti). Zaključuju pri tom da se ne može povući stroga crta između dve navedene grupe, jer kod osoba kod kojih već postoji neko prethodno oboljenje respiratornog sistema i hronični agensi mogu izazvati akutnu respiratornu simptomatologiju. Takođe se ne može precizno odrediti specifičnost efekta po zdravlje pojedinih supstanci prema izvoru zagađenja, npr. na zdravstvene tegobe koje izazivaju industrijska postrojenja, ili na one koja izazivaju motorna vozila.

U poslednjem delu knjige autori upoređuju dobijene nalaze sa rezultatima sličnih studija izvedenih u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama. Posebna pažnja je posvećena rezultatima tzv. Studije šest gradova ("The Six Cities study") iz Sjedinjenih Američkih država, gde je detaljno praćeno zdravstveno stanje stanovnika u šest američkih gradova sa različitim nivoom vazdušnog zagađenja u periodu od 14 do 16 godina. Zaključeno je da su razlike u mortalitetu od kardiopulmonalnih bolesti u tim gradovima u tesnoj vezi sa brojem partikula u vazduhu (dok se veza između ostalih zagađivača i navedenog mortaliteta nije mogla uspostaviti). Upoređujući svoje i rezultate drugih studija, autori izvlače generalni zaključak da je registrovano povećanje respiratornih oboljenja i pogoršanje plućne funkcije direktno povezano sa povećanjem aerozagađenja (broja čestica) u vazduhu.

Iako knjiga nije namenjena širokom krugu zdravstvenih profila, za sve one koji se bave problematikom aerozagađenja i njegovog dejstva na respiratorni trakt (specijalisti iz oblasti pulmologije, medicine rada, higijene), predstavlja nezaobilazno štivo, jer između ostalog, autori predlažu uspešniju metodologiju istraživanja na ovju problematici.



UPOZNAJTE "THORAX" (Mali vodič kroz časopis "THORAX", 1996; vol. 51, april.)

Branko Miličević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 1996; 34 (1-4):119-123

*Prim. dr Branko Miličević, pneumoftizilog Zavoda kliničke fiziologije disanja-spirometrija,
Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVODNE NAPOMENE

"Thorax" je časopis Udruženja britanskih pulmologa i izlazi jednom mesečno, tiraž nije naveden. Spada u vodeće međunarodne časopise.

Radovi u ovom broju časopisa zauzimaju ukupno 109 stranica, uz reklame (10 stranica), sadržaj i zaglavlje sa uputstvom za pisanje radova (po jedna strana).

STRUKTURA RADOVA:

- 3 editorijala
- 16 originalnih radova
- 1 stručni rad
- 6 prikaza slučajeva (kazuistika)
- 1 prilozi (prikaz knjige)

Iznenaduje broj editorijala (čak 3), mali broj stručnih radova (samo 1) i veliki broj originalnih radova (16). Iz napomena navedenih uz svaki rad može se zaključiti da su u najvećem broju slučajeva radovi stizali 6-12 meseci pre objavljivanja, da su jednom slati na reviziju, i da u proseku ne prođe više od 2-3 meseca od dostavljanja ispravljene verzije rada do objavljivanja, što govori o ekspeditivnom radu Redakcije. Časopis uređuju čak dva izvršna urednika i 14 pomoćnika, jedan tehnički urednik i jedan pomoćnik urednika. Časopis poseduje i Nadzorni odbor, sastavljen od 18 izabranih članova, (od toga 7 nije iz Velike Britanije), a 19-ti član je po funkciji urednik časopisa British Medical Journal (BMJ).

REKLAME: zauzimaju ukupno 10 strana, od toga se na 6,5 str. reklamiraju lekovi, SVI SU

ANTIASTMATICI (!), a na 3,5 strana reklamiraju se medicinske knjige izdavača ovog časopisa BMJ.

PRIKAZI EDITORIJALA I RADOVA

1. Barber P, Stout R. High dose rate endobronchial brachytherapy for the treatment of lung cancer: current status and indications. (VISOKE DOZE ENDOBRONHIJALNE BRAHITERAPIJE ZA TERAPIJU KARCINOMA PLUĆA: AKTUELNA PRIMENA I INDIKACIJE). Thorax 1996; 51:345-7.

Na početku editorijala autori podsećaju da je endobronhijalna terapija karcinoma pluća uvedena još 1922. godine (Yankauer), ali da tek u poslednjih desetak godina brahiterapija ulazi u širu kliničku primenu. Tehnika izvođenja je dobro poznata: obično se jednim kateterom može iradirati volumen dužine do 10, promera do 2 cm. Moguća je istovremena primena 2 ili više katetera. Vreme tretmana iznosi oko 10 min.

U odnosu na aktuelne indikacije za brahiterapiju autori ističu da su to, pre svega, intrabronhijalni tumori gde brahiterapija ima evidentnu prednost nad transkutanim zračenjem (TCT-om). Međutim, masivni tumori koji zahvataju bronhe, zahtevaju osim brahiterapije i dodatnu terapiju. Brahiterapija je takođe indikovana kod pacijenata sa slabom plućnom funkcijom gde se očekuje slaba tolerancija na radijaciju (odnosno, radijaciona fibroza).

U grupi pacijenata na kojima su autori primenili brahiterapiju dužina remisije je bila više nego zadovoljavajuća, a za više od 2/3 pacijenata nije bila potrebna dodatna radioterapija do kraja života.

Preostaloj 1/3 bio je potreban ponovni tretman, najčešće konvencionalnom radio-terapijom.

Od referisanih nuspojava i neželjenih dejstava brahiterapije, osim kašlja, tranzitornog torakalnog bola i pneumotoraksa, od najvećeg kliničkog značaja su radijacioni bronhitis, stenoza velikih disajnih puteva, fistule, hemoragije i na kraju, masivne (fatalne) hemoptizije. Incidenca fatalnih hemoptizija na seriji ispitivanih bolesnika je 7,9% (prosečno 214 dana nakon izvedene brahiterapije), ali, sam za sebe, taj podatak ne znači mnogo jer:

- brahiterapija kombinovana sa drugim terapijama (laser, TCT, ponavljana brahiterapija, velike pojedinačne doze) povećava rizik od hemoptizije.

- karcinom bronha sam za sebe izaziva fatalne hemoptizije sa incidencom od oko 3%.

- obdukcijom gotovo kod svih pacijenata, umrlih od fatalnih hemoptizija, nađene su druge bolesti koje su mogle dovesti do iskrvarenja.

- fatalne hemoptizije se češće javljaju kod pacijenata koji duže preživljavaju.

Na žalost, sam način istraživanja ostavlja mnoga pitanja otvorena. Iako se jačina upotrebljene doze sada već manje-više jednako definiše (meri se u prečniku od 1 cm od sredine aplikatora), broj tretmana, njihova dužina se razlikuju, a često se i ne navode. U mnogim studijama brahiterapija je deo kombinovane terapije kod prethodno perkutano ozračenih pacijenata.

U ovom editorijalu autori se pozivaju na sopstvena iskustva sa korišćenjem samo jedne doze brahiterapije od 15 Gy. Po njihovom saznanju, doza od 20 Gy (ili više frakcionisanih doza ukupnog zbira 20 Gy) je veoma bliska toleranciji zdravog tkiva. Zbog toga oni apeluju da se poveća broj istraživanja sa ciljem da se pronađe što manja doza sa kojom može da se postigne dobar efekat (cost/benefit).

Posebno interesantan deo editorijala je onaj u kojem autori polemišu sa originalnim člankom objavljenim u istom broju "Thoraxa": Hernandez P, Gursahaney A, Roman T, Schwartzman K, Donath D, Cosio MG et al. High dose rate brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma following external irradiation (VISOKE DOZE BRAHITERAPIJE ZA LOKALNU KONTROLU ENDOBRONHIJALNOG KARCINOMA NAKON TRANSKUTANE IRADIJACIJE). Thorax 1996; 51: 354-8. Naime, u ovoj studiji autori referišu o efektima brahiterapije (davane u 3 navrata u dozi od po 7,5 - 10 Gy) kod pacijenata koji su mesec dana pre brahiterapije već primili TCT (prosečna data doza 44 Gy). Rezultate su verifikovali ponavljanim bronhoskopijama, Rtg snimcima i ocenjivanjem izraženosti simptoma.

Dok autori navedenog rada zaključuju da se najznačajnije povlačenje simptoma (posebno hemoptizija) postiže kod pacijenata koji su prethodno perkutano zračeni, autori editorijala zaključuju da se radi o još jednoj studiji koja ukazuje da brahiterapija može biti efektivna kao sekundarna palijacija. Međutim, autori editorijala naglašavaju da ne postoje mogućnosti da se ovi rezultati uporede sa drugim načinima lečenja i ističu da je najveći nedostatak ovog rada mogućnost da se prati uspeh terapije samo 4-8 nedelja nakon poslednje brahiterapije. Navedeno vreme je, suviše kratko da se ozbiljnije oceni uticaj brahiterapije na radijacioni bronhitis ili masivne fatalne hemoptizije.

U zaključku editorijala autori navode da je brahiterapija visokoefikasna kao primarna palijacija inoperabilnog karcinoma pluća, sama ili u kombinaciji sa TCT-om. Takođe je efikasna i kao sekundarna palijacija kod pogoršanja bolesti. Odgovor tumorskog tkiva je "odložen", ali je kompletniji i dugotrajniji od ostalih dezobliterativnih tehnika (npr. kod upotrebe lasera), mada je nekim pacijentima (posebno u urgentnim stanjima) potrebna i ona. Uloga brahiterapije kao jedine i radikalne terapije za sada se ne može valjano oceniti, mada izgleda da ima takvih indikacija kod malih tumora.

Optimalna ukupna doza, podela u pojedinačne manje doze (frakcinacija) i odnos prema TCT-u, tek treba da se utvrdi, jer je veliki broj studija koje se bave ovom problematikom još u toku.

2. RAHMAN I, MacNEE W.

Oxidant/antioksidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease (POREMEĆAJ RAVNOTEŽE

OKSIDANSA I ANTIOKSIDANSA KOD PUŠAČA I BOLESNIKA U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA)

Thorax 1996; 51:348-50.

Osim ravnoteže proteaznog/antiproteaznog sistema u nastanku hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) veliku ulogu igra i intracelularni i ekstracelularni antioksidantsni odbrambeni mehanizam. To je posebno važno kod pušača, koji u jednom jedinom "dimu" udahnu oko 10^{17} molekula oksidansa od kojih su oko 10^{14} slobodni kiseonični radikali. Veliki broj studija je do sada naglašavao ispitivanje procenta smanjenja nivoa najčešćih antioksidanata plazme (askorbinske kiseline, alfa-tokoferola, mokraćne kiseline i sulfihidrida). Međutim, autori ovog editorijala nas upoznaju sa činjenicom da ovolika količina štetnih materija izaziva u suštini pozitivan odgovor organizma, jer se u alveolama pušača broj avleolarnih makrofaga povećava za 2-4 puta (normalno je oko 50) a neutrofilnih granulocita za

10 puta (normalno 1-2). Zabeleženo je i povećanje količine askorbinske kiseline (C-vitamina) u eritrocitima pušača, uz povećanje superoksid dismutaze i katalaze. Nađeno je i povišenje serumskih koncentracija antioksidansa ceruloplazmina, dok epitelne ćelije višestruko povećavaju produkciju tiol antioksidant glutationa (GSH). Povećanje broja i koncentracije navedenih ćelija i supstanci štiti pušače od štetnog dejstva oksidanasa. Međutim, kod pušača sa dugotrajnim stažom ovi mehanizmi se iscrpljuju i koncentracija navedenih supstanci se smanjuje.

Navodeći ove podatke autori obrazlažu uverenje da je povećanjem antioksidansnog kapaciteta organizma moguće zaustaviti razvoj HOBP-a. Pošto pravi uticaj slobodnih radikala i oksidanasa na razvoj HOBP-a nije do kraja poznat, još se ne može preporučiti adekvatna antioksidansna terapija za HOBP, mada je njena buduća primena izvesna.

Hall IP. Beta-2 adrenoreceptor polymorphisms: are they clinically important? (POLIMORFIZAM BETA-DVA ADRENORECEPTORA - DA LI JE KLINIČKI VAŽAN?) Thorax 1996; 51:351-3.

U ovom editorijalu autor navodi da se u poslednje vreme pojava tahifilaksije nakon dugotrajnog korišćenja beta-2 agonista povezuje sa novootkrivenim polimorfizmom beta-2 adrenoreceptora. Naime, ljudski gen za beta-2 adrenoreceptor je na dugoj ručici 5-tog hromozoma. Do sada je otkriveno 9 mesta na kojima nastaje polimorfizam zamenom samo jedne amino-kiseline (AK), od kojih tri varijacije dokazano menjaju funkciju beta-2 adrenoreceptora:

Ukoliko je na kodonu na 16-tom mestu umesto arginina glicin, nastaje teži oblik astme (zbog hiperreaktivnosti vazdušnih puteva).

Kada je na kodonu 27 umesto glutamina glutamat, vazdušni putevi reaguju četiri puta slabije na bronhoprovokaciju metaholinom.

Varijacija na kodonu 164 je najređa - treonin se zamenjuje izoleucinom, i tada je reakcija na dezopstruktivnu terapiju slabija.

Autor povezuje dalja istraživanja polimorfizma beta-2 adrenoreceptora sa razvojem nekih plućnih bolesti, pre svega hronične opstruktivne bolesti pluća. Smatra takođe da će upoznavanje svih varijanti i osobina beta-2 adrenergičkih receptora pomoći u primeni bolje individualne terapije kod pacijenata sa polimorfizmom beta-2 adrenoreceptora.

Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D, Quaranta M, Leone A, Vassallo G et al. Anti-CEA immunoscintigraphy and computed tomographic scanning in the preoperative evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. (POREĐENJE ANTI-CEA IMUNO-

SCINTIGRAFIJE I CT-a U PREOPERATIVNOJ OCENI VELIČINE MEDIJASTINALNIH LIMFNIH ŽLEZDA KOD NEMIKRO-CELULARNOG KARCINOMA) Thorax 1996; 51: 359-63

U cilju smanjenja broja eksplorativnih torakotomija ispitana je dijagnostička vrednost imunoscintigrafije sa monoklinalnim antitelima na karcinomembrioni antigen (CEA) obeleženim radioaktivnim indijumom (In 111). Ocena veličine mediastinalnih limfnih žlezda je izvršena na 131 pacijentu poređenjem rezultata kompjuterizovane tomografije (CT) i imunoscintigrafije sa intraoperativnim nalazom. Ispitivanje je pokazalo da anti-CEA imunoscintigrafija nema prednost u odnosu na klasični CT, koji za sada ostaje standardan u ovoj oblasti.

Miles JF, Tunnicliffe W, Cayton RM, Ayres JG, Miller MR. Potential effects of correction of inaccuracies of the mini-Wright peak expiratory flow meter on the use of an asthma self-management plan. (POTENCIJALNI EFEKTI KOREKCIJE NETAČNOSTI MINI-WRIGHT PEAK FLOW-METRA) Thorax 1996; 51:403-6.

Na osnovu preciznih merenja, autori zaključuju da peak-flow metri imaju nelinearnu grešku merenja i pokazuju veće vrednosti u srednjem opsegu merenja (200-600 L/min), dok u manjim i višim opsezima pokazuju manje vrednosti. Na vlastitoj seriji od 127 pacijenata autori navode da su u 46% merenja dobijeni dobri rezultati maksimalnog ekspiratornog protoka (PEF-a), ali da su korekcijom dobijenih vrednosti na realne vrednosti, dobili svega 36% zadovoljavajućih rezultata. Shodno ovom nalazu, nakon korekcije dobijenih vrednosti potreba za kortikosteroidnom terapijom je porasla sa 33% na 36% slučajeva za inhalatorne, i sa 16 na 23% za oralne kortikosteroide. Autori zaključuju da je matematička procedura koju su oni koristili nepogodna za pacijente, ali da je potrebno (i moguće) napraviti pogodne internacionalne standarde (nomograme) za korekciju rezultata kako bi pacijenti dobili odgovarajuću terapiju.

Abboud S, Bruderman I. Assessment of a new transtelephonic portable spirometer. (OCENA TRANSTELEFONSKOG PORTABL SPIRO-METRA) Thorax 1996; 51: 407-410.

Autori iz Izraela su ispitali "Spirofon" - portabl spirometar sa modemom koji dobijene rezultate na terenu (kod kuće ili na radnom mestu pacijenta) preko telefonskih impulsa šalje u centralni kompjuter. Na ovaj način moguće je dobiti realan uvid u aktuelno stanje ventilacije pacijenta, jer se registruju svi parametri male spirometrije, a

ordinirajući (dežurni) lekar pored centralnog kompjutera preko iste telefonske linije preko koje je primio rezultate male spirometrije, može odmah da naloži primenu odgovarajuće terapije. "Spirofon" je ispitan i simultano u bolničkim uslovima sa standardnim spirometrom, i dobijena odstupanja u odnosu na standardni spirometar su bila manja od 5%, što ovaj aparat preporučuje za širu kliničku primenu.

Stenius-Aarniala BSM, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy (AKUTNI NAPAD ASTME TOKOM TRUDNOĆE) Thorax 1996; 51:411-4.

Autori iz Finske su pratili zdravstveno stanje 504 trudnica-astmatičara (do kraja trudnoće), od kojih 177 nije bilo lečeno inhalatornim kortikosteroidima, dok je 257 redovno inhaliralo kortikosteroidne preparate. U grupi koja nije bila lečena inhalatornim kortikosteroidima 17% trudnica je dobilo akutni napad astme, dok je u grupi lečenih, samo 4% dobilo takav napad. Srećom, ni u jednoj grupi nije bilo statistički značajnih posledica po novorođenčad (težina, malformacije, dužina trudnoće, dužina porođaja i sl.)

Gallon AM. Evaluation of nebulised acetylcysteine and normal saline in the treatment of sputum retention following thoracotomy. (OCENA MUKOLITIČKOG EFEKTA ADMINISTRACIJE ACETIL-CISTEINA I FIZIOLOŠKOG RASTVORA PREKO NEBULIZATORA NAKON TORAKOTOMIJE) Thorax 1996; 51:429-32.

Autor je na pacijentima (10) nakon izvedene torakotomije ispitao mukolitički efekat acetil-cisteina i fiziološkog rastvora davanih preko nebulizatora. Davanje fiziološkog rastvora je bilo bez efekta, dok je acetil-cistein značajno smanjio viskoznost sputuma, olakšao ekspektoraciju i povišio procenat saturacije hemoglobina kiseonikom (SaO₂).

Ryan PJ, Stableforth P, McLeod DT. Co-existing conjunctival non-Hodgkin's lymphoma and pulmonary sarcoidosis. (KONJUKTIVALNI NON-HOČKINOV LIMFOM I PLUĆNA SARKOIDOZA) Thorax 1996; 51:444-5.

Prvi u svetu, u ovom radu autori prikazuju, udruženu pojavu konjuktivalnog non-Hoćkinovog limfoma sa sarkoidozom.

Sinicco A, Maiello A, Raiteri R, Sciandra M, Dassio G, Zamproga C et al. Pneumocystis carinii in a patient with pulmonary sarcoidosis and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. (PNEUMOCISTIS CARINII U PACIJENTA SA PLUĆNOM SARKOIDOZOM I IDIOPATSKIM SMANJENJEM BROJA CD4+ T-Ly) Thorax 1996; 51:446-7.

Autori u ovom radu referišu takođe prvi u svetu, udruženu pojavu Pneumocistis carini kod pacijenta sa idiopatskim smanjenjem broja CD4+ T-Ly i sarkoidoze.

Scadding JG. Commentary. (KOMENTAR) Thorax 1996; 51:448-9.

Polemišući sa autorima prethodna dva rada, prof. Scadding komentariše moguću vezu navedenih oboljenja sa sarkoidozom. On smatra da dosadašnja iskustva i saznanja ukazuju da ne postoji veza između limfoma i sarkoidoze, već da je reč o pukoj koincidenciji. Mnogo je interesantnija udružena pojava sarkoidoze kod koje se povećava broj CD4+ T-Ly i imuno-deficijentnih bolesti u kojima se broj CD4+ T-Ly smanjuje - ne samo u idiopatskom sniženju, već je mnogo značajnija udružena pojava sarkoidoze i SIDA-e. Do sada je u svetskoj literaturi referisano 12 takvih slučajeva, dvoje je umrlo, a nijedan nije obdukovano. Da bi se odgovorilo na mnoga pitanja koja ovaj problem nameće, potrebno je organizovati posebno internacionalno istraživanje na tu temu.

Mitchell CA, Gandhi M, Wright CL. Adenoid cystic carcinoma of the left main bronchus mimicking MacLeod's syndrome. (CISTIČNI ADENOIDNI KARCINOM LEVOG GLAVNOG BRONHA KOJI JE DAO LAŽNU SLIKU MacLeodovog SINDROMA.) Thorax 1996; 51:451-2

MacLeod ili Swyer-James-ov sindrom karakteriše unilateralno hiperlucentno plućno krilo sa smanjenom vaskularnom šarom i malim hilusom na radiogramu toraksa. Njegov nastanak (razvoj) povezuje se sa razvojem infektivnog obliterativnog bronhiolitisa kod pacijenta.

Međutim, nekompletna obliteracija centralnog bronha takođe izaziva alveolarnu hipoksiju i smanjenu perfuziju, što može da izazove i razvoj cističnog adenoidnog karcinoma bronha (čija je incidenca među primarnim tumorima pluća 0,2%). Ovaj karcinom odlikuje spori rast što uslovljava produženo preživljavanje pacijenata.

U prikazanom slučaju, pacijentkinji je na osnovu kliničke slike i Rtg nalaza postavljena dijagnoza MacLeod-ovog sindroma. U momentu postavljanja dijagnoze pacijentkinja je imala 15 godina. Sledećih 8 godina nema ozbiljnijih simptoma, a zatim dobija bolove u sredogrudi i hemoptizije. Na kompjuterizovanoj tomografiji registrovana je senka prečnika 3 cm koja pritiska levi glavni bronh. Bronhoskopski je viđen vaskularni tumor koji okludira levi glavni bronh, a patohistološki je dijagnostikovano adenoidni

cistični karcinom. Pacijentkinja je odmah nakon izvedene dijagnostike operisana, međutim, dve nedelje nakon operacije, javlja se bol u leđima, a

dodatnom dijagnostikom su utvrđene raširene metastaze u kostima.