

Izdavač:
Publisher:
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI,
Sremska Kamenica, SR Jugoslavija
INSTITUTE OF LUNG DISEASES,
Sremska Kamenica, Yugoslavia

**OSNIVAČ I PRVI GLAVNI UREDNIK:
FOUNDER AND THE FIRST EDITOR IN CHIEF:**
Akad. prof. dr STEVAN GOLDMAN

Glavni i odgovorni urednik:
Editor in Chief: TAMARA ŽIKIĆ (Sremska Kamenica)

Zamenik glavnog urednika:
Deputy Editors: SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sremska Kamenica)

Tehnički urednik:
Technical Editor: BRANISLAV PERIN (Sremska Kamenica)

Zamenik tehničkog urednika:
Technical Editor Deputy: VESNA KURUC (Sremska Kamenica)

Uređivački kolegijum:
Editorial Staff: ŽIVKA ERI (Sr.Kamenica), ĐORĐE POVAŽAN (Sr.Kamenica), NEVENA SEČEN (Sr.Kamenica), ZITA MAJOR - ZORIČIĆ (Sr.Kamenica), BRANKO MILIČEVIĆ (Sr.Kamenica), IVAN KOPITOVIĆ (Sr.Kamenica)

Redakcijski odbor:
Editorial Board: ATANACKOVIĆ D. (Sr.Kamenica), BALTIĆ V. (Sr.Kamenica), BOŠNJAK-PETROVIĆ V. (Beograd); COSTABEL U. (Essen), DIMITRIADIS K. A. (Thessaloniki), ĐUKIĆ T. (Priština); ĐORĐEVIĆ D. (Niš), ĐURIĆ B. (Sr.Kamenica), ĐURIĆ O. (Beograd); HANCKO J. (Sr.Kamenica), HERZOG H. (Basel); KORDIĆ S. (Zrenjanin); KULIĆ V. (Sombor); KUMMER F. (Wien), LOVODIĆ-SIVČEV B. (Sr.Kamenica), MAGYAR P. (Budapest); MAKSIMOVIĆ M. (Nikšić); PETROVIĆ M. (Sr.Kamenica); POPOVAC D. (Beograd), PRAŽIĆ B. (Sr.Kamenica), RADOVANOVIĆ N. (Sr.Kamenica); RUPEC M. (Marburg); STEFANOVIĆ LJ. (Sr.Kamenica); STEFANOVSKI T. (Skopje); WETTENGEL R. (Bad Lippspringe); ZAROGOULIDIS K.P. (Thessaloniki); MASIRONI R. (Geneva); ŽAFRAN N. (Sr.Kamenica); ZEČEVIĆ D. (Sr.Kamenica).

Tehnički saradnik:
Technical Associate: BRANISLAVA VUJAKLIJA (Sremska Kamenica)

Lektor i korektor:
Proofreader: GORDANA ŠTASNI (Sremska Kamenica)

Sekretar Redakcije:
Editorial Secretary: JASENKA CIGIĆ (Sremska Kamenica)

Tehnički pomoćnici:
Technical assistants: VESNA TAKOVSKI, SREĆKO RAKOVIĆ, BILJANA BOŽIĆ (Sremska Kamenica)

ADRESA UREDNIŠTVA:
EDITORIAL OFFICE ADDRESS: INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI,
21204 Sremska Kamenica, Yugoslavia
Tel.: (021) 27-077; Fax: (021) 27-960

Kompjuterski prelom i slog
Odeljenje za informacione sisteme Instituta za plućne bolesti Sremska Kamenica

Štampa:
Printed by: Odeljenje za informacione sisteme Instituta za plućne bolesti Sremska Kamenica

Tiraž:
Copy printing: 300 primeraka

Mišljenjem broj 413-00-481/98-02 Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije časopis za pulmologiju i srodne oblasti "Pneumon" je publikacija od posebnog interesa za nauku i oslobođen je poreza na promet.

S A D R Ź A J 1-4

ORIGINALNI RADOVI

Neke epidemiološke karakteristike karcinoma bronha u Vojvodini

Branislav Perin, Gaja Pozojević, Tamara Žikić, Milan Antonić,
Nevena Sečen, Svetlana Jovanović 5

Operabilnost bolesnika sa centralnim karcinomom bronha i atelektazom

Gordana Balaban, Tamara Žikić, Branislav Perin, Vukašin Čanak,
Ivan Kopitović, Svetlana Jovanović 11

Videoasistirana torakoskopska hirurgija - trogodišnje iskustvo

Miloš Koledin, Dejan Đurić, Aleksandar Milovančev, Borislav Baroš,
Milorad Bijelović, Bogdan Macedonić, Dejan Anđelković 15

Videoasistirana torakoskopska hirurgija u dijagnostici medijastinalnih masa

Dejan Đurić, Miloš Koledin, Borislav Baroš, Aleksandar Milovančev,
Milorad Bijelović, Dejan Anđelković 19

Zastupljenost pušačke navike i stepen nikotinske zavisnosti kod medicinskih radnika

Saša Lučić, Branislav Perin, Svetlana Jovanović, Zita Major-Zoričić 23

Naša iskustva u nespecifičnom bronhoprovokacijskom testiranju astmatičara sa histaminom

Gaja Pozojević 27

PREGLEDNI ČLANCI

Cervikalna medijastinoskopija u proceni operabiliteta karcinoma pluća

Dejan Đurić, Aleksandar Milovančev, Borislav Baroš, Miloš Koledin,
Sava Milivojević, Milorad Bijelović 33

Vazduh u pleuralnom prostoru (pneumotoraks)

Dejan Đurić, Borislav Baroš, Milorad Bijelović, Aleksandar Milovančev,
Miloš Koledin, Sava Milivojević 37

Tuberkuloza među medicinskim osobljem- profesionalna tuberkuloza?

Vesna Škodrić, Branislava Savić, Olga Đurić, S. Filipović, J. Videnović, Lj. Crnojević 41

Tuberkuloza u trudnoći

Đurđica Radaković, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc 47

Neki aspekti dva bitna poremećaja ventilacije pluća: hiper i hipoventilacijski sindrom

Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin 53

Mehanizmi bronhijalne hiperreaktivnosti

Evica Budišin, Slavica Obradović-Anđelić 57

Kartagenerov sindrom (prikaz slučaja)

Nada Aranicki, Slavica Obradović-Anđelić, Biljana Zvezdin, Ištvan Klem,
Mira Medić, Milorad Belić 65

AIDS: patogeneza, klasifikacija, najčešće oportunističke infekcije

Darinka Kukavica, Branislav Đurić 67

PRIKAZ SLUČAJA

Plućna tromboembolija neuobičajenog radiološkog nalaza i kliničkog toka

Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković, Dušanka Obradović 75

Krest sindrom i plućna tromboembolija (prikaz slučaja)

Dušanka Obradović, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov, Jadranka Vučićević-Trobok,
Igor Mitić 81

AKTUELNI PROBLEMI

Savremeni principi BCG vakcinacije

Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Đurđica Radaković, Nensi Lalić, Aleksandra Gavrić,
Svetlana Kašiković-Lečić 85

Vodič za odvikavanje od pušenja za lekare i druge radnike u zdravstvu

Saša Lučić 89

Antileukotrieni - novija antiinflamatorna terapija astme

Biljana Zvezdin, Slavica Obradović-Anđelić 93

IZVEŠTAJ SA KONGRESA

Izveštaj sa XXII svetskog kongresa Međunarodne akademije patologa

Zdravko Kosjerina 99

UPUTSTVO SARADNICIMA

INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI 103

C O N T E N T S 1-4

ORIGINAL PAPERS

<i>Some epidemiological characteristics of lung cancer in Vojvodina</i>	
Branislav Perin, Gaja Pozojević, Tamara Žikić, Milan Antonić, Nevena Sečen, Svetlana Jovanović	5
<i>Operability of patients with central lung cancer and atelectasis</i>	
Gordana Balaban, Tamara Žikić, Branislav Perin, Vukašin Čanak, Ivan Kopitović, Svetlana Jovanović	11
<i>Video-assisted thoracoscopic surgery: three - year experience</i>	
Miloš Koledin, Dejan Đurić, Aleksandar Milovančev, Borislav Baroš, Milorad Bijelović, Bogdan Macedonić, Dejan Anđelković	15
<i>Video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of mediastinal masses: evaluation</i>	
Dejan Đurić, Miloš Koledin, Borislav Baroš, Aleksandar Milovančev, Milorad Bijelović, Dejan Anđelković	19
<i>Frequency of smoking habits and a degree of nicotine addiction among medical workers</i>	
Saša Lučić, Branislav Perin, Svetlana Jovanović, Zita Major-Zoričić	23
<i>Our experiences with non-specific histamine bronchoprovocation testing on asthmatics</i>	
Gaja Pozojević	27

PRELIMINARY REPORTS

<i>Cervical mediastinoscopy-a valuable method to assess operability of lung cancer patients</i>	
Dejan Đurić, Aleksandar Milovančev, Borislav Baroš, Miloš Koledin, Sava Milivojević, Milorad Bijelović	33
<i>Accumulation of air in the pleural space (pneumothorax)</i>	
Dejan Đurić, Borislav Baroš, Milorad Bijelović, Aleksandar Milovančev, Miloš Koledin, Sava Milivojević	37
<i>Tuberculosis among medical professionals tuberculosis?</i>	
Vesna Škodrić, Branislava Savić, Olga Đurić, S. Filipović, J. Videnović, Lj. Crnojević	41
<i>Tuberculosis in pregnancy</i>	
Đurđica Radaković, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc	47
<i>Some aspects of two main disorder of pulmonary ventilation: hyper and hypoventilation syndroma</i>	
Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin	53
<i>Bronchial hyperreactivity mechanism</i>	
Evica Budišin, Slavica Obradović-Anđelić	57
<i>Kartagener's syndrome</i>	
Nada Aranicki, Slavica Obradović-Anđelić, Biljana Zvezdin, Ištvan Klem, Mira Medić, Milorad Belić	65
<i>AIDS: pathogenesis, classification and most common opportunistic infection</i>	
Darinka Kukavica, Branislav Đurić	67

CASE REPORTS

<i>Pulmonary thromboembolism with unspecific radiological finding and clinical course</i>	
Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković, Dušanka Obradović	75
<i>Crest syndrome and pulmonary thromboembolism: a case report</i>	
Dušanka Obradović, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov, Jadranka Vučićević-Trobok, Igor Mitić	81

CURRENT ISSUES

<i>Contemporary principles of BCG vaccination</i>	
Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Đurđica Radaković, Nensi Lalić, Aleksandra Gavrić, Svetlana Kašiković-Lečić	85
<i>Guidelines on smoking cessation for physicians and other health professionals</i>	
Saša Lučić	89
<i>Antileukotriens - the latest anti-inflammatory therapy mode in asthma</i>	
Biljana Zvezdin, Slavica Obradović-Anđelić	93

CONGRESS REPORT

<i>The 22nd World Conference of the International Academy on Pathology: A Report</i>	
Zdravko Kosjerina	99



NEKE EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA BRONHA U VOJVODINI

SOME EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LUNG CANCER IN VOJVODINA

Branislav Perin*, Gaja Pozojević**, Tamara Žikić,
Milan Antonić, Nevena Sečen, Svetlana Jovanović

*Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

**Plućna bolnica "Vasa Savić" Zrenjanin

SAŽETAK

Karcinom bronha je vodeća maligna bolest u svetu kako po oboljevanju tako i po mortalitetu. U pojedinim razvijenim zemljama epidemija karcinoma bronha je preventivnim akcijama zaustavljena, ali u nerazvijenim i zemljama u razvoju je i dalje u usponu. U ovom radu su date neke savremene epidemiološke karakteristike karcinoma bronha u Vojvodini. Primećen je trend porasta incidence adenokarcinoma u populaciji bolesnika sa karcinom bronha, kao i trend lakog porasta prosečne starosti ovih bolesnika. Takođe je primećeno smanjenje brojčanog odnosa muškog prema ženskom polu među bolesnicima sa karcinomom bronha.

Ključne reči: karcinom bronha, incidenca, histološki tip, prosečna starost, pol

SUMMARY

Lung cancer is the leading malignant disease in the world by its incidence and mortality. In some developed countries lung cancer epidemic is decreasing because of preventive measures, although in developing and non developed countries it is still increasing. In this paper some today's epidemiological characteristics of lung cancer in Vojvodina are shown. It has been noticed that incidence trend of bronchial adenocarcinoma is increasing among lung cancer patients, as well as slow increasing of average age of these patients. Also, the incidence in men is decreasing and in women is increasing.

Key words: lung cancer, incidence, histological type, average age, gender

Pneumon, 1998; 36 (1-4):-5-10

*Doc. dr Branislav Perin, Načelnik Odeljenja za informacione sisteme, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica,

**Dr Gaja Pozojević, dr med. Plućna bolnica "Vasa Savić", 23000 Zrenjanin

UVOD

U 5. veku pre nove ere Hipokrat (*Hippocrates*) je prvi opisao bolest sa lošom prognozom kojoj je dao ime karcinom. *Galen*, lekar koji je imao najviše uticaja na medicinu pre i u toku renesanse, slagao se sa Hipokratom po pitanju karcinoma, uz opasku da karcinomom ne treba lečiti.

U srednjem veku je primećena povezanost nekih radnih mesta sa oboljevanjem od pojedinih bolesti. *Agricola*, lekar, naučnik i humanista, poznat i kao "otac mineralogije", je polovinom 16. veka u svojoj raspravi *De Re Metallica* opisao bolest rudara i livaca, tada poznatu kao "rudarska ftiza". Do tih zapažanja je došao radeći kao gradski lekar u Joachimsthal-u, rudarskom mestu u Saksoniji, najpoznatijoj rudarskoj regiji Evrope toga doba. Tek posle nekoliko stotina godina je dokazano da se radi o karcinomu bronha. Raznolikost i kompleksnost ekspozicije u uslovima radne sredine i dug period između izlaganja i pojave simptoma bolesti su razlog kasne spoznaje veza između nekih radnih mesta i karcinoma bronha. Značajna zapažanja su napravljena tek u 19. veku, kada je prvi put opisan karcinom bronha (tada opisivan kao medijastinalni limfom)(1). Tokom 1879 godine *Harting* i *Hesse* su objavili seriju radova o uzrocima smrti rudara u Schneebergu(2). Rudnici u Schneebergu se eksploatišu od početka 15. veka i tokom svih godina određena bolest pluća je bila glavni uzrok smrti rudara u toj zajednici. Mada je njihov opis bolesti bio tačan, verovali su da se radi o sarkomu a ne o karcinomu. Od tada je prošlo nekoliko desetina godina dok nije razjašnjena priroda ove bolesti. Iz rade tih istih rudnika Marija Kiri (*Marie Curie*) je izolovala radijum, i tek nakon razjašnjenja radioaktivnosti pripisan je pravi uzrok smrti rudara u Schneebergu. Interesantno je da su slična zapažanja o uzrocima smrti rudara Joachimsthala, koji se nalazi na istočnim obroncima iste planine, gde se nalazi i Schneeberg, objavljena tek nakon pedesetak godina od radova Hartinga i Hessea(3).

Početkom ovog veka karcinom bronha je još bio retko oboljenje. Za ilustraciju može da posluži podatak da su lekari na stažu bili zvani u obdukcione sale da bi videli neuobičajenu bolest u plućima. Nakon Prvog svetskog rata počinje ekspanzija karcinoma bronha koja dobija epidemijske razmere posle Drugog svetskog rata i svoj maksimum u nekim razvijenim zemljama među muškarcima dostiže osamdesetih godina, dok u ostalim zemljama i dalje ima trend porasta.

Danas je karcinom bronha vodeći uzrok smrti među malignim bolestima. U mnogim zemljama,

naročito razvijenim, nalazi se na prvom mestu po oboljevanju i smrtnosti od malignih bolesti među muškarcima, dok je kod žena u mnogim zemljama vrlo blizu prvom mestu, sa trendom da ga i zauzme. Morbiditet i mortalitet od karcinoma bronha je različit u različitim krajevima sveta i umnogome zavisi od pušačkih navika populacije.

Epidemiološki pokazatelji

Podatak koji se najviše koristi u okviru deskriptivne (demografske) epidemiologije je incidenca. Incidenca predstavlja odnos, srazmeru u kojoj se pojavljuje neka bolest, tj. broj novoobolelih u toku određenog vremenskog perioda u odnosu na populaciju iz koje potiču novooboleli. Uobičajeno je da se koristi broj novoobolelih u toku jedne godine na 100.000 stanovnika. Informativniji podatak od incidence je specifična incidenca. Naime, ukoliko neka bolest ne zahvata podjednako sve starosne kategorije određene populacije, ili uopšte ne zahvata određen deo populacije, niti je jednako raspoređena po polu, specifična incidenca bolje ocrtava učestalost tog oboljenja. Specifična incidenca je incidenca koja u obzir uzima samo jedan pol ili samo jednu starosnu kategoriju (deo populacije koji oboljeva od date bolesti)(3), a najčešće kombinaciju pola i starosne kategorije u odnosu na standardnu populaciju.

Karcinom bronha se karakteriše učestalijom pojavom u starijim starosnim kategorijama (najčešće između 60-79 godina). Takođe je karcinom bronha učestaliji u osoba muškog pola (od 1,2 do više od 10 puta).

Incidenca karcinoma bronha je, kao što je to napred navedeno, različita u različitim krajevima sveta. Prosečna vrednost specifične incidence muškog pola se kreće od preko 100 (starosedeoci Novog Zelanda) i nešto ispod 100 (crnci u USA, Donja Šlezija u Poljskoj, Škotska, Holandija) do vrednosti ispod 20 (Puerto Rico, Bombaj u Indiji). Prosečna vrednost specifične incidence muškog pola se u najvećem broju zemalja nalazi između ovih vrednosti. Što se tiče ženskog pola isti pokazatelj govori da najviše žena oboljeva od karcinoma bronha među starosedeocima Novog Zelanda (incidenca oko 60), zatim u Hong Kongu, Škotskoj, belkinje u USA (incidenca oko 30), dok najmanje oboljevaju žene u Bombaju u Indiji (incidenca ispod 4) (4).

Karcinom bronha je u našoj zemlji takođe vodeća maligna bolest, kako po morbiditetu tako i po mortalitetu.

Prosečna standardizovana stopa mortaliteta (0/0000) od maligne neoplazme pluća u Republici

Srbiji za period 1980-1990. godine je bila sledeća (5):

centralna Srbija	27,99
Vojvodina	45,59
Kosovo i Metohija	7,65
Srbija (ukupno)	25,67

Za razumevanje navedene stope mortaliteta na Kosovu i Metohiji važno je poznavanje kako demografske tako i zdravstvene, pa i političke situacije teritorije.

Prema podacima Registra za rak Vojvodine koji se vodi u Institutu za onkologiju u Sremskoj Kamenici (podaci o karcinomu bronha ovog Registra vode poreklo iz Registra malignih i benignih tumora pluća u Vojvodini koji se vodi u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici) karcinom bronha je na prvom mestu među malignim bolestima muškaraca i na trećem mestu među ženama po oboljevanju (Tabela 1. i Tabela 2.).

U Vojvodini je u toku 1989.godine od karcinoma bronha umrlo 1020 osoba (843 muškog i 177 ženskog pola). Kako je u toku iste godine od malignih bolesti umrlo ukupno 4.283 ljudi (2.466 muškog i 1.817 ženskog pola) znači da je karcinom bronha odgovoran za 23,8% smrti usled malignih bolesti (34,2% muškaraca i 9,7% žena).

Tabela 1. Najučestalije maligne neoplazme u Vojvodini (prvih deset) u periodu 1987-1992. godine (muškarci)

lokalizacija	%
pluća	29,52
želudac	8,80
rektum	6,14
prostata	6,12
debelo crevo	5,46
larinks	4,76
mokraćna bešika	4,71
jetra	3,11
pankreas	3,00
bubreg	1,86

Tabela 2. Najučestalije maligne neoplazme u Vojvodini (prvih deset) u periodu 1987-1992. godine (žene)

lokalizacija	%
dojka	23,07
grlić materice	8,92
pluća	6,28
debelo crevo	6,12
rektum	5,86
želudac	5,68
telo materice	5,29
jajnik	4,81
žučna kesa	3,39
jetra	2,06

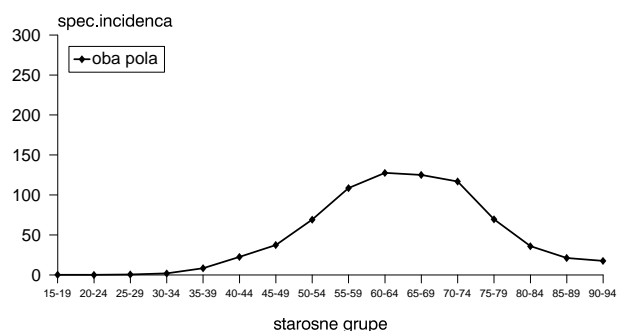
Prema podacima Registra malignih i benignih tumora pluća u Vojvodini u periodu 1988-1994. godina incidenca karcinoma bronha je bila 36,6. Ova incidenca je računata u odnosu na broj stanovnika Vojvodine po popisu iz 1991. godine (starosna distribucija stanovništva Vojvodine po popisu iz 1991. godine je prikazana na tabeli 3)

Tabela 3. Starosna distribucija stanovništva Vojvodine po popisu iz 1991. godine

starosna grupa	žene	muškarci	ukupno
0-4	57262	60286	117548
5-9	64130	67167	131297
10-14	67030	70831	137861
15-19	63859	67515	131374
20-24	62942	64622	127564
25-29	66773	68276	135049
30-34	73138	75091	148229
35-39	81075	84210	165285
40-44	77687	79442	157129
45-49	56468	54785	111253
50-54	69633	65288	134921
55-59	72218	66756	138974
60-64	70658	58860	129518
65-69	59491	39859	99350
70-74	31010	20554	51564
75-79	28277	17683	45960
80-84	17718	10486	28204
85-89	6690	3373	10063
90-94	1698	737	2435
94-	334	142	476
ukupno	1.028.091	975.963	2.004.054

U periodu 1988-1994. godine u Vojvodini je bilo ukupno 5.139 bolesnika sa karcinomom bronha, od toga 4.425 muškaraca i 709 žena (odnos 6,2:1 ili procentualno 86,2:13,8).

Najveća specifična incidenca je bila 127,6 u starosnoj grupi 60-64 godine (Grafikon 1.). Najveća specifična incidenca među muškarcima je u starosnoj grupi 65-69 godina i iznosi 264,5, a među ženama u starosnoj grupi 70-74 godina i iznosi 38,7. Specifična incidenca po starosnim kategorijama i po polu je prikazana grafički (Grafikon 2.).

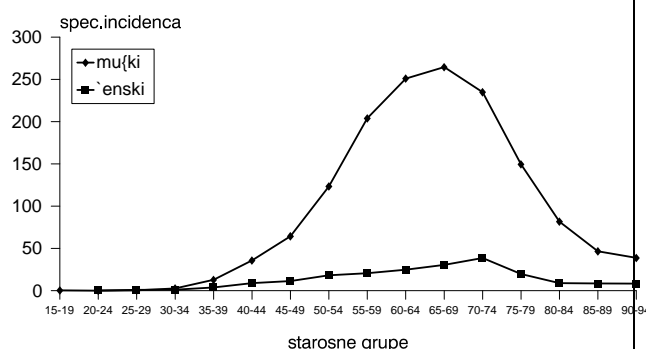


Grafikon 1. Prosečna specifična incidenca karcinoma bronha po starosnim kategorijama (za oba pola) u Vojvodini u periodu 1988-1994. godine

Incidenca karcinoma bronha je različita u zavisnosti od rase. Početkom osamdesetih godina u USA incidenca karcinoma bronha je bila veća među pripadnicima crne rase, kako među muškarcima tako i među ženama u odnosu na belu rasu. Incidenca među crncima je bila 110 a među crnkinjama 24,3 u odnosu na 76,2 među belcima i 21,8 među belkinjama.

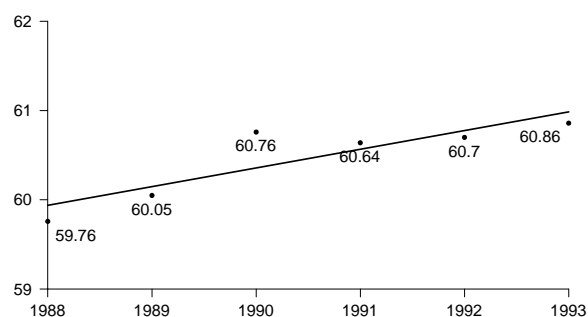
U periodu od 1984-1988 specifična incidenca karcinoma bronha u USA je bila 82,5 za muškarce i 37,8 za žene. Tokom osamdesetih godina, najviše kao rezultat opsežnih preventivnih mera (pre svega borba protiv pušenja), dolazi do stagnacije incidence među muškarcima u USA, odnosno u periodu od 1986-1990 do pada od 4,4%, dok je u istom periodu došlo do porasta incidence među ženama za 6,2%. Ovo je uticalo da je odnos muškog pola prema ženskom 2,3:1, odnosno procentualno 70:30. Specifična incidenca je u tom periodu bila najviša u starosnoj grupi 75-79 godina za muškarce, dok je za žene bila najveća u grupi 70-74.

Iz ovih podataka se vidi da žene mnogo više oboljevaju od karcinoma bronha u USA nego u našoj zemlji, odnosno u Vojvodini, ali da je ista starosna grupa najviše ugrožena među ženama tj. grupa 70-74 godine. Takođe se vidi da je specifična incidenca među muškarcima veoma slična, s tim da u Vojvodini najviše oboljeva starosna grupa 65-69 za razliku od USA gde najviše oboljevaju u grupi 75-79 godina.



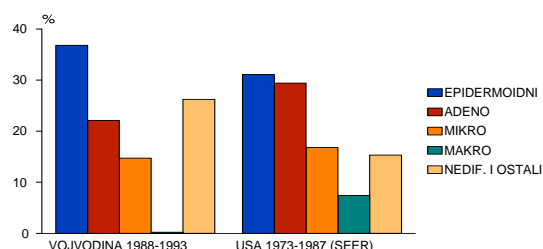
Grafikon 2. Prosečna specifična incidenca karcinoma bronha po starosnim kategorijama i po polu u Vojvodini u periodu 1988-1994. godine

Prosečna starost bolesnika sa karcinomom bronha je u Vojvodini u navedenom periodu bila 60,47 godina a minimalna razlika po pojedinim godinama nije statistički značajna. Postoji trend laganog porasta prosečne starosti bolesnika (podaci Registra malignih i benignih tumora pluća u Vojvodini) koji je izražen jednačinom $y=0,2094x=59,729$, $R^2=0,769$ (Grafikon 3).



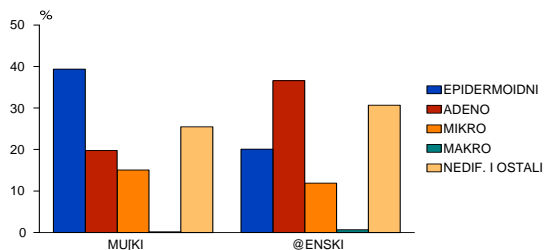
Grafikon 3. Prosečna starost bolesnika sa karcinomom bronha u Vojvodini u periodu 1988-1993. godina. Prava linija označava linearan trend. (Podaci Registra malignih i benignih tumora pluća u Vojvodini)

Ako se posmatraju histološki tipovi karcinoma bronha, najučestaliji tip u Vojvodini je epidermoidni karcinom, slede adenokarcinom, mikrocelularni karcinom i u neznatnom broju makrocelularni karcinom. Epidermoidni karcinom je zastupljeniji od adenokarcinoma u odnosu 1,7:1. Poređenjem distribucije histoloških tipova u Vojvodini i USA (velika epidemiološka studija koja je obuhvatila period 1973-1987 godine - National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER program)(7) vidi se da je u USA distribucija tipova drukčija i da je odnos epidermoidnog prema adenokarcinomu, uključujući oba pola i sve rase, skoro 1:1 (Grafikon 4.).



Grafikon 4. Distribucija histoloških tipova karcinoma bronha u Vojvodini i USA.

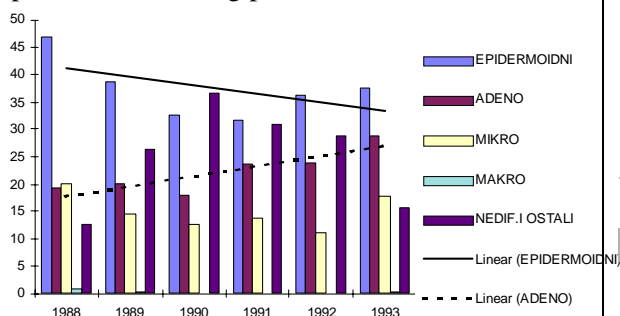
Učestalost pojedinih histoloških tipova karcinoma bronha je veoma različito po polovima. Među muškarcima je najučestaliji epidermoidni karcinom, dok je među ženama najučestaliji adenokarcinom, sa skoro podjednakom distribucijom ostalih tipova karcinoma bronha. Među muškarcima je epidermoidni učestaliji od adenokarcinoma u odnosu 2:1, dok je među ženama taj odnos obrnut, odnosno adenokarcinom je učestaliji od epidermoidnog karcinoma u odnosu 1,8:1 (Grafikon 5.).



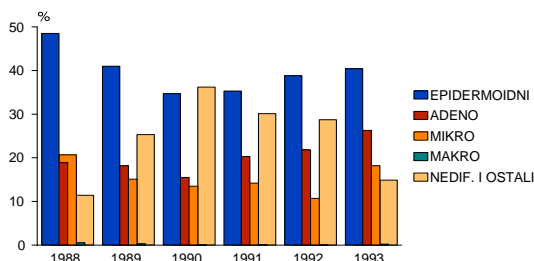
Grafikon 5. Distribucija histoloških tipova karcinoma bronha po polovima u Vojvodini u periodu 1988-1993. godine.

U Vojvodini u periodu 1988-1993. godine, postoji opšti trend opadanja broja bolesnika sa epidermoidnim karcinomom bronha ($y = -1,5486x + 42,72$, $R^2 = 0,28$) i porasta broja bolesnika sa adenokarcinomom ($y = 1,8514x + 15,82$, $R^2 = 0,758$), što je prikazano grafički (Grafikon 6.).

Taj trend postoji kako među pripadnicima muškog pola (Grafikon 7.), tako i među pripadnicima ženskog pola (Grafikon 8.).



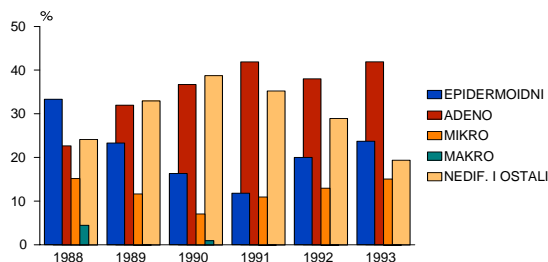
Grafikon 6. Distribucija histoloških tipova karcinoma bronha u Vojvodini u periodu 1988-1993. godine (oba pola). Prave linije označavaju linearan trend za epidermoidni karcinom i adenokarcinom (puna i isprekidana).



Grafikon 7. Distribucija histoloških tipova karcinoma bronha među muškarima u Vojvodini u periodu 1988-1993. godine.

Podatak koji je poražavajući je da u našoj zemlji i dalje postoji trend porasta u oboljevanju od karcinoma bronha. Taj trend je izražen i kod muškog i kod ženskog pola, uz podatak da je porast nešto veći među ženama, s obzirom da se odnos među polovima u morbiditetnoj statistici promenio sa 9:1 u korist muškaraca (pre 10

godina), na skoro 5:1 (danas). Odnos polova u mortalitetnoj statistici pre 5 godina bio je 5:1, dok je danas 3:1 (3).



Grafikon 8. Distribucija histoloških tipova karcinoma bronha među ženama u Vojvodini u periodu 1988-1993. godine

Podatak koji je poražavajući je da u našoj zemlji i dalje postoji trend porasta u oboljevanju od karcinoma bronha. Taj trend je izražen i kod muškog i kod ženskog pola, uz podatak da je porast nešto veći među ženama, s obzirom da se odnos među polovima u morbiditetnoj statistici promenio sa 9:1 u korist muškaraca (pre 10 godina), na 5:1 (danas). Odnos polova u mortalitetnoj statistici pre 5 godina bio je 5:1, dok je danas 3:1 (Đorđević, Mitrović).

ZAKLJUČCI

1. Postoji trend porasta incidence adenokarcinoma u opštoj populaciji bolesnika sa karcinomom bronha u Vojvodini
2. Takođe postoji trend laganog porasta prosečne starosti ovih bolesnika bez statističke značajnosti.
3. Primećeno je smanjenje odnosa muškog pola prema ženskom polu među bolesnicima sa karcinomom bronha.

LITERATURA

1. Fraumeni J.F.Jr, Devesa S.S, Hoover R.N, Kinlen L.J. Epidemiology of Cancer. In: DeVita V.T, Hellman S. Rosenberg S.A. (edt.). Cancer; Principles & Practice of Oncology. 4th Edition, J.B.Lippincott Co. Philadelphia, 1993,150-181.
2. Harting FH, Hesse W. Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in der Schneeberger Gruben. Vgschr Med Gerish Off Sanit 1879, 30:296-309
3. Frank AL. Epidemiology of lung cancer. In Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH. (Edt) Thoracic Oncology. WB Saunders Co.Philadelphia 1989, 6-16.
4. Schottenfeld D. Epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT. (Edt) Lung Cancer. Lippincott - Raven, Philadelphia - New York, 1996, 305-21
5. Đorđević M, Mitrović N. Maligna oboljenja u Srbiji krajem XX veka (istine i zablude). Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, 1995, st. 85.
6. Young JL jr, Pollack ES. The incidence of cancer in United States. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (Eds). Cancer Epidemiology and prevention, WB Saunders, Philadelphia, 1982, 138-165.
7. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. Cancer 1995;75:191-202



OPERABILNOST BOLESNIKA SA CENTRALNIM KARCINOMOM BRONHA I ATELEKTAZOM

OPERABILITY OF PATIENTS WITH CENTRAL LUNG CANCER AND ATELECTASIS

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

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Ispitivana je grupa bolesnika sa bronhoskopski utvrđenim i patohistološki dokazanim nemikrocelularnim karcinomom, kod kojih je razmatrana mogućnost hirurškog lečenja. U ispitivanoj grupi je različita zastupljenost respiratornih simptoma i tumorskih znakova. Od 107 bolesnika sa pozitivnim bronhoskopskim nalazom, atelektaza je nađena u 22 (20,56%) bolesnika, a od toga u 15,88% lobarnu, a u 4,6% alarna (celog plućnog krila). Kod bolesnika sa atelektazom u 68,18% su endoskopski viđeni direktni tumorski znaci, u 27,27% indirektni tumorski znaci, dok se u 4,54% nalaze nespecifični znaci. Po lokalizaciji karcinoma u glavnim i gornjim lobarnim bronhima je bilo 77,54%, u intermedijalnom i srednjem lobarnom bronhu 18,1%, a u donjim lobarnim bronhima 4,54%. Od ukupnog broja bolesnika sa atelektazom na radiogramu grudnog koša 9,09% je procenjeno inoperabilnim, a 90,90% je podvrgnuto torakotomiji sa sledećim ishodom: kod 30% bolesnika je urađena pneumonektomija, u 20% "proširena pneumonektomija", a u ostalih 50% eksplorativna torakotomija. Svi bolesnici sa atelektazom celog pluća su radikalno operisani. Bolesnici kod kojih je torakotomija okončana eksploracijom, a svi su imali atelektazu jednog reznja, 40% je imalo znake kompresivne stenoze, svi u glavnom bronhu i gornjem lobarnom ušću, a 60% endoskopski vidljive tumore, pri čemu je 50% u glavnom i gornjim lobarnim ušćima, 30% u intermedijalnom i 20% u donjem lobarnom bronhu.

Podjednaka je zastupljenost na obe strane.

Ključne reči: karcinom bronha, atelektaza, endoskopski nalaz, operabilnost

SUMMARY

A group of patients with non-small-cell lung cancer seen on bronchoscopy and confirmed by histopathologic analysis was examined with the purpose to assess their operability. The examined patients had a variety of respiratory symptoms and tumor signs. Of 107 patients with the positive bronchoscopy finding, atelectasis was found in 22 patients (20.56 %) including lobar in 15.88 % and alar (affecting the entire lung) atelectasis in 4.6 % of the patients. Among these patients, direct tumor signs were seen on endoscopy in 68.18 %, indirect ones in 27.27 %, while nonspecific tumor signs were found in 4.54 % of the patients. Regarding localization, the tumor occupied the main and upper lobar bronchi in 77.54 %, the intermediary and middle lobar bronchus in 18.1 % and the lower lobar bronchi in 4.54 % of the patients. Chest radiograms suffice to assess 9.09 % of the total number of the patients with atelectasis as inoperable, while the rest 90.90% were submitted to thoracotomy which terminated as pneumonectomy, "expanded" pneumonectomy or exploratory thoracotomy in 30 %, 20 % and 50 % of the thoracotomized patients. All patients with the whole lung atelectasis underwent a radical surgery. Among

the patients in whom thoracotomy terminated as an exploratory one, all having one-lobe atelectasis, 40 % exhibited the symptoms of compressive stenosis, all in the main bronchus and the upper lobar orifice, 60 % of the patients had endoscopically visible tumors 50 % of which were in the main bronchus and upper lobar orifices, 30 % in the intermediary and 20 % in the lower lobar bronchus. Both lung sides were evenly affected.

Key words: lung cancer, atelectasis, endoscopy finding

Pneumon, 1998; 36 (1-4): 11-14

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

UVOD

Karcinom bronha može se ispoljiti pojavom respiratornih i opštih simptoma i tumorskih znakova. Do dijagnoze se dolazi neinvazivnim i invazivnim dijagnostičkim postupcima, a decidirana dijagnoza se postavlja citološkom i patohistološkom verifikacijom.

U neinvazivne dijagnostičke metode ubrajaju se: citološki pregledi sputuma, mnogobrojne radiološke tehnike kojima se morfološki verifikuje tumorski rast (standardna radiografija, CT, MR), kontrastne metode, citološki pregledi punktata limfonodusa dostupnih palpaciji, potkožnih tumefakata i citološki pregled pleuralnog punktata.

U invazivne dijagnostičke metode spadaju: bronhoskopija, medijastinoskopija, parasternalna biopsija, otvorena biopsija pluća, pleuroskopija, videotorakoskopija, transtorakalna plućna biopsija i dijagnostička torakotomija. Od invazivnih dijagnostičkih metoda bronhoskopija je nezaobilazna u verifikaciji tumora, određivanju lokalizacije i endoskopske proširenosti, kao i u endoskopskoj proceni operabilnosti.

U našoj ustanovi bronhoskopija se sprovodi od 6. 06. 1960. godine, sa uzimanjem materijala za citološki, bakteriološki, mikološki i patohistološki pregled u cilju dijagnostike i/ili kao terapijska metoda. Svi bolesnici sa sumnjom na tumor se podvrgavaju bronhološkoj eksploraciji, sem u slučaju da bolesnik odbije ovaj pregled.

CILJ RADA:

Da li je moguće na osnovu bronhoskopskog nalaza i atelektaze na radiogramu grudnog koša predvideti operabilnost ?

MATERIJAL I METODE

Jedan od značajnih radioloških pokazatelja opstrukcije lumena bronhijalnog stabla je atelektaza, koja je najčešće uslovljena, ali ne i obavezno, tumorskim rastom.

U radu su prikazana naša iskustva sa bolesnicima kod kojih je na radiogramu grudnog

koša uočena atelektaza, bilo celog pluća ili jednog režnja, sa bronhoskopski vidljivim i patohistološki dokazanim nemikrocelularnim karcinomom, a kod kojih je razmatrana mogućnost hirurškog lečenja.

Ukupan uzorak čini 107 bolesnika (12 žena i 95 muškaraca) sa prosekom od 54,83 godina. Godina starosti, sa dokazanim epidermoidnim karcinomom kod 82 (76,6%) i adenokarcinomom kod 25 (23,4%).

Analiza je sprovedena na bolesničkom materijalu iz 1992. i 1993. godine pa se radi o retrospektivnoj studiji.

Svi bolesnici su imali pozitivan bronhoskopski nalaz tumačen kao: *direktni* tumorski znaci (endoskopski vidljivi tumori i tumorske infiltracije sluznice), *indirektni* tumorski znaci (kompresivne stenoze) i *nespecifični* znaci (lokalni edem i hiperemija sluznice)

Po lokalizaciji u bronhijalnom stablu razvrstavanje je izvršeno po "spratnosti". I sprat čine karcinomi viđeni u glavnim i gornjim lobarnim bronhima. II sprat su karcinomi viđeni u intermedijalnom i srednjem lobarnom bronhu, a III sprat se odnosi na karcinome endoskopski viđene u donjim lobarnim bronhima.

Svi bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupa I - neoperisani i grupa II - operisani bolesnici.

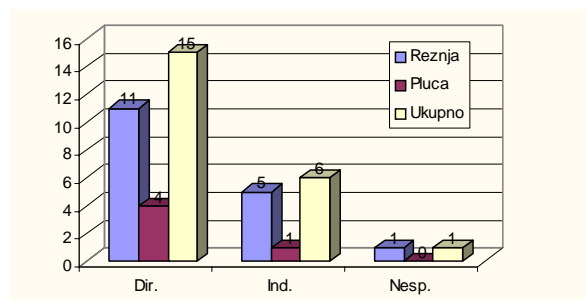
REZULTATI RADA

Od ukupno 107 proučenih bolesnika, kod 22 bolesnika je viđena atelektaza.

Endoskopski nalaz kod bolesnika sa atelektazom prikazan je u tabeli i grafikonu:

Tabela 1. Tabelarni prikaz atelektaze i tumorskih znaka

ATELEKTAZA	Tumorski znaci			Ukupno
	Dir.	Ind.	Nesp.	
Režnja	11	5	1	17
Pluća	4	1	0	5
Ukupno	15	6	1	22



Grafikon 1. Grafički prikaz atelektaza sa tumorskim znacima

Lokalizacija karcinoma kod bolesnika sa atelektazom u visini bronhijalnog stabla

Tabela 2. Tabelarni prikaz atelektaza sa visinom lokalizacije neoplazme u bronhijalnom stablu

ATELEKTAZA	Spratnost			Ukupno
	Dir.	Ind.	Nesp.	
Režnja	12	4	1	17
Pluća	5	0	0	5
Ukupno	17	4	1	22

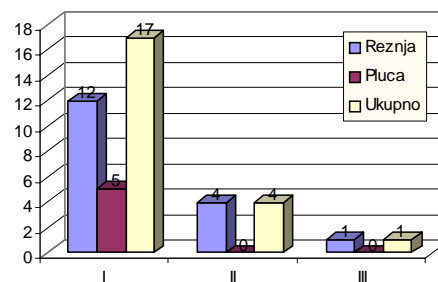
U I spratu, tj. u glavnim i gornjim lobarnim bronhima, je bilo 17 lobarnih atelektaza i od toga je 9 bilo sa leve i 8 sa desne strane.

U II spratu su sve atelektaze desno.

U III spratu, tj. u donjim lobarnim bronhima, je bila jedna atelektaza i to sa leve strane.

Od pet atelektaza celog pluća u I spratu, četiri je bilo sa desne, a samo jedna sa leve strane.

10 (9,34%) urađena eksplorativna torakotomija;



Grafikon 2. Grafički prikaz atelektaza i spratnosti

kod 3 bolesnika (2,8%) proširena pneumonektomija, a kod 2 (1,86%) bolesnika pneumonektomija.

Atelektazu celog plućnog krila imalo je 5 (4,67%) bolesnika: kod 4 (3,73%) je urađena pneumonektomija, a kod 1 (0,93%) proširena pneumonektomija.

Od 87 operisanih bolesnika pneumonektomija je urađena kod 6 (5,6%) bolesnika: (2 sa atelektazom režnja i 4 sa atelektazom pluća) pri čemu su svi bolesnici imali endoskopski vidljiv tumor: kod 2 bolesnika u levom gornjem režnju, kod 2 bolesnika u levom glavnom bronhu, kod 1 bolesnika u desnom glavnom bronhu i kod 1 bolesnika u Nelsonovom bronhu, desno.

Od 87 operisanih bolesnika "proširenih pneumonektomija" je bilo 4 (3,73%), od toga kod 3 bolesnika sa atelektazom jednog režnja i kod 1 sa atelektazom pluća. Bronhoskopski su 3 bolesnika imala vidljiv tumor: 2 u levom glavom bronhu, a 1

Operabilnost bolesnika sa atelektazom kod karcinoma bronha

Tabela.3. Tabela širine operativnog zahvata sa atelektazom

ATELEKTAZA	Širina operacije				Ukupno
	Neoperisani	Pneumo-nektomija	"Proš. pneum."	Eksploracija	
Režnja	2	2	3	10	17
Pluća	0	4	1	0	5
Ukupno	2	6	4	10	22

Ukupno je bilo 22 bolesnika sa atelektazom jednog režnja ili celog plućnog krila, a od toga 17 bolesnika sa atelektazom jednog režnja i 5 sa atelektazom celog plućnog krila. Od 22 bolesnika, u grupi neoperisanih bolesnika je bilo dva, a u grupi operisanih 20.

Grupa I: Dva (1,86%) bolesnika nisu operisana, preoperativno su procenjeni kao cIIIB stadijum (T4N2), a imali su atelektazu jednog režnja.

Grupa II: Atelektazu jednog režnja od ukupno 107 bolesnika je imalo 17 (15,88%), od toga je kod:

u levom gornjem lobarnom bronhu. Po patohistološkom tipu karcinoma 2 bolesnika su imala adenokarcinom, a 1 epidermoidni karcinom. Četvrti bolesnik, kod kojeg je urađena "proširena pneumonektomija", imao je kompresivnu stenozu u desnom glavnom bronhu.

Kod 10 bolesnika sa atelektazom jednog režnja urađena je eksplorativna torakotomija.

Endoskopski nalaz kod tih bolesnika je bio:

- 1 bolesnik je imao vidljiv tumor u levom glavnom bronhu,

- 1 kompresivnu stenozu u desnom glavnom bronhu,
- 2 kompresivnu stenozu u desnom gornjem lobarnom bronhu,
- 1 tumor u desnom gornjem lobarnom bronhu,
- 1 tumor u levom gornjem lobarnom bronhu,
- 1 kompresivnu stenozu u levom gornjem lobarnom bronhu,
- 1 tumor u intermedijalnom bronhu,
- 1 tumor u srednjem lobarnom bronhu i
- 1 tumor u levom Nelsonovom bronhu.

DISKUSIJA

Atelektaza je nađena kod ukupno 20,56% bolesnika. Od toga atelektaza celog plućnog krila kod 4,6%, a jednog režnja u 15,88% od svih ispitanika.

Žikić(1) je našla atelektazu kod ukupno 27% ispitanika, od toga 8,10% atelektaza celog pluća i 18,61% atelektaza režnja. Jašo(3) nalazi atelektazu u 37,48%, Zew(5) u 4% celog pluća, režnja kod 8%, a Baroš(6) kod II,III% bolesnika.

Od 22 bolesnika sa atelektazom (17 lobarnih i 5 alarnih) dva bolesnika nisu operisana, jer su procenjeni kao cIII B (T4N2M0). Preostalih 20 bolesnika je operisano. Kod svih pet bolesnika sa atelektazom pluća karcinom je lociran u I spratu. Endoskopski je viđen tumor kod 4 bolesnika, a kod 1 bolesnika kompresivna stenozu, 4 sa desne i 1 sa leve strane. Svi su operisani: kod 4 bolesnika je urađena pneumonektomija, a kod 1 "proširena pneumonektomija".

Od 15 operisanih bolesnika sa lobarnom atelektazom pluća kod 10 (66,6%) je urađena eksplorativna torakotomija. Od tih 10 bolesnika, kod 7 je karcinom lociran u I spratu, kod 2 bolesnika u II i kod 1 bolesnika u III spratu- (u bronhu VI seg, levo). Endoskopski je viđeno 6 tumora i 4 kompresivne stenozu (3 u desnom gornjem i 1 u levom gornjem).

U daljoj analizi nalazimo da od ukupno 6 kompresivnih stenozu, (sa atelektazom režnja i celog plućnog krila) je samo jedna uspešno operisana. Od 10 bolesnika 6 je imalo endoskopski vidljiv tumor: 1 levom glavnom bronhu, 1 u gornjem lobarnom bronhu levo, 1 u gornjem

lobarnom bronhu desno, 1 u intermedijalnom, 1 u srednjem i 1 u Nelsonovom bronhu levo.

Od 10 bolesnika sa atelektazom jednog režnja, kod kojih je hirurški zahvat okončan samo eksploracijom, po endoskopskom nalazu su 4 bolesnika imala znake kompresivne stenozu i to: 1 u desnom glavnom bronhu i 3 u gornjim lobarnim bronhima (2 desno i 1 levo).

Lobarne atelektaze uslovljene tumorom, a posebno kompresivnom stenozom u I spratu (glavni i gornji lobarni bronhi) imaju lošu prognozu u smislu uspešne operabilnosti(2), naročito sa desne strane.

Eksploracije kod endoskopski viđenih tumora u II (dva bolesnika) i III spratu, (ušće VI segmenta, levo), može se objasniti limfnom drenažom u N2 ipsilateralne i N3 kontralateralne limfonoduse(3).

ZAKLJUČCI

1. Atelektaze su podjednako zastupljene na obe strane.
2. Atelektaze uzrokovane kompresivnom stenozom u desnom glavnom i gornjem lobarnom bronhu ukazuju u većini slučajeva na inoperabilitet.
3. Zastupljenost atelektaza u našem slučaju je 20,56%
4. Veća je zastupljenost lobarnih atelektaza.

LITERATURA

1. Žikić T. Korelacija bronhoskopskih aspekata tumora bronha sa patohistološkim nalazima bronhoskopije. Magistrski rad. Medicinski fakultet Novi Sad;1982.
2. Apro V, Žikic T, Piliš I. Korelacija endoskopskih aspekata i operabilnost karcinoma bronha. Saopštenja 1985; 23/1-2:67-70.
3. Jašo J. Hirurško lečenje karcinoma bronha: otkrivanje, dijagnostikovanje, rani i kasni rezultati. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad, 1991.
4. Čanak V. Klinički značaj endobronhijalne brahiterapije u lečenju karcinoma bronha. Magistrski rad, Med. fakultet Novi Sad, 1993.
5. Zew M. Analiza i sudbina pacijenata sa karcinomom bronha. Magistrski rad, Med.fak. Novi Sad, 1991.
6. Baroš B. Mogućnosti rekonstruktivnih zahvata u hirurgiji benignih i malignih tumora bronhijalnog stabla. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad 1991.



VIDEO ASISTIRANA TORAKOSKOPSKA HIRURGIJA – TROGODIŠNJE ISKUSTVO

VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY: THREE - YEAR EXPERIENCE

Miloš Koledin, Dejan Đurić, Aleksandar Milovančev, Borislav Baroš,
Milorad Bijelović, Bogdan Macedonić, Dejan Anđelković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Videoasistirana torakoskopska hirurgija (VATS) predstavlja jednu od novijih hirurških metoda koja zauzima sve značajnije mesto u grudnoj hirurgiji. U Centru za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici od 1. februara 1996. do 30. septembra 1998. godine urađeno je 169 operacija ovom metodom od čega je 118 bilo dijagnostičkih, a 51 je bila terapijska. Od terapijskih operacija koje su bile predviđene da se urade VATS-om niti jedna nije konvertovana u klasičnu torakotomiju. Komplikacija ili smrtnih ishoda nije bilo. Veoma važnu ulogu VATS ima u proceni operabiliteta kod bolesnika sa malignim tumorima, jer omogućava eksploraciju i onih delova pleuralnog prostora koji ranijim dijagnostičkim postupcima nisu bili dostupni. Prilikom operacija pneumotoraksa ili benignih tumora pluća i pleure ili solitarnih perifernih metastaza, VATS predstavlja idealnu metodu zbog malog oštećenja plućne funkcije, slabog postoperativnog bola, malog procenta komplikacija. Estetski efekat nakon operacije je mnogo bolji nego nakon klasične operacije.

Ključne reči: VATS, karcinom bronha, pneumotoraks, medijastinum

SUMMARY

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) is a novel surgical method taking a prominent place in thoracic surgery. In the period February 1st 1996 - September 30, 1998 there were 169 surgeries performed by this method. At the Thoracic Surgery Centre of the Institute for Lung Diseases in Sremska Kamenica (Yugoslavia); of them, 115 surgeries had diagnostic and 51 a therapeutic purpose. None of the therapeutic surgeries supposed to be performed by VATS method had been converted into an ordinary thoracotomy. Neither complications not lethal outcomes were registered. VATS is useful in the operability assessment of malignant tumor patients since it enables exploration of those pleural regions which were not reachable by other diagnostic procedures. VATS is a method of choice for a surgical treatment of pneumothorax, benign tumors of the lungs and pleura, or solitary peripheral metastases, producing only a mild pulmonary function impairment, mild postoperative pains and low complications rate. It also has a far better aesthetic effect than an ordinary operation.

Key words: VATS, lung cancer, pneumothorax, mediastinum

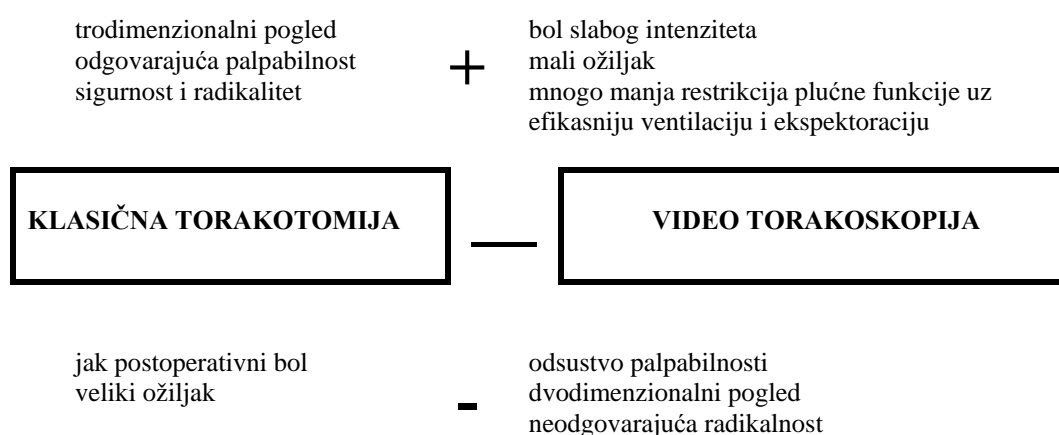
*Mr dr Miloš Koledin, lekar specijalista Centra za grudnu hirurgiju, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

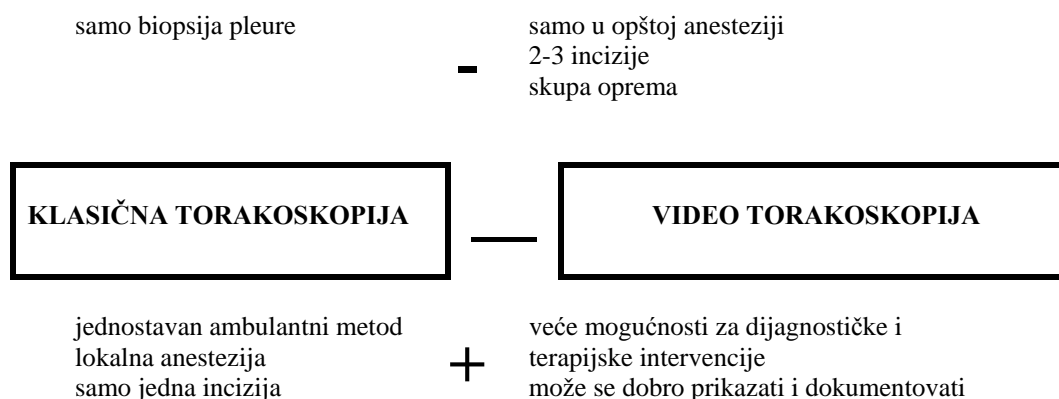
U poslednjoj dekadi svedoci smo mnogih promena u medicinskoj nauci. U njih spada pojava i razvoj videoasistirane torakoskopske hirurgije (VATS). Pojavu VATS-a omogućili su razvitak visoke tehnologije u optičkoj i elektronskoj industriji.

Nakon početne euforije u primeni ove minimalno invazivne metode, danas se VATS primenjuje u, za to, opravdanim slučajevima.

Prednosti i nedostaci klasične torakoskopije i video torakoskopije



Prednosti i nedostaci klasične torakotomije i video torakoskopije



Indikacije

- Pneumotoraks, resekcija bula
- Torakalna simpatektomija
- Biopsija pluća
- Ekstirpacija medijastinalnih tumora
- Resekcija solitarnih plućnih čvorova
- Plućne resekcije malignih tumora u selektiranim slučajevima
- Biopsija pleure
- Resekcija benignih tumora pleure

- Fenestracija perikarda
- Biopsija limfnih čvorova medijastinuma
- Lečenje empijema pleure
- Procena operabiliteta karcinoma bronha
- Kardiomiotoromija kod ahalazije
- Enukleacija ezofagealnih lejomiona
- Antirefluksna hirurgija
- Trauma grudnog koša
- Kod ranih postoperativnih komplikacija u grudnoj hirurgiji (krvarenje, produženi gubitak vazduha, strano telo, infarkcija pluća).

Kontraindikacije za VATS su uopštene kontraindikacije za opštu anesteziju ili resekciju pluća kao i nemogućnost kolabiranja obolele strane pluća, bilo zbog zarobljenog vazduha ili obimnih pleuralnih sraslina

CILJ RADA

Utvrditi prednosti i nedostatke VATS-a u odnosu na klasične grudno hirurške procedure.

MATERIJAL I METODE

U centru za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti urađeno je 169 video asistiranih torakohirurških zahvata u periodu od 1. februara 1996. do 30. septembra 1998. godine. Sve intervencije urađene su u opštoj anesteziji uz primenu dvolumenskog tubusa. Pacijenti su bili starosne dobi od 14 do 72 godine. Svi uzeti materijali tokom intervencije pregledani su "ex tempore" metodom mrzlog reza kao i definitivnim patohistološkim pregledom.

REZULTATI

Od 169 video asistiranih torakohirurških zahvata 118 je bilo dijagnostičkih ili se radilo o proceni operabilnosti kod malignih oboljenja pluća i medijastinuma, a 51 su bili terapijski zahvati.

Indikacija za VATS - naši bolesnici

Thoracoscopio	69
Pneumothorax	23
Decorticatio	13
Biopsio mediastini	25
VATS + thoracotomia	23
Fenestratio pericardii	6
Resectio atypica pulm. (metast.)	5
Exstirpatio TU (benigni)	4
Aneurizma arcusa aorte	1
Ukupno	169

Kod pacijenata gde je VATS rađen radi utvrđivanja etiologije oboljenja pleure ili pleuralnog izliva dijagnoza je postavljena kod svih. Ni jedna procedura nije konvertovana u klasične grudnohirurške intervencije. Kada se radilo o pacijentima kod kojih je rađen VATS radi postavljanja dijagnoze medijastinalnog oboljenja, kod 4 pacijenta od 25 ukupno VATS je konvertovan u mini torakotomiju i to u dva slučaja zbog obilnih pleurovisceralnih priraslica u gornjem medijastinumu te se tumoru nije moglo pristupiti, a u dva slučaja zbog nemogućnosti kolabiranja plućnog krila (air trapping). Procenu stadijuma malignog oboljenja pluća, kao uvod u torakotomiju uradili smo kod 23 bolesnika. Dvadeset torakotomija završeno je jednom od plućnih

resekcija, a 3 su završene eksploracijom. Razlog eksploracije u sva tri slučaja je bio infiltracija aorte u dubljim slojevima medijastinuma.

Najčešća terapijska primena VATS-a je bila kod pneumotoraksa (23 bolesnika). Kod svih je urađena atipična resekcija bulozno izmenjenog dela pluća uz mehaničku abraziju parijetalne pleure. Sve resekcije rađene su EndoGia steplerom 35 i 55 milimetara. Nakon ovih resekcija i pleurodeze recidiva pneumotoraksa sa te strane nismo imali. Komplikacija nije bilo.

Indikacija za dekortikaciju VATS-om bila je prva faza empijama pleure (13 bolesnika).

Fenestraciju perikarda radili smo isključivo kod karcinoze perikarda zbog preteče tamponade srca. Pristup je uvek bio kroz levi toraks (6 slučajeva).

Periferni solitarne metastaze resecirane su kod 5 pacijenata, a kod 4 pacijenta odstranjeni su benigni tumori pleure u celosti.

Kod jednog pacijenta zbog sumnje na medijastinalni tumor rađen je VATS te je konstatovana aneurizma luka aorte i intervencija se završila, a pacijent je premešten na Kardiohirurgiju radi operacije.

Komplikacija i smrtnih slučajeva nije bilo.

DISKUSIJA

Videoasistirana torakoskopska hirurgija predstavlja relativno novu, ali izvanrednu dijagnostičko terapijsku metodu u grudnoj hirurgiji. Jancovici(1) smatra na osnovu petogodišnjeg iskustva (937 pacijenata), da su najčešće indikacije za VATS pneumotoraks, solitarni periferni plućni noduli, biopsija pluća, pleuralni izlivi nedokazane etiologije i medijastinalni tumori nedokazane etiologije. Najveći broj komplikacija je bio kod pneumotoraksa u smislu produženog gubitka vazduha (63 pacijenta), a potom kod pleuralnih izliva maligne etiologije gde je kod 7 pacijenata imao recidiv izliva nakon pleurodeze. Ostale komplikacije (diseminacija tumora na mesto incizije, pneumonija, hilotoraks, empijem pleure, srčane aritmije, embolija pluća, respiratorna insuficijencija) su se javljale vrlo retko. Yim i Liu(2) objavljuju da su na 1337 pacijenata imali jedan smrtni slučaj i 56 nefatalnih komplikacija (produženi gubitak vazduha, krvarenje, infekcija rane, empijem pleure, cerebrovaskularni inzult, plućni edem nakon reekspanzije pluća, interkostalna neuralgija i duboka venska tromboza). Od 407 pacijenata operisanih zbog pneumotoraksa, kod 7 se javio recidiv. Od 39 pacijenata sa malignim pleuralnim izlivom, recidiv se javio kod 2 nakon pleurodeze. Kaiser i Bavaria(3) opisuju 10 % komplikacija na 266 operisanih bolesnika od kojih je najčešći produženi gubitak vazduha. Videoasistirana torakoskopska hirurgija Study Group(4) sakupili su 1.820 slučajeva iz 40 ustanova u Severnoj Americi. Procenat konverzije VATS u torakotomiju bio je izuzetno visok (24%), a od 1.358 pacijenata kod kojih je urađen samo VATS

mortalitet je iznosio 2%, a produženi gubitak vazduha (preko 5 dana) i kod njih predstavlja najčešću komplikaciju (3,2%). Sličan odnos broja i specifičnih komplikacija navode i ostali autori(5,6,7,8,9,10).

ZAKLJUČAK

U dijagnostici VATS je komplementarna metoda medijastinoskopiji, parasternalnoj medijastinotomiji i Danielsovoj biopsiji. Delovi medijastinuma i pleuralnog prostora koji ranije navedenim postupcima nisu bili dostupni postali su pristupačni pojavom VATS-a (aortni prozor, subazigosni region, zadnji medijastinum, paraezofagealni predeo). U proceni operabiliteta VATS predstavlja izvanrednu nadgradnju na CT grudnoga koša i znatno smanjuje broj eksplorativnih torakotomija. Kao kurativna metoda znatno smanjuje postoperativni bol kao i dužinu boravka u bolnici, a ne treba zaboraviti ni estetsku stranu jer su ožiljci mali ili praktično nevidljivi. Oštećenje plućne funkcije primenom ove tehnike je znatno manje nego kod klasične torakotomije pa je i invaliditet znatno manji.

LITERATURA

1. Jankovici R, Lang-Lazdunski L, Pons F, Cadot L, Dujon A, Dahan M, et al. Complications of Video-Assisted Thoracic Surgery: A Five-Year Experience. *Ann Thorac Surg* 1996, 61:533-7.
2. Anthony PC, Yim, Hui-Ping L. Complications and Failures of Video-Assisted Thoracic Surgery: Experience From Two Centers in Asia. *Ann Thorac Surg* 1996, 61:538-41.
3. Kaiser LR, Bavaria JE. Complications of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993, 56:796-8.
4. Hazelrigg SR, Nunchuck SK, LoCicero J. Video-Assisted Thoracic Surgery Group data. *Ann Thorac Surg* 1993, 56:1039-44.
5. Naunheim KS, Mack MJ, Hazelrigg SR, et al. Safety and efficacy of video-assisted thoracic surgical techniques for the treatment of spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 109:1198-204.
6. Waller DA, Forty J, Morritt GN. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1994, 58:372-7.
7. Cooper JD. Technique to reduce air leaks after resection of emphysematous lung. *Ann Thorac Surg* 1994, 57:1038-9.
8. Lewis RJ, Caccavake RH, Sisler GE, Mackenzie JW. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1992, 54:421-6.
9. Roviato GC, Rebuffat C, Varoli F, et al. Videoendoscopic thoracic surgery. *Int Surg* 1993, 78:4-9.
10. Demmy TL, Curtis JJ, Boley TM, Walls JT, Nawarawong W, Schmaltz RA. Diagnostic and therapeutic thoracoscopy: lessons from the learning curve. *Am J Surg* 1993, 166:696-700.



VIDEO ASISTIRANA TORAKOSKOPSKA HIRURGIJA U DIJAGNOSTICI MEDIJASTINALNIH MASA

VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY IN THE DIAGNOSIS OF MEDIASTINAL MASSES: EVALUATION

Dejan Đurić, Miloš Koledin, Borislav Baroš, Aleksandar Milovančev,
Milorad Bjelović, Dejan Anđelković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Pojavom video asistirane torakoskopske hirurgije (VATS) omogućena je eksploracija delova medijastinuma i pleuralnog prostora koji nisu bili dostupni cervikalnoj medijastinoskopiji ili torakoskopiji, a parasternalna medijastinotomija je skoro u potpunosti napuštena. U Centru za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti od 01. 01. 1998. do 30. 01. 1999. godine urađene su 23 biopsije medijastinalnih masa primenom VATS-a. Kod 4 pacijenta rađena je biopsija limfnih čvorova radi procene operabiliteta. U tri slučaja nije rađena planirana torakotomija zbog metastaza u medijastinumu a kod jednog je urađena planirana resekcija pluća. Kod svih ostalih pacijenata postavljena je dijagnoza medijastinalnih masa. U 4 slučaja VATS je konvertovan u torakotomiju i to u dva slučaja zbog obilnih pleuro-visceralnih priraslica u gornjem medijastinumu, a u dva slučaja zbog nemogućnosti kolapsa pluća. Komplikacija i smrtnih ishoda nije bilo. Zbog malog procenta komplikacija, mogućnosti eksploracije kompletnog medijastinuma i ciljanog uzimanja biopsijskog materijala, VATS predstavlja izuzetno puzdanu, bezbednu i komfornu metodu kako za pacijenta tako i za hirurga. VATS i cervikalna medijastinoskopija su komplementarne metode koje se mogu međusobno dopunjavati i na taj način smanjiti broj eksplorativnih torakotomija na minimum.

Ključne reči: VATS, karcinom bronha, medijastinum

SUMMARY

The advent of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) has made it possible to explore those mediastinal and pleural regions which had earlier been hardly reachable by cervical mediastinoscopy or thoracoscopy. Furthermore, parasternal mediastinotomy has been almost entirely abandoned. At the Thoracic Surgery Centre 23 mediastinal mass biopsies have been performed by VATS. Lymph node biopsy was performed in four patient for the purpose of operability assessment. Only one of them was selected for lung resection while a planned thoracotomy in the other three was abandoned due to mediastinal metastases. In all other patients VATS provided the diagnosis of mediastinal masses. In four patients VATS was converted into a thoracotomy: in two of them it was due to abundant pleuro-visceral adhesions in the upper mediastinum and in the other two due to the lung collapse failure. There were no complications nor fatal outcomes. Due to a low complications rate, possibilities of exploring the entire mediastinum and focused biopsy material sampling, VATS has emerged as an exceptionally reliable, safe and comfortable method for both the patient and the surgeon. VATS and cervical mediastinoscopy are complementary methods which, applied concurrently, can reduce the number of explorative thoracotomies to the minimum.

Key words: VATS, lung cancer, mediastinum

*Mr dr Dejan Đurić, lekar specijalista Centra za grudnu hirurgiju, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Dugo godina za postavljanje dijagnoze malignih tumora hirurzima su na raspolaganju bile Carlens-ova medijastinoskopija, parasternalna medijastinotomija i klasična torakoskopija. Ove metode nisu omogućavale pristup svim delovima medijastinuma (aortni prozor, subazigosni region, zadnji medijastinum, paraezofagealni region). Razvoj video endoskopskih sistema uz primenu najsavremenijih optičkih i elektronskih elemenata doveo je do pojave video asistiranе torakoskopske hirurgije (VATS) krajem osamdesetih godina.

U odnosu na klasičnu toprakoskopiju VATS ima ogromnu prednost jer obezbeđuje znatno veće vidno polje, omogućava pristup svim delovima medijastinuma i omogućava u određenim slučajevima i terapijske intervencije istovremeno dok je nedostatak što je neophodna opšta anestezija i potrebne su najmanje dve incizije. VATS je svojom pojavom skoro u potpunosti istisnuo parasternalnu medijastinotomiju. Cervikalna medijastinoskopija zadržala je prednost u odnosu na VATS jer je u istom aktu moguće uzimati uzorke limfnih čvorova gornjeg medijastinuma obostrano, i to što nakon intervencije nema potrebe za drenažom toraksa. S druge strane VATS za razliku od cervikalne medijastinoskopije omogućava pristup čitavom medijastinumu sa jedne strane u istom aktu, dok je za obostrano uzimanje uzoraka neophodan i drugi akt. Ova metoda takođe omogućava znatno komotniji i sigurniji rad hirurgu.

CILJ RADA

Utvrditi pouzdanost metode u proceni operabilnosta u odnosu na limfne čvorove medijastinuma kao i u odnosu na postavljanje dijagnoze medijastinalnih masa.

MATERIJAL I METODE

U Centru za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici urađeno je u periodu od 01. 01. 1998. do 30. 01. 1999. godine 23 biopsije medijastinalnih masa primenom

VATS-a. Pacijenti su bili starosne dobi od 17 do 68 godina. Svi pacijenti operisani su u opštoj anesteziji i ventilirani dvolumenskim endotrahealnim tubusom po Carlens-u. Položaj svih bolesnika bio je u lateralnom dekubitusu. Plasirana su, pored traokara za kameru, još najmanje dva radna troakara kroz III-V međurebarni prostor, između prednje i zadnje aksilarne linije. Svi uzeti materijali pregledani su patohistološki "ex tempore" metodom mrzolog reza i definitivnim patohistološkim pregledom.

REZULTATI

Od 23 bolesnika kod kojih je rađen VATS kod tri bolesnika konstatovane su metastaze malignog plućnog tumora u medijastinalnim limfnim čvorovima i to kod dva bolesnika mikrocelularnog karcinoma, kod jednog pacijenta epidermoidnog karcinoma u tri limfna čvora sa perinodalnim rastom sa iste strane. Ovakvi nalazi su okarakterisani kao inoperabilni te nije nastavljena planirana torakotomija. Kod jednog pacijenta konstatovani su uvećani limfni čvorovi medijastinuma ali serijskim biopsijama iz više čvorova konstatovan je reaktivni limfadenitis te je urađena torakotomija uz resekciju pluća.

Kod pacijenata sa tumorskim masama u medijastinumu bez znakova lezije u plućima, kod 6 pacijenata dokazan je maligni limfom, a kod 4 pacijenta granulomatozna upala. Kod 4 pacijenta dokazane su metastaze adenokarcinoma vanplućnog porekla iz prednjeg medijastinuma.

Planirana biopsija medijastinalnih masa VATS-om nije mogla biti urađena kod 4 pacijenta te je VATS konvertovan u mini torakotomiju. Razlozi za konverziju su bili u dva slučaja obilne pleuro-visceralne priraslice u gornjem medijastinumu, dok u dva slučaja nije bilo moguće ostvariti kolaps pluća. U sva 4 slučaja dokazan je metastatski adenokarcinom.

Komplikacija kao ni smrtnih ishoda nismo imali.

DISKUSIJA

U ovoj seriji pacijenata radilo se o uvećanim limfnim čvorovima medijastinuma kod svih. Nismo se sreli sa benignim tumorima ili cistama

medijastinuma. Kod 21,7% bolesnika nije se radilo o malignoj bolesti u limfnim čvorovima medijastinuma. Ovaj odnos je donekle različit od nalaza Demmy i Krasna(1) čiji je odnos 4:1 u korist benignih lezija na 48 slučajeva. Po njima razlog ovakvog odnosa je zbog toga što se lezije koje po CT-u imponuju kao primarni maligni tumori medijastinuma, ne tretiraju VATS-om. Roviario i Varoli(2) u svom radu objavljuju da su na 2.000 operacija zbog plućnog karcinoma od 1967. godine do 1990. imali 19% eksplorativnih torakotomija. Nakon ovoga u seriji od 142 bolesnika kojima je rađen VATS kao uvod u torakotomiju zbog CT-om verifikovanih uvećanih limfnih čvorova procenat eksploracija smanjen je na 2,6%. Po njima razlog za smanjenje broja eksplorativnih torakotomija je znatno veća mogućnost VATS-a u eksploraciji limfnih žlezda čitavog medijastinuma sa te strane nego što nude cervikalna medijastinoskopija ili parasternalna medijastinotomija. Smanjenje broja eksplorativnih torakotomija preoperativnom upotrebom VATS-a objavljuju i drugi autori(3,4,5,6,7,8).

Za razliku od klasične torakoskopije VATS omogućava sigurnije uzimanje uzoraka medijastinalnih limfnih žlezda a takođe je moguće i uzimanje kompletnog limfnog čvora. Ovo je naročito važno kod tipizacije malignih limfoma radi dalje terapije.

VATS predstavlja komplementarnu metodu cervikalnoj medijastinoskopiji, naime ove dve metode je moguće kombinovati u preoperativnom stejdžingu. Ukoliko se cervikalnom medijastinoskopijom isključe metastaze u paratrahealnim limfnim žlezdama kontralateralno, a po CT-u postoji uvećanje limfnih čvorova sa iste strane u medijastinumu koji nisu dostupni medijastinoskopiji moguće je pre torakotomije napraviti detaljnu eksploraciju medijastinuma VATS-om.

VATS kao dijagnostički potupak se takođe može izvesti i u slučajevima kada je izvođenje cervikalne medijastinoskopije veoma rizično (sindrom gornje šuplje vene, ranije operacije na vratu, srčane aritmije).

Zbog mogućnosti izuzetno preciznog uzimanja materijala VATS je pouzdana metoda tako da je broj "lažno" pozitivnih ili negativnih nalaza izuzetno mali i teži nuli(4,8,9,10).

ZAKLJUČAK

Zbog malog procenta komplikacija, mogućnosti eksploracije kompletnog medijastinuma i ciljanog uzimanja bioptičkog materijala, VATS predstavlja izuzetno pouzdanu, bezbednu i komfornu metodu kako za pacijenta tako i za hirurga. VATS i cervikalna medijastinoskopija su komplementarne metode koje se mogu međusobno dopunjavati i na taj način smanjiti broj eksplorativnih torakotomija na minimum.

LITERATURA

1. Todd L, Demmy, Mark J, Krasna, Frank C, Detterbeck, Gary G, Kline, Leslie J, Kohman, Malcolm M, DeCamp Jr, et al. Multicenter VATS experience with mediastinal tumors. *Ann Thorac Surgery* 1994, 1:94-8.
2. GianCarlo R, Federico V, Carlo R, Contardo V, Marco M, Silvio M, et al. *Ann Thorac Surg* 1995, 59:971-4.
3. Mack MJ, Aronoff RJ, Acuff TE, Douthit MB, Bowman RT, Ryan WH. Present role of thoracoscopy in the diagnosis and treatment of diseases of the chest. *Ann Thorac Surg* 1992, 54:403-9.
4. Rendina EA, Bognolo DA, Mineo TC, et al. Computed tomography for the evaluation of intrathoracic invasion by lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987, 94:57-63.
5. Van Den Bosch JMM, Gelissen HJ, Wagenaar SS. Exploratory thoracotomy in bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983, 85:733-7.
6. Deneffe G, Lacquet LM, Verbeken E, Vermaut G. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: a retrospective study of 720 thoracotomies. *Ann Thorac Surg* 1988, 45:380-3.
7. DeCamp MM, Jr, Jaklitsch MT, Mentzer SJ, Harpole DH, Jr, Sugarbaker DJ. The safety and versatility of video-thoracoscopy: a prospective analysis of 895 consecutive cases. *J Am Coll Surg* 1995, 181:113-20.
8. Sugarbaker DJ. Thoracoscopy in the management of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1993, 56:653-6.
9. Page RD, Jeffrey RR, Donnelly RJ. Thoracoscopy: a review of 121 consecutive surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1989, 48:66-8.
10. Mack MJ. Thoracoscopy and its role in mediastinal disease and sympathectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 5:332-6.



ZASTUPLJENOST PUŠAČKE NAVIKE I STEPEN NIKOTINSKE ZAVISNOSTI KOD MEDICINSKIH RADNIKA

FREQUENCY OF SMOKING HABITS AND A DEGREE OF NICOTINE ADDICTION AMONG MEDICAL WORKERS

Saša Lučić, Branislav Perin, Svetlana Jovanović, Zita Major-Zoričić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

I zdravstveni radnici uživaju u duvanskom dimu. Cilj ovog rada je da se sagleda učestalost navike pušenja i da se proceni stepen nikotinske zavisnosti kod aktivnih pušača primenom Fagerstrom-ovog upitnika za procenu nikotinske zavisnosti. Ispitali smo koliki je skor zdravstvenih radnika - pušača na skali fizičke zavisnosti. Analizirali smo odgovore na anamnestičko-anketni upitnik 154 medicinska radnika (lekari, medicinske sestre-tehničari) zaposlena u Institutu za plućne bolesti, Sremska Kamenica, Novi Sad. Nikotinska zavisnost lakog stepena je utvrđena kod 19 pušača (28%). Nikotinska zavisnost srednjeg stepena postoji kod 45 pušača (65%) čiji je skor od 4-8 poena. Zavisnost težeg stepena (više od 9 poena) imalo je 7% ispitanika. Prosečan stepen nikotinske zavisnosti je bio 5 poena. Naši rezultati su pokazali visoku učestalost navike pušenja kod medicinskih radnika, među kojima dominira srednji stepen nikotinske zavisnosti. S obzirom da je nikotin supstanca koja izaziva zavisnost, odvikavanje od pušenja kod pušača s srednjim i visokim stepenom nikotinske zavisnosti još je teže sprovesti. Neophodna je veća motivisanost pušača da prestanu da puše i adekvatnija edukacija o konkretnim posledicama delovanja duvanskog dima. Potrebno je smanjiti broj pušača među zdravstvenim radnicima, a time postepeno i eradicirati pušenje, prvenstveno u medicinskim ustanovama. Krajnji cilj je: zdravstvene ustanove bez duvanskog dima.

Ključne reči: medicinski radnici, pušači, stepen nikotinske zavisnosti, Fagerstrom-ov upitnik

SUMMARY:

Medical workers enjoy the tobacco smoke, too. The article is aimed at providing a better insight into the frequency of smoking habits and a degree of nicotine addiction in active smokers applying Fagerstorm's questionnaire for the assessment of nicotine addiction. We investigated the medical workers' score on the physical dependence scale. The analysis was performed on the basis of a questionnaire given to 157 medical workers-smokers (doctors, nurses, medical technicians) employed at the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica. Mild nicotine addiction was registered in 19 smokers (28%). Moderate nicotine addiction was found in 45 smokers (67%) whose score was ranges from 4 to 8 points. Severe adiction (over 9 points) was registered in 5% of the examined subjects. The mean nicotine addiction degree was 5 points. Obtained results show the frequency of smoking habits among medical workers is very high, with a dominant nicotine addiction of moderate degree. Since nicotine is an addiction inducing substance, giving up smoking procedure is even more difficult to be successfully conducted among the smokers with the nicotine addiction of a high degree. Smokers should be strongly encouraged to give-up cigarette smoking, changing a negative image of act of smoking and providing better education on the negative effects of the tobacco smoke. The number of smokers among medical workers should be reduced first, leading gradually to eradication of smoking. Medical institutions free of the tobacco smoke - it is the final aim to be reached.

Key words: medical workers, smokers, Fagerstrom Tolerance Questionnaire, a degree of nicotine addiction

Pneumon, 1998; 36 (1-4): 23-25

*Prim. mr. sci. dr med. Saša Lučić, načelnik Dispanzera za plućne bolesti-Novu Sad, Instituta za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

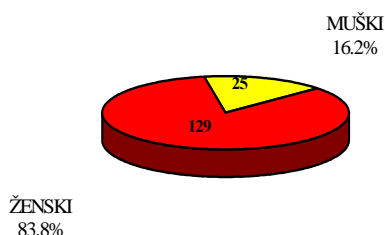
Duvanski dim se u oko 10% sastoji od čestica nikotina, katrana i vode, a 90% čine ugljen-monoksid i ugljen-dioksid, aldehidi, ketoni i brojne druge supstance. Ovaj heterogeni aerosol od oko 4000 različitih sastojaka mehanički i hemijski oštećuje disajne puteve dovodeći do poremećaja funkcije cilijarnog aparata, stagnacije sekreta i supresije fagocitoze alveolarnih makrofaga. Neki sastojci dima cigareta stimuliraju submukozno smeštene receptore i putem nervusa vagusa izazivaju kontrakciju glatkih mišića bronhija što uzrokuje njihovu opstrukciju. Dim cigareta potiče i prekomerno oslobađanje proteolitičkih enzima posebno iz alveolarnih makrofaga i inhibira delovanje antiproteaza (1). U normalnim okolnostima, kod zdravih ljudi, odnos proteolitičkih enzima koji razaraju vezivno tkivo (tripsin, himotripsin, neutralna elastaza, plazmin, kalikrein, kolagenoza i drugi) i njihovih inhibitora (antiproteaza) je u ravnoteži. Nikotin je glavni sastojak duvana koji smanjuje aktivnost inhibitora proteolitičkih enzima, pre svega antitripsina, čime se narušava ova ravnoteža i omogućava razaranje plućnog tkiva. Nikotin je jedini sastojak duvanskog dima koji izaziva zavisnost (2,3). Ovaj moćan farmakološki agens lako prolazi krvno-moždanu barijeru vezujući se za specifične receptore u mozgu i tako izaziva elektrokortikalnu aktivaciju, relaksaciju skeletnih mišića i endokrine efekte (4).

Cilj ovog rada je da se sagleda učestalost navike pušenja zdravstvenih radnika i da se odredi stepen nikotinske zavisnosti kod aktivnih pušača primenom Fagerstrom-ovog upitnik.

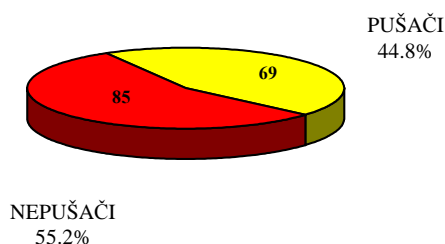
MATERIJAL I METOD RADA

Analizirani su odgovori na anamnestičko-anketni upitnik "Pušenje ili zdravlje" koji je obuhvatio sve zaposlene zdravstvene radnike (lekare, medicinske sestre-tehničare) Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Anamnestičko-anketni listić sadrži osnovne lične podatke, kratku pulmološku anamnezu, te određen broj pitanja po grupama za nepušače, bivše pušače i one koji puše cigarete. Upitnik je kombinacija i modifikacija upitnika o respiracijskim simptomima (Medical Research Council, London, Komitet za istraživanje hroničnog bronhitisa), Fagerstrom-ovog upitnika za procenu nikotinske zavisnosti (5), te Tecumseh studije (6) odnosno Tecumseh-ovog indeksa faktora rizika za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP). Korektno ga je popunilo 154 ispitanika, a deo tih odgovora je statistički obrađen. Za ovaj rad obradili smo samo odgovore koji su sastavni deo Fagerstrom-ovog upitnika. On se sastojao od 8 pitanja sa tri moguća odgovora. Svaki odgovor nosio je 0, 1 ili 2 poena čijim se zbirom dobio ukupan zbir nikotinske zavisnosti određenog ispitanika. Skor se može kretati od 0-11 poena. Nikotinska zavisnost lakog stepena je kod pušača čiji skor se kreće od 0-3 poena, srednjeg stepena od 4-8 poena, a iznad 9 poena se smatra da je zavisnost teškog stepena. Pitanja su se odnosila na vreme pušenja prve jutarnje cigarete, vremensko razdoblje pušenja u toku dana, broj popušanih cigareta dnevno, pušenje u toku bolesti, na zabranjenim mestima, načinu inhalacije duvanskog dima, jačina cigarete koja se puši i koje bi se cigarete najteže odrekli (5) (tabela 1).

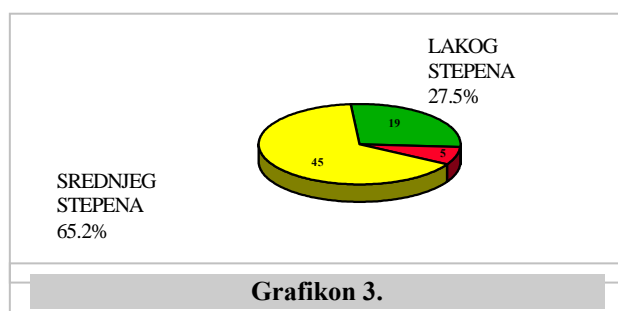
		2	1	0
1.	Koliko vremena posle buđenja zapalite cigaretu?		u prvih 30 minuta	posle 30 minuta
2.	Da li vam je teško da pušite na mestima gde je to zabranjeno?		da	ne
3.	Koje cigarete bi ste se najteže odrekli?		prve jutarnje	bilo koje druge
4.	Koliko cigareta dnevno pušite?	više od 25	15-25	do 15
5.	Kada više pušite ?		u toku prepodneva	u toku ostalog dela dana
6.	Da li pušite i kada ste bolesni?		da	ne
7.	Kakve cigarete pušite?	jake	srednje	slabe
8.	Da li uvlačite dim?	uvek	ponekad	nikad
UKUPAN SKOR:				



Grafikon 1. Distribucija po polu



Grafikon 2. Zastupljenost pušačke navike



Grafikon 3.

REZULTATI I DISKUSIJA

Od 154 ispitanika muškaraca je bilo 16,2% (n=25) i 83,8% žena (n=129) (grafikon 1) što je očekivana struktura zaposlenih u zdravstvu. Pušača je bilo 44,8% (n=69), a nepušača 55,2% (n=85) što je vrlo visoka zastupljenost pušačke navike (grafikon 2). Većina zaposlenih svakodnevno viđa pacijente sa veoma lošim zdravstvenim stanjem do kojeg su ih najčešće dovele njihove štetne navike. Naši pacijenti su uglavnom dugogodišnji strastveni uživaoci duvanskog dima.

Duvanski dim oštećuje aktivnost trepljastog epitela disajnih puteva, uzrokuje stagnaciju sluzi stvarajući podlogu za kolonizaciju mikororganizama što pogoduje nastanku hronične

opstrukcijske bolesti pluća, a remećenjem sistema proteaza-antiproteaza u respiratornim bronhiolama i alveolama dovodi do razaranja plućnog tkiva i nastanka plućnog emfizema.

Stepen nikotinske zavisnosti kod medicinskih radnika Instituta je najčešće bio srednjeg stepena 65,2% (n=45), zatim lakog stepena 27,5% (n=19) i teškog stepena 7,2% (n=5) (grafikon 3). Prosečan stepen nikotinske zavisnosti je bio 5 poena. Uočljivo je da i zdravstveni radnici imaju visok stepen zavisnosti o nikotinu, što svakako otežava proces odvikavanja odnosno prestanka pušenja cigareta.

ZAKLJUČAK

Postoji velik broj pušača među zdravstvenim radnicima u našem Institutu. Među njima je najizraženiji srednji stepen nikotinske zavisnosti. Neophodna je intenzivnija edukacija populacije o štetnosti pušenja, a potreban je kategoričniji, čvršći stav o prestanku uživanja duvanskog dima, naročito među zdravstvenim radnicima. Njihov ličan primer, kao i primer nastavnog osoblja, veoma je važan u negovanju pozitivnih životnih navika. Naš trajni zadatak je da se smanji broj pušača cigareta među zdravstvenim radnicima. Konačan cilj je: ZDRAVSTVENE USTANOVE BEZ DUVANSKOG DIMA.

LITERATURA

1. Henningfield JE. Pathophysiology of tobacco dependence. Preceedings of the smoking cessation consensus meeting, 1992, Chest 4-6.
2. Masironi R - European Medical Association Smoking or Health. Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals. Monaldi Arch Chest Dis 1997, 52: 3, 282-284.
3. Kawachi I, Colditz GAN, Speizer FE. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. Circulation 1997, 95:2374-9.
4. Charlton A. Children and smoking; the family circle. Br Med Bull 1996, 52: 90-107.
5. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Journal of Behavioural Medicine 1989, 12: 159-182.
6. Milicent H, Keller J. An Index of Risk for Obstructive Airways Disease. Am Rev Respir Dis 1982, 125: 144-151.



NAŠA ISKUSTVA U NESPECIFIČNOM BRONHOPROVOKACIJSKOM TESTIRANJU ASTMATIČARA SA HISTAMINOM

OUR EXPERIENCES WITH NON-SPECIFIC HISTAMINE BRONCHOPROVATION TESTING ON ASTHMATICS

Gaja Pozojević

Specijalna bolnica za plućne bolesti "Dr Vasa Savić", Zrenjanin

SAŽETAK

U radu su istaknute objektivne teškoće u izvođenju i interpretaciji nespecifičnog bronhoproprovokacijskog testiranja kod mladih astmatičara. Ukazano je na nemogućnost tačnog određivanja deponovanog bronhokonstriktora i na činioce koji utiču na depoziciju. Istaknut je značaj standardizacije postupka u svakoj laboratoriji. Na primeru 78 mlada astmatičara pokušali smo da dokažemo da je pletizmografska metoda a sa njom i specifična konduktansa, najsenzitivniji ventilacijski parametar u oceni nespecifičnog bronhoproprovokacijskog testiranja.

Ključne reči: nespecifično bronhoproprovokacijsko testiranje, specifična konduktansa

SUMMARY

The study reports the difficulties we experienced in conducting as in interpreting the obtained results. The impossibility of exact determination of bronchoconstrictor deposited as well as the factors influencing deposition have laboratory has been put stress on. By testing conducted on 78 young asthmatics we tried to prove that specific conductance, as a part of the plethysmographic method, is the most sensitive parameter when assessing the non-specific bronchoprovocation testing.

Key words: non-specific bronchoprovocation testing, specific conductance

Pneumon, 1998; 36 (1-4):27-31

* Dr med. Gaja Pozojević, pneumoftiziolog, načelnik dijagnostike, Specijalna bolnica za plućne bolesti "Dr. Vasa Savić", Zrenjanin

UVOD

Astma je hronični inflamacijski poremećaj disajnih puteva. Hronično inflamirani disajni putevi reaguju pojačano. U njima dolazi do opstrukcije, poremećaja protoka vazduha (bronhokonstrikcijom, sluznim čepovima, povećanim edemom) nakon izlaganja različitim stimulansima ili pokretačima. Napadi astme su epizodni, ali je inflamacija stalna (1). Povećana osetljivost-hiperreaktibilnost bronhijalnog stabla

podrazumeva veću sklonost ka bronhokonstrikciji pod uticajem inhalisanih fizičko-hemijskih agenasa, alergena, fizičkog napora ili hiperventilacije i predstavlja po mišljenju Američkog toraksnog društva dijagnostički kriterijum u astmi. Nema astme bez hiperreaktibilnosti, iako pozitivan nalaz nije patognomoničan za astmu, ona je jedna od najbitnijih karakteristika, jedini zajednički patološki sadržaj za sva ona patološka stanja koja inače podvodimo pod isti imenitelj ove bolesti(2). Bronhijalna opstrukcija obično se istovremeno

pojavljuje i u velikim i u malim disajnim putevima, dok se samo kod nekih oblika spontane astme promene javljaju samo u centralnim disajnim putevima (3).

CILJ RADA

Cilj rada nam je da ukažemo na relevantne činioce za pravilno izvođenje i interpretaciju nespecifičnog bronhoprovokacijskog testiranja kod mladih astmatičara sa histaminom i da ukažemo na prednosti pletizmografskih funkcijskih parametara.

METODE I MATERIJAL

U našoj ustanovi radimo nespecifično bronhoprovokacijsko testiranje počev od 1982. godine sa acetilholinom i metaholinom po Takishiminoj metodi (4) preko kompresorskog raspršivača sa jednosmeronom valvulom mereći ukupne endobronhijalne otpore preko volumkonstatnog pletizmografa. Od 1996. godine radimo preko Astma provokacijskog sistema (APS) Nemačke firme Jaeger, Würzburg mereći pri tome ukupan endobronhijalni otpor, krivulju protok-volumen, i spirometriju aparatima pomenute Nemačke firme iz Scree serije. Provokacija je rađena kumulativnom metodom sa pet koncentracija histamin hlorida domaćeg proizvođača Torlak-Beograd: 20, 60, 180, 580, 1955 mikrograma.

Koncentracija histamina je određena putem formule:

doza = koncentracija histamina x količina histamina po jednoj nebulizaciji x broj nebulizacija

Posle svake pojedinačne provokacije rađena je spirometrija, krivulja protok-volumen i pletizmografija, a za svakog ispitanika preko krivulje doza-odgovor se određuje senzitivnost, tj. doza provokacijske supstance koja signifikantno izaziva bronhokonstrikciju i reaktivnost tj. stepen reakcije na primenjenu koncentraciju histamina. Ispitivanje je prekinuto ukoliko je bilo koji ventilacijski parametar bio u opsegu teške opstrukcije. Test je pozitivan ukoliko je ukupan endobronhijalni otpor uvećan za 200% od bazalnih vrednosti, specifična provodljivost umanjena za 40% i više, ili ako je forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi umanjen za 20% i više. Ispitanicima sa pozitivnim testom je rađen i inhalacijom bronhodilatatorni test pri čemu je ispitanik vraćen u opseg referentnih vrednosti što je takođe potvrda bronhijalne hiperreaktibilnosti. Ispitivanja su vršena u sedećem položaju, a provokacija iz mirnog i dubokog disanja postepeno

pojačavajući inspiratornu struju vazduha do otvaranja valvule na APS-u.

U ovom radu ispitano je 78 mladih astmatičara u fazi remisije, ali da najmanje tri nedelje unazad nisu imali virozu respiratornih organa niti su uzimali dezopstrukcijsku terapiju unazad 48 sati, prosečne životne dobi 19,85 god. (16-30 god.) standardne devijacije $SD \pm 5,03$ od čega je 42 muških (53,85%) i 36 ženskih (46,15%)

REZULTATI I DISKUSIJA

Na tabeli br. 1 konstatujemo da sa inhaliranjem povećanih kumulativnih doza histamina dolazi do postepenog umanjenja forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), ali da pri tome ukupne apsolutne vrednosti ostaju u granicama normale. Takođe postoji i postepeno umanjenje forsirane ekspiratorne struje u prvoj sekundi (FEV_1). Međutim, od ukupnog broja ispitanika kod 40% je FEV_1 ostao u granicama referentnih vrednosti - testiranje je prekinuto jer je neki drugi parametar bio u opsegu teških promena. Pomenute rezultate prati i ekspiratorna struja vršnog protoka (PEF).

Parametri krivulje protok-volumen i pletizmografije su senzitivniji: Najsenzitivnija je specifična konduktansa (SGaw)-količnih konduktanse i intratorakalnog gasnog volumena: umanjenje iznosi od 40-85%. Naime, ovaj parametar prati povećanje ukupnog endobronhijalnog otpora (Raw) uz istovremeno umanjenje intratorakalnog gasnog volumena (ITGV).

Forsirana ekspiratorna struja između 25-75% vitalnog kapaciteta (FEF_{25-75}) je smanjena za 36-76%.

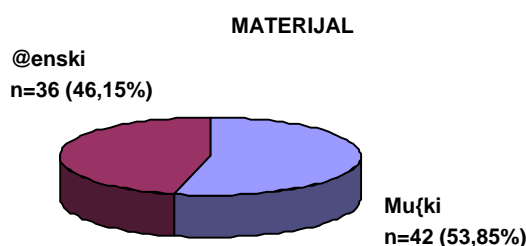
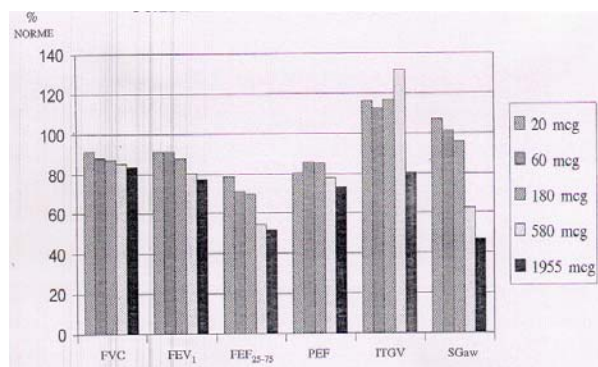


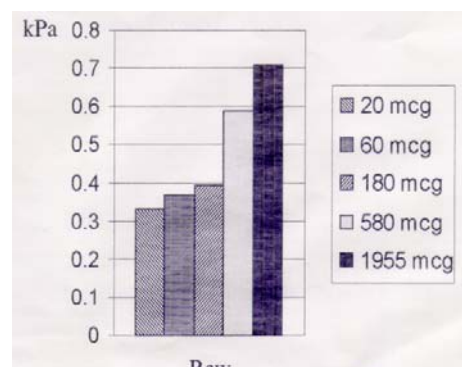
Tabela br. 1.

	20 mcg X ± SD % norme	60 mcg X ± SD % norme	180 mcg X ± SD % norme	580 mcg X ± SD % norme	1955 mcg X ± SD % norme
FVC %	91,2±2,2 - 14%	88,41±3,8 -19%	87,53±4,4 -22%	85,22±5,4 -26%	83,52±6,1 -29%
FEV ₁ %	90,93 ±2,5 -14%	91,02±3,8 -17%	87,82±5,5 -25%	80,21±5,7 -32%	77,32±5,8 -35%
FEV ₂₅₋₇₅ %	78,5 ±7,1 - 36%	70,8±9,6 -48%	69,66±12,9 -56%	54,42±13,1 -74%	51,8±13,8 -76%
PEF %	80,07 ±7,6 -35%	85,64±8,8 -32%	85,24±9,4 -33%	77,69±10,5 -43%	72,9±11,8 -49%
Raw kPa	0,331 ±1,0 +200%	0,368±1,5 +250%	0,391±1,9 +275%	0,589±2,1 +140%	0,71±2,2 +100%
ITGV %	115,82 ± 7,5 +7,5%	112,23±6,5 +13%	116,16±6,8 +14%	131,31±7,9 +16%	80,08±9,9 +16%
Sgaw	107,21±23,6 - 40%	101,21±21,2 -42%	95,95±23,9 -46%	62,40±18,1 -74%	46,86±16,8 -86%

Ovakav apsolutni i relativni numerički prikaz je plastično prikazan na stubičastom grafikonu br. 1 i 2.



Grafikon br. 1.



Grafikon br. 1.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na zbivanja u pretežno velikim disajnim putevima uprkos činjenici da bronhijalni odgovor počiva pretežno na malim i srednjim disajnim putevima (5,6). Prema Holtzmanu 1982. i Barnesu 1986. (7) na bronhospazam utiče:

1. promene na glatkim mišićima bronha
 - povećanjem mase
 - povećanjem kontraktilnosti
2. promene u regulaciji autonomnog nervnog sistema
 - povećanjem aktivnosti parasimpatičkog sistema
 - povećanje alfa ili smanjenje beta adrenergičke aktivnosti
 - smanjenje aktivnosti neadrenergičkog inhibitorynog sistema

Rezultati slični našim dobijeni su i u drugim laboratorijama (5,8,9,10). Tumačenje ovakvih nalaza moramo potražiti u tehničkoj nesavršenosti

aparata i u izvođenju samog testa. Kod ocene bronhijalnog odgovora najveći je problem određivanje tačne količine deponovanog bronho-konstriktora (11) i ona zavisi od:

1. fizičke osobine delića u aerosolu
2. načina disanja u toku inhalacije
3. geometrije disajnih puteva.

Prema specifikaciji našeg APS sistema pri pritisku kompresova od 160 kPa oko 52% ukupnog broja čestica je veličine 1,9-5,6 mikrona. Imajući u vidu da čestice 5-7 mikrona usled svoje mase i inercije udaraju u zidove gornjih disajnih puteva, da čestice 3-4 mikrona prodiru dublje na periferiju a tek čestice ispod 0,5 mikrona dospevaju do u blizinu alveolokapilarne membrane (12), zaključujemo da aparat deponuje čestice u centralne disajne puteve. Uslov za tačno određivanje količine aerosola koji se inhalira je tek

nakon određivanja raspršivačke moći aparata (output) u jedinici vremena. Najjednostavniji postupak je merenje raspršivača zajedno sa posudom pre i posle delovanja u tačno određenom vremenu. Potrebno je s vremena na vreme ponavljati ova merenja jer se moć raspršivanja aparata može menjati npr. usled delimičnog zapušavanja cevčice u posudici. Usled individualnih razlika u geometriji traheobronhijalnog stabla, samim tim i distribucije inhaliranih čestica, praktično je nemoguće tačno uticati na količinu deponovane čestice.

Količina deponovanih čestica zavisi i od načina disanja za vreme testiranja. Na depoziciju utiče:

1. mirno disanje
2. povećan disajni volumen
3. brzina inspiratorne struje vazduha.

Najveća depozicija se postiže prilikom mirnog i dubokog disanja sa zadržavanjem daha na kraju inspirijuma od nekoliko sekundi čime se dobija više vremena za sedimentaciju i difuziju čestica. Povećanjem inspiratorne struje vazduha broj deponovanih čestica se smanjuje usled vrtložnog kretanja čestica i međusobnog sudaranja i taloženja na zidovima bronhija. Međutim, praktično je nemoguće test izvoditi iz potpuno mirnog disanja jer senzor na aparatu otvara jednosmernu valvulu i aktivira nebulizator tek pod uticajem inspiratorne struje vazduha od određene "kritične tačke". Iz navedenih činjenica vidimo da i današnji savremeni aparati nisu idealni prilikom određivanja tačne količine deponovanog agensa ali svakako predstavljaju napredak u odnosu na ranije polidisperzne kontinuirane inhalacije. Zbog navedenih razloga se nameće imperativ da svaka laboratorija standardizuje metodu, naročito promenljive veličine od bitnog uticaja na depoziciju: output aparata i način disanja pacijenta. Tek ovako uhodanu i standardizovanu metodu potrebno je da izvodi iskusno osoblje kao i lekar koji interpretira dobijene rezultate.

Veću senzitivnost pletizmografskih parametara u odnosu na krivulju protok-volumen tumačimo relativno malim udelom malih disajnih puteva u ukupnom endobronhijalnom otporu - svega oko 10-15%. Praćenjem odnosa između plućnog volumena i otpora u vazдушnim putevima utvrđeno je da promena volumena od totalnog do funkcijskog rezidualnog plućnog kapaciteta nema značajniji efekat na otpor vazдушnih puteva dok se daljnjim smanjenjem otpora povećava a pri rezidualnom volumene izrazito je velik. Promenom volumenu naročito se menja centralna komponenta rezistencije traheobronhijalnog stabla - otpor segmenata vazдушnih puteva od traheje do približno 11. generacije bronhija. Periferna

komponenta, otpor dela od 12. generacije do alveola, neznatno se menja promenom plućnog volumena (13). Prema Macklemu pored toga što FEF_{25-75} ima mali udeo u ukupnim otporima, ovaj parametar se ne može porediti pre i posle inhaliranja aktivne supstance ako je vitalni kapacitet značajno promenjen jer se tada meri protok nejednakih plućnih volumena, bez obzira što FEF_{25-75} ne zavisi od jačine disajnih mišića i volje ispitanika. Isti je nedostatak i FEV_1 -parametra velikih disajnih puteva ali koji zavisi od jačine disajnih mišića i od saradnje ispitanika.

Određena ispitivanja su pokazala da efekat histamina izaziva bronhospazam u većini slučajeva u centralnim disajnim putevima više nego u perifernim ukazujući da su receptori velikih disajnih puteva, preko kojih se ostvaruje dejstvo histamina, osetljiviji na histamin nego oni iz perifernih disajnih puteva (14). Međutim, tek prilikom izraženije bronhospstrukcije, promene u malim disajnim putevima zauzimaju veći udeo u ukupnim otporima.

ZAKLJUČAK

Kumulativno nespecifično bronhoprovokacijsko ispitivanje sa histaminom je gruba i orijentaciona metoda za ispitivanje bronhijalnog odgovora zbog nemogućnosti tačnog određivanja deponovanog bronhokonstriktora.

Neophodno je da svaka laboratorija standardizuje postupak i da ga uvek izvodi na isti način, koristeći pri tome istu aparaturu i isti bronhokonstriktor.

Specifična provodljivost je najsenzitivniji ventilacijski parametar u oceni bronhijalnog odgovora te je pletizmografska metoda, metoda izbora.

Kod svakog pozitivnog nespecifičnog bronhoprovokacijskog testa neophodno je izvesti i bronhodilatacijski test sa inhalacijom bronhodilatatora što zapravo potvrđuje bronhijalnu hiperreaktibilnost.

LITERATURA

1. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop (prev. Vesna Bošnjak-Petrović), Beograd: Medicina Moderna, 1997.
2. Tanurđić S, Đukanović R, Kunosić J, Vulević I. Hiperreaktivnost disajnih puteva u bronhijalnoj astmi, Krka u medicini i farmaciji-suppl. 1986; 27-34.
3. Despas PJ, Leroux M, Macklem PT. Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and a helium-oxygen mixture, J Clin Invest 51, 1972; 3235-43.

4. Takishima T et al. Direct-writing recorder of the dose response curves of the airway to methacholine clinical application, *Chest* 1981, 80, 600-6.
5. Štangl B, Bizjak M, Fortič M. Preporuke za standardizaciju bronhijalnih provokacijskih testova nespecifičnim bronhokonstrikcijom materijama, *Pluć Bol* 1990, 42:60-5.
6. Antic R, Macklem PT. The influence of clinical factors on site of airway obstruction in asthma, *Amer Resp Dis* 114, 1976, 861.
7. Barner PJ. Asthma as an axon reflex, *Lancet*, 1986, 5:242-5.
8. Popović-Grle S, et al. Farmakodinamsko testiranje bolesnika s bronhijalnom astmom, *Pluć Bol* 1991, 43:101-5.
9. Kulić V, Andrić J, Anđelić B, Đurić V. Provokativni nespecifični testovi u dijagnostici bronhijalne astme, *Saopštenja*, 1988, 3-4:137-41.
10. Maraj A, Haxhiu MA. Odgovor vazdušnih puteva zdravih osoba na inhalirani acetilholin. *Bronh. Reaktivitet, Akademija nauka i umetnosti SAP Kosova*, 1979, 131-9.
11. Štangl B, Bizjak M, Fortič M. Farmakodinamsko testiranje bronhijalnog sistema. *Bronh Reaktivitet, Akademija nauka i umetnosti SAP Kosova*, 1979, 117-31.
12. Heyder J, Mechanisms of aerosol particle deposition, *Chest* 1981, 80:820-3.
13. Macklem PT. Airway obstruction and collateral ventilation, *Physiol. Rev* 1971, 51:368.
14. Orana H et al. Mesto lokalizacije promena u disajnim putevima pri provociranoj bronhokonstrukciji histaminom, *Bronh. reaktivitet, Akademija nauka i umetnosti SAP Kosova*, 1979, 141-7.



CERVIKALNA MEDIJASTINOSKOPIJA U PROCENI OPERABILITETA KARCINOMA PLUĆA

CERVICAL MEDIASTINOSCOPY-A VALUABLE METHOD TO ASSESS OPERABILITY OF LUNG CANCER PATIENTS

Dejan Đurić, Aleksandar Milovančev, Borislav Baroš,
Miloš Koledin, Sava Milivojević, Milorad Bijelović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U Centru za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u periodu od 1. 01. 1998. godine do 30. 01. 1999. godine urađeno je 28 cervikalnih medijastinoskopija. Kod 12 pacijenata dijagnoza je postavljena biopsijom limfnog čvora te je intervencija na tom nivou završena. Kod jednog pacijenta traheja je u potpunosti ispreparisana od tumora što je bio i cilj medijastinoskopije, a kod 12 pacijenata u limfnim čvorovima kontralateralno nisu nađeni znaci metastaze malignog tumora te intervencija nastavljena u torakotomiju sa plućnom resekcijom. Kod jednog pacijenta javilo se krvarenje koje je zbrinuto ligaturom krvnog suda, a intervencija je nastavljena videoasistiranom torakoskopskom hirurgijom. Smatramo da medijastinoskopiju treba raditi kod selekcioniranih pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća tj. kod pacijenata sa suspektim zahvatanjem medijastinuma ili sa uvećanim limfnim čvorovima u medijastinumu, kao i uvod u torakotomiju kod svih pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom pluća. Medijastinoskopija predstavlja izuzetno značajnu grudnohirušku dijagnostičku proceduru u cilju procene operabilитета malignih tumora pluća kao i za utvrđivanje etiologije uvećanja limfnih čvorova u medijastinumu. Uz adekvatnu hirušku tehniku i primenu svih mera predostrožnosti to je izuzetno sigurna metoda sa malim procentom komplikacija.

Ključne reči: cervikalna medijastinoskopija, medijastinum, karcinom bronha

SUMMARY

There were 28 cervical mediastinoscopies performed at the Thoracic Surgery Centre of the Institute for Lung Diseases in Sremska Kamenica over the period January 1, 1998 - January 30, 1999. In 12 patients the diagnosis was established by lymph node biopsy, so the intervention was terminated at that level. A total reparation of the trachea was achieved by mediastinoscopy in one patient, as it had been planned. In twelve patients, the contralateral lymph nodes were not involved by malignant metastases, so the intervention was transformed into thoracotomy and lung resection. One patient developed bleeding resolved by the blood vessel ligature and the intervention proceeded by video-assisted thoracoscopic surgery. In our opinion, mediastinoscopy should be performed in non-small-cell lung cancer patients, i.e. in patients suspected for mediastinal tumor involvement or enlarged mediastinal lymph nodes, as well as in patients with small-cell lung cancer to introduce thoracotomy. Mediastinoscopy represents a rather valuable thoraco surgical diagnostic procedure to assess the operability of malignant lung cancer patients, as well as to enlighten the etiology of enlarged mediastinal lymph nodes. Provided that an adequate surgical technique and all necessary safety measures are applied, the method is rather safe, with low complication rates.

Key words: cervical mediastinoscopy, mediastinum

*Mr dr Dejan Đurić, lekar specijalista Centra za grudnu hirurgiju, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Želeći da proširi mogućnosti Danielsove biopsije supraklavikularnih limfnih žlezda, Harken je 1954. opisao upotrebu laringoskopa i bronhoskopa za biopsiju paratrahealnih limfnih čvorova desno. Carlens je 1959. u rutinsku praksu uveo mediastinoskop sa suprasternalnim pristupom(2). Ova metoda redovno se usavršava, tako da sada predmet istraživanja nije više samo limfni sistem oko traheje, već se proširenim medijastinoskopijom stiže i do aortalnih ili paraezofagealnih limfnih čvorova, mada se ove tehnike zbog razvoja novih (videoasistirane torakoskopske hirurgije) ređe koriste.

Indikacije

Medijastinoskopija predstavlja invazivnu dijagnostičku metodu. Neophodna je opšta anestezija za njeno izvođenje.

Glavne indikacije su:

1. procena operabilnosti histološki dokazanih malignih tumora pluća.
2. postavljanje dijagnoze radiološki viđenih promena u plućima sa zahvatanjem medijastinuma ali bez prethodno verifikovane dijagnoze plućnog oboljenja.
3. histološko razjašnjenje takozvanih "proširenih medijastinuma" ili "uvećanih hilusa" sa posebnim osvrtom na sistemska oboljenja ili bolesti limfnog sistema.
4. difuzne plućne bolesti bez vidljivog zahvatanja medijastinuma (relativna indikacija, treba radije misliti na torakoskopiju ili otvorenu biopsiju pluća).

Kontraindikacije

Pored uopštenih kontraindikacija za izvođenje opšte anestezije kontraindikacije za medijastinoskopiju su akutni inflamatorni procesi medijastinuma, ili akutni inflamatorni procesi pleure, ili pluća koji bi se mogli preneti na medijastinum samom medijastinoskopijom.

Medijastinoskopiju mogu učiniti nemogućom teška kifoza, pomeranje traheje iz bilo kog razloga ili ukočenost vratne kičme. Medijastinoskopiju znatno otežavaju sindrom gornje šuplje vene, velika ili retrosternalna struma, prethodna medijastinoskopija kao i prethodno zračenje.

Medijastinoskopija se više ne radi kod pacijenata gde je već utvrđen inoperabilitet iz drugih razloga (najčešće udaljene metastaze) ili pre palijativnih plućnih resekcija.

CILJ RADA

Utvrditi indikacije, mesto i broj komplikacija medijastinoskopije kao dijagnostičke procedure u grudnoj hirurgiji.

MATERIJAL I METODE

U Centru za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u periodu od 1. 1. 1998. do 30. 01. 1999. urađeno je 28 medijastinoskopija kod pacijenata starosne dobi od 19 do 67 godina. Svi su operisani u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Svi uzeti materijali pregledani su "ex tempore" metodom mrzlog reza kao i definitivnim patohistološkim pregledom.

REZULTATI

Kod 12 pacijenata pregledom uzoraka limfnih čvorova dobijena je dijagnoza te se pregled završio (granulomatozna upala u 4 slučaja, maligni limfom u 2 slučaja te metastaze plućnog karcinoma epidermoidnog 2, adeno 3 i mikrocelularnog 1 slučaj). Kod jednog pacijenta traheja je u potpunosti ispreparisana medijastinoskopski (što je i bio cilj medijastinoskopije). Kod 12 pacijenata uzorci limfnih čvorova kontralateralno nisu pokazivali metastaze karcinoma pluća te je kod ovih kao i kod prethodnog slučaja intervencija nastavljena torakotomijom i plućnom resekcijom kod svih sem u dva slučaja gde je konstatovan inoperabilitet. Prvi put zbog infiltracije muskulature jednjaka karcinomom, a kod drugog pacijenta zbog infiltracije descendente aorte takođe karcinomom. U dva slučaja dijagnoza nije postavljena medijastinoskopijom, već je intervencija nastavljena u parasternalnu medijastinotomiju desno a u drugom slučaju u videoasistiranu torakoskopsku hirurgiju. U oba slučaja postavljena je dijagnoza metastaze lucidocelularnog karcinoma bubrega. Kod jednog pacijenta nakon ulaska instrumentom u medijastinum došlo je do obilnog krvarenja te je intervencija promenjena u videoasistiranu torakoskopiju i dokazana je granulomatozna upala. Krvarenje je zbrinuto ligaturom krvnog suda uz retrosternalnu drenažu.

DISKUSIJA

Medijastinoskopija po svim autorima predstavlja izvanrednu dijagnostičku proceduru u grudnoj hirurgiji. Po nemačkim autorima (Konrad i Schulte 7, Maassen i Greschuchna 4) medijastinoskopiju treba raditi kod svih pacijenata kod kojih postoji senka u plućima bez obzira na njenu lokalizaciju i uvećanje limfnih čvorova u medijastinumu. Ukoliko je potrebno bronhoskopiju rade odmah nakon medijastinoskopije sa uzimanjem potrebnih uzoraka za patohistološki pregled. Primarnim inoperabilitetom smatraju se pacijenti gde su metastazama zahvaćene dve i više limfnih žlezda sa iste strane ili žlezda kontralateralno. Ukoliko se nađe samo jedna limfna žlezda sa ekstrakapsularnim rastom tumora takođe se smatra inoperabilnim. Ukoliko se patohistološki dokaže mikrocelularni karcinom, primarno je inoperabilan. Drugi autori (Satter 3, Luke 6, Baroš 1) smatraju da medijastinoskopiju treba raditi kod selekcioniranih pacijenata, to jest gde je tumor centralan i ne može se sa sigurnošću odvojiti od medijastinalnih struktura ili tamo gde uz plućni tumor postoji uvećanje limfnih čvorova medijastinuma. Odluka o inoperabilitetu je uglavnom ista. Svi autori se slažu da je medijastinoskopija neophodna pre eventualne torakotomije zbog mikrocelularnog karcinoma pluća. U Centru za grudnu hirurgiju zastupamo stav da medijastinoskopiju treba raditi kod selekcioniranih pacijenata.

Coughlin (5) i Luke (6) smatraju da najveći broj komplikacija u smislu krvarenja koje zahteva hitnu dodatnu hirušku intervenciju nastaje zbog ne presecanja pretrahealne fascije, tako da medijastinoskop nailazi direktno na krvne sudove medijastinuma (najčešće vena anonima) ili se ošteti arterija pulmonalis biopsičkim kleštima prilikom uzimanja uzoraka limfnih čvorova sa levog ili desnog glavnog bronha. Vena azygos može biti povređena prilikom uzimanja uzoraka iz traheobronhijalnog ugla (azygos limfni čvor). Smatramo da je iz predostrožnosti najbolje pre same biopsije izvršiti punkciju željenog mesta dugačkom tankom iglom kroz medijastinoskop jer se time znatno smanjuje broj komplikacija u smislu krvarenja (ovo je rutinska praksa u našem Centru)

Pored ovih komplikacija može se javiti pneumotoraks kao i pareza ili paraliza nervusa

phrenicusa, koji su takođe opisani kao nešto rede komplikacije. Pneumotoraks se zbrinjava drenažom zahvaćene strane i nastaje kao rezultat proboja medijastinalne pleure. Pareza ili paraliza frenikusa nastaje uglavnom usled grublje manipulacije medijastinoskopom i najčešće je reverzibilnog karaktera. Opisane su i povrede rekurensa kao i povrede jednjaka, ali su to komplikacije koje su izuzetno retke i uglavnom su posledica neadekvatne hiruške tehnike. Iz predostrožnosti smatramo neophodnim napraviti pregledni rentgenski snimak grudnoga koša posle svake medijastinoskopije.

ZAKLJUČAK

Medijastinoskopija predstavlja izuzetno značajnu grudnohiruršku dijagnostičku proceduru u cilju procene operabiliteta malignih tumora pluća, kao i za utvrđivanje etiologije uvećanja limfnih čvorova u medijastinumu. Uz adekvatnu hirušku tehniku i primenu svih mera predostrožnosti to je izuzetno sigurna metoda sa malim procentom komplikacija.

LITERATURA

1. Baroš B, Jašo J, Stanić M, Macedonić B, Milivojević S. Značaj medijastinoskopije po Carlens-u u oceni operabiliteta karcinoma bronha VI Kongres kancerologa Jugoslavije Skoplje 1983.
2. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Dis. Chest 1959, 36 343.
3. Satter P. Mediastinoskopie u Diagnostik in der Pneumologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1986, 150-159.
4. Maassen W, Greschuchna D. Allgemeine und spezielle Ergebnisse der Mediastinoskopie (2.500) unter besonderer Berücksichtigung des Bronchialkarzinoms. Thoraxchirurgie 1971, 19:289.
5. Coughlin M, et al. Role of mediastinoscopy in pre-treatment staging in patients with primary lung cancer. Ann Thorac Surg 1985, 40:556-559.
6. Luke WP, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 91:553-6.
7. Konrad RM, Schulte HD. Die Aussagefähigkeit der Mediastinoskopie zur Beurteilung der Operabilität des Bronchuskarzinoms. Dtsch. med. Wschr. 1969, 94:368.



VAZDUH U PLEURALNOM PROSTORU (PNEUMOTORAKS)

ACCUMULATION OF AIR IN THE PLEURAL SPACE (PNEUMOTHORAX)

Dejan Đurić, Borislav Baroš, Milorad Bijelović,
Aleksandar Milovančev, Miloš Koledin, Sava Milivojević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Pneumotoraks predstavlja prisustvo vazduha u pleuralnom prostoru. Uvek nastaje kao posledica prekida pleure, bez obzira da li se radi o visceralnoj, parijetalnoj ili medijastinalnoj pleuri. Pneumotoraksi se dele na: spontane pneumotorakse, traumatske pneumotorakse, terapijske pneumotorakse, dijagnostičke pneumotorakse. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze kliničkog pregleda i rendgenskog snimka grudnog koša. Terapija može biti konzervativna (mirovanje uz praćenje pacijenta), eksuflacija, a najčešće se pneumotoraks leči torakalnom drenažom. Recidivi pneumotoraksa kao i komplikovane prve epizode leče se operativno (torakotomija ili videoasistirana torakoskopska hirurgija).

Ključne reči: pneumotoraks, torakalna drenaža, torakotomija

SUMMARY

Pneumothorax is presented by an accumulation of air in the pleural space. It always develops as a result of a fracture of the pleura, regardless the visceral, parietal or mediastinal pleura is affected. Pneumothorax has been subclassified into a spontaneous, traumatic, therapeutic or diagnostic type. The diagnosis of pneumothorax is established on the basis of a patient's history data, a clinical examination and chest X-ray finding. There are several treatment modalities of pneumothorax: conservative (rest and follow-up of a patient), exsufflation or thoracic drainage, which is most commonly applied. Relapsing pneumothorax or pneumothorax with complicated initial episodes is treated surgically (thoracotomy or video-assisted thoracoscopic surgery).

Key words: pneumothorax, thoracic drainage, thoracotomy

Pneumon, 1998; 36 (1-4):37 -40

*Mr dr Dejan Đurić, lekar specijalista Centra za grudnu hirurgiju, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Pneumotoraks predstavlja prisustvo vazduha u pleuralnom prostoru. Uvek nastaje kao posledica

prekida pleure, bez obzira da li se radi o visceralnoj, parijetalnoj ili medijastinalnoj pleuri.

PATOGENEZA: Spontani pneumotoraks se javlja najčešće kod mladih muškaraca, koji su ranije bili dobrog zdravlja. Incidenca se kreće

oko 5-10 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje. Međutim, danas se smatra da se javlja čak kod 1 na 500 mladih, ukoliko se računaju svi slučajevi sa minimalnom simptomatologijom, koji se nikada ne javljaju lekaru(1).

Pneumotoraksi se dele na:

- A. Spontani pneumotoraksi
 - Primarni (bez prethodnog plućnog oboljenja)
 - Sekundarni (hronična opstruktivna bolest pluća ili drugi plućni poremećaj)
 - Katamenijalni
 - Neonatalni
- B. Traumatski pneumotoraksi
 - tupe ili penetrantne povrede grudnog koša
 - jatrogeni (mehanička ventilacija, tehnike za monitoring, postoperativno)
- C. Terapeutski pneumotoraks
 - tuberkuloza
- D. Dijagnostički pneumotoraks

SPONTANI PNEUMOTORAKS

PRIMARNI SPONTANI PNEUMOTORAKS

Tipičan bolesnik je mlad, prethodno zdrav, mršav i visok muškarac u kasnoj adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi, pušač. Najčešći uzrok je ruptura subpleuralnih bula. Etiologija apikalnih bula je slabo poznata, ranije je spominjano i kongenitalno poreklo, ali se danas ova mogućnost ne smatra za čestu. Anatomske i fiziološke karakteristike pluća koje pogoduju nastanku bula su: slaba prokrvljenost (u mirovanju) plućnih vrhova, veliki transpulmonalni pritisak gasova, koji je najveći kod visokih osoba, najbolja aeracija gornjih partija pluća (zbog slabije prokrvljenosti veća je plućna komplijansa ili rastegljivost)(2). Kada dođe do opstrukcije terminalnih bronhiola sekretom (pušači), stvara se ventilni mehanizam koji dovodi do destrukcije intersticijalnog tkiva i nastanka bule. Iz gore navedenog, jasno je zašto se primarni spontani pneumotoraks češće javlja u mirovanju. Takođe, činjenica da je supklinički oblik tuberkuloze pluća sa spontanom sanacijom ognjišta najčešći u gornjim partijama pluća, što dovodi do nastanka ožiljka i pericikatricijalnog emfizema doprinosi nastanku potencijalnih slabih mesta u subpleuralnom parenhimu.

Glavni simptom kod mladih osoba predstavlja bol u grudnom košu, koji se obično smanjuje ili potpuno prolazi unutar 24 sata. Dispneja uglavnom nije vodeći simptom, sem kada se razvije obostrani ili kompresivni pneumotoraks.

Svega oko 30% pacijenata ima simptome koji su proporcionalni veličini pneumotoraksa.

Dijagnoza se postavlja na osnovu tipične anamneze, fizikalnog pregleda, koji perkutorno daje hipersonoran zvuk i auskultatorni nalaz oslabljenog ili nečujnog disanja, a potvrđuje RTG pregledom grudnog koša u PA projekciji. Na RTG se pneumotoraks manifestuje kao tanka linija, iza koje, prema torakalnom zidu nema vaskularne šare plućnog parenhima. U diferencijalnoj dijagnostici pneumotoraksa prema velikim bulama periferno lociranim u plućnom parenhimu veoma je koristan CT pregled grudnog koša.

Tretman pneumotoraksa zavisi od toga da li se radi o nekomplikovanoj ili komplikovanoj prvoj epizodi. Kod nekomplikovane prve epizode, ukoliko se radi o kolapsu koji ne prelazi 20% plućnog parenhima, ukoliko su simptomi minimalni i ukoliko nema progresije pneumotoraksa, može se lečenje sprovesti opservacijom, uz vežbe disanja. Broj ovako tretiranih pacijenata je mali. U određenim slučajevima lečenje se može sprovesti eksuflacijom preko sistema za podvodnu aspiraciju pleuralnog prostora. Često pokušaj eksuflacije ne dovodi do reekspanzije plućnog parenhima, već se kolaps i povećava(3).

Najčešći način lečenja prve, nekomplikovane epizode pneumotoraksa je drenaža pleuralnog prostora. Drenaža toraksa može se sprovesti na dva načina: preko troakara, što je daleko brži metod, ali sa sobom nosi rizik lezije intratorakalnih organa. Troakar se uvodi kroz međurebarni prostor i preko njega se plasira plastični, na vrh perforirani torakalani dren. Ovaj dren poseduje radiokontrastnu liniju radi lakšeg pozicioniranja na RTG snimku grudnog koša. Dva su najčešća mesta za plasiranje torakalnog drena. Prvi kroz V međurebarni prostor u srednjoj aksilarnoj liniji, a drugi kroz I međurebarni prostor u skapularnoj liniji. Ovom drenažom može se postići kontrola čitavog pleuralnog prostora. Drugi način za plasiranje torakalnog drena je tupa disekcija podkožnog tkiva, mišića i međurebarnog mišića, nakon čega se pomoću hermostata dren uvodi u pleuralni prostor. Nedostatak ove metode je što je potrebna veća incizija, manje je komforna za pacijenta, ali zato ređe dolazi do povrede intratorakalnih organa.

Nakon plasiranja drena u grudni koš čitav sistem se povezuje na aktivnu sukciju preko tečnog medijuma (podvodna drenaža). Drenaža po pravilu traje 24 sata nakon isticanja vazduha i

pre odstranjivanja drena potrebno je dren zatvoriti, čime se imitira vađenje drena. Zbog mogućeg ranog recidiva radi se snimak grudnog koša u prvih 24 sata nakon vađenja drena.

Komplikacije prve epizode podrazumevaju kompresivni pneumotoraks, hemopneumotoraks, permanentan gubitak težine i nemogućnost pluća da se ekspanduju (hronicitet)(4).

Kompresivni pneumotoraks predstavlja akutno stanje, neposredno opasno po život. Nastaje kada otvor u plućima izgleda kao jednosmerna valvula, koja se otvara za vreme inspiracije, a zatvara za vreme ekspiracije. Kako tenzija u pleuralnom prostoru raste, medijastinum se pomera na drugu stranu, uzrokujući smanjenu mogućnost ventilacije, smanjuje se venski priliv u srce, te se na kraju smanjuje i minutni volumen srca. Osnovni princip tretmana je pretvoriti tenzioni otvoreni pneumotoraks, uvođenjem igle širokog lumena u grudni koš, nakon toga tenzioni pneumotoraks se tretira kao nekomplikovani primarni pneumotoraks.

Hemopneumotoraks se javlja u oko 15% svih pacijenata sa pneumotoraksom, ali hemotoraks koji ugrožava život se javlja u oko 5% pacijenata sa pneumotoraksom. Krvarenje obično nastaje kada pukne priraslica između visceralne i parijetalne pleure, te dolazi do krvarenja sa mesta pripoja na parijetalnoj pleuri. Tretman hemopneumotoraksa je najpre drenažom, a ukoliko nakon ekspanzije plućnog parenhima ne dođe do spontanog zaustavljanja krvarenja, lečenje se sprovodi torakotomijom. Najpre se uradi hemostaza, a nakon ovoga pleurodeza uz resekciju bula ili vidljivih fistula na plućnom parenhimu. Poznato je da mala količina krvi izaziva hemijsku pleurodezu, što umnogome smanjuje mogućnost recidiva.

Permanentni gubitak vazduha se javlja u 3-4% pacijenata sa pneumotoraksom i karakteriše se stalnom bronhopleuralnom fistulom nakon višednevne drenaže. Ukoliko je moguće, ovaj problem treba rešiti torakotomijom, zatvaranjem fistule i pleurodezom.

Nemogućnost pluća da se reekspanduju i hronicitet javljaju se uprkos adekvatnoj drenaži i aktivnoj sukuciji zbog brojnih priraslica ili korteksa koji se nalazi na visceralnoj pleuri, te ne dozvoljavaju plućnom parenhimu da se u potpunosti proširi. Metoda izbora u lečenju ovakvog pneumotoraksa je torakotomija uz dekortikaciju (otklanjanje korteksa) pluća.

Jedna od glavnih karakteristika spontanog pneumotoraksa je tendencija ka recidivu. Dvadeset do 50% pacijenata ima šansu da dobije

pneumotoraks nakon prve epizode, a čak 60-80% pacijenata nakon druge ili daljih epizoda. Riziko faktori koji najčešće dovode do recidiva su hronična obstruktivna bolest pluća, gubitak vazduha više od 48 sati tokom prve epizode pneumotoraksa, kao i velike vazdušne ciste, koje se mogu videti na radiogramu grudnog koša.

Metoda izbora u lečenju, kao i u prevenciji recidiva je pleurodeza. Formiranjem adhezija između parijetalne i visceralne pleure se onemogućava ponovni kolaps plućnog parenhima. Intenzivna fizikalna terapija vežbama disanja utiče na stvaranje adhezija koje neće remetiti pokretljivost dijafragme i stvarati teži restriktivni poremećaj ventilacije. Pleurodeza može biti hemijska ili hirurška (mehaničkom abrazijom ili parijetalnom pleurektomijom). Hemijska pleurodeza se može izvesti otvorenim ili zatvorenim ubrizgavanjem hemijskih sredstava, koji izazivaju pleuritis. Danas su se u upotrebi zadržali talk i ređe tetraciklin. Nedostaci hemijske pleurodeze su toksičnost, nejednakost pleuralnih adhezija i nesiguran rezultat. Mehanička abrazija je vrlo efektivan metod u sprečavanju recidiva, naročito ukoliko se kombinuje sa resekcijom bula ili resekcijom vidljive bronhopleuralne fistule. Čitava parijetalna pleura se istrlja gazom ili četkom, do pojave kapilarnog krvarenja ("rošenja"). Ovaj vid pleurodeze dovodi do stvaranja dobrih pleuralnih adhezija i mogućnost recidiva se kreće od 1-3%. Parijetalna pleurektomija je najsigurniji vid pleurodeze, jer dolazi do masivnih priraslica visceralne pleure i endotoracične fascije. Ranije su metode abrazije pleure i parijetalne pleurektomije izvođene preko torakotomije, a danas se ovo najčešće radi minimalnom invazivnom video asistiranom torakoskopskom hirurgijom (VATS)(5).

SEKUNDARNI SPONTANI PNEUMOTORAKS

Sekundarni spontani pneumotoraks se javlja uglavnom kod starijih pacijenata, kod kojih postoji prethodno verifikovano hronično plućno oboljenje (najčešće bronhoemfizem). Kod ovih pacijenata vodeći simptom je dispneja, a ređe se javlja bol u grudnom košu. Vrlo često minimalni pneumotoraks dovodi do teške respiratorne insuficijencije, tako da je lečenje ovakvog pneumotoraksa urgentno.

Lečenje sekundarnog spontanog pneumotoraksa zasniva se na istim principima kao i lečenje primarnog, s tim što ono uvek duže traje, broj komplikacija je neuporedivo veći, kako zbog samog plućnog oboljenja, tako i zbog

oboljenja ostalih sistema, te podmakle starosne dobi ovih pacijenata.

KATAMENIJALNI PNEUMOTORAKS

Ovo je redak entitet, koji se karakteriše hroničnim recidivom pneumotoraksa kod žena u vreme pojave menstruacije. Ispitivanja su pokazala da je pleuralna endometrioza etiološki faktor za nastanak ove vrste pneumotoraksa. Lečenje katamenijalnog pneumotoraksa je dosta različito. Torakotomija sa ekscizijom endometrija je dovela do uspeha u svega 60% slučajeva. Hormonalna terapija, koja je davana pre torakotomije dovela je do uspeha u 48% slučajeva, a totalna histerektomija sa ili bez hormonalne terapije u 71% slučajeva. Bilateralno podvezivanje tuba uspešno je izlečilo obe pacijentkinje kod kojih je ova metoda primenjena(3).

NEONATALNI PNEUMOTORAKS

Neonatalni pneumotoraks se javlja najčešće kod prevremeno rođene dece niske telesne težine, kod koje se primenjuje ventilaciona podrška zbog nezrelih pluća i respiratornog distres sindroma.

Kontinuirani pozitivni vazdušni pritisak u novorođenčadi koja spontano dišu (CPAP-B) i pozitivni end ekspiratorni pritisak (PEEP) u novorođenčadi na mehaničkoj ventilaciji su glavni uzročnici rupture plućnog parenhima i nastanka pneumotoraksa(7).

Dijagnoza neonatalnog pneumotoraksa izuzetno je značajna za uspešan oporavak već ugroženog novorođenčeta. Postavlja se ili rendgenskim snimkom grudnog koša (najsigurniji metod) ili iluninacijom lateralnog zida grudnog koša lampom jakog intenziteta u poluzamračenoj sobi. Ukoliko postoji pneumotoraks, svetlost će se videti unutar grudnog koša do same ivice pluća, a nekada, naročito kod kompresivnog pneumotoraksa, sve do medijastinuma. Naprotiv, ukoliko pneumotoraksa nema, svetlost se neće prostirati od lateralnog zida grudnog koša. Iako je ovo odlična skrining metoda, ipak je neophodna provera rendgengrafijom(8).

Lečenje se sprovodi drenažom toraksa i podvodnom vakuum aspiracijom, a dren je najbolje držati dok je dete na mehaničkoj ventilaciji.

JATROGENI PNEUMOTORAKS

Jatrogeni pneumotoraks najčešće nastaje nakon

- A. Dijagnostičkih procedura
 - Transtorakalne biopsije pluća iglom

- Torakocenteze
- Slepe biopsije pleure
- Bronhoskopskih tehnika
- B. Terapeutskih procedura
 - Insercija katetera u centralne vene
 - Mehanička ventilacija
 - Torakalna hirurgija

C. Ostale dijagnostičko-terapeutske procedure

- Kardiopulmonalna resuscitacija
- Ezofagogastroskopija
- Perkutana biopsija bubrega ili jetre
- Interkostalni blokovi

Ovi pneumotoraksi se uglavnom leče drenažom, a ukoliko je lediran veći krvni sud, torakotomijom ili sternotomijom, uz zbrinjavanje lezije, te nakon toga drenažom grudnog koša.

DIJAGNOSTIČKI I TERAPEUTSKI PNEUMOTORAKS

Uz razvoj medicinske tehnologije i novih dijagnostičkih metoda dijagnostički pneumotoraks je danas skoro u potpunosti izbačen iz upotrebe.

Razvojem moćnih lekova protiv Mycobacterium tuberculosis, terapijski pneumotoraks kao vid lečenja plućne tuberkuloze je u potpunosti izbačen iz upotrebe.

LITERATURA

1. Jean Deslauriers, Leon K. Lacquet. Thoracic Surgery: Surgical Management of Pleural Diseases. The C. V. Mosby Company, St Louis, Baltimore 1990.
2. Singh SV. The surgical treatment of spontaneous pneumothorax by parietal pleurectomy: long-term results with special reference to pulmonary function studies. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1982, 16:75.
3. Barrocas A. Catamenial pneumothorax: case report and a review of the literature. Am Surg 1979, 45:340.
4. Deslauriers J, Beaulieu M. Transaxillary pleurectomy for treatment of pneumothorax, Ann Thorac Surg 1980, 30:569.
5. Wren WS. High frequency positive pressure ventilation (HEPPV) in a newborn infant with ruptured lungs. Br J Anaesth 1983, 55:575.
6. Rutherford RB, Hurt HH Jr, Brickman RD, and Tubb JM. The pathophysiology of progressive tension pneumothorax. J Trauma 1968, 8:212.
7. Zwillich et al. Complications of assisted ventilation: a prospective study of 354 consecutive episodes. Am J Med 1974, 57:161.
8. Kirby RR, Downs JB, Civetta JM, et al. High level positive end-expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. Chest 1975, 67:156.



TUBERKULOZA MEĐU MEDICINSKIM OSOBLJEM- PROFESIONALNA TUBERKULOZA ?

TUBERCULOSIS AMONG MEDICAL PROFESSIONALS - PROFESIONAL TUBERCULOSIS?

Vesna Škodrić,* Branislava Savić, Olga Đurić, S. Filipović, J. Videnović, Lj. Crnojević

*Institut za plućne bolesti Republike Srbije, Klinički Centar Srbije, Beograd
Institut za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta, Beograd

SAŽETAK

Ovaj rad ima za cilj detaljnije upoznavanje sa problemom tuberkuloze među medicinskim osobljem zaposlenim u ustanovama koje dijagnostikuju i leče obolele od tuberkuloze. U objavljenoj literaturi postoji na desetine radova koji se bave ovim problemom, sa određenim specifičnostima pojedinih regija, odnosno zemalja. U zemljama sa visokom incidencom i prevalencom tuberkuloze u opštoj populaciji, postoji visok rizik za oboljevanje medicinskih radnika, dok u zemljama sa niskom incidencom tuberkuloze u opštoj populaciji ovaj rizik zapravo i ne postoji. U delovima sveta u kojima je porast tuberkuloze uslovljen velikim brojem HIV inficiranih (severna i južna Amerika, zapadna Evropa) postoji problem intrahospitalnog širenja multirezistentne tuberkuloze, što bitno ugrožava i medicinsko osoblje. Značaj i aktuelnost problema potvrđuje niz vrlo rigoroznih mera prevencije za sprečavanje širenja tuberkuloze u bolničkim uslovima, koje u Evropi propisuje Internacionalna Unija za borbu protiv tuberkuloze (IUATLD) 1993. godine, a u Americi - Američko udruženje za profesionalnu i zdravstvenu zaštitu (OSHA), takođe 1993. godine. U poslednjih nekoliko godina širom sveta u praktičnoj primeni su metode molekularne epidemiologije (DNA-fingerprinting, RELP tehnika), koje sa sigurnošću mogu da verifikuju izvor infekcije, kao i dalji lanac transmisije infekcije bacilima tuberkuloze. Tačnim utvrđivanjem soja *Mycobacterium-a tuberculosis*, moguće je dati odgovor na pitanje: da li postoji profesionalna tuberkuloza? Ova metoda je, takođe, od ogromnog značaja i za ispitivanje tuberkuloze u opštoj populaciji kao i za praćenje preventivnih mera, a kod nas postoje i tehničke i stručne mogućnosti za njenu primenu.. Ovaj rad bi trebalo da posluži kao podsticaj da se problemu profesionalne izloženosti tuberkulozi, posveti istraživanje u svim ustanovama koje se bave problemom tuberkuloze i iznesu rezultati, koji bi doprineli da tuberkuloza zauzme adekvatno mesto na listi profesionalnih bolesti.

Ključne reči: tuberkuloza, medicinsko osoblje

SUMMARY

The study is aimed at better understanding of the problem of tuberculosis among persons workers in the institutions dealing with the diagnosis and treatment of the medical tuberculous patients. There are dozens of papers in the referential literature addressing the problem including all the specificities of individual regions, i. e. countries. In the countries with a high incidence and prevalence of tuberculosis in the general population, there is a high risk of infections among the health professionals, while in the countries with a low incidence of tuberculosis in the general population, the risk is practically absent. The world regions in which a higher incidence of tuberculosis is associated with the number of HIV infections (Northern and South America, Western Europe) are faced with the problem of intrahospital spreading of multiresistant tuberculosis, exposing medical professionals to a significant risk. That tuberculosis is an important and

topical issue is confirmed by a series of strict preventive measures against spreading of tuberculosis proposed in Europe by the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) in 1993, as well as by The American Association of Health and Professional Protection (OSHA) in the USA in 1993. In recent years the methods of molecular epidemiology (DNA-fingerprinting, RFLP technique) have been widely applied in the world. They may reliably verify the source of the infection, as well as further transmission chain of tuberculosis infection. A precise identification of the Mycobacterium tuberculosis strain provided the answer to the question: Does professional tuberculosis exist? The method is also of the utmost importance for tuberculosis screening in the general population, as well as for the preventive measures monitoring. Both technical and professional potentials for their application are available in our institution. This paper is intended to be an impetus to initiate the studies on the problem of professional exposure to tuberculosis in all the institutions dealing with the problem of tuberculosis, as well as to present the results, obtained, so that tuberculosis can take its proper place among the professional diseases.

Key words: tuberculosis, medical professionals

Pneumon, 1998; 36(1-4): 41- 46

Ass. dr sci. med. Vesna Škodrić, načelnik VII kliničkog odeljenja Instituta za plućne bolesti Republike Srbije, Klinički Centar Srbije, Višegradska 26/20, 11000 Beograd

UVOD

Često postoji dilema da li medicinsko osoblje koje je profesionalno izloženo tuberkulozi ima povećani rizik za oboljevanje u odnosu na opštu populaciju? Možda je upravo došao trenutak da se u svetlosti najnovijih naučnih dostignuća molekularne epidemiologije da odgovor na ovo pitanje.

Da je problem ponovo aktuelan potvrđuje veliki broj studija iz svih delova sveta, posebno u poslednjih nekoliko godina. Istovremeno Američko udruženje za profesionalnu i zdravstvenu zaštitu (OSHA), i Internacionalna Unija za borbu protiv tuberkuloze (IUATLD), oktobra 1993. godine objavljuju neophodne propise za profesionalnu zaštitu od tuberkuloze. O značaju problema nesumnjivo govori i podatak da je na Internacionalnoj konferenciji Unije za tuberkulozu u Parizu 1996. godine (Zellweger J. P.) objavljen upitnik za sprovođenje ankete u 29 evropskih zemalja s ciljem da se napravi skrining i prevencija tuberkuloze među medicinskim radnicima zaposlenim u bolnicama. Upitnik je obuhvatio niz pitanja koja su se odnosila na specifičnosti epidemioloških uslova u pojedinim geografskim regionima Evrope. U zemljama u kojima se zbog niske incidence TB ne sprovodi rutinska BCG vakcinacija i gde je autohtono stanovništvo uglavnom tuberkulin negativno skrining tuberkulinske infekcije izvodi se primenom tuberkulinskog testiranja. Tuberkulinska konverzija označava svežu infekciju bacilima tuberkuloze i predstavlja signal za otpočinjanje lečenja. U zemljama u kojima se zbog značajne prevalencije i incidence tuberkuloze rutinski primenjuje BCG vakcinacija i gde je stanovništvo uglavnom tuberkulin pozitivno - pojava aktivne

bolesti – tuberkuloze označava parametar za praćenje ove problematike.

Interesovanje za profesionalni rizik od tuberkuloze je posebno poraslo u svetu od kada je Centar za kontrolu bolesti iz Atlante-CDC (Georgia, USA) objavio 1995. godine podatak da je 9 medicinskih radnika umrlo od multirezistentne tuberkuloze.

Na poslednjoj Internacionalnoj Uniji za borbu protiv tuberkuloze (Pariz 1997. god), jedna od glavnih tema konferencije bila je: "Tuberkuloza u radnoj sredini - da li znamo veličinu problema".

Problem tuberkuloze među medicinskim osobljem može se, na osnovu mnogobrojnih objavljenih publikacija, posmatrati različito shodno prevalenciji i incidenciji pojedinih zemalja, odnosno geografskih regiona: a) zemlje sa visokom prevalencom i incidencom tuberkuloze; b) zemlje sa niskom prevalencom i incidencom i c) zemlje gde je incidenca tuberkuloze bila niska, a sada je u porastu, ali uglavnom zbog velikog broja HIV pozitivnih bolesnika.

Mnogobrojne objavljene studije u svetu (Fanning, Capewell, Riley, Sepkowitz) ukazuju da se visoka incidenca tuberkuloze u opštoj populaciji upravo proporcionalno odražava na oboljevanje među medicinskim radnicima, odnosno da u ovim sredinama postoji visok rizik od tuberkuloze za medicinsko osoblje koje leči obolele od tuberkuloze, posebno u bolničkim uslovima. Takav primer uticaja porasta incidence u opštoj populaciji i njenog direktnog odraza na oboljevanje medicinskih radnika prikazuje studija iz Italije (Morena). Naime, u periodu od 1985. do 1990. godine, incidenca tuberkuloze u opštoj populaciji je bila niska i iznosila je 5,2/100.000, ali je među medicinskim osobljem zaposlenim u bolnicama u kojima se leče oboleli od tuberkuloze bila značajno veća i iznosila 33,6/100.000. U periodu od 1991.

do 1996 godine dolazi do zabrinjavajućeg porasta tuberkuloze u opštoj populaciji, zbog velikog broja izbeglica iz Albanije, kao i HIV inficiranih i incidenca u opštoj populaciji iznosi 13,9/100.000, što se apsolutno odražava na oboljevanje među medicinskim radnicima, koje sada iznosi 57/100.000.

Studije iz naše zemlje i nekih susednih zemalja, gde je incidenca, kao i prevalenca tuberkuloze među najvišim u Evropi, doprineće boljem sagledavanju problema profesionalne izloženosti tuberkulozi.

Studija oboljevanja od tuberkuloze osoblja Specijalne bolnice "Ozren" (Ledina Lj.) u periodu 1985-1995. pokazuje da je obolelo 16 osoba, od prosečno zaposlenih oko 230. Poznato je da se u pomenutoj bolnici leče najteži slučajevi tuberkuloze, koji su nekoliko meseci, pa i godina BK pozitivni. Među obolelim radnicima je: 5 medicinskih sestara, 5 pomoćnog osoblja, 3 radnika u mikrobiološkoj laboratoriji, 1 lekar, 1 telefonista, 1 pravnik. Detaljnija analiza pokazala je da se u dve osobe radilo o recidivu plućne tuberkuloze, a u jedne osobe o bubrežnoj tuberkulozi, što bi moglo da ukaže na endogenu reaktivaciju tuberkuloze, pre nego na egzogenu. Preostalih 12 osoba (s izuzećem pravnika) imalo je svakodnevne kontakte sa bolesnicima ili njihovim izlučevinama. U ovoj grupi niko nije oboleo od rezistentne tuberkuloze. U studiji se iznosi da procenat obolelih radnika Specijalne bolnice "Ozren" iznosi 4,27, što bi izračunato na stopu od 100.000, kako se to računa u opštoj populaciji iznosilo 4270/100.000. Poređenja radi, prosečna stopa tuberkuloze u centralnoj Srbiji u pomenutom desetogodišnjem periodu iznosi 38/100.000. Očividno je da je stopa oboljevanja radnika Specijalne bolnice "Ozren" više nego desetostruko veća. U zaključku studije iznosi se zapažanje da stalna izloženost bacilima tuberkuloze olakšava razvoj aktivne tuberkuloze, a da tuberkuloza istovremeno nije priznata kao profesionalno oboljenje.

Studija iz Zagreba (Babuš), gde incidenca tuberkuloze u opštoj populaciji Hrvatske iznosi 48/100.000 i spada u red evropskih zemalja sa visokom incidencom tuberkuloze, iznosi rezultate ispitivanja tuberkuloze među medicinskim osobljem. Studija je obuhvatila dve grupe medicinskog osoblja: I) med. osoblje Klinike za plućne bolesti (tri odeljenja)-gde postoji visoka ekspozicija bacilima tuberkuloze; II) med. osoblje Interne klinike, očne, urologije, neuropsihijatrije-gde praktično nema ekspozicije bacilima tuberkuloze. Rezultati ove studije pokazuju da je incidenca oboljevanja od tuberkuloze 6-12 puta veća u I grupi (shodno pojedinim odeljenjima ove

grupe), tj. u grupi visoko eksponiranog medicinskog osoblja u odnosu na II ispitivanu grupu gde nema ekspozicije bacilima tuberkuloze.

Podaci iz Sarajeva (Abramović M.) pokazuju da je za poslednjih 10 godina obolelo 39 medicinskog osoblja od ukupnog broja 264, što bi računata prema opštoj populaciji incidenca iznosila 1477/100.000. Poređenja radi, incidenca tuberkuloze u posmatranoj opštoj populaciji iznosi oko 100/100.000. Abramović u zaključku ističe da osobe koje su u stalnom kontaktu sa bacilom tuberkuloze češće oboljevaju od tuberkuloze i postavlja pitanje ukinutog radnog staža.

Studija iz Turske (Konya), gde je tuberkuloza inače važan problem, iznosi rezultate svog ispitivanja sprovedenog u dve grupe: grupa I) klinika za plućne bolesti - gde postoji visoka ekspozicija bacilima tuberkuloze i II) druge klinike - gde postoje sporadični slučajevi tuberkuloze i praktično nema ekspozicije. U zaključku autor navodi da tuberkuloza predstavlja profesionalnu bolest među zaposlenima u klinici za plućne bolesti.

U zemljama sa niskom incidencom (incidenca ispod 10/100.000) nije zapažen povećan rizik od tuberkuloze za medicinsko osoblje - studija iz Škotske (Goldman) i iz Engleske (Riley).

Problem oboljevanja od tuberkuloze medicinskog osoblja u zemljama severne i južne Amerike, kao i nekih delova zapadne Evrope, je specifičan i uslovljen je nekim epidemiološkim parametrima. U ovim delovima sveta tuberkuloza do 1985. nije predstavljala veći problem, otuda nije postojala obavezna BCG vakcinacija, sadašnji porast tuberkuloze vezan je velikim delom za pojavu HIV infekcije i veliki broj imigranata iz zemalja u razvoju. Studije iz ovih regiona New York (Redwood), Atlanta (Kenyon), Chicago (Ridzon), Argentina (Ritacco), Švajcarska (Rudaz) ukazuju na problem intrahospitalnog širenja multirezistentne tuberkuloze među AIDS bolesnicima, ali istovremeno i na svežu tuberkulinsku konverziju među medicinskim osobljem zaposlenim u ovim bolnicama. Procenat tuberkulinske konverzije prema različitim izveštajima iznosi od 1,8-11%, a najčešće 6-8 %.

U jednom od najnovijih brojeva časopisa "Tubercle and Lung Disease", koji se izdaje se pod pokroviteljstvom Internacionalne Unije za borbu protiv tuberkuloze, Sepkovitz (Prof. Infectious Disease Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York) iznosi KONCEPT EGZOGENE REINFEKCIJE TUBERKULOZE, koji se odnosi samo na određene uslove u kojima se osoba nalazi, a to su uslovi kontinuirane i visoke ekspozicije prema bacilima tuberkuloze. Ova studija je posebno primenljiva na naše

epidemiološke uslove, jer se odnosi na tuberkulin pozitivne osobe. Ovakva ekspozicija može nastati u porodici gde postoji BK direktno pozitivna osoba ili na radnom mestu, ukoliko su to bolnice gde se leče oboleli od tuberkuloze. Shodno rezultatima sprovedene studije, Sepkovitz ističe veliki značaj egzogene reinfekcije, za koju kaže da je veoma česta u uslovima dugotrajne i intenzivne ekspozicije bacilima tuberkuloze, kao što je to slučaj pri profesionalnoj izloženosti. Ispitivanje stope morbiditeta od tuberkuloze obavljeno je na oko 6.000 medicinskih sestara, koje su već bile PPD pozitivne. Grupu A sačinjavale su med. sestre koje su bile izložene visokoj ekspoziciji i gde je stopa oboljevanja iznosila 15,1/ 100.000, dok su grupu B sačinjavale med. sestre koje su bile izložene niskoj ekspoziciji bacilima tuberkuloze i gde je stopa oboljevanja od tuberkuloze iznosila dvostruko manje nego u grupi A (7,2/100.000).

Sepkovitz u diskusiji ove studije daje vrlo značajno zapažanje da razlika između visoke i niske ekspozicije predstavlja DODATNU EKSPOZICIJU, koja je zapravo odgovorna za nastanak bolesti.

Rezultati iznetih studija su upravo i potvrdili nesporni značaj egzogene reinfekcije u patogenezi profesionalne tuberkuloze. Da li, zapravo, postoji mogućnost da se ovakvo tvrđenje i dokaže? - odgovor na ovo pitanje pokušaćemo sa damo sa aspekta MOLEKULARNE EPIDEMIOLOGIJE.

Metoda DNA fingerprinting, odnosno najčešće primenjivana RFLP (restriction fragment length polymorphism) tehnika u upotrebi je, prema dostupnoj literaturi, od 1988. godine, kada Burman i saradnici, objavljuju jednu od prvih studija rađenu u medicinskom centru u Denveru. Već 1989. godine objavljuju se studije i iz Pariza (Vincent), a praktično od 1991. godine RFLP tehnika je ušla u rutinsku praksu mnogih medicinskih centara širom sveta. Osnovna svrha primene RFLP tehnike je tipizacija soja *Mycobacterium-a tuberculosis*. Zahvaljujući ovoj mogućnosti može se tačno analizirati transmisija tuberkulozne infekcije i odrediti epidemiološki lanac infekcije. Ovo je od izuzetne važnosti kako za praćenje transmisije u bolničkim uslovima, s bolesnika na bolesnika ili s bolesnika na med. osoblje, tako i u široj populaciji. Ovom metodom je moguće praćenje efektivnosti preventivnih mera, odnosno kontrole tuberkuloze bilo u hospitalnim uslovima ili u široj populaciji. Pored svih navedenih pogodnosti, metoda je i vrlo ekonomična. Primena ove metode je upravo započeta u Institutu za plućne bolesti Srbije.

Do sada je u literaturi objavljeno na desetine, pa i stotine radova sa rezultatima primene ove tehnike. Ritacco iz Argentine analizira

intrahospitalnu epidemiju multirezistentne tuberkuloze među AIDS bolesnicima, koja se proširila na 110 obolelih i RFLP tehnikom dokazano je da se čak kod 72 bolesnika radilo o identičnom soju multirezistentnog *Mycobacterium-a tuberculosis*. Kenyon, Ridzon i Konover analiziraju nozokomijalno širenje multirezistentne TB među AIDS bolesnicima u jednoj bolnici u Čikagu u periodu od 1994. do 1995. godine. Primenom RFLP tehnike dokazano je da je od jednog TB bolesnika, koji je primljen sa normalnim radiogramom pluća, ali je analiza sputuma pokazala da je BK direktno pozitivan, tokom 7-10 nedelja obolelo pet novih slučajeva. Svi izolati *Mycobacterium-a tuberculosis* su bili identični i istovremeno rezistentni na izoniasid i rifampicin. Kao što se može primetiti, patogeneza tuberkulozne infekcije u imunodeficientnom stanju, kakav je AIDS, je izuzetno kratko trajala i posle 7-10 nedelja još pet novih bolesnika je obolelo. Radilo se o bolesnicima koji su bili u teškom stadijumu imunodefijencije (CD4 ispod 100/mm³), a verovatno bi epidemija tuberkuloze uzela još šire razmere da nisu odmah preduzete propratne preventivne mere, što je u samom početku propušteno, jer je bolesnik koji je bio izvor infekcije, imao normalan radiogram pluća. Objašnjenje, naravno, leži u činjenici da su endobronhijalni oblici tuberkuloze pluća znatno češći u ovim teškim imunodeficientnim stanjima.

Interesantna je studija iz jedne bolnice u Atlanti (Ray) u kojoj se 1991. godine odigrala epidemija tuberkuloze, da bi 1995. godine bila otkivena tri nova slučaja plućne tuberkuloze kod bolesnika koji su u vreme epidemije bili ekspanirani, i kod kojih su primenom RFLP tehnike otkriveni identični sojevi *Mycobacterium-a tuberculosis* rezistentnog na izoniazid i rifampicin.

O visokom riziku za medicinsko osoblje koje radi u ovim bolničkim centrima, govori i studija Ridzona i sar. koji iznosi podatak da je u jednoj nozokomijalnoj epidemiji multirezistentne TB u Čikagu tokom 6 meseci od 6 slučajeva obolelih AIDS bolesnika - 11% medicinskog osoblja imalo tuberkulinsku konverziju (od ukupno 67 med. osoblja - obolelo 7). Imajući u vidu, da u ovim zemljama gde nema obavezne BCG vakcinacije, ovaj podatak o svežoj tuberkulinskoj konverziji istovremeno znači signal za lečenje, nesporno je da su medicinski radnici veoma ugroženi. Upravo zbog ovako dramatične slike u pojedinim američkim bolnicama, Američko udruženje za profesionalnu zaštitu (OSHA) donelo je 1993. godine niz veoma strogih preventivnih mera pod nazivom: "Profesionalna izloženost tuberkulozi - rizik i posledice". Istovremeno Internacionalna Unija za borbu protiv tuberkuloze, februara 1994.

godine propisuje niz mera u cilju prevencije širenja tuberkuloze u bolničkim uslovima, kako sa bolesnika na bolesnika, tako i s bolesnika na medicinsko osoblje, kao i s medicinskog osoblja na bolesnika.

PREVENTIVNE MERE ZA SPREČAVANJE ŠIRENJA TUBERKULOZE U BOLNIČKIM USLOVIMA

(IUATLD, News, February 1994)

1. BRZO OTKRIVANJE OBOLELIH I OTPOČINJANJE TERAPIJE
2. IZOLACIJA BK DIREKTNO POZITIVNIH BOLESNIKA - do negativizacije sputuma
3. POSEBNE PROSTORIJE ZA ODLAGANJE BOLESNIČKOG MATERIJALA (sputuma) - ova mera se obično neadekvatno sprovodi u našoj praksi, jer se posude sa sputumima po prikupljanju iz bolesničkih soba (6h) do odnošenja u laboratoriju (8h) zadržavaju u ambulantu. Imajući u vidu izvanrednu virulenciju bacila tuberkuloze, kao i inhalacioni put infekcije, jasno je da je med. osoblje izloženo značajnoj opasnosti od inhalacije bacila, koji ne samo da se nalaze unutar posude već zasigurno i oko otvarača posude. Takođe, neophodna je primena principa trostrukog pakovanja posuda (tri omota) sa sputumima u kojima se vrši transport do laboratorije.

4. ADEKVATNA VENTILACIJA BOLESNIČKIH SOBA - otvaranjem prozora, nedozvoljena je recirkulacija prema centralnom holu. Ovo je veoma značajna mera i zato je važno da bolesničke sobe u kojima se leče oboleli od tuberkuloze imaju velike prozore, okrenute prema sunčevoj strani, jer su bacili veoma nepostojani prema sunčevoj svetlosti. Istovremeno vrata sobe prema centralnom holu moraju biti zatvorena, da se ne bi dozvolilo širenje kontaminiranog vazduha prema drugim bolesničkim sobama ili prostorijama za medicinsko osoblje.

5. PRIMENA ZAŠTITNIH FILTER MASKI SA PROPUSTLJIVOŠĆU FILTERA OD 1-5 mikrometara. Ova mera se smatra neophodnom kada bolesnici treba da idu u druge delove bolnice (Rtg kabinet i sl.). Ove maske nisu obične hirurške maske i one se ne mogu koristiti u ovu svrhu. Istovremeno preporučene filter maske su skupe i za sada ih nema na našem tržištu, tako da ovu preventivnu meru nismo u mogućnosti da sprovedemo.

6. IMUNOKOMPROMITOVANE OSOBE, BILO DA SU TO BOLESNICI ILI MEDICINSKO OSOBLJE (interkurentne infekcije, primena imunosupresivne terapije, graviditet i sl.) NE BI TREBALO DA BUDU

IZLOŽENI BACILIMA TUBERKULOZE. Ovu meru je uglavnom moguće sprovoditi kada su u pitanju bolesnici, ali kada je u pitanju medicinsko osoblje, koje je vrlo često u nekom prolaznom imunosuprimirajućem stanju (infekcije, stresovi, životne nedaće, premor, graviditet i sl.), ovu meru je teško sprovoditi. Možda je upravo to momenat kada intenzivna ekspozicija bacilima tuberkuloze slomi prirodni imunitet, koji je tada već narušen.

7. HEPA (high efficiency particulate air) filter respirator kao minimum zaštite posebno pri dijagnostičkim procedurama vezanim za kašalj, kao što je bronhoskopija. Američko udruženje za profesionalnu zaštitu (OSHA) propisuje ovaj respirator koji je maksimalno efikasan za čestice od 0,3 mikrometara, imajući u vidu da bacil tuberkuloze ima veličinu od 1-4 mikrometara. Ukoliko se radi o zemljama sa niskom rezistencijom, manjom od 4%, (u našem bolničkom materijalu 7-9%) OSHA propisuje znatno jeftinije respiratore DM (dust-mist) ili DFM (dust-fume-mist).

8. LABORATORIJE ZAHTEVAJU POSEBNU OPREMU koja se u našim uslovima ne primenjuje ni u najelementarnijim načelima, uglavnom zbog skupe opreme.

ZAKLJUČAK

U najnovijoj profesionalnoj listi oboljevanja od januara 1997. godine, kao profesionalno oboljenje priznata je samo rezistentna tuberkuloza, što nije odgovarajuće za naše epidemiološke uslove, zbog relativno niske rezistencije (7-9% u bolničkom materijalu), te je ovu listu neophodno dopuniti i tuberkulozom koja nije rezistentna.

Radi boljeg sagledavanja problema profesionalne tuberkuloze, neophodna je analiza oboljevanja od tuberkuloze radnika u svim ustanovama koje dijagnostikuju i leče obolele od tuberkuloze. Ovi rezultati imali bi za cilj adekvatan tretman profesionalne izloženosti tuberkulozi.

LITERATURA:

1. Abramović M, Kos Lj, Kovačević R. Lukač Incidenca TBC kod osoba profesionalno eksponiranih u zdravstvenim ustanovama. Pneumon, zbornik apstrakata Supplement, 19, Jugoslovenski pulmološki dani, Budva, april 1997.
2. Babus V. Tuberculosis morbidity risk in medical nurses in specialized institutions for the treatment of lung disease in Zagreb. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1(3): 254-8.

3. Boechat N, Muzzy de Souza G at all. Tuberculin conversion among health care workers in a general hospital of Rio de Jaeneiro, Brasil. Preliminary results. *Tubercle and Lung Disease* 1995; 76: suppl. 2, 51, Conference on Global Lung and Health and the 1995 Annual Meeting of the IUATLD/UICTMR, Paris, France, 1995.
4. Capewell S, Leaker AR, Leitch AG. Pulmonary tuberculosis in health service staff-is still a problem? *Tubercle* 1988; 69: 113-8.
5. Centers for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities, 1994. *MMWR* 1994; 43: 1-132.
6. Condos R, Schuger N, Lacouture R, Rom W. Tuberculosis infections among housestaff at Bellevue Hospital in an epidemic period. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 147:4, 124, Abstract 1993 International Conference, San Francisco, California, 1993.
7. Fanning A. Occupational tuberculosis risk. *Tubercle and Lung Disease* 1996, Vol.77, suppl. 2, 5, Conference on Global Lung Health and the 1996 Annual Meeting of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Paris, France, 1996.
8. Fujiki A, Ishikawa N. International training course on tuberculosis laboratory works for tuberculosis control. *Tubercle and Lung Disease*, Vol 76, Supplement 2, 53, Conference on Global Lung Health and the 1995 Annual Meeting of the IUATLD/UICTMR, Paris, France, 1995.
9. Goldner KP. Tuberculosis in hospital doctors. *Tubercle* 1988; 69, 237-240.
10. Godfray-Faussett P, Murray J, Shearer S et all. Molecular epidemiology of TB in South African Gold Mines. *Tubercle and Lung Disease*, Supplement 2, Vol.76, 50, Conference on Global Lung Health and the 1995 Annual Meeting of the IUATLD/UICTMR, Paris, France, 1995.
11. Hershfield ES. The role of tuberculosis DNA fingerprinting in delineatin of an outbreak. *Tubercle and Lung Disease*, Vol 76, Supplement 2, Conference on Global Lung Health and the 1995 Annual Meeting of the IUATLD/UICTMR, 37, Paris, France, 1995.
12. Hopewell P, Small P, Daley C, Hohn J, Moss A, Schecter G. Use of molecular epidemiology (ME) to plan end evaluate tuberculosis (TB) control. *Tubercle and Lung Disease*, Vol 76, Supplement 2, Conference on Global Lung Health and the 1995 Annual Meeting of the IUATLD/UICTMR, 47, Paris, France, 1995.
13. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Control of TB transmission in health care setting. Newsletter, february 1994, 16-20.
14. Kenyon TA, Luskin-Hawk R, Ridzon R at all. Nosocomial outbreak of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), Chicago, 1994. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 153, No 4, A 493, Abstract 1996 International Conference, New Orleans, Luisiana, 1996.
15. Ledina Lj, Miličević B, Todosijević Z. Tuberkuloza kod radnika bolnice "Ozren" u periodu 1985-1995. Zbornik radova sa XLI savetovanja pulmologa Srbije, 42-44, Brezovica, novembar 1995.
16. Markowitz SB. Epidemiology of tuberculosis among health care workers. *Occup Med* 1994; 9: 589-608.
17. Marena C, Mangiarotti P, Manara G. at all. Occupational tuberculosis infectious among health care workers. Eleven years experience in a large Univerity hospital. *The European Respiratory Journal* Vol 9, suppl. 23, Abstract ERS Annual Congress, 176s, Stockholm, Sweden, 1996.
18. Menzies D, Fanning A, Yuan L at al. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med* 1995; 332: 92-8.
19. Riley M, Loughrey CM, Wilkinson P, Patterson PP, Varghese G. Tuberculosis in health service employees in Nothern Ireland. *Respiratory Medicine* 1997; 91: 546-550.
20. Ritacco V, Reniero A, Amrogl M, Barrera L. et all. Inter-hospital spread of multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires, Argentina. *Tubercle and Lung Disease*, Vol 77, Supplement 2, 1996, Conference on Global Lung Health and the 1996 Annual Meeting of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) 64, Paris, France, 1996.
21. Sepkowitz KA. Tuberculin skin testing and the health care worker: lessons of the Profit Survey. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77: 81-5.
22. Ray S, Moore P, Sotir M, McGowan JE, Blumberg HM. Long-term impact of a nosocomial tuberculosis (TB) exposure. *Tubercle and Lung Disease*, Vol. 77, Supplement 2, 1996, Conference on Global Lung Health and the 1996 Annual Meeting of the international Unin Against Tuberculosis and Lung Diseas (IUATLD), 53, Paris, France, 1996.
23. Vincent V, Vallee E, Decre D. et all. Epidemiological study of strains involved in a nosocomial out-break of multiresistant tuberculosis, occurred in Paris in 1989-1991. *Tubercle and Lung Disease*, Vol 76, Supplement 2, Conference on Global Lung Health and the 1995 Annual Meeting of the IUATLD/UICTMR, 80, Paris, France, 1995.
24. Zellweger J.P, Wanlin M, Clancy L, Corlan E. Prevention of tuberculosis among health-care workers in European hospitals. *Tubercle and Lung Disease*, Vol. 77, Supplement 2, 1996, Conference on Global Lung Health and the 1996 Annual Meeting of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 108-109, Paris, France, 1996.
25. Škodrić V, Pešić I, Nikšić S, Videnović J. The icidenence of pulmonary tuberculosis (PTB) in hausestaff (HS) at the Institute for Pulmonary Disease and TB in Belgrade. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 153, No 4, A 134, Abstract 1996 international Conference, New Orleans, Luisiana, 1996.
26. Škodrić V, Pešić I, Đurić O. Epidemiological and clinical characteristics of tuberculosis in health care workers, 7th International Congress for Infectious Diseases, 80, Hong Kong, 1996.



TUBERKULOZA U TRUDNOĆI

TUBERCULOSIS IN PREGNANCY

Đurđica Radaković, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U trudnoći se primarna tuberkuloza izuzetno retko javlja, dok se postprimarna može ispoljiti u vidu bronhogenog, ređe hematogenog rasapa ili u vidu eksudativnog pleuritisa. Ne raspolažemo najnovijim statističkim podacima o broju trudnica obolelih od tuberkuloze, ali na osnovu dostupne dokumentacije možemo zaključiti da je taj broj znatno manji nego u vreme slabijih terapijskih mogućnosti. Kliničke i radiološke manifestacije tuberkuloze pluća kod gravidne žene su slične kao i kod negravidne. Po svojim simptomima bolest može da liči i na druga plućna oboljenja, te se dijagnoza na osnovu njih ne može postaviti. Jedna polovina do dve trećine trudnica sa tuberkulozom je asimptomatična, što ukazuje na potrebu skrininga. Sigurniji način za postavljanje dijagnoze je radiološki pregled pluća koji je za trudnicu uz zaštitu olovnom kecljom bezopasan. Terapija se sprovodi kombinacijom Izonijazida i Rifadina koji nemaju štetno dejstvo na plod. Rutinsko davanje Pirazinamida nije indikovano jer još nema sigurnih podataka o njegovoj teratogenosti i mišljenja o tome su podeljena. Etambutol i Streptomycin se ne daju zbog mogućih štetnih delovanja na plod i uključuju se samo u slučaju vitalne indikacije. U Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici preporučuje se terapija sa Izonijazidom i Rifadinom uz Bedoxin svih devet meseci uz redovne laboratorijske kontrole. Sistematsko davanje kortikosteroida nije indikovano. Uspešno lečenje tuberkuloze u graviditetu kao i teškoće pri lečenju prikazane su na karakterističnim primerima.

Ključne reči: tuberkuloza, trudnoća

SUMMARY

Primary tuberculosis can rarely be found in pregnancy, while postprimary one can appear as bronchogenic, sometimes hemathogenic spread, or like exudative pleuresy. Recent statistic data about the number of pregnant women suffering from tuberculosis are not available, but according to the studies that are available, one can conclude that their number is smaller today, comparing with the period of poorer therapeutic possibilities. Clinical and radiological manifestations of lung tuberculosis are similar in pregnant and nonpregnant women. According to the symptoms, illness can be like any other lung disease, so this symptoms are not sufficient for the diagnose. One half to two thirds of pregnant women are asymptomatic, which leads to the necessity of screening methods. Better way for making the diagnose is radiological lung examination, which is, by using the lead sheet, quite safe for the pregnant woman. Combination of Isoniazid and Rifampycin is used for the treatment, as those drugs do not have bedside effects on the fetus. Pyrazinamid is not prescribed routinely, because data about its teratogenic effects are still contradictory. Ethambutol and Streptomycin are not used in the treatment because of their bedside effects, and are prescribed only in vital indications. The recommendations for treatment in Institute for lung diseases in Sremska Kamenica are: Isoniazid and

Rifampycin, together with B vitamin in duration of 9 months, with periodical laboratory analyses. Usage of systemic corticosteroids is contraindicated. Successful treatment of tuberculosis in pregnant women as well as difficulties connected with it are shown through a few examples.

Key words: tuberculosis, pregnancy

Pneumon, 1998; 36 (1-4): 47-51

*Dr Đurđica Radaković, šef odseka Odeljenja za tuberkulozu Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Tuberkuloza, bolest koja se ponovo vraća, je svetski zdravstveni problem. U razvijenim zemljama je tome razlog AIDS, a u nerazvijenim nepovoljni uslovi života. Oba ova razloga, delujući na imunitet, povećavaju rizik od oboljevanja. Ranije se mislilo da trudnoća sama po sebi smanjuje imunitet, no novija saznanja ukazuju da je u tom stanju imunitet izmenjen, čime se objašnjava sklonost ka infekcijama. I pored proširenosti znanja o patofiziologiji, patohistologiji, i bakteriologiji čini nam se da znanje o imunološkim činiocima u ovom slučaju zaostaje. Tuberkuloza među trudnicama raste u sredinama sa tuberkulozom i zbog HIV infekcije.

Primarna tuberkuloza u trudnoći je retka, a postprimarna se ispoljava kao bronhogena, retko hematogena i u vidu eksudativnog pleuritisa(1).

Učestalost

Ne raspolazemo sa najnovijim statističkim podacima o broju trudnica obolelih od tuberkuloze, ali na osnovu dostupne dokumentacije možemo zaključiti da je taj broj znatno manji nego iz vremena kada su terapijske mogućnosti bile slabe. Pedesetih godina ovog veka od tuberkuloze pluća su obolevale žene mlađe životne dobi tj. u reproduktivnom periodu i samim tim je bio i veći broj trudnica među njima. U toku 1995. godine od tuberkuloze pluća u Vojvodini su lečene ženske osobe u najvećem procentu iznad 40 godina starosti, a to znači u nereproduktivnom periodu.

I pored niza radova o tuberkulozi u trudnoći, naučni dokazi su nedovoljni, a i mišljenja lekara su različita i mogu ići iz jedne krajnosti u drugu. Joun-g-ovo tvrđenje: " Devojka obolela od tuberkuloze ne treba da se uda, udata da ne zatrudni, ako je trudna da ne rodi, a ako rodi da ne doji " imala je dugo pristalice. Uvođenjem efikasne antituberkulotske terapije mnogi su usvojili mišljenje da tuberkuloza i trudnoća nisu inkompatibilne. Pored striktnih medicinskih gledišta u tom problemu dolaze do izražaja i lične

želje, razni tabui, ranije čak i verske dogme, a i danas još i socijalno-ekonomski činioci(2).

Dijagnoza

Kliničke i radiološke manifestacije tuberkuloze pluća kod gravidne žene su slične kao kod negravidne. Po simptomima može da liči i na druge plućne bolesti, te se dijagnoza na osnovu njih ne može postaviti. Jedna polovina do dve trećine trudnica sa tuberkulozom je asimptomatična što ukazuje na potrebu skrininga. Sigurniji način za postavljanje dijagnoze je RTG pregled pluća koji je za trudnicu uz zaštitu sa olovnom kecljom bezopazan.

Rendgenološke promene mogu biti različite, jednostrane, obostrane, difuzne, sa i bez kaverne ili u vidu pleuralnog izliva.

Najsigurniji način potvrde bolesti je mikrobiološki pregled i nalaz bacila tuberkuloze u iskašljanom sadržaju ili mikroskopskim pregledom isečka obolelog tkiva. Bronhoskopija, ako je indikovana radi se u lokalnoj anesteziji.

Lečenje

Tuberkuloza pluća nije danas indikacija za prekid trudnoće, sem u teškim oblicima kada je život žene ugrožen, ali graviditet treba izbegavati za vreme terapije. Kako su rezultati lečenja uglavnom dobri, indikacija za arteficialni pobačaj zbog aktivne tuberkuloze pluća su vrlo sužene.

Kada se postavi dijagnoza tuberkuloze pluća kod trudnica lečenje se sprovodi iz vitalnih indikacija, za antituberkulotike nema kontraindikacija, a režim terapije je isti kao za negravidne. Krajnje je besmisleno da se čeka da se trudnoća završi, pa da se počne sa lečenjem.

Trudnu ženu sa aktivnom plućnom tuberkulozom treba smestiti u bolnicu. Hospitalizacija omogućuje da se bolesnica pravilno odnosi prema bolesti, kao i da se izoluje, da bi se zaštitila njena porodica od infekcije(3). Terapija se sprovodi kombinacijom Izonijazida i Rifampicina koji nemaju štetno dejstvo na plod. Rutinsko davanje Pirazinamida nije indikovano jer još nema sigurnih podataka o njegovoj teratogenosti a mišljenja o tome su podeljena. Naše mišljenje je - ne davati ga. Etambutol i

Streptomycin se ne daju jer su škodljivi za fetus (Streptomycin može dovesti do kongenitalne gluvoće), u terapiju se uključuju samo u slučaju vitalne ugroženosti bolesnice. Izonijazid, Rifampicin i Etambutol prolaze kroz placentu i nije dokazano da su teratogeni. Uz Izonijazid uvek davati i Piridoxin te time izbeći izvestan rizik od lezije nervnog sistema fetusa. Etionamid i Protionamid su teratogeni i ne daju se. Slično dejstvo kao Streptomycin ispoljavaju Kapreomicin, Kanamicin i Viomicin i danas se ne primenjuju u lečenju tuberkuloze.

Američno-britanska asocijacija za lečenje tuberkuloze trudnica preporučuje terapiju u trajanju od 6 meseci, i to 2 meseca sa INH, RFD, i EMB, i četiri meseca INH + RFD, eventualno i EMB. U Institutu za plućne bolesti Sremska Kamenica, se preporučuje terapija sa INH + RFD uz Bedoksin 9 meseci uz redovne kontrole hepatograma, transaminaza, KKS (u početku lečenja na dve nedelje a kasnije jednom mesečno). Sistemsko davanje kortikosteroida nije indikovano (zbog štetnosti na plod).

Porodaj bolesnice treba obaviti u visoko specijalizovanoj ustanovi. Žene kod kojih je tuberkuloza u početnom stadijumu imaju normalan porodaj. Kod onih gde je plućno oboljenje poodmaklo za vreme porođaja i neposredno nakon njega često se javlja dispneja, kašalj i hemoptizije. Ako porodaj traje duže, može se razviti u plućni edem. U babinju je česta pojava febrilnosti, ponekad se razvija i milijarna tuberkuloza koja može da ličiti na puerperalnu sepsu. Carski rez treba uraditi samo ako postoje akušerske indikacije.

Kako tuberkuloza majke deluje na plod?

Plod ugrožavaju hipoksemija i hematogena diseminacija. Tuberkuloza se može preneti sa majke na fetus prenatalno (kongenitalna tuberkuloza) ili na novorođenče postnatalno. Kongenitalna tuberkuloza je veoma retka i može nastati bilo hematogenom diseminacijom transplacentarno, ili aspiracijom ili gutanjem zaraženog materijala intrauterino. Sporno je da li se tuberkuloza prenosi na dete in utero, većina autora smatra da je to retka pojava. Ima činjenica koje ukazuju da kod obolelih od primarne tuberkuloze u toku trudnoće postoji opasnost od infekcije posteljice zbog hematogene diseminacije koja postoji za vreme razvoja primarnog kompleksa.

Postnatalna infekcija može da nastane inhalacijom uzročnika ili gutanjem zaraženog mleka, ukoliko kod majke postoji nelečena plućna tuberkuloza. Često je razlikovanje ova

dva entiteta novorođenčadi veoma teško. Bolest se ispoljava već u prvim nedeljama života sa nespecifičnim simptomima kao što su respiratorni distres, groznica, slab apetit i loše napredovanje novorođenčeta, hepato-splenomegalija i limfadenopatija. Tuberkulinska proba je retko pozitivna, dok blagovremeno lečenje dovodi do veoma dobrih rezultata.

Posle porođaja, ako je majka BK pozitivna dete se odmah odvaja, vraća se majci kada se stanje majke poboljša i isključi mogućnost prenošenja infekcije na dete.

Ako je postignuta konverzija sputuma majka može da doji dete. Zbog niske koncentracije antituberkulotika u mleku dojilje ne stvara se toksičnost kod odojčeta i dojenje ne treba prekidati. Podrazumeva se da lekovi u majčinom mleku nisu efikasni za terapiju oboljenja ili preventivnu terapiju kod odojčeta.

Ako ja majka imala milijarnu tuberkulozu, dete se po rođenju odvaja od majke, radi mu se tuberkulinska proba i RTG pluća i ako to zahteva terapiju ista se sprovodi 12 meseci. Ako se infekcija ne potvrdi dete se vakciniše.

Najbolji rezultati lečenja trudnice obolele od tuberkuloze pluća se postižu zajedničkim radom pulmologa, ginekologa i pedijatra.

Šta žena sa tuberkulozom pluća treba da zna?

Mada neke tuberkulozne žene prolaze kroz trudnoću i porodaj bez pogoršanja bolesti, do pogoršanja procesa može doći kasnije. Svaka promena nastala usled samog porođaja, dolazi do izražaja u roku od 3 meseca posle porođaja. Promene se ne mogu pripisati trudnoći ili porođaju. Takva pogoršanja najverovatnije nastaju zbog toga što je bolesnica preterano zauzeta kućnim poslovima i brigom oko novorođenčeta, te ne vodi računa o odmoru i ishrani(4).

Žene sa starim, izlečenim tuberkuloznim promenama, mogu slobodno rađati, ali pre odluke o trudnoći treba da se podvrgnu detaljnom pregledu pulmološkom pregledu. Ženama sa aktivnom tuberkulozom pluća treba savetovati odlaganje trudnoće bar dve godine po izlečenju procesa.

Prikaz slučajeva

Uspešno lečenje tuberkuloze u graviditetu kao i teškoće koje se pri tome javljaju prikazane su na nekoliko karakterističnih primera.

Prvi slučaj je bolesnica sa obostranom kavernoznom tuberkulozom pluća povoljnog toka trudnoće i lečenja.

Bolesnica, starosti 30 godina, po zanimanju ekonomista, primljena je na bolničko lečenje u trećem mesecu trudnoće zbog obostranih plućnih promena otkrivenih povodom dvomesečnog kašlja, malaksalosti, a kasnije i promuklosti. Tegobama u početku nije pridavala značaj, pošto je kao povod ginekološkom krvarenju dijagnostikovana dugo čekana i željena trudnoća, (lečena duže vreme od steriliteta).

Pri prijemu je bleđa, malaksala, dehidrirana, subfebrilna, umereno dispnoična, odaje utisak teškog bolesnika. Rendgenološki status pluća pokazuje levu retroklavikularno kavernu debljih zidova promera 3x2cm sa diseminacijama u celoj levoj gornjoj polovini. Desno parahilarno sve do lateralnog zida veća infiltrativna senka nepravilnog oblika sa znacima raspada. Infraklavikularno desno kaverna promera 3x1cm. Parakardijalno desno manje mrljaste senke. Sedimentacija veoma ubrzana, u krvnoj slici anemija. Direktnom baciloskopijom sputum je BK pozitivan. Zbog raširenosti procesa, teškog opšteg stanja i potrebe za kompletnim antituberkulotskim tretmanom nakon konsultacije ginekologa, farmakologa i pulmološkog konzilijuma, indikovano je prekid trudnoće koji je bolesnica odbila, te je iz vitalnih indikacija započeto lečenje trojnom ATL u kombinaciji INH+RFD+EMB, uz infuzije fiziološkog rastvora, vitamina, preparata gvožđa. U toku hospitalizacije su istekle BK pozitivne kulture sputuma očuvane senzitivnosti na sve ATL. Pri primenjenoj terapiji gube se subjektivne tegobe, poboljšava opšte stanje, postiže negativizacija sputuma. Pod kontrolom Dispenzera za plućne bolesti sprovedeno je dalje ambulantno lečenje uz redovne kontrole ginekologa. Porođaj je protekao uredno, rođeno je zdravo dete. Kontrolni radiogram toraksa porodilje je pokazivao zadovoljavajuću regresiju plućnih promena.

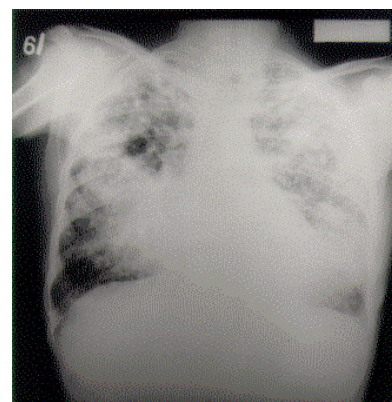
Drugi slučaj je bolesnica sa obostranom, masivnom tuberkulozom pluća kod koje je iz vitalnih indikacija izvršen arterijalni prekid trudnoće.

Dvadeset sedmogodišnja, socijalno ugrožena bolesnica, po drugi put je hospitalizovana u Institutu. Tri godine ranije je urađena urgentna traheostomija u VIII mesecu trudnoće. Patohistološki nalaz biopsije laringsa ukazao je na hronični granulomatozni hipertrofični laringitis. Tada je dijagnostikovana i plućna

tuberkuloza senzitivna na sve antituberkulotike i započeta je četvorna AT terapija, međutim pacijentkinja je bolničko lečenje veoma brzo samovoljno prekinula. Šest meseci pre sadašnjeg prijema dolazi do pogoršanja opšteg stanja sa naročito izraženim dispnoičnim tegobama.

Pri prijemu je u teškom opštem stanju sa simptomima otežanog disanja, malaksalosti, inapetencije i mršavljenja. U drugom je lunarnom mesecu trudnoće. Na radiogramu grudnog koša vide se obostrano, difuzne, mrljaste, delimično konfluentne infiltrativne promene sa brojnim kavernoznim šupljinama različitog prečnika, najviše prisutne u gornjim partijama pluća (slika 1). U krvnoj slici je prisutna leukocitoza i anemija, u biohemijskom statusu porast transaminaza. Ehokardiografski je dokazana insuficijencija mitralne valvule i dilatativna miokardiopatija, što je zahtevalo odgovarajuću kardiološku terapiju. Direktnom baciloskopijom sputum je bio BK pozitivan te je odmah započeta trojna AT terapija (INH+RFD+PZA) uz bronhodilatatore. Iz vitalnih indikacija izvršen je arteficialni abortus posle čega su u terapiju dodati Steptomycin i Etambutol. Ubrzo posle toga, bolesnica je, nepromenjenog opšteg stanja, samovoljno napustila bolnicu

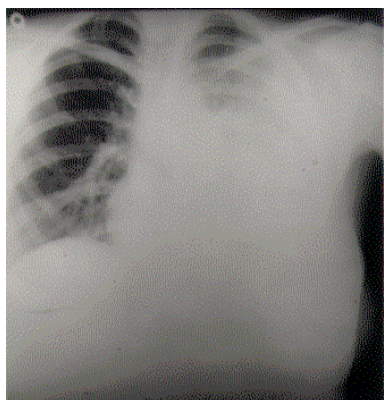
Treći slučaj je tuberkulozni pleuritis gravidne



Slika 1.

žene sa povoljnim ishodom lečenja.

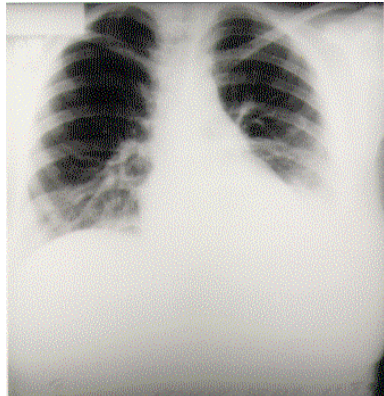
Dvadeset devetogodišnja bolesnica u V mesecu trudnoće, hospitalizovana je zbog izliva u pleuralnom prostoru levo, a sa tegobama u vidu probadajućih bolova u grudima levo, koji su se pojačavali pri dubljem udahu i kašlju, a javili su se mesec dana pre prijema. Neposredno pre upućivanja u bolnicu ispoljava se otežano disanje, nadražajni kašalj i povišena telesna temperatura.



Slika 2.

Pri prijemu je malaksala, dispnoična pri najmanjem naporu, nadražajno kašlje, febricira, odaje utisak srednje teškog bolesnika. Rendgenološki status pluća pokazuje homogeno zasenčenje levog hemitoraksa po tipu pleuralnog izliva do visine prednjeg okrajka III rebra (slika 2). Sedimentacija je višestruko ubrzana, dok su ostali laboratorijski parametri u granicama referentnih vrednosti.

U gasnoj analizi je prisutna laka hipoksija. Ginekološkim pregledom je utvrđeno da se radi o normalnoj trudnoći, gestacijske starosti 25 nedelja. Pleuralnom punkcijom je dobijen slamno



Slika 3.

žuti izliv koji biohemijski odgovara eksudatu, a citološki limfocitnom tipu izliva. Započeto je lečenje antibioticima prilagođeno postojećoj trudnoći, ali se opšte stanje ne menja, subjektivne tegobe perzistiraju, dok je pleuralni izliv u porastu. S obzirom na ograničenost dijagnostike zbog trudnoće, odlučujemo se za uvođenje AT terapije u kombinaciji INH+RFD. Na primenjenu AT terapiju gube se subjektivne tegobe, poboljšava opšte stanje i gasna razmena, normalizuje sedimentacija, a na kontrolnom radiogramu se uočava zadovoljavajuća regresija izliva uz zaostajanje lako elevirane leve hemidijafragme zbog lateralne bazalne pleuralne

adhezije (slika 3). U dobrom opštem stanju bolesnica se otpušta na dalje ambulantno lečenje.

LITERATURA

1. Davies P.D.O. Clinical tuberculosis, Chapman and Hall, Liverpoole, 1994.
2. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organisation. *Tubercle*. 1991, 72:1-6.
3. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc*. 1990, 65:2-20.
4. Murray J. The white plaque; down and out or up and coming? *Am Rev Resp Dis*. 1989, 140:1788-95.



NEKI ASPEKTI DVA BITNA POREMEĆAJA VENTILACIJE PLUĆA: HIPER I HIPOVENTILACIJSKI SINDROM

SOME ASPECTS OF TWO MAIN DISORDER OF PULMONARY VENTILATION: HYPER AND HYPOVENTILATION SYNDROMA

Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Poremećaji ventilacije pluća pri normalnim torakopulmonalnim strukturama i normalnom sastavu atmosferskog vazduha su retki. Napominjemo da je ipak najčešće poremećena ta prva funkcija pluća, tj. ventilacija i distribucija. Budući da je konduktivni sistem od svoje spoljašnje sredine u svom početnom delu uzan, naročito u svojim pojedinim delovima, a s druge strane najviše je izložen štetnim uticajima iz spoljašnje sredine, to je lako razumljivo da su poremećaji kondukcije vazduha česti. Namera nam je da podsetimo na dva bitna poremećaja, koja se evidentiraju već pri kliničkom pregledu; a to su hiper- i hipoventilacijski sindrom.

Ključne reči: ventilacija pluća, distribucija vazduha, hiper- i hipoventilacijski sindrom

SUMMARY

With normal thoracopulmonary structures and a normal composition of the atmospheric air, ventilation pulmonary disorders rarely develop. Nevertheless, this primary function of the lungs, i.e. ventilation and air distribution, is most frequently affected. Since the conductive system is narrow in its initial part, as well as in some other regions in particular and largely exposed to harmful environmental factors, it is quite clear why conduction disorders frequently develop. These theoretic speculations of ours are concerned with the two remarkable disorders that are usually registered as early as a clinical examination is performed, i.e. the hyper- and hypoventilation syndrome.

Key words: pulmonary ventilation, air distribution, hyper- and hypo-ventilation syndrome

Pneumon, 1998; 36 (1-4):53-56

*Prof. sci. med. dr Slavica Obradović-Anđelić, Načelnik Odeljenja za opštu pulmologiju, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Respiratorni sistem predstavlja morfološku, funkcionalnu i kliničku celinu. Intaktna funkcija ovog sistema omogućava pravovremeno snabdevanje svih tkiva i ćelija kiseonikom prema aktuelnim potrebama organizma. Svaki poremećaj

u ovom sistemu dovodi do poremećaja stanja i funkcije celog organizma, a u najtežoj konsekvenciji i do smrti. Usled složenosti anatomske građe organskih sistema i samog procesa respiracije, jedinstveni zadatak gasne

razmene se obavlja u više parcijalnih podfunkcija.

U funkciji pluća se razlikuju sledeći procesi:

1. ventilacija s distribucijom,
2. difuzija i
3. perfuzija.

Prva parcijalna funkcija je ventilacija alveolarnog prostora i distribucija vazduha preko konduktivnog sistema na veliki broj sićušnih alveola.

Druga parcijalna funkcija je difuzija gasova preko tzv. alveolokapilarne membrane koja razdvaja gasnu fazu od tekuće.

Treća parcijalna funkcija je perfuzija plućnih kapilara koja mora da na adekvatan način i u proporciji s ventilacijom obezbedi dalji transport kiseonika iz pluća.

Svaka od tih parcijalnih funkcija može biti poremećena, s dalekosežnim posledicama za proces disanja, pa time i za ceo organizam. Najčešće je poremećena prva parcijalna funkcija, tj. ventilacija i distribucija.

Pri tome, neophodno je napomenuti, da pri normalnim torakopulmonalnim strukturama i normalnom atmosferskom vazduhu, poremećaji ventilacije pluća su retki. Registruju se pri kliničkom pregledu (poremećeni ritam i dubina disanja), a otkrivaju se utvrđivanjem poremećaja koji pri tome nastaju. Klinički ih delimo u dve grupe:

- poremećaji s nedovoljnom ventilacijom (hipoventilacijski sindrom)
- poremećaji s prekomernom ventilacijom (hiperventilacijski sindrom)

HIPOVENTILACIJSKI SINDROM

Definicija. Hipoventilacija (hiperkapnija) označava povišen parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi iznad gornje normalne granice od 45 mmHg (6,0 kPa), a klinički je značajan hipoventilacijski sindrom kad je PaCO_2 između 50 i 80 mmHg (6,7 i 10,7 kPa).

Etiologija. Hipoventilacija može nastati akutno (npr. u ARDS-u). Češća je hronična i javlja se tokom hroničnih plućnih bolesti kao što su hronični bronhitis, emfizem i intersticijske bolesti pluća, zatim oštećenja koštanog zglobnog aparata (kifoskolioza, m. Bechterew) ili u bolestima s poremećajem respiracijske kontrole kod kojih su disajni putevi i pluća ineaktivni. Naime, u kontroli disanja učestvuju brojne strukture do viših centara u mozgu i leđnoj moždini, zatim perifernih receptora u karotidnim telašcima te živcima i mišićima pluća, dijafragme i torakalnog zida. Poremećaji na svim nivoima mogu dovesti do alveolarne hipoventilacije. Hipoventilacijski

sindrom (alveolarna hipoventilacija) nastaje često zbog hroničnih plućnih bolesti.

Od idiopatskih bolesti s poremećajem ventilacije pluća najčešće nastaje hipoventilacija kao sindrom apneje pri spavanju (od eng. Sleep Apnea Syndrome), hipoventilacije u debelih osoba (Syndrome Pickwick) i primarna alveolarna hipoventilacija(1).

Sindrom apneje pri spavanju (SAS)

Definicija. Sindrom apneje pri spavanju je povremeni prestanak disanja tokom spavanja u trajanju više od 10 sekundi. U većine bolesnika apneja traje 20-30 sekundi, a u nekih čak 2-3 minute. Težina sindroma izražava se indeksom sindroma apneje u spavanju koji znači broj epizoda apneje na sat, za vreme spavanja(2).

Patološki je indeks veći od 10 na sat. Tokom noćnog spavanja može nastati više od 30 apnoičnih napada. Nakon apneje nastaje asfiksija, pa naglo buđenje i ponovno normalan ritam disanja.

Epidemiologija. Sindrom je mnogo češći kod muškaraca (90%); a 1-4% muškaraca starijih od 40 godina boluje od sindroma apneje u spavanju. Češće se javlja ujutru (obično između 4 i 6 sati).

Etiologija. Ovaj sindrom može nastati s opstrukcijom gornjih disajnih puteva i bez nje.

a) **SAS sa opstrukcijom gornjih disajnih puteva (više od 90%)** Mehanična opstrukcija gornjih disajnih puteva obično na nivou orofaringsa, uzrokovana je povlačenjem jezika prema natrag u inspirijum. Nastaje kao posledica hipotonije mišića orofaringsa tokom spavanja, posebno muskulusa genioglossusa i palatalnih mišića. Alkohol je često dodatni činiac. Aktivnost disajnih mišića i pokreta disanja ostaje. Činioci koji pogoduju nastanku ovog sindroma jesu: povećanje adenoida i tonzila, devijacija nosnog septuma, makroglosija i retrognacija.

b) **SAS bez opstrukcije gornjih disajnih puteva (manje od 10%).** Nastaje usled hipoksije mozga zbog neadekvatne ventilacije (alveolarna hipoventilacija kod hroničnih plućnih bolesti, neuromuskularnih bolesti i bolesti koštanog sastava).

Patogeneza. Nakon kolapsa gornjih disajnih puteva sledi niz događanja kao što su apneja, bradikardija, PaO_2 pada, PaCO_2 raste, pojačava se disajni rad, reakcija buđenja, otvaranje gornjih disajnih puteva uz glasno hrkanje i reaktivna hiperventilacija s tahikardijom. Učestalo buđenje dovodi do ponovljenih prekida spavanja i pospanosti tokom dana i samim tim do povećanog rizika nesreća. Učestale apneje u snu uzrokuju hipoksemiju, zatim hiperkapniju, reaktivnu arterijsku i pulmonalnu hipertenziju. Sve to dovodi do tahikardije i smetnji srčanog ritma tokom noći

pre spavanja.

Klinička slika. Postoje tri vodeća simptoma. Patološka pospanost tokom dana obično je vodeći simptom koji bolesnika dovodi lekaru. Ekstremna pospanost bolesnika ometa u svakodnevnom životu, posebno pri vožnji automobila i na radnom mestu. Glavni uzrok dnevne pospanosti je loš kvalitet noćnog sna zbog smanjenja dubokog sna noću. Značajnu ulogu ima noćna hipoksemija i hiperkapnia - hrkanje. Svi bolesnici koji boluju od SAS-a hrču tokom spavanja, i to vrlo glasno, intenziteta i preko 70 dB. Hrkanje nastaje usled treperenja uvule i mekog nepca u inspiratornoj fazi ventilacije. Obično se dobijaju podaci heteroanamnezom. Faktori rizika za hrkanje su pušenje, muški pol, starost preko 40 g. i alkoholizam. Jedan broj bolesnika sa SAS-om je gojazan, ali oko 30% je normalne težine. Od daljih simptoma postoji smanjenje koncentracije, sniženje intelektualnih sposobnosti, promena ličnosti (sklonost depresijama), jutarnja suvoća usta i glavobolja te smetnje potencije. Jutarnja glavobolja obično spontano prestaje 2-3 sata nakon ustajanja. Globalna respiracijska insuficijencija dovodi do plućne hipertenzije, poliglobulije, plućnog srca i njihovih simptoma. Kod ovih bolesnika povećan je rizik od srčanog infarkta i cerebralnog infarkta.

Dijagnoza. U postavljanju dijagnoze značajna je anamneza. Pri tome, svakako treba pitati o eventualnim operativnim zahvatima vilice, nepca, zatim povrede baze lobanje i epilepsije. Pri kliničkom pregledu treba posebno paziti na regionalne odnose u području traheje, ždrela, vilice te mekog nepca. Treba obratiti pažnju na način govora, disanje i akt gutanja. Funkcionalna obrada pluća (krivulja protok-volumen) pokazuje u velikog broja bolesnika fenomen tzv. "testere", tj. masu incizura na krivulji koje su posledica flotarivanja orofaringealnih struktura. Dugotrajnim registrovanjem i praćenjem frekvence i šumova disanja, EKG, transkutanog merenja, PaO₂ moguće je otkriti kardiopulmonalne poremećaje koji nastaju pri SAS-u. Potvrda SAS-a najegzaktnija je poligrafskim merenjima, ali je postupak skup i treba ga primeniti na selekcionom uzorku.

Lečenje. Konzervativno lečenje obuhvata: lečenje predisponirajućih činilaca kao što su debljina, devijacija nosnog septuma; spavanje u pravilnom ritmu, trajanju i bočnom položaju, izbegavanje alkohola, nikotina i lekova koji pojačavaju apneju (sedativi, sredstva za spavanje i betablokatori). U teškim oblicima pomaže kontinuirana noćna oksigenoterapija. Terapiju treba dugotrajno sprovoditi.

Proгноza. Indeks apneje manji od 20/sat nema

povećani mortalitet, a onaj veći od 20/sat ima kod nelečenih bolesnika osmogodišnju stopu mortaliteta od oko 40%. Oksigenoterapija noću smanjuje stopu mortaliteta(3).

Sindrom hipoventilacije kod debelih osoba

Definicija. Pod ovim sindromom podrazumeva se skup simptoma kardiopulmonalne insuficijencije kod debelih osoba. U praksi se često upotrebljava naziv Pickwickov sindrom po delu "The Posthumous Papers of Pickwick Club" Ch. Dickens, u kojem je opisao osnovne simptome ovog stanja kod jednog mladića (debljinu, dispneju i somnolentnost).

Sindrom se pojavljuje kod vrlo debelih osoba (obično više od 150 kg). Od njega oboljevaju pretežno muškarci srednjih godina, ređe žene i deca(4).

Etiologija. Smatra se da je debljina s masnom infiltracijom respiracijskih mišića, osobito dijafragme (koja obavlja 2/3 ukupnog respiracijskog rada) uzrok nastanka ovog sindroma, pa nastaje smanjenje rastegljivosti grudnog koša i trbuha, što povećava disajni rad. Neki autori su mišljenja da je smanjena centralna osetljivost na normalne podražaje i da je to razlog nastanka hronične alveolarne hipoventilacije.

Patofiziologija. Glavni mehanički poremećaji respiratornog sistema u tzv. Pickwick-Sindromu su sledeći: smanjen statistički komplajans grudnog koša, povećana potrošnja kiseonika i povećana produkcija ugljen-dioksida zbog povećane telesne mase. Disajna muskulatura mora da kompenzuje ove poremećaje pojačanim radom, ali se to ne može uvek postići zbog masne infiltracije miofibrila koja umanjuje kontraktilnu snagu mišića. Tipične ventilacijske promene koje karakterišu ovaj sindrom su sledeće: smanjeni forsirani ekspirijumski vitalni kapacitet kod funkcionalnog rezidualnog volumena, kao i izrazito smanjen rezervni volumen. Ove su promene veoma izražene kada su pacijenti u ležećem položaju. Plućne baze su tada slabo ventilisane, a perfuzija je tu najjača, te se time značajno remeti V/Q odnos. Pretpostavlja se da se ovim poremećajima pridružuje i slabija aktivnost disajnih centara.

Klinička slika. Kliničkom slikom dominira ekstremna debljina, cijanoza, gušenje, somnolencija i glavobolja. Ponekad se ovi bolesnici jedva održavaju budnima da bi obavili svoje fiziološke potrebe a čim sednu, zaspu.

Dijagnostički postupak. Klinički nalaz pluća je obično normalan. Radiološka slika pokazuje podignutu i slabije pomičnu dijafragmu. Spirometrijski nalaz upućuje na restriktivni poremećaj ventilacije i opstruktivne promene malih disajnih puteva. U gasnoj analizi arterijske

krvi postoji hipoksemija i hiperkapnija, posebno tokom spavanja. Povećan je broj eritrocita. U EKG nalazu postoje znaci plućne hipertenzije i hroničnog plućnog srca.

Lečenje. Najvažnije je mršavljenje. Inače, prognoza bolesti je loša.

Primarna alveolarna hipoventilacija

Primarna alveolarna hipoventilacija je poremećaj nepoznatog uzroka, obeležen hroničnom hipoksemijom i hiperkapnijom, te odsutnošću neke neuromuskularne bolesti oštećenja mehanike disanja. Kod ovih bolesnika smanjena je osetljivost centralnih hemoreceptora na porast CO_2 u krvi. Retka je bolest; a pojavljuje se u svim dobnim grupama, ali je najčešća kod muškaraca od 20 do 50 godina. Poremećaj počinje vrlo polako i često se prvi put manifestuje teškom respiratornom depresijom nakon uobičajene doze sedativa ili tokom opšte anestezije. Napredovanjem hipoventilacije pridružuje se umor, pospanost tokom dana, jutarnja glavobolja, cijanoza, policitemija, plućna hipertenzija i hronično plućno srce. Za vreme sna česte su epizode centralne hipopneje ili apneje.

Neki bolesnici dobro reaguju na respiratorne stimulanse i udisanje kiseonika. Kod većine je neophodna asistirana ventilacija. Dugotrajni odlični rezultati postižu se električnim stimulisanjem n.phrenicusa(5).

HIPERVENTILACIJSKI SINDROM

Definicija. Hiperventilacija (hipokapnija) označava snižen parcijalni pritisak ugljen dioksida u arterijskoj krvi, ispod normalne granice od 35 mm Hg (4,6 kPa).

Etiologija. Najčešći uzroci ovog stanja su: - hipoksemija (na visinama), plućne bolesti, kardiovaskularne bolesti, metabolički poremećaji, hepatalna insuficijencija, neurološki poremećaji, tumori, lekovi, i dr.

Patofiziologija. Tokom hiperventilacije nastaje hipokapnija, pH krvi raste, uz istovremeno normalne koncentracije HCO_3^- (respiratorne alkalozu). Ona se kompenzuje sniženjem koncentracije HCO_3^- , kako bi se održao normalan odnos HCO_3^- i CO_2 .

Klinička slika. U hiperventilaciji smanjuje se protok krvi kroz mozak, zbog vazokonstrikcije moždanih krvnih žila pa nastaju glavobolja, vrtoglavica, umor i razdražljivost. Zbog povećane razdražljivosti živaca i mišića zbog hipokapnije nastaju parestezije, ukočenost, bol i grčevi mišića (tetanički grčevi i konvulzije). To se pripisuje sniženim koncentracijama Ca^{++} u plazmi (u alkalozu se povećava kapacitet proteina plazme za vezivanje Ca^{++}). Od respiratornih simptoma

bolesnici se žale na nedostatak vazduha. Javlja se i tahikardija. Zbog hiperventilacije bolesnik guta veliki višak vazduha (aerofagija) s posledičnim grčevima u trbuhu(6,7).

Dijagnostički postupak. Za vreme spavanja treba meriti ventilaciju i PaCO_2 transkutanom putem. U budnom stanju određuje se koncentracija respiratornih gasova u arterijskoj krvi.

Lečenje. Leči se uzročna bolest koja je dovela do hiperventilacije. U nekim stanjima, osobito u značajnoj cerebralnoj vazokonstrikciji tetaniji, parestezijama i poremećajima ritma srca, korisno je udisanje 5%-tnog CO_2 . U psihogenim oblicima hiperventilacije mora intervenisati psihijatar.

LITERATURA

1. Fraser and Parè. Diagnosis of Diseases of the Chest W. B. Saunders and Comp. Philadelphia-London-Toronto.
2. Hudgel DW, Cherniack NS Sleep and Breathing. U: Fishman AP ur Update; Pulmonary Diseases and Disorders 3 izd. New York, McGraw – Hill, 1992.
3. Fujita S. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Pathophysiology, upper airway evaluation and surgical treatment Ear Nose Throat J 1993; 72:77.
4. Rochester DF, Enson Y, Current Concepts in the Pathogenesis of the Obesity Hypoventilation Syndrome. Mechanical and Circulatory Factors. Am J Med 1974, 15:117-123.
5. Sadoul P. Difficulté's Du Traitement Hypoventilations Alveolaire. Bull Europ Physiopath Resp 1979, 15:249-63.
6. Bradley TD ur. Breathing Disorders In Sleep. Clin Chest Med 1992; 13:383.
7. Mijatović M. Doprinos izučavanju i suzbijanju pogoršanja hiperkapnije u toku intenzivnog lečenja akutizacije hronične plućne insuficijencije. Doktorska disertacija, Novi Sad, 1985.



MEHANIZMI BRONHIJALNE HIPERREAKTIVNOSTI

BRONCHIAL HYPERREACTIVITY MECHANISM

Evica Budišin, Slavica Obradović-Andelić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

HOBP i bronhijalna astma su veoma rasprostranjena oboljenja u svetu i kod nas. Bronhijalna hiperreaktivnost je jedan od vodećih činilaca u nastanku bronhijalne opstrukcije. U radu su ukratko navedeni mogući mehanizmi njenog nastanka, uključujući tu i redukciju u promeru lumena bronhija, promene u glatkoj muskulaturi, poremećaj u funkciji autonomnog nervnog sistema, zapaljenje, poremećaj na nivou bronhijalne mukoze, imunološke mehanizme i genetske faktore.

Ključne reči: bronhijalna hiperreaktivnost, mehanizmi

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary diseases and bronchial asthma are wide spread diseases in both the world and in our country. Bronchial hyperreactivity is a major factor in the development of the bronchial obstruction. The paper briefly reviews the possible mechanisms of its development, including a reduction in the lumen of the bronchia, changes of the smooth musculature, the autonomous nervous system function disorder, an inflammation, a disorder at the level of the bronchial mucus, immunologic mechanisms and genetic factors.

Key words: hyperreactivity, mechanisms

Pneumon, 1998; 36 (1-4):57-63

* Mr dr Evica Budišin, Bronhološko odeljenje, Institut za plućne bolesti, 21000 Sremska Kamenica

UVOD

Termin bronhijalna hiperreaktivnost podrazumeva povećanu ili preteranu reakciju disajnih puteva na specifične i nespecifične stimulse. Dakle, to je stanje disajnih puteva povećane spremnosti za bronhokonstriktorni odgovor na male doze provokativnog agensa. Reakciju izazivaju manji nadražaji nego što je slučaj kod normalnih zdravih osoba. Ovakva povećana osetljivost rezultira kontrakcijom glatke muskulature bronhija, pojačanom sekrecijom mukusa i zapaljenskom reakcijom (edem,

vazodilatacija, influks zapaljenskih ćelijskih elemenata i oslobađanje medijatora), a ovo uzrokuje simptome kao što su kašalj, osećaj nedostatka vazduha i zviždanje u grudima.

Terminom bronhijalna hiperreaktivnost označavamo uglavnom bronhospastičnu reakciju na nespecifične stimulse (hladan vazduh, fizički napor...), nasuprot bronhospastičnoj reakciji koja se uočava nakon izlaganja specifičnim stimulusima (alergeni, agensi iz radne sredine). Obično se pojam bronhijalne hiperreaktivnosti vezuje za astmu mada se može sresti i u drugim stanjima i bolestima, kao, na primer, kod osoba sa hroničnim bronhitisom, polenskom kijavicom, alergijskim

alveolitom, sarkoidozom, kod virusnih infekcija, kod osoba sa alergijskim rinokonjuktivitisom, kod izlaganja respiratornim iritansima i drugo.

Bronhijalna hiperreaktivnost može se tranzitorno javiti i kod zdravih osoba posle prekomernog izlaganja ozonu, sumpordioksidu ili posle virusnih infekcija, ali u tim slučajevima bronhijalna reaktivnost je mnogo manja nego u astmatičara sa izraženim simptomima(1).

MEHANIZMI

Kompleksnost anatomske strukture i fizioloških reakcija koje regulišu tonus vazdušnih puteva je takva da, i pored velikih napora učinjenih do sada, nije ustanovljen precizan mehanizam nastanka bronhijalne hiper-reaktivnosti(2,3). Mogući mehanizmi koji dovode do pojačane reaktivnosti bronhijalnog stabla su:

1. redukcija u promeru lumena bronhija (gde postoji obrnuta korelacija između promera bronhija i njegove hiperreaktivnosti)(4,5,6).
2. promene u glatkoj muskulaturi bronhija (hipertrofija i hiperplazija)(7,8).
3. poremećaji u funkciji autonomnog nervnog sistema sa uvećanom parasimpatičkom aktivnošću V/Q poremećena adrenergična aktivnost -sa uvećanom α ili smanjenom β adrenergičnom aktivnošću. NANC sistem sa aktivacijom aksonskog refleksa.
4. poremećaji na nivou bronhijalne mukoze (oštećenje iste, sa pojačanom propustljivošću za bronhokonstriktorne agense - olakšan put do iritant-receptora i glatke muskulature bronhija(10)
5. imunološki mehanizmi
6. genetski faktori

1. REDUKCIJA PROMERA LUMENA BRONHIJA

Unutrašnji promer vazdušnih puteva može biti smanjen kod astme, a uzrokovan je pojačanom sekrecijom, edemom sluznice, kontrakcijom i hipertrofijom glatke muskulature bronhija.

Poremećaji u promeru lumena bronhija doprinose jačini bronhospazama, tako da ista jačina kontrakcije glatke muskulature kod astmatičnog bolesnika i kod zdrave osobe ne dovodi do iste promene lumena, a samim tim i do istog otpora strujanju vazduha(11) Naime, kod astmatičnog bolesnika doći će do znatno većeg smanjenja lumena pri istoj kontrakciji upravo zbog gore pomenutih strukturalnih promena u samom zidu bronhija(12). Poznato je da je otpor vazdušnom strujanju u direktnoj vezi sa brzinom

protoka vazdušne struje i veličinom dijametra bronhija, tako da povećanje brzine protoka i smanjenje dijametra cevi povećavaju otpor, dok ga obrnute promene smanjuju. Veličina otpora je određena odnosom pritiska i postignutog protoka i iznosi kod zdrave odrasle osobe 2.5-3.0 [cm/H₂O/lit/sec] ili 0.25-0.30 [kPa l/sec]. Prosečan normalan Rt u zdrave odrasle osobe je 0.15 [kPa l/sec](13).

2. POREMEĆAJ NA NIVOU GLATKE MUSKULATURE BRONHIJA

Dobro je poznato da vazdušni putevi kod astme pokazuju različit stepen hiperreaktivnosti(14,15). Postoje dve teorije koje ovo objašnjavaju.

Prva je u vezi sa alternacijom električne ekscitabilnosti (kondukcioni poremećaji) ćelija glatke muskulature bronhija, druga pretpostavlja postojanje poremećaja u regulaciji koncentracije mioplazmatskog Ca²⁺ jona ćelija glatke muskulature bronhija. Karakteristično je da je muskulatura astmatičara hipertrofična, pa je razumljivo da to ima svog udela u hiperreaktivnosti (16).

Sprovodne smetnje

Bronhijalna glatka muskulatura je strukturno pojedinačno-jediničnog (multi-unit) tipa tako da je svaka ćelija inervirana za sebe, a komunikacije ćelija-ćelija su veoma siromašne. Razlog tome je postojanje malobrojnih pukotinastih veza (gap junction), koje su put manjem otporu kojim električni signal putuje. Pretpostavlja se da kod astmatičara postoji veći stepen električnog povezivanja između ćelija glatke muskulature, uzrokovan postojanjem većeg broja pukotinastih veza(16,17,18).

Poremećaj u kontroli kalcijumovih jona

Nastanak kontrakcije glatke muskulature bronhija uslovljen je mehanizmom Ca²⁺ pumpe. Ca pumpa je pod kontrolom dva ciklična nukleotida cAMP koji stimulišu transport Ca iz miofibrila u sarkoplazmatski retikulum što direktno dovodi do relaksacije muskulature bronhija i cGMP koji inhibira ovaj proces, tako da odnos ta dva nukleotida reguliše tonus glatke muskulature bronhija. Prevaga cAMP dovodi do relaksacije, dok prevaga cGMP dovodi do bronhokonstrikcije. Ta dva nukleotida se nazivaju second messenger - drugi glasnik, jer prenose informacije od prvog glasnika, a to je vegetativni nervni sistem(12). Veza između vegetativnog nervnog sistema i second mesengera ostvaruje se pomoću neurotransmitera (adrenalin ili acetyl-holin). Za holinergični nervni sistem to je acetyl-holin za holinergični receptor uz enzim gvanil ciklazu. Za adrenergični nervni sistem to je adrenalin uz β

adrenergični receptor i enzim adenil ciklazu. Prekomerna propustljivost za jone kalcijuma može se objasniti na nekoliko načina: pojačan ulaz Ca^{2+} jona kroz ćelijsku membranu pojačano oslobađanje Ca^{2+} iz intracelularnih zaliha, redukovana sekvestracija Ca^{2+} pomoću intracelularnih organela. Mada za sada nema ubedljivih eksperimentalnih dokaza koji podržavaju hipotezu da je Ca^{2+} regulatorni proces defektan kod astmatičara i da je uključen u etiologiju ili jačinu bronhijalnog hiperreaktiviteta, logično je pretpostaviti da taj defekt zaista postoji, s obzirom da se bronhijalna hiperreaktivnost manifestuje na nivou glatke muskulature bronhija(19,20).

Hipertrofija glatke muskulature

Hipertrofija i/ili hiperplazija glatke muskulature bronhija kod astmatičara može delom da utiče na bronhijalni reaktivitet(21). Logična je pretpostavka da bi mišićna masa mogla da utiče na intenzivnost njihove kontrakcije. Promene u kontraktibilnosti glatkih mišića možda su posledica promena u metabolizmu kalcijuma i njegovoj mobilizaciji u citoplazmatski matriks. Hipertrofija i spazam bronhijalne muskulature, edema mukoze, infiltracija inflamatornih ćelija i metaplazija mukoznih žlezda, dinamska kompresibilnost (patofiziološka i patoanatomska karakteristika bronhijalne opstrukcije) uzrokuje redukciju kalibra disajnih puteva(1).

3. POREMEĆAJ U FUNKCIJI AUTONOMNOG NERVNOG SISTEMA

Inervacija konduktivnih vazdušnih puteva

Promene u tonusu glatke muskulature konduktivnih vazdušnih puteva i donekle sekrecija traheobronhijalnog sekreta, uslovljene su refleksnim mehanizmima od kojih su poznate značajnije aferentne i eferentne pruge. Bronhijalnu glatku muskulaturu i sekretorni aparat inerviraju parasimpatikus pomoću mešovitog nervus vagusa i simpatikus.

Parasimpatička kontrola (holinergični nervni sistem)

Parasimpatikus i njegov holinergični receptor i neurotransmiter acetilholin (uz enzim gvanilciklazu) glavni je bronhokonstriktor kod čoveka.

Vagusni nerv sadrži aferentna vlakna za senzorne receptore u bronhijalnom epitelu.

Eksperimentom na životinjama ustanovljeno je da draženje tih receptora iritansima izaziva refleksni impuls koji putem eferentnih vagusnih vlakana izaziva oslobađanje acetilholina i bronhokonstrikciju(22,23,24). Bronhijalne žlezde su takođe pod parasimpatičkom kontrolom i

vagusna stimulacija dovodi do sekrecije mukusa(25). Eferentna vagusna vlakna se završavaju u ganglionima glatke muskulature zadnjih zidova velikih bronhija. Postsinaptičke fibrile su kratke i u kontaktu su sa glatkom muskulaturom i žlezdama. Kod astmatičara parasimpatomimetici indukuju bronhokonstrikciju na veoma sličan način kako to čini histamin. Parasimpatikolitici uzrokuju bronhodilataciju, a u visokim dozama često blokiraju bronhokonstrikciju koja bi bila prouzrokovana fizičkim naporom(26,27).

Vagusni receptori (iritant receptori) mogu biti stimulisani brojnim zapaljenskim medijatorima uključujući bradikinin i histamin, te ova činjenica može delimično da objasni ulogu infekcije kao provokirajućeg faktora u nastanku astmatičnih tegoba(28).

Simpatička kontrola

Pluća primaju simpatičku inervaciju najvećim delom preko gangliona stelatum. Postsinaptička nervna vlakna snabdevaju bronhijalne krvne sudove ali ne i glatku muskulaturu. Bilo kako bilo, bronhijalni tonus zavisi najvećim delom od simpatičke inervacije, receptora β agonista, uzrokujući bronhijalnu relaksaciju koja se antagonizira β blokatorima(29,30).

Simpatikus, njegov neurotransmiter adrenalin i njegovi adrenergični receptori (β_1 i β_2) odgovorni su za relaksaciju bronhijalne muskulature, a α receptori smanjuju aktivnost adenil ciklaze i time dovode do kontrakcije glatke muskulature (arterija, vena, bronhija).

Beta receptori se nalaze u glatkoj bronhijalnoj muskulaturi, mast ćelijama i bronhijalnim žlezdama i najverovatnije se stimulišu cirkulišućim kateholaminima(26,30).

Pluća čoveka su bogata β_2 receptorima, što se i potvrđuje značajnom bronhodilatatornom efikasnošću β_2 adrenergičnih sredstava. beta simpatički receptori se nalaze na površini ćelijske membrane, a njihov broj je promenljiv s vremena na vreme, u zavisnosti od spoljašnjih stimulusa(31). Receptori se mogu klasifikovati u dve suprotne funkcionalne grupe: β adrenergični i PGE receptori koji indukuju relaksaciju bronhijalne glatke muskulature

Acetilholin, histamin, PGF_2 , α , serotonin, bradikinin i leukotrijenski receptori indukuju kontrakciju.

NANC neadrenergični neholinergični nervni sistem je direktni neuralni antagonist parasimpatikus(32,33). Nervna kontrola vazdušnih puteva je mnogo složenija nego što se u početku verovalo(34), dodajući klasičnom holinergičnom i adrenergičnom putu neurogeni mehanizam koji nije ni holinergični ni

adrenergični(35). Ovaj sistem je prvo otkriven u gastrointestinalnom traktu. S obzirom na zajedničko embrionalno poreklo disajnih puteva i digestivnog trakta nije iznenađujuće što se NANC nalazi i u plućima.

Neadrenergični inhibitorni sistem opušta glatku muskulaturu bronhija(35), a utiče i na regulaciju sekrecije mukusa u vazдушnim putevima. Njegovi neurotransmiteri su peptidi VIP vazoaktivni intestinalni peptid i PHI - peptid histidin izoleucin.

Oba peptida opuštaju glatku muskulaturu bronhija(36) vazoaktivni interstinalni peptid je 28-aminokiselinski peptid i otkriven je kao vazoaktivna supstanca u ekstraktu pluća.

Vazoaktivni intestinalni peptid se oslobađa na krajevima nervnih završetaka i stimulira specijalne receptore. Stimulacija VIP receptora dovodi do oslobađanja adenil ciklaze što utiče na porast cAMP u epitelijalnim ćelijama, submukoznim žlezdama i ćelijama glatkih mišića bronhija.

Neholinergični inhibitorni sistem i njegovi neurotransmiteri, supstanca P sa svojim receptorima, sP-P i sP-E receptor, i CGRP (calcitonin gene related peptid) kao drugi neurotransmiter, nalaze se na završecima aferentnih nervnih vlakana i imaju bronhokonstriktorni efekat(36,37).

Uzroci nastanka poremećaja u autonomnoj regulaciji glatkih mišića disajnih puteva

Uzroci nastanka poremećaja u autonomnoj regulaciji glatkih mišića disajnih puteva su nedovoljno poznati(34,38). Nervna kontrola disajnih puteva je kompleksna, a njeni poremećaji učestvuju u nastanku bronhijalne hiperreaktivnosti. Zbog brze promene bronhomotornog tonusa u astmi, odavno je uočeno da u ovoj bolesti postoji poremećaj autonomne nervne kontrole, pre svega između ekscitatornih i inhibitornih nervnih puteva.

Holinergični mehanizam (parasimpatikus)

Poremećaj može nastati vagusnim refleksnim mehanizmom koji polazi od subendotelijalnih brzoreagujućih iritativnih receptora (kod virusnih infekcija ogoljena sluznica olakšava pristup tim receptorima). Mada Nadel i saradnici(22) navode da je njegova uloga sporna i da zbog toga prekomerna aktivnost parasimpatičkog sistema ne može sama za sebe objasniti pojavu hiperreaktivnosti.

Postoji nekoliko mehanizama koji mogu dovesti do pojačane holinergične aktivnosti kod astme:

- pojačan tonus vagusa(39)
- refleksna bronhokonstrikcija
- pojačano oslobađanje acetilholina(40,41)
- adrenergični mehanizmi (simpatikus)

Izvesni poremećaji ovog sistema mogu se naći kod astme, na primer: poremećena adrenergična

kontrola sa defektom u oslobađanju adrenalina (što može biti uzrokovano nekim od inflamatornih medijatora - histamin.)

Disfunkcija β receptora je intenzivno istraživana. Pretpostavka o primarnom defektu β receptora kod astme nije potvrđena, tako da se bilo koji defekti u β receptorima opisuju kao sekundarna posledica bolesti, verovatno posledica zapaljenskih procesa, ili kao rezultat adrenergične terapije. Da li se radi o manjku β receptora ili njihovoj disfunkciji nije još dovoljno razjašnjeno. Moguće je da zapaljenski proces dovodi do njihove disfunkcije, dok je na eksperimentalnim životinjama dokazano smanjenje broja receptora pod uticajem kiseoničnih radikala.

Takođe sumnja se da postoji i poremećaj u vezama između receptora(42).

Poremećaji NANC-a

Mogući poremećaj NANC-a u astmi objašnjava se njegovim oštećenjem tokom inflamatornog procesa. Mogući defekt može biti na nivou nerva, transmittera (VIP), ili samih receptora(37).

Najverovatniji uzrok poremećaja jeste porast NANC ekscitatornih nerava. Ispitivanja na životinjama sugerišu da se bronhokonstrikcija izazvana NANC-om razvija tokom oslobađanja neuropeptida, kao što su supstanca P i neurokinin A iz C fibra senzornih nervnih završetaka(43). Ako bi se ovi senzorni nervni završeci aktivirali u astmi tokom izlaganja nervnih završetaka i oslobađanja medijatora kao što su bradikinin i prostaglandini, to bi moglo dovesti do pokretanja aksonskog refleksa(44,45). Oslobađanje senzornih neuropeptida vodilo bi ka bronhokonstrikciji, hiperemiji, mikrovaskularnoj povećanoj propustljivosti i žlezdanoj hipersekreciji. Ovaj lokalni refleks (neurogena inflamacija) može ubrzati širenje zapaljenskog procesa u vazдушnim putevima(43,45).

Takođe treba spomenuti i postojanje drugih neuropeptida a to su: neuropeptid Y, galamin, GRP (gastrin releasing peptid).

4. ZAPALJENJE

Zapaljenskim procesima se trenutno pridaje najveći značaj u razvoju bronhijalne hiperreaktivnosti i nastanku astme. Same patohistološke promene koje nalazimo u materijalima bronhoskopiranih pacijenata (u BAL-u nalazimo velik broj eozinofila i neutrofila), ili pri autopsiji umrlih u astmatskom statusu,(46,47) ukazuju nam da su one najvećim delom zapaljenske prirode. Šta predstavlja inflamacija u astmi? Pre svega, to je čitav niz promena koje obuhvataju epitel bronhijalnog zida, krvne sudove, podsluznice, inflamatorne ćelije, baznu membranu,

glatke mišićne ćelije, sluzne žlezde i druge strukture, a nastaju delovanjem mnogobrojnih medijatora inflamacije, tj. biološki aktivnih supstanci oslobođenih iz inflamacijskih ćelija kao što su histamin, leukotrijeni, trombocitni aktivirajući faktor, slobodni radikali, kiseonični derivati i dr.

Za patohistološke promene u bronhijalnom zidu odgovorni su različiti etiološki uzročnici, uključujući i alergijske, hemijske, infekcijske, fizičke, hormonske, psihogene i druge faktore. Zapaljenskim procesom zahvaćene su bronhije od traheje do respiratornih bronhiola(47). Promene koje tu nalazimo su: vazodilatacija, povećana vaskularna propustljivost sa edemom i eksudacijom plazme, infiltracija različitih zapaljenskih ćelija (eozinofili, neutrofili, limfociti...), deskvamirane epitelne ćelije i hipersekrecija mukusa.

5. OŠTEĆENJE EPITELA

Bronhijalni epitel je dugo smatran pasivnom barijerom između sluznice zida disajnog puta i vazduha u njegovom lumenu. Histološka ispitivanja su, međutim, pokazala da skoro sve ćelije epitelnog sloja trpe različit vid i stepen oštećenja, tako da ni jedna ćelija ne ostaje intaktna. Gubitak međućelijskih veza u epitelu predstavlja fundamentalni poremećaj u astmi. Propustljivi epitel, po kidanju čvrstih međućelijskih veza, postaje fragilan i olakšava prolaz velikih molekula antigena do mastocita u submukozi(48). Zapaljenska reakcija koja se razvija u sluznici bronhija kao posledica dejstva raznih etioloških faktora ostavlja za sobom oštećenu i delom deskvamiranu sluznicu, koja inače služi kao zaštitna barijera, te takva sluznica sada postaje propustljiva za razne specifične i nespecifične agense. Na sluznici nastaju otvori, (49), veći nego normalno, tzv "leaky junction" u epitelu umesto "tight junction". Na taj način, senzibilni završeci n. vagusa (tzv. "iritant receptors") postaju ogoljeni i pristupačni raznim fizičko-hemijskim stimulansima. Tako dolazi do pojačane aktivnosti vagusnog refleksnog luka na čijim motornim završecima se oslobađaju velike količine acetilholina sa posledičnim bronhospazmom.

Oštećenje epitela prouzrokovano je najverovatnije dejstvom baznog proteina oslobođenog iz eozinofila i dejstvom toksičnih kiseoničnih radikala oslobođenih iz drugih zapaljenskih ćelija, ili se razvija kao posledica razvijenog submukoznog edema(45,46).

6. IMUNOLOŠKI MEHANIZMI

Alergije i infekcije su dva najvažnija izazivajuća mehanizma hiperreaktiviteta, koji dovodi do promena na mast ćelijama, bronhijalnom epitelu, autonomnom nervnom sistemu i glatkoj muskulaturi bronhija. Tako su Cockcroft i saradnici(49), pokazali da postoji uska veza između atopije i bronhijalne hiperreaktivnosti.

Imunološki mehanizmi nisu odgovorni za svaki oblik astmatične reakcije, ali su jedan od važnih mehanizama u genezi astmatične reakcije kod atopičnih osoba. Takve osobe imaju nasledenu sposobnost da produkuju imunoglobulin E antitela kao odgovor na stimulaciju alergenom, koja (sposobnost) po stimulaciji dovodi do oslobađanja medijatora alergijske reakcije - histamina, leukotrijena (ranije SRS-a), ECF, a delovanje tih oslobođenih medijatora na krvne sudove, glatku muskulaturu i sekretorne žlezde, te razvoj propratnog edema i ćelijske infiltracije dovode do kliničkog ispoljavanja bolesti(50).

U alergijskoj astmi dolazi do stimulacije sekrecije medijatora iz mastocita pod dejstvom alergena koji stupa u reakciju sa prethodno senzibilisanim IgE antitelima koja se vežu, s jedne strane, svojim Fc fragmentom za površinu mastocita ili bazofila, a slobodnim Fab fragmentom (kojih ima dva) vežu se za alergen. Inače, alergen mora da premosti dva susedna IgE vezujući se za po jedan Fab fragment.

Poznato je da je to samo deo procesa i da i druge ćelije uključujući makrofage, eozinofile, limfocite i trombocite imaju takođe IgE Fc receptore i imaju značajnu ulogu u patogenezi bolesti(51).

Prema nekim pokazateljima postoji i imunološki mehanizam kod astme koji je posredovan autoantitelima. To su autoantitela protiv β_2 receptora i povremeno se mogu naći u serumu bolesnika sa bronhijalnom astmom ili alergijskim rinitisom. Autoantitela vrše blokiranje β receptora ili izazivaju smanjenje njihove gustine(52).

7. GENETSKI FAKTORI

Nejasno je u kom stepenu genetski faktori imaju uticaj na pojavu bronhijalne hiperreaktivnosti i astme. Potvrde o tome su date u ispitivanjima porodica sa astmom, a posebno kod blizanaca(53,54,55). Bronhijalnu hiperreaktivnost nalazimo u većem procentu kod onih osoba koje imaju obolele od astme u svojoj porodici. Povećana je prevalenca astme kod rođaka asmatičara (kako atopijska tako i neatopijska), a ista je veća kod atopičara(53,54). Nivo IgE je pod

strogom genetskom kontrolom, ali atopija sama za sebe ne mora biti udružena sa pojavom astme(55).

ZAKLJUČAK

Bronhijalna hiperreaktivnost je glavni uzročni faktor nastanka bronhijalne opstrukcije. Mehanizmi njenog nastanka za sada nisu dovoljno razjašnjeni. Najverovatnije je to udruženo dejstvo više činilaca uključujući poremećenu aktivnost vegetativnog nervnog sistema, zapaljenske reakcije u zidu bronha, imunološke mehanizme uz genetsku predispoziciju, a sve kao odgovor na specifične i nespecifične stimuluse.

Dobro poznavanje ovih mehanizama olakšava nam ne samo bolje razumevanje nastanka bronhijalne opstrukcije nego i kako pristupiti i tretirati obolele od bronhijalne astme i HOBP.

LITERATURA

1. Tanurdžić SR, Đukanović J, Kunosić I, Vulević I. Hiperreaktivnost disajnih puteva u bronhijalnoj astmi. *Krka u medicini i farmaciji* 1986, 27-33.
2. Ciba Foundation Chest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959, 14:286-99.
3. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statment by the committee on diagnostic standards for non-tuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962,85:762-8.
4. Malo JL, Pineau L, Cartier A, Martin RR. Reference values of the provocation concentrations of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population. *Am Rev Respir Dis* 1983, 28:8-11.
5. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and cinical survey. *Clin Allergy* 1977,7:235-43.
6. Bahous J, Cartier A, Ouimet G, Pineau L, Malo JL. Non-allergic bronchial hyperexcitability in chronic bronchitis. *Am Rev Resp Dis* 1984, 129:216-20.
7. Hogg JC. The pathology of asthma. In: *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics*. Weiss EB, Segal MS, Stein M, eds. Boston, Little, Brown and Co 1985, 209-17.
8. Stephens NL. Airway smooth muscle. *Am Rev Resp Dis* 1987, 135:960-75.
9. Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986,1:242-5.
10. Hogg JC. Bronchial mucosal permeability and its reationship to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1981, 67: 421-5.
11. Benson MK. Bronchial hyperreactivity *Br J Dis Chest* 1975, 69: 227-39.
12. Beaupre A, Malo JL. Histamine dose- response curves in asthma: relevance of the distinction between PC20 and reactivity in charaterising clinical state. *Thorax* 1981, 36: 731-6.
13. Tabori Đ. Evaluacija bronhopulmonalnih oboljenja sa opstrukcijom disajnih puteva pomoću telesne pletizmografije. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad 1976.
14. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC et al. Bronchial responsiveness to histamine and methacholine in asthma: measurement and cilinal significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981, 68:347-335.
15. Pauweles R, Von Der Straeten M (eds). *Eur J Respir Dis* 1980,63 Supplement 117:1-120.
16. Rodger IW. Calcium ions and contractions of airway smooth muscle. In Kay AB (ed.) *Asthma: Clinical Pharmacology and Therapeutic Progress*. Oxford, Blackwell, 1986, 114-27.
17. Triggler\Calcium, the control of smooth muscle function and bronchial hyperreactivity. *J Allergy* 1983, 38:1-9.
18. Thomson NC. Neurogenic and myogenic mechanisms of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Eur J Respir Dis* 1983, 64 Supplement 128:206-11.
19. Rasmussen H, Barrett PQ. Calcium messenger system: An integrated view. *Physiol Rev* 1984, 64:938-84.
20. Rodger IW. Calcium ions and contraction of airways smooth muscle. In Kay AB, ed. *Asthma: Clinical Pharmacology and Therapeutic progres*. Oxford, Blackwell, 1986, 114-27.
21. Nadel JA, Barnes PJ, Holtzman MJ. Autonomic factors in hyperreactivity of airway smooth muscle. In: *Handbook of Physiology. Section 3. The Respiratory System. Vol III. Mechanics of Breathing*. Fishman
22. Widdicombe JG. Regulation of tracheo-bronchialnsmooth muscle. *Physiol Rev* 1963, 1-43.
23. Roberts AM, Kaufman MP, Baker DGH et al. Reflex tracheal contraction induced by stimulation of bronchial C-fibers in dogs. *J Appl Physiol* 1981, 51:485.
24. Nadel JA, Davis B, Phipps RJ. Control of mucus secretion and ion transport in airways. *Ann Rev Physiol* 1979, 41-369.
25. Chamberlain DA, Muir DCF, Kennedy KP. Atropine methonitrate and isoprenaline in bronchial asthma. *Lancet* 1962, 2-1019.
26. Mann JS, George CF. Anticholinergic grugs in the managment of airways disease. *Br J Dis Chest* 1985, 79-209.
27. Empey DW, Laintinen LA, Jacobs L et al. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976, 113:31.
28. Barnes PJ, Karliner JS, Dollery CT. Human lung adrenoceptors studied by radioligand binding. *Clin Sci* 1980, 58-457.
29. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic lokalization of (β- adrenoceptors in human lung. *Eur J Pharmacol* 1984, 103:89.
30. Szentivanyi A. The (β -adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy* 1968;42:203-232.
31. Bunstock G. Purinergic nerves. *Pharm Rev* 1972, 24:509.
32. Richardson J B. Non-adrenergic inhibitory inervation of the lung. *Lung* 1981, 159:315.

33. Nadel JA, Barnes PJ. Autonomic regulation of the airways. *Annu Rev Med* 1984, 35:451-67.
34. Barnes PJ. The third nervous system in the lung: physiology and clinical perspectives. *Thorax* 1984, 39:561-67.
35. Said SI. Vasoactive peptides in the lung, with special referenceto vasoactive intestinal peptide. *Exp Lung Res* 1982, 3:343-8.
36. Barnes PJ, Dixon CSM. The effect of inhaled vasoactive intestinal peptide on bronchial hyperreactivity in man. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130:162-6.
37. Barnes PJ. Airway inflammation and autonomic control. *Eur J Resp Dis* 1986, 69 (147 Suppl) 80-7.
38. Kallenbach JM, Webster T, Dowdeswell R, Reinach SG, Scott Millar RN, Zwi S. Reflex heart rate control in asthma. *Chest* 1985, 87:644-8.
39. Danser AHJ, van den Ende R, Lorenz RR, Flavahan NA, Vanhoutte PM. Prejunctional (β -adrenoceptors inhibit cholinergic neurotransmission in canine bronchi. *J Appl Physiol* 1987, 62:785-790.
40. Rhoden KJ, Meldrum LA, Barnes PJ. (-adrenergic modulation of cholinergic neurotransmission in human airways. *J Appl Physiol* 1988;220-224.
41. Grandordy B, Rhoden K, Barnes PJ. Effects of protein kinase C activation on adrenoceptors in airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:A272.
42. Andersson RGG, Grundstorm N. The excitatory non- cholinergic, non-adrenergic nervous system of the guinea- pig airways. *Eur J Respir Dis* 1983, 64:141-157.
43. Glynn AA, Michaels L. Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma. *Thorax* 1960, 15:142-153.
44. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985, 131:599-606.
45. Bošnjak Petrović V. Morfogenetska i patogenetska obeležja hronične opstrukcijske bolesti pluća i bronhijalne astme. U. Hronična opstrukcijska bolest pluća i astma. M Stevanović (Edit.) Beograd, Jugoslaviapublik,1994, 18-22.
46. Corrigan C J, A B Kay. The roles of inflammatory cells in the Pathogenesis of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143:1165-68.
47. Cockcroft DW, Murdoch KY, Beaecheid BA. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Alergy* 1984, 53:26-29.
48. Prusnitz C, Kustner H. Studien uber die Ueberempfindlichkeit. *Zbl Bakt (1 Abt Orig)* 1921, 86:160.
49. Ishizaka T. Analysis of triggering events in mast cells for immuno-globulin E - mediated release. *J Allergy Clin Immunol* 1981, 67:90.
50. Daniel P. Stites, John D, Stobo J, Vivian Wells. Basic and Clinical Immunology 1991, Appelton and Lange
51. Greg I: Epidemiological aspects. In: Clark TJH, Godfrey S (eds) Asthma. London, Chapman and Hall, 1983, 242-284.
52. Sibbald B, Turner- Warwick M. Factors influencing the prevalence of asthma among first degree relatives of extrinsic and intrinsic asthmatics. *Thorax* 1979, 34:332-337.
53. Sibbald B, Horn MEC, Brain EA, Gregg A. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax* 1980;35:671-4.



KARTAGENEROV SINDROM-prikaz slučaja-

KARTAGENER'S SYNDROME

Nada Aranicki, Slavica Obradović-Andelić,
Biljana Zvezdin, Istvan Klem, Mira Medić, Milivoj Belić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Kartagenerov sindrom karakteriše trijas: situs inversus, sinusitis i bronhiektazije. S obzirom da je bolest retka, prikazujemo slučaj mlade bolesnice koja je lečena u Institutu zbog apscedirajuće pneumonije, a ima od detinjstva dokazan klasičan Kartagenerov sindrom.

Ključne reči: kartagenerov sindrom, bronhiektazije

SUMMARY

Kartagener's syndrome is characterized by a triad: dextrocardia (situs inversus), bronchiectasis and sinusitis. Since this is a rare disorder, each case is worth reporting. This is a case report of a young female patient treated at the Institute for Lung Diseases in Sremska Kamenica for abscess pneumonia, but she has been suffering from a typical Kartagener's syndrome confirmed as early as she was a child.

Key words: kartagener's syndrome, bronchiectasis

Pneumon, 1998; 36 (1-4): 65-66

* Dr Nada Aranicki, specijalista pneumoftiziolog, šef Odseka Odeljenja opšte pulmologije,
Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Normalan mukocilijarni transport u respiratornom sistemu iziskuje delikatnu ravnotežu između cilijarne kinetike i sastava mukusa. Različiti spoljni i unutrašnji faktori mogu u nefiziološkim količinama uticati na ova dva sastojka dovodeći time do reverzibilnih ili ireverzibilnih poremećaja u mukocilijarnom transportu. Krivcem za nastanak stečenih bronhiektazija navode se bolesti preležane u detinjstvu, kao pertusis i tuberkuloza, kao i insuficijencija mukocilijarnog sistema koja se sreće kod akviriranih bolesti dok postoje i bolesti sa urođenim defektima u mukocilijarnoj kinetici,

kao što su primarna cilijarna diskinezija, cistična fibroza i urođene bronhiektazije, koje se javljaju u sklopu Kartagenerovog sindroma, o kojem će u ovom radu biti reči.

Kartagenerov sindrom je jedan od celog spektra bolesti sa cilijarnom diskinezijom. On predstavlja karakterističan trijas anomalija: situs inversus organa, sinusitis i bronhiektazije(1,2). Javlja se jedan slučaj na četrdeset hiljada belaca, a bolest nosi naziv po autoru, koji ga je prvi opisao 1933. godine. Karakteristična je definicija cilija respiratornog epitela, cilije su nepokretne ili smanjene pokretljivosti što pogoduje stazi sekreta, povećanoj sklonosti ka infekciji i pojavi bronhiektazija i sinusitisa(3). Naša bolesnica spada u grupu bolesnika sa urođenim poremećajem

mukocilijarnog klirensa tj. "sindrom nepokretnosti treplji"(4,5) koji je obično udružen sa kliničkom slikom Kartagenerovog sindroma.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica T. V. stara 34 godine daje anamnestički podatak da zna da ima od detinjstva dijagnostikovani Kartagenerov sindrom. Kao mala je operisala polipe nosa i frontalne sinuse. Od detinjstva ima česte bronhitise, skoro perzistirajući kašalj uz iskašljavanje beličastog ili povremeno većih količina gnojavog ispljuvka. Mesec dana pred prijem u našu ustanovu, nastaju simptomi prehlade na koje u početku nije obraćala pažnju. Pošto se javlja povišena telesna temperatura, uz kašalj, iskašljavanje, bolove u grudima i malaksalost, ambulantno se leči antibiotskom terapijom, koja ne dovodi do poboljšanja. Posle načinjenog snimka pluća indikuje se hospitalno lečenje. Pri prijemu u Institut bolesnica je bleđa, malaksala, febrilna i dispnoična. Na radiogramu grudnog koša u projekciji na srednji režanj, koji se ovde nalazi levo, s obzirom da postoji situs inversus, uočava se ovalna ekskavirana promena promera oko 10 cm, koja se nalazi iznad elevirane hemidijafragme. Obostrano bazalno vide se trakasto-mrljaste promene sa saćastom strukturom. U krvnoj slici postoji značajna leukocitoza sa skretanjem u levo i ubrzana sedimentacija eritrocita. Pregledom plućne funkcije ustanovljen je lakši opstruktivni poremećaj ventilacije sa opstrukcijom pretežno u malim, perifernim disajnim putevima, a u gasnoj razmeni konstatovana je laka hipoksemija. Bolesnica je lečena kombinovanim antibioticima uz ekspektorans i simptomatike. Upućena je i na fizikalni tretman, uz drenažni položaj, nakon čega nastaje dobra ekspektoracija. Iz sputuma je izolovana patološka flora (*Enterokokus* - *pseudomonas*) te je lečenje nastavljeno antibioticima prema antibiogramu uz antimikotik zbog gljivične superinfekcije. Bronhološkom obradom potvrđeno je postojanje kompletnog situs inversusa. Endoskopski u bronhijalnom stablu obostrano je prisutno dosta sluzavo-gnojavog sekreta. Patohistološkim pregledom dobijenog materijala prilikom bronhoskopije potvrđeno je da se radi o materijalu koji vodi poreklo iz zida apscerne šupljine. CT grudnog koša i gornjeg abdomena potvrđuje postojanje kompletnog situs inversusa organa grudnog koša i gornjeg abdomena, kao i apscerne šupljine u srednjem reznju i bronhiektatičnih lezija bazalno obostrano. Na primenjenu terapiju opšte stanje se poboljšava, sedimentacija eritrocita je u padu, leukocitoza takođe, a na kontrolnom snimku pluća apscerna

šupljina se smanjuje.

DISKUSIJA

Kod ovakvih bolesnika gde se radi o kongenitalnoj malformaciji i urođenim bronhiektazijama preporučuje se konzervativno lečenje. Hirurški tretman u ovakvim slučajevima nije indikovani zbog lošeg kvaliteta plućnog parenhima i disajnih puteva.

ZAKLJUČAK

Naša bolesnica je otpuštena oporavljena sa preporukom za dalje simptomatsko lečenje kombinovano sa klimatskim. Ukazano joj je na potrebu prevencije prehlade, redovne kontrole kod pulmologa, i obavezno javljanje na pregled u slučaju znaka infekta, što je i inače preporuka za sve bolesnike sa bronhiektazijama.

LITERATURA

1. Danilović V. Plućne bolesti, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, Bronhiektazije 1982, 244-9.
2. Stefanović S. Interna medicina, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, Bronhiektazije 1983, 288-90.
3. Kuhn JP, Slovis LT, Silverman NF. Disease of the air ways and absor malities of Pulmonary Aevation. In: Cafteys Pediatric x-ray Diagnosis. Ninth Edition Mosby St. Zonis Boston, Chicago, London 1993, 490-7.
4. Šićević S. Plućne bolesti u dece. Savremena administracija-Beograd, Primarne bronhiektazije 1990, 142.
5. Obradović-Andelić S. Mukocilijarni klirens u opstruktivnim bolestima pluća-doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad, 1991, 192.



AIDS: PATOGENEZA, KLASIFIKACIJA, NAJČEŠĆE OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE

AIDS: PATHOGENESIS, CLASSIFICATION AND MOST COMMON OPPORTUNISTIC INFECTIONS

Darinka Kukavica, Branislav Đurić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Po definiciji CDC (Centers for Disease Control, Atlanta) AIDS predstavlja imunodeficijenciju T ćelija kod prethodno zdrave osobe uz koju se javljaju oportunističke infekcije i Kapošijev sindrom. Danas, kada je AIDS globalna epidemija koja se teško kontroliše, neophodna je i globalna strategija da bi se sprečilo širenje ove bolesti u svetu i kod nas. Najbolji način za to je edukacija svih, pre svega zdravstvenih radnika, ali i cele populacije. U radu su prikazane osnovne karakteristike HIV virusa, njegov način širenja, najčešće oportunističke infekcije kod bolesnika zaraženih virusom kao i dosadašnji terapijski pristup obolelim.

Ključne reči: HIV, AIDS, oportunističke infekcije, terapija

SUMMARY

According to the definition of the Center for Disease Control (CDC), Atlanta, AIDS includes the immunodeficiency of T cells in a formerly healthy subject that is accompanied by opportunistic infections and Kaposi's sarcoma. Nowadays, when AIDS represents a hardly controlled global epidemic, a global strategy is needed in order to prevent the expansion of the diseases in the world, as well as in our country. The best way to achieve this is to provide better education, first of all of the medical workers, as well as of the population in general. The main characteristics of the HIV virus are reported in the paper, the ways of its transmission, the most common opportunistic infections in the patients infected by the virus, as well as the therapeutic approach to these patients having been adopted and performed so far.

Key words: HIV, AIDS, opportunistic infections, treatment

Pneumon, 1998; 36 (1-4):67-73

* dr Darinka Kukavica, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Po definiciji CDC (Centers for Disease Control, Atlanta), AIDS predstavlja imunodeficijenciju T ćelija kod prethodno zdrave osobe uz koju se javljaju oportunističke infekcije i Kapošijev

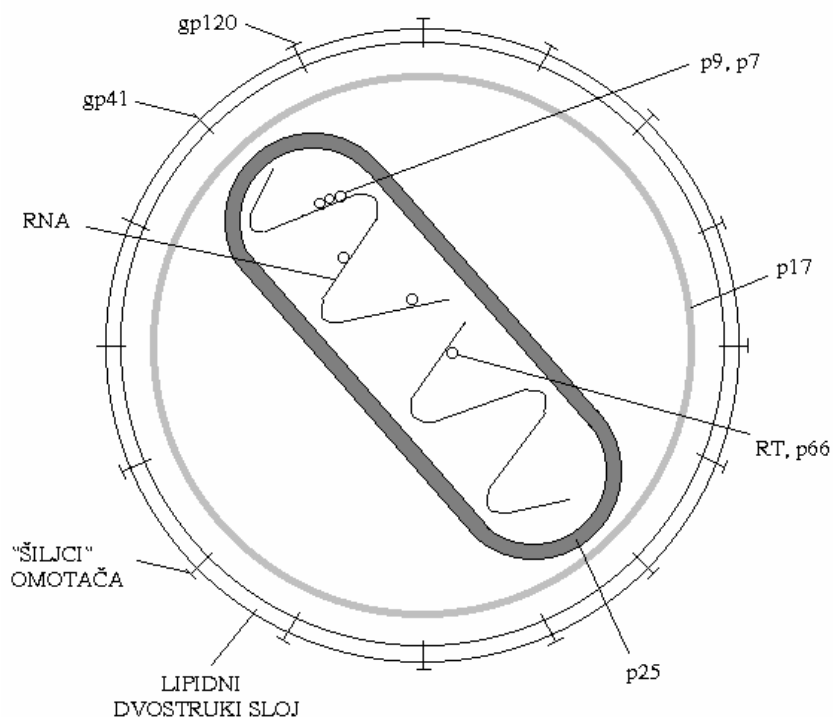
sarkom(1). Međutim, pošto postoje i drugi poremećaji povezani sa AIDS-om npr. drugi tipovi malignih tumora te sindrom limfadenopatije, to je sve skupa nazvano ARC (AIDS-related complex).

Ova bolest je 1981. godine prvi put prepoznata. U svetu je trenutno obolelo od AIDS-a 1.736.958 osoba (prijavljeni do novembra 1997. godine). Po

proceni SZO to je svega 15% od broja stvarno obolelih jer mnoge zemlje nemaju mogućnost dijagnostike. U Jugoslaviji je prvi slučaj obolelog od AIDS-a prijavljen 1985. godine. Danas naša zemlja ima 683 obolela, od toga je 57 prijavljeno u Vojvodini (prijavljeni do 31. 12. 1997. godine).

Uzročnik AIDS-a je virus HIV-a (virus humane imunodeficijencije). Sinonimi za ovaj virus su HTLV - III, LAV, ARV. Pripada familiji retrovirusa, podfamiliji lentivirusa (2).

PODFAMILIJE HUMANIH RETROVIRUSA



Shema 1.- Osnovna struktura virusa humane imunodeficijencije. Lokacija glikoproteina omotača (gp120 i gp41) je prikazana, kao i glavni proteini jezgra virusa (p25, p17, p9, p7). Protein jezgra, p17, nalazi se izvan virusnog nukleida i formira matriks virusa (adaptirano po Gelderblomu i sar. RT označava reverznu transkriptazu).

Lentivirinae
 - HIV - 1
 - HIV - 2
 Spumavirinae
 - Human foamy virus

Oncovirinae
 - HTLV - I
 - HTLV - II

Podtipovi HIV - 1 i HIV - 2 nađeni su kod bolesnika sa AIDS-om. HIV - 1 je izolovan 1983. godine, nezavisno od naučnika u SAD i Francuskoj(3). HIV - 2 spojevi mogu biti povezani sa bolešću posebno neurološkim i gastrointestinalnim poremećajima. U početku su slučajevi registrovani u Zapadnoj Africi gde se bolest javlja endemski.

Osnovna struktura virusa humane imunodeficijencije - shema 1 (4).

Iako imaju sličnu strukturu, postoje geni po

kojima se ova dva podtipa razlikuju.

Transmisija HIV infekcije može biti:

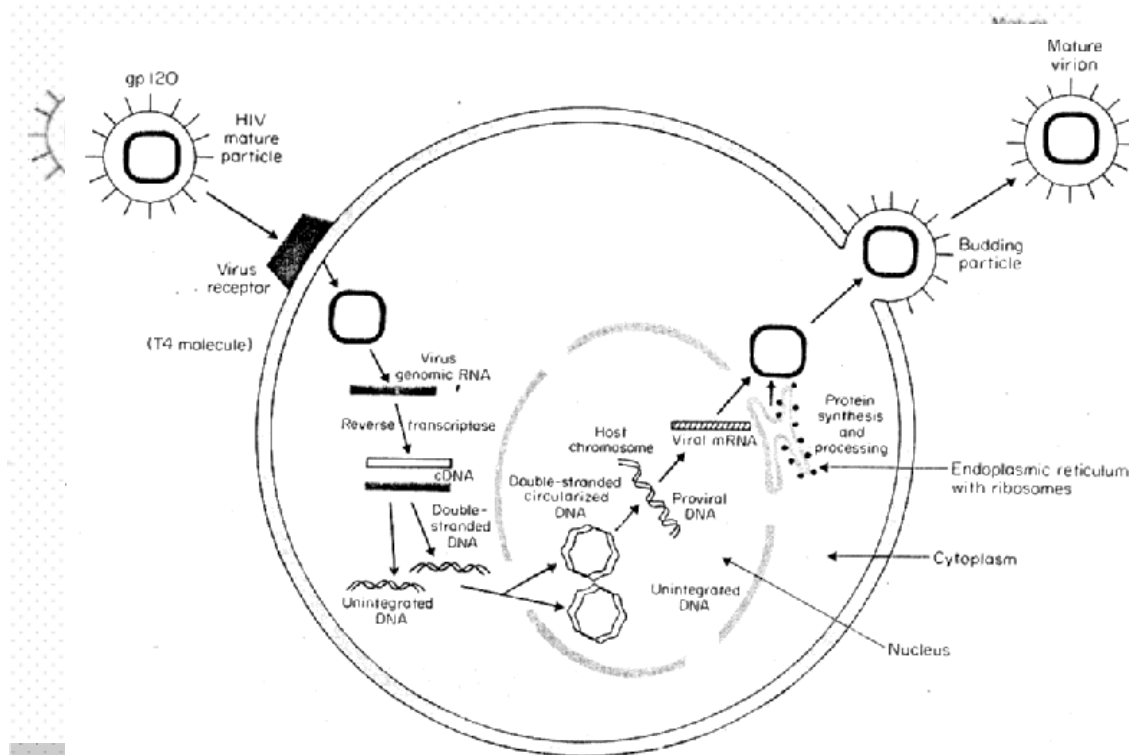
Seksualnim putem

1. homoseksualno
2. heteroseksualno
3. inokulacija u krv
4. nesterilnim iglama. npr i.v. narkomani
5. transfuzijom krvi i krvnih produkata
6. izloženošću rana i mukoznih membrana sekretima i ubodima nesterilnih igala

Glavni način prenošenja ovog virusa su virusom inficirane ćelije (T, B limfociti i makrofagi) koje se nalaze u krvi i genitalnim sekretima, i koje služe kao rezervoari (fabrike) za replikaciju virusa i njegovo širenje. Virus se može naći slobodan u plazmi, serumu, pljuvački, suzama, mokraći i genitalnim sekretima, ali se on u visokom titru nalazi samo u cerebrospinalnom likvoru(5).

Ulaskom u organizam prevashodna replikacija ovog virusa vrši se u Th, ali se smatra da sve ćelije koje imaju CD4 receptor na svojoj površini mogu

biti zaražene HIV-om. To su pored limfocita monociti, makrofagi, ćelije mikroglije mozga i retikularne ćelije u germinativnim centrima žlezda. Moguće je da se virusni gp120 pripaja na površinu ćelije preko CD4, ali fuzija gp41 domena sa ćelijskom membranom je sledeći korak koji omogućuje ulazak virusnog jezgra u ćelije. Drugi smatraju da se ulazak virusa može desiti i endocitozom. Kod ćelija koje nemaju CD4 Ag (npr. fibroblasti) sam fuzioni receptor može biti mesto ulaska virusa.



Shema 2. Mehanizam replikacije virusa



Posle ulaska virusnog nukleotida u ćelijsku citoplazmu reverzna transkriptaza iz jezgra virusa, počinje sa transkripcijom, te se od virusa RNA stvara kopija DNA (cDNA) koja se integriše u hromozom čoveka. Smatra se da posle integracije u ćeliju provirusna DNA može egzistirati u latentnoj formi kada se ne stvaraju infektivni virioni. Ovakve ćelije mogu postojati u inficiranom domaćinu i mogu se dokazati PCR tehnikom (polimerase chain reaction) i pre serokonverzije. Teško je odrediti da li se osoba sa negativnim testom na At a pozitivnim rezultatom PCR-a nalazi u početnoj fazi HIV infekcije ili je rezultat PCR-a lažno pozitivan(6).

S druge strane provirusna DNA stvara dva oblika RNA, mRNA i RNA viriona. Mesendžer - RNA kodira proteine potrebne za replikaciju infektivnog viriona. Progenus HIV-a stvara se pupljenjem na površini ćelije.

Prilikom replikacije virusa obično dolazi do smrti ćelija, posledica ovoga i jeste deplecija T4 limfocita, mada se smatra da spajanjem - fuzijom T4 zaraženih i T4 nezaraženih HIV-om vrši preko virusnog glikoproteina, što je ubistveno za T4 limfocite. Treći razlog deplecije T4 limfocita jeste autoimuni, naime smatra se da T8 prepoznaju i uništavaju one T4 limfocite na čijoj je membrani sa klasom II HLA ispoljen i deo virusnih Ag.

Znamo da sve virusne infekcije dovode do različitih imunoloških odgovora koji mogu biti za domaćina štetni i korisni.

IMUNOLOŠKI POREMEĆAJI KOD HIV INFEKCIJA

- limfopenija
- smanjen odnos T4:T8 (manji od 0,5); norma je 1,8
- smanjena reakcija T limfocita periferne krvi na mitogene i Ag
- stvaranje At nakon imunizacije je slabije ili ga nema
- hipergamaglobulinemija
- povećanje cirkulišućih kompleksa
- smanjena aktivnost NK ćelija
- smanjeno stvaranje Il-2
- smanjena produkcija alfa i gama interferona

Opadanje imunološke funkcije domaćina pored direktnog destruktivnog dejstva na T4 limfocite,

nastaje i zbog delovanja virusnih proteina na neinficirane ćelije i na produkciju citokoina, citotoksičnog imunog odgovora domaćina i autoimune reakcije. Ispod hipergamaglobulinemije krije se nedostatak IgG2 a kao posledica se javljaju oportunističke infekcije. Pošto je HIV neurotropan virus, smatra se kauzalnim agensom demencije i subakutnog encefalitisa, mada neka istraživanja pokazuju da inficirani monociti koji prelaze hematoencefalnu barijeru oslobađaju monokine koji su toksični za nervne ćelije i to je dodatni mehanizam oštećenja CNS-a(7).

Kod mnogih inficiranih osoba nagli pad T4 limfocita u vezi je sa progresijom AIDS-a. Međutim, do danas nije jasno da li slom antivirusne aktivnosti ili razvoj soja sa izraženijim patogenim svojstvima dovodi do progresije AIDS-a. HIV se menja ne samo prenošenjem sa osobe na osobu nego i u istoj osobi u različitim fazama bolesti, a menjajući svoje biološke odlike može postajati mnogo patogeniji(8,9).

U određenim slučajevima virus može ostati u nekim ćelijama "maskiran" više meseci ili godina. Smatra se da će 10 - 30% asimptomatskih nosilaca virusa oboleti od AIDS-a u periodu za 5 - 7 godina od početka zaraze(10).

TESTOVI ZA DOKAZIVANJE HIV INFEKCIJE

Pošto je HIV infekcija najverovatnije 100% letalna veliki strah se javlja kod ljudi koji su imali različite kontakte. Testovi koji se koriste treba da budu kako visokosenzitivni tako i visokospecifični.

Većina testova dokazuje At na HIV - 1 i to na Ag virusnog jedra p24, na glikoproteine virusnog omotača gp120 i gp41. At na polimerazu HIV-a p66 stvaraju se kasnije.

Verovatno postoji u ranoj fazi infekcije kratak period kada se virus može naći slobodan u plazmi (dok se ne ugradi u genom T ćelija). U tom periodu, dok ne dođe do serokonverzije tzv. "periodu prozora" koji traje 6 - 8 nedelja, PCR tehnikom dokazujemo virusni p24 (protein jedra). Ipak najveća vrednost ovog testa je u određivanju prognoze, detekcija ovog Ag je u korelaciji sa lošom prognozom(6).

Izolacija virusa na tkivnoj kulturi T limfocita vrši se samo u nekoliko laboratorija u svetu.

Rutinske metode koje se koriste za dokazivanje

HIV - 1 At su ELISA test i Western blot koji dokazuje At prema virusnom core - proteinu (p24), ali razdvaja i druge proteine jedra i glikoproteine membrane virusa. Uzroci koji su pri ponovljenom testiranju ELISOM pozitivni moraju se Western blot-om potvrditi (11). Ovaj test će omogućiti i razlikovanje infekcije HIV - 1 i HIV - 2.

Znamo da se HIV - 2 infekcija javlja u Zapadnoj Africi endemski. Postoji unakrsna reaktivnost između HIV - 1 i HIV - 2 inficiranih osoba, zbog genske sličnosti između ova dva virusa, ali se obično posle urađenog ELISA testa uradi Western blot ili neki specifičan test za HIV - 2 infekciju i na taj način razluči infekcija jednim od infekcije drugim virusom.

KLASIFIKACIJA INFEKCIJA HIV-om

Sve infekcije izazvane HIV-om klasifikovane su u četiri različite grupe, označene brojevima od I do IV(12).

I grupa: Akutna infekcija

II grupa: Asimptomatska infekcija

III grupa: Perzistentna generalizovana limfadenopatija

IV grupa: Ostale bolesti - AIDS

- Konstitucionalna bolest (izraženi opšti simptomi - ranije pre AIDS)
- Neurološka bolest (HIV demencija i dr.)
- Oportunističke infekcije - ukupno 12
- Maligne bolesti - Kapošijev sarkom, Non - Hodgkin limfomi
- Ostalo

Skoro svi organi mogu biti zahvaćeni na jedan ili drugi način u okviru AIDS-a. Respiratorni sistem je zahvaćen i do 50% slučajeva(13).

PLUĆNE KOMPLIKACIJE HIV INFEKCIJE (3)

A Oportunističke infekcije dijagnostikovane kod AIDS-a

- Pneumocystis carinii pneumonia (pneumocistis karini pneumonia)
- Pulmonalna toxoplasmosa (pulmonalna toksoplazmoza)
- Extra intestinalna (pulmonalna) strongyloidosa (ekstra intestinalna, plućna - strongiloidoza)
- Bronhopulmonalna candidiasa (bronhopulmonalna kandidijaza)
- Pulmonalna cryptococcosa (plućna kriptokokoza)
- Diseminovana histoplasmosa (diseminovana histoplazmoza)

- Diseminovana Mycobacteriosa (M. avium complex ili M. kansasii) (diseminovana mikobakterioza)
- Cytomegalovirus pneumonia (citomegalovirus pneumonia)
- Herpes simplex pneumonia (herpes simpleks pneumonia)

B Poremećaji udruženi sa HIV-om

Tuberculosis (tuberkuloza)

Nocardiosis (nokardioza)

C Poremećaji verovatno udruženi sa HIV-om

Pyogena bakterijska pneumonia (piogena bakterijska pneumonia)

Lymphoidni interstitalni pneumonitis (limfoidni intersticijski pneumonitis)

D Neoplazije udružene sa HIV-om

Kaposi sarcom (Kapošijev sarkom)

Non - Hodgkin lymphoma (Non Hodgkin-ski limfom)

Sve plućne manifestacije HIV infekcije kako tipične tako i atipične (14) posledica su inaktivnosti T limfocita i makrofaga, odnosno deficita prvenstveno celularnog imuniteta.

Najčešće oportunističke infekcije uzrokuju Pneumocystis carinii, Cytomegalovirus, Cryptococcus neoformans i Mycobacterium avium - intracellulare(15).

PNEUMOCISTIS KARINI PNEUMONIJA

Pneumocystis carinii je ubikvitarna ekstracelularna protozoa koja se u alveolama nalazi kao cistična forma.

Po nekim autorima uzročnik je u 85% slučajeva plućnih promena kod AIDS-a(3,13). Pneumonija izazvana ovom protozom može biti tipična i atipična.

Simptomi su dispneja, tahipneja, neproduktivan kašalj, hemoptizije, bol u grudnom košu, febrilne temperature, cijanoza. Laboratorijski nalazi su nespecifični: limfopenija, trombocitopenija, anemija. Plućna funkcija pokazuje redukciju VC i TLC te transfer faktora za CO. Kasnije se javlja hipoksemija i hiperkapnija.

Radiološki se mogu videti:

- difuzni retikulonodularni perihilarni infiltrati, u početku asimetrični, da bi u terminalnom stadijumu došlo do masivne konsolidacije i potpune bezvazdušnosti promena
- fokalne asimetrične promene
- meke nodularne senke
- kavitarne lezije nisu uobičajene
- hilusna i medijastinalna limfadenopatija, misliti na udruženost sa TBC
- pleuralne efuzije, misliti na udruženost sa Kapošijevim sarkomom

Dijagnoza se u 90% slučajeva može postaviti ako se uradi transbronhijalna biopsija i bronhoalveolarna lavaža. Može se raditi otvorena biopsija pluća, kao i radioizotopske metode sa galijumom 67 i tehnecijumom 99.

Histološki: u alveolama se nalazi penušavi eozinofilni materijal i ciste mikroorganizama, u intersticijumu infiltrati mononukleara sa edemom i depozitima fibrina, ponekad slabo izražena fibroza. Uzročnik se mora direktno vizuelizovati jer se ne može kultivisati.

Kod nelečenih je mortalitet 100%(13).

Terapija: Lek izbora za *Pneumocystis carinii* pneumoniju kod obolelih od AIDS-a je Trimetoprim - sulphametoksazol. Pri tretiranju prve epizode PC pneumonije uspešnost izlečenja je i do 72%. Daje se 20 mg/kg trimetoprima i 100 mg/kg sulfametoksazola i.v. podeljeno u 3 dnevne doze 4 - 14 dana a zatim još 7 dana (zavisno od terapijskog efekta i nuspojava). Najčešća nuspojava je neutropenija. Teški oblik PC pneumonije vodi u respiratornu insuficijenciju i smrt i pored terapije u 90% slučajeva.

Takođe se može kombinovati Trimetoprim i Dapson ili sam Dapson 100 mg/die.

Pentamidin se daje u dozi od 4 mg/kg jednom dnevno i.v. eventualno u obliku aerosola. Kao ozbiljna nuspojava pored hipo i hiperglikemije javljao se i pankreatitis sa smrtnim ishodom(16).

PLUĆNA KRIPTOKOKOZA

Cryptococcus neoformans je ubikvitarna gljivica koja kada inficira zdravog čoveka prolazi nezapaženo. Kod osoba sa oštećenim celularnim imunitetom ako se ne javi diseminovana infekcija koja zahvata pluća, pleuru, limfne čvorove, CNS, jetru, slezinu i kosnu srž, najčešće izaziva meningitis i encefalitis.

U AIDS-u se javlja udružena sa PC, CMV i *Mycobacterium avium* intercellulare.

Simptomi su groznica, kašalj, pleuralni bolovi. Radiogram toraksa pokazuje lokalne ili difuzne intersticijalne infiltrate, pleuralne izlive ili limfadenopatiju(14, 17).

Dijagnoza se dobija kultivisanjem iz materijala dobijenog TBB ili punkcijom pleuralnog izliva, ili histološka dijagnoza bioptičkog materijala. (Kriptokoke se mogu naći intracelularno u makrofagima ili ekstracelularno).

Terapija je Amfotericin B 0,25 mg/kg dnevno do 0,5 mg/kg/die najmanje 6 nedelja. Takođe se mogu dati Fluorocytosin i Ketoconazol zajedno sa prethodnim lekom ili sami. Derivati imidazola (Fluconazol, Intracozazol) su u fazi ispitivanja.

CITOMEGALOVIRUS PNEUMONIJA

Cytomegalovirus - CMV je DNA virus iz grupe herpes virusa.

Dijagnoza cytomegalovirusnog pneumonitisa je teška jer promene na plućima mogu biti uzrokovane i PC, *Nocardium*, *Aspergillus*. Bolest može biti diseminovana, sistemska ili su plućne promene izolovane. CMV retinitis se javlja kod 30% obolelih od AIDS-a(18).

Simptomi plućne infekcije su groznica, slabost, umor, febrilnost, mialgija, neproduktivan kašalj, dispneja. Fizikalno nad plućima se čuju kasnoinspirijumski pukoti. Gasna analiza pokazuje hipoksemiju.

Radiogram toraksa: intersticijalne promene koje su ili fokalne ili difuzne.

Serološka dijagnoza može biti od koristi samo ako su RVK ili indirektna imunoflorescencija na CMV bile pre bolesti negativne. Inače se dijagnoza postavlja nalazom inkluzija u bioptičkom materijalu. Naime, histološki se nalaze džinovske ćelije sa intranuklearnim i intracitoplazmatskim inkluzijama u alveolarnom epitelu. U intersticijumu se nalaze infiltrati mononukleara. U alveolama hemoragija i hijaline membrane. Može se uraditi i kultura CMV u BAL-u.

Terapija je Ganciklovrom (DHPG; 9/1,3 dihydroxy - 2 propoxymethyl/guanine) koji se daje kod oboljenja izazvanih svim članovima familije Herpes virusa. Daje se 5 mg/kg dnevno i.v. infuzijama 1 - 2 nedelje. Ima pokušaja i lečenja L interferonom.

MICOBAKTERIOZE

Kod 50% obolelih od AIDS-a u kasnom stadijumu bolesti javlja se diseminovana netuberkulozna mikrobakterijska bolest(19).

Od mikobakterioza najčešće je u pitanju *M. avium* intracellulare, ali su česte i *M. Kansasii*, *M. Scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. Xenopi* te *M. Gordoniae*.

Ove bakterije često uzrokuju ekstrapulmonalne promene, ali su pluća uvek uključena.

Radiogram toraksa pokazuje difuzne senke, milijarne promene, kavitarne lezije i paratrahealnu limfadenopatiju.

Terapija sa AT lekovima treba da je kod bolesnika sa simptomima dovoljno duga, 18 - 24 meseca i duže. Uvek se kombinuju 3 - 5 leka i to RFD, ili Ansamycin, INH, EMB, SM, PZ, Cikloserin i Clofazimine (antileprozni lek). Ovakva terapija je dovela do pada broja kolonija, ali trajna remisija lečenjem nije postignuta. Diskutabilno je da li ovu potencijalno toksičnu terapiju dati kod odsustva simptoma.

Uvođenjem u terapiju Azidothymidina (AZT),

antivirusnog leka javila se nova nada da će se dužina i kvalitet života obolelih od AIDS-a poboljšati. To je lek koji inhibira replikaciju HIV-a prekidajući sintezu sa DNA. Ispitivanja su pokazala da je upotrebom ovog leka poboljšan imunološki status (mereno brojem CD4 T - limfocita i kožnim testovima), da je došlo do pada nivoa p24 Ag u serumu i pada učestalosti pojave i težine oportunističkih infekcija kod obolelih od AIDS-a. U prodaji se nalazi kao Zidovudin i Retrovir. Dozira se na 4 sata po 200 mg. Rezistencija na ovaj lek se javlja posle 11 - 20 meseci upotrebe zbog mutiranja reverzne trnskriptaze. Nuspojave su granulocitopenija, anemija a novija ispitivanja pokazuju da dolazi do miopatije i hepatotoksičnosti pri dugotrajnoj upotrebi(20).

U novije vreme se pokušava sa upotrebom i CD - PE - 40 koji bi trebalo da deluje sinergistički sa AZT. To je hibridni toksin Pseudomonas aeruginoza koji ima sposobnost da se ugradi u HIV-om inficirane ćelije i uništi ih uništavajući na taj način "fabriku" za replikaciju virusa(21).

Pokušaj izrade vakcine protiv infekcija izazvanih HIV-om još nije urodio plodom. Jedan od najvažnijih problema je antigena promenljivost imunogenih komponenti virusa.

Zbog toga je najefikasniji način borbe protiv ove nove epidemije odgovarajuća prevencija.

LITERATURA

1. Stites DP, Stobo JD, Wells JV. Osnovna i klinička imunologija, prevod VI izdanja Appelton Lange Savremena administracija Beograd, 1989, 349 - 53.
2. Levy JA. Human Immunodeficiency Virus and the Pathogenesis of AIDS. JAMA 1989, 261 (20) : 2997 - 3005.
3. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Crofton and Douglas's Respiratory Diseases, fourth edition Blackwel Scientific Publication Oxford 1989, 874 - 911.
4. Gelderblom HR, Hausman EHS, Ozel M, Pauli G, Koch MA. Fine structure of human Immunodeficiency virus (HIV) and immunolocalization of structural proteins. Virology. 1987, 156:171 - 6.
5. Levy JA. The transmission of AIDS: The case of infected cell. JAMA 1988, 259 (20): 3037 - 8.
6. Sloand EM, Pitt E, Chiarello RJ, Nemo GJ. HIV testing, State of the art. JAMA 1991, 266 (20) 2861 - 9.
7. David P, Pomerantz JR, Kaplan CJ. AIDS an Immunologic Reevaluation. New Eng J Med 1987, 317 (5):278-86.
8. Finkbeiner A, Hauck E, Schneiders. Human T Lymphotropic Virus Type III Infection of Human Alveolar Macrophages. Johns Hop Mag, dec. 1986.
9. Tersmette M, Gruters RA, de Wold F, et al. Evidence for a role of virulent HIV variation in the pathogenesis of AIDS obtained from studies a panel of sequential HIV isolates. J Virol 1989; 63: 2118 - 25.
10. WHO, AIDS/SIDA, Monograph, WHO, Geneve 1987.
11. Schwartz JS, Dans PE, Kinosian BP. Human immunodeficiency virus test evaluation, Performance and use. Proposals to make good test better. JAMA 1988, 259 (17): 2574 - 9.
12. Classification sistem for HIV infections: MMWR, 1986, 35 (20): 334 - 9.
13. Wit SD, Loethem YV, Clumeck N. Les manifeststions pulmonaires du syndrome d'immunodeficiency acquise. Rev Mal Resp 1988, 5, 551 - 64.
14. Carson PJ, Goldsmith JC. Atypical pulmonary diseaes associated with AIDS. Chest 1991, 100: 675 - 7.

-
- | | |
|---|--|
| <p>15. Šunjara BM, Vukšić BM. Plućne manifestacije u bolesnika sa AIDS-om. <i>Pluć Bol</i> 1989, 41:103 - 5.</p> <p>16. Zuger A, Wolf BZ, El Sadr W, et al. Pentamidine - associated fatal acute pancreatitis. <i>JAMA</i> 1986, 256 (17): 2383 - 5.</p> <p>17. Wasser L, Talavera W. Pulmonary cryptococcosis in AIDS. <i>Chest</i> 1987, 92: 692 - 5.</p> <p>18. Smet MD, Nussenbatt RB. Ocular manifestation of AIDS. <i>JAMA</i> 1991, 266 (21): 3019 - 22.</p> | <p>19. O'Brien JR et al. Mycobacterial diseases in AIDS. <i>Am Rev Resp Dis</i> 1987, 136: 1027 - 30.</p> <p>20. Fischl MA, Richman DD, Cansey DM, et al. Prologed Zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS Related Complex <i>JAMA</i> 1989, 262 (17): 2405 - 10.</p> <p>21. Goldsmith MF. Midwest symposium seeks therapeutic answers to global AIDS problem. <i>JAMA</i> 1990, 263 (3):345 - 6.</p> |
|---|--|



PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA NEUOBIČAJENOG RADIOLOŠKOG NALAZA I KLINIČKOG TOKA

PULMONARY THROMBOEMBOLISM WITH UNSPECIFIC RADIOLOGICAL FINDING AND CLINICAL COURSE

Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov,
Miroslava Trifković, Dušanka Obradović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Plućna tromboembolija se može manifestovati u vidu blagih respiratornih tegoba, atipično i veoma dramatično, zavisno od promera okludiranog krvnog suda. Radiološki nalaz može biti različit, od urednog nalaza, trakastih i trouglastih, koje su tipične za tumorozne promene, okruglih senki koje dif. dijagnostički upućuju na tumorozne promene, voluminoznih hilusa do ekskaviranih lezija koje podsećaju na apscesne šupljine ili pak specifične lezije. Klinička slika i radiološki nalaz čine osnov za usmeravanje dijagnostike u pravcu plućne tromboembolije, a blagovremeno prepoznavanje osnov za pravilan tretman. U ovom radu prikazaćemo dva slučaja PTE od kojih je jedan sa okruglom senkom, dokazan videotorakoskopski, tretiran heparinskom terapijom i plikacijom VCI i izlečen, a drugi, sa kavernoznom promenom, prepoznat i lečen Heparinom, ali sa letalnim ishodom.

Ključne reči: plućna tromboembolija, klinička slika, dijagnostika

SUMMARY

Pulmonary thromboembolism (PTE) can be presented with either mild respiratory symptoms, atypically, or rather dramatically, depending on the diameter of the occluded blood vessel. The radiological finding can be very diverse, ranging from a normal one, reticular radiological lesions, triangular lesions typical for the disease, round shadows which in the differential diagnostics point to tumorous lesions, voluminous hili, and finally with excavation lesions resembling abscess cavities or specific lesions. The clinical presentation and radiological finding make the basis for directing the diagnosis towards pulmonary thromboembolism and a timely recognition of the disease makes the basis for selecting the proper treatment. The paper brings two case reports of PTE, with a round shadow, confirmed on videothoracoscopy, receiving the heparin treatment and VCI (vena cava inferior) plication and finally cured, while the other patient had a cavernous lesion, properly diagnosed and treated by heparin, having unfortunately a fatal outcome.

Key words: pulmonary thromboembolism, clinical symptoms, diagnostics

Pneumon, 1998; 36 (1-4):75-79

*Dr sci. med. Jadranka Vučićević-Trobok, Šef Odseka na Odeljenju za vaskularne bolesti pluća, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

Klinička slika PTE zavisi od veličine začepljene grane arterije pulmonalis. Ako je u pitanju začepljenje manje grane arterije pulmonalis, atak PTE može proteći neopaženo, simptomatologija može biti atipična. Zbog atipične kliničke slike i febrilnosti često se ovi bolesnici tretiraju kao pneumonija(1,2,3).

Radiološki nalaz kod PTE zavisi od promera okludirane arterije, od vremena koje je proteklo od početka incidenta do momenta snimanja, kao i od projekcije plućne lezije prema ravni snimanja. On može biti veoma različit od normalnog nalaza, trakastih promena-plućne atelektaze, trouglasti, okrugli, ekskaviranih šupljina i uvećanih hilusa. Tipične trouglaste senke za PTE ako su sagitalno presečene pri snimanju, prezentuju se kao okrugle senke(4,5).

Okrugla senka najčešće usmerava razmišljanje u pravcu tumora, te se indicira agresivna dijagnostika, bronhoskopija ili torakovideoskopija, pa se tek PH nalazom uzetog materijala dokazuje PTE ili infarkt pluća. Kavitacije su retke i ukazuju na uzrok septičnim embolusima(6).

Prikazaćemo dva pacijenta sa neuobičajenim tokom i radiološkim nalazom za PTE.

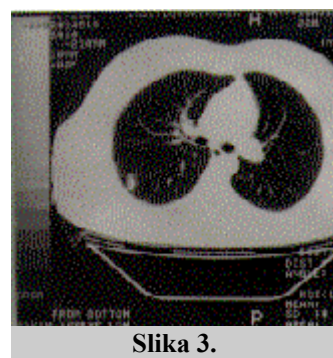
Bolesnik V. D. 22 godine star razboleo se mesec dana pre prijema u našu Ustanovu. Bolest je počela sa bolom u grudima levo uz subfebrilne temperature. Ambulantno je lečen pod dijagnozom pleuropneumonije levo, jer se na radiogramu grudnog koša levo bazalno videlo zasenčenje i manji pleuralni izliv (slika 1). Pod ambulantnom antibiotskom i simptomatskom terapijom opisana promena je lako regredirala, međutim, zaostala je okruglasta promena u plućima desno (slika 2).



Slika 1.



Slika 2.



Slika 3.



Slika 4.



Slika 5.



Slika 6.



Slika 7.



Slika 8.



Slika 9.

Bolesnik je hospitalizovan. Pri prijemu je u dobrom opštem stanju, kompletni laboratorijski nalazi uredni, gasna analiza u miru očuvana, EKG uredan. Na CT-u grudnih organa u nivou bifurkacije posterolateralno videna hiperdenzna okruglasta area veličine 15 mm (slika 3). Urađena videotorakoskopija pri kojoj je u celini odstranjena promena u VI segmentu desno, a PH nalaz je ukazao na infarkt pluća u organizaciji (slika 4).

Potom je urađena perfuziona scintigrafija kojom se verifikuju brojni ispadi u plućnoj cirkulaciji obostrano (slika 5).

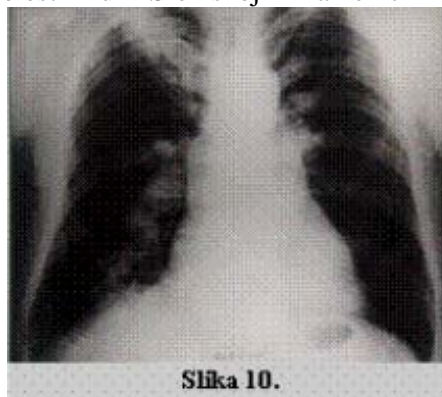
Zbog mladosti bolesnika je posumnjano na deficit inhibitora koagulacije i verifikovano sniženje ANTITROBINA III.

Lečenje je nastavljeno visokim dozama Heparina (60.000 internacionalnih jedinica u toku 24 sata). Desetog dana pod terapijom bolesnik postaje visoko febrilan, a razvijaju se laboratorijski znaci DIC-a (trombociti 75.000, fibrinogen 1,2 g/l, DEP veći od 40). Smanjene su doze Heparina uz infuziju sveže zamrznute plazme, nakon čega dolazi do poboljšanja.

Nakon toga se javljaju znaci iliofemoralne tromboze desno, što je potvrđeno NMR (slika 6,7). U isto vreme nastaju klinički znaci recidiva PTE uz razvoj akutnog opterećenja desnog srca u EKG-u i znatnog pogoršanja gasne razmene (PaO_2 -5, 6 kPa, PaCO_2 -3, 7 kPa, SaO_2 -81%), kao i radiološkog pogoršanja u vidu elevacije desne hemidijafagme, uvećanja desnog hilusa, i bazalno obostranog smanjenja transparentije plućnog parenhima (slika 8,9).

Po stabilizaciji stanja urađena je flebografija kojom je konstatovana tromboza ilijačnih vena obostrano, a potom na Klinici za vaskularnu hirurgiju u Novom Sadu urađena je plikacija VCI. Bolesnik se danas dobro oseća i na antikoagulantnoj je terapiji.

Bolesnik R. M. 43 godine star. Od 1982. godine lečen je više puta od recidivantnih upala vena donjih ekstremiteta, praćenih sa PTE. Desetak godina je na antikoagulantnoj terapiji. Poslednje četiri godine terapiju je samoinicijativno prekinuo. U međuvremenu se nije kontrolisao. U julu mesecu 1996. godine lečen u regionalnoj ustanovi zbog duboke flebotromboze leve noge i sumnje na PTE, infuzijama Heparina. Na radiogramu grudnog koša verifikovana je nepravilna senka infraklavikularno desno i nešto voluminozniji desni hilus (slika 10,11). Zbog obilnih hemoptizija i pogoršanja opšteg stanja kao i ekskavacije promene u desnom gornjem režnju upućen je u Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici (slika 12).



Slika 10.



Slika 11.



Slika 12.



Slika 13.



Slika 14.



Slika 15.



Slika 16.



Slika 17.

Pri prijemu je dispnoičan, cijanotičan, kardijalno dekompenzovan, afebrilan. Na desnoj nozi prisutan je posttrombotični sindrom, a leva noga je šira i toplija. U gasnoj razmeni izražena je teža hipoksemija sa hipokapnijom (PaO_2 -6, 62 kPa, PaCO_2 -3, 7 kPa, SaO_2 -87%). U EKG-u se vide znaci za akutno opterećenje desnog srca.

Započeta je terapija sa infuzijama Heparina, kardiotonicima, diureticima, antibioticima i na nju se stanje nešto popravlja. Delimično oporavljen bolesnik je bronhoskopiran, endobronhijalno viđena šira karina za desni gornji režanj sa spuštenim svodom. PH pregledom uzetih materijala nije razjašnjena etiologija plućnih promena.

Na kontrolnom radiogramu pluća (slika 13,14) dolazi do pogoršanja, levo parakardijalno se stvara šupljina sa nivoom, što je na profilnom snimku locirano u apeksu za levi donji režanj. U gasnoj razmeni ponovo nastaje pogoršanje. Scintigrafijom pluća registruju se obostrano brojni ispadi u perfuziji (slika 15).

Inhibitore koagulacije iz tehničkih razloga nismo mogli da uradimo. Stanje bolesnika nije dozvoljavalo nikakvu hiruršku intervenciju u cilju sprečavanja novih ataka plućne embolije. I pored terapije Heparinom dolazi do novog ataka PTE koji uzrokuje letalan ishod.

Obdukcijom je ustanovljena flebotromboza vene femoralis levo, a neposredan uzrok letalnog ishoda su recidivantni ataci PTE, stari i sveži, sa začepljenjem subsegmentalnih, segmentalnih, lobarnih, i glavne grane arterije pulmonalis sa sledstvenim infarktima i infarkt kavernama. Makroskopski izgled je prikazan na slici 16, a PH nalaz na slici 17.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

U radu su prikazana dva slučaja sa neuobičajenim kliničkim tokom i radiološkim nalazom PTE, što je moglo da zavede u dijagnostici i terapiji. Kod oba bolesnika PTE je prepoznata i blagovremeno je započeta i sprovedena terapija.

Zbog neupečatljivog radiološkog nalaza kod prvog bolesnika - okrugla senka, a kod drugog raspadna promena, uz standardnu dijagnostiku sprovedena je i agresivna dijagnostika, videotorakoskopija, odnosno bronhoskopija. Kod prvog je videotorakoskopijom postavljena dijagnoza infarkt pneumonije. Pošto PTE često prate i komplikacije, druga osnovna oboljenja, pa i maligna, čiji radiološki nalaz može imati izgled okrugle ili raspadne senke predlaže se da se u stabilnoj fazi bolesti, a naročito kada nema regresije promena u plućima pod terapijom obavezno uradi agresivna dijagnostika.

Isto tako, na PTE treba uvek misliti, da bi se na vreme prepoznala i blagovremeno započela terapija i tako, eventualno, sprečio letalni ishod.

LITERATURA

1. RJC Hall-Pulmonary thromboembolic disease, u knjizi RAL Brewis, BJ Gison, DM Geddes: Respiratory medicine, London 1990, 1318-38.
2. Moser KM. Pulmonary embolism, Amer Rev Resp Disease, 1997, 115:829.
3. Bratić V. Plućna tromboembolija-patogeneza i dijagnostički problemi - Saopštenja 1981, 1: 3-17.
4. Schinte HR i sar. Lehrbuch der Röntgen diagnostik G-Thieme, Stuttgart 4/2, 1973.
5. Bogнар I, Bogнар S, Bogdanov-Antonić B. Radiološke promene u toku plućne embolije, Saopštenja 1981, 1:19-27.
6. M Turner-Warwicki, Mehodson, B. Corrin, Ihkerr. Respiratory disease-Clinical Atlas, 1989, IH Kerr-pulmonary embolism.



KREST SINDROM I PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA

CREST SYNDROME AND PULMONARY THROMBOEMBOLISM: A CASE REPORT

Dušanka Obradović*, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov,
Jadranka Trobok-Vučičević, Igor Mitić**

* Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

**Institut za interne bolesti, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Novi Sad

SAŽETAK

Prikazan je slučaj bolesnice stare 63 godine kod koje je pre 10 godina biopsijom kože imunološkim ispitivanjem dokazana sklerodermija. Lečena je ambulantno kod dermatovenerologa zbog promena na koži obe podkolenice i kontrolisana od strane imunologa kada je postavljena dijagnoza Crest Syndroma (calcinosis, syndroma raynaud, ezofagealni dismotilitet, sklerodaktilija i teleangiektazije). Bolesnica je upućena u Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici zbog bolova u grudnom košu i otežanog disanja pod sumnjom na plućnu tromboemboliju. U toku hospitalizacije urađeno je kompletno ispitivanje plućne funkcije uz specifične testove za ispitivanje plućne hipertenzije, ehokardiografija, kao i perfuziona scintigrafija pluća kojom je dokazana sveža tromboembolijska bolest pluća. Imunološkim ispitivanjem je potvrđen povišen titar ANA. Lečena je Heparinom u infuzijama uz odgovarajuću kardiološku terapiju i nakon stabilizacije opšteg stanja prevedena je na oralnu antikoagulantnu terapiju. Nakon toga je upućena imunologu radi daljeg lečenja osnovnog oboljenja.

Ključne reči: plućna tromboembolija (PTE), Pa (parcijalni pritisak), VC (vitalni kapacitet), FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi), ANA (antinuklearna antitela), Sy (sindrom)

SUMMARY

This is a case report of a 63-year old female patient with a ten-year past history of scleroderma confirmed by the immunologic analysis of the skin biopsy sample. She has been outpatiently treated by a dermatovenerologist for skin lesions on both lower legs and regularly controlled by an immunologist after the diagnosis of the CREST SYNDROME (calcinosis, cyndroma raynaud, esophageal dysmotility, sclerodactylia at teleangiectasiae) had been established. She was sent to the Institute for Lung Diseases for chest pains and dyspnea suspected for pulmonary thromboembolism. During hospitalization, she was submitted to a complete lung function testing and specific pulmonary hypertension tests, echocardiography and perfusion scintigraphy of the lungs which confirmed fresh pulmonary thromboembolism. Immunologic analyses were also performed revealing an elevated ANA titer. The patient was treated by infusion administered Heparin with concurrent cardiological therapy. After her general health condition had been stabilized, she was translated to oral anticoagulation therapy. Afterwards, she was sent to an immunologist for further treatment of the underlying disease.

Key words: Sy CREST, pulmonary thromboembolism, pulmonary hypertension, systemic sclerosis (scleroderma)

Pneumon, 1998; 36 (1-4):81-84

* dr Dušanka Obradović, lekar specijalista interne medicine, Odeljenje za vaskularne bolesti pluća,
Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Sistemska skleroza je multisistemsko oboljenje nepoznate etiologije koje se karakteriše fibrozom kože, krvnih sudova i visceralnih organa, uključujući gastrointestinalni trakt, pluća, srce i bubrege. Postoje dva entiteta ove bolesti(1). Jedan je difuzna forma skleroderme, koja se karakteriše progredijentnim zadebljanjem kože gornjih i donjih ekstremiteta, lica i tela. Drugi je limitirana forma skleroderme koja se karakteriše zadebljanjem kože ograničenim na donje ekstremitete i kožu lica. To je forma koja se javlja u sklopu sindroma CREST. Pored toga može se javiti i sistemska skleroza visceralnih organa bez promena na koži i to je sistemska skleroza bez skleroderme. Postoji i tzv. morphea koja podrazumeva promene samo na koži, subkutanom tkivu i mišićima bez zahvatanja unutrašnjih organa. Sistemska skleroza se može javiti i udruženo sa drugim bolestima vezivnog tkiva u sklopu tzv. OVERLAP sindroma(2).

Ovo oboljenje obično počinje u trećoj ili četvrtoj deceniji života i tri puta je češće u žena. U patogenezi osnovno je prekomerno odlaganje kolagena i drugih ekstracelularnih proteina u koži i drugim organima. Najranije promene koje prethode fibrozi su oštećenje malih arterija, arteriola i kapilara u koži i visceralnim organima. To se klinički manifestuje Raynaud-ovom fenomenom. Tako nastaje hronična ishemija. U nastanku promena u okviru skleroderme veliku ulogu igra poremećaj, kako humoralnog, tako i celularnog imuniteta(1,3).

U kliničkoj slici obično se prvo javlja Raynaud-ov fenomen, tj. vazokonstrikcija malih arterija i arteriola prstiju, nosa, ušiju. Prvo se javlja bledilo i hladnoća koji se smenjuju sa crvenilom. Postepeno se javljaju promene na koži u vidu otoka, da bi vremenom koža postala indurirana i hiperpigmentovana. Veoma je tipična pojava kalcijumskih depozita u koži i podkožnom tkivu periartikularnog tkiva i kostiju šake. Promene se javljaju i na mišićno zglobovnom sistemu u vidu mišićne slabosti i poliartritisa, kao i na visceralnim organima pre svega gastrointestinalnom traktu u vidu nadimanja, retrosternalnih bolova, regurgitacije, pre svega zbog ezofagealnog dismotiliteta. Promene na plućima (plućna fibroza i sekundarna plućna hipertenzija) dovode do dispnee, suvog kašlja i vremenom do hroničnog plućnog srca (4). Javlja se i perikarditis sa ili bez efuzije u perikard i brzo progredijentna bubrežna insuficijencija koja je i najčešći uzrok smrti. Od

drugih, redih simptoma, javlja se suvoća očiju i usta, hipotireoidizam, trigeminusna neuralgija, itd. (5).

Laboratorijski nalazi ukazuju na ubranu SE, anemiju, (sideropenijska ili mikroangiopatska hemolizna), hipergamaglobulinemiju (IgG), povišen titar ANA (antinuklearna i anticentromerna).

Pacijenti sa limitiranom formom skleroderme imaju dobru prognozu, dok pacijenti sa difuznim oblikom skleroderme imaju lošiju prognozu. U terapiji skleroderme se koriste penicilamin, azatioprim, antitrombocitna terapija (aspirin, dipiridamol), kortikosteroidi (pre svega za pacijente sa miozitisom i perikarditisom). U slučaju Raynaud-ovog fenomena preporučuje se prvenstveno utopljanje, blokatori Ca kanala, ACE inhibitori, a u novije vreme ketanserin (oralni antagonist serotonin). Kod pacijenata sa refluks ezofagitisom se preporučuju antacidi između jela, H₂ antagonisti. U cilju sprečavanja plućne fibroze daju se kortikosteroidi, ali je njihov terapijski učinak mali, s obzirom da se u većini slučajeva razvija sekundarna plućna hipertenzija(6).

PRIKAZ SLUČAJA:

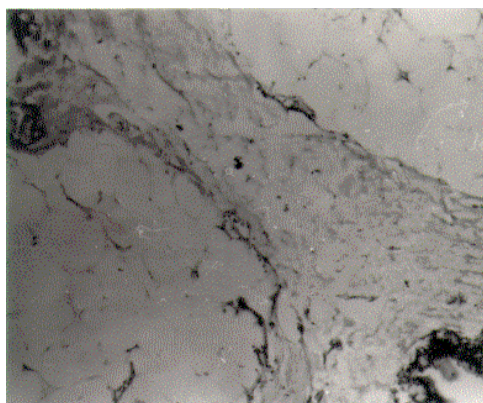
Prikaz slučaja bolesnice stare 63 godine, kod koje je pre 10 godina biopsijom kože i imunološkim ispitivanjima dokazana skleroderma. Lečena je ambulantno kod dermatovenerologa zbog promena na koži obe podkolenice (slika 1), gde se vide područja hiperpigmentacije, okružena apigmentovanim poljima, sa palpabilnim kalcijumskim depozitima u koži, kao i vretenastim zadebljanjima distalnih falangi na prstima obe šake, uz bledilo akri. Pored toga, bolesnici je ambulantno urađen RTG gastroduodenuma gde se verifikuje otežan prolazak barijuma kroz sužen lumen jednjaka kao i snimak podkolenica, gde se verifikuju depoziti kalcijuma u mekim tkivima (slika 2). Pregledom biopsije kože su viđeni depoziti kalcijuma u cutisu i subcutisu (slika 3). Nakon toga je bolesnica upućena imunologu i kontrolisana od strane imunologa, jer je postavljena dijagnoza sindroma CREST.



Slika 1. Snimak šaka i podkolenica sa opisanim promenama



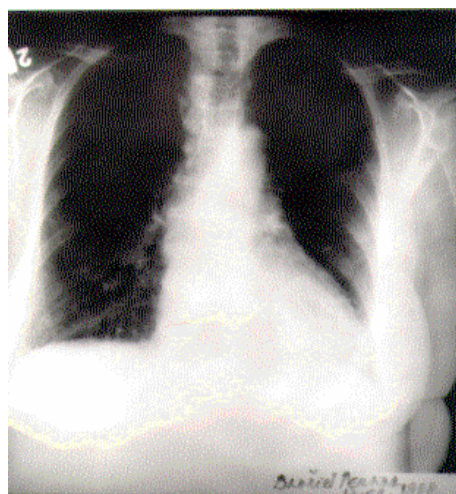
Slika 2. RTG snimak podkolenica sa depozitima karcinoma u mekim tkivima



Slika 3. Patohistološki nalaz cutis i subcutis



Slika 4. Snimak lica bolesnice



Slika 5. RTG snimak grudnog koša



Slika 6. Perfuziona scintigrafija pluća

Bolesnica je upućena u Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici zbog bolova u grudnom košu sa leve strane, i otežanog disanja pod sumnjom na plućnu tromboemboliju. Pri prijemu je dispnoična u miru, nije cijanotična, sa tipičnim teleangiektazijama na koži lica (slika 4). Na PA

snimku grudnog koša na plućima se vidi obostrano parakardijalno pojačan intersticijski crtež uz uvećanu srčanu siluetu (slika 5). S obzirom na osnovno oboljenje posumnjano je da se kod bolesnice razvila i sekundarna plućna hipertenzija, te je učinjeno kompletno ispitivanje plućne funkcije koje je ukazivalo na restriktivni poremećaj ventilacije: VC 1,94l (68,4%), FEV₁ 1,52l (63,5%), Tiffeneau (77,2%). Gasna razmena u miru je bila u potpunosti očuvana (PaO₂ 11,05 kPa, PaCO₂ 4,95 kPa) a pod opterećenjem je verifikovan pad PaO₂ na 9,70 kPa. Ispitivanjem kapaciteta difuzije utvrđeno je da je on smanjen na 65%, a ispitivanjem apsolutnog desno/levog šanta utvrđeno je da je on izrazito povećan i da iznosi 42,3% minutnog volumena srca. U EKG-u kod bolesnice se verifikuje bifascikularni blok sa graničnim vrednostima P-Q intervala. Ehokardiografijom se u perikardu registruje 50 ml slobodne tečnosti i insuficijencija *variable mitralis et tricuspidalis*. Perfuzionom scintigrafijom pluća se u latero- i posterobazalnom segmentu levog plućnog krila verifikuje je područje redukovane perfuzije uz nehomogenu perfuziju u ostalim delovima pluća, što ukazuje na svežu tromboembolijsku bolest pluća (slika 6). Ponovljena su i imunološka ispitivanja kojima je potvrđen visoki titar ANA (nuklearnog tipa).

Bolesnica je lečena infuzijama Heparina uz odgovarajuću kardiološku terapiju (ACE inhibitorima), nakon čega se opšte stanje bolesnice stabilizovalo. Potom je prevedena na oralnu AK terapiju i upućena imunologu radi daljeg lečenja osnovnog oboljenja.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK:

Slučaj smo prikazali smatrajući ga interesantnim s obzirom da se radi o plućnoj tromboemboliji koja se kod bolesnice razvila kao posledica sekundarnog hiperkoagulabilnog stanja u sklopu imunološkog poremećaja. Pored toga kod bolesnice je indirektnim testovima, ispitivanjem desno/ levog šanta i ehokardiografijom (s obzirom da je zbog kardiološkog statusa bronhoskopija bila kontraindikovana), utvrđeno postojanje sekundarne plućne hipertenzije zbog čega su bolesnici u terapiju uvedene i male doze ACE inhibitora. Ovim se pokazalo koliko je plućna tromboembolija kompleksna i multikauzalna bolest.

LITERATURA:

1. Gilliland BC. Immune complex diseases. Harrison's principles of Internal medicine, Isselbacher JK et al. In: Harrison's principles of internal medicine 13th Edition, USA 1994, 1655-1661.
2. Fye KH, Sack KE. Reumatske bolesti. Stites DP i saradnici. U: Osnovna i klinička imunologija, VI izdanje, Beograd 1991, 370-372.
3. Turner-Warwick M. The immunology of connective tissue disorders in lung in Immunology and immunologic diseases of the lung/R. Daniele/. Blackwell scientific publications. 1988, p404.
4. Prakash U. Pulmonary manifestations in mixed connective tissue disease. Seminars in respiratory medicine, vol. 9. N°3, 1988, 318.
5. R. De Remee. Clinical profiles of diffuse interstitial pulmonary disease. (The collagen-vascular disease). Futura publishing company. 1990, 63.
6. Raković J. Sistemska skleroza u Farmakoterapija u pulmologiji V. Varagić i M. Stevanović. Elit-Medica. 1998, 462.



SAVREMENI PRINCIPI BCG VAKCINACIJE

CONTEMPORARY PRINCIPLES OF BCG VACCINATION

Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Đurđica Radaković, Nensi Lalić,
Aleksandra Gavrić, Svetlana Kašiković-Lečić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Cilj rada je da se ispita učestalost hipersenzitivnih reakcija kod revakcinisane dece koja prethodno nisu PPD testirana. Ispitivanjem su obuhvaćena 763 deteta iz 30 osnovnih škola sa teritorije Novog Sada, učenika IV razreda, kod kojih je vršena BCG revakcinacija. Deca su podeljena u dve grupe u zavisnosti od sprovođenja, odnosno nesprovođenja prethodnog tuberkulinskog testiranja. Ispitivanu grupu, koja nije primila PPD, činilo je 621 dete (81%) dok je kontrolnu grupu, sa prethodnom PPD probom činilo 142 dece (19%). Poređenjem učestalosti pojave lokalnih i regionalnih postvaccinalnih reakcija utvrđeno je sledeće: lokalne postvaccinalne promene u vidu eritema, edema, indurata, pustule i kruste se javljaju podjednako često kod dece obe grupe, dok je uvećanje vratnih limfnih žlezda učestalije kod dece kontrolne grupe, kako 30 dana nakon vakcinacije, tako i nakon 6 meseci. Na osnovu utvrđenih rezultata može se zaključiti da je pojava neželjenih postvaccinalnih reakcija kod dece koja nisu prethodno tuberkulinski testirana zanemarljiva.

Ključne reči: BCG vakcinacija, postvaccinalne komplikacije, tuberkulinsko testiranje

SUMMARY

The aim of this study was to examine the frequency of hypersensitive reactions in children in whom revaccination was performed without previous tuberculin testing. The investigation included 763 children from 30 primary schools in Novi Sad, all from the IV class, to whom BCG revaccination was performed. Children were divided into two groups according to the previous tuberculin testing. The studied group, without previous PPD testing, consisted of 621 children (81%), while control group consisted of 142 children (19%). Comparing the frequency of local and regional postvaccinal reactions we found that local changes like erythema, edema, induration, pustulisation and crust were present in similar percentage in both groups, while the neck lymphadenopathy was more frequent in control group (with previous PPD testing), 30 days as well as 6 month after the vaccination. In conclusion we can say that the appearance of negative postvaccinal reactions in children without previous tuberculin testing is negligible.

Key words: BCG vaccination, postvaccinal complications, tuberculin testing

Pneumon, 1998; 36 (1-4):85-88

*Prof. dr Slobodan Pavlović, načelnik Odeljenja za tuberkulozu i epidemiologiju plućnih bolesti,
Institut za plućne bolesti, 21204 Sremskoj Kamenici

UVOD

Poslednjih godina postoji različita, često kontroverzna mišljenja, o značaju BCG vakcinacije u prevenciji tuberkuloze. Protektivni efekat se kreće od 0-80%, što zavisi od mnogih epidemioloških, ekonomskih i genetskih karakteristika u pojedinim delovima sveta. I pored toga, BCG vakcinacija ostaje jedan od bitnih elemenata svih antituberkuloznih programa. Mnoga istraživanja sprovedena u svetu, ukazuju na nisku senzitivnost i specifičnost tuberkulinskog testa u proceni stepena uspostavljanjenog imuniteta. Zato WHO preporučuje napuštanje prakse da se vakcinišu samo tuberkulin negativne osobe. Ova sugestija je, posle brojnih usaglašavanja prihvaćena i u našoj zemlji, tako da aktuelni Kalendar vakcinacije predviđa primovakcinaciju na rođenju i revakcinaciju u 10. godini, bez obzira na tuberkulinski status(1).

Cilj ovoga rada je da ispita učestalost hipersenzitivnih reakcija (opštih i lokalnih komplikacija) kod revakcinisane dece koja prethodno nisu PPD testirana.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem su obuhvaćena 763 deteta iz 30 osnovnih škola sa teritorije Novog Sada, učenika IV razreda, kod kojih je vršena BCG revakcinacija. Deca su podeljena u dve grupe u zavisnosti od sprovođenja, odnosno nesprovođenja prethodnog tuberkulinskog testiranja. Ispitivanu grupu, koja nije primila PPD, činilo je 621 dete (81%), dok je kontrolnu grupu, sa prethodnom PPD probom činilo 142 dece (19%)(2).

Kod vakcinisane dece vršen je lokalni pregled vakcinisanog područja (eritem, edem, indurat, pustula, krusta) kao i pregled limfnih žlezda vrata i aksile mesec dana nakon vakcinacije, kao i 6 meseci nakon merenja BCG ožiljka. Parametri su mereni posebno u obe grupe, a zatim međusobno upoređivani statistički Studentovim T testom.

REZULTATI

Od 763 deteta, starosti 10 godina, koja su se odazvala vakcinaciji, vakcinisano je njih 735-96% (tabela 1).

Tabela 1. Osnovne karakteristike grupa

Grupa	vakcinisano		nevakcinisano		ukupno	
Ispitivana	621		0		621	81%
Kontrolna	114		28		142	19%
Ukupno	735	96%	26	4%	763	

Ispitivanu grupu je činilo 621 dete (81%). Deca su vakcinisana pri prvom javljanju lekaru, bez prethodnog tuberkulinskog testiranja. Kontrolnu grupu su činila 142 deteta (19%), kod kojih je pri prvom javljanju lekaru urađena najpre tuberkulinska proba, da bi tek nakon njenog očitavanja bila data BCG vakcina. Vakcinu je primilo 114 dece, što čini 80% od predviđenog

broja, pošto se 10 (7%) nije odazvalo očitavanju tuberkulinske probe i kasnijoj vakcinaciji, dok je kod 18 (13%) PPD induracija bila veća od 15 mm, te vakcinacija kod njih nije rađena (tabela 1)(3).

Kod vakcinisane dece je mesec dana kasnije vršen lokalni pregled vakcinalnog područja, kao i pregled limfnih žlezda vrata i aksile i rezultati su prikazani u tabeli broj 2.

Tabela 2. Postvakcinalne reakcije kod ispitivane i kontrolne grupe mesec dana nakon BCG vakcinacije

Vakcinalne reakcije		ispitivana gr.		kontrolna gr.		statistička značajnost
		broj	%	broj	%	
	edem, krusta, indurat	224	37	31	33	N.S.
Lokalne	edem, indurat	174	29	26	28	N.S.
	eritem	161	26	24	25	N.S.
	eritem, krusta	36	6	13	14	p>0,5
	eritem, pustula	9	2	0	0	N.S.
	ukupno	604	100	94	100	
Regionalne	uvećane limfne žlezde vrata	157	26	18	19	N.S.
	uvećane Lgl aksile	1	0,2	0	0	N.S.

Prvom kontrolnom pregledu odazvalo se 604 dece ispitivane grupe, što čini 97% vakcinisanih ispitanika, kao i 94 pacijenta kontrolne grupe, što je 83% vakcinisanih iz te grupe.

Kod najvećeg broja ispitanika su, mesec dana nakon vakcinacije, bili prisutni edem, krusta i indurat - kod 224 deteta, što čini 37% ispitanika. Edem i indurat je imalo 174 deteta ispitivane grupe (29%), dok je samo eritem bio prisutan kod 161 deteta što je 26%. Eritem i krustu imalo je 36 ispitanika, odnosno 6% dece, dok su eritem i pustula bili prisutni kod devetoro dece (2%).

Kod dece kontrolne grupe je učestalost javljanja postvakcinalnih reakcija na istom pregledu bila slična. Naime, i u ovog grupi je najviše dece 31, imalo edem, krustu i indurat, što čini 33% dece kontrolne grupe. Edem i indurat je imalo 26 dece, što je 28%, a samo eritem 24 deteta (25%). Eritem i krusta su bili prisutni kod 13 pacijenata kontrolne grupe što je 14%, dok dece sa eritemom i pustulom u ovog grupi nije bilo.

Poredeći učestalost javljanja lokalnih postvakcinalnih promena ispitivane i kontrolne grupe, utvrdili smo da nema statistički značajne

razlike između većine nađenih promena, sem u slučaju postojanja eritema i kruste. Naime, ove promene se češće javljaju kod dece kontrolne grupe, odnosno kod onih koji su pre vakcinacije primili tuberkulinsku probu, a razlika u učestalosti je statistički značajna na nivou $p > 0,05$ (4).

Od regionalnih postvakcinalnih promena kod dece su bile prisutne uvećane žlezde vrata i aksile. Obostranu vratnu limfadenomegaliju je imalo 157 dece ispitivane grupe (26%) i 18 dece kontrolne grupe (19%), dok je uvećane limfne žlezde aksile imalo samo jedno dete ispitivane i ni jedno dete kontrolne grupe. Razlika u učestalosti javljanja regionalnih postvakcinalnih promena nisu statistički značajne između ispitivane i kontrolne grupe(5).

Druga kontrola postvakcinalnih promena je vršena kod obe grupe 6 meseci nakon vakcinacije. Ovom pregledu se odazvalo 590 ispitanika, što čini 95% vakcinisane dece iz te grupe, kao i 108 dece kontrolne grupe, što je 95% vakcinisanih iz te grupe. Rezultati nađenih postvakcinalnih promena prikazani su u tabeli broj 3.

Tabela 3. Postvakcinalne reakcije kod ispitivane i kontrolne grupe 6 meseci nakon BCG vakcinacije

Vakcinalne reakcije		ispitivana grupa		kontrolna grupa		statistička značajnost
		broj	%	broj	%	
	krusta	558	94	100	93	N.S.
Lokalne	eritem, krusta	17	3	7	6,1	N.S.
	indurat	0	0	1	0,9	N.S.
	eritem	8	1,5	0	0	N.S.
	eritem, indurat	3	0,7	0	0	N.S.
	eritem, indurat, krusta	2	0,4	0	0	N.S.
	bez promena	2	0,4	0	0	N.S.
	ukupno	590	100	108	100	
Regionalne	uvećane Lgl vrata	12	2	22	20	$p < 0,00005$
	uvećane Lgl aksile	0	0	0	0	

Najveći broj dece i ispitivane i kontrolne grupe je 6 meseci nakon vakcinacije na mestu inokulacije BCG-a imalo krustu (558 ispitanika, 94% i 100 dece kontrolne grupe, 93%). Sve ostale promene su bile zastupljene u znatno manjem procentu. Krustu sa pratećim eritemom imalo je 17 ispitanika (3%) kao i 7 pacijenata iz kontrolne grupe (6,1%). Indurat je imalo jedno dete (0,9%) iz kontrolne grupe i ni jedno dete ispitivane grupe. Dece kontrolne grupe druge promene nisu imala, dok je, u malom procentu, kod ispitanika bio prisutan eritem, sam ili u kombinaciji sa induratom, odnosno induratom i krustom (1,5%, 0,7% i 0,4%). Bez ikakvih promena na mestu vakcinacije bilo je dvoje dece ispitivane grupe a ni jedno dete kontrolne grupe.

Poredeći učestalost lokalnih postvakcinalnih reakcija 6 meseci nakon prijema vakcine utvrdili smo da nema statistički značajne razlike između grupa.

Obostrana limfadenopatija vrata je, međutim, bila u znatno većem procentu prisutna kod dece kontrolne grupe, odnosno, kod onih koji su pre vakcinacije primili PPD probu. Nju je u toj grupi imalo 22 dece, što je 20%, dok je iste promene među ispitanicima imalo 12 dece što je svega 2% od ukupnog broja ispitanika koji su se odazvali poslednjoj kontroli. Razlika u učestalosti ove reakcije je veoma značajna, na nivou $p < 0,00005$.

Šest meseci nakon vakcinacije merena je i veličina vakcinalnog ožiljka i njegova srednja

vrednost je kod ispitanika iznosila 7,9 mm, dok je kod dece kontrolne grupe bila 7,2 mm. Razlika u veličini ožiljka između grupa nije statistički značajna.

ZAKLJUČAK

Na osnovu ovih rezultata se može zaključiti da je pojava neželjenih postvakcinalnih reakcija kod dece koja nisu prethodno tuberkulinski testirana zanemarljiva, čak manja nego kod dece koja su testirana tuberkulinom, što opravdava primenu novog načina vakcinisanja.

Ovo je samo pilot studija čije rezultate treba ubuduće stalno proveravati u svakodnevnoj praksi.

LITERATURA

1. Styblo K, Meier J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle*, 1976, 57:17-43.
2. Clemens JD, Chuong JJ, Feinstein AR. The BCG controversy: a methodological and statistical appraisal. *J Am Med Assoc*, 1983, 249:2362-9.
3. Davies PDO. *Clinical tuberculosis*. Chapman and Hall, Liverpoole, 1994.
4. Shapiro C, Cook N, Evans D. A case control study of BCG and childhood tuberculosis *Int J Epid*
5. Sutherland I, Springett VH. Effectiveness of BCG vaccination in England, *Tubercle*, 1987; 68:81-92.



VODIČ ZA ODVIKAVANJE OD PUŠENJA ZA LEKARE I DRUGE RADNIKE U ZDRAVSTVU

GUIDELINES ON SMOKING CESSATION FOR PHYSICIANS AND OTHER HEALTH PROFESSIONALS

Saša Lučić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Jedna od osnovnih lekarskih profesionalnih dužnosti je da se pomogne pacijentu pušaču da prestane s tom navikom. Ozbiljne štetne posledice pušenja i korist od prestanka pušenja su faktori koji su detaljno obrađeni i naučno potvrđeni. Svetska Zdravstvena Organizacija je duvan definisala kao psihoaktivnu supstancu koja uzrokuje mentalne promene kao i promene ponašanja. Pušenje zahteva medicinsku pažnju. Ovaj vodič će olakšati i podstaknuti lekare opšte prakse, porodične lekare, kardiologe, psihologe, ginekologe i druge specijaliste koji imaju pacijente pušače da im u svakodnevnom profesionalnom radu pomognu da prestanu da uživaju u duvanskom dimu. Ipak, najbitniji faktor je odluka, odnosno snaga i volja samog pacijenta da prestane sa pušenjem cigareta.

Ključne reči: vodič, odvikavanje od pušenja, zdravstveni radnik

SUMMARY

Helping patients who smoke to quit the addiction is part of a doctor's professional duty. The serious health hazards of smoking and health benefits of quitting are well-established facts. The World Health Organization has defined tobacco as a psychoactive substance, the use of which may cause mental and behavioural disorders. Smoking thus requires medical attention. General practitioners and family doctors, and also cardiologists, chest physicians, gynaecologists and other specialists who smoke, are encouraged to apply these guidelines in their usual professional work to help patients stop smoking. However, the crucial factor is the patient's strength of determination to stop smoking.

Key words: guidelines, smoking cessation, health professionals

Pneumon, 1996; 34 (1-4):89-92

*Prim. mr. sci. dr med. Saša Lučić, načelnik Dispanzera za plućne bolesti-Noví Sad, Instituta za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Dug je vremenski period od započinjanja pušenja cigareta do pojave oboljenja uzročno povezanih s pušenjem. Smrtne posledice povezane sa uživanjem u duvanu možemo očekivati za 20-30 godina pušačkog staža. Vrlo važno je kako pristupiti pušaču i pomoći mu da prestane pušiti.

Uloga lekara je tu ogromna. Kratak savet lekara pacijentu pušaču pri svakodnevnom medicinskom pregledu može imati uticaj na njegov stav o pušenju. Šta lekar može učiniti? Četiri jednostavne radnje koje ne oduzimaju više od pet minuta vremena(1).

- Za vreme pregleda ISPITATI pušački status pacijenta.

- SAVETOVATI pacijenta da on želi odnosno može da prestane s pušenjem.
- LEČITI pacijenta savetima i odlučiti se, ako je neophodno, za sistem terapije nikotinskom supstancijom.
- PRATITI pacijenta u sledećim posetama, kao i u drugim bolestima.

1. Obraditi pacijenta u odnosu na pušački status

Dijagnostičke procedure

Postoje dva faktora kojim se može ispitati pušački status pacijenta.

NIKOTINSKA ZAVISNOST. Pacijenti pokazuju različite stepene pušačke zavisnosti, pa tako i lečenje zavisi od težine zavisnosti. Prave informacije o stepenu duvanske zavisnosti se mogu dobiti postavljanjem samo jednog pitanja: Koliko vremena nakon ustajanja zapalite prvu cigaretu?

Tabela 1. Koliko vremena nakon ustajanja zapalite prvu cigaretu?

	Vreme u minutama			
	manje od 5	5-30	30-60	više od 60
Skor	3	2	1	0
Stepen zavisnosti	visok	umeren	malen	

KLINIČKI FAKTORI. Da li pacijent boluje ili ima visok rizik od bolesti zavisnih o pušenju? Na primer: kardiovaskularne bolesti (holesterol, lipidi, hipertenzija) ili HOBP (astma, alergije). Da li postoji porodična anamneza tih oboljenja? Postojanje ovih riziko faktora ili bolesti zahteva hitan prestanak pušenja.

Savetovati pacijenta

Ubaciti podatke o pušenju u osnovni karton pacijenta. Naglasiti uzročnu vezu sa bolešću ili faktorima rizika. Naglasiti da je prestanak pušenja važan deo terapije kod postojećih bolesti. Utvrditi motivaciju pacijenta za prestankom pušenja i maksimalno ga podržati u tome. Nabaviti kratke, za čitanje jednostavne materijale, brošure, kao i druge slične pregledne materijale za prestanak pušenja. Kod malo zavisnih pušača (skor od 0-1) davati savete, pratiti ih i uputiti u bihevioralnu terapijsku grupu, ako je to dostupno. Ako je pušač prestao i ponovo počeo da puši, bitno je da neuspeh ne obeshrabri pacijenta da ponovo proba da ne puši. Šanse za uspeh ima i nakon više pokušaja. Terapija nikotinske supstitucije (TNS) se može koristiti i u ovom stadijumu ako su druge metode insuficijentne(2).

LEČENJE PACIJENTA

Metode za prestanak pušenja

Ima mnogo načina da pušač prestane da puši.

Mnogi prestaju odjednom, vlastitom odlukom, ali je nekima neophodna stručna pomoć. Ona može biti kombinovana, psihološka i farmakološka i često se nadopunjuje.

PSIHOBIHEVIORALNI PRISTUP. Ponekad se u bolnicama ili drugim zdravstvenim ustanovama organizuje uobičajena psihoterapija, koja se može organizovati i u velikim radnim organizacijama ili u dobrovoljnim udruženjima. Kako je već rečeno, lekari malo zavisne pacijente (skor od 0-1) prate u svojim ordinacijama. Ako ti saveti ne urode plodom, preporučuje se TNS.

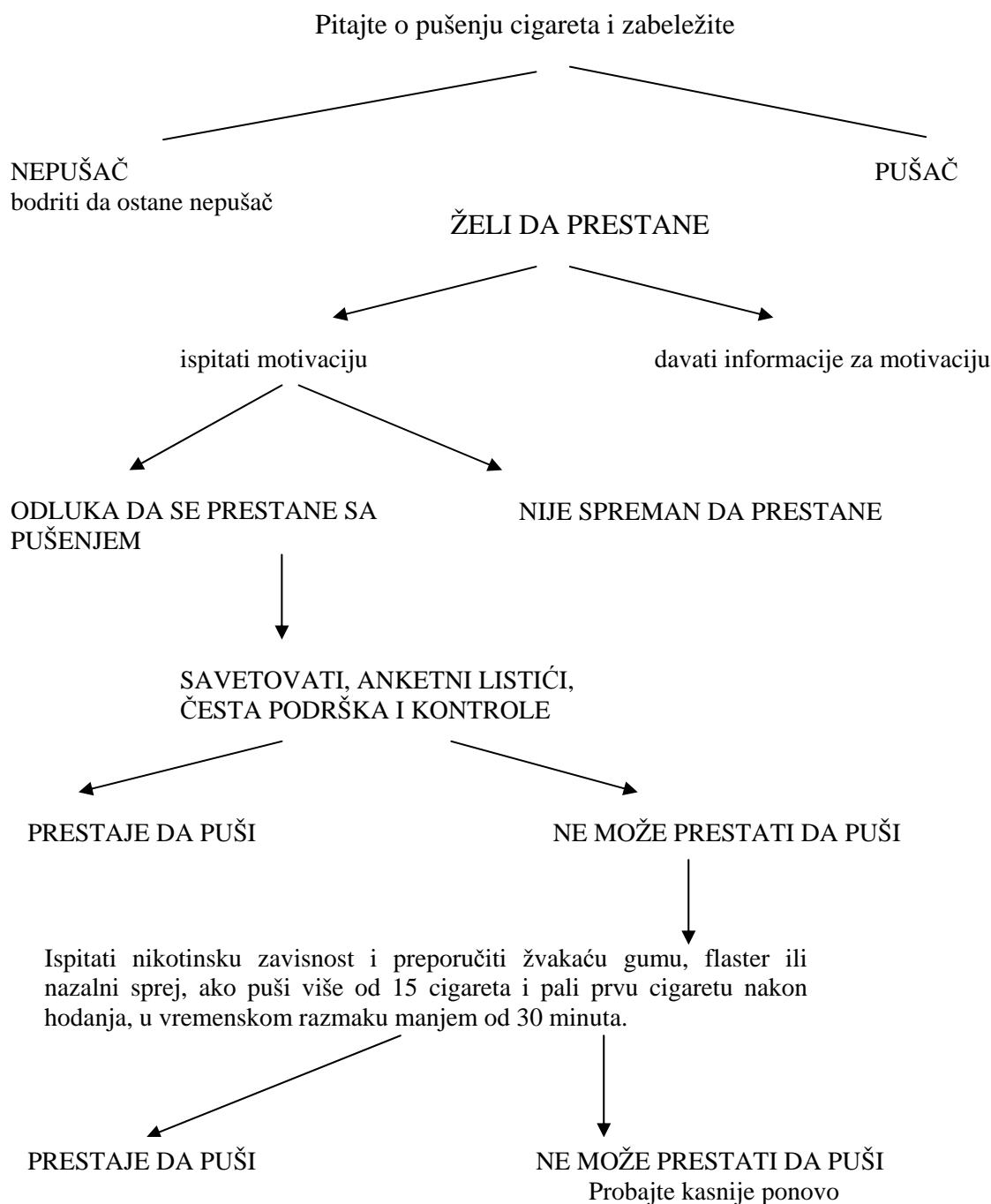
FARMAKOLOŠKI PRISTUP - TERAPIJA NIKOTINSKOM SUPSTITUCIJOM (TNS)

U slučajevima visoke ili umerene nikotinske zavisnosti poželjno je koristiti TNS koja ima važnu ulogu i omogućava pušaču da se oslobodi te navike. Danas postoji 4 vrste proizvoda koji mogu da zamene nikotin iz cigareta. To su: "žvakaće gume", kožni flasteri, nazalni sprej i inhalator. Ovi medicinski proizvodi su najkorisniji pod stručnim nadzorom lekara ili farmaceuta. Nikotin prepisan u terapiji je takođe droga koja stvara naviku. Ipak, to su medicinski propisane doze, a raznim putevima aplikacije smanjuje se opasnost navike i sprečava javljanje nuspojava.

SAVET. Najvažniji deo terapije je lična odluka o nepušenju i volja za uspehom. To će usloviti promene u ponašanju pušača, kako kod kuće tako i na poslu. Potrebno je privremeno se odreći ili biti jako oprezan u određenim situacijama, kao što su pijenje kafe, alkohola, uživanje u velikim obrocima, društvenim zabavama ili sličnim situacijama, koje su usko vezane sa cigaretom. Pušač treba da obavesti prijatelje i rodbinu da on pokušava da prestane pušiti i da ga ne nude cigaretom. Nažalost, samo jedna cigareta može da spreči napor odvikavanja od pušenja.

NIKOTINSKA "GUMA ZA ŽVAKANJE". "Žvakaća guma" snabdeva organizam nikotinskom apsorbcijom preko bukalne sluznice. Nakon pojave potrebe za pušenjem, žvaka se žvače veoma polako. Prilikom odlučivanja za metod "žvakaća guma", pušač treba da koristi instrukcije farmaceuta i uputstvo koje sadrži originalni proizvod. Preporučujemo lagano žvakanje 3-5 puta uz pauzu od 30 sekundi, žvakanje ponavljati, do 30 minuta. Sledeća "žvaka" se može uzeti nakon jednog do dva sata. Žvakaće gume sa nikotinom su obično u dve jačine: 4 mg za početnu terapiju, doza se postupno smanjuje – 2 mg, do konačnog uspeha, prekida pušenja cigareta. Nuspojave su male. Salivacija, gorak ukus u ustima i mučnina postupno nestaju s dužinom uzimanja leka. (Kontraindikacije: videti ispod)(3).

Tabela 2. Odvikavanje od pušenja: protokol za lekare i medicinske sestre



KOŽNI FLASTERI SA NIKOTINOM. To je adhezivno sredstvo – flaster koji kontinuirano otpušta nikotin u organizam preko kože. Postoje flasteri različite veličine i nose se po danu oko 16 časova, a mogu i noću ako ne uzrokuju poteškoće pri spavanju. Flaster se stavlja na čistu, glatku kožu, najbolje odmah nakon jutarnjeg ustajanja. Mesto aplikacije se može dnevno menjati. Nuspojave mogu biti: blage kožne reakcije, vertigo, nauzeja i urtikarija. (Kontraindikacije: videti ispod).

SPREJ ZA NOS. Jedna doza nazalnog spreja otpušta 0,5 mg nikotina u svaku nosnicu. U odnosu na "žvaku" ili flaster, sprej je vrlo praktičan pri neodoljivoj, žarkoj želji za pušenjem. To je zbog brzog otpuštanja nikotina koji stvara maksimalnu koncentraciju nikotina u mozgu u periodu manjem od 10 minuta. Nuspojave su udružene: mukozna iritacija, slinjenje iz nosa, kihanje i kašljanje.

USNI INHALATORI. Oralni inhalator je poslednji izum u paleti pomagala za odvikavanje od pušenja, kao zamena za cigaretu. Izgleda kao mušticla sa poroznim čepom koji je impregniran

nikotinom. Kad pušač pučka u inhalator i uvlači vazduh u usta on dobija boluse nikotina slične uživanju u cigareti, ali ipak u manjim dozama. Specifična karakteristika inhalatora je što je zamena za ponašanje pušača slična pušenju cigareta i pušaču stvara ugodu. To je najbolje sredstvo za pušače koji nisu jaki zavisnici o nikotinu, već su više fizički zaokupljeni aktom pušenja (kretnje rukama). Inhalator ima veoma malo nuspojava, kao što su blaga iritacija grla i početno kašljanje. Inhalator može biti kombinovan s flasterom.

KONTRAINDIKACIJE ZA TNS. U pricipu, ako pušač nastavi da puši možemo potvrditi da nema kontraindikacija za TNS. Međutim i pojava kontraindikacija je još uvek bolja od nastavka pušenja. Lekar će uvek odmeriti da li je veća korist od štete u sledećim stanjima: trudnoća, dojenje, sveže kardiovaskularno oboljenje (infarkt miokarda, nestabilna angina, aritmije). Nakon mesec dana moguće je nastaviti sa TNS ako pacijent ne nastavi da puši cigarete. Kontraindikacije koje pripadaju određenim putevima aplikacije su:

1. žvakaća guma: umetna zubala, problemi sa ustima, zamor pri žvakanju, subjektivan osećaj iritacije datog okusa i/ili društveno neprihvatljiv akt žvakanja.
2. flaster: generalizirane kožne bolesti, ako pušač nehotično nastavi da puši cigarete dok nosi flaster
3. nazalni sprej: iritacija ili bolesti nosne sluznice
4. nosni inhalator: praktično nema kontraindikacija.

DUŽINA TERAPIJE. Trajanje terapije može biti do tri meseca. Gore navedeni farmakološki tretmani stvaraju malu ili nikakvu nikotinsku zavisnost. Osnovna ideja je da se terapija postupno smanjuje, dok se ne postigne status slabijeg nepušača. Produžena upotreba lekova može obeshrabriti, ali za neke pacijente je to jedini način da ostanu apstinenti. Četvrtina od njih prestaje da puši nakon sedmodnevne upotrebe TNS, a primenom TNS sledeća tri meseca, postoji velika mogućnost da pacijent ostane nepušač barem jednu godinu. Nakon toga se sigurno pobeđuje ta štetna navika i velika strast.

Praćenje pacijenta

Osnovno je da se pomogne bivšem pušaču da ostane nepušač. Preporučuje se kontakt sa pacijentom 2 nedelje nakon prestanka pušenja i periodične kontrole na 3,6 i 12 meseci. Kontrolama treba hrabriti bivše pušače. Međutim, najbitniji faktor je odluka, odnosno snaga i volja pacijenta da prestane sa pušenjem.

ZAKLJUČCI

1. Smatramo da je svaki lekar odnosno zdravstveni radnik, bilo kog nivoa, obavezan da ukaže pacijentu pušaču na opasnosti i štetnosti pušenja, kao i na prednosti nepušenja.
2. Antipušački savet od lekara u kojeg pacijent ima veliko poverenje, može da spreči pogoršanje osnovne bolesti, što utiče na produženje zdravog načina života i rada.

LITERATURA

1. Masironi R, European Medical Association Smoking or Health. Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals. Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52: 3: 282-284.
2. ACCP, ATS, APSR, CTS, ERS and IUATLD. Smoking and health: a physician's responsibility. A Statement of the Joint Committee on Smoking and Health. Monaldi Arch Chest Dis 1955; 50: 5: 394-397.
3. Etter JF. An Internet-based smoking prevention program for use by physicians. European Medical Association Smoking or Health (EMASH Newsletter No 22) 1998; 3:(6) (21): 4-6



ANTILEUKOTRIJENI - NOVIJA ANTIINFLAMATORNA TERAPIJA ASTME

ANTILEUKOTRIENES - THE LATEST ANTI-INFLAMMATORY THERAPY MODE IN ASTHMA

Biljana Zvezdin, Slavica Obradović-Anđelić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Činjenica da je osnovni patogenetski poremećaj u astmi hronična inflamacija, stavlja inhalatorne kortikosteroide u najefikasnije antiastmatske lekove. Napredak molekularne biologije otkrio je složenost interakcija između brojnih inflamatornih ćelija i njihovih medijatora, među kojima su i leukotrijeni. Otkriće njihovih antagonista otvara nove mogućnosti u terapiji astme, posebno u slučajevima težih formi ili specifičnih tipova ove bolesti, kao što je na primer aspirinom ili naporom izazvana astma.

Ključne reči: leukotrijeni, astma, antileukotrijenski lekovi

SUMMARY

Inhalant corticosteroids have emerged as the most effective anti-asthmatic drugs due to the fact that a chronic inflammation is an underlying disorder in asthma. The advances in molecular biology have enlightened the complexity of interactions between numerous inflammatory cells and their mediators, such as leukotrienes. The discovery of their antagonists has enabled the formulation of new therapy modalities in asthma, especially of its severe or specific forms, such as aspirin- or exercise-induced asthma.

Key words: leukotrienes, asthma, antileukotriene drugs

Pneumon, 1998; 36 (1-4):93-97

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

UVOD

Napredak medicine i farmaceutske industrije doveo je do velikih novina u lečenju astme u protekloj deceniji. Proizvedeni su novi lekovi, ali i novi oblici već postojećih.

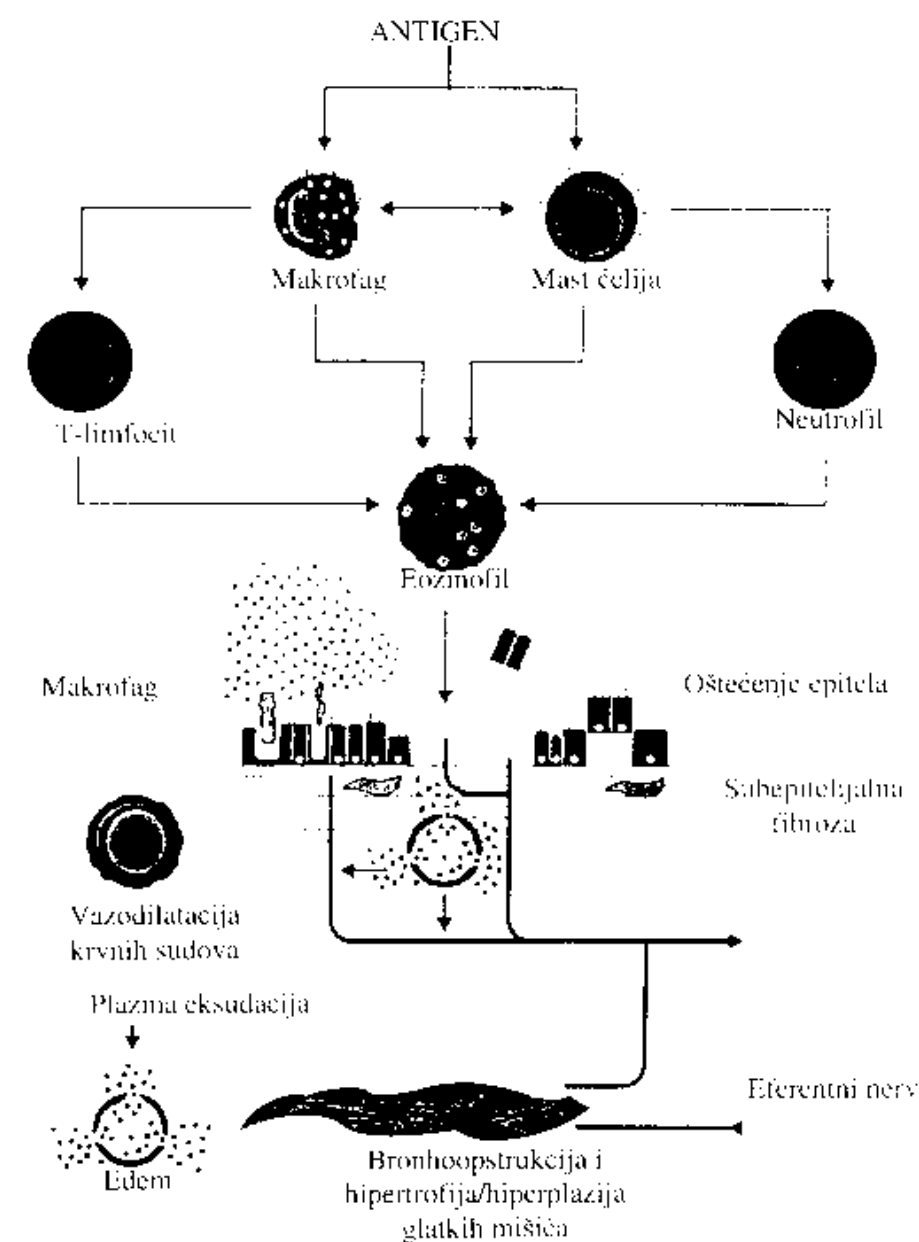
Astma je bolest karakterisana hroničnom inflamacijom disajnih puteva, koju mogu da pokrenu razni faktori. Klinički se manifestuje epizodama zviždanja, gušenja, teskobe u grudima,

kašlja, uzrokovane difuznom opstrukcijom disajnih puteva, koja prestaje spontano ili nakon primene lekova. Inflamacija uzrokuje povećanu osetljivost vazdušnih puteva na različite stimulse(3).

Veliki broj različitih ćelija i njihovih medijatora učestvuje u nastanku patoanatomskih i funkcionalnih promena u plućima obolelih (Tabela 1).

Tabela 1. Čelije i medijatori koji učestvuju u nastanku inflamacije u astmi

Čelije koje učestvuju u nastanku inflamatorne reakcije	Inflamatorni medijatori
mast ćelije eozinofili makrofagi T-limfociti bazofili neutrofili epitelne ćelije endotelne ćelije trombociti monociti B-limfociti fibroblasti dendritičke ćelije neuroni	histamin leukotrijeni prostaglandini tromboxan A ₂ aktivirajući faktor trombocita bradikinin kalcitonin genski peptid adenozin citokini (IL ₁ , IL ₄ , IL ₅ ...) faktori rasta (PDGF, FGF ...) tahikinin endotelini oksiradikali mast ćelijska triptaza glavni bazični protein eozinofilni katjonski protein

**Slika 1. Čelijska interakcija u astmi**

Nakon mnogobrojnih istraživanja i debata, generalno je prihvaćeno da sve nabrojane ćelije i medijatori mogu učestvovati u procesima inflamacije, međusobno interreaguju i dovode do razvoja hiperreaktivnosti disajnih puteva. Oni imaju i bronhokonstriktivnu i proinflamatornu aktivnost, kao što su na primer histamin, bradikinin, leukotrijeni (LT), prostaglandini, tromboksan i trombocitno aktivirajući faktor. Inflamacija pod njihovim uticajem nastaje ili direktno (preko mast-ćelija i eozinofilnih granuliranih proteina) ili indirektno, delujući na druge ćelije (preko citokina i endotelina) (slika 1) (1).

Jasno je da je nastanak inflamacije veoma složen, a inhibitor samo jednog mehanizma neće biti uvek efektivan u tretmanu astme, kod svakog obolelog.

ULOGA LEUKOTRIJENA U ASTMI

Pre šezdeset godina Feldberg i Kellaway su eksperimentalnim radovima otkrili materiju koja uzrokuje kontrakciju glatkih mišića, a koju su nazvali "sporo-reagujuća supstanca". Ona je kasnije nazvana "sporo-reagujuća supstanca alergije" (SRS-A), kada je Brockelhurst dokazao njeno oslobađanje u plućnom tkivu astmatičara nakon indukcije alergenom. SRS-A je identifikovana kao kombinacija cisteinil leukotrijena (CysLT: C4, D4, E4), koji su takođe poznati kao peptidni LT ili sulfidopeptidni LT.

Tokom sledećih decenija mnogobrojni radovi po laboratorijama su potvrdili evidentnu i značajnu ulogu SRS-A, kao medijatora inflamacije u alergijskoj i astmatičnoj reakciji(5,4).

Logična je dalje, bila ideja i napor za traganjem leka koji antagonizuje cisteinil leukotrijene, a koju su inicirale mnogobrojne farmakološke kuće. Tako su proizvedeni i ispitivani novi antiastmatični lekovi - ANTILEUKOTRIJENI.

Nastanak leukotrijena

Leukotrijeni nastaju metabolisanjem arahidonske kiseline, koja se, inače, nalazi u fosfolipidnom sloju svake ćelijske membrane, pa i inflamatornih ćelija koje igraju ulogu u nastanku astme. Razni stimulusi (aktivacija IgE-receptora, prisustvo alergena i interakcija antigen-antitelo, prisustvo mikroorganizama i razni drugi) oslobađaju arahidonsku kiselinu, koja se u plućima metaboliše na dva načina: ciklooksigenaznim putem nastaju prostaglandini i tromboksani, a lipooksigenaznim putem nastaju leukotrijeni. Pod dejstvom 5-lipooksigenaze nastaju cisteinil leukotrijeni, preko intermedijarnih produkata, 5-hidroperoksi-eikosatetraeninske kiseline (5-

HPETE) i 5-hidroksi-eikosatetraeninske kiseline (5-HETE). Od 5-HPETE nastaje prvi nestabilni LTA₄, a potom i ostali - LTC₄ i LTB₄. Peptidni lanac LTC₄ dalje produkuje LTD₄ i LTE₄ (Shema 1)(6).

Mehanizam dejstva leukotrijena

Biološki efekti LT se ostvaruju aktivacijom specifičnih receptora. Otkriveno je više leukotrijenskih receptora, ali se dejstva ostvaruju preko sledeća dva: CysLT₂ (odgovoran za vaskularne efekte) i CysLT₁ (odgovoran za glavne karakteristike astme-bronhospazam, hipersekrecija mukusa, povećanje broja i reakciju eozinofila, eksudacija plazme, vazokonstrikcija, kardiodepresija. Leukotrijeni su 100 do 10.000 puta potentniji konstriktor glatkih mišića u odnosu na histamin ili metaholin.

Opisana su četiri glavna mehanizma protiv kojih CLT uzrokuju opstrukciju i inflamaciju u disajnim putevima kod astmatičara(4,6):

1. bronhoopstrukcija zbog kontrakcije glatkih mišića u disajnim putevima
2. edem mukoze zbog ekstravazacije proteina i vode,
3. povećanje sekrecije mukusa i
4. migracija i aktivacija inflamatornih ćelija u plućni parenhim.

Veliki broj naučnika je eksperimentalnim kliničkim studijama dokazao da CLT imaju značajnu ulogu u svakom od nabrojanih procesa (Samuelsson, Dahlen, Buckner i saradnici, Labat i saradnici, Kaliner i saradnici, Barnes, Drazen, Weiss i saradnici, Coles, Piacentini i drugi...)(1).

Bronhoopstrukcija u atopičnoj astmi ima dve faze nakon inhaliranja alergena: ranu (do 2 časa) i kasnu (2-24 časa). Više nabrojanih autora su dokazali oslobađanje LT za vreme obe faze.

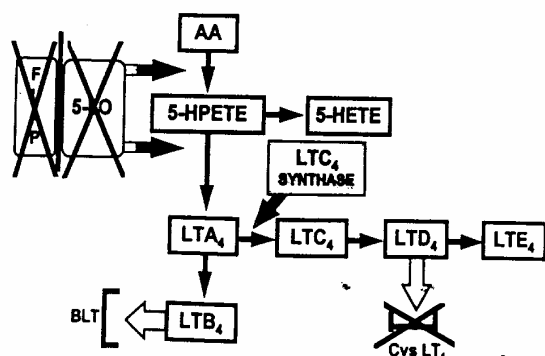
ANTILEUKOTRIJENSKI LEKOVI

Otkrivanje načina nastanka, kao i mehanizma njihovog dejstva, ukazali su na mogućnosti antileukotrijenskog delovanja:

- 1 inhibicijom 5-LO (čime se sprečava biosinteza) ili
- 2 selektivnim antagonizmom leukotrijenskih receptora (čime se sprečava biološka aktivnost).

Na shemi 1 naznačena su tri moguća mesta delovanja farmakoterapijskih agensa.

Dve su glavne vrste antileukotrijenskih lekova proizvedene do sada: **receptorski antagonisti** (zafirlukast, montelukast, pranlukast) i **5-lipooksigenaza inhibitori** (direktni inhibitor proteina - zileuton ili leutrol i inhibitor proteina FLAP (MK-591 i MK-886)).



Shema 1. Nastanak leukotrijena i mesta mogućeg delovanja antileukotrijena

AA - arahidonska kiselina

FLAP - 5-lipooksigenaza aktivirajući protein

5-LO - 5-lipooksigenaza

5-HPETE - 5-hidroperoksieikosatetranoična kiselina

5-HETE - 5-hidroksieikosatetranoična kiselina

LT - leukotrijeni

BLT - receptor

Cys LT₁ - receptor

Oni su, zapravo, najnoviji antiastmatični lekovi koji se uspešno koriste u kliničkoj praksi u svetu, već oko dve decenije. Njihova primena kod obolelih dovodi do poboljšanja simptoma, parametara plućne funkcije, smanjenja upotrebe medikamenata, noćnog gušenja, odnosno poboljšanja svih parametara koji nam služe u proceni kontrolisanosti bolesti. Koriste se i u kombinaciji sa drugim antiastmatičnim lekovima, kortikosteroidima i beta-2-agonistima, sa kojima imaju sinergistički i aditivni efekt(5). U odnosu na kromoglikat, komparativne studije su pokazale njihovu bolju efikasnost(2).

Farmakokinetika zavisi od doze ili dužine administracije. Apsorpcija je dobra nakon oralne primene. Najviša koncentracija u plazmi nastaje nakon tri časa. Poluživot iznosi oko 10 časova. Stalna koncentracija ("steady-state") u plazmi je primećena nakon trodnevne terapije. Lekovi se snažno vezuju za proteine plazme (više od 99%). Glavni put eliminacije je preko fecesa, a urinarna eliminacija metabolita je oko 10% od doze.

Kao što je već navedeno, lekovi se mogu primenjivati sa drugim koji se takođe koriste u terapiji astme (nije dokazana njihova negativna interakcija), ali i sa oralnim kontraceptivima, antibioticima, Aspirinom. Tokom terapije se ne preporučuje ishrana sa suviše masnoće, jer se smanjuje biološka raspoloživost leka(1).

Indikacije u kliničkoj praksi su:

- naporom indukovana astma
- aspirin-senzitivna astma
- kao prva terapijska linija kod blage

perzistentne astme, pogotovo u slučajevima kada bolest nije kontrolisana primenom beta-2-agonista

- umereno teška perzistentna astma, u slučajevima gde je potrebno povećati dozu kortikosteroida i smanjiti njihove eventualne dugotrajne nuzefekte
- teška perzistentna astma, u kombinaciji sa kortikosteroidima.

Većina autora se slaže, primenjujući ovu činjenicu u praksi, da su antileukotrijenski lekovi prva linija terapije u astmi, kao efikasna alternativa malim dozama inhalatornih kortikosteroida(7,6,5).

Način primene leka je peroralan, što bolesnici radije prihvataju u odnosu na inhalatorni način (istraživanje Ringdal-a, Summerton-a i Whitney-a je pokazalo da se čak 70% bolesnika radije odlučuje za peroralni način primene)(3).

Doziranje leka

Doze su različite u zavisnosti od vrste leka, te njihovih farmakokinetičkih i farmakodinamskih karakteristika(9).

Zileuton (Ziflo, Leuton) ima kratak poluživot, te se primenjuje četiri puta po 600 mg u toku dana. MK-591 se koristi tri puta 250 mg dnevno.

Pramelukast (ONO 178 ili Onon) je najdelotvorniji u dnevnoj dozi dva puta 225 mg. Montelukast (MK-0476 ili Singulair) se primenjuje u jednoj dnevnoj dozi od 10 mg za odrasle, a 5 mg za decu.

Za zafirlukast (Accolate) maksimalna preporučena doza leka je 40 miligrama dnevno (od 20-40 mg), u jednoj, uglavnom jutarnjoj dozi. Veće doze se ne preporučuju, jer nisu dokazana veća poboljšanja u kontrolnim grupama, ali je povećan rizik od neželjenih dejstava. Početna doza je uvek 20 mg.

Lekovi se ne preporučuju u osoba mlađih od 12 godina. Ne preporučuju se niti kod trudnica i dojilja, jer njihova sigurnost nije još ispitana(8,2).

Nuzefekti

Lekovi se uglavnom dobro podnose. Mogu se javiti gastro-intestinalne tegobe i glavobolja, ali one nisu signifikantne u odnosu na primenu placeba, obično su blage i ne zahtevaju dodatni tretman. Nešto veća incidenca nuzefekata je primećena kod dugotrajne primene (od 21 nedelje do 2 godine), što se može objasniti i dužim periodom opservacije. Najčešće se javljalo pogoršanje dispnoičnih smetnji (agracija simptoma). U manjem broju slučajeva je primećen porast serumskih jetrenih enzima, ali češće kod bolesnika koji su primali veće doze leka (na primer zafirlukasta od 80 mg), te se one ne preporučuju. Opisane su i alergijske kožne reakcije u vidu urtikarija i angioedema, vrlo retko. Najbrojnija

klinička studija, koja je još u toku, je obuhvatila do sada 770 000 obolelih širom sveta, a objavila ju je Zeneca, farmakološka kuća koja je proizvela Accolate tablete (zafirlukast). U ovoj velikoj studiji navedeno je nekoliko slučajeva sistemske eozinofilije (uključujući vaskulitis i Churg-Strauss-ov sindrom), a svi su se javili kod bolesnika sa težim oblicima perzistentne astme. U ovoj studiji su takođe predstavljena i dva slučaja agranulocitoze(1).

Kontraindikacije primene leka se odnose samo na slučajeve preosetljivosti.

ZAKLJUČCI

Patofiziološki mehanizam i nastanak inflamacije u astmi su vrlo složeni, te je logično da su potrebni višestruki terapijski pristupi za dobru kontrolu bolesti, pogotovu oni koji se odnose na preventivni i dugotrajni tretman.

Temeljna i dugogodišnja eksperimentalna istraživanja, potom i klinička, u velikim serijama, u trajanju od dve decenije, nesumnjivo nam dokazuju efikasnost antileukotrijenskih lekova. Ovi medikamenti se dobro podnose, nemaju izražene nuspojave, što je pozitivno za njihovu dalju terapijsku primenu.

Ovim radom smo želeli da predstavimo nove antiinflamatorne lekove u lečenju astme, koji se, za sada, u našoj zemlji ne primenjuju.

Naglašavamo da njihov pronalazak i klinička primena nisu umanjili efikasnost, niti promenili stavove o važnosti primene inhalatornih kortikosteroida u dugotrajnom preventivnom tretmanu obolelih. S obzirom na napred navedene i proverene činjenice, verovatno će i ovi lekovi naći

svoje mesto u budućim smernicama za lečenje astme.

LITERATURA

1. Accolate Effective first-line controller therapy Product monograph Zeneca, August 1998.
2. Braunstein GL et al. Compliance with inhaled medication. *Europ. Resp. Journal*; 9; 893-898.
3. Global Initiative for Asthma 1995. Global Strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report, March 1993, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute publication number 95, 1995, 3659,
4. Israel E. Leukotriene Inhibitors. *Asthma vol. 2*, 1997, 1733-5.
5. Leukotriene Receptor Antagonists: A new Option for Control of Asthma. A Report From MSD Evening Symposium held at the European Respiratory Society Congress in Geneva, September 22, 1998.
6. O'Byrne PM. Leukotrienes in bronchoconstriction induced by exercise and other indirect triggers. In: *SRA-to Leukotrienes-The Dawning of a new treatment*; Eds Holgate S and Dahlen SE: Blackwell, Oxford: Chapter 15; 255-63.
7. Richter K et al. Efficacy and duration of action of zafirlukast on cold-air-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Europ Resp Journal*; Suppl 25, 2713A.
8. Ringdal N et al. A comparison of patient preference for treatment with oral zafirlukast or inhaled beclomethasone. *European Respiratory Journal*; 10 (Suppl 2A) P2806A.
9. Sekulić S. Šta ima novo u vezi sa leukotrijenima i njihovim inhibitorima u astmi? U: *Značajna pitanja o astmi*. Urednik Bošnjak-Petrović V. Beograd, 1998; 141-51.



IZVEŠTAJ SA XXII SVETSKOG KONGRESA MEĐUNARODNE AKADEMIJE PATOLOGA

THE 22nd WORLD CONFERENCE OF THE INTERNATIONAL ACADEMY ON PATHOLOGY: A REPORT

Zdravko Kosjerina

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

U Nici je od 18. do 23. 10. 1998. god. održan XXII Svetski kongres međunarodne akademije patologa. Kongres je obuhvatio 5 predavanja po pozivu, 23 kratka kursa, 2 duga kursa, 20 slajd seminara, 23 simpozijuma, 10 susreta učesnika (companion meetings), 2 predavanja o patologiji okoline, 1287 radova koje su prezentovali učesnici usmeno ili u vidu postera. Ključna predavanja su održali najeminentniji patolozi sveta, uglavnom iz SAD i Evrope, a bile su zastupljene sve oblasti patologije. Svoje radove je izložilo i 11 patologa iz Jugoslavije. Iz oblasti plućne patologije je održano 7 značajnih predavanja: a. citopatologija respiratornog trakta, b. dijagnostički problemi kod tumora pleure, c. patologija glatkog mišića u plućima, d. neuroendokrini tumori pluća, e. nova histološka klasifikacija tumora pluća i pleure, f. retki plućni tumori, g. intersticijske bolesti pluća i bronhiolitis. Novu histološku klasifikaciju plućnih i pleuralnih tumora je uradila grupa od 15 autora, a prezentovali su je dr Travis, dr Colby i dr Shimosato. Integralni tekst ove klasifikacije će izdati Springer Verlag tokom 1999. god, a ovde donosimo samo podelu plućnih tumora bez propratnog teksta.

Pneumon, 1998; 36 (1-4):99-102

*Doc. dr Zdravko Kosjerina, Odeljenje za patologiju, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

U Nici je od 18. do 23. 10. 1998. god. održan XXII Svetski kongres međunarodne akademije patologa.

Ključna predavanja su održali najeminentniji patolozi sveta, uglavnom iz SAD i Evrope, a bile su zastupljene sve oblasti patologije.

Novu histološku klasifikaciju plućnih i pleuralnih tumora je uradila grupa od 15 autora, a prezentovali su je dr Travis, dr Colby i dr Shimosato. Integralni tekst ove klasifikacije će izdati Springer Verlag tokom 1999. god, a ovde donosimo samo podelu plućnih tumora bez propratnog teksta.

HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF LUNG AND PLEURAL TUMOURS (WHO CLASSIFICATION), NICE 1998.

1. EPITHELIAL TUMOURS

1.1. Benign

1.1.1. Papillomas (8050/0) *

1.1.1.1. Squamous cell papilloma (8052/0)

1.1.1.1.1. Exophytic

1.1.1.1.2. Inverted

1.1.1.2. Glandular papilloma

1.1.1.3. Mixed squamous cell and glandular papilloma

1.1.2. <i>Adenomas (8140/0)</i>	1.3.4.1. Large cell neuroendocrine carcinoma
1.1.2.1. Alveolar adenoma (8251/0)	1.3.4.1.1. Combined large cell neuroendocrine carcinoma
1.1.2.2. Papillary adenoma (8260/0)	1.3.4.2. Basaloid carcinoma (8123/3)
1.1.2.3. Adenomas of salivary gland type	1.3.4.3. Lymphoepithelioma-like carcinoma (8082/3)
1.1.2.3.1. Mucous gland adenoma (8300/0)	1.3.4.4. Clear cell carcinoma (8310/3)
1.1.2.3.2. Pleomorphic adenoma (8940/0)	1.3.4.5. Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype
1.1.2.3.3. Others	
1.1.2.4. Mucinous cystadenoma (8470/0)	
1.1.2.5. Others	
1.2. Preinvasive lesions	1.3.5. <i>Adenosquamous carcinoma (8560/3)</i>
1.2.1. Squamous dysplasia (74000)	1.3.6. Carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements
Carcinoma in situ (8070/0)	1.3.6.1. Carcinomas with spindle and/or giant cells (8030/3)
1.2.2. Atypical adenomatous hyperplasia (72425)	1.3.6.1.1. Pleomorphic carcinoma (8022/3)
1.2.3. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	1.3.6.1.2. Spindle cell carcinoma (8032/3)
	1.3.6.1.3. Giant cell carcinoma (8031/3)
1.3. Malignant (8010/3)	1.3.6.2. Carcinosarcoma (8980/3)
1.3.1. Squamous cell carcinoma (8070/3)	1.3.6.3. Pulmonary blastoma (8981/3)
1.3.1.1. Papillary (8052/3)	1.3.6.4. Other
1.3.1.2. Clear cell	
1.3.1.3. Small cell (8073/3)	1.3.7. Carcinoid tumour (8240/3)
1.3.1.4. Basaloid	1.3.7.1. Typical carcinoid
	1.3.7.2. Atypical carcinoid
1.3.2. <i>Small cell carcinoma (8041/3)</i>	
1.3.2.1. Combined small cell carcinoma	1.3.8. Carcinomas of salivary gland type
	1.3.8.1. Mucoepidermoid carcinoma (8430/3)
1.3.3. Adenocarcinoma (8140/3)	1.3.8.2. Adenoid cystic carcinoma (8200/3)
1.3.3.1. Acinar (8550/3)	1.3.8.3. Others
1.3.3.2. Papillary (8260/3)	
1.3.3.3. Bronchioalveolar carcinoma (8250/3)	1.3.9. Unclassified carcinoma (8010/3)
1.3.3.3.1. Non-mucinous (Clara cell/type II pneumocyte type)	
1.3.3.3.2. Mucinous (Goblet cell type)	2. SOFT TISSUE TUMOURS
1.3.3.3.3. Mixed mucinous and non-mucinous (Clara cell/type pneumocyte and dolet cell type) or indeterminate	2.1. Localized fibrous tumour (?)
1.3.3.4. Solid adenocarcinoma with mucin formation	2.2. Epitheloid hemangioendothelioma (9133/1)
1.3.3.5. Adenocarcinoma with mixed subtypes	2.3. Pleuropulmonary blastoma
1.3.3.6. Variants:	2.4. Chondroma (9220/0)
1.3.3.6.1. Well-differentiated fetal adenocarcinoma	2.5. Calcifying fibrous pseudotumour of the pleura
1.3.3.6.2. Mucinous ("colloid") adenocarcinoma (8480/3)	2.6. Congenital peribronchial myofibroblastic tumour
1.3.3.6.3. Mucinous cystadenocarcinoma (8470/3)	2.7. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis
1.3.3.6.4. Signet ring adenocarcinoma (8490/3)	2.8. Desmoplastic round cell tumour
1.3.3.6.5. Clear cell adenocarcinoma (8310/3)	2.9. Others
1.3.4. Large cell carcinoma (8012/3)	
1.3.4.1. Variants	3. MESOTHELIAL TUMOURS
	3.1. Benign
	3.1.1. Adenomatoid tumour (9054/0)
	3.2. Malignant mesothelioma (9050/3)
	3.2.1. Epithelioid mesothelioma (9052/3)
	3.2.2. Sarcomatoid mesothelioma (9051/3)
	3.2.2.1. Desmoplastic mesothelioma

- 3.2.3. Biphasic mesothelioma (9053/3)
3.2.4. Others

4. MISCELLANEOUS TUMOURS

- 4.1. Hamartoma (75500)
4.2. Sclerosing hemangioma (8832/0)
4.3. Clear cell tumour
4.4. Germ cell tumours
4.4.1. Teratoma, mature (9080/0) immature (9080/3)
4.4.2. Other germ cell tumours
4.5. Thymoma (8580/0 - 3)
4.6. Malignant melanoma (8720/3)
4.7. Others
5. LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES
5.1. Lymphoid interstitial pneumonia (43130)
5.2. Nodular lymphoid hyperplasia (72290)
5.3. Low grade marginal zone B-cell lymphoma of the Mucosa - Associated Lymphoid Tissue (MALT)
5.4. Lymphomatoid granulomatosis (44710)

6. SECONDARY TUMOURS

7. UNCLASSIFIED TUMOURS

8. TUMOUR-LIKE LESIONS
8.1. Tumourlet (8041/0)
8.2. Multiple meningothelioid nodules
8.3. Langerhans cell histiocytosis (44050)
8.4. Inflammatory pseudotumour (Inflammatory myofibroblastic tumour) (7682/0)
8.5. Localized organizing pneumonia (45000)
8.6. Amyloid tumour (55160)
8.7. Hyalinizing granuloma
8.8. Lymphangioleiomyomatosis (9174/1)
8.9. Micronodular pneumocyte hyperplasia
8.10. Endometriosis (76500)
8.11. Bronchial inflammatory polyp (76820)
8.12. Others

* Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology and the Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED)

Pored ovoga, u okviru kratkog kursa o intersticijskim bolestima, detaljno su obrađeni: difuzno alveolarno oštećenje (DAD), akutna eozinofilna pneumonija, idiopatski bronhiolitis obliterans organizirajuća pneumonija (BOOP), uobičajena intersticijska pneumonija (UIP), nespecifična intersticijska pneumonija/fibroza, idiopatski konstriktivni bronhiolitis, folikularni

bronhiolitis, egzogeni alergijski alveolitis, granulom Langerhans-ovih ćelija i intersticijska bolest pluća povezana sa pušenje (smoking related ILD).

U smoking related ILD spada 7 oboljenja:

- COPD (hronični bronhitis i/ili emfizem pluća)
- Respiratorni bronhiolitis (RR) - sličaj histološki nalaz (pacijenti su bez simptoma, a radiološki nalaz je najčešće normalan).
- Respiratorni bronhiolitis udružena intersticijska bolest pluća (respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease - RBILD) - klinički **manifestna** intersticijska bolest kao rezultat vrlo izraženih promena u respiratornim bronhiolama.
- Deskvamativna intersticijska pneumonija (DIP) - preko 90% slučajeva su pušači. Danas se smatra da DIP kod pušača predstavlja najfloridnije i najdifuznije slučajeve RBILD-a.
- Granulom Langerhans-ovih ćelija (95% odraslih su pušači)
- Uobičajena intersticijska pneumonija/idiopatska fibroza pluća (UIP) - pušenje kao faktor rizika
- Karcinom pluća.

Karakteristike RBILD-a

Još 1974. god. su histološki opisane promene u plućima kod pušača, a koje su kasnije označene kao RB. RB se nalazi kod jakih pušača (20 do 50 pakovanja cigareta godišnje) i obično je uzgredan, slučajan nalaz u biopsiji: terminalni vazdušni putevi, naročito respiratorne bronhiole kao i alveolarni duktusi pokazuju laku intersticijsku fibrozu i inflamaciju njihovog zida, metaplaziju alveolarnih ćelija tipa II, kao i brojne pigmentovane makrofage u lumenu respiratornih bronhiola i okolnih alveola. Ovakva reakcija se još naziva i "pušački bronhiolitis". Osobe sa ovakvim nalazom su praktično asimptomatske.

Kod jednog manjeg broja jakih pušača, ova, obično beznačajna lezija, postaje ekstenzivna i daje znake i simptome intersticijske bolesti pluća. Ovakav respiratorni bronhiolitis koji daje znake i simptome intersticijske bolesti se naziva RBILD. RBILD predstavlja kliničko-patološki sindrom. Javlja se kod strastvenih pušača, starosti od 25 do 35 godina, nešto češće kod muškaraca. Često se meša sa drugim difuznim oboljenjima pluća, posebno sa idiopatskom fibrozom.

Simptomi i znaci: Pacijenti imaju dispneju, kašalj i ponekad pojačanu produkciju sluzi. Nad

bazama se mogu čuti krepitacije na kraju inspirijuma. Maljičasti prsti se ne nalaze.

Laboratorija: Rutinski laboratorijski nalazi su nespecifični.

Rentgen: Radiološki se nalaze difuzni fini retikularni i nodularni infiltrati. Na CT se nalaze ground glass promene ili mikronoduli.

Plućna funkcija: Prisutna je restrikcija i smanjenje kapaciteta difuzije. Ponekad se nalazi povećanje rezidualnog volumena i laka hipoksija pri naporu.

Patološka slika: U zidu respiratornih bronhiola i okolnih međualveolarnih pregleda se nalaze laki do umereni infiltrati uglavnom limfocita. U lumenu respiratornih bronhiola i alveola su bronhi pigmentirani makrofagi. Može se naći i laka fibroza respiratornih bronhiola i okolnih alveola. Promene su fokalnog karaktera. Ovo je značajno jer se veoma slične promene vide i kod DIP-a, samo su kod DIP-a difuzne.

Diferencijalna dijagnoza:

U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir:

- slučajan nalaz respiratornog bronhiolitisa (bez simptoma)
- DIP

Razlikovanje DIP-a i RBILD-a je teško u sitnim biopsijama (kao što je transbronhijalna biopsija) jer se radi o malom komadiću tkiva gde je teško odrediti da li se radi o fokalnim ili difuznim promenama (što je glavna razlika između DIP-a i RBILD-a). Zbog toga se preporučuje otvorena biopsija pluća.

Tretman i ishod:

- Prestanak pušenja igra važnu ulogu u rezoluciji promena
- Terapija kortikosteroidima dovodi do poboljšanja.

Do sada nisu zabeleženi smrtni slučajevi, ali je prelazak u fibrozu pluća moguć ukoliko se ne prestane sa pušenjem.



PNEUMON REGISTAR 1998.

REGISTAR AUTORA

A

Anđelković D, 15, 19
Antonić M, 5
Aranicki N, 53, 65

B

Balaban G, 11
Baroš B, 15, 19, 33, 37
Belić M, 65
Bijelović M, 15, 19, 33, 37
Bogdanov B, 75
Budišin E, 57

C

Crnojević Lj, 41

Č

Čanak V, 11

Đ

Đurić B, 65
Đurić D, 15, 19, 33, 37
Đurić O, 41

F

Filipović S, 41

G

Gavrić A, 85

J

Jovanović S, 5, 11, 23

K

Kašiković-Lečić S, 85
Klem I, 65
Koledin M, 15, 19, 33, 37
Kopitović I, 11
Kukavica D, 67
Kuruc V, 47, 85

L

Lalić N, 85
Lučić S, 23, 89

M

Macedonić B, 15
Major-Zoričić Z, 23
Medić M, 65
Milivojević S, 33, 37
Milovančev A, 15, 19, 33, 37
Mitić I, 81

O

Obradović-Anđelić S, 53, 57, 65, 93
Obradović D, 75, 81

P

Pavlović S, 47, 85
Perin B, 5, 11, 23
Pozojević G, 5, 27

R

Radaković Đ, 47, 85

S

Savić B, 41

Sečen N, 5

Š

Škodrić V, 41

T

Trifković M, 75, 81

V

Videnović J, 41

Vučičević-Trobok J, 75, 81

Z

Zvezdin B, 53, 65, 93

Ž

Žikić T, 5, 11

REGISTAR KLJUČNIH REČI

A

AIDS, 67

ANA (antinuklearna antitela), 81

Antileukotrijenski lekovi, 93

Astma, 93

Atelektaza, 11

B

BCG vakcinacija, 85

Bronhiektazije, 65

Bronhijalna hiperreaktivnost, 57

C

Cervikalna medijastinoskopija, 33

D

Dijagnostika, 75

Distribucija vazduha, 53

E

Endoskopski nalaz, 11

F

Fagerstrom-ov upitnik, 23

FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi), 81

H

Hiper- i hipoventilacijski sindrom, 53

Histološki tip, 5

HIV, 67

I

Incidenca, 5

K

Karcinom bronha, 5, 11, 15, 19, 33

Kartegenerov sindrom, 65

Klinička slika, 75

L

Leukotrijeni, 93

M

Medicinski radnici, 23

Medicinsko osoblje, 41

Medijastinum, 15, 19, 33

Mehanizmi, 57

N

Nespecifično bronhoprovokacijsko testiranje, 27

O

Odvikavanje od pušenja, 89

Operabilnost, 11
Oportunističke infekcije, 67

P

Pa (parcijalni pritisak), 81
Plućna tromboembolija, 75, 81
Pneumotoraks, 15, 3
Pol, 5
Postvaccinalne komplikacije, 85
Prosečna starost, 5
Pušači, 23

S

Specifična konduktansa, 27
Stepen nikotinske zavisnosti, 23
Sy (sindrom), 81

T

Terapija, 67
Torakalna drenaža, 37
Torakotomija, 37
Trudnoća, 47
Tuberkulinsko testiranje, 85
Tuberkuloza, 41, 47

V

VATS, 15, 19
VC (vitalni kapacitet), 81
Ventilacija pluća, 53
Vodič, 89

Z

Zdravstveni radnik, 89

INDEX KEY WORDS

A

A degree of nicotine addiction, 23
AIDS, 67
Air distribution, 53
Antileukotriene drugs, 93
Asthma, 93
Atelectasis, 12
Average age, 5

B

BCG vaccination, 85
Bronhiectasis, 65

C

Cervical mediastinoscopy, 33
Clinical symptoms, 75

D

Diagnostics, 75

E

Endoscopy finding, 12

F

Fagerstrom Tolerance

Q

Questionnaire, 23

G

Gender, 5
Guidelines, 89

H

Health professionals, 89
Histological type, 5
Hyper- and hypo-ventilation syndrome, 53
Hyperreactivity, 57
HIV, 67

I

Incidence, 5

K

Kartagener's syndrome, 65

L

Leukotrienes, 93
Lung cancer, 5, 12, 15, 19

M

Mechanisms, 57
Mediastinum, 15, 19, 33
Medical professionals, 41
Medical workers, 23

N

Non-specific bronchoprovocation testing, 27

O

Opportunistic infections, 67

P

Pneumothorax, 15, 37
Postvaccinal complications, 85
Pregnancy, 48
Pulmonary hypertension, 81
Pulmonary thromboembolism, 75, 81
Pulmonary ventilation, 53

S

Smokers, 23
Smoking cessation, 89
Specific conductance, 27
Sy CREST, 81
Systemic sclerosis (scleroderma), 81

T

Thoracic drainage, 37
Thoracotomy, 37
Treatment, 67
Tuberculin testing, 85
Tuberculosis, 42, 48

V

VATS, 15, 19

Z