

Z
O
M
I
J
E
R
N

VOL 37
No. 1-4 JAN-DEC 1999

YU ISSN 1450-6688
UDK 616,24

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

ČASOPIS
ZA PULMOLOGIJU
I SRODNE OBLASTI

PERIODICAL
OF CHEST DISEASES
AND RELATED DOMAINS



INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI
Sremska Kamenica - Novi Sad
INSTITUTE OF LUNG DISEASES
Sremska Kamenica - Novi Sad

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 Editor:

SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sremska Kamenica)

Tehnički urednik:
Technical Editor:

BRANISLAV PERIN (Sremska Kamenica)

Zamenik tehničkog urednika:
Technical Editor Deputy:

VESNA KURUC (Sremska Kamenica)

Uredivački 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:

BALTIĆ V. (Sr. Kamenica), BOŠNJAK-PETROVIĆ V. (Beograd);
DIMITRIADIS K. A. (Thessaloniki), DUBAY (Budimpešta); ĐORĐEVIĆ D. (Niš), HANCKO J. (Sr. Kamenica), KORDIĆ S. (Zrenjanin); KULIĆ V. (Sombor); MEDENICA M. (Brezovik); MANDARIĆ D. (Beograd); MRĐA V. (Beograd); PETROVIĆ M. (Sr.Kamenica); POPOVAC D. (Beograd),
PRAŽIĆ B. (Sr. Kamenica), ROSTI G. (Italija); TANNEBERGER S. (Milano); ZAROGOULIDIS K.P. (Thessaloniki); ŽAFRAN N. (Haarstat);
ŽIVKOVIĆ Đ. (Niš).

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 slogan

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

S A D R Ž A J 1-4

ORIGINALNI RADOVI

<i>Biostimulacija laserima niske snage u lečenju bronhijalna astme</i>	
Vesna Kuruc, Ružica Beljanski-Čonkić, Olivera Maksimović, Biljana Zvezdin.....	5
<i>Primena laserostimulacije u lečenju pleuritisa</i>	
Vesna Kuruc, Ružica Beljanski-Čonkić, Biljana Zvezdin, Olivera Maksimović.....	13
<i>Promene u vrednostima antioksidativnih enzima kao jedan od pokazatelja uspešnosti trombolitičke terapije u pacijenata sa akutnim infarktom miokarda</i>	
Dejan Sakač, Gordana Panić, Milan Ubavić, Biljana Pražić, Goran Koračević, Vladimir Sakač, Jasna Čanadanović-Brunet	19
<i>Značaj SU JOK terapije i posturalno-vibracione drenaže u lečenju dece sa astmom</i>	
Radmila Ljuština-Pribić, Miroslav Nedeljković, Kosta Savić	25
<i>Inflamatorni pseudotumori pluća</i>	
Mirko Stanetić, Živka Eri, Ištvan Klem, Jelena Stanić Snježana Milić, Maja Ćirilović	33
<i>Valjanost sputuma u citološkoj dijagnostici karcinoma bronha</i>	
Mirko Stanetić, Živka Eri	37
<i>Hamartomi pluća</i>	
Mirko Stanetić, Živka Eri, Ištvan Klem, Jelena Stanić Snježana Milić, Maja Ćirilović	45
<i>Klinička iskustva u citološkoj praksi</i>	
Mirko Stanetić, Slobodan Janković, Krsto Jandrić	51
OPŠTI PREGLEDI	
<i>Glukokortikoidni receptor - građa, sinteza i najvažnije funkcije u kontroli intračelijskih molekularnih mehanizama</i>	
Branko Miličević, Branislav Đurić	55
<i>Građa i funkcije mastocita i bazofilnih granulocita</i>	
Zdravko Kosjerina.....	69
<i>Etiologija solitarnog plućnog čvora</i>	
Mirna Đurić, Tamara Žikić	73
<i>Poremećaji ventilacije pluća - neka teorijska razmatranja</i>	
Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin	79
<i>Profesionalna bronhijalna astma</i>	
Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin	83
<i>Klinička primena interferona</i>	
Darinka Kukavica, Branislav Đurić	87
<i>Značaj oksidanasa i antioksidanasa u razvoju hronične opstruktivne bolesti pluća</i>	
Nensi Lalić, Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin	91
PRIKAZ SLUČAJA	
<i>Oleotoraks - kolapsoterapijske metode lečenja plućne tuberkuloze</i>	
Darinka Kukavica, Mirna Đurić, Branislav Đurić, Jožef Hancko.....	97
<i>Hronična limfocitna leukemija sa infiltracijom u plućima</i>	
Dušanka Obradović, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov, Jadranka Trobok-Vučićević.....	101
<i>Plućna alveolarna proteinoza</i>	
Mirna Đurić, Tamara Žikić	105
UPUTSTVO SARADNICIMA	111
INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI	115

C O N T E N T S 1-4

ORIGINAL PAPERS

<i>Laser biostimulation in the treatment of pleurisy</i>	
Vesna Kuruc, Ružica Beljanski-Čonkić, Biljana Zvezdin, Olivera Maksimović.....	5
<i>Low power laser stimulation in the treatment of asthma</i>	
Vesna Kuruc, Ružica Beljanski-Čonkić, Olivera Maksimović, Biljana Zvezdin.....	13
<i>Changes in of antioxidant enzymes values as apossible marker of successful thrombolythic therapy in patients with acute myocardial infarction</i>	
Dejan Sakač, Gordana Panić, Milan Ubavić, Biljana Pražić, Goran Koračević, Vladimir Sakač, Jasna Čanadanović-Brunet	19
<i>The significance of SU JOK therapy and postural - vibrational drainage in treatment of children with asthma</i>	
Radmila Ljuština-Pribić, Miroslav Nedeljković, Kosta Savić.....	25
<i>Inflamatory pseudotumors lung</i>	
Mirko Stanetić, Živka Eri, Ištvan Klem, Jelena Stanić Snježana Milić, Maja Ćirilović.....	33
<i>Evaluation of the cytological sputum analysis in the diagnosis of lung cancer</i>	
Mirko Stanetić, Živka Eri	37
<i>Lung hamartoma</i>	
Mirko Stanetić, Živka Eri, Ištvan Klem, Jelena Stanić Snježana Milić, Maja Ćirilović.....	45
<i>Cytologic diagnostics of lung cancer: clinical experience</i>	
Mirko Stanetić, Slobodan Janković, Krsto Jandrić.....	51
PRELIMINARY REPORTS	
<i>Glucocorticoid receptor - structure, synthesis and basic functions in the control of intracellular molecular mechanisms</i>	
Branko Miličević, Branislav Đurić.....	55
<i>Composition and function of mastocytes and basophile granulocytes</i>	
Zdravko Kosjerina	69
<i>Etiology of a solitary lung node</i>	
Mirna Đurić, Tamara Žikić.....	73
<i>Ventilacion pulmonary disorders</i>	
Slavica Obradović-Andelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin	79
<i>Professional bronchial asthma</i>	
Slavica Obradović-Andelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin	83
<i>Interferon - clinical application</i>	
Darinka Kukavica, Branislav Đurić.....	87
<i>The role of oxidants and antioxidants in the development of chronic pulmonary diseases</i>	
Nensi Lalić, Slavica Obradović-Andelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin	91
CASE REPORTS	
<i>Oleotorax - colapsotherapy methods of pulmonary tuberculosis treatment</i>	
Darinka Kukavica, Mirna Đurić, Branislav Đurić, Jožef Hancko	97
<i>Chronic lymphocytic leukemia with pulmonary infiltration</i>	
Dušanka Obradović, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov, Jadranka Trobok-Vučićević.....	101
<i>Pulmonary alveolar proteinosis</i>	
Mirna Đurić, Tamara Žikić.....	105



BIOSTIMULACIJA LASERIMA NISKE SNAGE U LEČENJU BRONHIJALNE ASTME

LOW POWER LASER STIMULATION IN THE TREATMENT OF ASTHMA

Vesna Kuruc, Ružica Beljanski Čonkić,
Olivera Maksimović, Biljana Zvezdin

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

U ovom radu je ispitivan značaj terapeutskog dejstva lasera niske snage, primjenjenog preko akupunkturnih tačaka kod bolesnika sa dijagnozom bronhijalne astme. Ispitivanje je rađeno prospективno, tokom 1993., 1994. i 1995. godine u grupi od 50 bolesnika lečenih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Kod njih je, osim konzervativnog tretmana bolesti, primjenjen i desetodnevni tretman laserske biostimulacije preko odgovarajućih akupunkturnih tačaka. Tokom lečenja praćeni su odgovarajući parametri plućne funkcije i gasne razmene. Dobijeni rezultati su upoređeni sa istim kod bolesnika kontrolne grupe, kojih je bilo takođe 50, a koji su se razlikovali od ispitanih jedino po neprimenjivanju laserotretmana. Kod bolesnika sa astmom je utvrđeno da već 30 minuta nakon biostimulacije dolazi do značajnog poboljšanja svih ispitivanih parametara plućne funkcije i gasne razmene ($p<0,00005$). Poboljšanja koja se postižu trećeg i desetog dana tretmana su signifikantno veća ($p<0,001$ do $p<0,00005$) kod ispitanih nego kod bolesnika kontrolne grupe za sve ispitivane parametre plućne funkcije i gasne razmene, sem za parcijalni pritisak ugljen dioksida. Daljim ispitivanjem je utvrđeno i da su poboljšanja veća kod astmatičara mlađe životne dobi koji kraće boluju od astme, kao i kod osoba ženskog pola. Kod astmatičara, koji su tretirani biostimulacijom u toku jedne godine, značajno se smanjuje učestalost i intenzitet napada.

Ključne reči: bronhijalna astma, terapija, laserska biostimulacija

SUMMARY

The investigation was aimed at evaluating the therapeutic effect of the low power laser, used by stimulating acupunctural points or by local treatment in asthma. A prospective analysis included 50 patients treated at the Institute for lung diseases in Sremska Kamenica during 1993, 1994 and 1995. Besides the conservative treatment of the present disease, these patients received a ten-day laser biostimulation of acupunctural points. During the treatment the changes of functional respiratory parameters were recorded. The results were compared with those in the control group with the same number of patients who, however, were not submitted to laser biostimulation. The patients with bronchial asthma had a significant improvement ($p<0000,5$) of all estimated lung functional parameters only 30 minutes after the biostimulation. The improvements that were achieved on the third and the tenth day of the treatment were significantly higher ($p<0,001$ to $p<0,00005$) in the examined group than in the control group. Further investigations confirmed that the improvement of the measured lung function parameters was significantly higher in younger patients, in the patients with a shorter history of the disease, as well as in women. The frequency and intensity of the attack were significantly lowered in the asthmatic

patients who were treated by laser biostimulation every three months over the period of one year.

Key words: bronchial asthma, therapy, laser biostimulation

Pneumon, 1999; 37 (1-4):5-12

Doc. dr Vesna Kuruc, pulmolog, šef odseka Odeljenja za tuberkulozu i rehabilitaciju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Savremeno shvatanje akupunkture zasniva se na specijalnim tačkama na površini tela koje su somatosenzornim nervnim putem povezane sa integrativnim sistemima organizma a koje koreliraju i usklađuju rad organa prema uslovima spoljašnje i unutrašnje sredine, putem nervne i neurohumoralne regulacije metaboličkih i regenerativnih procesa uključujući i mobilizaciju imunoloških, zaštitnih i antistresnih reakcija. Osim klasične iglene, u primeni su i druge metode stimulacije akupunktturnih tačaka, a sa pojavom lasera niske snage u praksi se uvodi i laserska akupunktura, pre svega, zbog bezbolne i aseptične tehnike, kao i zbog zapaženih povoljnih kliničkih rezultata.

LASER je skraćenica od engleskih reči **Light Amplified by Stimulated Emission of Radiation**, a označava pojavu pojačanja svetla pomoću stimulisane emisije zračenja. Princip stimulisane emisije zračenja otkrili su nezavisno jedan od drugog Townes, Basov i Prohorov 1951. godine i za to dobili Nobelovu nagradu tri godine kasnije, dok su talasi svetlosne emisije dobijeni 1958. godine.

Suština stimulisane emisije svetlosti je u tome da određeni materijali obasjani svetlosnim bleskom koji je kombinacija ljubičaste, plave i zelene svetlosti, emituju "pobudenu" svetlost dok traje obasjavanje. Naime, pre delovanja svetlosti atomi određenog materijala su u stabilnom stanju, a nakon njenog delovanja oni prelaze u viša, "pobuđena" stanja. Tom prilikom oslobođena energija ne prelazi u svetlosno zračenje, nego u toplotu. Na taj način se dobija skup "pobuđenih" atoma. Spontanim vraćanjem atoma u osnovno stabilno stanje izaziva se emitovanje energetske razlike u vidu foton. Emitovani foton nailazi na drugi pobuđeni atom i prisiljava ga na vraćanje u osnovno stanje, odnosno na indukovano emisiju i time se nastavlja lančana reakcija koja dovodi do emisije snopa fotona, a laserskim sistemom se pojačava i usmerava tako da se na kraju dobija gotovo savršeno, međusobno povezan svetlosni snop, koji je monohromatičan, koherentan, male divergencije i visokog intenziteta; to su i osnovne karakteristike laserske svetlosti.

Za razliku od lasera visoke snage, koji se u medicini primenjuju već više od trideset godina zbog svog termokoagulacionog efekta (hirurgija), primena lasera niske snage (nedestruktivni laseri) aktuelizovana je poslednjih godina, a bazira se na karakteristikama svog delovanja na tkiva. Ovo delovanje izaziva povoljne efekte, nazvano biostimulativnim efektom, a bez morfološke izmene i termičkog oštećenja tkiva.

Efekti laserskog zračenja baziraju se na interakciji laserskog snopa i tkiva, koja je dinamična i zavisi, s jedne strane, od osobina laserskog snopa u smislu njegovih fizičkih karakteristika i, s druge strane, od optičkih osobina kože, a ogleda se u dubini prodora i efektima koje izaziva *in situ*. Apsorpcija energije fotona od strane molekula tkiva dovodi do sledstvenog preuređivanja njihove strukture. Rasejani delovi snopa sa pojavom transformisanih vidova energije mogu, takođe, dovesti do niza molekularnih "preuređivanja". Kao povoljni efekti koji proističu iz ovog molekularnog "preuređivanja" u literaturi se navode:

- *analgetski efekat* koji se dovodi u vezu sa lokalnim delovanjem, kao i sa promenama u koncentraciji serotoninu i endorfina;
- *poboljšanje regenerativnih sposobnosti* koje se povezuje sa povećanom sintezom kolagena i albumina, praćeno povećanom sintezom RNK i DNK, povećanom enzimskom aktivnošću dehidrogenaza i esteraza, kao i poboljšanjem perfuzije. Ovi efekti su eksperimentalno potvrđeni elektronskom mikroskopijom, biohemiskim i histohemiskim metodama;
- *efekat bržeg zarastanja rana* koji proizilazi iz prethodnog;
- *smanjenje mišićnog spazma* uključujući i centralno povišen tonus;
- *vazodilatatori efekat*, kako lokalni, tako i regionalni i udaljeni;
- *antiinflamatori efekat* koji se ostvaruje putem lokalnih promena limfohemocirkulacije, promenom aktivnosti ćelija usled metaboličkih zbivanja, a pospešen je promenama u koncentraciji glikokortikoida, prostaglandina E₂, kao i snižavanjem nivoa cirkulišućih imunih kompleksa i povećanjem metaboličke aktivnosti B i T limfocita nakon prethodnog kontakta sa fitohemaglutininom.

Ispitivanjima je takođe utvrđeno da nakon laserske stimulacije dolazi do porasta albumina, α_1 antiitripsina, α_2 makroglobulina, kao i imunoglobulina A, M i G.

CILJ

Cilj ovoga rada je da se ispita terapeutski efekat biostimulacije laserom niske snage kod bolesnika sa bronhijalnom astmom, odnosno da se utvrdi da li primenom laserske stimulacije dolazi do značajnijeg smanjivanja tegoba i poboljšanja relevantnih parametara plućne funkcije nego samo primenom konzervativnog lečenja, zatim, da se utvrdi koji su to parametri plućne funkcije koji se najviše menjaju delovanjem lasera, na koje laserska svetlost utiče u manjoj meri, a koji se uopšte ne menjaju biostimulacijom i da se utvrdi da li postoje još neki dodatni faktori vezani za same bolesnike koji utiču na postignuti efekat laseroterapije.

MATERIJAL I METOD RADA

Ispitivanjem je obuhvaćeno 50 bolesnika koji su lečeni tokom 1993., 1994. i 1995. godine u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici sa dijagnozom bronhijalne astme. Izbor bolesnika je slučajan, a jedini uslov je bio da do tada nisu tretirani biostimulacijom. Sva ispitivanja koja su rađena bila su prospективna. U poseban upitnik unošeni su podaci o generalijama, dužini trajanja bolesti, broju prethodnih hospitalizacija i ranijem fizikalnom tretmanu.

Svi ispitivani bolesnici primani su na bolničko lečenje zbog egzacerbacije osnovne bolesti, te im je odmah posle prijema rađen kompletan pregled plućne funkcije i gasne razmene. Posle dobijenih rezultata započinjalo bi lečenje koje se sastojalo u primeni parenteralnih, oralnih i inhalatornih bronhodilatatora i kortikosteroida. Doze i način primene određivani su na osnovu kliničke slike i parametara plućne funkcije. Primjenjivan je i fizikalni tretman, koji se sastojao od inhalacija i vežbi disanja, a zatim je sprovedena biostimulacija laserom. Biostimulacija je izvođena deset dana, svakodnevno.

Druge merenje parametara plućne funkcije i gasne razmene obavljeno je 30 minuta nakon prvog laserotretmana, treće merenje 3. dan tretmana, a četvrti i poslednje 10. dan biostimulacije. Merenje maksimalnog ekspirijumskog protoka pomoću *peak flow* metra primenjeno je pre početka tretmana, 30 minuta nakon završetka prvog tretmana, kao i svaki od narednih deset dana lečenja.

Postignuto poboljšanje parametara plućne

funkcije i maksimalnog ekspirijumskog protoka svih bolesnika ispitivane grupe korelirano je sa nekim faktorima za koje smo smatrali da mogu imati uticaja na lečenje, a to su bili: starost bolesnika, dužina trajanja bolesti i pol.

Iz grupe ispitivanih bolesnika izdvojena je podgrupa od 20 bolesnika mlađih od 30 godina, a koji su bolovali od astme manje od 5 godina. Ovim bolesnicima je desetodnevna biostimulacija ponavljana na svaka tri meseca u toku narednih godinu dana i svaki put im je rađen kompletan pregled plućne funkcije. Na kraju jednogodišnjeg tretmana od bolesnika su uzimani podaci o učestalosti napada tokom te godine, kao i o vrednostima parametara plućne funkcije tokom jednog od tih napada.

Kontrolnu grupu je činilo, takođe, 50 bolesnika koji su lečeni u Institutu zbog egzacerbacije bronhijalne astme; izbor je slučajan, a jedini uslov je bio da nisu nikada tretirani biostimulacijom. Nakon uzimanja podataka o generalijama, učestalosti napada, ranijim hospitalizacijama i fizikalnom tretmanu, kao i merenja parametara plućne funkcije (gasne razmene i maksimalnog ekspirijumskog protoka), počelo je lečenje. Vrednosti dinamičkih parametara plućne funkcije i gasne razmene kontrolisane su 3. i 10. dan tretmana, dok je maksimalni ekspirijumski protok meren svakodnevno.

Tretman je sproveden BIOTIM LASEROM "ORMEDA" koji je poluprovodnički laser sa talasnom dužinom zraka od 904 nm, snage 20 mW, a frekvencije emisije od 50 do 6400 Hz. Aktivni materijal u ovom laseru predstavlja dioda (Light Emitting Diode - svetleća dioda) različite koncentracije aktivnog materijala koji je u ovom slučaju kombinacija galijuma (Ga), aluminijuma (Al) i arsenida (As). Emitovana svetlost zbog svoje talasne dužine pripada nevidljivom, infracrvenom delu spektra, te da bi se mogao pratiti rad aparata postoji crveno svetlo koje se pali u isto vreme kada i laserski snop.

Kod bronhijalne astme koriste se akupunkturne tačke na meridijanu pluća a najčešće Taiyuan (Lu 9), Lieque (Lu 7) i Zhongfu (Lu 1), dok se ostale biraju u zavisnosti od tegoba bolesnika. Njima se pridodaju tačke Shanzhong (REN 17), Dazhui (Du 14), kao i bilateralna tačka Feishu (UB 13), a u zavisnosti od tegoba i Zusani (St 36), Dingchuan (Ex 17), Fonglong (St 40), Yingxiang (Li 20) kao i Hegu (Li 4).

Tretman navedenih akupunktturnih tačaka vršen je postavljanjem sonde aparata pod pravim uglom na odgovarajuća mesta, koja su određena proporcionalnim merenjima, a da su to zaista *trigger* mesta potvrđeno je i pomoću vizuelno akustičke signalizacije, postavljanjem elektrode

galvano-ispitivača na to mesto. Svaka tačka je tretirana 1 minut (da bi se postigla potrebna gustina energije od 1-2 J/cm², odnosno odgovarajuća doza) tako da je individualni tretman iznosio od 6 do 8 minuta, zavisno od broja odabralih tačaka. Za stimulaciju akupunktturnih tačaka korišćena je frekvencija od 800 Hz. Tretman je primenjivan svakodnevno deset dana.

Celokupan uzorak koji se sastojao od 50 bolesnika ispitivane i isto toliko bolesnika kontrolne grupe obrađen je statistički na računaru PC Pentium u programu CSS firme Stat Soft® i

iznosila 39 godina, a kretala se u rasponu od 18 do 55 godina; prosečan period od pojave prvi simptoma bolesti iznosio je 10,44 ($\pm 4,85$) godina.

Poredjenjem postignutog poboljšanja parametara plućne funkcije ispitivane i kontrolne grupe utvrdili smo da, iako su ova poboljšanja u obe grupe statistički veoma značajna, znatno veće poboljšavaju parametara u ispitivanoj grupi (tabele 1 i 2). Poboljšanje parcijalnog pritiska kiseonika i ugljen-dioksida ne pokazuje statističku značajnost između bolesnika ispitivane i kontrolne grupe. Saturacija krvi, međutim, značajnije se popravlja

Tabela 1. Uporedna analiza poboljšanja Raw-a i ITGV-a

parametar	grupa	pre lečenja	3. dan	% poboljšanja	signifikantne razlike	10. dan	% poboljšanja	signifikantne razlike
Raw (kPa x s/l)	I	0,88	0,47	46	<0,00005 ***	0,28	69	<0,05
	K	0,91	0,68	24		0,39	57	*
	signifikantno	N.S.	***			**		
ITGV (%)	I	165	135	19	<0,001 **	122	26	<0,05
	K	165	151	8		142	14	*
	signifikantno	N.S.	*			***		

Tabela 2. Uporedna analiza poboljšanja SRaw-a i FEV

parametar	grupa	pre lečenja	3. dan	% poboljšanja	signifikantne razlike	10. dan	% poboljšanja	signifikantne razlike
SRaw (kPa x s)	I	4,30	2,03	53	<0,001 **	0,94	78	<0,05
	K	4,52	3,35	26		1,57	65	*
	signifikantno	N.S.	***			***		
FEV ₁ (%)	I	45	64	43	<0,00005 ***	79	75	<0,00005
	K	49	58	18		71	45	***
	signifikantno	N.S.	*			**		

programom Excell firme Microsoft®.

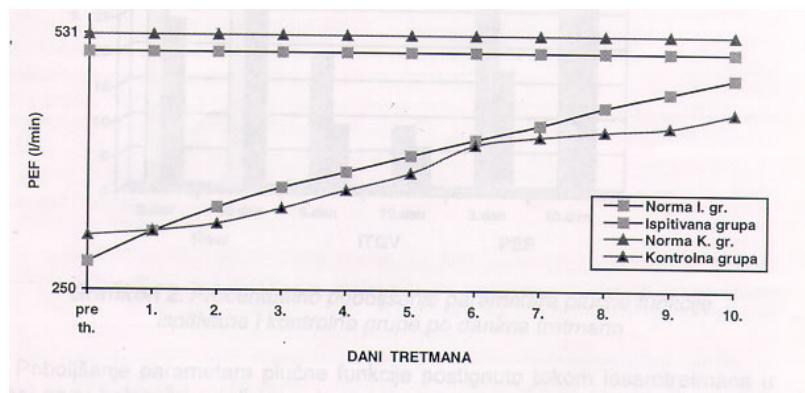
kod bolesnika ispitivane grupe.

REZULTATI

U ispitivanoj grupi bolesnika koji su bolovali od bronhijalne astme bilo je 50 osoba, od kojih su 20 bili muškarci ili 40%, a 30 žene, to jest 60% od ukupnog broja ispitanih. Prosečna životna dob ispitanih je iznosila 37 godina; najmladi bolesnik je imao 25, a najstariji 55 godina. Prosečna dužina trajanja bolesti je iznosila 8,44 ($\pm 4,98$) godina. U kontrolnoj grupi je bilo 18 muškaraca, ili 36% i 32 žene to jest 64%. Starost bolesnika je u proseku

Vrednost ekspirijumskog protoka se značajnije popravlja kod bolesnika ispitivane grupe. Analizirajući kretanje vrednosti PEF-a po danima tretmana (grafikon 1), vidimo da se vrednost ovog

parametra kod ispitivane grupe, polazeći od 281 l/min postepeno penje svakodnevno, do dostizanja maksimalne vrednosti od 483 l/min desetog dana i time se veoma približava svojoj normi koja iznosi 511 l/min.



Grafikon 1. Kretanje vrednosti PEF-a po danima tretmana

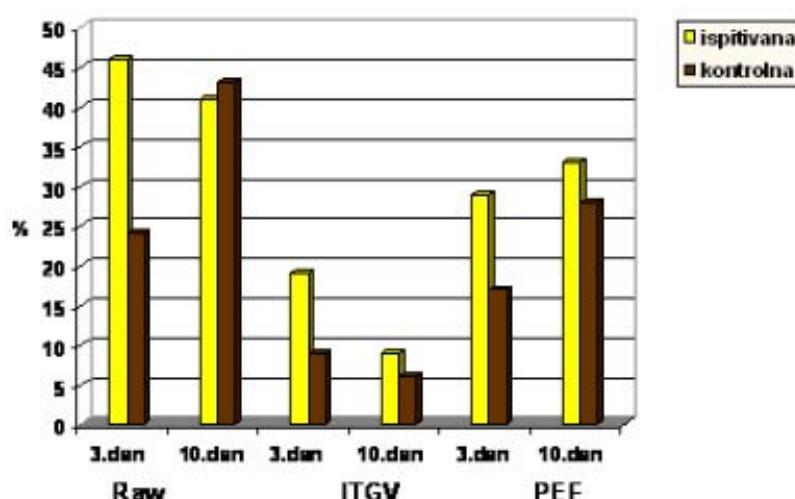
Tabela 3. Procentualno poboljšanje parametara plućne funkcije ispitivane i kontrolne grupe po danima tretmana

parametar	grupa	3. dan	10. dan
Raw (% poboljšanja)	ispitivana	46	41
	kontrolna	24	43
ITGV (% poboljšanja)	ispitivana	19	9
	kontrolna	9	6
PEF (% poboljšanja)	ispitivana	29	33
	kontrolna	17	28

između grupa. Značajno je uočiti, (tabela 3 i grafikon 2) da su razlike u postignutim poboljšanjima ispitivane i kontrolne grupe trećeg dana tretmana mnogo veće, gotovo dvostruko, nego desetog dana.

Poboljšanje parametara plućne funkcije postignuto tokom laserotretmana u ispitivanoj grupi bolesnika analizirano je u odnosu na neke parametre za koje smo, prema podacima iz literature, smatrali da bi mogli imati uticaja na stepen postignutog poboljšanja. Prvi od ovih faktora je životna dob ispitanika.

Prema ovom faktoru, ispitivanu grupu smo



Grafikon 2. Procentualno poboljšanje parametara plućne funkcije ispitivane i kontrolne grupe po danima tretmana

Vrednost PEF-a u kontrolnoj grupi ima nešto veću početnu vrednost, 310 l/min, ali njen uspon nije tako konstantan kao kod ispitivane grupe i u poslednja 4 dana tretmana gotovo da i nema poboljšanja. Deseti dan dostiže najveću vrednost od 445 l/min, koja je znatno niža nego kod ispitivane grupe, a i odstupanje od norme, su veća (520 l/min).

Analizirajući procenat poboljšanja parametara plućne funkcije po danima tretmana uočavamo da se primećuju signifikantne razlike u poboljšanjima

podelili na podgrupu mlađih od 30 godina i podgrupu starijih od 30 godina i utvrdili da se svi ispitivani parametri plućne funkcije procentualno više, a većina i statistički značajno, popravljuju u podgrupi bolesnika mlađih od 30 godina.

Izvedena je i korelacija između poboljšanja parametara plućne funkcije, postignutog tokom laserotretmana i životne dobi ispitanika i ustanovljeno je sledeće: značajna korelacija ($r = -0,46$) postoji između poboljšanja endobronhijalnog otpora i životne dobi bolesnika. Ona je

Tabela 4. Vrednosti parametara plućne funkcije bolesnika ispitivane grupe tokom pogoršanja pre i posle laserotretmana

parametar	nn	Raw (kPa x s/l)	ITGV (%)	SRaw (kPa x s)	FEV ₁ (%)
pre tretmana	17	0,95	170	4,55	9 43
posle tretmana	17	0,72	149	3,79	52
Statistička značajnost	17	***	***	***	***

negativna, a to znači da je poboljšanje endobronhijalnog otpora veće što je bolesnik mlađi. Značajna korelacija je ustanovljena i između poboljšanja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ($r = -0,41$) i starosti ispitanika. Ona je takođe negativna, odnosno veća poboljšanja FEV₁ postižu se kod mlađih pacijenata. Poboljšanje intratorakalnog gasnog volumena i maksimalnog ekspirijumskog protoka ne korelira sa godinama života, pošto je $r < 0,2$ za oba parametra.

U cilju analiziranja poboljšanja parametara plućne funkcije ispitivane grupe u odnosu na dužinu trajanja bolesti, ispitanike smo podelili u dve podgrupe prema ovom parametru. Prvu podgrupu su činili ispitanici koji su bolovali od astme kraće od 5 godina, a drugu podgrupu oni koji su bolovali duže od 5 godina.

Korelacijom između poboljšanja parametara plućne funkcije koja je postignuta za vreme tretmana i dužine trajanja bolesti ispitanika utvrđili smo da: poboljšanje ukupnog endobronhijalnog otpora značajno korelira sa dužinom trajanja bolesti. Koeficijent korelacije iznosi $-0,41$ i negativan je, što znači da se vrednost Raw-a utoliko više popravlja, ukoliko je dužina trajanja astme manja. Intratorakalni gasni volumen, iako u manjoj meri ($r = -0,39$), takođe korelira sa dužinom trajanja bolesti i utoliko se više smanjuje ukoliko bolest kraće traje. Poboljšanje FEV₁, takođe, značajno korelira sa dužinom bolesti ($r = -0,41$). Između stepena poboljšanja PEF-a i dužine trajanja bolesti ne postoji značajna korelacija ($r < 0,2$).

Da bismo uradili analizu poboljšanja parametara plućne funkcije kod bolesnika ispitivane grupe u odnosu na pol, ispitanike smo podelili u dve podgrupe. Prvu podgrupu su činili muškarci a drugu žene. Vrednost endobronhijalnog otpora kod muškaraca se smanjuje sa 0,81 kPa x

s/l koliko iznosi pre početka lečenja na 0,67 kPa x s/l 30 minuta nakon laseroterapije. Ovo poboljšanje je značajno manje ($p < 0,00005$) u odnosu na isto poboljšanje kod žena, kod kojih vrednost Raw-a pada sa 0,93 kPa x s/l na 0,69 kPa x s/l. Trećeg dana terapije vrednost ukupnog otpora kod muškaraca pada na 0,48 kPa x s/l, što je poboljšanje od 41% u odnosu na prvobitnu vrednost, ali je poboljšanje kod žena, koje iznosi 50% (vrednost Raw-a je 0,47 kPa x s/l) značajnije ($p < 0,001$). Poslednjeg dana tretmana muškarci postižu poboljšanje od 64% (Raw pada na 0,29 kPa x s/l), a žene od 71% (Raw iznosi 0,27 kPa x s/l) u odnosu na inicijalnu vrednost i to poboljšanje kod žena je signifikantnije ($p < 0,001$).

Da bismo detaljnije analizirali protrahovani uticaj laseroterapije, kao i uticaj ponavljanih

tretmana, izdvojili smo od bolesnika ispitivane grupe podgrupu od 20 bolesnika kojima smo desetodnevni laserotretman ponavljali svaka tri meseca narednih godinu dana. Svi bolesnici ove podgrupe pripadali su mlađim dobnim grupama i nisu bolovali od astme duže od deset godina.

Poredjeći ukupan broj napada u toku godine u kojoj je kod njih sprovedena laseroterapija sa brojem napada iz prethodne godine, kada još nisu lečeni biostimulacijom, uočavamo da se broj napada značajno smanjio.

Na svakoj tromesečnoj seansi laseroterapije rađeni su i kontrolni pregledi parametara plućne funkcije i oni su kod svih tretiranih bolesnika bili u granicama referentnih vrednosti.

Kod 17 bolesnika koji su tokom te godine imali pogoršanja osnovne bolesti, merene su vrednosti parametara plućne funkcije tokom pogoršanja i njihova srednja vrednost upoređena je sa srednjim vrednostima parametara plućne funkcije pre laserotretmana, čime je utvrđeno da su vrednosti svih merenih parametara plućne funkcije statistički značajno niže nakon laserotretmana.

DISKUSIJA

Prepostavljeni mehanizam delovanja laserske svetlosti na bioaktivnim i drugim tačkama tela je dvojak. S jedne strane, nastaju lokalna zbivanja u vidu metaboličkih konsekutivnih reakcija koje se javljaju po apsorpciji svetlosti i u vidu promena bipolariteta na biološkim membranama, a usled elektromagnetskih promena. S druge strane, izraženi su refleksni odgovori na lokalna zbivanja, bilo da su pokrenuti nadražajem receptorskog sistema, bilo da je nadražaj nastupio preko primarno metaboličkih zbivanja. Pokrenuti refleksni luk dovodi do promena limfohemocirkulacije i promena u percepciji bola.

Neurohumoralna osnova akupunkture se zasniva na polimodalnoj senzornoj informaciji, koja prema dubini insercije akupunkturne igle angažuje nociceptivne i nenociceptivne senzorne modalitete tretiranih tkiva.

Tom prilikom dolazi do lučenja brojnih neurotransmitera, hormona i enzima, od kojih su za mehanizam bronhodilatacije najvažniji endorfini, odnosno enkefalini, koji presinaptičkom inhibicijom sprečavaju oslobađanje supstance P (SP) koja je jedan od najvažnijih neuropeptida odgovornih za mehanizam neurogene inflamacije, kao i prostaglandini E₂ i NEP (neutralna endopeptidaza ili enkefalinaza) koji inaktiviraju neuropeptide dovodeći do daljeg smanjivanja neurogene inflamacije.

U disajnim putevima je poslednjih godina otkrivena nova klasa molekula, neuropeptidi, od kojih su najvažniji supstanca P, kao i njoj slični tahikinini - neurokinin A i CGRP (calcitonin gene-related peptide), a koji su odgovorni za brojna patološka događanja kod astme i koji mogu biti uključeni i u njene patofiziološke mehanizme. U mukozi disajnih puteva su pronađeni superficijalni završeci aferentnih nerava koji ostaju ogoljeni zbog oštećenja epitela, koje je prisutno kod većine astmatičara, a i kod nekih bolesnika sa hroničnim bronhitisom. Ovo oštećenje epitela verovatno je uzrokovano produktima eozinofila. Stimulacija ovako eksponiranih završetaka nervnih vlakana, izazvana najčešće inflamatornim medijatorima (bradikinin, prostaglandini F), rezultira u bronhokonstrikciji. Donedavno je pažnja usmeravana samo na mijelinizirane "iritantne" receptore i mehanizam nastajanja astme objašnjavan je preko refleksnih holinergičnih puteva. U poslednje vreme se, međutim, više pažnje poklanja nemijeliniziranim, odnosno C-vlaknima, čija stimulacija u navedenim uslovima rezultira u lokalnom ili aksonskom refleksu. Aktiviranje ovog mehanizma je osnova tzv. "neurogene inflamacije".

Stimulacija ogoljenih završetaka C vlakana izaziva, dakle, refleksi mehanizam čiji je krajnji rezultat oslobođanje neuropeptida iz senzitivnih kolaterala u disajnim putevima. Ovaj refleksi mehanizam poznat je pod imenom aksonski refleks. Dodatno može biti aktiviran još i lokalni ganglijski refleks pošto se SP imunoreaktivni nervni završeci mogu naći oko ganglionu u disajnim putevima. Oslobođanje SP, neurokinina A i CGRP dovodi do bronhokonstrikcije, hipersekrecije mukusa, ekstravazacije plazme u lumen disajnih puteva i pojačane propustljivosti mikrokapilara za plazmu, što uzrokuje edem. NEP, i prostaglandin E₂ imaju značajnu ulogu u modulaciji neurogene inflamacije. NEP je lokalizovan na površini ćelija koje imaju receptore za neuropeptide i sprečavajući njihovo vezivanje ili odvajajući ih od receptora, ograničava tkivni odgovor. Inhibicija ili smanjivanje NEP-a, izazvana respiratornom virusnom ili bakterijskom infekcijom, dimom cigareta i drugim noksama, otklanja ovaj inhibitorni efekat i time pojačava neurogeni inflamatorični odgovor. S druge strane, pojačano lučenje NEP-a, kao što je to slučaj kod akupunkturne stimulacije, dovodi do bronhodilatacije, smanjivanja lučenja mukusa i smanjivanja edema.

Ovaj efekat biostimulacije akupunkturnih tačaka

kod bolesnika sa astmom potvrđen je i našim ispitivanjem.

ZAKLJUČAK

1. Biostimulacija akupunkturnih tačaka laserima niske snage kod bolesnika sa bronhijalnom astmom, sprovedena u vidu desetodnevног tretmana, dovodi do poboljšanja, kako dinamičkih parametara plućne funkcije, tako i parametara gasne razmene.
2. Pozitivni efekti laserotretmana kod bolesnika sa astmom se postižu brzo, već nakon pola sata, a traju dugo, više nedelja i meseci.
3. Ponavljanom primenom laserostimulacije kod astmatičara postiže se produžavanje perioda remisije i smanjivanje jačine napada.
4. Laserostimulacija ima veće efekte kod mladih bolesnika, kod onih kod kojih bolest kraće traje, kao i kod osoba ženskog pola.
5. Životna dob astmatičara i dužina trajanja bolesti negativno koreliraju sa ukupnim efektom laseroterapije. Nemaju uticaja na brzinu postizanja terapijskog efekta. Pol ima uticaja na brzinu delovanja laserske stimulacije, efekti se brže postižu kod žena.

LITERATURA

1. Marić P. Osnovi kineske akupunkture. izd. Naučna knjiga, Beograd, 1989.
2. Essentials of Chinese Acupuncture. izd. Foreign Language Press, Beijing, 1980.
3. Felix M. The treatment of disease by acupuncture. izd. William Heinemann Medical Books Ltd. London, 1974.
4. Krylow OA. The effects of the small performance HeNe laser on the infectious inflammatory processes, Woprosy Churortologii, 1988; 3:63-70.
5. Dwyer RM, Bass M. Lasers in medicine, Laser Applications, 1987; 3:107-34.
6. Goldman L. Laser action at the cellular level. JAMA, 1986; 641-644.
7. Inyushin VM. Biostimulation through laser radiation. izd. Trad al ingles por Scott Hill T.D. Ghoshal. Univers. de Copenhagen, 1987.
8. Barnes PJ. Adrenergic receptors of normal and asthmatic airways. Eur J Respir Dis, 1984; 65:72-9.
9. Said S. Influence of neuropeptides on airway smooth muscle. Am Rev Resp Dis, 1987; 136:52-9.
10. Dokić TD. Cell-to-cell interaction in airways: the role of neurogenic inflammation. Acta Biol Med Exp, 1993;18:13-25.
11. McDonald DM. Neurogenic inflammation in the respiratory tract: Actions of sensory nerve mediators on blood vessels and epithelium of the airway mucosa. Am Rev Resp Dis, 1987;136:65-72.



PRIMENA LASEROSTIMULACIJE U LEČENJU PLEURITISA

LASER BIOSTIMULATION IN THE TREATMENT OF PLEURISY

Vesna Kuruc, Ružica Beljanski Čonkić,
Biljana Zvezdin, Olivera Maksimović

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

U ovom radu predstavljeno je prospективно испитivanje ефекта биостимулације лазерима ниске снаге код болесника са плеуритисом. Испитивање је рађено током 1993., 1994. и 1995. године у групи од 25 болесника са дјагнозом плеуритиса (бактеријске и туберкулозне генезе). Код њих је осим конзервативног тretмана болести применjen и десетдневни тretман лазерске биостимулације преко одговарајућих акупунктурних таčака, као и локални тretман одговарајућег подручја грудног коšа. Током лечења је вршено praćenje општег стања, tegoba болесника, радиолошког налаза, као и одговарајућих биохемијских параметара. Dobijeni rezultati су пореđeni са истим код болесника контролне групе, којих је takođe bilo 25, а који су се razlikovali od испитаника jedino по neprimenjivanju laserotretmana. Kod болесника испитиване групе са плеуритисом постиже се значајнија регресија излiva, мање стварање плевралних адхезија, значајније smanjivanje tegoba, naročito bola, као и значајније povećanje kortizola i имуноглобулина A, pad cirkulišućih imunih kompleksa, leukocita i sedimentacije, nego kod болесника контролне групе.

Ključне речи: pleuritis, biostimulation, laser

SUMMARY

The prospective analyses of the effects of laser biostimulation on the patients with pleurisy was done in this study. The analyses included 25 patients treated in the Institute for lung diseases in Sremska Kamenica during 1993, 1994. and 1995. Together with the conservative tretament of the disease, these patinets were treated with laser biostimulation of acupunctural points and local region in duration of ten days. During the treatment the changes of present clinical signs, general symptoms, radiological findings, as well as the changes of some relevant biochemical paramethers were recorded. The results were compared with those in the control group with the same number of patients, who differed from the examined group only by not using laser biostimulation. The examined group of patients with pleuritis achieved quicker resorption of pleural effusion, less pleural adhesions, more significant decrease of clinical symptoms, especially pain, as well as more significant increase of cortisol and immunoglobulin A and decrease of CIC, leukocytes and sedimentation than the control group.

Key words: pleurisy, biostimulation, laser

Pneumon, 1999; 37 (1-4): 13-18

Doc. dr Vesna Kuruc, pulmolog, шef одсека Одељења за туберкулоzu и рехабилитацију, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Laseri niske snage našli su dvojaku primenu u medicini, kao metoda lokalne stimulacije i kao metoda stimulacije akupunktturnih tačaka. Pregled literature pokazuje da je metoda, bez stroge podvojenosti, primenjivana u fizijatriji, reumatologiji, ginekologiji, dermatologiji, otorinolaringologiji, kod raznih akutnih i hroničnih bolnih stanja, inflamacija, vaskularnih poremećaja, angine pektoris, bronhijalne astme. Kao najčešći klinički efekti navode se analgezija, spazmolitički i antiinflamatorni efekat, kao i efekat bržeg zarastanja rana i koštanih preloma.

Mehanizam delovanja laserske svetlosti opisan je u tekstu: Biostimulacija laserima, Pneumon 1999; vol 37, str. 11.

CILJ RADA

Cilj ovoga rada je ispitivanje terapeutskih efekata biostimulacije laserom niske snage kod bolesnika sa pleuritisom; uloga laserske stimulacije u smanjivanju tegoba i bržem izlečenju u odnosu na konzervativno lečenje; identifikacija parametara koji se najviše menjaju i koji se menjaju u manjoj meri ili se uopšte ne menjaju biostimulacijom.

MATERIJAL I METOD

Ispitivanu grupu je činilo 25 bolesnika koji su lečeni pod dijagnozom pleuritisa upalne etiologije (nespecifične ili specifične) tokom 1993., 1994. i 1995. godine u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici i koji su prospektivno analizirani. Na početku su uzimani podaci o generalijama, kao i o simptomima i dužini trajanja tegoba. Registrovan je radiološki nalaz na plućima, a rađena je i analiza određenih biohemijskih parametara.

Svi ovi bolesnici su lečeni odgovarajućim konzervativnim tretmanom, uz vežbe disanja, a tokom prvih deset dana je svakodnevno sprovedena laseroterapija. Tokom izvođenja biostimulacije svakodnevno su uzimani podaci o eventualnoj promeni karaktera i jačine registrovanih tegoba. Posle desetodnevног laserotretmana obavljena je kontrola radiološkog plućnog nalaza, pokretljivosti dijafragme, kao i ispitivanih biohemijskih parametara.

U kontrolnoj grupi je bilo 25 bolesnika sa istom dijagnozom; uzimani su isti podaci i rađena ista radiološka i biohemijska ispitivanja kao i kod bolesnika ispitivane grupe pre početka lečenja i to nakon desetodnevног konzervativnog tretmana, a svakodnevno su registrovani podaci o promeni

karaktera i jačine tegoba. Kod ovih bolesnika biostimulacija nije sprovedena.

Tretman je sproveden BIOSTIM LASEROM "ORMEDA" koji je poluprovodnički laser sa talasnom dužinom zraka od 904 nm, snage 20 mW a frekvencije emisije od 50 do 6400 Hz. Aktivni materijal u ovom laseru predstavlja dioda (Light Emitting Diode - svetleća dioda) različite koncentracije aktivnog materijala koji je u ovom slučaju kombinacija galijuma (Ga), aluminijuma (Al) i arsenida (As).

Kod bolesnika je, osim stimulacije navedenih akupunktturnih tačaka, vršen i lokalni tretman zida grudnog koša iznad mesta inflamacije pleure. Ovaj tretman izvođen je postavljanjem lasera pod pravim uglom na odgovarajuće tačke zahvaćene regije. Pojedinačni tretman svake tačke iznosio je 5 minuta (radi postizanja potrebne gustine energije od 5 J/cm^2 , a time i odgovarajuće doze), a upotrebljena je frekvencija od 6400 Hz. Individualni tretman je iznosio od 15 do 20 minuta, a ponavljan je svakodnevno 10 dana.

U toku ispitivanja bolesnika korišćena je standardna PA i profilna radiografija. Kontrolni snimak je opisivan kao nepromenjen u odnosu na prvi (0% regresije), a ako je bila prisutna regresija, njen stepen je izražavan u procentima.

Merenje pokretljivosti hemidijafragme bolesne strane kod bolesnika sa pleuritom praćeno je rendgenoskopski; tada je verifikovano i postojanje i lokalizacija adhezija. Ukupno pomeranje dijafragme mereno je pri maksimalnom disanju i u centimetrima određivano rastojanje, odnosno pomeranje dijafragme od položaja maksimalnog inspirijuma do položaja maksimalnog ekspirijuma.

Kod svih bolesnika je na početku bolesti registrovano postojanje opštih i respiratornih simptoma (malakslost, febrilnost, inapetencija, kašalj, otežano disanje, bol u grudnom košu) čije smanjivanje je praćeno svakodnevno, registrovano ili u vidu brojčanog parametra (febrilnost) ili u procentu od početne vrednosti koja je smatrana maksimumom (100%).

Kod ovih bolesnika je praćena i promena nekih laboratorijskih parametara: sedimentacije (SE), leukocita, limfocita, kortizola, albumina, globulina, cirkulišućih imunih kompleksa (CIC), kao i imunoglobulina A i G. Svi ovi parametri određivani su na početku i na kraju tretmana, odnosno nakon deset dana od početka lečenja.

Statistička obrada podataka je urađena na računaru PC Pentium, programom CSS firme Stat Soft® i programom Excell firme Microsoft®.

REZULTATI

U ispitivanoj grupi je bilo 16 muškaraca, ili 64% i 9 žena, koje su činile 36% od svih bolesnika. U proseku su imali 43 godine, sa rasponom godina od 23 do 55. Tegobe su im, pre hospitalizacije, u proseku trajale 13,50 dana. Kontrolnu grupu je činio isti broj bolesnika, i to 18 muškaraca (72%) i 7 žena (28%). Životna dob im je u proseku iznosila 39 godina, pri čemu je najmlađi bolesnik imao 20, a najstariji 48 godina. Upoređujući navedene parametre ispitivane i kontrolne grupe, utvrdili smo da ne postoji signifikantna razlika između njih.

Pleuritis je kod 45% ispitanika i 60% bolesnika kontrolne grupe bio tuberkulozne etiologije, dok je kod ostalih bio nespecifičan (55% bolesnika ispitivane grupe i 40% bolesnika kontrolne).

Radiološke pleuralne promene evidentirane su kod bolesnika obe grupe, i to na način da su homogena zasenčenja po tipu pleuralnog izliva koja su zahvatala više od polovine jednog hemitoraksa obeležena sa +++, koja su zahvatala površinu veću od trećine, a manju od polovine hemitoraksa sa ++, a manje od trećine jednog hemitoraksa sa +. Rezultati su prikazani u tabeli 1. Bolesnici sa masivnim izlivima nisu uvršteni u ispitivanje zbog potrebe za evakuacionim pleuralnim punkcijama koje bi onemogućile realnu procenu rezultata lečenja, te nijedan bolesnik, ni ispitivane, ni kontrolne grupe nije imao izliv koji je zahvatao više od polovine hemitoraksa.

Tabela 1. Radiološki nalaz na plućima pre početka lečenja

radiološki nalaz	n	+++		++		+	
		br	%	br.	%	br.	%
ispitivana grupa	25	0	0	6	24	19	76
kontrolna grupa	25	0	0	4	16	21	84

Pre početka tretmana evidentirani su podaci o prisutnim opštim i respiratornim simptomima bolesnika. Malaksalost je bila prisutna kod 10 bolesnika (40%) ispitivane grupe i 13 bolesnika (52%) kontrolne grupe. Inapetencija je bila prisutna kod 14 ispitanika (56%) i kod 11 bolesnika kontrolne grupe (44%). Febrilnost su imali u 64% bolesnici ispitivane grupe - 16 bolesnika i u 52% - 13 bolesnika kontrolne grupe. Najzastupljenije tegobe su bile bol i kašalj. Prvu tegobu je imalo 17 bolesnika - 68% prve i 15 bolesnika - 60% druge grupe, a kašalj 19 bolesnika - 76% prve i 17 bolesnika - 68% druge grupe. Dispneja je bila prisutna kod malog broja bolesnika, 4 odnosno 16% ispitanika i 3 ili 12% bolesnika kontrolne grupe.

Kod bolesnika obe grupe obavljeno je merenje određenih hematoloških i biohemiskih parametara koji su praćeni tokom ispitivanja. Vrednosti većine ispitivanih parametara kretale su se u granicama referentnih vrednosti. Povišene su bile vrednosti pokazatelja upalnog procesa, leukocita i sedimentacija eritrocita u obe grupe bolesnika. Kod ispitanika je leukocitoza iznosila 13,5 G/l, a kod bolesnika kontrolne grupe 14,3 G/l, dok je vrednost sedimentacije kod prve grupe iznosila 76/115, a kod druge 65/108.

Tabela 2. Uporedna analiza regresije radiološkog nalaza na plućima

podgrupa	grupa	radiološka regresija	
		potpuna	delimična
++	ispitivana	33	67
	kontrolna	25	75
+	ispitivana	42	58
	kontrolna	28	72
svi	ispitivana	40	60
	kontrolna	28	72

Upoređujući postignutu radiološku regresiju pleuralnih promena kod bolesnika ispitivane i kontrolne grupe, uočava se da bolesnici ispitivane grupe postižu značajnije poboljšanje (tabela 2).

Od bolesnika sa masivnjim radiološkim nalazom (++) 33% ispitanika postiže potpunu regresiju, dok je taj procenat kod kontrolne grupe manji i iznosi 25%. Delimičnu regresiju postiže preostalih 67% ispitanika i 75% bolesnika kontrolne grupe. Kod bolesnika sa manjim radiološkim promenama (+) potpunu regresiju u ispitivanoj grupi postiže 42% a u kontrolnoj 28%. Delimična regresija je kod ovih bolesnika prisutna u 58% ispitivane i 72% kontrolne grupe.

Tabela 3. Uporedna analiza poboljšanja radiološkog nalaza na plućima

podgrupa	grupa	% poboljšanja	razlika
++	ispitivana	60	
	kontrolna	45	25%
+	ispitivana	85	
	kontrolna	75	10%
svi	ispitivana	74	
	kontrolna	60	14%

Ako posmatramo zajedno sve bolesnike, nezavisno od početnog radiološkog nalaza, potpuna regresija promena na radiogramu je prisutna kod 40% ispitanika, a samo kod 28% bolesnika kontrolne grupe, dok je kod ostalih delimična.

Upoređujući procenat poboljšanja kod onih bolesnika i ispitivane i kontrolne grupe kod kojih radiološka regresija nije bila potpuna, uočavamo

da veća poboljšanja postižu bolesnici ispitivane grupe (tabela 3).

Upoređujući izmerenu pokretljivost dijafragme bolesnika (ispitivane i kontrolne grupe) uočavamo da ispitani nakon tretmana imaju bolju pokretljivost hemidiafragme bolesne strane (tabela 4).

Već nakon trećeg dana lečenja uočava se veći procenat poboljšanja kod bolesnika ispitivane grupe. Kod njih se febrilnost smanjuje za 13% više nego kod kontrolne grupe, kašalj za 15%, torakalni bol čak za 25% a dispneja za 11%. Šestog dana je ta razlika u stepenu poboljšanja i dalje prisutna. Febrilnost se za 6% više smanjuje kod bolesnika

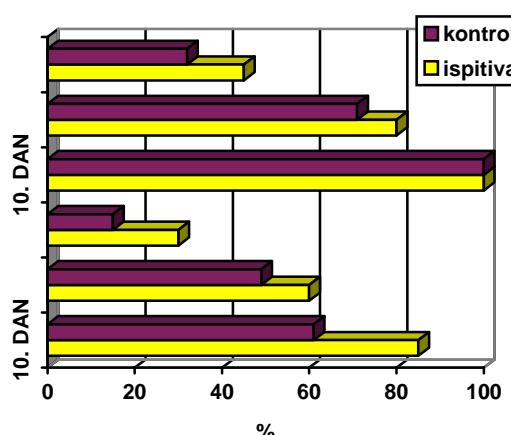
Tabela 4. Razlika pokretljivosti hemidiafragme bolesne i zdrave strane

parametar	ispitivana grupa	kontrolna grupa	statistička značajnost
hemi diafragma	bolesna	6.40 cm	5.10 cm
	zdrava	8.50 cm	8.20 cm
razlika pokretljivosti	2.10 cm	3.10 cm	p

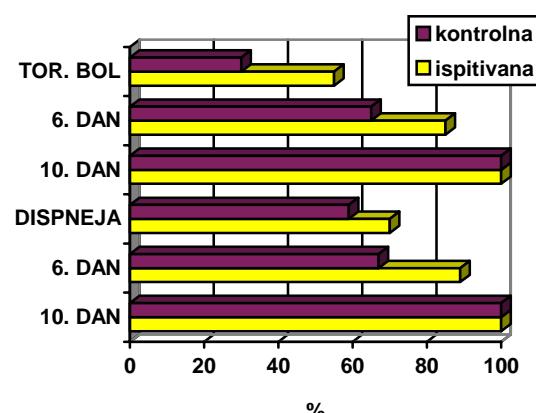
|

Tabela 5. Uporedna analiza poboljšanja simptoma tokom tretmana ispitivane i kontrolne grupe

simptomi	grupa	3. dan		6. dan		10. dan	
		ispitivana	kontrolna	ispitivana	kontrolna	ispitivana	kontrolna
malaksalost	kontrolna	42%	-3%	79%	-4%	100%	0
inapetencija	kontrolna	19%	5%	68%	3%	100	0
febrilnost	kontrolna	32%	13%	71%	9%	100%	0
kašalj	kontrolna	15%	15%	49%	11%	61%	24%
torakalni bol	kontrolna	30%	25%	65%	20%	100%	0
dispneja	kontrolna	59%	11%	67%	22%	100%	0



Grafikon 1. Uporedna analiza procenta poboljšanja febrilnosti i kašla



Grafikon 2. Uporedna analiza smanjivanja bola i dispneje

Upoređujući procenat poboljšanja, odnosno stepen smanjivanja tegoba kod bolesnika obe grupe, uočavamo da se malaksalost i inapetencija podjednako smanjuju u obe grupe i razlika između grupa (od 3% i 4% kod malaksalosti i 5% i 3% kod inapetencije) nije velika. Ostali simptomi se značajno razlikuju između grupa (tabela 5 i grafikoni 1 i 2).

Ispitivane grupe, kašalj za 11%, bol za 20%, a dispneja za 22%. Desetog dana većina bolesnika i jedne i druge grupe nema više tegoba, sem kašla, koji je ipak u većem procentu prisutan kod bolesnika kontrolne nego ispitivane grupe i razlika je 24%.

Upoređujući razlike između grupa u stepenu poboljšanja onih biohemijskih parametara koji se značajno menjaju kod ispitanika, a to su kortizol, CIC, imunoglobulin A, leukociti i sedimentacija, uočavamo da postoje značajne razlike između ispitivane i kontrolne grupe (tabela 6).

strani kod bolesnika tretiranih laserom, što potvrđuje značajne regenerativne efekte laserskog zračenja, odnosno manje stvaranje adhezija kod ovih bolesnika.

Analizirajući efekte laserskog tretmana na prisutne tegobe, vidimo da se febrilnost, kašalj,

Tabela 6. Uporedna analiza stepena poboljšanja ispitivanih parametara

PARAMETAR	% pobolj. I. gr.	% pobolj. K. gr.	signif. razlike
KORTIZOL	+ 75	+ 13	< 0,0001 ***
CIC	- 60,8	- 13,7	< 0,0001 ***
IgA	+ 18	+2,5	< 0,001 **
LEUKOCITI	- 42,3	- 33,6	< 0,05 *
sedimentacija	- 54	- 28	< 0,001 **

DISKUSIJA

Mehanizam povoljnog terapeutskog delovanja lasera u lečenju inflamatornih procesa na plućima i pleuri je kompleksan i nedovoljno objašnjen. S jedne strane, on se postiže lokalnim vazodilatatornim, regenerativnim i antiinflamatornim delovanjem na tretirana tkiva. Ispitivanja pomoću elektronske mikroskopije, kao i pomoću radioaktivnih, biohemijskih, enzimskih i histohemijskih metoda pokazala su da dolazi do povećanja sinteze kolagena, albumina, praćene povećanom sintezom RNK i DNK, do povećane enzimske aktivnosti dehidrogenaza i esteraza, povećanja fagocitoze, kao i poboljšanja perfuzije. S druge strane, efektorni put udaljenog, refleksnog delovanja je neurohumoralni, a promene u koncentraciji prostaglandina, naročito E₂ i F₂, snižavanje nivoa cirkulišućih imunih kompleksa, kao i smanjivanje broja leukocita periferne krvi uz smanjenu metaboličku aktivnost imunokompetentnih ćelija, rasvetljavaju udaljeni antiinflamatori efekat laserske akupunkture.

Kod bolesnika sa pleuritisom, nakon desetodnevног laserotretmana primenjivanog uz antibiotski, odnosno antituberkulotski tretman, postiže se značajnija regresija izliva nego bez laserotretmana. Procenat bolesnika sa potpunom regresijom izliva veći je kod ispitanika nego kod kontrolne grupe, a i ako nije došlo do potpune regresije izliva, procenat poboljšanja je kod bolesnika tretiranih laserom veći. Bolji se, čak, efekat postiže (procentualno veće poboljšanje stanja ispitanika) kod bolesnika sa masivnijim izlivom.

Rendgenoskopski merena pokretljivost dijafragme pokazuje veću pokretljivost na bolesnoj

dispneja i torakalni bol značajnije smanjuju kod laserom tretiranih bolesnika. Smanjivanje prva tri simptoma je u sklopu već opisanih lokalnih i opštih delovanja lasera, dok je smanjivanje bola u vezi sa značajnim analgetskim delovanjem akupunkture.

Analgetski efekat akupunktura može se objasniti na više načina. S jedne strane, nastaje usled manjeg priliva nociodraži, usled lokalnog povišenja praga za algotrofične impulse, kao i povećanje električnog potencijala nerva.

S druge strane, akupunktura izaziva promene u koncentraciji serotoninu i endorfina koji na različitim nivoima centralnog nervnog sistema, počev od najviših domena regulacije (korteks, limbički sistem, talamus) pa do nocioreceptora, utiču na prenošenje bolnih draži njihovom presinaptičkom inhibicijom.

U objašnjavanju fenomena analgezije od velikog je značaja i Melzackova teorija kontrole ulaska informacija ("gate-control theory") po kojoj laserski snop, svojim ritmičkim nadražajima, izaziva reakciju terminalnih nervnih završetaka povećavajući broj aferentnih nervnih impulsima koji konkurišu sa drugim senzitivnim impulsima (pa i impulsima bola) za prolaz ka kičmenoj moždini. Laserski nadražaji na taj način, zauzimajući aferentni nervni put, blokiraju prolaz bolnim senzacijama ka kičmenoj moždini i višim delovima centralnog nervnog sistema.

Zahvaljujući ovom analgetskom efektu laserske akupunktury, koji je možda i najdominantniji i najčešće korišćen efekat ove vrste lečenja, kod bolesnika tretiranih laserom bol se smanjuje znatno brže i više nego kod bolesnika koji su lečeni samo konzervativno.

Od ispitivanih biohemijskih parametara potvrđen je statistički značajan porast kortizola i imunoglobulina A, a pad cirkulišućih imunih

kompleksa, leukocita i sedimentacije. Promena ovih parametara prisutna je i kod kontrolne grupe, ali u znatno manjem procentu i statistički je manje signifikantna. Ovi nalazi su u skladu sa već ranije opisanim efektima laseroterapije, a porast imunoglobulina mogao bi biti i jedan od faktora bržeg antiinflamatornog odgovora, pošto se njegov deficit smatra odgovornim za česte respiratorne infekcije. Veći pad leukocita i sedimentacije kod bolesnika tretiranih laserom, nego kod bolesnika kontrolne grupe, takođe je potvrda značajnog antiinflamatornog delovanja laserskih zraka.

ZAKLJUČAK

1. Primenom laserostimulacije kod bolesnika sa pleuritisom dolazi do brže resorpcije izliva, bržeg smanjivanja subjektivnih tegoba, kao i značajnog smanjivanja biohemijskih pokazatelja akutne upale u perifernoj krvi, te samim tim i do bržeg izlečenja.
2. Laseroterapija kod bolesnika sa pleuritisom ima uticaja na povećavanje regenerativnih mehanizama pleuralne površine sa sledstvenim smanjivanjem količine formiranih adhezija i boljom pokretljivošću dijafragme.

LITERATURA

1. Melzack R, Denis S. Neurophysiological fundations of pain. In: *The physiology of pain*. izd. R.A. Stenbach Raven Press, New York, 1979.
2. Chen C. Acupuncture Anesthesia in Neurosurgery. Chni Med J, 1981; 94:423-430.
3. Calderhead G, Ohshiro T, Itok E, Okada T, Kato Y. The Nd-Yag and Ga-Al-As lasers, a comparative analisys in therapy. *Laser Tokio'81*, izd. K. Atsuni and N. Nimsaklul, 1981.
4. Fine S. Interaction of laser radiation with biologic systems. in: *Studies on interaction with tissues*, Federation Proceedings, 1985; 24:14,35-47.
5. Mester E, Torok A, Nikolits I, Mester A. New experimental and clinical results of laser biostimulation. *Optoel in Medicine, Proceeding Laser`83*, 1983.
6. Miletić J, Škopljev A. Akupunktura kao metoda prevencije i lečenja astme i recidivnog opstruktivnog bronhitisa u dece, *Savremena akupuntura, Prvi kongres akupunkturologa Jugoslavije*, Beograd, 1985.
7. Krylow OA. The effects of the small perfomance HeNe laser on the infectious inflammatory processes, *Woprosy Churortologiy*, 1988; 3:63-70.
8. Shen E. Participation of descending inhibition in acupuncture analgesia. U: *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anesthesia*, izd. Science Press, Beijing Springer Verlag N.Y. 1986; 39-49.



PROMENE U VREDNOSTIMA ANTIOKSIDATIVNIH ENZIMA KAO JEDAN OD POKAZATELJA USPEŠNOSTI TROMBOLITIČKE TERAPIJE U PACIJENATA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

CHANGES IN OF ANTIOXIDANT ENZYMES VALUES AS A POSSIBLE MARKER OF SUCCESSFUL THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Dejan Sakač¹, Gordana Panić¹, Milan Ubavić², Biljana Pražić³, Goran Koračević⁴, Vladimir Sakač⁵, Jasna Čanadanović-Brunet⁶

1. Institut za kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica, 2. Klinički centar Novi Sad, Zavod za patofiziologiju, Novi Sad, 3. Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica, Zavod za kliničku biohemiju, Sremska Kamenica, 4. Klinički centar Niš, Klinika za kardiologiju, Niš, 5. Klinički centar Novi Sad, Institut za interne bolesti, Novi Sad, 6. Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet, Novi Sad

SAŽETAK

Rana reperfuzija primenom trombolitičke terapije kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda značajno utiče na smanjenje zone nekroze miokarda, očuvanje kako sistolne, tako i dijastolne funkcije srca, kao i na ukupno poboljšanje preživljavanja. Međutim, prilikom reperfuzije može doći do oslobođanja slobodnih kiseonikovih radikala, koji mogu imati negativne posledice na funkciju srca i time da umanju korisno dejstvo reperfuzije. Registrovane promene u aktivnosti antioksidativnih enzima u korelaciji sa promenom u aktivnosti kardiospecifičnih i drugih enzima i kliničkim pokazateljima, mogu biti pokazatelj uspešnosti primenjene trombolitičke terapije, odnosno uspostavljanja rekanalizacije. Primena antioksidativnih supstanci, pre i nakon primenjene trombolitičke terapije, može povoljno delovati na poboljšanje funkcije srca smanjujući stvaranje ili štetno dejstvo već stvorenih slobodnih kiseonikovih radikala.

Ključne reči: *akutni infarkt miokarda, trombolitička terapija, antioksidansi, slobodni kiseonikovi radikali.*

SUMMARY

Early reperfusion due to thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction improves survival rate and is thought to preserve myocardial function. However, reperfusion of ischemic tissue may release oxygen free radicals which could adversely affect myocardial function. Changes in activity of antioxidant enzymes in correlation with changes in activity of other enzymes (creatin kinase, isoenzyme of creatin kinase MB, lactic dehydrogenase etc.) with clinical signs might be a predictor of myocardial reperfusion and salvage in patients with acute myocardial infarction. Administration of antioxidant substances before and after use of thrombolytic therapy might have positive effect on preservation of myocardial function by diminishing production or lowering negative effects of free oxygen radicals.

Key words: *acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, antioxidants, free oxygen radicals*

Pneumon, 1999; 37 (1-4):19-23

Asist. mr sci.dr Dejan Sakač, Klinika za kardiologiju, 21204 Sremska Kamenica (Tel: 613-286; 615-711 lokal 237, Fax: 622-881)

UVOD

Slobodni kiseonikovi radikali (FOR), superoksid-anjon radikal, hidroksi-radikal, peroksi-radikal i alkoksiradikal vrlo su reaktivna oksidativna jedinjenja, koja hemijski reaguju sa ogromnim brojem organskih jedinjenja u biološkim i hemijskim sistemima, čime oštećuju ćelije tkiva živih organizama, narušavajući normalno funkcionisanje organa i organskih sistema, a izazivaju i čitav niz drugih štetnih efekata, kao što je moguće pokretanje mutagenih i kancerogenih procesa u njima.

Živi organizmi razvili su čitav niz odgovarajućih odbrambenih mehanizama kojima razgrađuju redukovane i aktivirane oblike kiseonika i kojima sprečavaju, ili umanjuju njihova štetna dejstva. U ove odbrambene mehanizme spadaju antioksidativni enzimi (superoksid-dizmutaza / SOD, katalaza /CAT, peroksidaze, npr. glutation peroksidaza /GPx itd.) kao i antioksidativna jedinjenja (karotenoidi, askorbinska kiselina, tokoferol, metaloproteini, alkoholi, urati, bilirubin itd.). Slobodni radikali vrše peroksidaciju lipida, razaraju integritet ćelijske membrane, oštećuju lizozome i oslobođaju enzime koji dalje oštećuju ćelije.

Primena trombolitičke terapije (TT) u akutnom infarktu miokarda pokazala se potpuno opravданom i opšte je prihvaćena u celom svetu. Jedna je od standardnih mera u lečenju ovog teškog stanja čije su posledice povećan mortalitet i morbiditet.

Tokom primene trombolitičke terapije klinički je uočen niz zbijanja koja su svrstana pod entitet ošamućeni miokard (stunned myocardium) sa oštećenom sistolnom i dijastolnom disfunkcijom srčanog mišića, kao i niz kompleksnih poremećaja srčanog ritma (ventrikularne i supraventrikularne aritmije, tahiaritmije i bradiaritmije, nodalni ritam, smetnje provođenja, srčani blokovi), a što se obično smatra pokazateljima uspešnosti primenjene trombolitičke terapije. Svi ovi klinički znaci nisu samo posledica postojeće ishemije miokarda, već i dejstva nastalih slobodnih kiseonikovih radikala (1-7).

CILJ RADA

Cilj rada je da se ispita da li promene u aktivnosti antioksidativnih enzima u korelaciji sa promenama u aktivnosti kardiospecifičnih i drugih enzima i kliničkim znacima, mogu biti pokazatelj uspostavljanja rekanalizacije, odnosno sledstvene reperfuzije miokarda.

METODOLOGIJA RADA

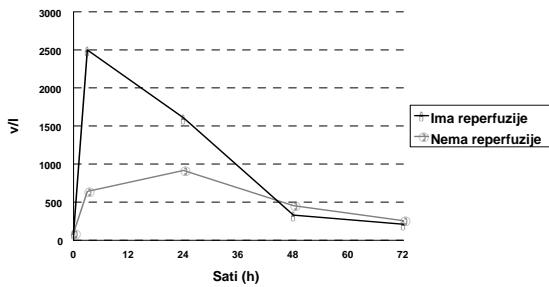
Istaživanje je obavljeno na Klinici za kardiologiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti u Sremskoj Kamenici, Kliničkom centru u Novom Sadu, Tehnološkom fakultetu u Novom Sadu, korišćeni su setovi firme Randox Laboratories Ltd, Ardmore, Velika Britanija. Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti koji su zbog akutnog infarkta miokarda (AMI) primljeni na lečenje u intenzivnu jedinicu, a kod kojih je primenjena trombolitička terapija (TT) streptokinazom i to kod pacijenata sa AMI koji je nastupio do 4 sata od momenta hospitalizacije i koji nemaju standardne kontraindikacije za primenu ove terapije. Streptokinaza je primenjena intravenski u bolusu u dozi od 100.000 jedinica a odmah zatim 1.500.000 jedinica streptokinaze u infuziji Haemacel rastvora u trajanju od 30 minuta. Uzorci venske krvi uzimani su neposredno pre davanja TT kao i u pravilnim vremenskim razmacima nakon date streptokinaze, i to nakon 3h, 24h, 48h, 72h, 7 i 10 dana nakon sprovedene TT. Pored standardnih laboratorijskih analiza određivane su vrednosti enzima superoksid dizmutaze (SOD), katalaze (CAT), glutation-peroksidaze(GPx), ukupnog antioksidativnog statusa i malonil dialdehida (MDA) kao indirektnog pokazatelja lipidne peroksidacije. Svi pacijenti bili su kontinuirano, 24 sata, elektrokardiografski monitorisani, uz redovno merenje krvnog pritiska, temperature, pulsa i diureze. Svim pacijentima urađen je ehokardiografski pregled, RTG snimak pluća i srca, a po potrebi i druge dopunske pretrage. Nakon stabilizacije stanja u toku hospitalizacije, ili tokom narednih meseci pri ponovnoj hospitalizaciji, urađeno je invazivno hemodinamsko ispitivanje sa koronarnom angiografijom (a pacijenti su prema nalazu podeljeni u dve grupe: prva grupa /uspešna TT/ i druga grupa /neuspela TT/).

REZULTATI RADA

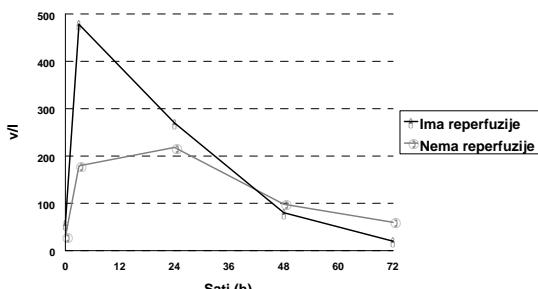
Ukupno je ispitano 30 pacijenata, 22 muškarca i 8 žena, starosti od 31 do 59 godina (prosečna starost 45,1 godina). Najveći broj pacijenata primljen je na lečenje tokom drugog sata od momenta započinjanja tegoba.

Inicijalne vrednosti enzima kreatin fosfokinaze (CK) izoenzima MB kreatin fosfokinaze (CKMB), neposredno pre davanja TT nemaju statistički signifikantne razlike medu grupama. Medutim, vrednosti enzima CK i CKMB pokazuju značajan porast nakon date streptokinaze (fenomen "ispiranja") u prvoj grupi, pa se vrednosti enzima CK u prvih 12 sati kreću preko 2500 u/l a zatim postepeno opadaju, dok se vrednosti CK u

pacijenata druge grupe kreću maksimalno do 1500 u/l (grafikon broj 1). Vrednosti CKMB se kreću preko 500 u/l u pacijenata prve grupe, dok je u drugoj grupi maksimalni porast do 300u/l (grafikon 2). U prvoj grupi pacijenata maksimalne vrednosti CK i CKMB registruju se u prvih 12 sati, dok se u drugoj grupi one registruju nakon 24 sata.



Grafikon 1. Promene aktivnosti enzima kreatinin-kinaze (CK) u grupi pacijenata sa akutnim infarktom miokarda lečenih trombolitičkom terapijom

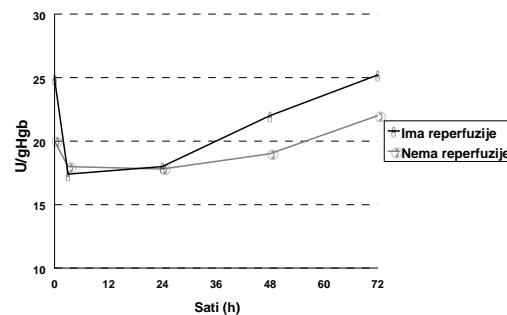


Grafikon 2. Promene aktivnosti izo-enzima kreatinin-fosfokinaze (CK-MB) u grupi pacijenata sa akutnim infarktom miokarda lečenih trombolitičkom terapijom

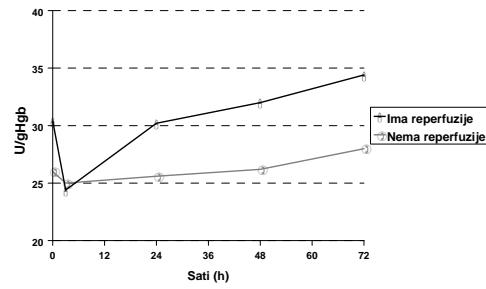
Vrednosti enzima aspartat aminotransferaze (AST) i laktat dehidrogenaze (LDH) nisu pokazale statistički signifikantne promene među grupama, iako su zabeležene više vrednosti oba enzima u prvoj grupi pacijenata.

U prvoj grupi pacijenata u elektrokardiogramu češće su registrovani kompleksni poremećaji srčanog ritma: nodalni ritam, ubrzani idioventrikularni ritam, atrioventrikularni blok I, II ili III stepena, blok leve ili desne grane Hisovog snopa, ventrikularne i supraventrikularne ekstrasistole, sinusna tahikardija i dr. Formiranje QS formacije češće je registrovano u drugoj grupi pacijenata. Nisu zabeležene komplikacije vezane za davanje streptaze: krvarenje, alergijske reakcije ili slično.

Praćenje popuštanja ili potpunog prestanka tegoba (najčešće anginoznih bolova) kao značajnog kliničkog pokazatelja uspešnosti TT bilo je otežano zbog istovremene primene analgetika u obe grupe pacijenata. Međutim, intenzitet tegoba, kao i učestalost javljanja anginoznih bolova bili su manji, a brzina popuštanja tegoba veća u prvoj grupi pacijenata.



Grafikon 3. Promene u aktivnosti enzima katalaze u grupi pacijenata sa akutnim infarktom miokarda lečenih trombolitičkom terapijom.



Grafikon 4. Promene u aktivnosti enzima glutation-peroksidaze u grupi pacijenata sa akutnim infarktom miokarda lečenih trombolitičkom terapijom

Neposredno pre davanja TT vrednosti MDA iznosile su od 26.3 do 68.8 mmol/l (prosečno 37.3 mmol/l). U prvoj grupi tri sata nakon date TT beleži se statistički signifikantan porast vrednosti MDA sa maksimalnim porastom nakon 24 sata (59.4 mmol/l) a zatim se beleži pad vrednosti MDA. U drugoj grupi takođe se beleži porast vrednosti MDA, ali statistički značajno manji poredeći sa prvom grupom, a vrednosti zatim opadaju tokom narednih dana.

Vrednosti katalaze neposredno pre davanja TT kretale su se od 6.4 do 38.2 U/gHb (prosečno 24.1 U/gHb). U prvoj grupi tri sata nakon date TT beleži se pad vrednosti CAT i održava se na tom nivou do 24. sata, nakon čega se registruje porast vrednosti tokom narednih dana (grafikon 3). U

drugoj grupi takođe se beleži pad vrednosti CAT, ali statistički značajno manji nego u prvoj grupi.

Vrednosti enzima superoksid dizmutaze neposredno pre davanja TT kretale su se od 880 do 1372 U/gHb (prosečno 1136 U/gHb). U prvoj grupi tri sata nakon date TT registruje se pad vrednosti SOD sa maksimalnim padom nakon 24 sata, posle čega se registruje porast vrednosti SOD, a takav trend beleži se i tokom narednih dana. U pacijenata gde TT nije bila uspešna beleži se, takođe pad vrednosti SOD, ali statistički značajno manji, a vrednosti se kasnije normalizuju poredeći sa prvom grupom.

Vrednosti glutation peroksidaze pre davanja TT kretale su se od 11.6 do 46.1 U/gHb (prosečno 28.5 U/gHb). U prvoj grupi tri sata nakon date TT beleži se pad vrednosti GPx sa maksimalnim padom tokom prvih 12 sati, nakon čega se registruje porast aktivnosti koji se održava tokom narednih dana. U drugoj grupi takođe se beleži pad vrednosti CAT, ali statistički značajno niži poredeći sa prvom grupom (grafikon 4). Od trećeg pa do desetog dana registrovane vrednosti GPx značajno su više u prvoj grupi.

DISKUSIJA

Neinvazivni pokazatelji uspešnosti trombolize bili su predmet više velikih randomiziranih studija (TIMI, ISIS, GISSI, ASSET, TAMI, AIMS, MITI i mnogih drugih /8 - 14). Sa druge strane povezanost slobodnih kiseonikovih radikala i trombolize i odnosa ishemije miokarda i slobodnih kiseonikovih radikala još uvek se istražuje.

Poznato je da se tokom rekanalizacije i reperfuzije miokarda dešava niz kompleksnih poremećaja svrstanih pod entitet reperfuziona povreda. Tako, tokom ovog procesa može doći do indukcije smrti kardiomiocita, povrede mikrovaskulature, fenomena "no reflow", osamućenog miokarda i reperfuzionih aritmija.

Bolli i saradnici (15) su ukazali na to da se slobodni radikali počinju stvarati već tokom koronarne okluzije, ali da se njihovo povećano stvaranje značajnije izražava početkom reperfuzije. Međutim, prema drugim autorima u prvih trideset minuta nakon okluzije koronarne arterije nisu registrovane promene u vrednostima redukovanih glutationa i superoksid dismutaze, dok je u isto vreme registrovan nesignifikantan porast malonildialdehida, indirektnog pokazatela aktivnosti slobodnih radikala kod peroksidacije lipida. Dalja ispitivanja pokazuju da se i u toku akutnih epizoda ishemije miokarda (nestabilna nagina pektoris, akutni infarkt miokarda itd.) registruju promene u smislu povišenja oksidativnih supstanci, a istovremeno se registruje sniženje

antioksidanata (16-21). Tako se po Lafontu i saradnicima (22) prve promene počinju registrovati 3 sata nakon angioplastike koronarne arterije, a slična ispitivanja radili su i Tomoda sa saradnicima (23). Bridges i saradnici (24) su ispitivali aktivnost slobodnih kiseoničnih radikala i antioksidativne zaštite od sedmog do dvadeset prvog dana nakon infarkta miokarda i registrovali je i dalje povećanu aktivnost lipidne peroksidacije od 7. dana, da od 21. dana promene registrovane nisu signifikantne (25, 26).

Registrovani pad vrednosti enzima SOD, CAT, GPx ukazuje da je aktivirana antioksidativna zaštita, pa se enzimi troše zbog pojave slobodnih kiseonikovih radikala "free oxygen radicals" (FOR). Ovaj pad je statistički značajniji u prvoj u odnosu na drugu grupu i ukazuje na veću pojavu FOR-a. Sa druge strane, porast vrednosti MDA ukazuje na veću peroksidaciju lipida u prvoj u odnosu na drugu grupu.

ZAKLJUČAK

Rana reperfuzija nakon akutnog infarkta miokarda značajno utiče na smanjenje zone nekroze miokarda, očuvanje, kako sistolne tako i dijastolne funkcije srčanog mišića, kao i na ukupno poboljšanje preživljavanja. Međutim, reperfuzija može da dovede do oslobođanja slobodnih kiseoničnih radikala, koji mogu imati negativne posledice na funkciju srca i time da ponište korisno dejstvo reperfuzije. Registrovane promene u aktivnosti enzima superoksid dizmutaze, katalaze i glutation peroksidaze u korelaciji sa promenama u aktivnosti kardiospecifičnih enzima i kliničkim znacima, mogu biti pokazatelj uspešnosti primenjene trombolitičke terapije, odnosno uspostavljanja rekanalizacije i sledstvene reperfuzije.

Primena antioksidativnih supstanci pre i nakon primene trombolitičke terapije može povoljno delovati na poboljšanje funkcije srca smanjujući stvaranje ili štetno dejstvo već oslobođenih slobodnih kiseonikovih radikala. Smanjena kontraktilna funkcija miokarda nameće pitanje upotrebe pozitivnih inotropnih lekova, s napomenom da povećana potrošnja adenozin-trifosfata (ATP) može produžiti oporavak ošamućenog miokarda. Registrovani poremećaji funkcije srca i poremećaji srčanog ritma nisu samo posledica osnovnog oboljenja, odnosno postojeće ishemije miokarda, već i dejstva slobodnih kiseonikovih radikala.

LITERATURA

1. Halliwell B. Lipid peroxidation: a radical chain reaction, in Free radicals in Biology and Medicine, Ed. Halliwell B, Oxford Univ Press, Oxford, UK, 1983; 188-213.
2. Gutteridge J. Protection against radical damage: systems with problems, in Free Radicals in Biology and Medicine, Ed. Halliwell B, Oxford Univ Press, Oxford, UK 1989; 277-98.
3. Michelson AM, McCord I, Fridovich I. Superoxide and Superoxide dismutase. Academic Press, London, UK 1977.
4. O'Neill C, Fu LW, Halliwell B. Hydroxyl radical production during myocardial ischemia and reperfusion in cats. Am Heart J, 1996; 271:H660-7.
5. Hansen PR. Myocardial reperfusion injury: experimental evidence and clinical relevance. Eur Heart J 1995; 16:734-40.
6. Pahor M, Elam MB, Garrison RJ, Kritchevsky SB, Applegate WB. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. Arch Intern Med 1999; 159 (3):237-45.
7. Tofukuji M, Metais C, Li J. et al. Effects of ischemic preconditioning on myocardial perfusion, function and microvascular regulation. Circulation 1998; 98 (II):197-205.
8. TIMI-Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial Circulation 1994; 24:1602-1610.
9. ISIS - International Study of Infarct Survival. Lancet 1992; 339:733-770. Lancet 1995; 345:669-685.
10. GISSI - Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto miocardico. Lancet 1987; (2)871-884. J. Am. Card 1996; 27:337-44.
11. ASSET - Anglo - Scandinavian Study of Early Thrombolysis. Lancet 1990; 335:1175-8.
12. TAMI - Thrombosis and Angioplasty in Myocardial Infarction. J. Am Coll Card 1992; 19:482-9.
13. AIMS - Anisoylated plasminogen Streptokinase activation complex. Internation Mortality Study. Lancet 1990;335:427-31.
14. MITI - Myocardial Infarction Triade and Internation. J. Am Coll Card 1990; 15:925-31. JAMA 1993; 270:1211-6.
15. Bolli R. Mechanisms of myocardial "Stunning" Circulation 1990; 82:723-8.
16. Tillmanns H, Waas W, Waldecker B, Neumann FJ, Haberbosch W, Vos R. Disorders of microcirculation in coronary heart disease. Z Kardiol 1998; 87 (2): 26-32.
17. Palazzo AJ, Jones SP, Anderson DC, Granger DN, Lefer DJ. Coronary endothelial P-selection in pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol 1998; 275 (57/ II): H 1865-72.
18. Kouretas PC, Kim YD, Cahill PA. Et al. Heparin preserves nitric oxide activity in coronary endothelium during ischemia-reperfusion injury. Am Thorac Surg 1998; 66 (4):1210-15.
19. Allal J, Coisne D, Christiaens L, Pornin M. Physiopathology of myocardial infarction the acute coronary occlusion. Arch Mal Coeur Vaiss 1998; 91: 9-17.
20. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. Free Radic Bio Med 1998; 25 (4-5): 404-33.
21. Nossuli TO, Hayward R, Jensen D, Scalia R, Lefer AM. Mechanisms of Cardioprotection by peroxynitrite in myocardial ischemia and reperfusion injury. Am J Physiol 1998; 275 (2): H 505-09.
22. Lafont A, Marwick TH, Chisolm GM. Decreased free radical scavengers with reperfusion after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1996; 131:219-23.
23. Tomoda H, Morimoto K. Superoxide dismutase activity as a predictor of myocardial reperfusion and salvage in acute myocardial infarction. Am Heart J 1996 ; 131 (5): 849-56.
24. Bridges AB, McNeill GP, Pringle TH et al. A late increase in free radical activity postmyocardial infarct. Eur Heart J 1995; 16(7):899-902.
25. Koračević G, Čosić V, Ćirić V, Andrejević S, Đorđević V, Sakač D, Jevtović T. Metaboliti slobodnih radikala inhibisu kreatinfosfokinazu (CPK) u serumu pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Acta Fac Med Naiss 1998; 3:138-43.
26. Koračević G, Andrejević S, Burazor M, Todorović L, Tomašević M, Perišić Z, Apostolović N, Sakač D. Antioksidansi u prevenciji koronarne bolesti: da ili ne ? Balneoclimatologija 1999; Vol.23 (suppl. 2): 73-7.



ZNAČAJ "SU JOK" TERAPIJE I POSTURALNO-VIBRACIONE DRENAŽE U LEČENJU DECE SA ASTMOM

THE SIGNIFICANCE OF "SU JOK" THERAPY AND POSTURAL-VIBRATIONAL DRAINAGE IN TREATMENT OF CHILDREN WITH ASTHMA

Radmila Ljuština-Pribić, Miroslav Nedeljković, Kosta Savić

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Novi Sad

SAŽETAK

Istraživanjem je obuhvaćeno 90 pacijenata obolelih od astme u akutnom napadu bronchoopstrukcije, uzrasta od 7 do 17 godina, oba pola, sa sličnom težinom napada, koji su praćeni spirometrijski (FVC, FEV₁, PEF i FEF_{25-75%}), uz kontrolu auskultatornog nalaza na plućima. Navedeni parametri su praćeni na početku lečenja, petog i dvanaestog dana od početka lečenja. Klasičnom medikamentoznom terapijom lečeno je 30 pacijenata, 30 je lečeno medikamentozno uz primenu posturalno-vibracione drenaže, a 30 je uz medikamentoznu terapiju i drenažu lečeno SU JOK terapijom po principima 6-Ki, dejstvom laserskog snopa na bioaktivne tačke šake. Posle 12 dana lečenja, jedino je grupa, kod koje su primenjivana sva tri oblika lečenja u svim posmatranim parametrima, ušla u granice referentnih vrednosti, dok su ostale dve grupe i posle 12 dana lečenja u dva (FEV₁ i FEF_{25-75%}), od pet posmatranih parametra, bile i dalje ispod referentnih vrednosti za uzrast, uz visoku statističku značajnost u razlici rezultata za navedene parametre.

Ključne reči: dete, asthma, SU JOK terapija, laser biostimulacija

SUMMARY

The study included 90 patients with asthma during acute attack of bronchoobstruction, aged 7 – 17 years, of both sexes, with similar severity of attack; all had spirometric assessments (FVC, FEV₁, PEF and FEF_{25 – 75%}) and assessment of lung auscultation. The aforementioned parameters were followed up at the beginning of treatment, on the 5th day and on the 12th day of treatment. 30 patients were treated only by classic medicamentous therapy; 30 patients with medicamentous therapy and postural-vibrational drainage, whereas 30 patients were treated by medicamentous therapy, drainage and SU JOK therapy according to principles of 6-Ki, by means of laser beam at bioactive hand sites. After 12 days of treatment, only in the group treated with all three forms of therapy all the examined parameters were within the limits of reference values, whereas even after 12 days of treatment in the other two groups of patients, two parameters (FEV₁ and FEF 25 – 75%) out of five examined, were still below reference values for that age, with high statistical significance in regard to gained results for aforementioned parameters.

Key words: child, asthma, SU JOK Therapy, Laser Biostimulation

Pneumon, 1999; 37 (1-4):25-31

*Mr sci. med. dr Radmila Ljuština-Pribić, specijalista pedijatar, šef Kabineta za spirometriju, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine 21000 Novi Sad

UVOD

Astma je hronična inflamatorna bolest disajnih puteva. Hronično inflamirani disajni putevi su hiperaktivni, kada su izloženi različitim stimulusima suženi sa smanim protokom vazduha. Akutna bronhopstrukcija nastaje zbog spazma glatke muskulature bronha, stvaranja mukusnih čepova i edema sluzokože. Opstrukcija disajnih puteva klinički se manifestuje paroksizmima kašla, dispneje i "wheezing-a", koji prolaze spontano ili nakon primenjene terapije. Zbog sve većeg porasta morbiditeta i mortaliteta od astme veoma je značajno blagovremeno postaviti dijagnozu i na vreme početi sa adekvatnom terapijom (1, 2).

Klasičan terapijski pristup u lečenju akutne bronhopstrukcije dece sa astmom je višestruk i podrazumeva: primenu medikamentozne terapije, psihičku relaksaciju pacijenta, obuku u zauzimanju optimalnog položaja i načinu disanja za vreme napada, blagu masažu u cilju relaksacije spastičnih pomoćnih disajnih mišića, položajnu i ili vibracionu drenažu u cilju eliminacije sekreta iz disajnih puteva (3, 4, 5). Od medikamenata se koriste: bronhodilatatori, sekretolitici i kortikosteroidi (6).

U poslednje vreme sve veći značaj u lečenju astme zauzima *akupunktura*. Ovaj način lečenja se od 1988. uspešno primenjuje na Odeljenju rehabilitacije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine u Novom Sadu. Zbog rizika koje nosi iglena akupunktura (inokulacioni hepatitis, SIDA i dr.), potrebnih uslova koje zahteva i izbegavanje bolnosti i straha kod dece, stimulacija bioaktivnih tačaka je, umesto iglama, vršena dejstvom fokusiranog laserskog snopa (7, 8). Nedostatak ovakvog dejstva u odnosu na iglenu akupunkturu je nemogućnost delovanja na više tačaka istovremeno (što je nekad veoma bitno).

SU JOK terapija je metod lečenja nastao komplikacijom znanja tradicionalne korejske Su Ju terapije, znanja kineske tradicionalne medicine i originalnih otkrića autora Prof. Park Jae Wooa iz Južne Koreje i njegovih saradnika širom sveta. Metod se sastoji u lečenju na osnovu dejstva na korespondentne zone i korespondentne bioaktivne tačke biol meridijana šake i stopala. Od 1997. započeli smo sa lečenjem astme SU JOK terapijom, dejstvom laserskog snopa na bioaktivne tačke "biol" meridijana šake. Prednosti ovakvog dejstva u odnosu na klasični, korporalni su sledeće:

- nije potrebno obezbeđivati specijalno grejanje prostorije i garderobu, jer se radi samo na šaci. Ovo je bitno kod astmatičara kod kojih hladnoća dovodi do pogoršanja bolesti;
- bioaktivne tačke na šaci su površnije u odnosu na tačke u korporalnoj akupunkturi, pa samim tim i dostupnije dejstvu laserskog snopa koji ima svoju ograničenu prodornost (kod našeg aparata oko 1cm);
- pošto se nalaze na šaci, koja ima veliku prostornu prezentaciju u senzitivnom korteksu, ove tačke su mnogo osetljivije na dejstvo od bioaktivnih tačaka na telu (anatomija/ homunkulus).

CILJ RADA

Cilj rada je da se utvrdi značaj i eventualne prednosti posturalno-vibracione drenaže i SU JOK terapije primenjene laserskim dejstvom na bioaktivne tačke šake kod dece obolele od astme. Ova metoda je primenjena prilikom akutnog napada bronhopstrukcije, kod dece koja dobijaju medikamentoznu terapiju.

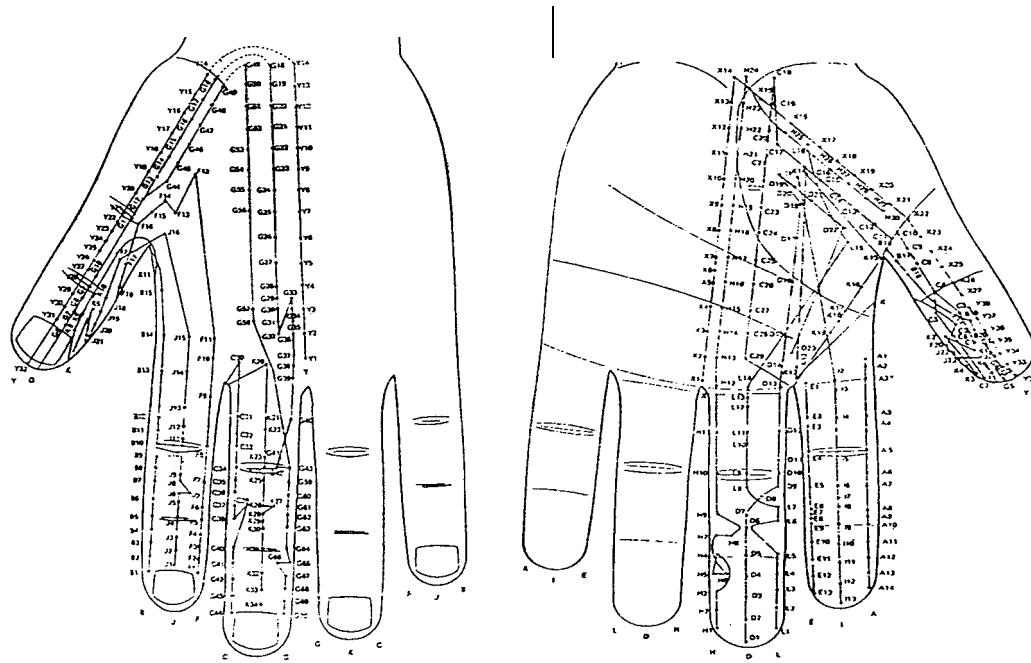
UZORAK I METODOLOGIJA RADA

Prospektivnom studijom je obuhvaćeno 90 pacijenata, uzrasta od 7 do 17 godina (prosečni uzrast 11 godina), koji su bili u akutnom napadu bronhopstrukcije. Ispitanici su birani metodom slučajnog izbora. Grupisani su u tri grupe od po 30 pacijenata u zavisnosti od primenjene terapije:

Prvu grupu - g1, činilo je tridesetoro dece (20 dečaka i 10 devojčica) kod kojih je od terapijskih procedura sprovedena jedino medikamentozna terapija (bronhodilatator, kortikosteroidi u aerosolu i sekretolitik).

Drugu grupu - g2, činilo je tridesetoro dece (14 dečaka i 16 devojčica) kod kojih je od terapijskih procedura sprovedena medikamentozna terapija i položajno-perkusiona drenaža.

Treću grupu - g3, činilo je tridesetoro dece (19 dečaka i 11 devojčica) kod kojih je sprovedena medikamentozna terapija, položajno-perkusiona drenaža i SU JOK terapija laserskim dejstvom na bioaktivne tačke šake po principima 6-Ki, SU JOK terapije, autora Prof. Park Jae Wooa iz Južne Koreje.



Slika 1. Prikazuje korespondenciju klasičnih korporalnih akupunktturnih kanala i tačaka na šaci čoveka

I MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA:

1. Bronchodilatatori u aerosolu i intravenski (Spalmotil, Berodual, Aminophyllin),
2. Kortikosteroidi u aerosolu (Becloforte, Flixotide, Pulmicort),
3. Sekretolitici per os (Mucodin, Bisolvon) (6).

II POLOŽAJNO-PERKUSIONA DRENAŽA:

Drenaži su prethodili primena bronchodilatatora i sekretolitika u cilju postizanja dilatacije bronha i razvodnjavanja sekreta što čini drenažu uspešnijom. Pacijent je postavljan u odgovarajući drenažni položaj pri čemu deo pluća koji se drenira biva postavljan tako da segment koji se drenira zauzme najvišji položaj, a segmentni bronh je vertikalni i u najnižoj tački u odnosu na njegov segment. Zatim su vršeni perkusioni udari šakom formiranom u obliku kupe, u fazi zadnje trećine ekspirijuma ili kašljivanja, preko lake odeće kako bi se eliminisala bolnost. Pošto su promene kod naših pacijenata bile uglavnom difuzne, a pacijenti pokretni, prvo su drenirani donji, zatim srednji i na kraju gornji lobusi.

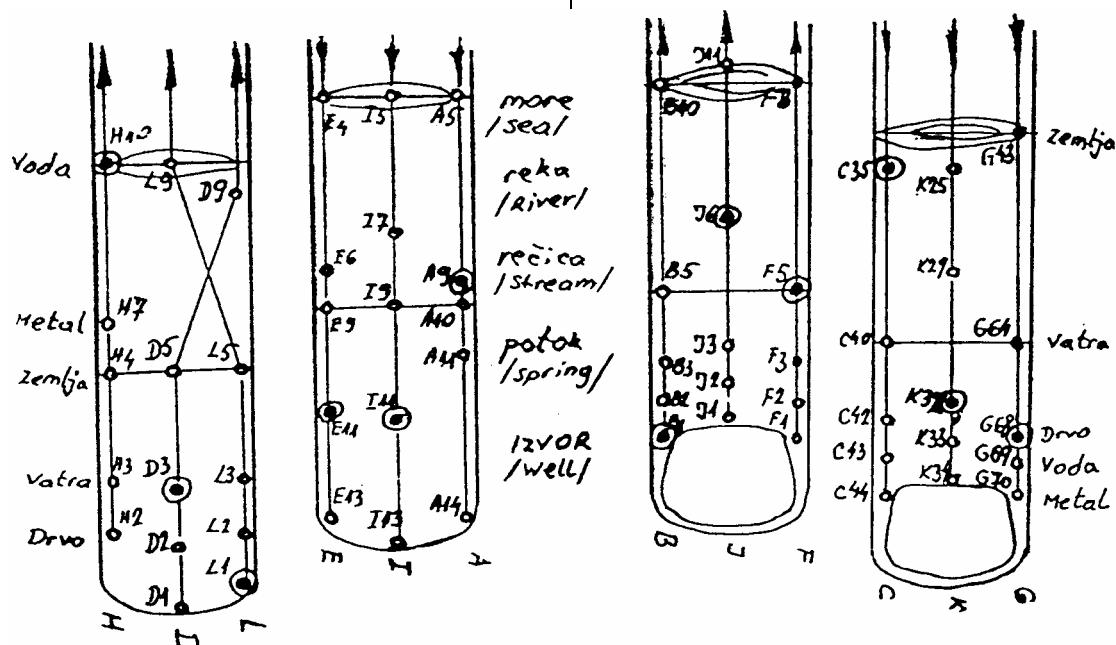
Zadatak ovog postupka je bio odvajanje žitkog bronhalnog sekreta pod dejstvom perkusionih vibracija od zidova manjih disajnih puteva, i njegovo slivanje pod silom zemljine teže prema većim disajnim putevima odakle se kašljem eliminiše u spoljašnju sredinu. Drenaža je primenjivana 3 puta dnevno u trajanju od 10 min. Izvođena je pre ili između obroka da bi se izbeglo povraćanje (9, 10).

III SU JOK TERAPIJA LASERSKOM STIMULACIJOM BIOAKTIVNIH TAČAKA ŠAKE PO PRINCIPIMA 6-KI, AUTORA PROF. PARK JAE WOOA

U ovom radu je korišćen samo jedan mali deo iz velikog opusa terapijskih pristupa SU JOK terapije, tzv. 6-Ki terapija (11). U tretmanu su korišćene samo tačke 5 elemenata, odnosno 6 energija (6-Ki), koje se u korporalnoj akupunkturi nalaze na šaci i podlaktici, stopalu i potkoljenici. Korespondencija ovih tzv. Antičkih Shu akupunktturnih tačaka (12) po SU JOK terapiji je na distalnoj i srednjoj falangi kažiprsta i srednjeg prsta šake te strane. Kod dečaka je korišćena leva, jang ruka, a kod devojčica desna, jin ruka (13).

Korišćen je Soft laser, italijanske firme "ORMED". To je pulsni Ga Al As laser sa talasnom dužinom 904 nm (infracrveni deo spektra), spektrom frekvencija 50, 100, 200, 400, 800, 1600, 3200 i 6400 Hz i mogućnošću primene difuznog (H) i fokusiranog (L) laserskog snopa. Snaga mu je 15 i 20 W, a izlazna snaga 0,5-25 mW i zavisi od primenjene frekvencije. Prodornost laserskog zraka je oko 1 cm.

Tačna lokalizacija bioaktivnih tačaka na šaci je određivana pomoću detektora ugrađenog u aparat, koji je povećavanjem učestalosti zvučnog signala obaveštavao o povećavanju električne provodljivosti zone kojom je detektor ("tragač") bio u kontaktu.



Slika 2. Raspored tačaka 5 elemenata na kažiprstu i srednjem prstu šake.

Fokusiranim laserskim snopom (L-modulacija) delovano je na bioaktivne tačke šake. Korišćena je frekvencija 800 Hz sa izlaznom snagom od 2 mW. Vreme stimulacije je bilo 1 min po tački. U toku jednog tretmana delovano je na 4 do 10 bioaktivnih tačaka šake, u zavisnosti od vrste tretmana. Stimulacija tačaka (tonifikacija) je postizana dejstvom laserskog fokusiranog snopa na tačku pod uglom od 45° u pravcu i smeru normalnog proticanja energije u meridijanu kome tačka pripada. Sedacija je postizana na isti način, ali je smer dejstva bio suprotan (14).

Tretman laserom je vršen jednom dnevno. Svaki pacijent je imao 10 tretmana (po 5 nedeljno, sa pauzom preko vikenda) u toku 12 dana. Odabir i broj tačaka je zavisio od trenutnog stanja pacijenta. Zadatak je u početku bio da se otkloni spazam, a zatim po popuštanju spazma razrediti viskozni sekret i stimulisati kašljivanje kako bi se sekret eliminisao.

U toku tretmana je poštovana energetska konstitucija svakog pacijenta, eventualno poznavanje provokativnog faktora ako je bio poznat, kao i trenutno stanje vremenskih prilika (11).

NEKI OD PRIMENJENIH TRETMANA

Meridijan pluća (jin meridijan elementa metal) je po kineskoj tradicionalnoj medicini odgovoran za kontrolu energetskog protoka kroz pluća. Energetski disbalans može biti izazvan i energetskim disbalansom drugih meridijana koji se u zavisnosti od uslova spoljne sredine, etiološkog faktora kao i energetske konstitucije pacijenta i

bolesti prenosi na meridijan pluća. Na svakom od meridijana nalaze se tačke 5 elemenata odnosno 6-Ki tačke SU JOK terapije. U zavisnosti od toga koji je etiološki faktor izazvao opstrukciju, šta je dominantni patoanatomski supstrat opstrukcije, dinamike simptomatologije bolesti, trenutnog stanja vremenskih prilika i energetske konstitucije pacijenta odabiran je najadekvatniji tretman izborom kombinacije tačaka na koje se dejstvuje laserskim snopom. Spazam je po 6-Ki teoriji izazvan energijom hladnoće (naglo zahlađenje, alergija na kućnu prašinu i grinje, određeni virusi ili bakterije), ili je odgovor na preteranu vrelinu (naglo otopljavajuće, alergijske reakcije na polen drveća, trava i korova) i vlugu (porast atmosferske vlage ili magla). Upala, edem sluzokože bronha i pojačana sekrecija izazvani su energijama topote, vreline i vlage ili su zaštitni preterani odgovor na preterani porast ili pad hladnoće, suvoće ili vatra. U akutnom napadu tretmani su sprovodeni na jang meridijanima (individualni i granski tretmani) ili na tretmane u celini, a zatim je po smirivanju akutnih tegoba i relativnoj stabilizaciji spirometrijskog i objektivnog nalaza prelaženo na tretmane na jin meridijanima (individualni ili granski tretmani) ili na tretmane u celini (11).

MERENJE

Svi pacijenti su spirometrijski praćeni na početku tretmana, posle 5 dana od početka tretmana i 12 dana od početka tretmana. Praćeni su FVC, FEV₁ i FEF_{25-75%} na aparatu "VITALOGRAF", a vršni ekspirijumski protok (PEF) je ispitivan na Wrigtovom Peak Flow

Meteru. Tiffeneau indeks (Tiff) je izračunavan iz odnosa FEV₁/FVC x 100.

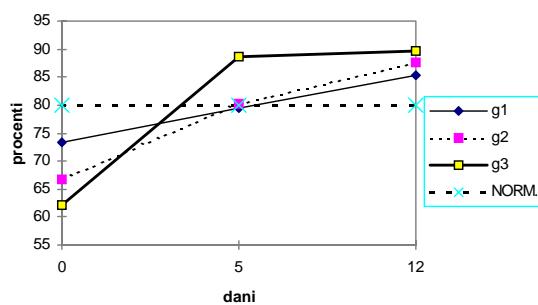
Da bismo utvrdili efikasnost primenjenih terapija, kod sve tri grupe ispitanih vršeno je ispitivanje na početku, posle 5 dana i posle 12 dana od početka terapije. Merenja su obavljana u prepodnevnim satima. Vršena su 3 merenja, a za tumačenje rezultata korišćena je najbolja postignuta vrednost.

Kod svakog pacijenta je od strane dečijeg pulmologa praćen auskultatorni nalaz na plućima: u početku tretmana, 5 i 12 dana od početka tretmana (15).

Za statističku obradu korišćeni su srednja vrednost, SD i T-test.

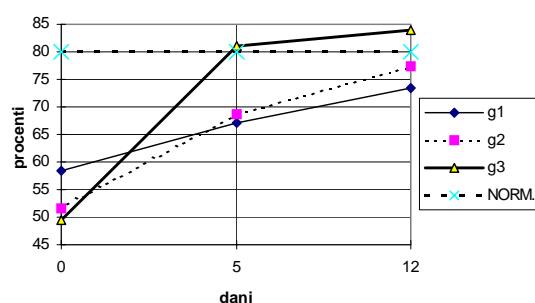
REZULTAT

Posle 5 dana grupe g2 i g3 dostižu referentnu vrednost FVC, dok je grupa g1 tek nešto ispod referentnih vrednosti. Posle 12 dana terapije sve tri grupe nalaze se u granici referentnih vrednosti. Posle 5 dana terapije postoji statistička značajnost u razlici rezultata između grupe g3 i grupa g1 i g2, dok se posle 12 dana ta značajnost gubi (grafikon 1).



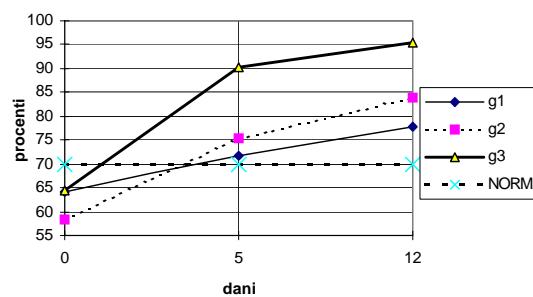
Grafikon 1. Promena vrednosti FVC u % u toku dvanaestodnevnog tretmana

Posle 5 dana lečenja grupa g3 dostiže referentnu vrednost za FEV₁, dok su grupe g1 i g2



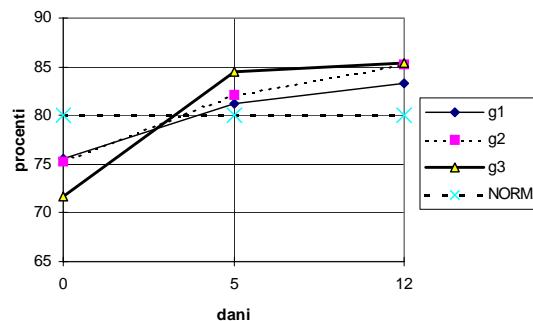
Grafikon 2. Promene vrednosti FEV₁ u % tokom dvanaestodnevnog tretmana

bitno ispod referentnih vrednosti. Posle 12 dana lečenja, grupa g3 uz blagi porast ostaje u granicama referentnih vrednosti, dok grupe g1 i g2 ostaju i dalje ispod te granice (grafikon 2). Posle 5 dana lečenja postoji visoka statistička značajnost PEFR-a u razlici rezultata grupe g3 u odnosu na grupe g1 i g2. Posle 12 dana ova visoka statistička značajnost u razlici rezultata i dalje se održava između grupe g3 i g1, a između grupe g3 i g2 ne postoji statistička značajnost u razlici rezultata (grafikon 3).



Grafikon 3. Vrednosti PEFR-a u % tokom dvanaestodnevnog tretmana

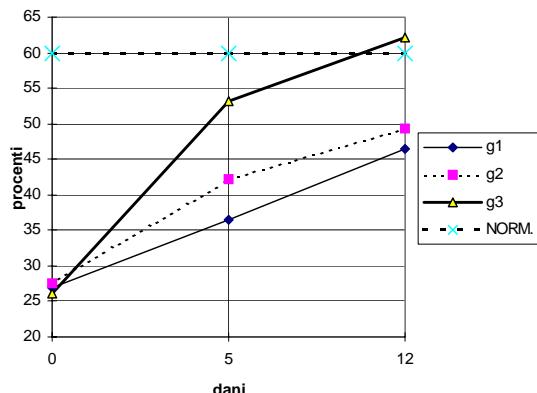
Sve tri grupe su već posle 5 dana dostigle referentne vrednosti Tiffeneauovog indeksa i uz porast vrednosti su se zadržale u granicama referentnih vrednosti i posle 12 dana terapije. Posle 5 dana lečenja postoji visoka statistička značajnost u razlici rezultata između grupe g3 i grupa g1 i g2, a isto se zadržava i posle 12 dana lečenja (grafikon 4).



Grafikon 4. Promene vrednosti Tiffneau indeksa u % tokom dvanaestodnevnog tretmana

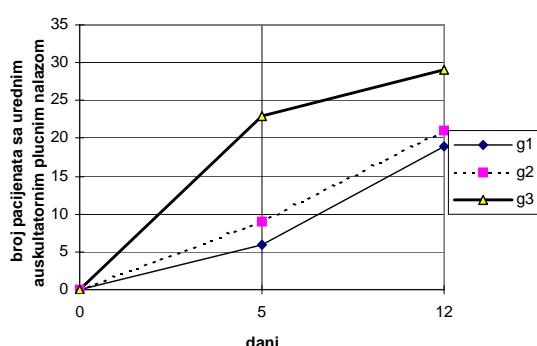
Sve tri grupe su posle 5 dana lečenja ispod referentnih vrednosti FEF_{25-75%}, a posle 12 dana lečenja jedino grupa g3 ulazi u granice referentnih vrednosti, dok su grupe g1 i g2 i dalje ispod te granice. Postoji visoka statistička značajnost razlike rezultata između grupe g3 i grupa g1 i g2

posle 5 dana lečenja, što se održava i posle 12 dana lečenja (grafikon 5).



Grafikon 5. Promene vrednosti FEF 25-75% u % tokom dvanaestodnevnog tretmana.

Svih 90 pacijenata u početku tretmana imali su auskultatorni nalaz karakterističan za bronhoopstrukciju. Posle 5 dana lečenja u grupi g1 kod 6 od 30, u grupi g2 kod 9 od 30, a u grupi g3 kod 23 od 30 pacijenata došlo je do normalizacije auskultatornog plućnog nalaza. Posle 12 dana lečenja u grupi g1, 19 od 30, u grupi g2, 21 od 30, i u grupi g3, 29 od 30 pacijenata imalo je normalan auskultatorni plućni nalaz. Postoji visoka statistička značajnost između rezultata grupe g3 u odnosu na rezultate grupe g1 i g2 i posle 5 i posle 12 dana lečenja.



Grafikon 6. Normalizacija auskultatornog plućnog nalaza tokom dvanaestodnevnog tretmana

DISKUSIJA

Istraživanjem je obuhvaćeno 90 pacijenata obolelih od astme u akutnom napadu

bronhoopstrukcije, uzrasta od 7 do 17 godina, oba pola, sa sličnom težinom napada, koji su praćeni spirometrijski (FVC, FEV₁, PEF i FEF_{25-75%}), uz kontrolu auskultatornog nalaza na plućima. Navedeni parametri praćeni su na početku lečenja, 5 dana i 12 dana od početka lečenja. Isključivo klasičnom medikamentnom terapijom lečeno je 30 pacijenata, 30 je lečeno medikamentno uz primenu posturalno-vibracione drenaže, a 30 je uz medikamentnu terapiju i drenažu lečeno SU JOK terapijom po principima 6-Ki, dejstvom laserskog snopa na bioaktivne tačke šake. Posle 12 dana lečenja, jedino je grupa, kod koje su primenjivana sva tri oblika lečenja u svim posmatranim parametrima, ušla u granice referentnih vrednosti, dok su ostale dve grupe i posle 12 dana lečenja u dva, od pet posmatranih parametra (FEV₁ i FEF_{25-75%}), bile i dalje ispod referentnih vrednosti za uzrast, što ukazuje na bitan uticaj SU JOK terapije laserskom biostimulacijom bioaktivnih tačaka šake po principima 6-Ki na smanjenje stepena bronhoopstrukcije na nivou velikih a naročito malih disajnih puteva. Kao pokazatelj stepena bronhoopstrukcije u velikim disajnim putevima u našoj studiji FEV₁ se pokazao mnogo osjetljivijim od PEF-a. Tiffeneau indeks koji je najbolji pokazatelj stepena opstrukcije u našem istraživanju nije pokazao svoju pravu vrednost pošto je 74% naših ispitanika imalo na početku lečenja mešovit poremećaj ventilacije sa proporcionalnim padom vrednosti FVC i FEV₁ što je izazivalo lažnu pozitivnost ovog pokazatelja. Normalizacija auskultatornog plućnog nalaza se podudarala u grubim crtama sa spirometrijski dobijenim vrednostima.

U pulmologiji ima malo radova koji se odnose na primenu lasera niske snage u tretmanu astme. Studije su rađene na malom uzorku i uglavnom sa odraslim pacijentima. Radovi u kojima je biostimulacija laserom niske snage sa pulsnim režimom rada primenjivana na klasičnim korporalnim akupunktturnim tačkama kod dece obolele od astme ukazuju na smanjivanje bronhoopstrukcije u toku napada i posle napada nakon primene ovakvog načina lečenja (16, 17). U dostupnim izvorima nismo pronašli sličan rad iz oblasti SU JOK terapije koji obuhvata tretman dece sa astmom u akutnom napadu bronhoopstrukcije laserskom biostimulacijom po principima 6 Ki uz kontrolu spirometrijskih parametara i komparaciju sa kontrolnom grupom.

S obzirom na to da bioaktivne, tj. akupunkturne tačke i u korporalnoj, klasičnoj akupunkturi kao i u SU JOK terapiji imaju povećanu električnu provodljivost u odnosu na okolnu kožu, istu međusobnu postavku, mehanizam dejstva biostimulacije je najverovatnije vrlo sličan.

Mehanizam dejstva je najverovatnije neurorefleksi i endokrini, mada je cela ova oblast još uvek nedovoljno proučena. Smatra se da su za mehanizam bronhodilatacije pri primeni biostimulacije akupunktturnih tačaka najvažniji endorfini i enkfalini koji presinaptičkom inhibicijom sprečavaju oslobađanje supstance P koja je jedan od najvažnijih neuropeptida odgovornih za mehanizam neurogene inflamacije (18, 19, 20). U dostupnim izvorima nismo pronašli radove iz SU JOK terapije koji se bave objašnjavanjem neurorefleksnih i endokrinih mehanizama dejstva ovog načina lečenja.

ZAKLJUČAK

Fizikalni tretman koji podrazumeva primenu položajno-perkusione drenaže i SU JOK terapiju primjenju laserskom biostimulacijom bioaktivnih tačaka šake uz klasično medikamentozno lečenje pokazao se efikasnim već posle 5 dana lečenja, a posle 12 dana lečenja svi analizirani parametri su u granicama referentnih vrednosti. Mišljenja smo da ova kombinovana terapija značajno doprinosi smanjenju bronhopstrukcije, kako u velikim, tako i u malim disajnim putevima kod dece sa astmom u akutnom ataku bronhopstrukcije i neposredno posle njega. Na osnovu našeg istraživanja preporučujemo da se ovakav kombinovani tretman sprovodi 2 nedelje uz obavezno praćenje parametara plućne ventilacije.

LITERATURA

1. Sly RM. Asthma. In: Behrman R., Arvin A. Nelson Textbook of Pediatrics 15th ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1996; 628-40.
2. Kercsmar MC. Asthma. In Kending s Disorders of the Respiratory Tract in Children. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 1213 (688-731).
3. Nedeljković M. Respiratorna oboljenja u Rehabilitacija u pedijatriji. Ortomedics, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine, Novi Sad, 1999; 127-30.
4. Rocha EM. The effects of respiratory rehabilitation on the functional ventilation changes in the asthmatic child. Allerg Immunol, Paris 1993 25(1):26-8
5. International Consensus Raport on Diagnosis and Management of Asthma. Allergy 1992; 47 (Suppl 13): 1-61
6. Barnes N. Evaluating asthma and its treatment: clinical markes and indicators of efficacy. Eur Respir Rev 1996; 6: 31-7.
7. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLB/WHO Workshop Report. NIH Publication No. 95-3659, 1995.
8. Baxter GD. Laser Acupuncture in Acupuncture & Related Techniques in Physical Therapy. Churchill Livingstone, New York, 1997;131
9. Beljanski-Čonkić R. Rehabilitacija hroničnih opstruktivnih bolesnika. Sremska Kamenica: Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, 1989:59.
10. Banić M, Stejin V, Slavnić S.: Položajna drenaža. Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine, Novi Sad.
11. Park J. W. Lekcii po Su Džok akupunkture. Su Džok akademija, Moskva, 1994; 41-106.
12. Ferković M., Topalović M. Akupunktura, izd. Školska knjiga, Zagreb, 1989: 243-5.
13. Park J. W. SU JOK Therapy. International SU JOK acupuncture association, Moscow, 1991; 119-20.
14. Beljanski-Čonkić R, Kuruc V, Predolac B, Lenert G, Pražić B. Značaj laserske stimulacije u terapiji hroničnih opstruktivnih bolesnika. Saopštenja, 1991; 25:31-7.
15. Ljuština-Pribić R. Testovi plućne funkcije u otkrivanju, praćenju i prognozi hroničnih bronhopulmonalnih oboljenja u dece (disertacija). Novi Sad, Medicinski fakultet, 1996:154.
16. Chernyshova L, Khan M, Reutova V, Semenova N. The effect of low-energy laser radiation in the infrared spectrum on bronchial patency in children with bronchial asthma: Vopr-Kurortol-Fizioter-Lech-Fiz-Kult. 1995; 2:11-4.
17. Khmelkova N, Makarova V, Malenteva E, et al. Does laser irradiation affect bronchial obstruction? Probl – Tubercul. 1995; 3:41-2.
18. Dockray GJ. The biosynthesis of regulatory neuropeptides. Am Rev Resp Dis, 1987; 136:9-16.
19. Bunnett NW. Postsecretory metabolism of peptides. Am Rev Resp Dis, 1987; 136:27-35.
20. Stanisz A, Scicchitano R, Stead R, et al. Neuropeptides and immunity. Am Rev Resp Dis, 1987; 136:48-52.



INFLAMATORNI PSEUDOTUMORI PLUĆA

INFLAMATORY PSEUDOTUMORS OF THE LUNG

Mirko Stanetić*, Živka Eri**, Ištvan Klem**, Jelena Stanić**,
Snježana Milić-***, Maja Ćirilović***

* Klinika za plućne bolesti, KBC Banjaluka, Republika Srpska

**Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

***Studenti IV godine Medicinskog fakulteta, Novi Sad

SAŽETAK

Inflamatorni pseudotumori su izuzetno retke, ograničene, obično solitarne, neneoplastične, tumorima slične lezije, nedovoljno razjašnjene etiologije. U desetogodišnjem biopsionom materijalu (1988-1997. g.) Zavoda za patologiju i dijagnostičku citologiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, pregledano je 54.578 biopsija i pronađeno je samo 10 slučaja (0,018%) koji su zadovoljili dijagnostičke kriterijume inflamatornih pseudotumora. Bilo je 6 muškaraca (60%) i 4 žene (40%), prosečne životne dobi 43,8 god (najmlađi 18, a najstariji 68 godina). Kod svih bolesnika je urađena bronhoskopija i nakon toga dijagnostička i terapijska torakotomija. Preoperativno, iz bronhobiopsičkog materijala, dijagnoza je postavljena u dva slučaja, dok je intraoperativno, metodom mrzlog reza dijagnoza postavljena u 100% slučajeva. Makroskopske karakteristike pseudotumora su sledeće: svi su dobro ograničeni, ovalni ili okrugli, solitarni čvorovi, smešteni većinom periferno u parenhimu pluća sa najčešćom lokalizacijom u desnem gornjem režnju (6 slučaja), zatim u levom gornjem 1 slučaj, u desnem donjem 1 slučaj, dok je 2 slučaja bilo endobronhijalno u desnem glavnom bronhu. U jednom od navedenih slučajeva postojalo je i sekundarno zahvatanje pleure. Veličina čvora se kretala od 0,2 cm do 4 cm, žućkasto beličaste boje do sivkaste i svi čvorovi su bili čvrste konzistencije. Histološki, su svi bili sagrađeni od mešavine inflamatornih ćelija i ćelija mezenhimalnog porekla - plazma ćelija, limfocita, histiocita i vretenastih ćelija uklopljenih u stromu od vezivnog tkiva i krvnih sudova. U odnosu na klasifikaciju pseudotumora nađeno je: 4 fibrohistiocitna, 2 plazmoćelijska, 4 pseudotumora tipa organizirajuća pneumonija. Najveći diferencijalno dijagnostički problem su pneumonije u organizaciji.

Ključne reči: *inflamatorni pseudotumor, pluća*

SUMMARY

Inflammatory pseudotumors of the lung are exceptionally rare, confined, usually solitary non-neoplastic tumor-like lesions. This study is aimed at defining their frequency and morphological features. The ten-year (1988-1997) biopsy material of the Pathology Department of the Institute Sremska Kamenica, Yugoslavia was reviewed. Of 54,578 examined biopsy specimens, only 10 (0.018%) cases were selected as meeting the diagnostic criteria for inflammatory lung pseudotumors. Of them, 6 (60%) were males and 4 (40%) females, at the mean age of 43.8 years (from 18 to 68 years of age). All the patients had been submitted to bronchoscopy first, and then to a diagnostic and therapeutic thoracotomy. The diagnosis was established preoperatively, from a bronchobiopsy sample, in two patients, while it was intraoperatively obtained, by the frozen section method, in 100% of the patients. The following macroscopic features of the examined pseudotumors were observed: they were all well confined solitary

nodes, either oval or round in shape, commonly situated peripherally in the lung parenchyma, with a dominant upper lobe localization in 6 patients, then in the left upper or right lower lobes in 1 patient respectively; in 2 patients it had the endobronchial localization in the right principal bronchus. A secondary involvement of the pleura was registered in one patient. The nodes ranged in size from 0.2-4 cm. They were yellowish-white in colour and all had a firm consistency. Histologically, they were composed of mixed inflammatory of the mesenchymal origin, lymphocytes, plasma cells histiocytes and spindle cells incorporated in the stroma of the connective and blood vessels. These pseudotumors were finally subtyped as organizing pneumonia (4 patients), fibrohistiocytic (4 patients) or plasma cellular (2 patients) pseudotumors. The obtained results regarding the frequency of pseudotumors, their age distribution, macroscopic features, as well as their histological appearance correlate well to the literature data.

Key words: inflammatory pseudotumors, lung

Pneumon, 1999; 37 (1-4): 33-37

*Mr sci. med. Mirko Stanetić, Klinika za plućne bolesti, KBC Banjaluka, Republika Srpska

UVOD

Inflamatorni pseudotumori izuzetno su retke, ograničene, obično solitarne, neneoplastične, tumorima slične lezije pluća. Etiologija i histogeneza ove bolesti nedovoljno su razjašnjene.

Prema internacionalnoj histološkoj klasifikaciji plućnih tumora, inflamatorni pseudotumori spadaju u grupu lezija koje su najsličnije tumorima (1). Pored naziva inflamatorni pseudotumor, postoji još veliki broj sinonima kao što su: fibroksantom, histiocitom, ksantofibrom, ksantom, ksantogranulom, sklerozni hemangiom, plazma ćelijski granulom, pseudoneoplastični pneumonitis, itd. Nazive su dobili po predominantnim ćelijskim elementima. Inflamatorni pseudotumor je primarno plućna lezija, ali se, takođe, može naći i u pleuri, pljuvačnim žlezdama, štitnoj žlezdi, želucu, crevima, jetri, bubrežima, mošnicama, srcu, lobanji, orbiti i retroperitoneumu.

Spenser ih prvi put spominje 1928. godine, a kao termin prvi put se javlja 1954. godine. Naime, Umikar i Nerson su 1935. godine prepostavili da se radi o postinflamatornom procesu, te su uveli termin inflamatorni pseudotumor (2).

Inflamatorni pseudomotori se javljaju u svim uzrastima, ali u 60% slučajeva posle četrdesete godine, sa češćom zastupljenosti kod žena.

Uzrok pojave inflamatornih pseudotumora je nepoznat, ali postoje studije u kojima se navodi IL-1 kao osnovni "krivac" u patogenezi nastanka, dok ga Matsubara i sar, Umikar i sar, i dr. predstavljaju kao lokalni tip organizovanja pneumonije (3).

Rendgenološkim pregledom, u 70% slučajeva, uočavaju se kao solitarne, dobro ograničene senke slične tumorima. Nekad se mogu naći kalcifikacije i kavitacije.

Histološka svojstva pseudotumora odgovaraju hroničnom inflamatornom procesu čiji izgled

varira u zavisnosti od predominantnog ćelijskog tipa. Po histološkom izgledu uglavnom su podeljeni u 3 velike kategorije: fibrohistiocitni tip, plazmaćelijski tip i tip organizirajuće pneumonije (3). Gotovo svi autori predlažu da se inflamatorni pseudotumori tretiraju kao jedan kliničko-patološki entitet, bez obzira na morfološku heterogenost.

CILJ RADA

Cilj istraživanja je utvrđivanje učestalosti i morfoloških karakteristika inflamatornih pseudotumora pluća.

MATERIJAL I METODE

Istraživana serija obuhvata 10 inflamatornih pseudotumora. U istom periodu (1988-1997.) urađeno je 54578 biopsija Zavoda za patologiju i dijagnostičku citologiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici.

Svi ovi pacijenti su bronhoskopirani i torakotomirani.

Materijal za histološku analizu fiksiran je u neutralnom formalinu i kalupljen u parafinu. Rezovi debljine oko 5 mikrona bojeni su hematoksilin-eozinom, a po potrebi i specifičnim metodama bojenja, kao što su Gömöri, Mallory i PAS metoda.

Od materijala uzetog intraoperativno napravljeni su mrzli rezovi bojeni metodom H/E. Na histološkim preparatima analizirali smo celularni sastav, izgled i količinu strome, ograničenost lezije kao i zahvaćenost drugih struktura pluća kao što su bronh i bronhiole, krvni sudovi i visceralna pleura.

Relevantni podaci su dobijeni iz istorija bolesti i pato-histoloških protokola.

REZULTATI

U desetogodišnjem biopsionom materijalu (period od 1988-1997. god.) koji je obuhvatio 54.578 biopsija, dijagnostičke kriterijume inflamatornih pseudotumora zadovoljilo je 10 slučaja (0,018%), (tabela 1) od kojih je bilo 6 muškaraca i 4 žene, prosečne životne dobi 43,8 god. (najmladi 18, a najstariji 68 godina), (tabela 2). Pacijenti su bili asimptomatični, otkriveni slučajno, dok su 2 bolesnika prethodno imala pneumoniju. Kao tegobe pacijenti su navodili kašalj, bol u grudima, slabost i vrtoglavicu.

Preoperativno, iz bronhobiopsijskog materijala, dijagnoza je postavljena u dva slučaja, a intraoperativno, metodom mrzlog reza u svih 10 slučajeva.

Makroskopski, u operativnom materijalu, inflamatorni pseudotumori su bili jasno ograničeni, solitarni, okrugli čvorovi veličine od 0,2-4 cm (prosečno 1,16 cm), naizgled inkapsulirani. U 8 slučajeva bili su lokalizovani u plućnom parenhimu, u 2 slučaja endobronhijalno. U jednom slučaju pseudotumor je zahvatio hilus. Takođe, u jednom slučaju je zahvaćena i pleura.

mezenhimalnog porekla - plazma ćelije sa Russelovim telašcima, limfocita, histiocita i vretenastih ćelija. Sve to je bilo uklopljeno u stromu od vezivnog tkiva i krvnih sudova. Ako je inflamatori pseudotumor bio lokalizovan endobronhijalno, na površini se nalazio očuvan epitel, koji je delom metaplastičan, mnogoslojno pločast, ili pseudostratifikovan cilindričan. Plazma ćelije su uvek prisutne i mogu pokazivati male varijacije u citološkim detaljima, tu i tamo sa više jedara.

Retikuloendotelne ćelije su prisutne u različitom broju, različite veličine, vezikularnog jedra, često upadljivog nukleolusa. Citoplazma brojnih, grupisanih histiocita je obilna, svetla, optički prazna ili punošavog izgleda. Vezivnovaskularna stroma je sagrađena od snopova fibroblasta, fibrocita, različite količine vlaknastog kolagena koji je hijaliniziran, ili poprima miksomatozni izgled. Odnos celularne komponente i strome, kao i zastupljenost pojedinih ćelijskih elemenata i izgled strome, varirao je od slučaja do slučaja, kao i unutar pojedinih slučajeva. U svim slučajevima, inflamatornih pseudomotoru, većinom u perifernim delovima, nalaze se brojne "zarobljene" alveole i mali vazdušni putevi tipa bronhiola.

Tabela 1. Učestalost inflamatornih pseudotumora po godinama

godina	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
učestalost	1	1	0	1	2	3	2	0	0	0

Tabela 2. Distribucija inflamatornih pseudotumora po polu i starosti

pol	M	M	M	M	Ž	M	Ž	Ž	M	Ž
starost	68	59	40	18	36	46	37	43	38	53

Tabela 2. Karakteristike inflamatornih pseudotumora

	pol	starost	lokal.	veličina (cm)	oblik
1	M	68	H	2	čvor okrugao
2	M	59	DGB	1	polip
3	M	40	DGR	1x0,5x0,5	nepravilan
4	M	18	DGR	2,5x1,7x1,5	nepravilan
5	Ž	36	LGR	1x2x0,3	nepravilan
6	M	46	DGR	4	čvor okrugao
7	Ž	37	DGR	1x0,5x0,3	nepravilan
8	Ž	43	DGB	1,2	polip
9	M	38	DDR	1x0,5	čvor ovalan
10	Ž	53	DGR	1,5	čvor okrugao

H - HILUS

DGB - DESNI GLAVNI BRONH

DGR - DESNI GORNJI REŽANJ

LGR - LEVI GORNJI REŽANJ

DDR - DESNI DONJI REŽANJ

Konzistencija opisanih čvorova bila je pretežno čvrsta, a boja žućkasto-beličasta ili sivkasta, samo mestimice u malim žarištima mrka (tabela 2).

Mikroskopski, inflamatori pseudotumor bio je mešavina inflamatornih ćelija i ćelija

Nijedan od čvorova nije imao histološki pravu kapsulu. Stisnute, vezivno zadebljale i hijalinizovane međualveolarne preglede, formirale su nepotpuni vezivni okvir oko tkiva pseudotumora.

Na osnovu izgleda ćelija i rasporeda strome nađeni pseudotumori okarakterisani su kao pneumonija organizujućeg tipa (4 slučaja), fibrohistiocitnog tipa (4 slučaja) i plazmaćelijskog tipa (2 slučaja).

U oba slučaja endobronhijalno lokalizovanog inflamatornog pseudotumora postavljena je dijagnoza pneumonija organizirajućeg tipa inflamatornog pseudomotorra.

Intraoperativno, metodom mrzlog reza je u svih deset slučajeva postavljena pseudotumorska dijagnoza.

DISKUSIJA

U literaturi je, do sada, opisano oko 200 slučajeva pseudotumora.

Od toga Bahadori i Liebow (40 slučaja) i Matsubara i sar. (32 slučaja) (3,4). Cvejin je u dvadesetpetogodišnjem biopsionom materijalu pronašla 7 ovakvih slučaja (7). O razvoju i trajanju bolesti iz literature se ne mogu dobiti značajniji podaci, s obzirom na to da se 40% pseudotumora otkrije slučajno. U desetogodišnjem biopsionom materijalu (1988-1997.g.) od pregledanih 54578 biopsija kriterijume inflamatornih pseudotumora zadovoljilo je 10 slučajeva, što predstavlja 0,018%. Takođe se navodi da su inflamatori pseudotumori nešto češći kod žena (1,09:1), dok je u našem istraživanju učestalost kod muškaraca iznosila 60%, a kod žena 40% (4,7).

Po nekim autorima 53% slučaja se javlja u prve 3 dekade života (30% kod mlađih od dvadeset prve godine). Anderson u seriji 943 tumora svih lokalizacija, pseudotumore kod dece uopšte ne spominje, dok Bahador i Liebow smatraju da je pseudotumor najčešće izolovana primarna, tumoru slična lezija u plućima kod dece mlađe od 16 godina (3). Po Hartmanu i Shochatu oko 40% pseudotumora se dijagnostikuje najčešće između šeste i sedme godine života (5). U našem istraživanju najmlađi oboleli je imao 18 godina, a najstariji 68 godina (prosečna starost je 43,8 god.).

U osam naših slučajeva inflamatori pseudotumor je bio smešten u parenhimu pluća, sa najvećom učestalošću u desnom gornjem režnju (6 slučajeva). Dva od ovih deset slučajeva su bili smešteni endobronhijalno i to u desnom glavnom bronhu. U jednom slučaju periferno lokalizovanog inflamatornog pseudotumora nadeno je zahvatanje hilusa, a u drugom sekundarno zahvatanje bronha. Tri slučaja imala su oblik nepravilnog čvora, a 2 slučaja polipoidni oblik. Prosečna veličina čvora iznosila je 1,16 cm, najmanji je bio 0,2 cm a najveći 4 cm. Boja čvora bila je žućkasto-beličasta do sivkaste, a ponegde prisutna i mrko-crvena boja. Svi čvorovi su bili čvrste konzistencije.

Histološki izgled, tj. celularni sastav i izgled strome, u skladu su sa podacima iz literature (6,7). Preoperativna dijagnostika inflamatornih pseudotumora iz bronhiobioptičkih uzoraka je izuzetno teška i moguća samo u retkim slučajevima. Diferencijalno dijagnostički najteže ga je razlikovati od pneumonije u organizaciji.

LITERATURA

1. Kreyberg L, et all. Histological Typing of Lung Tumours, 2nd ed, Geneva, WHO, 1982; pp. 20, 31-2.
2. Spencer H. Pathology of the Lung, vol. 2, 4th ed, pp 1012-20, 1025-32, 1037-9. Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sidney, Paris, Frankfurt 1985.
3. Matsubara O, et all. Inflammatory Pseudotumors of the Lung: Progression from Organizing Pneumonia to Fibro Histiocytoma or to Plasma Cell Granuloma in 32 Cases. Hum Pathology 1988; 19:807-814.
4. Dail DH, Hammar SP. Pulmonary Pathology. Springer, New York 1987; 301-6.
5. Hartman CA, Voight R, Mollinedo J. Inflammatory Pseudotumors of the Lung-Raport of a Case. Prax Klin Pneumol 1987; 41:259-65.
6. Wentworth P et all. Xantomatos Pseudotumor of Lung. A Case Report with Electron Microscope and Lipid Studies. Cancer 1968:22.
7. Cvejin B. Tumorima slične promene u plućima; usmeno saopštenje.



VALJANOST SPUTUMA U CITOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI KARCINOMA BRONHA

EVALUATION OF THE CYTOLOGICAL SPUTUM ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS OF LUNG CANCER

Mirko Stanetić*, Živka Eri**

*Klinika za plućne bolesti Banjaluka

**Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Sputum je najčešće citološki analiziran materijal kod bolesnika sa sumnjom na maligno oboljenje respiratornog trakta. Danas se upotrebljavaju i aspiracione tehnike za dobijanje materijala za citološku analizu. Ciljevi istraživanja su ispitivanje valjanosti citološke analize sputuma u dijagnostičkom postupku kod karcinoma bronha, utvrđivanje prednosti i razlike između citološke analize sputuma i drugih materijala i ustanovljavanje ukupne pozitivnosti citološke analize. Ispitivana je grupa od 120 bolesnika liječenih i operisanih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici i Klinici za plućne bolesti u Banjaluci. Sav citološki materijal je bojen metodom May-Grünwald-Gimsa i analiziran na svetlosnom mikroskopu. Rezultati citoloških analiza su upoređivani sa konačnom histološkom dijagnozom postavljenom na postoperativnom materijalu. Praceni su podaci o polu, starosti, pušenju, dominirajućim tegobama, lokalizaciji promjene i operativnom zahvatu. Pozitivnost citološke analize sputuma iznosi 25%. Epidermoidni karcinom je dijagnostikovan u 24% slučajeva, adenokarcinom u 1%. Muškarci su sačinjavali 85,8% grupe. Najveći broj ispitanih je bio u starosnoj grupi od 50-70 godina. Pušači su bili u 85,8% slučajeva. Dominirajuća tegoba u grupi kod bolesnika koji su imali pozitivnu citološku analizu sputuma je bio nadražajan kašalj, u 53,3%. U istom omjeru se javlja i u cijeloj ispitivanoj grupi. Patološki proces je kod pozitivnih ispitanih desno u 60%. Centralna lokalizacija u 70% slučajeva daje pozitivnu citološku analizu sputuma. Najčešće urađen tip operacije kod bolesnika koji su imali pozitivnu analizu sputuma je pneumonektomija 53,3%. Transtorakalnom iglenom punkcijom dobijeni materijal daje citološku potvrdu bolesti u 60% slučajeva. Veću pozitivnost ima materijal dobijen kateterom (86,7%). Ukupna pozitivnost citoloških analiza bez obzira na vrstu analiziranog materijala iznosi 50,8%. Citološka greška u smislu lažno pozitivnih nalaza se javlja u 1,7%. Desnostrane promijene, proširenije, uz dominirajuću tegobu kašalj, kod pušača daju veću pozitivnost citološke analize sputuma. Na ovaj način se potvrđuje u najvećem broju epidermoidni karcinom. Perkutana iglena punkcija ima prednost kod periferno lokalizovanih patoloških promijena, u ovom radu kod adenokarcinoma. Kateterom se obezbjeđuje kvalitetan materijal za citološku potvrdu bolesti. Visoka pozitivnost citoloških analiza obezbeđuje trajno mjesto ovoj morfološkoj grani u dijagnostici karcinoma bronha, te cijeneći njene prednosti treba se šire koristiti.

Ključne riječi: *citologija, sputum, karcinom bronha*

SUMMARY

Sputum is the most common material taken for a cytological analysis from patients suspected for a malignancy of the respiratory tract. Nowadays the material for a cytological analysis is obtained by aspiration techniques as well. To evaluate the cytological sputum analysis in the diagnostic procedure of

lung cancer, correlate it to the cytological analysis of other sampling materials and estimate the total positivity of the cytological analysis. The investigation included 120 patients of the examined group treated and operated at the Institute for Lung Diseases in Sremska Kamenica and the Pulmonary Clinic in Banja Luka. The obtained samples were stained by the May-Grunwald-Giemsa method and analysed by a light microscope. The cytological findings were correlated to the final histologic diagnosis established by the postoperative sample analysis. The following criteria were considered: sex, age, smoking habits, dominant symptoms, localization of the lesion and type of surgery. The 25% positivity of the cytological sputum analysis was established. Epidermoid lung cancer was diagnosed in 24% and the adeno type in 1% of the patients. The males made 85.8% of the examined group. The majority of the patients belonged to the 50-70 years old age group. Smokers made 85.8% of the examined group. The irritating cough was a dominant symptom in the group of patients having a positive cytological finding, reported by 53.3% of them. The same ratio persisted throughout the examined group. Of the patients with a positive cytological sputum finding, 60% had the right localization of the pathological process, while a positive sputum finding was obtained from 70% of the patients with a central lung lesion. Pneumonectomy was the most common surgery type performed in 53.3% of the patients with a positive cytological sputum finding. The cytological confirmation of the disease was obtained by a transthoracic needle aspiration in 60.0% of the patients. The catheter obtained material had a higher positivity (86.7%). The total positivity of the cytological analysis, regardless the type of the sample submitted, was estimated to be 50.8%. A cytological error, appearing as a false-positive finding, occurred in 1.7% of the cases. A higher positivity of the cytological sputum analysis was obtained from the smokers with larger right-sided lesions who had cough for a dominant symptom. The diagnosis of the epidermoid lung cancer was thus confirmed in the majority of these patients. The percutaneous fine-needle aspiration was favoured in the patients with peripherally localized lung lesions, established in our study as adeno carcinomas. The catheter sampling provided the top-quality material for a cytological confirmation of the disease. Due to the established high positivity of the cytological sputum analysis, the method is evaluated as a reliable one to be included and more widely applied in the diagnostic procedure of lung cancer.

Key words: cytology, sputum, lung cancer

Pneumon, 1999; 37 (1-4):37-43

*Mr sci. med. Mirko Stanetić, pneumoftiziolog, Klinika za plućne bolesti Banjaluka, Republika Srpska

UVOD

Kašalj i iskašljavanje su dominirajući simptomi mnogih respiratornih bolesti. Sekret koji bolesnik iskašljavanjem izbacuje, predstavlja mješavinu ekspektoranog sadržaja i sadržaja iz usne šupljine. Ćelijske elemente, u najvećem dijelu, čine ćelije pločastog epitela iz gornjih respiratornih puteva, te ćelije iz traheobronhalnog stabla i veoma rijetko ćelije iz terminalnih bronhiola. Autori koji se smatraju utemeljivačima citološke dijagnostike opisuju veliku pozitivnost citološke analize ovog materijala, ističući mogućnosti ove dijagnostičke metode u ranom otkrivanju bolesti.

Uz ove metode eksfolijativne citodijagnostike danas se sve više upotrebljavaju i aspiracione metode. Materijali dobijeni aspiracionim tehnikama kvalitetniji su za citološku analizu jer potiču iz same promjene, tako da analiziranje ovog materijala ima veliku pozitivnost.

Kombinacijom eksfolijativnih i aspiracionih tehnika u dobijanju materijala za analizu, rezultati citoloških analiza imaju veliku pozitivnost. Cjeneći jednostavnost, ekonomičnost i definitivnost

citološke dijagnostike bronha opravdana je njen upotreba u rutinskom radu kliničara pulmologa.

MATERIJAL I METODE

Za ispitivanje je uzeto 120 bolesnika sa sumnjom na karcinom bronha kod kojih je citopatološki pregledan sputum, a po potrebi citopatološki su pregledani i materijali dobijeni kateter aspiracijom tokom bronhoskopije, transtorakalnom pleuralnom punkcijom ili punkcijom limfnog čvora. Izvršeno je razvrstavanje obolelih po polu, starosti, pušenju, radiološkoj lokalizaciji promene, endoskopskom nalazu i tipu zahvata na osnovu anamnestičkih podataka, kao i nalaza bronhoskopije i hirurškog nalaza. Materijal je bojen metodom May-Grünwald-Gimsa (MGG) i analiziran na svetlosnom mikroskopu sa standardnim uvećanjima.

Svi dobijeni rezultati citoloških analiza upoređivani su sa histološkim rezultatima na postoperativnom materijalu. Na taj način utvrđivana je ukupna pozitivnost citološke analize svih materijala, ali i pozitivnost svakog citološkog

materijala posebno. Kod svake vrste materijala utvrđivana je pozitivnost prema tipu karcinoma.

CILJ RADA

- Istražiti valjanost citološke analize sputuma kao metode u dijagnostičkom postupku kod karcinoma bronha.
- Utvrditi prednosti i razlike između citološke analize sputuma i drugih citoloških materijala.
- Ispitati ukupnu pozitivnost svih tipova citoloških uzoraka na osnovu poređenja definitivne postoperativne histološke dijagnoze sa preoperativnim nalazom.
- Upoređujući dobijene rezultate analiza različitih materijala opravdati prepostavku da citodijagnostika ima značajno mjesto u kliničkom radu.

REZULTATI

Citološki je analiziran sputum kod 120 bolesnika. Pozitivni rezultati su dobijeni u 30 slučajeva.

(56,6%). Znatno manji broj oboljelih je od adenokarcinoma (22,5%). Iako se u principu mikrocelularni karcinom ne operiše, u 2 slučaju (1,67%) je verifikovan na postoperativnom materijalu.

Drugih tumora je bilo 8 (6,67%), i to: karcinoid 1, metastaza karcinoma štitne žlijezde 1, hamartoma 2, metastaza melanoma 1, neurinom 1, metastaza seminoma testisa 1, maligni limfom 1.

U 15 slučajeva (12,5%) histološki je dokazano da se radi o: intersticijskoj pneumoniji u 2, granulomatoznoj upali u 2, silikozi u 1, micetomu 2, apscedirajućoj pneumoniji u 2, tuberkulomu u 3, ehinokoknoj cisti u 1, infarktu pluća u 1, hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća u 1 slučaju.

Pozitivni nalazi citološke analize sputuma upoređivani su sa konačnim histološkim nalazima (tabela 2). Najveći broj pozitivnih citoloških analiza sputuma nađen je kod epidermoidnog karcinoma 42,6%. Znatno manje je citološkom analizom sputuma dobijena dijagnoza adenokarcinoma (3,7%). Navedeni podaci za mikrocelularni karcinom, nisu predmet ove studije.

Tabela 1.

Histološki nalaz	broj	procenat
Epidermoidni karcinom	68	56,7%
Adenokarcinom	27	22,5%
Mikrocelularni karcinom	2	1,67%
Drugi tumori	8	6,67%
Bez tumora	15	12,5%
Ukupno	120	100,0%

Tabela 2. Komparacija histološkog nalaza sa citološkim nalazom sputuma

histološki tip	sputum-pozitivan nalaz			
	broj	%	broj	%
Epidermoidni karcinom	68	100%	29	42,6%
Adenokarcinom	27	100%	1	3,7%
Mikrocelularni karcinom	2	100%	0	0,0%
Drugi tumori	8	100%	0	0,0%
Bez tumora	15	100%	2	13,3%

Prema dobijenim rezultatima uočava se da je citološkom analizom sputuma najčešće dijagnostikovan epidermoidni karcinom, u 29 slučajeva. Adenokarcinom je dijagnostikovan u 1 slučaju. Analiziranjem ovog materijala nije ni u jednom slučaju postavljena dijagnoza drugog oboljenja.

U odnosu na ukupan broj ispitanika citološka potvrda bolesti dobijena je u 25% ispitanika, od toga 24% epidermoidnog karcinoma. Poslije učinjenog operativnog zahvata, postoperativni materijal histološki je analiziran (tabela 1).

Dobijeni rezultati pokazuju da je najčešći tip karcinoma u ispitivanoj grupi epidermoidni

Kod 2 od 15 bolesnika, kojima nije histološki verifikovan tumor, bio je pozitivan citološki nalaz sputuma. U jednom slučaju se radilo o granulomatoznoj upali, a u drugom o infarktu pluća.

U ispitivanoj grupi osoba muškog pola je 103, dok je žena bilo 17. Najveći broj ispitanika je bio u starosnoj grupi od 40-70 godina. Od ukupnog broja ispitanika, 103 su pušači. Samo 17 bolesnika su nepušači. Kod osoba muškog pola samo 7 je nepušač, a među ženama je 10 nepušača.

Analizirajući podatke o pušenju i pozitivnosti citološke analize sputuma, ne uočava se razlika između pušača žena i muškaraca. U obe grupe

bolesnika citološka pozitivnost sputuma iznosi oko 28%.

Podaci o dominirajućim tegobama kod ispitivanih bolesnika dobijeni su iz istorija bolesti. U anamnezama gdje su navedene i po nekoliko vrsta tegoba, uzimane su one koje je bolesnik posebno isticao.

Najčešće izražena tegoba je bila uporan kašalj koji se nije smirivao u 67 slučajeva (55,8%). Veliku učestalost imaju hemoptizije, u 33 slučaja (27,5%). Intratorakalni bol imali su kao dominirajuću tegobu bolesnici u 25 slučajeva (20,8%). Ostale tegobe su sejavljale u manjem broju slučajeva.

Posebno su praćene tegobe kod bolesnika koji su imali pozitivan nalaz sputuma. I kod ovih bolesnika, najčešća tegoba je bio uporan kašalj u 16 slučajeva (53,3%), hemoptizije u 11 slučajeva (36,7%), a intratorakalni bol se javljao u 5 slučajeva (16,7%). Ostale tegobe su se i u ovoj grupi javljale u znatno manjem broju.

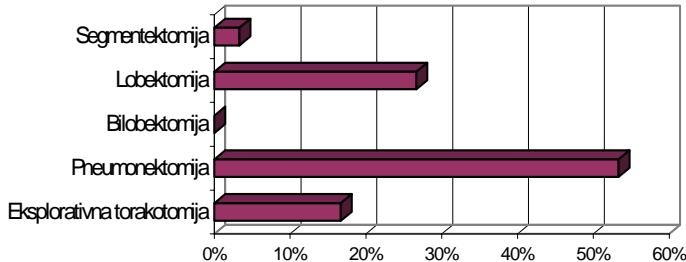
U toku dijagnostičkog postupka kod bolesnika je provedena radiološka obrada. Pregledom učinjenih snimaka određivana je oboljela strana grudnog koša, odnosno lokalizacija patološkog procesa. Pozitivnim radiološkim nalazom je

Negativan bronhoskopski nalaz je bio u 43 slučaja (35,8%) Kod bolesnika gdje je citološkom analizom sputuma verifikovan patološki proces, bronhoskopski viđena je centralna lokalizacija promjene u 21 slučaju (70,0%), lokalizacija promjene je periferna u 3 slučaja (10,0%). Negativan nalaz u ovoj grupi bolesnika je u 6 slučajeva (20,0%).

Korištenjem podataka iz operativnih protokola, torakalnih odjeljenja, željelo se na indirektan način, na osnovu tipa operativnog zahvata doći do podatka o proširenosti patološkog procesa.

U cijeloj grupi, najčešće urađen tip operativnog zahvata je lobektomija, u 48 slučajeva (40,0%). U 41 slučaju (34,2%) je rađena pneumonektomija. Eksplorativna torakotomija je rađena u 21 slučaju (17,5%). Segmentekтомija i bilobektomija su urađene u 10 slučajeva (8,3%).

Kod bolesnika koji su imali pozitivnu citološku potvrdu bolesti na osnovu analize sputuma, najčešći tip operativnog zahvata je bio pneumonektomija, u 16 slučajeva (53,3%). Lobektomija je rađena u 8 bolesnika (26,7%). Eksplorativna torakotomija je rađena u 5 bolesnika (16,7%). Segmentektomija je rađena samo kod 1 bolesnika (3,3%) (grafikon 1).



Grafikon 1. Tip operativnog zahvata kod pozitivnih citoloških analiza sputuma

smatran onaj gdje je sjena najmanje vidljiva u prečniku 2 cm.

Patološki proces je bio lokalizovan desno u 69 slučajeva (57,5%). Lokalizacija lijevo je bila u 42 slučaja (35,0%). U 4 slučaja (3,3%) radiološke promijene su bile obostrane. Proširen medijastinum je bio u 1 slučaju (0,8%). Negativan radiološki nalaz je bio u 4 slučaja (3,3%).

U slučajevima pozitivne citološke analize sputuma, radiološki nalaz desno je bio u 18 slučajeva (60%). Lijevo pozitivan radiološki nalaz je bio u 12 slučajeva (40%).

Svim bolesnicima je urađena bronhološka obrada. Centralna lokalizacija je nađena kod 59 bolesnika (49,2%). Periferna lokalizacija promijene je bila u 18 slučajeva (15,0%).

U grupi od 20 bolesnika urađena je transtorakalna iglena punkcija (TTP) poslije preciznog određivanja lokalizacije radiološkim putem. U svih 20 bolesnika nije se citološkom analizom sputuma verifikovalo oboljenje. U 12 slučajeva (60,0%) citološkim analiziranjem materijala dobijenog iglenom punkcijom dokazano je maligno oboljenje

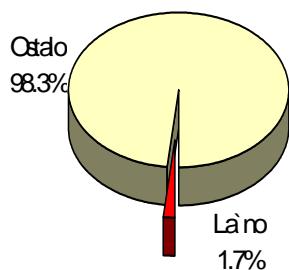
Prema konačnoj histološkoj dijagnozi u 12 slučajeva se radilo o adenokarcinomu. U materijalu dobijenom iglenom transtorakalnom punkcijom u 10 slučajeva (83,3%) citološkom analizom je dokazano oboljenje. Od preostalih 8 slučajeva ispitivanih u ovoj grupi, u 2 slučaja je histološki dokazan epidermoidni karcinom. Analizom materijala dobijenog punkcijom u 1 slučaju je

citološki potvrđena bolest. Preostalih 6 bolesnika je imalo druge tipove tumora koji su citološkom analizom potvrđeni u 1 slučaju.

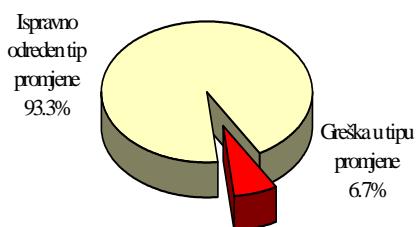
Citološka analiza kateterbiopsije urađena je kod 30 bolesnika. U ovoj grupi bolesnika citološkom analizom sputuma u 8 slučajeva (26,7%) je dokazano oboljenje. Citološkim analiziranjem aspiriranog materijala u 26 slučajeva (86,7%) dobijen je pozitivan rezultat.

U ovoj ispitivanoj grupi prema konačnoj histološkoj dijagnozi na postoperativnom materijalu u 25 slučajeva se radilo o epidermoidnom karcinom. Na osnovu analize sputuma, u 8 slučajeva je dijagnostikovan karcinom. Daleko veći broj pozitivnih nalaza dao je aspirirani materijal, u 22 slučaja, što je 88,0% u odnosu na ukupan broj bolesnika sa epidermoidnim karcinomom u ovoj grupi. Kod 4 bolesnika je histološki nađen adenokarcinom. Citološkim analiziranjem aspirata je dokazano oboljenje u 3 slučaja.

U ukupnom broju pozitivnih citoloških nalaza, uzeti su u obzir materijali, osim navedenih, i dobijeni punkcijom pleuralnog sadržaja i punkcijom limfnog čvora.



Grafikon 2. Lažno pozitivni citološki nalazi



Grafikon 3. Citološka greška u tipizaciji karcinoma

Broj citoloških analiza materijala dobijenog pleuralnom punkcijom i punkcijom limfnog čvora znatno je manji od ranije analiziranih, te i nisu za upoređivanje sa citološkom analizom sputuma.

Analiziranjem rezultata citoloških analiza i upoređivanjem sa konačnom histološkom dijagnozom, u 2 slučaja se javio lažno pozitivan citološki nalaz. U odnosu na cijelu ispitivanu grupu to čini 1,7% (grafikon 2). U oba slučaja se radilo o citoanalizi iskašljanog sadržaja.

Drugi tip citološke greške se javio u materijalu dobijenom kateter aspiracijom kroz fiberbronhoskop. Radilo se o materijalu dobijenom sa ili iz tumora (grafikon 3).

U 2 slučaja (6,7%), od 30 analiziranih, citološki je pogrešno urađena tipizacija tumora. Citološkim analiziranjem došlo se do zaključka da se radi o adenokarcinomu, a histološkom analizom na postoperativnom materijalu dokazano je da se radi o epidermoidnom karcinomu.

DISKUSIJA

U ovom radu je ispitivana grupa bolesnika najinteresantnija za dijagnostiku jer lokalizacija, tip promjene i proširenost procesa omogućuju hirurško liječenje. Svi bolesnici su ispitivani i liječeni u Banjaluci, Sremskoj Kamenici i Beogradu u toku 1996. i 1997. godine. Korišteni su podaci iz istorija bolesti i operativnih protokola.

Kod svih bolesnika je citološki analiziran sputum, kao i drugi materijali dobijeni aspiracionom tehnikom (punkcijom kroz zid grudnog koša ili aspiracijom kateterom kroz fiberbronhoskop). Svi citološki rezultati su upoređivani sa konačnom histološkom dijagnozom postavljenom na postoperativnom materijalu. U radu nisu uzimani rezultati histološke dijagnoze postavljene na bioptičkom materijalu, jer i nisu bili tema ovog istraživanja.

Analizirajući dobijene rezultate vidi se da su najčešće oboljele osobe muškog pola u srednjoj i starijoj životnoj dobi, pušači (37). Kod većine bolesnika su bile izražene kliničke i radiološke promijene (15). Dominirajuće tegobe kod ispitanih su bile uporan kašalj i hemoptizije, što odgovara navodima u literaturi (2,11,14). Kod onih ispitanih gdje su tegobe bile i najizraženije, sputum je bio češće pozitivan (17,18).

I u ovom radu se uočava da je češće oboljela desna strana, ali da citološkom analizom sputuma ne postoji mogućnost određivanja lokalizacije (5).

Centralna lokalizacija tumora češće daje pozitivan rezultat citološke analize sputuma, što je i očekivano, odgovara navodima u literaturi (2,14).

Kod najvećeg broja bolesnika sa pozitivnom analizom sputuma je rađena pneumonektomija, što je različito u odnosu na cijelu ispitivanu grupu. Na osnovu ovih podataka teško se može govoriti o ranijoj dijagnozi bolesti, već prije o bržoj, jednostavnijoj metodi (36).

Upoređujući citološku analizu sputuma sa materijalom dobijenim transtorakalnom iglenom punkcijom, kod perifernih sjena, vidi se da citoanaliza sputuma nije od velikog značaja. Metoda izbora je transtorakalna iglena punkcija

(30,34,35). Visoka pozitivnost odgovara navodima drugih autora (38,41).

Upoređujući rezultate analize sputuma i kateter aspirata, jasno je da materijal dobijen kateterom ima veću pozitivnost, što je i očekivano, jer se radi o "kvalitetnijem" uzorku (13).

U ovom radu nisu dobijeni podaci o citološkoj valjanosti sputuma u detekciji mikrocelularnog karcinoma. Obradivani su samo operabilni bolesnici dajući pri tome prednost hirurškom liječenju (33).

Ukupna pozitivnost citološke dijagnostike od 50,8% u našem radu, bez obzira na način dobijanja materijala, obezbjeđuje ovoj morfološkoj metodi značajno mjesto u dijagnostici karcinoma bronha. Pri tome se ne isključuje histološka dijagnostika.

Dobijeni rezultati se uklapaju sa rezultatima autora koji se smatraju pionirima citološke dijagnostike (4). Broj grešaka, nikako ne može predstavljati veličinu koja osporava ovu dijagnostičku granu (42,29).

Sami rezultati ispitivanja sputuma u našem radu sa pozitivnošću od 25% nešto su veći nego kod drugih autora (42) koji navode pozitivnost 6-10%. Naši rezultati su i znatno niži nego kod autora koji navode pozitivnost i do 50% (5). Rezultati se mogu objasniti selektivnošću grupe.

ZAKLJUČCI

1. Citološka pozitivnost sputuma (25%), potvrđuje pretpostavku da sputum treba rutinski analizirati kod svih bolesnika gdje postoji osnovana sumnja da se radi o malignom oboljenju.
2. Citološka analiza daje bolje rezultate kod tumora koji su centralno lokalizovani. S obzirom na to da se radi o epidermoidnom karcinomu, u što bržoj dijagnostici ova metoda ima prednost.
3. Upoređujući rezultate analize sputuma i materijala dobijenog transtorakalnom iglenom punkcijom, vidi se da ova aspiraciona metoda ima značajnu prednost kod perifernih sjena, u našem radu kod adenokarcinoma.
4. Dobijeni rezultati analiziranja materijala dobijenog kateterom, jasno ukazuju na očekivanu veću pozitivnost, jer se i radi o kvalitetnijem citološkom materijalu.
5. Ukupna pozitivnost citološke analize, bez obzira na način dobijanja materijala, osigurava ovoj metodi trajno mjesto u dijagnostici malignih oboljenja respiratornog trakta, a cijeneći njenu jednostavnost, brzinu, jeftinoću, preciznost i definitivnost treba razmišljati o njenoj široj primjeni.

LITERATURA

1. Grunze H, Springss I. History of clinical cytology, II ed, Darmstadt, G-I-T Verlag Ernst Giebel, 1983; pp 97-116.
2. Robins H. Patološke osnove bolesti, Zagreb, Medicinska knjiga, 1995.
3. Anderson W. Patologija, Beograd, Naučna knjiga, 1975.
4. Koss L G. The Respiratory Tract in the Absense of cancer, In: Diagnostic cytology and its histopathologic bases 2nd ed Philadelphia, Lippincott, 1968; pp 257-337.
5. Koss L G. Cancer of the lung. In: Diagnostic cytology and its histopathologic bases, 3rd, Philadelphia, Lippincott, 1972; pp 607-86.
6. Takahashi M. Respiratory tract. In: Color atlas of cancer cytology, 2nd ed, Tokyo, Igaku shoin, 1981; pp 267-84.
7. Bamforth J. Sputum. In: Cytological Diagnosis in Medical Practice, 1 ed, London, JA Churchill LTD, 1996; pp 19-61.
8. Bamforth J. The Effusions, In: Cytological Diagnosis in Medical Practice, 1 ed, London, J.A. Churchill LTD, 1996; pp 62-84.
9. Cardoso P. Atlas of clinical cytology, 1975.
10. Eri Ž. Patologija respiratornog sistema, Novi Sad, Forum, 1996.
11. Danilović V. Tumori pluća. U: Plućne bolesti, Beograd-Zagreb, Medicinska knjiga, 1982; pp 657-97.
12. Bedrossian CWM, Acceta PA, Kelly LV. Cytopathology of non neoplastic pulmonary disease, Laboratur Medicine, 1983; 14:86-95.
13. Bedrossian CWM, Rybka DL. Bronchial brushing during fiberoptic bronchoscopy for cytodiagnosis of lung cancer: comparasion with sputum and bronchial washings, Acta cytologica, 1976; 20:446-53.
14. Popvac D. Tumori pluća i medijastinuma. U: Bolesti pluća, Beograd, Velarta, 1996.
15. Putnik Đ, Vanić D, Popvac D, Punović R. Clinical radiological picture of bronchogenic carcinoma at admission for diagnosis to the Insititute for tuberculosis SRS. Medicinski glasnik, 1968; 22(4):86-92.
16. Kim CJ, Ko SC. Ciliocytophthoria in asthmatic children with reference to viral and respiratory infection and exacerbacion of asthma, Journal of Allergy, 1964; 35:159-68.
17. Johnston W. Positive rate for sputum cytology, Acta cytologica, 1983; 27:704-5.
18. Johnston W, Bossen E H. Ten years of respiratory cytopathology at Duke University Medical Centre: 1, The cytopathologic diagnosis of lung cancer during the years 1970 to 1974 nothing the significance of specimen number and type. Acta cytologica, 1981; 84:372-424.
19. Johnston W, Frable W. The cytopathology of the respiratory tract, American Journal of Pathology, 84:372-424.

20. Johnston W, Frable W. Other neoplasms of the lung primary and metastatic. In: Diagnostic respiratory cytopathology, New York, Masson, 1979; pp 2448-273.
21. Greenberg D, Hurst A, Christianson C, Matalage J, Hurst K. Pulmonary cytopathology for farmer asbestos workers. American Journal of Clinical Pathology, 1976; 66:815-22.
22. Gagneten CB, Geller CE, Baenz MDC. Diagnosis of bronchogenic carcinoma through the cytologic examination of sputum, with special reference to tumour typing, Acta cytologica, 1976; 20:530-6.
23. Graig ID, Desmosiers P, Lefcoe MS. Gigant cell carcinoma of the lung: a cytologic study, Acta cytologica, 1983; 27:293-8.
24. Vučković D, Eri Ž. Patohistološki i citološki problemi u dijagnozi karcinoma bronha, 1st Grčko-Jugoslovenski Simpozijum o karcinomu pluća, Solin, 1994.
25. Dardales RH, Powers C N, Frierson HF, Suhrrland MJ, Covell JL. Stanly M W. Exfoliative respiratory cytology in diagnosis of leukemias and lymphoma in the lung, Diagnosis-Cytopathology, 1996; 54(5):108-13.
26. Nakagana H, Tsuboi M, Kaneko M, Naruke T: Early lung cancer, Nippon Rinsho, 1996; 54(5):1359-65.
27. Leibovitz. Comparison of PCR and standard cytological staining for detection of *Pneumocystis carinii* from respiratory specimens from patient with or at high risk for infection by human immunodeficiency virus, Clinical Microbiology, 1995; 33(11):3004-7.
28. Tang CSA, Tang C M, Iay Y, Kung T. Sensitivity of sputum cytology after homogenisation with or without etol in lung cancer detection. Two years of experience. Acta cytologica, 1995; 39(6):1137-40.
29. Haraguschi S, Tanaka S, Koizumi K, Shoida M, Hosika H, Kawamoto M. Pulmonary infarct hardly differentiated from lung cancer-case report, Nippon, 1995; 43(8):1208-12.
30. Durić M. Ocena vrednosti dijagnostičkih postupaka kod solitarnih perifernih nodula, Magistarska teza, Novi Sad, 1996.
31. Piliš I. Bronhoskopska sondaža i njene mogućnosti. Doktorska disertacija, Novi Sad, 1973.
32. Perin B, Balaban G, Žikić T, Čanak V, Sečen N, Antonić M. Kateter biopsija u dijagnostici perifernog karcinoma pluća, Pneumon, 1994; Sremska Kamenica, 1-2, pp 71-80.
33. De Vita V. Principle Practicis of Oncology, IIInd, USA, Lippincott, 1985.
34. Fraire A, Underwoad R, Mc Larty, Grberg D. Respiratory Cytology, Acta cytologica 1991; 34(4) 385-8.
35. Lam S, Backer H. Future diagnostic procedures, Chest surg Clin N Am: 1996; 6(2):363-408.
36. Saito Y, T hi S, Usud K, Sato M, M, Endo C, Fujimura S. Detection of early cancer by lung cancer's Nippon-Riasho 1996; 54 (5):1410-4.
37. Kennedy TC Prodost Sp, Franklin Wa, Merrick TA. Sacdamanno G, Corkill ME, Mumma DL. Cytopathological analysis of sputum in patient with airflex obstruction and significant smoking histories. Cancer res. 1996; 56(20) 4673-8.
38. Eri Ž, Cvejin B. Transthoracis fine needle lung aspirates providing a final diagnosis yes or no?, Archiw of Oncology, 1996; 4(4) 193-4.
39. Mair S, Dunbar F, Backer P, Plesis W. Fine needle cytologist aspiration suction necessary?, Acta cytologica: 1989; 33(6):809-13.
40. Cagle P, Kovach M, Ramzy I. Causes of false results in transthoracis fine needle lung aspirates, Acta cytologica: 1993; 37(1) 16-20.
41. Yeu Zheng S. Cytologic diagnosis by transthoracic fine needle sampling without aspiration, Acta citologica, 1986; 33(6) 805-8.
42. Sanches V, Benitez M, BaenaL, Lesscertales A, Garzia D, Vaqusez V. Disparity between cytohistopathological results of diagnostic specimens and the resected tumor piece in bronhopulmonar carcinoma, An Med Interna, 1996; 13(4) 158-70.



HAMARTOMI PLUĆA

LUNG HAMARTOMA

Mirko Stanetić, Živka Eri**, Ištvan Klem**, Jelena Stanić**, Snježana Milić***, Maja Ćirilović***

*Klinika za plućne bolesti, KBC Banja Luka, Republika Srpska,

**Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica,

***Studenti IV godine Medicinskog fakulteta, Novi Sad

SAŽETAK

U desetogodišnjem biopsionom materijalu (1988-1997. god.) Zavoda za patologiju i dijagnostičku citologiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici od pregledanih 54578 biopsija pronašli smo 62 slučaja (0,11%) hamartom pluća. Među njima je bio 41 muškarac (66,1%) i 21 žena (33,9%), prosečne životne dobi 52,7 godina (najmlađi 30, a najstariji 77 godina). Kod svih bolesnika je urađena bronhoskopija i nakon toga dijagnostička i terapijska torakotomija. Preoperativno, iz bronhobiopsičkog materijala, dijagnoza je postavljena u osam slučajeva, dok je intraoperativno dijagnoza hamartoma postavljena u šezdeset jednom slučaju. Samo u jednom slučaju miksoидно cističnog hamartoma je postavljena dijagnoza liposarkoma, metodom mrzlog reza. Makroskopski, hamartomi su bili jasno ograničeni, solitarni, okrugli čvorovi veličine od 0,1 cm do 4,3 cm, prosečno 1,6 cm. U 58 slučaja hamartom je bio lokalizovan u plućnom parenhimu sa sledećom učestalošću: desni gornji režanj - 20 slučaja (32,3%), zatim desni donji - 15 slučaja (24,2%), levi gornji - 12 slučaja (19,4%), levi donji - 7 slučaja (11,3%) i srednji - 4 slučaja (6,4%), dok se u 4 slučaju nalazio endobronhijalno (6,4%). Čvor je bio beličasto-žučkast, a elastično čvrsta konzistencija je zbog hrskavice kao dominantne ćelijske komponente. Histološki, svi su bili sastavljeni od mešavine ćelija mezenhimalnog porekla, različite zrelosti, u najvećem broju od ćelija hrskavice koje pokazuju tipičnu građu. Ostale komponente ređane po učestalosti uključuju miksoeidno vezivno tkivo, masno, koštano i glatko mišićno tkivo. U stromi su takođe prisutne različite količine vlaknastog veziva koje je hijalinizovano ili poprima miksomatozni izgled. Generalno svi su bili dobro ograničeni. Zaključili smo da se učestalost hamartoma, zastupljenost po godinama i polu, kao i makroskopske karakteristike (lokализacija, veličina, oblik i boja) i histološki izgled poklapaju u potpunosti sa podacima iz literature. Preoperativna dijagnostika u bronhobiopsičkim i citološkim uzorcima je vrlo retka.

Ključne reči: hamartom, pluća

SUMMARY

The study was aimed at analysing the frequency, macroscopic and histologic features and a mode of establishing the diagnosis of lung hamartomas. It was performed on the biopsy material of the Institute collected over a ten-year period (1988-1997), including 54,578 biopsy samples which were carefully reviewed and 62 of them (0.11%) selected as lung hamartoma cases. Of these 62 patients, 41 were males (66.1%) and 21 females (33.9%) at the mean age of 52.7 years, (age-range 30-77 yrs). All the patients were submitted to bronchoscopy, followed by a diagnostic and therapeutic thoracotomy. The diagnosis was established preoperatively by a bronchobiopsy sample analysis in eight patients, while the

intraoperative diagnosis, applying the frozen-section method, was obtained in 61 patients. In only one patient a myxoid cystic hamartoma was misdiagnosed for a liposarcoma. Macroscopically, hamartomas appeared as clearly confined solitary round nodules, size from 0.5-4.3 cm, the mean size being 1.6 cm. In 58 patients hamartoma was localized in the parenchyma, most frequently in the right upper lobe - 20 patients (32.3%), then in the right lower, left upper, left lower and right central lobe in 15 (24.2%), 12 (19.4%), 7 (11.3%) and 4 (6.4%) patients respectively; endobronchial localization of the tumor was registered in four (6.4%) patients. The nodule was white-yellowish in colour and elastic-solid in consistency. Histologically, all hamartomas were composed of myxoid mesenchymal cells, diverse in the stage of maturation, with predominating and the majority of cartilage of the typical structure. Other components varied, including mixoid connective, fat, bone and smooth-muscle tissues. The diagnosis is rarely established preoperatively, by bronchobiopsy and cytology sample analysis.

Key words: lung hamartoma

Pneumon, 1999; 37 (1-4): 45-49

dr Mirko Stanetić, lekar specijalista, Klinika za plućne bolesti, KBC Banjaluka, Republika Srpska

UVOD

Hamartomi se definišu kao abnormalna mešavina raznih zrelih tkivnih elemenata koji su normalno prisutni u jednom organu. Može se pojaviti u svakom organu, a pored pluća, najčešće se javlja u slezini, jetri, bubrežima i pankreasu. Pulmonalni hamartom se sastoji od različite kombinacije hrskavice, vezivnog tkiva, glatkih mišića, masti i epitela. Uprkos nazivu, hamartom pluća smatraju se benignom neoplazmom porekla peribronhialnog mezenhima, pa Carter preporučuje da se koristi naziv mezenhimom (1).

Prema internacionalnoj histološkoj klasifikaciji hamartomi se svrstavaju u grupu tumora pluća (2). U upotrebi su još i sinonimi: benigni mezenhimom, fibrom, hondrom, fibrolipomohondrom, bronhijalni hamartom, hamartohondrom, plućni hondromatozni hamartom, tumor bronha ili pluća sa hrskavicom, adenohondromom, lipohondroadenom, adenofibrolipohondromiom, itd., što zavisi od predominantne ćelijske komponente.

Termin hamartom je prvi put upotrebio Albrecht 1904. godine u smislu "abnormalne mešavine normalnih komponenti" (3). Liebow je koristio termin hamartom da identificuje leziju i klasifikovao ga je sa ostalim tumorima razvojnog porekla (4). Bateson je, takođe, opisao hamartome i smatra da se mogu svrstati u neoplazme, i to mezenhimalnog porekla (1).

Plućni hamartomi su dva puta češće zastupljeni kod muškaraca nego kod žena, dok se kod dece veoma retko javljaju.

Gotovo ih sví autori dele na parenhimni tip, koji uglavnom raste na periferiji bez ikakve veze sa bronhom, i na centralni ili endobronhijalni tip.

Rendgenološkim pregledom se u najvećem procentu uočavaju kao okrugle solitarne lezije koje

imaju spor rast, svega par milimetara godišnje. Nekad su prisutne osifikacije i kalcifikacije.

Histološka svojstva hamartoma odgovaraju predominantnom ćelijskom elementu, a to je u najvećem broju slučajeva zrelo hrskavičavo tkivo, a ostale komponente su: fibromiksoidno vezivno tkivo, masno tkivo, koštano tkivo i glatko mišićne ćelije u opadajućem redu nabranjanja.

Hamartomi imaju pre karakteristike benigne neoplazme, nego razvojne abnormalnosti, dok Hodges navodi da čak i inflamacija može igrati ulogu u inicijaciji proliferativnog procesa (3).

CILJ RADA

Cilj rada je utvrđivanje učestalosti pojave hamartoma pluća kao i njihovih morfoloških karakteristika.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje obuhvata 62 slučaja hamartoma u seriji od 54578 analiziranih biopsija koje smo pregledali u Zavodu za patologiju i dijagnostičku citologiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u periodu od 10 godina (1988-1997.).

Svim pacijentima urađena je bronhološka obrada i svi su podvrgnuti torakotomiji uz obaveznu "ex tempore" dijagnostiku materijala i potvrde dijagnoze.

U hirurški odstranjenom materijalu u okviru ispitivanja makroskopskih karakteristika, istražili smo: veličinu, oblik, boju, konzistenciju i ograničenost lezija.

Materijal za histološku analizu (bronhobiopsija, kateter biopsija i hirurški odstranjen materijal) fiksiran je u neutralnom formalinu i kalupljen u parafinu. Rezovi debljine oko 5 mikrona bojeni su hematoksilin-eozinom, a po potrebi i specijalnim

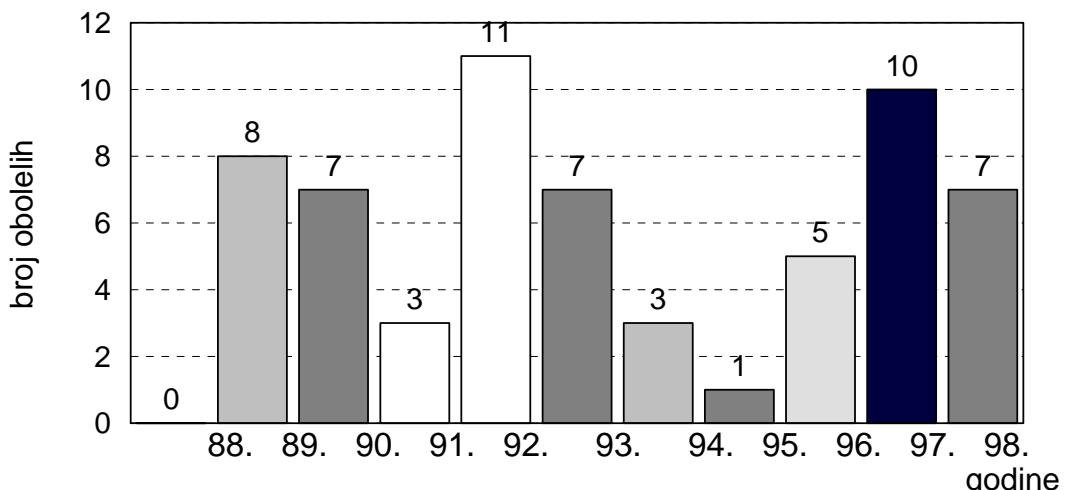
metodama bojenja kao što su Gömöri metoda, Mallory metoda i PAS metoda.

Od materijala uzetog intraoperativno napravljeni su mrzli rezovi bojeni metodom H/E. Na histološkim preparatima analizirali smo celularni sastav, izgled i količinu strome, ograničenost lezije kao i zahvaćenost drugih struktura pluća kao što su bronh, bronhioli i krvni sudovi.

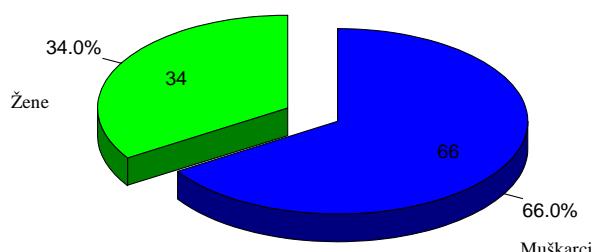
postavljena u šezdeset jednom slučaju. U jednom slučaju miksoидно cističnog hamartoma postavljena je pogrešna "ex tempore" dijagnoza liposarkoma.

Makroskopski: svi su bili jasno ograničeni, inkapsulisani, solitarni okrugli čvorovi, lobularne (malinaste) građe veličine od 0,1 do 4,3 cm (prosečno 1,62 cm).

U 58 slučajeva hamartom je bio lokalizovan u plućnom parenhimu, u 3 slučaju endobronhijalno u desnom bronhu, a u jednom slučaju je zahvatio



Grafikon 1. Učestalost hamartoma po godinama u periodu 1988 - 1997.



Grafikon 2. Distribucija hamartoma po polu.

REZULTATI

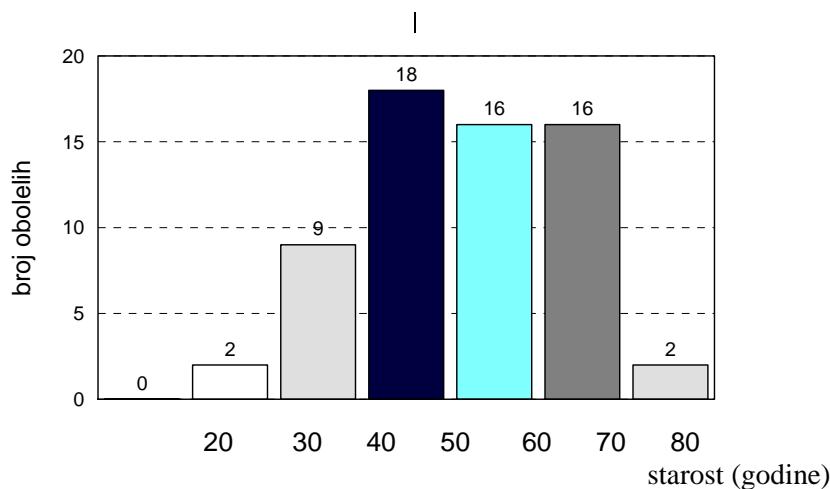
U desetogodišnjem biopsionom materijalu (u periodu od 1988. do 1997. god.) koji je obuhvatio 54578 biopsija, dijagnostičke kriterijume hamartoma zadovoljilo je 62 slučaja što predstavlja svega 0,11% od ukupnog broja (grafikon 1), od kojih je bio 41 muškarac i 21 žena (grafikon 2), prosečne životne dobi 52,7 god., najmlađi 30 a najstariji 77 godina (grafikon 3). Neki od njih su bili asimptomatični dok su drugi kao tegobe navodili kašalj, slabost i bol u grudima.

Preoperativno, iz bronhobiopsičkog materijala, dijagnoza je postavljena u svega osam slučajeva, dok je intraoperativno dijagnoza hamartoma

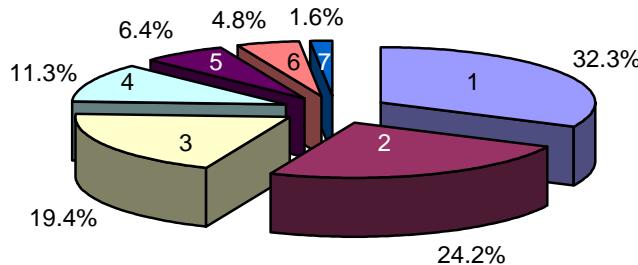
pleuru. Slučaj sa zahvatanjem pleure je odgovarao vaskularnom hamartomu.

Konzistencija opisanih čvorova je bila pretežno čvrsta, što se može i očekivati jer su hamartomi u najvećem broju bili građeni kao hondromatozni hamartomi, boje beličasto-žukaste ponegde sivo-ružičaste što je zavisilo od predominantne tkivne komponente.

Osnovni mikroskopski nalaz je bio mešavina ćelija mezenhimalnog porekla različite zrelosti, u najvećem broju tkiva hrskavice koje pokazuju tipičnu građu. U zreloj hijalinoj hrskavici dominirali su okruglasti hondrociti raspoređeni pojedinačno, obilne bazofilne citoplazme i okruglog ili ovalnog nukleusa sa sitno zrnastim ili



Grafikon 3.



Grafikon br. 4. Distribucija hamartoma po lokalizaciji

- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| 1. DGR desni gornji režanj | 5. DSR desni srednji režanj |
| 2. DDR desni donji režanj | 6. DB desni glavni bronh |
| 3. LGR levi gornji režanj | 7. P pleura |
| 4. LDR levi donji režanj | |

grudvastim hromatinom. Retko se mogla pronaći celularna atipija u smislu nuklearne hiperhromazije ili porast celularnosti.

Hrskavična komponenta je bila okružena sa ostalim mezenhimalnim elementima, kao što su ostrvca masnog i glatkog mišićnog, miksoidnog i vezivnog tkiva. Oko ostrvca hijalne hrskavice nalazile su se razgranate, pukotinaste i cistične tvorevine obložene cilijarnim, necilijarnim ili mukoznim epitelnim ćelijama. U nekoliko slučajeva je bila odsutna hrskavičava komponenta, a dominiralo je masno tkivo, primitivna miksoidna stroma i glatki mišići.

Preoperativno iz bronhobioptičkog materijala dijagnoza hamartoma je postavljena u osam slučajeva endobronhijalne lokalizacije. Citološki dijagnoza hamartoma pluća nije postavljena ni u jednom slučaju. Najveći problem u dijagnostici hamartoma pluća predstavlja njegova periferna

lokalizacija i histološka građa (predominacija hrskavice). Zato je vrlo teško doći do reprezentativnog, tipičnog i citološkog uzorka.

DISKUSIJA

U desetogodišnjem biopsionom materijalu (period od 1988-1997. god.) od pregledanih 54578 biopsija dijagnostičke kriterijume hamartoma je zadovoljilo 62 slučaja što predstavlja 0,11%.

U literaturi se mogu naći studije o hamartomima, a najviše u radovima Albrechta, Liebowa, Batesona, (1,3,4). Carter (1) navodi da učestalost iznosi 0,25% u odnosu na sve tumore pluća i da se 2-3 puta češće javlja u muškaraca nego žena, što i odgovara našim podacima: kod muškaraca hamartom se javlja u četrdeset jednom slučaju (66,1%), a kod žena u dvadeset jednom slučaju (33,9%).

Po Haywardu i sar., Wienbergeru i sar. i dr. hamartomi se ne javljaju na rođenju, ni u ranom detinjstvu već najranije oko devete godine (1). U našem istraživanju najmlađi oboleli je imao 30 godina, a najstariji 70.

Po svim autorima hamartomi su najčešće lokalizovani u plućnom parenhimu i nisu u vezi sa bronhom, dok Hodges navodi da su 15% endobronhijalne (centralne) polipoidne tvorevine (1).

Lokalizacija kod naših ispitanika je bila sledeća: plućni parenhim 58 slučajeva (93,6%), a od toga je u desnom gornjem režnju bilo 20 slučajeva (32,3%), desnom donjem režnju 15 (24,20%), levom gornjem režnju 12 (19,4%), levom donjem režnju 7 slučajeva (11,3%) i srednjem režnju 4 slučaja (6,4%); zatim endobronhijalno-desni bronh 3 slučaja (4,8%) i pleura 1 slučaj (1,6%).

Naši makroskopski nalazi u potpunosti koreliraju sa podacima iz literature (1,2,3,4). Obično su hamartomi bili kuglaste tvorevine, malinaste (lobutirane) građe, pretežno beličaste boje (zbog prisustva hrskavičavog tkiva), ponegde prisutne žućkaste boje (zbog prisustva masnog tkiva). Hodges navodi da se veličina kreće od par milimetara čak i do 30 cm., dok u našem istraživanju prosečna veličina iznosi 1,2 cm, a kreće se od 0,1 cm do 4,3 cm (1).

Histološki izgled tj. celularni sastav i izgled strome takođe se poklapaju sa podacima iz literature (1,2,3,4). Hamartomi su uglavnom bili sastavljeni od hrskavice, a ostale komponente redane po učestalosti uključuju fibromiksoidno vezivno tkivo, masno tkivo, koštano tkivo i glatko mišićno tkivo. Generalno svi su bili dobro ograničeni.

LITERATURA

1. Carter D, Eggleston JC. Tumors of the Lower Respiratory Tract Publ by Armed Forces Inst of Pathology Washington, 1980; 301-7.
2. Kreyberg L, et all. Histological Typing of Lung Tumours, 2-nd ed, Geneva WHO, 1982; pp 20, 31-1.
3. Spencer H. Pathology of the Lung, vol. 2, 4th ed, pp 1012-1020, 1025-1032, 1037-1039. Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sidney, Paris, Frankfurt 1985.
4. Dail DH, Hammar SP. Pulmonary Pathology, Springer, New York 1987; 301 -6.



KLINIČKA ISKUSTVA CITOLOŠKE DIJAGNOSTIKE KARCINOMA BRONHA

CYTOLIC DIAGNOSTICS OF LUNG CANCER: CLINICAL EXPERIENCE

Mirko Stanetić, Slobodan Janković, Krsto Jandrić

Klinika za plućne bolesti, Banjaluka

SAŽETAK

Citološka analiza materijala dobijenog iz respiratornog trakta uvedena je u rutinski rad kliničara pulmologa. Cilj rada je prikazivanje rezultata kliničkog rada u toku 1998. godine. Ispitivanu grupu čine bolesnici koji su liječeni u Klinici za plućne bolesti Banjaluka, zbog sumnje na maligno oboljenje respiratornog trakta. Pozitivnost citološke analize iskašljanog sadržaja je 4,9%. Materijal dobijen kateter aspiracijom u toku fiberbronhoskopije ima daleko veću pozitivnost i iznosi 89,1%. Razlika u tipizaciji tumora između citološke i histološke analize iznosi 18,2%, tako da obezbjeđuje ovoj metodi trajno mjesto u dijagnostici karcinoma bronha. Pozitivnost citološke analize materijala, dobijenog pleuralnom punkcijom iznosi 12,6% i ne pokazuje u potpunosti vrijednost ove metode. Dobijeni su očekivani visoki pozitivni rezultati punkcije limfnog čvora, 81,8%. Vrijednosti citološke analize materijala dobijenog transtorakalnom iglenom punkcijom od 35%, niže su nego kod drugih autora. Praktičnost i definitivnost obezbjeđuju citološkim analizama trajno mjesto u rutinskom dijagnostičkom postupku karcinoma respiratornog trakta.

Ključne riječi: *citologija, sputum, kateter aspirat, transtorakalna punkcija, karcinom bronha*

SUMMARY

A cytologic analysis of the material obtained from the respiratory tract has been introduced as a routine method in pulmonology practice. One-year clinical experience obtained at the Chest Hospital of Banja Luka has been reviewed. The study included he patients suspected for a respiratory tract malignancy admitted at the Hospital. A positive cytologic sputum finding was obtained in 4.9% of the cases. Even 89.1% of the catheter aspiration samples taken in the course of fiberbronchoscopy were positive on a cytologic analysis. The evidenced difference in tumor typing between the cytologic and histologic analysis of 18.2% has ensured a recognized role of the cytologic analysis in lung cancer diagnostics. A positive cytologic finding was obtained in 12.6% of the pleural puncture samples, confirming the relevance of the method. As expected, a high rate of positive cytologic findings was obtained with lymph node biopsy samples (81.8%). Transthoracic fine-needle aspiration samples were cytologically positive in a slightly lower percentage (35%) than reported by other authors. As a reliable and practical method providing a definite diagnosis, the cytologic analysis has been given a prominent place in the routine diagnostic procedure for lung cancer.

Key words: *cytology, sputum, catheter aspiration sample, transthoracic biopsy, lung cancer*

Pneumon, 1999; 37 (1-4): 51-54

*Mr sci. med. Mirko Stanetić, Klinika za plućne bolesti, Banjaluka, Republika Srpska

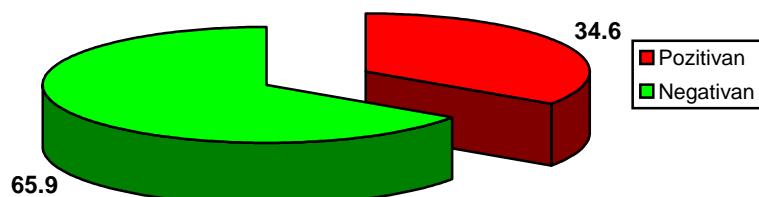
UVOD

U poslednje tri godine, u našoj ustanovi, u rutinski rad pulmologa, uvedena je citološka analiza materijala dobijenog iz respiratornog sistema, nastojeći pri tome da se dobije na "kvalitetu" dijagnostike. Do sada je obrađeno oko 3000 bolesnika.

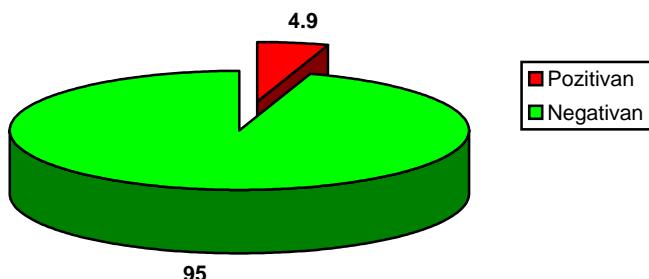
CILJ RADA

U ovom radu želimo prikazati naša iskustva iz citološke dijagnostike u toku 1998. godine.

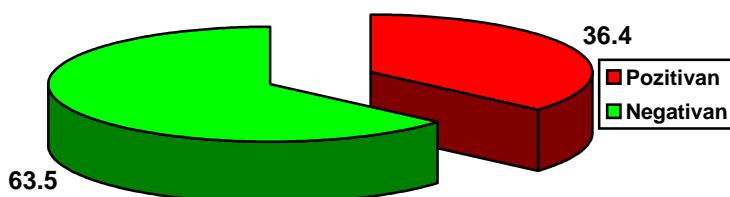
unutar plućnog parenhima. Kod ovih bolesnika je postojala sumnja da se radi o malignom oboljenju respiratornog trakta na osnovu kliničkog toka bolesti i radiološkog nalaza. Analiziran je materijal koji je dobijen iz respiratornog trakta u toku dijagnostičkog postupka. Sav materijal je bojen metodom MGG i analiziran svjetlosnim mikroskopom na standardnim uvećanjima. U slučajevima, kada je to bilo moguće, rezultati citoloških analiza upoređivani su sa histološkim nalazima.



Grafikon 1. Bronhoskopski nalaz



Grafikon 2. Pozitivnost citološke analize sputuma



Grafikon 3. Pozitivnost kateter aspirata u bolesnika sa endoskopskim nalazom

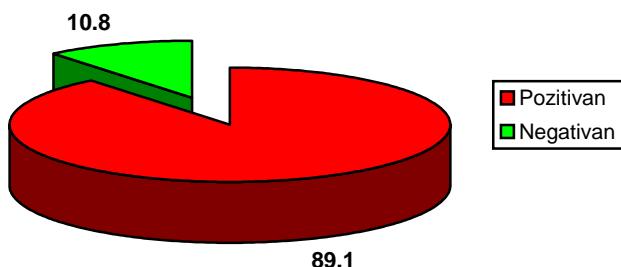
MATERIJAL

Ispitivanu grupu čine bolesnici koji su upućeni u našu ustanovu, zbog infiltrativne promijene

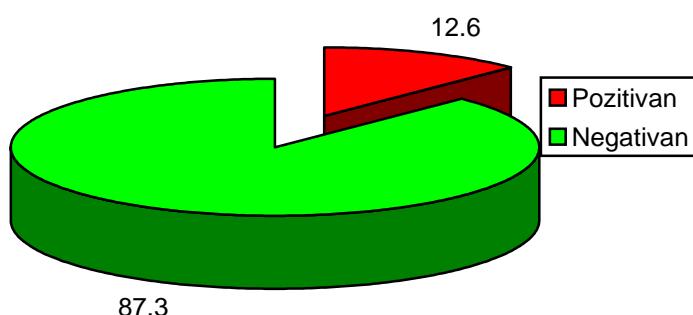
REZULTATI

Poslije kraće pripreme svi bolesnici su bronhoskopirani. U toku ove godine je bronhoskopirano 596 bolesnika. Od toga, u 203

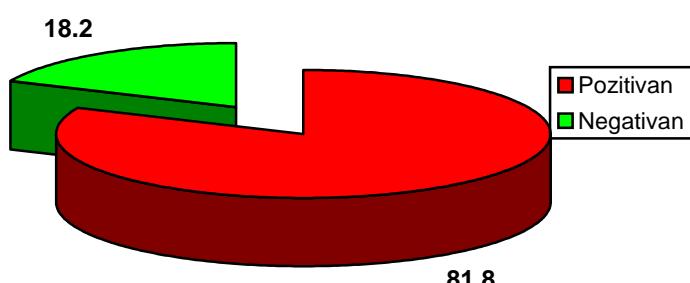
slučaja endoskopski nalaz bio je pozitivan (34,6%), odnosno, govorio je u prilog malignog uzet za citološku analizu. Pozitivan rezultat je dobijen u 181 slučaju (36,4%). Prema



Grafikon 4. Pozitivnost citološke analize kateter aspirata u endoskopskom pozitivnom nalazu



Grafikon 5. Pozitivnost citološke analize pleuralnog punktata



Grafikon 6. Pozitivnost citološke analize punktata limfnog čvora

oboljenja (grafikon 1).

Iskašljani sadržaj je najčešće citološki analiziran materijal. Za citološku analizu je uziman materijal u jutarnjim satima. Svi bolesnici su davali iskašljaj najmanje tri puta. Broj ispitanih bolesnika je 423. U 21 slučaju je citološkom analizom sputuma dobijen pozitivan rezultat (4,9%). Pozitivni rezultati su se odnosili samo na epidermoidni karcinom.

Kod svih bronhoskopiranih bolesnika tankim kateterom, uz aspiraciju, uziman je materijal za citološku analizu. Dobijen je materijal sa promijenjenog mjesto ili tumora, odnosno sa periferije kroz bronh koji je odgovarao radiološkoj lokalizaciji promjene. Uporedno sa uzimanjem materijala za citološku analizu bioptičkim klještima uziman je materijal za histološku dijagnostiku. Ukupno u 496 slučajeva, materijal je

endoskopskom nalazu, pozitivnost kateter aspirata iznosi 89,1.

U 66 slučajeva (36,4%) nije dobijen histološki odgovor, bilo da nije uopšte odgovoreno, bilo da je histološki nalaz upućen u drugu ustanovu, tako da nije upoređivan sa citološkim nalazom. Svi ovi bolesnici su imali pozitivan citološki nalaz kateter aspirata.

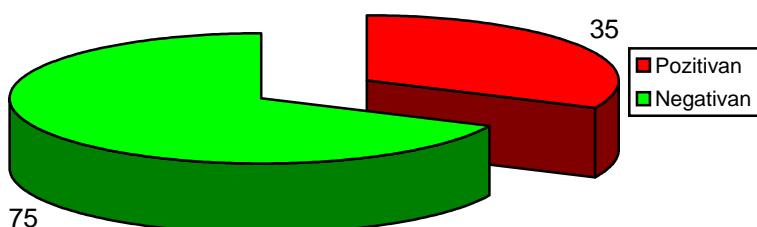
U 115 slučajeva gdje je postojao histološki odgovor, pozitivan citološki nalaz potvrđen u 94 slučaju. To čini 81,7% slučajeva.

Kod 21 bolesnika (18,2%), u grupi gdje je postojao citološki i histološki nalaz, postoji razlika u tipizaciji tipa tumora. Najčešća greška je bila, da je materijal koji je dobijen kateterom, označen kao adenokarcinom, a histološki je odgovoren da se radi o epidermoidnom karcinom.

U toku ove godine kod 111 bolesnika rađena je citološka analiza materijala dobijenog pleuralnom punkcijom. U 14 slučajeva (12,6%) verifikovano je maligno oboljenje respiratornog trakta, i to uglavnom adenokarcinomi. Kod bolesnika sa sumnjom na maligno oboljenje, urađena je

poređiti rezultat sa histološkim, jer nije ni na jedan način uziman materijal za histološku analizu.

U ovom radu nisu prikazani rezultati prema tipovima karcinoma. Detaljnija studija citoloških analiza prema tipu, lokalizaciji i proširenosti patološkog procesa je u toku.



Grafikon 7. Cito loška pozitivnost materijala dobijenog transtorakalnom iglenom aspiracionom punkcijom

punkcija limfnog čvora na vratu. Takvih slučajeva je bilo ukupno 22. Pozitivan citološki nalaz punkcije dobijen je u 18 slučajeva (81,8%).

Kod 29 bolesnika urađena je iglena perkutana biopsija pod kontrolom rendgена. Korištena je tanka igla uz aspiraciju injekcionom špricom. Dobijeni materijal citološki je analiziran. Pozitivan rezultat, odnosno maligno oboljenje, dokazano je u 10 slučajeva (35%).

DISKUSIJA

Svi prikazani rezultati dobijeni su u toku rutinskog kliničkog rada od početka godine do 01. 11. 1998. godine. Analizirani su rezultati citoloških analiza kod bolesnika kojima je indikovana bronhološka obrada. Dobijeni rezultati citološke analize iskašljivanog sadržaja odgovaraju navodima u literaturi.

Visoka pozitivnost citološke analize materijala dobijenog kateterizacijom u toku izvođenja fiberbronhoskopije je i očekivana. Jedan dio dobijenih rezultata nije se mogao uporediti sa histološkim nalazima, jer se u svim slučajevima nije mogao dobiti histološki odgovor na uvid. Neki se tek očekuju iz postoperativnog materijala.

Rezultati citološke analize pleuralnog punktata nisu upoređivani sa histološkom analizom, jer je samo kod nekoliko bolesnika rađena pleuroskopija sa biopsijom. Dobijeni rezultati ne pokazuju prave vrijednosti ove metode, jer je ona u većini slučajeva korištena da se na osnovu predominacije ćelijskih elemenata u sedimentu punktata, usmjeri dijagnostičko-terapeutski postupak.

Niske prikazane vrijednosti citološke analize materijala dobijenog transtorakalnom iglenom punkcijom mogu se djelomično opravdati nedovoljnim iskustvom izvođača, ili se nije radilo o malignom oboljenju uopšte. Nije bilo moguće

Takođe nisu prikazani rezultati citoloških analiza materijala dobijenog punkcijom fleksibilnom iglom, u toku fiberbronhoskopije jer materijal nije uziman iz tehničkih razloga.

ZAKLJUČAK

Dobijeni rezultati citoloških analiza obezbjeđuju citologiji trajno mjesto u rutinskom kliničkom radu. Cijeneći mogućnosti ove metode, njenu jednostavnost izvođenja, definitivnost, možemo očekivati njenu širu primjenu i to na različitim nivoima zdravstvenih ustanova. Pri tome se nikako ne može, niti smije, isključiti histološka dijagnostika. Ove dvije morfološke metode u praksi se dopunjaju.

LITERATURA

1. Koss L G. Cancer of the lung. In: Diagnostic cytology and histopathologic bases, 3rd, Philadelphia, Lippincott, 1972, pp 607-686
2. Takahashi M. Respiratory tract. In: Color atlas of cancer cytology, 2nd Ed Tokyo, Igaku shoin, 1981, pp 267-284
3. Eri Ž. Patologija respiratornog sistema, Novi Sad, Forum, 1996.
4. Eri Ž, Cvejin B. Transthoracis fine needle lung aspirates providing a final diagnosis yes or no? Archiw of Oncology, 1996;4(4)pp 193-194
5. Cardoso P. Atlas of clinical cytology, 1975.
6. Johnston W. Positive rate for sputum cytology, Acta cytologica, 1983;27:704-705.



GLUKOKORTIKOIDNI RECEPTOR - GRAĐA, SINTEZA I NAJVAŽNIJE FUNKCIJE U KONTROLI INTRAĆELIJSKIH MOLEKULARNIH MEHANIZAMA

GLUCOCORTICOID RECEPTOR - STRUCTURE, SYNTHESIS AND BASIC FUNCTIONS IN THE CONTROL OF INTRACELLULAR MOLECULAR MECHANISMS

Branko Miličević, Branislav Đurić

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Ključna supstanca preko koje kortikosteroidi ostvaruju svoje dejstvo je glukokortikoidni receptor. Praktično sva do sada poznata dejstva kortikosteroida ostvaruju se preko glukokortikoidnog receptora upoznavajući njegovu gradu, puteve sinteze i funkcije. Istovremeno se upotpunjavaju i znanja o drugim intraćelijskim mehanizmima i funkcijama mnogih drugih molekula, agonistički ili antagonistički, povezanih sa dejstvom kortikosteroida. U radu je dat pregled najnovijih saznanja o građi, sintezi, funkcijama i sadejstvu sa drugim intraćelijskim molekulima, posebno sa aktivatornim proteinom-1 (AP-1), nuklearfaktorom κB (Nf-κB) i intercelularnim adhezivnim molekulom-1 (ICAM-1). Takođe je kao poseban dodatak, dat pregled i biološki značaj (43) citokina koji učestvuju u zapaljenskoj reakciji i imunoodgovoru pomagačima, jer sa najvećim brojem njih glukokortikoidni receptor stupa u mnogobrojne reakcije.

SKRAĆENICE: Ly-limfociti, Mo-monociti, Eoz.-eozinofili, Tr-trombociti, NK ćelija-Natural killer ćelije ("prirodne" ćelije ubice), KS - korikosteridi, GR - glukokortikoidni receptor

Ključne reči: *glukokortikoidni receptor, kortikosteroidi, citokini aktivatorni protein -1 (AP-1), nuklearfaktor κB (NF-κB) i intercelularni adhezivni molekul-1 (ICAM-1).*

SUMMARY

The glucocorticoid receptor represents a crucial mediating substance for corticosteroids to realize their activity. Practically all corticosteroids activities known so far are realized via this receptor, so its structure, synthesis and function have been intensively investigated. More knowledge has been concurrently gained about other intracellular mechanisms and the function of some other molecules (agonists or antagonists) related to the activity of corticosteroids. The paper brings a review of the latest achievements on this receptor, regarding its structure, synthesis, functions and co-activity with other intracellular molecules, in particular the activating protein-1 (AP-1), nuclear factor KB (Nf-κB) and intercellular adhesive molecule-1 (ICAM-1). Since the glucocorticoid receptor is involved in numerous reactions with cytokines, the latter have been additionally reviewed and their biological relevance discussed (43) in the paper as well.

Key words: *glucocorticoid receptor, corticosteroids, cytokines, activating protein-1 (AP-1), nuclear factor κB (NF-κB), intercellular adhesive molecule-1 (ICAM).*

Pneumon, 1999; 37 (1-4):55-68

Prim. dr Branko Miličević, Zavod kliničke fiziologije disanja - spirometrija, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

Iako je većina hormona pronađena u prvoj polovini ovog veka, mnogi molekularni mehanizmi prenošenja signala u ćeliji razjašnjeni su tek poslednjih 10-20 godina, a mnogi su još uvek neotkriveni.

Razumevanje mehanizama prenošenja signala u ćeliji, njihovo regulisanje i međusobni odnosi predstavlja jednu od najsloženijih oblasti biologije ćelije. Otkrićem cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP) tzv. drugog glasnika (Sutherland 1959.g.) postalo je jasno da mnogi hormoni deluju preko receptora plazmatske membrane tako što aktiviraju adenilat-ciklazu, enzim koji sintetiše cAMP. Ovaj nukleotid aktivira seriju protein-kinaza koje vrše fosforilaciju mnogih enzima i time ih aktiviraju. Nedavno je nađeno da između receptora i adenilat-ciklaze postoje posrednici, G proteini koji bitno utiču na kontrolu transmisije signala. Pored cAMP i koncentracija Ca-jona, takođe, igra značajnu ulogu u prenosu signala u ćeliji - koncentracija Ca-jona u pojedinim celularnim kompartmanima strogo je regulisana, najviše pod uticajem G-proteina. G-proteini aktiviraju fosfolipazu C, koja oslobađa inozitol-trifosfat i diacilglicerol, koji preko jona Ca aktiviraju drugu seriju tzv. protein-kinaza C i vrše fosforilaciju drugih enzima.

Transmisija signala povezuje se sa aktivacijom gena, posebno tzv. proto-onkogena od kojih neki kontrolišu sintezu G-proteina, faktora rasta, receptora faktora rasta ili transkripcionih faktora koji aktiviraju transkripciju gena.

Do sada je najviše proučavano dejstvo steroidnih hormona, posebno kortikosteroida, koji deluju preko genregulativnih proteina vezujući se za regulatorne sekvene DNA (1).

Mnogi mehanizmi dejstva kortikosteroida (KS) još uvek nisu dovoljno poznati. Njihovo dejstvo je višestruko, a uticaj na različite tipove ćelija nije isti. Procenjuje se da KS direktno regulišu rad 10-100 različitih gena u ćeliji (zavisno od tipa ćelije), ali u sadejstvu sa drugim transkripcionim faktorima indirektno utiču na još veći broj gena. Ključna supstanca preko koje kortikosteroidi (KS) ostvaruju svoje dejstvo je glukokortikoidni receptor (GR).

Naime, ulazeći u ćeliju KS se veže za glukokortikoidni receptor (GR) i aktivise ga; tako aktivisani kompleks se prebacuje u jedro, gde se vezuje za DNK i pokreće transkripciju specifičnih gena. Praktično sva do sada poznata dejstva KS ostvaruju se preko GR-a (2,3).

Upoznajući njegovu gradu, puteve sinteze i funkcije, istovremeno se upotpunjaju i znanja o drugim intraćelijskim mehanizmima i funkcijama mnogih drugih molekula, agonistički ili antagonistički, povezanih sa dejstvom

kortikosteroida.

Prema podacima iz literature, stekli smo utisak da je glukokortikoidni receptor najvažnija reč u rečniku intraćelijskog molekularnog govora kortikosteroida. Otuda i potreba da se najnovija saznanja o molekularnom govoru KS-a predstave kroz prikaz o GR-u: njegovoj građi, sintezi, funkciji, sadejstvu sa drugim intraćelijskim molekulima i krajnjim efektima njihovog međusobnog dejstva.

Građa glukokortikidnog receptora

Glukokortikoidni receptor (GR) čini lanac od 777 aminokiselina. Pripada rodu DNK-vezujućih proteina (liganda), kome pored receptora za KS pripadaju i (nesteroidni) receptori za tireoidni hormon, retinoična kiselina i vitamin D₃. Kao i svi pripadnici ovog roda, GR ima 3 glavna područja:

1. N-terminalno područje - preko ovog područja GR ostvaruje najveći broj transaktivirajućih funkcija, najviše sa acidičnog kraja nazvanog Teta-1 i to dela koji nosi naziv rezidualno jezgro-41 (41-residue "core"). Na ovom području se nalaze i mesta za fosforilaciju. Zbog svoje osobine da daje antigenske epitope za proizvodnju anti-receptorskog antitela naziva se i "imunogensko područje."

2. DNK vezujuće područje (DBD) sa prastim strukturama izgrađenim od atoma cinka (Zn) koje omogućavaju visoki afinitet vezivanja na odgovarajuće delove DNK nazvane GREs ("glucocorticoide response element") - preko ovog područja GR se vezuje za DNK.

Područja 2. i 3. su odvojena tzv. "hinge" regionima (hinge=šarka).

3. C-terminalno područje (HBD): hormon- ili ligand-vezujuće područje - pored vezivanja hormona (kortikosteroida), za ovo područje se vezuje hsp90 (*heat shock protein 90*), tu se nalaze i dva mesta za lokalizaciju signala iz jedra, a i dimerizacija GR-a se vrši preko ovog područja (3,4,5).

Modularna organizacija GR-a omogućava da pojedine specijalizovane funkcije GR-a mogu da funkcionišu i samostalno u odnosu na svoju okolinu. Među najaktivnijim predelima (područjima) je ono za vezivanje s DNK (ligand-vezujuće, transaktivaciono, tzv. lokalizator signala za jedra nuclear localisaton signal) i sekvene koje učestvuju u dimerizaciji. Nedavno je postalo jasno da ovi jedarni receptori ne grade samo dimere između sebe (ili između jednog posebnog člana subfrakcije -RXR), već mogu da reaguju i sa drugim faktorima, od kojih neki identifikovani i ne pripadaju ovoj familiji, npr. proteini koji formiraju aktivirajući protein-1 (AP-1) kompleks (2,6).

Mehanizmi negativne autoregulacije GR-a pod dejstvom KS

Postoji samo jedan promotor za ljudski gen za GR, pa je stvoreni GR identičan u svim ćelijama organizma. Takođe, postoji direktna korelacija između koncentracije GR u ćeliji i ćelijske osetljivosti na KS. Još 1981. g. nađen je pad koncentracije GR-a za 65-70% nakon izlaganja deksametazonu, a slični rezultati su dobijeni i kod

je otkriti:(4)

- kako deluje promotor za GR u smanjenju sinteze GR,
- kako se GR veže za "svoje" gene na DNK, tako da aktivira sekvene važne za smanjenu sintezu GR,
- odnosno, kakvi odnosi vladaju između vezivanja GR za UTR regione i kakva je tačna uloga drugog glasnika i drugih alternativnih mehanizama regulacije sinteze GR.

Tabela 1. Faktori koji utiču na ekspresiju GR-a

Faktor	Efekat
cAMP	povećanje broja mesta za vezivanje na receptorima povećanje nivoa receptorskog proteina povećanje nivoa mRNA (za GR)
cAMP + PGE2	povećanje broja receptora
Forbol estri, 5-HT	povećanje nivoa mRNA (za GR)
DHEA	sniženje broja mesta za vezivanje na receptorima
Retinoična kis.	povećanje nivoa mRNA (za GR) povećanje broja receptora

cAMP= ciklični adenozin-monofosfat; PGE2 = prostaglandin E2;

5-HT= 5-hidroksi-triptamin = serotonin; DHEA= dehidroepiandrosteron

stresom izazvanog lučenja kortizola (oko 60%). Smanjenje koncentracije GR-a je u ovom slučaju fiziološki, negativni povratni ("feed-back") mehanizam koji štiti ćelije od dejstva kontinuiranog signala koji osloboda ligand (kompleks GR-KS), odnosno reverzibilni proces adaptacije. Proces je vrlo složen, u njemu učestvuju transkripcioni, postranskripcioni i posttranslacioni mehanizmi (na koje KS imaju direktni ili indirektni uticaj) (4).

Pad sinteze gena za GR je nezavisan od sinteze proteina, odnosno ne zahteva aktivaciju posebnog gena čiji bi proteinski produkt kočio sintezu mRNA za GR, što znači da najverovatnije postoji nekoliko nivoa u biosintezi GR-a, a od samog tipa ćelije može da zavisi nivo na koji KS najviše deluju. Uloga pokretača GR u autoregulaciji sinteze receptora još uvek je nejasna. Objavljeno je da region na 280-tom paru baza GR-a, 5'-netranslatirani region (UTR) nosi signale koji učestvuju u regulaciji sinteze GR (vrše represiju pokretača za gen za GR) (5).

Specifični medijatori zapaljenja, IL-2, IL-4, smanjuju afinitet vezivanja GR za KS (izgleda da ne utiču na nivo GR). Takođe, mogu da postoje interindividualne razlike u senzitivnosti na KS koje mogu biti udružene s individualnim razlikama u bazalnoj koncentraciji GR i sposobnošću hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine da se prilagodi različitim koncentracijama KS.

Na kraju, nađeni su, ali ne i objašnjeni slučajevi pozitivne autoregulacije, tj. povećane sinteze GR-a nakon terapije kortikosteroidima (najverovatnije je povećan obim transkripcije gena za GR). Da bi se otkrio tačan mehanizam autoregulacije neophodno

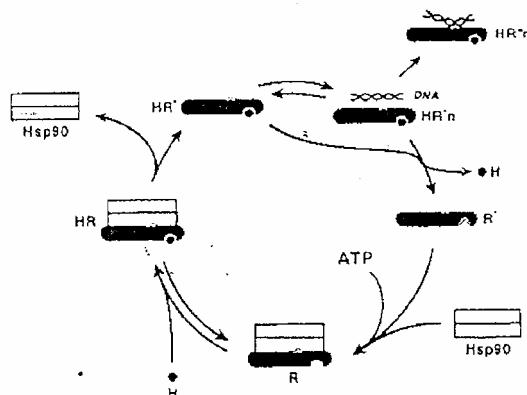
Regulacija veličine odgovora GR-a

S obzirom na to da dejstvo KS nije podjednako u svim ćelijama organizma, (čak i pri približno istim nivoima GR-a u ćeliji), a da se sva do sada poznata dejstva KS ostvaruju preko GR (ili u sadejstvu sa njim), intenzivno se traga za činiocima koji uslovjavaju različit odgovor GR na KS u pojedinačnim ćelijama. Ranija istraživanja već su dala odgovor da osim negativne autoregulacije pod dejstvom KS-a, na broj receptora u ćeliji utiče i deo razvojnog ciklusa u kome se ćelija nalazi, stanje razvijenosti, struktura (ostalih) receptora, kao i veliki broj bioloških faktora, npr. nivo cAMP (4). Brojna istraživanja novijeg datuma donela su mnoga nova saznanja, ali bez uvida u celokupni proces. Od hipoteza koje su u novije vreme najviše u opticanju, izdvajamo:

- kortikosteroidi indukuju GR vezujući se za njega uvek istim afinitetom, tako da je varijacija u senzitivnosti na steroide u različitim ciljnim tkivima rezultat drugih faktora koji menjaju funkciju GR-a, a to je najverovatnije mreža specifičnih gena u ciljnoj ćeliji;
- kompleksne interakcije između GR i drugih transkripcionih faktora dovode do različitog odgovora GR-a na aktivaciju kortikosteroidima (aktivacija se najverovatnije vrši preko cis-elemenata, protein-protein interakcije, ili kombinacijom obe)
- na ekspresiju GR utiču i sekundarni mesendžeri (glasnici) koje aktiviraju različiti receptori na površini ćelije: cAMP, diacilglicerol, inositol-1,4,5-trifosfat i Ca-joni;

- osim direktnog dejstva cAMP-a na GR, indukcija cAMP vezujućih proteina i ukrštene reakcije između različitih hormonalnih puteva, takođe, utiču na koncentraciju GR (2,7);
- kloniranjem GR-a nađena su dva izomera (izoforme), GR α i GR β , koji se razlikuju samo po smeru savijanja (uvrтанja) pojedinih delova molekule. Funkcionalno, GR α može sam da se veže za steroid i tako izgradi ligand koji je u stanju da samostalno izvrši transaktivaciju na DNK-u, dok GR β to ne može. U slučaju da su oba izomera prisutna u ćeliji, izoforma GR β inhibiše delovanje GR α . Međutim, navedene funkcionalne razlike ovih izoformi još su nedovoljno proučene, tako da njihovo dejstvo na promenu "ponašanja" tek treba da se izuči (5);
- za razliku od humane vrste, kod miševa su nadena tri različita pokretača za gen sinteze GR, pa je moguće da i kod čoveka postoje za sada neidentifikovani pokretački regioni koji svojim dejstvom utiču na osetljivost GR na KS;
- do sada su definisana tri različita segmenta na predelu za vezivanje steroida: Met-604, Cys-731 i Cys-631. Veći broj mutacija potpuno onemogućuje vezivanje steroida za GR, uglavnom sprečavajući uklapanje hormona. Delecija 4-tog para baza na 5'-intron-ekson vezujućem mestu eksona 6 u genu za GR dovodi do pada broja sintetisanih molekula GR-a, što se klinički manifestuje kao generalizovana nasledna rezistencija na KS - GIGR. Još nisu poznati najniži nivoi ekspresije GR-a potrebne da aktivisu ili inhibišu specifične gene za regulaciju GR-a (6).

Praktično, sve navedene hipoteze eksperimentalno su dokazane, što ukazuje na mogućnost da su sve navedene hipoteze u određenim uslovima tačne. Za sada ostaje nejasno, koji su odlučujući unutarćelijski faktori koji deluju, pojačavaju ili smanjuju odgovor GR-a na KS-e.



Slika 1. Aktivacija i kruženje GR u ćeliji nakon spajanja sa hormonom

Kruženje glukokortikoidnog receptora i hormona u ćeliji

U neaktivnom (nevezanom) obliku GR se nalazi u citoplazmi ćelije kao oligomer sastavljen iz više monomera nekovalentno vezan za dimer hsp90 (90 kDa *heat shock protein*), p59, hsp56 i često hsp70 kao i za druge proteine.

Ulazeći u ćeliju, kortikosteroid (KS=H) se vezuje za receptor (GR=R) i započinje sled događaja koji u fiziološkim uslovima izgleda ovako (slika 1.):

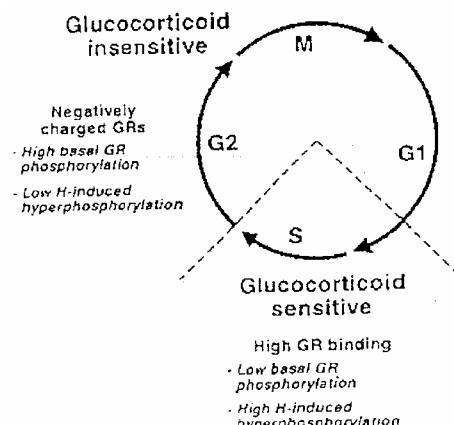
- stvara se oligomerni kompleks hormon-receptor (H-R) iz kojeg se zatim brzo stvaraju monomeri aktivisanog kompleksa H-R';
- odvajaju se hsp90 i ostali proteini iz oligomerne strukture - nastaje aktivni oblik HR';
- HR' gubi sposobnost za ponovnim vezivanjem novog hormona nakon odvajanja vezanog hormona (ukazuje na važnu ulogu hsp90 u održavanju hormon-vezujuće konformacije);
- Aktivirani kompleksi HR' putuju citosolom do jedra, reverzibilno se vezuju za njega i grade nukleusno-vezane aktivirane komplekse (HR'n = *nuclear-bound form*). Ekvilibrijum se postiže za oko 10 min;
- HR' se vezuje na specifično mesto za vezivanje na DNK - GREs ("glucocorticoide responce element") i izaziva transkripciju ili represiju specifičnih gena. Danas se smatra da ukoliko se GR u potpunosti veže za DNK, dolazi do pokretanja transkripcije i to mesto se označava pGREs, dok nekompletno vezivanje za DNK dovodi do represije transkripcije i takvo mesto vezivanja se označava nGREs.

Kad se H odvoji od HR' ili od HR'n GR postaje kratkoživeći nevezani oblik R' koji ne može da veže H.

Ciklus se završava kada se R' pomoću ATP-zavisne reakcije fosforiliše i regeneriše, odnosno veže za hsp90 i druge proteine i ponovo nastaje nevezani oligomerni receptor R za koji H može ponovo da se veže. Koliko dugo da je H prisutan, ciklus se ponavlja. Ukoliko se nivo ATP u ćeliji snizi, GR se odvaja od hsp90, a kada se nivo ATP povisi, receptor se ponovo regeneriše.

GR se fosforilišu kao i ostali receptori roda DNK-vezujućih proteina, a podležu i dodatnoj, hormonski indukovanoj hiperfosforilaciji. Do sada je identifikovano 7 stalnih uz jedno privremeno mesto, a sva su na N-terminalnom području, i sve su aminokiseline serini, osim jednog treonina. Pod uticajem hormona nastaje hiperfosforilacija svakog pojedinačnog mesta različitog stepena. Primarni supstrat za hiperfosforilaciju je HR'. Kad se hormon razdvoji većina receptora se reciklira i reutilizuje u hiperfosforilaciono stanje sve dok je u

kontaktu sa hormonom. Kad nivo H padne, nevezani receptori R se vrate na bazalni nivo fosforilacije.



Slika 2 Na kraju G₁ i tokom cele S faze razvojnog ciklusa ćelija je mnogo osetljivija na dejstvo KS nego u drugim razvojnim fazama

Da bi fosforilacija bila efektivna, glukokortikoidi moraju biti prisutni u kasnoj G₁ i S-fazi života ćelije (slika 2) (3,8).

SADEJSTVO SA DRUGIM INTRAĆELIJSKIM MOLEKULIMA

Interferencija transkripcije

Nedavno je otkriveno da GR utiče na transkripciju ne samo preko GREs, već i preko sadejstva sa drugim transkripcionim faktorima (CREB, AP-1, NF-κB) čiju aktivnost regulišu drugi vanćelijski signali, koji se primaju preko drugih receptora na površini ćelije. To omogućava međuzavisno dejstvo između KS i polipeptidnih hormona i citokina. Ova ukrštena zavisnost je, izgleda, najvažniji faktor za održavanje ćelijske homeostaze i omogućava najfiniju regulaciju mnogih fizioloških procesa (diferencijacija, ćelijska proliferacija, zapaljenjski i imuni odgovor).

Na taj način GR utiče i na ekspresiju gena za koje su "odgovorni" drugi transkripcioni faktori - u najvećem broju slučajeva interferencija GR-a sa nekim transkripcionim faktorom dovodi do represije gena. Represija pomoću interferencije transkripcije nastaje interakcijom transkripcionog inicijalnog kompleksa (TIC) sa drugim transkripcionim faktorom. Ova interferencija može da izazove kompeticiju za vezivanje na odgovarajući medijator, fenomen nazvan "squelching" (squelch, eng. = smrviti; samogašenje).

Iako receptori jedra mogu da interferiraju pomoću transkripcione aktivacije sa više transkripcionih faktora: Oct-1, CREB, bHLH proteinima, interferencija sa AP-1 i NF-κB je najbolje upoznata i najvažnija je za

imunosupresivni efekat KS pa će im u daljem tekstu biti posvećena posebna pažnja. Takođe će posebno biti opisana interakcija GR-a sa intercelularnom adhezivnom molekulom-1 (ICAM-1), zbog važnosti koju ova molekula ima u zapaljenjskim reakcijama pokretanjem interreakcija ćelija-ćelija i ćelija-matriks (8).

Interferencija KS-a SA AP-1

AP-1 (*activating protein-1*) je sekvencialno specifičan transkripcioni aktivator sastavljen od delova koji su članovi *jun* i *fos* familije onkogena. Ovi proteini, koji pripadaju bZIP grupi DNK-gradičnih proteina međusobno se udružuju i formiraju različite homo- i heterodimere.

Od mnogobrojnih funkcija AP-1, prvo je identifikovana regulacija za ljudski gen metalotionein IIA: AP-1 posreduje u indukciji ovog gena pomoću forbol-estar-tumorskog promotora (TPA). Zbog toga je AP-1 prvobitno nazvan TRE ("TPA response element"). Nakon ovih otkrića, uočeno je da AP-1 mogu da indukuju i druga jedinjenja i faktori: faktor rasta, citokini, aktivatori T-ćelija, neurotransmitteri UV radijacija.

Neki od gena koji učestvuju u ovim reakcijama sadrže enzime metaloproteinaze (npr. stromelizin i kolagenaze i mnogi citokini, kao npr. IL-2). Ekspresija metaloproteinaza je uzrok tkivne destrukcije u reumatskom artritisu i drugim autoimunim bolestima, dok je ekspresija citokina i njihovih receptora (npr. IL-2 receptora) osnov za pokretanje i održavanje imunog inflamatornog procesa. KS vezani za GR. I neki drugi jedarni receptori interferiraju sa transkripcionom aktivnošću AP-1 što je najbolje izučeno sa upravo navedenom kolagenazom, stromelizinom i promotorima gena za IL-2. Kolagenaza (*collagenase*) i stromelizin (*stromelysin*) su metaloproteinaze koje mogu da razlože kolagen, fibronektin i druge struktuirne komponente vezivnog tkiva i bazalne lame. Poremećajem njihove ekspresije u makrofagima i sinoviocitima je u osnovi destrukcije hrskavice i kostiju u reumatskom artritisu i drugim autoimunim bolestima. KS ne dozvoljavaju ekspresiju kolagenaze i stromelizina što je glavno dejstvo u njihovoj antiartritičnoj aktivnosti. Transfekcionalne studije su pokazale da KS vrše represiju (deregulaciju ekspresije) gena odgovornih za sintezu AP-1 kao ligand-zavisnu reakciju uz funkcionalno očuvano područje na DNK-u za vezivanje, iako se proces ne odigrava direktnim vezivanjem aktivisanih kompleksa HR' na GREs. Osim ovog efekta KS-a, studije *in vitro* pokazuju da mešanjem c-fos i c-jun proteina sa GR nastaje međusobna inhibicija vezivanja za DNK (slika 3) dok *in vivo* taj efekat nije zabeležen. Pretpostavlja se da ova razlika nastaje zbog interferencije

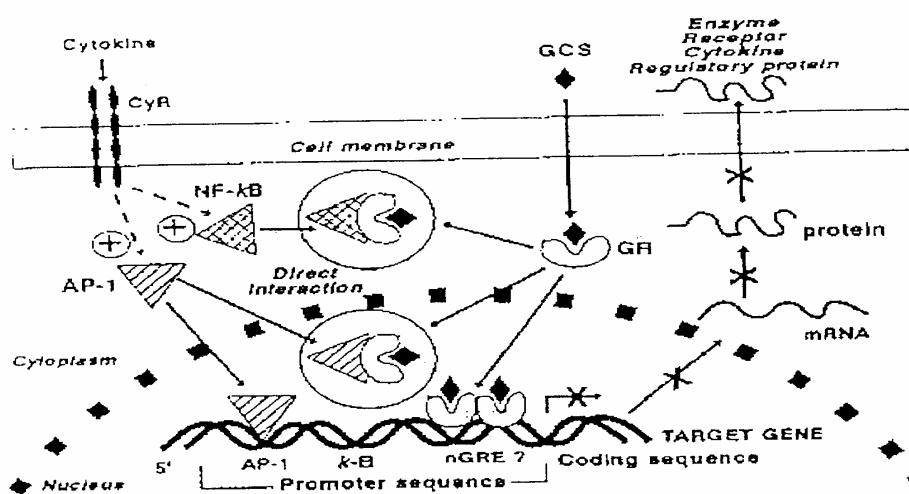
transkripcije između AP-1 i GR-a.

Još uvek nije jasno da li GR sprečava spajanje AP-1 sa TIC-om (transkripcionim inicijalnim kompleksom), ili se GR i AP-1 "bore" oko istog kofaktora potrebnog za njihovu efikasnu transkripciju. Zabeležena je i direktna međuzavisnost GR-a i komponenti AP-1 na intraćelijski nivo ovih molekula: ukoliko se povišuju koncentracije intracelularnih nivoa c-jun ili c-fos komponenti, povećava se i količina AP-1, a aktivacija gena odgovornih za stvaranje GR-a se smanjuje. Ova (međusobna) represija ne zavisi od direktnog vezivanja AP-1 za ciljni promotor (4,8).

Interferencija KS-a SA NF-κB

NF-κB je prvo bio identifikovan kao tkivno-specifični transkripcioni faktor uključen u

zapaljenja: TNF- α , *lipopolysaccharide* - LPS, TPA, IL-1...) I κ B α i I κ B β brzo se fosforilišu i proteinoliziraju, a kao rezultat oslobođaju se NF-κB dimeri omogućavajući transkripcionom faktoru da ih translocira do jedra, veže za DNK i pokrene transkripciju ciljnih gena. NF-κB aktivira široku paletu imunoregulatornih gena, među kojima i one za IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF, zatim IL-2 receptor, intercelularni adhezivni molekul-1 (ICAM-1), hemovezujući protein-1 (MCP-1), RANTES, i E-selektin. KS inhibišu sintezu svih navedenih gena. Sinteza I κ B α je transkripcionalno regulisana preko NF-κB - nakon aktivacije NF-κB pokreće se sinteza I κ B α , što vodi prekidu aktivacije NF-κB.



Slika 3. Direktnom interakcijom između AP-1 i Gr-a dolazi do međusobne represije njihovog dejstva

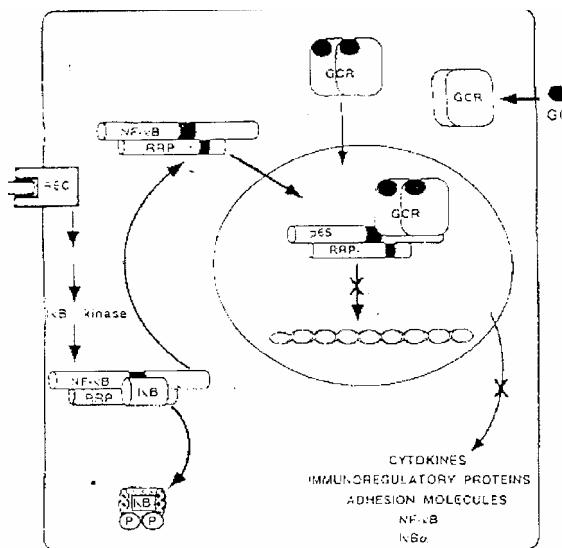
aktivaciju gena za transkripciju lakog lanca kapa (κ) imunoglobulina u zrelim B-Ly. Uskoro se pokazalo da NF-κB ima u svim ćelijama i to je proteinski dimerični kompleks čije subjedinice mogu biti bilo koja od porodice proteina: NFKB1 (p50), NFKB2 (p52), RelA (p65), v-re1, Rel, RelB ili RelAΔ (p65Δ). Ovi proteini dele široku homolognu sekvencu na oko 300 AK N-terminalnih regiona, koji sadrži i područja za dimerizaciju i područja za vezivanje DNK. NF-κB proteini regulišu transkripciju različitih ciljnih gena preko κB mesta receptora lociranih u njihovim pokretačkim i/ili umnožavajućim elementima. Receptori za κB identifikovani su u velikom broju ciljnih gena, a većina su citokini (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 i TNF- α) ili citokinski receptori (IL-2 receptor α lanac).

NF-κB je deo porodice Rel protoonkoproteina, i za razliku od AP-1 koji "pripada" jedru, NF-κB ostaje u citoplazmi nestimulisane ćelije kompleksno vezan za inhibitorne proteine I κ B α i I κ B β . Kad se ćelija stimuliše (npr. medijatorima

GR mutanti čija je funkcija umanjena vezivanjem za neki ligand, ili za DNK i dalje interferuju sa aktivnošću NF-κB (u kotransfekcionim eksperimentima), što ukazuje da transaktivacija pomoću GR nema uticaja na negativnu regulaciju NF-κB aktivnosti. Međutim, GR mutanti koji su se vezali za GRE područje i nisu izvršili represiju aktivnosti AP-1, takođe ne mogu negativno da interferiraju sa vezivanjem p65 za DNK i transaktivacijom. To ukazuje na sličnost mehanizma GR represije NF-κB i AP-1 aktivnosti. Međutim, ostali jedarni receptori za retinoidnu kiselinu, tireoidne hormone ili estrogen, takođe interferiraju sa aktivnošću AP-1, ali ne utiču na aktivnost NF-κB. Zbog toga izgleda da se mehanizam interferencije sa aktivnošću NF-κB nešto razlikuje od onog kojim GR interferira sa aktivnošću AP-1. Nalazi *in vitro* da je sposobnost stvaranja kompleksa sa GR svojstvo samo p65 subjedinice NF-κB, ukazuju da kompleksi NF-κB koji ne sadrže p65 mogu biti rezistentni na represiju od strane GR-a (takvi kompleksi postoje

u nekim tipovima limfoidnih ćelija).

Međutim, do sada nisu nađene KS-rezistentne forme NF-κB *in vivo*. Čak i ogledi sa *Dexamethasonom* (*Dex*), sintetskim kortikosteroidom, dokazuju *in vivo* inhibiciju stvaranja heterodimeričnih p65:p50 i homodimeričnih p50:p50 kompleksa NF-κB.



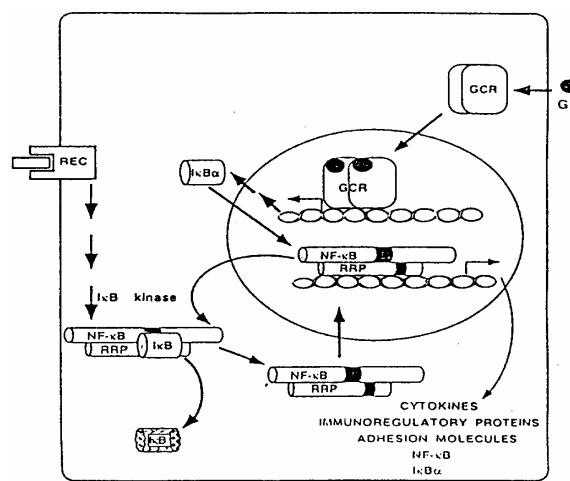
Slika 4 Ekstracelularnom aktivacijom IκB-kinaze, fosforiliše se (i deaktivira) IκB što "oslobađa" NF-κB da u kompleksu sa RRP (Rel-protein) uđe u jedro i aktivira ciljne gene. Međutim, kada je u jedru istovremeno i aktivisani kompleks GR-Ks (HR) dolazi do njegovog vezivanja za p65 jedinicu NF-κB-a i blokirajući dejstvo NF-κB-a

Za inhibiciju aktivnosti NF-κB potrebna je ekspresija funkcionalnog GR-a (dokazana i *in vivo*). Nakon 30 min. od iniciranja *Dex* miševima blokira se indukcija vezivanja NF-κB za DNK, što ukazuje da je blokada dejstva nastala stvaranjem novog, labilnog proteina i sintezom RNK. Imunofluorescentne analize pokazuju da je davanje *Dex* kod ćelija stimulisanih s TNF-α dovodi do translokacije aktiviranog NF-κB kompleksa iz jedra u citoplazmu, dok GR ostaje u jedru. U prilog ovim zaključcima su nalazi drugih autora da u aktiviranim ćelijama novosintetizovani IκBα ulazi u nukleus, izazivajući pomak distribucije p65 iz jedra u citoplazmu.

Međutim, ovi nalazi ne podržavaju model koji objašnjava inhibiciju aktivnosti NF-κB pomoću KS direktnom interakcijom između GR-a i p65, jer u tom slučaju vezani GR bi morao da izade iz jedra sa p65. Ne izgleda verovatno da bi GR mogao da odvoji (sekvestrira) većinu NF-κB kompleksa ili limitirajuće kofaktore preko kojih NF-κB aktivira gene, dok bi inhibicija NF-κB-zavisne transaktivacije preko GR-a mogla biti zaustavljena dodatkom p65 (u suvišku). Ovi nalazi ukazuju na mnogo jednostavniji mehanizam inhibicije

aktivnosti NF-κB pomoću KS (slika 4).

Nakon vezivanja za KS GR stiče sposobnost da aktivira gen za sintezu IκBα, što povećava sintezu IκBα u ćeliji. Pošto se (su)višak IκBα koji nije u kompleksu sa NF-κB brzo razgrađuje, nivoi IκBα u ćelijama koje su tretirane *Dex*-om nisu mnogo veći od onih u netretiranim ćelijama. Iako se nivo



Slika 5 HR' kompleks osim direktnog blokiranja dejstva NF-κB (prikazano na slici 4) istovremeno stimuliše i sintezu gena za IκBα, što povećava sintezu IκB koji onda ulazi u jedro, vezuje se za NF-κB i "odvodi" ga nazad u citoplazmu i tako dodatno sprečava dejstvo NF-κB

IκBα mRNA povećava za 5-7 puta u ćelija stimulisanim sa medijatorima zapaljenja (inflamacije) koje su takođe tretirane sa KS, nivoi IκBα mRNA su 3-4 puta viši nego u stimulisanim ćelijama koje nisu bile izložene dejству KS. Ključnu stvar čini potreba za sintezom kritične koncentracije IκBα da bi se aktivirali kompleksi NF-κB i da bi napustili jedro i vratili se u citoplazmu. U ćelije koje su tretirane s KS taj dolazak u citoplazmu je mnogo brži (slika 5.).

Antiinflamatorno, imunosupresivno i dejstvo na inhibiciju rasta KS u najvećem broju slučajeva nastaje zahvaljujući kočenju produkcije širokog spektra efektora, kao što su citokini i metaloproteinaze. Nedavna otkrića (ilustrovana na slikama 3,4 i 5) mogu da objasne mnoge, ali ipak ne još i sve antiinflamatorne i imunosupresivne aktivnosti KS-a.

Ostaje da se otkrije tačan način kako KS aktivira gen za sintezu IκBα, kao i da se identifikuju specifični inhibitori IκB-kinaze ili njenog sistema za razgradnju. Ti inhibitori izgleda da imaju veliko antiinflamatorno i imunosupresivno dejstvo bez nusefekata koje daju KS. To su najverovatnije lekovi koji će u budućnosti istisnuti KS iz terapije (5,8,9).

Interferencija KS sa ICAM-1

Ćelijski adhezivni proteini i integrini igraju glavnu ulogu u zapaljenju pokrećući interakcije ćelija - ćelija i/ili ćelija - matriks, čiji je rezultat migracija leukocita na mesto zapaljenja. Među ćelijskim adhezivnim molekulama koji su nađeni na bronhijalnom epitelu nalazi se i ICAM-1. On je član roda proteina sličnih imunoglobulinima, i on je ligand za receptore intergrina, LFA-1 (*leucocyte function associated*) i Mac-1. Ćelijsko-ćelijska interakcija između Le i ćelija koje luče ICAM-1 može biti od najveće važnosti za dijapedezu i infiltraciju tkiva zapaljenskim ćelijama (ispod epitela). Kod primata sa eksperimentalno indukovanim alergijskom astmom, antitela protiv ICAM-1 smanjuju simptome hiperreakcije, dok su in vitro studije pokazale da ova antitela inhibišu adheziju eozinofila na endotelne ćelije i ćelije bronhijalnog epitela koje su izlučile ICAM-1. Kod miševa kojima su uklonjeni geni za proizvodnju ICAM-1 nađeni su veliki poremećaji u zapaljenskom odgovoru, uključujući i lošu migraciju neutrofila kod hemijski izazvanog peritonitisa. Ova i druga ispitivanja ukazuju da povećana ekspresija ICAM-1 u vazdušnim putevima mogu povećati lokalni odgovor i drugo, da ICAM-1 može biti zahvalna meta u terapiji alergijske astme.

Do sada se za regulaciju ekspresije gena za ICAM-1 znalo samo da ekspresiju indukuju citokini, uglavnom TNF- α i tumorski pokretač, TPA (*12-O-tetradecanoylphorbol 13 acetate*). Nedavno je otkriveno da KS izazivaju represiju ICAM-1. Naime, 5' bočni region ljudskog gena za ICAM-1 sadrži mnogo mogućih regulatornih elemenata, uz dva TATA boksa (TATA boxes) ukazujući na kompleksnu regulaciju ovog gena. Nekoliko cis-elemenata u promotoru gena za ICAM-1 učestvuju u transkripciji gena indukovanoj pomoću TPA. Jedan od ovih elemenata je funkcionalna kB sekvenca, odnosno njegove ciljne sekvene (TGGAAATTCC), koje takođe upravljuju brzom indukcijom transkripcije ICAM-1 pomoću TNF- α . U regionu ovog pokretača nema sekvenci za prepoznavanje KS, a ipak Dex je u stanju da izvrši represiju transkripcije kad se multimerizovana sekvenca NF-kB transaktivije preko TNF- α . Brzi represivni efekat Dex na transkripciju izazvanu pomoću TPA i TNF- α takođe nastaje zahvaljujući tom elementu - to je novi tip negativne sprege (*crosstalk*) između porodice transkripcionog faktora NF-kB i GR-a. Indukcija transkripcije ICAM-1 citokinima i njena represija KS-idima može da omogući ćeliji da brzo reguliše (neutrališe) ekspresiju ICAM-1 što može biti najvažniji terapijski efekat KS u zapaljenjima.

Tačan put kojim KS vrše kontrolu transkripcije

nije u potpunosti otkriven, a verovatno da postoji hipoteza po kojoj se dejstvo Dex na ekspresiju ICAM-1 sprovodi preko GR-a direktnom represijom transkripcije ICAM-1. Naime, čak i kad se doda inhibitor sinteze proteina, cikloheksamid, TPA stimuliše ekspresiju ICAM-1, a Dex je u stanju da tu ekspresiju zakoči. To znači da su dejstva TPA i Dex nezavisna od sinteze proteina, odnosno da postoji direktno dejstvo GR-a na transkripciju gena za ICAM-1.

Delećijom regionala na pokretačkoj sekvenci ICAM-1 koja sadrži mesto za NF-kB (187 bp = pIC-277 Δ Sma) nastaje značajna redukcija efekta TPA i smanjivanje mnogih represivnih aktivnosti Dex-a. Mesto na -187 bp (*base pair*) može biti važno za brzo prenošenje efekata TPA i Dex na ekspresiju ICAM-1.

Sekvence slične NF-kB ubaćene u promotor ICAM-1 (transfekcijom delova) pIC-677, pIC-339 i pIC-277 povećavaju efekat TNF- α , dok transfekcijom pIC-277 Δ Sma i pIC-135 nema ni povećanja efekta TNF- α , ni supresorskog efekta Dex.

Takođe, i drugi citokini (ne samo TPA i TNF- α) deluju preko kB sekvene: IL-1, IL-6 i interferon IFN- γ vrše ekspresiju gena za ICAM-1. Tako je identifikovan konzervisani palindromski interferon odgovarajući elemenat (pIRE) preko koga je dokazano da indukcija ICAM-1 preko IFN- γ nastaje funkcijonom interakcijom transkripcionih faktora na toj sekveni. Nedavno je nadeno da se mutacijom pIRE smanjuje efekat IL-6 i IFN- γ u aktivacionom faktoru (GAF). Kad se sekvene pIC-277 (sa NF-kB i pIRE sekvenicom) ubace transfekcijom u ljudske ćelije hepatoma i izlože dejstvu tri različita citokina (IL-6, INF- γ i TNF- α) dolazi do indukcije ICAM-1, a jedina značajna supresija pomoću Dex-a može se sprovesti jedino kad je pokretač ICAM-1 aktiviran s TNF- α .

Ovaj nalaz jasno pokazuje da je represivno dejstvo Dex na gen za ICAM-1 smešteno u pokretački region u kom postoji ICAM-NF-kB element. Inhibitorno dejstvo Dex ostvaruje preko GR-a koji koči transaktivaciju na mestu za umnožavanje ICAM-NF-kB (*enhancer-a*), nezavisno od prisustva pokretača (ICAM ili pokretač timidin kinaze). Postaje jasno, prema ovim i drugim rezultatima, da je NF-kB sekvenca u promotoru za ICAM-1 ciljno mesto preko kojeg KS sprovode represiju transkripcije ICAM-1.

Indukcija gena za TNF- α , IL-6 i C4BP (protein akutne faze), preko TNF- α može se zakočiti pomoću Dex, što znači da dejstvo KS ne ide samo na gen za ICAM-1. Isto važi i za pokretač IL-8, na koga Dex isto vrše represiju preko NF-kB sekvene koja se nalazi u tom pokretaču.

Negativna interakcija između različitih transkripcionih faktora nastaje kao rezultat više mehanizama. Direktno vezivanje GR-a za sekvence NF-κB koje dovodi do pomeranja transkripcionog faktora za NF-κB se najverovatnije ne dešava, jer na njemu ne postoji ni GREs, ni nGREs. Mnogo je verovatnije da se GR direktno ili indirektno vezuje i inhibiše NF-κB faktor, analogno mehanizmu negativne interakcije između GR i transkripcionog faktora (kompleksa) za AP-1.

Nedavno je nađeno da postoji direktna fizička interakcija između GR i Re1A (p65), što je realno objašnjenje za dokazanu represiju ICAM-1 pomoću KS. Slični nalazi drugih govore o istoj ulozi Re1A (p65) u ekspresiji IL-6 indukovanoj pomoću IL-1 i njenoj represiji pomoću KS (2,9).

UMESTO ZAKLJUČKA

Kao i u mnogim drugim slučajevima, umnožavanjem znanja o intraćelijskom govoru molekula, istovremeno se povećava i naše neznanje, jer jedan dobijen odgovor pokreće najmanje jedno potpuno novo pitanje. Navedena konstatacija važi i za glukokortikoidni receptor i njegove funkcije u ćeliji. Tako, osim složene regulacije nivoa GR-a u ćeliji preko koga "idu" svi efekti KS-a, (sinteza, izoforme, represija transkripcije...), uticaja životnog ciklusa ćelije, nivoa Ca-jona i sl. Najnovija istraživanja jasno dokazuju da različiti odgovor pojedinih (grupa) ćelija na KS zavisi i od nivoa drugih transkripcionih faktora, kao i od trenutnog uticaja mnogih citokina na ćelije. Samo prisustvo pojedinih transkripcionih faktora u suvišku (npr. AP-1) smanjuje efekat KS-a direktnim vezivanjem za GR, dok je "crosstalk" sa NF-κB nešto složeniji: osim direktnog vezivanja sa monomer p65, postoje i još nedovoljno istražene veze sa celokupnim dimerom, sa genom za IκBα, kao i sa promotorima gena za NF-κB i ICAM-NF-κB. S obzirom na to da mnogi citokini deluju (i) preko AP-1 i κB sekvence, njihova međusobna (otkrivena i neotkrivena) "preplitanja" sa dejstvima KS-a zahtevaju dodatno znanje o samim citokinima.

Pošto se radi o novoj, nedovoljno istraženoj oblasti, u Appendixu pokušali smo da sistematizujemo podatke o najvažnijim citokinima do kojih smo došli iz, nama dostupne, literature i uticaju KS-a na njihov efekat.

APPENDIX

Nomenklatura i biološki značaj citokina koji učestvuju u zapaljenskoj reakciji i imunom odgovoru domaćina

Proteini i glikoproteini koji učestvuju u međusobnoj signalizaciji ćelija nazvani su citokini. U poslednjih 10 godina je otkriveno oko 100 različitih citokina. Razvojem molekularne tehnologije, menjani su nazivi, skraćenice i saznanja o biološkom dejstvu citokina. Iako je ovo područje i dalje u razvoju pa pojedini nazivi ovih supstanci nisu zvanično standardizovani, moguće ih je podeliti u 6 osnovnih grupa: limfokini, monokini, hemokini, hematopoetski faktori rasta, interferoni i ostali citokini. U daljem tekstu dat je pregled aktuelnog naziva za 42 citokina, aktuelna skraćenica-akronim, njihovi predašnji nazivi sa akronimima, vrste ćelija koje ih luče i njihova biološka aktivnost (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12).

I LIMFOKINI

1. INTERLEUKIN-2(IL-2)
2. INTERLEUKIN-3 (IL-3)
3. INTERLEUKIN-4(IL-4)
4. INTERLEUKIN-5(IL-5)
5. INTERLEUKIN-6 (IL-6)
6. INTERLEUKIN-9 (IL-9)
7. INTERLEUKIN-10 (IL-10)
8. INTERLEUKIN-13 (IL-13)
9. INTERLEUKIN-14 (IL-14)
10. FAKTOR RASTA
NISKE MOL. TEŽ. (LMW-BCGF)
11. ONCOSTATIN M (OSM)
12. LYMPHOTOXIN (LT ili TNF-β)

II MONOKINI

13. EPIDERMALNI FAKTOR RASTA KOJI VEZUJE HEPARIN (HB-EGF)
14. FAKTOR RASTA HEPATOCITA (HGF)
15. INTERLEUKIN-1α (IL-1α)
16. INTERLEUKIN-1β (IL-1β)
17. INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra)
18. INTERLEUKIN-12 (IL-12)
19. INTERLEUKIN-15 (IL-15)
20. TRANSFORMIRAJUĆI FAKTOR RASTA-α (TGF-α)
21. TUMOR NECROSIS FAKTOR-α (TNF-α)

III HEMOKINI

22. INTERFERONOM INDUKOVAN PROTEIN-10 (IP-10)
23. INTERLEUKIN-8 (IL-8)
24. LYMPHOTACTIN (/)
25. STIMULIRAJUĆI AGENS RASTA MELANOMA (GROα/MGSA)
26. BELANČEVINA-1 ZA HEMOTAKSU I AKTIVIRANJE Mo (MCP-1/ MCAF)
27. MAKROFAGNI INFLAMATORNI PROTEIN-1α (MIP-1α)
28. MAKROFAGNI INFLAMATORNI

- PROTEIN-1 β (MIP-1 β)
29. RANTES

IV HEMATOPOETSKI FAKTORI RASTA

30. ERITROPOETIN (EPO)
31. FAKTOR KOJI STIMULIŠE KOLONIJE GRANULOCITA (G-CSF)
32. FAKTOR KOJI STIMULIŠE KOLONIJE GRANULOCITA I MAKROFAGA (GM-CSF)
33. FAKTOR KOJI STIMULIŠE KOLONIJE MAKROFAGA (M-CSF-1)
34. FAKTOR STIMULACIJE "STEM" ĆELIJE (SCF)

V INTERFERONI

35. INTERFERON- α (IFN- α)
36. INTERFERON- β (IFN- β)
37. INTERFERON- γ (IFN- γ)

VI OSTALI CITOKINI

38. INTERLEUKIN-7 (IL-7) 40. FAKTOR INHIBICIJE LEUKEMIJE
39. INTERLEUKIN-11 (IL-11) 41. FAKTOR RASTA TROMBOCITA (PDGF)
FAKTOR RASTA I TRANSFORMACIJE- β

LIMFOKINI - citokini koje luče limfociti, ali i druge nelimfocitne ćelije

NAZIV (SKRAĆENICA) RANIJI NAZIVI IZVOR ĆELIJA

BIOLOŠKO DEJSTVO (DIREKTNO DEJSTVO KS-a)

1. INTERLEUKIN-2(IL-2) *Faktor rasta T-Ly. T-limfociti (T-Ly);*

DEJSTVO: Stimuliše proliferaciju i diferencijaciju T-Ly. Povećava citolitičnu aktivnost NK ćelija (ćelije ubice); pokreće razvoj limfokinom aktivirane ćelija ubice. Stimuliše proliferaciju i izlučivanje imunoglobulina iz B-Ly.

(KS: inhibiše sintezu gena za IL-2 ekspresijom funkcionalnog GR-a; IL-2 u višku: smanjuje afinitet vezivanja GR za KS - izgleda da ne utiče na nivoe GR).

2. INTERLEUKIN-3 (IL-3) *Perzistirajući stimulirajući faktor ćelija - PSF; faktor rasta mast ćelija hematopoetični faktor rasta-HCGF; stimulirajući faktor ćelija koje proizvode histamin - CFU-S; faktor koji pokreće raspadanje ćelija-BPA; multi CSF faktor; faktor rasta WEF1-3. T-Ly, epit. ćelija timusa "mast" ćel;*

DEJSTVO: Stimuliše diferencijaciju hematopoetičnih ćelija u ranom stadijumu razvoja; sinergistički deluje sa ostalim hematopoetičnim faktorima rasta; pokreće proliferaciju progenitor ćelija.

3. INTERLEUKIN-4(IL-4) *Faktor rasta 1 B-Ly - BCGF-1; B-Ly stimulišući faktor 1 -BSF-1. T-Ly (Th2 ćelija), makrofagi, mast ćelija bazofili, B-Ly, koštana srž ćelije strome;*

DEJSTVO: Pokreće diferencijaciju CD4 Ly u Th2 ćelija i koči razvoj Th1; stimuliše proliferaciju i diferencijaciju B-Ly; pokreće B-Ly na produkciju IgE; deluje na različite ćelije uključujući makrofage i granulocite. (IL u višku: smanjuje afinitet vezivanja GR za KS - izgleda da ne utiče na nivoe GR).

4. INTERLEUKIN-5(IL-5) *Faktor zamene T-ćelija -TRF; BCGF-II faktor diferencij. Eoz. -EDF. T-Ly, mast ćelija Eoz;*

DEJSTVO: Stimuliše rast i diferencijaciju Eoz. aktivira funkcionisanje Eoz; hemotaktični agens za Eoz, stimuliše diferencijaciju B-Ly.

5. INTERLEUKIN-6 (IL-6) *Interferon-2 (IFN-2); 26kD protein; BSF-2; MGI-2A; IL-hpl; faktor rasta plazmocitoma i hibridoma (PGF). Stimulirajući faktor hepatocita; CDF; faktor diferencijacije citotoksičnih T-Ly (CDF) i B-Ly. T-Ly, Mo, makrofagi, fibroblasti ćelija endotela, mast ćelija hepatociti, neuronske ćel, astrociti;*

DEJSTVO: Uvodi primitivne hemopoetične progenitor ćelije u ciklus razvoja ćelije; stimuliše sazrevanje megakariocita i proizvodnju Tr; pokreće rast i diferenc. T i B-ly. Stimuliše proizvodnju belančevina akutne faze u jetri, deluje kao endogeni pirogen. Poseduje κB sekvencu; vrši ekspresiju gena za ICAM-1.

(KS: inhibiše sintezu gena za IL-6 ekspresijom funkcionalnog GR-a).

6. INTERLEUKIN-9 (IL-9) *Faktor III rasta T-Ly, p40, agens koji pospešuje aktivnost mast ćelija T-Ly*

DEJSTVO: Producira život T-Ly; poboljšava aktivnost mast ćelija deluje kao sinergist eritropoetina-EPO u pokretanju eritropoeze.

7. INTERLEUKIN-10 (IL-10) *Faktor inhibicije sinteze citokina - CSIF. T-Ly (Th2 ćelija), B-Ly, makrofagi, keratinociti; -*

DEJSTVO: Koči aktivnost makrofaga i proizvodnju proinflamatornih citokina (pretežno u Th1 ćelija), preko Mo i makrofaga; povećava proliferaciju B-Ly i lučenje imunoglobulina.

8. INTERLEUKIN-13 (IL-13) *P-600. T-Ly;*

DEJSTVO: Stimuliše rast i diferenciranje B-Ly, pokreće IgE u B-Ly; koči proizvodnju proinflamatornih citokina u Mo i makrofagima.

9. INTERLEUKIN-14 (IL-14) *BCFG visoke molekularne težine. T-Ly;*

DEJSTVO: Stimuliše proliferaciju aktiviranih B-Ly, ali ne i onih koji miruju; koči lučenje Ig iz B-Ly aktiviranih mitogenom.

10. FAKTOR RASTA NISKE MOL. TEŽ. (LMW-BCGF) *BCGF od 12 kD. T-Ly;*

DEJSTVO: Stimuliše rast aktiviranih B-Ly.

11. ONCOSTATIN M (OSM) /. *T-Ly, Mo, makrofagi;*

DEJSTVO: Koči proliferaciju nekih solidnih tumora; stimuliše rast normalnih fibroblasta i ćelija koje potiču od Kaposi sarkoma.

12. LYMPHOTOXIN (LT ili TNF-β) *Tumor necrosis factor (β). T-Ly, B-Ly, astrociti;*

DEJSTVO: Modulira izražavanje gena faktora rasta citokina, faktora transkripcije, receptora na površini ćelija i proteina akutne faze u raznim ćelijama. Važna uloga u odbrani organizma od infekcije i pojavi tumora, ključna uloga u razvoju limfnih žlezda; deluje kao endogeni pirogen; stimuliše katabolične procese. Izaziva destrukciju i gubitak matriksa kosti direktnim oslobođanjem kalcijuma i indirektno, povećanjem broja osteoklasta.

MONOKINI - citokini koje uglavnom luče mononuklearni fagociti, ali i druge ćelije

13. EPIDERMALNI FAKTOR RASTA KOJI VEZUJE HEPARIN (HB-EGF) /. *Makrofagi;*

DEJSTVO: Stimuliše proliferaciju glatkih mišićnih vlakana i fibroblasta

14. FAKTOR RASTA HEPATOCITA (HGF) *Hematopoietin A. Tr, fibroblasti, makrofagi, endotelne ćelije glatke mišićne ćel;*

DEJSTVO: Stimuliše rast većeg broja tipova ćelija: hepatocite, epitelne ćelije, hematopoetične progenitor ćelije. Povećava motilitet i migraciju raznih epitelnih i endotelnih ćelija

15. INTERLEUKIN-1α (IL-1α) *Endogeni pirogen, faktor aktiviranja Ly, Hematopoietin-1, faktor aktiviranja osteoklasta, katabolin, faktor mononuklearnih ćelija, leukocitarni endogeni mediator, limfocitni faktor za proliferaciju neutrofila, faktor inhibicije rasta melanoma, faktor-2 inhibicije tumora. Mo, T-Ly, B-Ly, NK ćelija, makrofagi, neutrofili, ćelije glije, endotelne ćelije, ćelija glatkih mišića, fibroblasti, keratinociti;*

DEJSTVO: Deluje kao sinergist u proliferaciji B i T-Ly; povećava ekspresiju IL-2 i IL-6 receptora; aktivira endotelne ćelije pospešuje ekspresiju gena ciklooksigenaze i lipooksigenaze; inicira akutnu fazu zapaljenja; deluje kao endogeni pirogen; ima višestrukog efekta na centralni i endokrini sistem. Poseduje κB sekvencu; vrši ekspresiju gena za ICAM-1. Izaziva destrukciju alveolarne kosti pojačavanjem aktivnosti osteoklasta.

16. INTERLEUKIN-1β (IL-1β) *Identični kao i IL-1α. Kao i za IL-α;*

DEJSTVO: Slična aktivnost kao i IL-1α. Izaziva destrukciju alveolarne kosti pojačavanjem aktivnosti osteoklasta, ima oko 15 puta jače dejstvo od IL-1α, a u odnosu na TNF-α oko 500 puta.

(KS: inhibiše sintezu gena za IL-1β ekspresijom funkcionalnog GR-a).

17. INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra) *Monocitarni, makrofagni keratinocitarni i drugih tipova ćelija receptori-antagonisti. Mo, makrofagi, keratinociti i dr. ćelija;*

DEJSTVO: Deluje inhibitorno na aktivnost IL-1α i IL-1β u težnji da se veže za IL-1 receptor.

18. INTERLEUKIN-12 (IL-12) *Faktor sazrevanja citotoksičnih T-Ly-CLMF, faktor koji stimuliše NK ćelija- NKSF. B-Ly, makrofagi;*

DEJSTVO: Pospešuje citolitičnu aktivnost citotoksičnih Ly, NK ćelija i NK ćelija aktiviranih limfokinom-LAK; povećava proliferaciju aktiviranih NK ćelija i T-Ly; podstiče proizvodnju IFN-γ u T-Ly; sinergista sa ostalim faktorima rasta u pospešivanju proliferacije hematopoetičnih stem-ćelija. Stimuliše diferencijaciju nedefirenciranih CD4 T-Ly u Th1 ćelija koči lučenje IgE u B-Ly.

19. INTERLEUKIN-15 (IL-15) *.IL-T Mo, T-Ly, ćelije strome i koštane srži.:*

DEJSTVO: Stimuliše proliferaciju T-Ly; izaziva razvoj LAK ćel; biološka aktivnost slična IL-2.

20. TRANSFORMIRAJUĆI FAKTOR RASTA-α (TGF-α) /. *Makrofagi, keratinociti, pituitarne ćelije mozga;*

DEJSTVO: Stimuliše proliferaciju fibroblasta; upravlja razvoj epitelijuma; pokreće angiogenezu.

21. TUMOR NECROSIS FAKTOR-α (TNF-α) *Cachetin. Makrofagi, Mo, keratinociti, T-Ly, B-Ly, neutrofili, astrociti, endotelne ćel;*

DEJSTVO: Isto kao i za TNF-β - citokin broj 12. Upravlja brzom indukcijom transkripcije ICAM-1; indukuje transkripciju ciljnih gena aktivacijom NF-κB – odnosno, poseduje κB sekvencu; Izaziva destrukciju alveolarne kosti relativno slabog intenziteta pojačavanjem aktivnosti osteoklasta. (KS: inhibiše sintezu gena za TNF-α ekspresijom funkcionalnog GR-a).

HEMOKINI - stimulišu hemotaksu leukocita, a učestvuju i u ostalim vidovima aktivacije leukocita

22. INTERFERONOM INDUKOVAN PROTEIN-10 (IP-10) /. *T-Ly, Mo, endotelne ćelije keratinociti;*

DEJSTVO: Hemoatraktant za Mo i T-Ly; pokreće vezivanje T-Ly za ćelije endotela.

23. INTERLEUKIN-8 (IL-8) *Atraktant neutrofila/aktivirajuća belanč.-1 -NAP-1; hemotaktični faktor neutrofila koji potiče od Mo - MDNCF, NAF, hemotaktični faktor T-Ly, inhibitor adhezije leukocita. Mo, makrofagi, T-Ly neutrofili, fibroblasti, keratinociti, hepatociti, endotelne i epitelne ćelije; hondrocyti;*

DEJSTVO: Hemotaktični faktor za neutrofile, T-Ly i bazofile; aktivira neutrofile u lučenju lizozomalnih enzima; dovodi do degranulacije;

povećava prianjanje neutrofila za ćelije endotela; izaziva lučenje LTB4 iz neutrofila; povećava prianjanje Mo za ćelije endotela. (KS: inhibiše sintezu gena za IL-8).

24. LYMPHOTACTIN (/) / . T-Ly;

DEJSTVO: Hemotaktični faktor T-Ly.

25. STIMULIRAJUĆI AGENS RASTA MELANOMA (Melanoma growth stimulating activity - GROα/MGSA) / . Fibroblasti, hondrocyti, epit. ćelija Mo, makrofagi, neutrofili, Tr.

DEJSTVO: Hemotaktični faktor za neutrofile, istovremeno ih i aktivira; stimuliše proliferaciju ćelija melanoma.

26. BELANČEVINA-1 ZA HEMOTAKSU I AKTIVIRANJE Mo (Monocyte chemotactic protein-1 monocyte chemotactic and activating factor - MCP-1/ MCAF) / . Mo, makrofagi, fibroblasti, B-Ly, endotelne ćelija keratinociti, glatke mišićne ćel;

DEJSTVO: Hemotaktični faktor za Mo; stimuliše izlučivanje histamina iz bazofila; reguliše proizvodnju citokina u Mo. (KS: inhibiše sintezu gena za MCP-1/MCAF ekspresijom funkcionalnog GR-a).

27. MAKROFAGNI INFLAMATORNI PROTEIN-1 α (MIP-1 α) LD-78, pAT 464, GOS 19. Mo, makrofagi, fibroblasti, B-Ly endotelne ćelije keratinociti, glatke mišićne ćelije;

DEJSTVO: Hemotaktični faktor za Mo T-Ly i Eoz; koji proliferaciju ranih stem-ćelija; funkcioniše kao endogeni pirogen.

28. MAKROFAGNI INFLAMATORNI PROTEIN-1 β (MIP-1 β) / . T-Ly, B-Ly, Mo, mast ćelija fibroblasti;

DEJSTVO: Hemotaktični faktor za Mo i T-Ly; stimuliše adheziju T-Ly na endotelne ćelije.

29. RANTES (/) / . T-Ly, Tr, bubrežne epitelne i mezangijalne ćelije; DEJSTVO: Hemotaktični faktor za Mo, T-Ly, Eoz. i bazofile. Stimuliše oslobađanje histamina iz bazofila. (KS: inhibiše sintezu gena za RANTES ekspresijom funkcionalnog GR-a).

HEMATOPOETSKI FAKTORI RASTA-stimulišu proliferaciju i diferencijaciju ćelija krvi.

30. ERITROPOETIN (EPO) Peritubularne ćelije bubrega i Kupferovih ćelija jetre;

DEJSTVO: Stimuliše proliferaciju i diferencijaciju eritroidnih progenitornih ćelija.

31. FAKTOR KOJI STIMULIŠE KOLONIJE GRANULOCITA (Granulocyte colony stimulating factor - G-CSF) Mo, fibroblasti, endotelne ćelije; Faktor diferencijacije granulocita i makrofaga. GM-DF, CSF-beta.

DEJSTVO: Pospešuje proizvodnju neutrofila; ubrzava sazrevanje i diferenciranje prekursora; pospešuje fiziološku aktivnost zrelih neutrofila.

32. FAKTOR KOJI STIMULIŠE KOLONIJE

GRANULOCITA I MAKROFAGA (Granulocyte-macrophage stimulating factor - GM-CSF) / . T-Ly, Mo, fibroblasti, endotelne ćelije.

DEJSTVO: Pokreće rast i dif. multipotentnih hematopoetskih progenitor ćelija. Stimuliše fiziološku aktivnost neutrofila, Eoz. Mo i makrofaga; pokreće turnover surfaktanta. (KS: inhibiše sintezu gena za GM-CSF ekspresijom funkcionalnog GR-a).

33. FAKTOR KOJI STIMULIŠE KOLONIJE MAKROFAGA (M-CSF-1) CSF-1. Mo, fibroblasti, endotelne ćel;

DEJSTVO: Moduliše fiziološku aktivnost Mo i makrofaga; pospešuje proizvodnju Mo.

34. FAKTOR STIMULACIJE "STEM" ĆELIJE (SCF) "Steel" faktor, c-kit ligand, faktor rasta "mast" ćelija. Ćel. strome koštane srži endotelne ćelije fibroblasti Sertolijeve ćelije;

DEJSTVO: Deluje udruživanjem s drugim faktorima hematopoeze i tako stimuliše mijeloidne, limfoidne i eritroidne progenitor ćelije.

INTERFERONI - osim antivirusne aktivnosti stimulišu ekspresiju antiga glavnog histopatološkog kompleksa i deluju protiv ćelija tumora i mikroorganizama.

35. INTERFERON- α (IFN- α) Leukocitarni interferon. B-Ly, NK ćel, Mo, makrofagi;

DEJSTVO: Antivirusna aktivnost; povećava površinsku ekspresiju antiga glavnog kompleksa histokompatibilite-MHC klase i prema raznim tipovima ćelija, aktivnost protiv tumora; stimuliše imunu citotoksičnost.

36. INTERFERON- β (IFN- β) Interferon fibroblasta. Fibroblasti, epitelne ćelije makrofagne ćelija DEJSTVO: Ista aktivnost kao i IFN- α .

37. INTERFERON- γ (IFN- γ) Imuni interferon. T-Ly, NK ćelija, makrofazi;

DEJSTVO: Povećava površinsku ekspresiju antiga MHC klase I i klase II na razne tipove ćelija; antitumorska aktivnost; aktiviranje makrofaga; stimuliše imunu citotoksičnost; pospešuje eliminaciju intracelularnih patogenih organizama; antivirusna aktivnost. Poseduje κB sekvencu; vrši ekspresiju gena za ICAM-1.

OSTALI CITOKINI

38. INTERLEUKIN-7 (IL-7) Lymphopoetin-1. Ćeije. strome koštane srži.

DEJSTVO: Stimuliše proliferaciju prekursora B-Ly i T-Ly; stimuliše proliferaciju i diferencijaciju citotoksičnih T-Ly i limfokinom aktiviranih ćelija ubica; stimuliše tumoricidnu aktivnost Mo i makrofaga.

39. INTERLEUKIN-11 (IL-11) Adipogenesis inhibitory factor. Ćel. strome koštane srži.

DEJSTVO: Deluje kao sinergist s IL-3 u stimulisanju rasta i razvoja megakariocita;

sinergizam sa IL-3 i IL-4 i tako ubrzava proliferaciju i diferencijaciju hematopoetičnih progenitor ćelija; stimuliše proizvodnju proteina akutne faze.

40. FAKTOR INHIBICIJE LEUKEMIJE (Leukemia inhibitory factor - LIF) *Diferentiating stimulating factor, Diferentiation inducing factor, HILDA, HSF III, MLPLI, CNDF, DRF; DIA, DAF. Ćel. strome koštane srži, fibroblasti, T-ly, Mo, astrociti, makrofagi.*

DEJSTVO: Zaustavlja diferencijaciju pluripotentnih hematopoetičnih *stem* ćelija. Potencira proliferaciju hematopoetičnih progenitor ćelija koje zavise od IL-3; stimuliše proizvodnju proteina akutne faze.

41. FAKTOR RASTA TROMBOCITA (Platelet derived growth factor - PDGF) / *Tr, Mo, makrofazi, endotelne ćelije, ćelije glatkih mišića.*

DEJSTVO: Potentni mitogen za fibroblaste, za glijalne ćelije, ćelije glatkih mišića, epitelne i endotelne ćelije, hemotaktični faktor za fibroblaste, ćelije glatkih mišićnih vlakana, neutrofile i Mo; koči aktivnost NK ćelija. Stimuliše degranulaciju neutrofila i Mo; pospešuje sintezu kolagena.

42. FAKTOR RASTA I TRANSFORMACIJE- β (Transforming growth factor -TGF- β) *Cartilage inducing factor A; Cartilage inducing factor B. Hondrocyti, osteoblasti, osteoklasti, Tr, fibroblasti, Mo, subseti T-Ly (Th2 ćelija)*

DEJSTVO: Smanjuje sintezu proinflamatornih citokina. Stimuliše osteoblaste; koči osteoklaste; stimuliše formiranje ekstracelularnih matriksa; inhibiše aktivnost NK ćelija. Koči proliferaciju T-Ly B -Ly i drugih tipova ćelija. Pokreće proizvodnju IgA u B-Ly; koči uništavanje makrofaga od strane intraćelijskih parazita.

LITERATURA

1. Bodwell JE, HU JM, HU LM, Munck A. Glucocorticoid Receptors: ATP and Cell Cycle Dependence, Phosphorylation, and Hormone Resistance. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: Suppl. 2s-6s.
2. Caristed-Duke J. The Glucocorticoid Receptor Protein. A Hormone-dependet Transcription Factor. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: Suppl. 7s-10s.
3. Bronnegard M Steroid Receptor Number. Individual Variation and Downregulation by Treatment. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: Suppl. 28s-33s.
4. Chrousos GP, Castro M, Leung DYML, Webster E, Kino T, Bamberger C, Elliot s, Stratakis C, Karl M. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid Resistance/Hypersensitivity. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: Suppl. 39s-44s.
5. Barnes PJ. Mechanisms of Action of Glucocorticoid in Asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: Suppl. 21s-7s.
6. Dionato JA, Saatcioglu F, Karin M. Molecular Mechanisms of Immunosuppression and Anti-inflammatory Activities by Glucocorticoids. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: Suppl. 11s-5s.
7. Schwibert LM, Stellato C, Schleimer RP. The Epithelium as a Target of Glucocorticiod Action in the Treatment of Asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: Suppl. 16s-20s.
8. Van der Saag PT, Caldenhoven E, Van de Stolpe A. Molecular mechanisms of steroid action: a novei type of cross-talk between glucocorticoids and NF- κ B transcription factors. Eur Respir J, 1996; 9: Suppl. 22, 146s-53s.
9. Balck JL. Role of Airway Smooth Muscle. Am J Respir Crit Care Med 153: Suppl. 2s-3s.
10. Barnes PJ. What is the Role of Nerves in Chronic Asthma and Syptoms. Am J Respir Crit Care Med 153: Suppl. 5s-7s.
11. Perssoon CGA. Epithelial Cells: Barrier Functions and Shedding-Restitution Mechanisms. Am J Resp Crit Care Med 153: Suppl. 8s-10s.
12. Denburg JA. The Infammatory Response. Am J Respir Crit Care Med 153: Suppl. 11s-3s.
13. Rennard SI. Extracellular Matrix. Am J Respir Crit Care Med 153: Suppl. 14s-53s.
14. Hogg JC. Airway Behavior and its Regulatin: How Do Structural Changes Affect Airway Behavior? Am J Respir Crit Care Med 153: Suppl. 16s-8s.
15. Woolcock AJ. How Do Steroids Work? Am J Respir Crit Care Med 153: Suppl. 19s-21s.
16. Schleimer RP. How Do Steroids Work? Am J Respir Crit Care Med 153: Suppl. 32s-5s.
17. Liles CW, Van Voorths WC. Review: Nomenclature and Biologic Significance of Cytokines Involved in Inflammation and the Host Immune Response. The Jurnal of Infectious Diseases 1995; 172: 1573-80.



GRAĐA I FUNKCIJE MASTOCITA I BAZOFILNIH GRANULOCITA

COMPOSITION AND FUNCTION OF MASTOCYTES AND BASOPHILE GRANULOCYTES

Zdravko Kosjerina

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Rad predstavlja pregled podataka iz literature vezanih za građu i funkciju mastocita i bazofilnih granulocita. Mastociti su tkivne a bazofilni granulociti krvne ćelije. T mastociti sadrže triptazu, a TC mastociti pored triptaze imaju himazu i karboksipeptidazu. Mastocit započinje akutnu i hroničnu fazu alergijske inflamacije.

Ključne reči: mastociti, bazofilni granulociti, građa i funkcija

SUMMARY

The paper presents a review of the literature data concerning the composition and function of mastocytes and basophile granulocytes. Mastocytes are tissue cells, while basophile granulocytes are blood cells. T mastocytes contain tryptase while TC mastocytes, besides tryptase, also contain hymase and carbocaipeptidase. It is the mastocyte that initiates both the acute and the chronic stage of an allergic inflammation.

Key words: mastocytes, basophile granulocytes, composition, function.

Pneumon, 1999; 37 (1-4):69-71

Doc. dr. Zdravko Kosjerina, šef Odseka za plućnu patologiju Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

Mastociti su tkivne ćelije široko rasprostranjene po tkivima čoveka. Nalaze se na površini sluznica i seroza, u limfoidnom tkivu, vezivnom tkivu, oko nerava i krvnih sudova. Bazofilni granulociti su krvne ćelije, a u tkiva izlaze samo u slučaju inflamacije.

Mastociti nastaju u kostnoj srži od pluripotentne matične ćelije koja se diferencira u prethodnike mastocita i prekursore mijelocita. U tkivu progenitori mastocita pod dejstvom interleukina 4 (IL-4) sazrevaju u zrele T mastocite, a pod dejstvom faktora rasta matične ćelije (SCF) u zrele TC mastocite, dok bazofilni granulociti nastaju od mijeloblasta. Ove dve grupe mastocita se razlikuju po lokalizaciji u tkivima, morfološkim

svojstvima i sadržaju granula. T mastociti se nalaze pretežno na površinama sluznica (crevo, nos), u plućima (međualveolarne pregrade), dok su TC mastociti lokalizovani pretežno u vezivu, koži i crevnoj submukozi. U tkivima mastociti imaju različit oblik: poliedaran, ovalan, vretenast i uglast. Morfološki obe grupe mastocita imaju puno granula u citoplazmi, s tim da su granule kod TC mastocita elektronski gušće. Bazofilni granulociti imaju manji broj relativno krupnih elektronski gustih granula. U sekretornim granulama T mastocita se nalaze kristaloidne strukture u vidu rešetke, mrežice i svitka (zamotuljka). Ove strukture su teže vidljive kod TC mastocita, a predstavljaju enzim triptazu. U granulama obe

grupe mastocita se nalazi triptaza, dok se himaza i karboksipeptidaza nalaze isključivo u TC mastocitima. Triptaza na indirektni način dovodi do bronhokonstrikcije, a himaza pretvara angiotenzin I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. Uloga karboksipeptidaze nije u potpunosti razjašnjena. Mastociti mogu biti vizualizovani, a njihovi fenotipovi mogu biti razlikovani upotrebo monoklonskih antitela na triptazu ili na himazu, odnosno karboksipeptidazu. Upotrebo antitela anti-triptaze obojiće se obe grupe mastocita, a upotrebo antihimaze ili anti-peptidaze obojice se samo TC mastociti. Bazofilni granulociti se ne boje ovom tehnikom jer sadrže minimalne količine triptaze, dok himazu i karboksipeptidazu uopšte ne sadrže (1, 5).

Na površini mastocita se nalazi visokoafinitetni receptor za IgE koji je označen kao Fc epsilon R-1. Ovakav receptor je još prisutan i na površini bazofilnih granulocita, dok se na površini svih ostalih ćelija (T i B limfociti, makrofazi, dendritične ćelije, Langerhansove ćelije, eozinofilni granulociti, trombociti) nalazi niskoafinitetni receptor za IgE koji se naziva Fc epsilon R-2 (na B limfocitima ovaj receptor nosi i naziv CD 23). Kada alergen (antigen) prvi put prodre u organizam biva vezan za antigen-prezentujuće ćelije koje ga preko molekula II klase MHC-a (MHC-glavni kompleks tkivne podudarnosti) prezentuju T pomažući limfocit (*T helper*). Aktivirani Th limfociti preko svojih medijatora dovode do transformacije B limfocita (od prethodnika nastaje mali zarezani LT, zatim mali transformisani LT, onda veliki zarezani LT, od koga se razvija veliki transformisani LT i onda imunoblast koji daje plazma ćelije). Većina navedenih ćelija su nezrele, tj. blasti - otuda blast transformacije. Kada kroz izvesno vreme isti alergen ponovo prodre u organizam biće vezan za specifična (već stvorena) IgE antitela u kompleks antigen-antitelo (Ag-At). Ovaj kompleks, konkretno Fc region IgE, se veže za visokoafinitetni receptor na mastocitu, pri čemu započinje aktivacija mastocita u čijoj citoplazmi se odigrava čitav niz složenih biohemijskih promena čiji je krajnji rezultat egzocitoza. Naime, aktivacija mastocita protiče kroz tri faze: u prvoj dolazi do rastvaranja i bubreњa granula, u drugoj se spajaju membrane granula sa citoplazmatskom membranom mastocita i najzad se javlja degranulacija, odnosno "izbacivanja" sadržaja granule u okolno tkivo. Sadržaj granule predstavljuju medijatori mastocita kojih ima sedam: primarni efektorni medijatori, proteoglikani, neutralne proteaze, triptaza, himaza, karboksipeptidaza i kisele hidrolaze. Najvažniji su primarni efektorni medijatori - farmakološki

aktivne supstance koje učestvuju u produkciji simptoma rane alergijske reakcije. Ovde spadaju: histamin, prostaglandin D2, leukotrijeni i PAF (faktor aktivacije trombocita) 6-8).

Histamin izaziva vazodilataciju postkapilarnih venula sa izlaskom proteina u okolno tkivo i pojavom edema u zidu vazdušnih puteva; dejstvom na glatke mišiće izaziva bronhokonstrikciju, a dejstvom na bronhijalne žlezde pojačanu sekreciju sluzi; histamin stimuliše i bronhokonstriktorne reflekse. Kod alergijskog rinitisa, histamin je odgovoran za rinoreju, a kod alergijskih dermatitisa izaziva vazodilataciju i edem. Prostaglandini izazivaju bronhokonstrikciju direktnim dejstvom na glatke mišiće bronha, a delimično i refleksnim putem. Leukotrijeni dovode do pojačane propustljivosti postkapilarnih venula, izazivaju bronhokonstrikciju i konstrikciju arteriola u plućima i srcu. PAF može da igra ulogu u sticanju bronhijalne hiperreaktivnosti. Ovakvo delovanje primarnih efektornih medijatora se javlja u akutnoj fazi alergijske inflamacije, odnosno mastociti su ćelije koje započinju akutnu alergijsku inflamaciju. Aktivacija mastocita pod dejstvom IgE je spora (traje 15 minuta) i završava se degranulacijom sa stvaranjem PGD2 i LTC4. Aktivacija mastocita pod dejstvom neuropeptida je brza (traje 15 sekundi) i završava se oslobođanjem preformiranih granula.

Mastocit je takođe odgovoran i za otpočinjanje hronične alergijske inflamacije. Mastociti sadrže IL-3 (interleukin 3), IL-4, IL-S, IL-6, i TNF alfa (faktor tumorske nekroze alfa). IL-4 povećava ekspresiju VKAM-a na endotelnim ćelijama. VKAM (adhezivni molekul) omogućava adheziju eozinofilnih granulocita za endotelne ćelije. Pod dejstvom IL-5 eozinofili izlaze iz krvnih kapilara (između endotelnih ćelija) u okolno tkivo gde se pod uticajem IL-3 i IL-5 aktiviraju. Iz aktiviranih eozinofilnih granulocita oslobođaju se toksični produkti koji oštećuju epitelne ćelije i nervne završetke pri čemu nastaju tkivna hiperreaktivnost. Ako se proces odigrava u plućima javlja se bronhijalna hiperreaktivnost i simtomu bronhijalne astme (8-17).

ZAKLJUČAK

Mastociti su tkivne, a bazofilni granulociti krvne ćelije. Mastociti započinju akutnu i hroničnu fazu alergijske inflamacije.

LITERATURA

- Caulfield JP, El Lati SG. Dissociated human foreskin mast cells degranulate in response to anti-IgE and substance P, Lab Invest, 1990; 63:502-10.

2. Church MK, El Lati SG. Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells, *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1991; 94:310-18.
3. Rihoux JP. The allergic reaction (2nd edition), UCB Pharmaceutical Sector, 1993, 139-52.
4. Salob SB, Laverty A. Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis, *Paediatrics*, 1993; vol 91:13- 16.
5. Schmitzberger R et al. Effects of air pollution on the respiratory tract of children, *Pediatr Pulmonol*, 1993, 15: 68- 74.
6. Brostoff J. Immunity to Intracellular Bacteria, in: Roitt I, Brostoff J, Mal D: *Immunology*, Mosby, Linton House, London, 1993, 323-27.
7. Sprent J: T. Lymphocytes and the Thymus, in: Paul W: *Fundamental Immunology*, Raven Press, New York, 1993" 75-100.
8. Unaune ER. Macrophages, Antigen Presenting Cells and Phenomena of Antigen Handling and Presentation, in: Paul W: *Fundamental Immunology*, Raven Press, New York, 1993; 111-44.
9. Greenberg S. Phagocytosis, In: Paul W: *Fundamental Immunology*, Raven Press, New York, 1993; 941-64.
10. Kaufman SH. Immunity to Intracellular Bacteris, In: Paul W: *Fundamental Immunology*, Raven Press, New York, 1993; 1251-86.
11. Pober JS. Immunity to Microbes, in: Abbas AK: *Immunology*, WB Saunders Company, 1994; 319-36.
12. Dannenberg A, Ando M, Shima K. Macrophage accumulation, division, maturation and Mycobicidal Capacities in Tuberculous Lesions, *J Immunol*, 1972; 109:1109-21.
13. Daniel T, Klinhennz ME. The Immunology of Mycobacterial and Mycotic Pulmonary Diseases, In: Daniel T: *Immunology and Immunologic Diseases of the Lung*, BSP, Boston, 1988; 361-76.
14. Greinert U, et al. Immunological Parameters in Pulmonary Tuberculosis, *Pneumologie*, 1990; 44:493-4.
15. Dannenberg A. Liquefaction of Caseous Foci in Tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 1976; 113:257-9.
16. Turk JL, Nayaranan RB. The Origin, Morphology and Function of Epithelioid Cells, *Immunology*, 1982; 161:274-92.
17. Dannenberg A. Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 1982; suppl, 25-30.



ETIOLOGIJA SOLITARNOG PLUĆNOG ČVORA

ETIOLOGY OF A SOLITARY LUNG NODE

Mirna Đurić, Tamara Žikić

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Pojam okrugle plućne lezije ili okruglog plućnog čvora datira još iz prošlog veka, kada je R.T.H. Laènne dao prve opise okruglog ognjišta tuberkulozne prirode. Od prvih opisa do danas sreću se različiti termini pod kojima se podrazumeva periferna, jasno ograničena promena plućnog parenhima, asimptomatska ili simptomatska, koja zahvata ili ne zahvata torakalni zid, a koju zbog njenog kružnog oblika nazivamo okruglom lezijom pluća ili solitarnom perifernom plućnom lezijom ili solitarnim plućnim čvorom. Solitarni plućni čvor, kao poseban kliničko radiološki entitet, sreće se kod mnogobrojnih oboljenja, ali znatan, pa i najveći procenat ovih lezija čini karcinom bronha perifernog tipa.

Ključne reči: solitarni plućni čvor, karcinom bronha

SUMMARY

The phenomenon of a pulmonary lesion round in shape or a round lung node dates back to the former century, when R. T. H. Laennec formulated the first descriptions of a round tuberculous focus. Since that time various terms have been used to designate a peripheral, clearly edged lesion of the pulmonary parenchyma, either asymptomatic or symptomatic, involving or not the thoracic wall, which is, due to its round shape, called a round pulmonary lesion, or a solitary peripheral pulmonary lesion, or a solitary lung node. As a unique clinical and radiologic entity, the solitary lung node characterizes a variety of diseases, but it is most often found in the peripheral lung cancer.

Key words: solitary lung node, lung cancer

Pneumon, 1999; 37 (1-4):73-78

Mr. dr Mirna Đurić, Odeljenje difuznih bolesti pluća, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Pojam okrugle plućne lezije ili okruglog plućnog čvora datira iz 1819. godine kada je R.T.H. Laènnee dao prvi opis okruglog ognjišta, pod kojim je podrazumevao tuberkulozno ognjište ograničeno membranom.

Godine 1888. H. Chiari opisuje hondrom kao okrugli plućni čvor, a 1921. godine J. Jacobaeus i

E. Key opisuju tuberkulom kao specifično okruglo ognjište.

Davis 1947. godine koristi termin "solitarni intrapulmonalni tumor", a od 1956. godine zamenjuje ga terminom "plućni nodul", okruglu solitarnu promenu bez obzira na etiologiju.

U angloameričkoj literaturi pedesetih godina se sreće naziv "coin lesion" pod kojim

podrazumevaju perifernu okruglu leziju do 4 cm u prečniku.

Opisujući okruglo ognjište O'Brien je primenio izraz "lezija veličine novčica", ali termin je vrlo brzo odbačen jer podrazumeva spljošten predmet, dok se, u stvari, ovde radi o okrugloj masi. Potom J. D. Steele i R. A. Tayler za okruglo ognjište koriste naziv "solitary pulmonary nodules", termin koji se i danas upotrebljava.

- lezija je solitarna, ali satelitske lezije mogu postojati
- okruglog je oblika sa glatkom, lobularnom ili umbilikalnom konturom;
- dobro je ograničena od okoline;
- lezija je okružena vazdušastim delom pluća ili, ako je nalazi blizu viscerarnog dela pleure, na konveksitetu toraksa, najmanje 2/3 njene cirkumferencije mora biti okruženo vazduhom;

Solitarni plućni čvor, kao poseban kliničko radiološki entitet sreće se kod sledećih oboljenja:

1. INFEKCIJE

- | | |
|---------------|--|
| A. BAKTERIJE: | 1) nespecifične |
| | 2) specifične-Mycobacterium tuberculosis |
| B. GLJIVICE: | 1) Aspergiloza |
| | 2) Kokcidiodomikoza |
| | 3) Histoplazmoza |
| C. PARAZITI: | 1) Hidatidna cista |
| | 2) Dirofilaria imitis |

2. TUMORI

- A. Benigni tumori
- B. Maligni tumori
- C. Metastaze

3. PLUĆNI INFARKT

- 4. PROFESIONALNA OBOLJENJA
- 5. POVREDE PLUĆA
- 6. SISTEMSKA OBOLJENJA
- 7. PLEURALNE PROMENE
- 8. INHALACIJE nekih materija
- 9. AMILOIDOZA
- 10. PROMENE TORAKALNOG ZIDA
- 11. OBOLJENJA DIJAFRAGME
- 12. STRANO TELO
- 13. LÖFFLEROV INFILTRAT
- 14. POREMEĆAJI U RAZVOJU

Tabela 1. Etiologija solitarnog plućnog čvora

Od prvih opisa, pa do danas sreću se različiti termini, pod kojima se podrazumeva periferna, jasno ograničena promena u plućnom parenhimu, simptomatska ili asimptomatska, koja zahvata ili ne zahvata torakalni zid, a koju zbog njenog kružnog oblika nazivamo okrugla lezija pluća ili solitarna periferna plućna lezija (SPPL) ili solitarno plućno ognjište (SPO) (slika 1, slika 2, slika 3).

Fraser i Pare navode sledeće kriterijume kojima označavaju solitarni plućni čvor (1):

- na radiogramu grudnog koša lezija ne sme biti veća od 6cm u najvećem prečniku;

- kalcifikacije i kavitacije mogu postojati;
- klinički simptomi mogu postojati.

Etiologija solitarnog plućnog čvora

Solitarni plućni čvor (SPČ) kao poseban kliničko radiološki entitet sreće se kod sledećih oboljenja: (tabela 1).

1. INFEKCIJE

SPČ može biti infektivne prirode uzrokovani bakterijama, gljivicama, parazitima.

A. BAKTERIJE

1) Nespecifične - Pneumonija ili bronhopneumonija, kao nespecifično zapaljenje plućnog parenhima radiološki može se prezentovati u obliku solitarne i dobro ograničene senke.

2) Specifične - *Mycobacterium tuberculosis* može uzrokovati promene koje se na radiogramu grudnog koša uočavaju kao SPČ, kao što su: - primarno ognjište (primarni afekt; Ghonovo ognjište) najčešće subpleuralno, u srednjim ili donjim plućnim poljima, češće desno, prečnika 1-5cm (2)

- RANI INFILTRAT (Assmann Redecker-ov rani infiltrat) predstavlja nejasno ograničenu okruglastu infiltraciju 2-4 cm, obično u visini III rebra pozadi, radiološki uočljivu u visini klavikule (3).
- ISPUNJENA KAVERNA - češće u gornjim delovima pluća
- TUBERKULOM - okruglasto ognjište specifične etiologije, koje se radiološki prezentuje kao okrugla ili ovalna, dobro ograničena senka, najčešće u desnom gornjem režnju, veličine 0,5-4 cm, sa čestim kalcifikacijama i čestim satelitskim lezijama (4).

B. GLJIVICE

1) Aspergiloza, kao najčešće gljivično oboljenje uzrokovano sa *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flatus* i *Aspergillus niger*, javlja se u različitim kliničkim oblicima, ali kao aspergilom prezentuje se u obliku SPČ.

Aspergilom je najčešći oblik aspergiloze, a razvija se u plućnim šupljinama izazvanim različitim oboljenjima (tuberkuza, karcinom, bronhiktazije, apseskistična fibroza, emfizematozne bule), a rendgenološki se prezentuje u obliku okrugle ili ovalne senke sa homogenom masom miceom), koju od zida odvaja polumesečasti vazdušni prostor. Aspergilom je najčešće lokalizovan u gornjem režnju, subklavikularno, do 4cm u prečniku.

2) Kokcidiodomikoza je oboljenje uzrokovano dimorfnom gljivicom *Coccidioides immitis*, a često se javlja u endemskim krajevima (SAD) gde je poznata kao "kalifornijska bolest" ili "puštinjska groznica". Na radiogramu grudnog koša se prezentuje kao okrugla ili ovalna, dobro ograničena senka, češće u gornjim režnjevima, prečnika do 3cm sa, čestim kavitacijama (1).

3) Histoplazmoza je uzrokovana Histoplasmom capsulatom, dimorfnom gljivicom. To je retko oboljenje, izuzev u endemskim krajevima (SAD). Radiološki se uočava kao okrugla ili ovalna, jasno

ograničena senka, obično u donjim režnjevima, prečnika do 3cm sa čestim kalcifikacijama.

C. PARAZITI

1) Hidatidna bolest je parazitarno oboljenje izazvano larvama male pseće pantličare. Radiološki se uočava kao okrugla ili ovalna senka, koja se lako deformiše i menja svoj oblik pri disanju, češća je u donjim režnjevima, obično desno, do 6cm u prečniku sa čestim kavitacijama (1).

2) Dirohilaria immitis je retko obolenje ali se u SAD sve više opisuje kao uzročnik SPČ kod ljudi, mada pre svega uzrokuje oboljenje pasa, mačaka, vukova i lisica. Radiološki se uočava kao okrugla ili ovalna, dobro ograničena senka, obično bez kalcifikacija i bez kavitacija(1,5).

2. TUMORI

A. Benigni tumori su u odnosu na maligne tumore retka pojava i čine 8-15% svih solitarnih perifernih plućnih lezija (6). Obično asimptomatični, otkriva se slučajno, a najčešći je hamartom. Benigni tumori se radiološki prezentuju kao okrugla ili ovalna senka, različite veličine, bez određenog predilekcionog mesta.

B. Maligni tumori u zavisnosti od mesta nastinka karcinom bronha dele se na:

- centralni (karcinom glavnog i lobarnog bronha),
- periferni (karcinom od subsegmentnog bronha na dalje),
- intermedijarni karcinom segmentnih i subsegmentnih bronha).

Periferni i intermedijarni karcinom se na osnovu radiološkog nalaza mogu svrstati u periferni karcinom, koji se na radiogramu grudnog koša uočava kao solitarna plućna lezija.

U literaturi se sreću različiti podaci o zastupljenosti malignih lezija u vidu SPČ, ali se iz dana u dan uočava porast broja karcinoma, pomeranje granica javljanja ka mlađem životnom dobu kao i sve veća pojava ovog oboljenja kod žena. U hirurškim serijama reseciranih SPČ malignimi čine i preko 5%, a od svih oblika karcinoma bronha najučestaliji je adenokarcinom, a potom epidermoidni.

Radiološki se karcinom bronha prezentuje kao okrugla ili ovalna senka, relativno dobro ograničena, sa lobuliranom ili umbilikalnom granicom, bez predilekcionog mesta, ali sa nešto češćim pojavljivanjem u gornjim režnjevima, različite veličine sa retkim kalcifikacijama (1).

C. Metastatske lezije

Iako su najčešće hematogene multiple metastaze, neki od karcinoma (karcinom dojke, cerviksa, uterusa, ovarijuma, hipernefron, karcinom kože, sarkom) zatno češće daju solitarne metastaze, koje čine 3-5% svih SPČ. Radiološki se prezentuju kao oštro ograničene, okrugle senke, sa pravilnom kružnom ili talasastom ivicom, 3-6 cm u prečniku, češće u donjim režnjevima. U odnosu na primarni karcinom bronha perifernog tipa, solitarne metastaze su pravilnijeg kružnog oblika.

3. PLUĆNI INFARKT

U toku plućne tromboembolije razvijaju se direktni i indirektni radiološki znaci. Jedan od direktnih radioloških znakova su i promene u vidu senki u plućnom parenhimu tzv. infarktne senke, koje mogu imati različite oblike zavisno od lokalizacije, veličine začepljene krvnog suda, kao i od pravca rendgenskih zraka. Najčešće su trouglastog oblika, ali se često javljaju i kao okruglaste, jasno ograničene senke, najčešće laterobazalno desno i oko interlobarnih incizura (7).

4. PROFESIONALNA OBOLJENJA - SILIKOTIČNI PSEUDOTUMOR

Silikoza, pneumokonioza nastaje udisanjem kvarcne prašine, a radiološka slika ukazuje na karakteristične znake plućnog parenhima, pleure, hilusa, srčane senke, torakalnog zida (3).

Silikotični čvorići postepenim spajanjem obrazuju silikotični pseudotumor, koji se retko javlja u vidu okrugle senke u potpuno nepromjenjenom plućnom parenhimu ali ipak ima diferencijalno dijagnostički značaj. Radiološki se u plućnom parenhimu uočavaju punktiformna, mikronodularna, nodularna zasenčenja koja stapanjem formiraju pseudotumorsna zasenčenja, 1cm i više, okruglastog oblika, češće u gornjim režnjevima (8).

5. POVREDE PLUĆA

Mnoge nepenetrantne traume i povrede grudnog koša mogu biti uzrok radiološki vidljive okrugle senke.

- Kontuzije plućnog parenhima češće se radiološki prezentuju u vidu nepravilnih plućnih infiltrata ali se mogu prezentovati i u obliku SPČ.
- Traumatske ciste pluća - Deca, mlađe osobe sklone su stvaranju cista nakon trauma zbog veće fleksibilnosti zida grudnog koša, a

radiološki se prezentuju u obliku okruglaste ograničene senke.

- Plućni hematom lokalizovan je obično na periferiji ili subpleuralno, od 2-6 cm, okruglastog oblika, dobro ograničen (1).

6. SISTEMSKA OBOLJENJA

- Sistemska obolenja koja u toku svoje evolucije zahvataju i pluća mogu se prezentovati u obliku SPČ.

1) Reumatoidni artritis se radiološki karakteriše pojavom pleuralnog izliva, fiboze pluća, ali i reumatoidnog čvorića, koji se uočava kao okruglasta, jasno ograničena. senka subpleuralno, obično u donjim režnjevima 1-3cm, sa čestim kavitacijama (1).

2) Wegenerova granulomatoza je multisistemsko obolenje, koje karakteriše nekrotizirajući granulomatozni vaskulitis gornjih i donjih disajnih puteva, fokalni segmentni glomerulonefritis i diseminovani vaskulitis na malim arterijama i venama. Radiološki se prezentuje okruglim senkama (u početku pojedinačnim, a kasnije multiplim).

7. PLEURALNE PROMENE

1) Inkapsulisani izliv u interlobanoj incizuri (velikoj i maloj) kao i u akcesornim incizurama se radiološki manifestuje u vidu okrugle ili elipsoidne senke, jasno ograničene sa vretenastim oblikom na profilnom snimku pluća.

2) Fantom tumor kao poseban kliničko radiološki entitet uočava se kao okrugla senka kod pacijenata u toku srčane dekompenzacije i predstavlja izliv u interlobarnoj incizuri. Naglo nastaje, ali nakon pravilne terapije naglo i nestaje i podseća na tumor.

3) Pleuralne sekvele i fibrinske naslage na pleuri mogu imitirati solitarnu okruglu leziju.

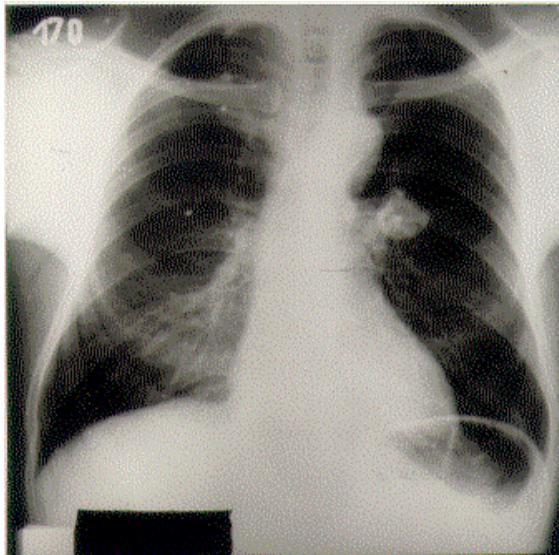
8. INHALACIJE LIPOIDNA PNEUMONIJA

Inhalacije lipoidna pneumonija je retko obolenje koje nastaje obično nakon aspiracije ulja, nafte ili hrane sa masnim sadržajem obično kod starijih ljudi, sa poremećenim aktom gutanja ili slučajno (9, 10). Radiološki se uočava okruglasta senka, 5-6 cm jasno ograničena glatkom ili lobuliranom ivicom.

9. AMILOIDOZA

Amiloidoza je retko obolenje koje karakteriše nakupljanje specifičnog glikoproteina, fibrilarne strukture u raznim tkivima i organima. Kod lokalnog oblika plućne ili parenhimatozne

amilidoze na radiogramu grudnog koša možemo uočiti solitarnu, okruglu senku, jasno ograničenu, do 5 cm (11).



Slika 1



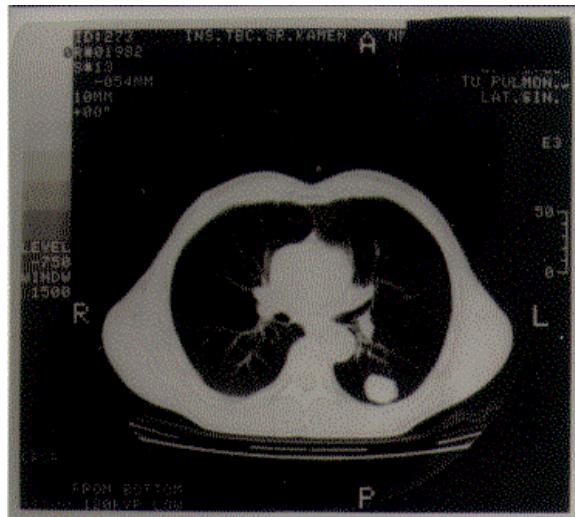
Slika 2

10. PROMENE TORAKALNOG ZIDA

Promene torakalnog zida (razvojne anomalije koštanih struktura grudnog koša, obimni kalusi ili kartilaginozne egzostoze rebara) su, u stvari, ekstrapulmonalne promene koje imitiraju okrugle senke plućnog parenhima (12).

11. OBOLJENJA DIJAFRAGME

Morgagnijeva hernija se na radiogramu grudnog koša može prezenzovati kao okrugla senka, najčešće u desnom frenikokardijalnom uglu.



Slika 3

Ovde se mogu spomenuti i ektopije abdominalnih organa (bubreg, deo jetre ili slezine) koje se takođe mogu uočiti kao okruglaste solitarne senke, supradijafragmalno (13).

12. STRANO TETO

U slučaju aspiracije stranog tela u segmentni ili subsegmentni bronh, može se razviti ateletaza, radiološki u obliku SPČ. U slučaju dužeg zaostajanja stranog tela u plućima stvara se fibroplastična reakcija oko njega sa ožiljkom i nastajanjem granuloma oko stranog tela.

13. LÖFFLEROV INFILTRAT

Löfflerov infiltrat je retko oboljenje a predstavlja alergijsku reakciju u plućima, koja je izazvana senzibilizacijom na larve askarisa, kada se na svom putu nađu u plućima. Radiološki se uočavaju pneumonične infiltracije (što je češće) ili pak okruglaste periferne senke (što je ređe i po Löffleru čini 27%).

14. POREMEĆAJI U RAZVOJU

Poremećajem u razvoju mogu nastati izvesne anomalije plućnog parenhima i okolnih struktura koja se na radiogramu grudnog koša prezentuju u obliku okrugle solitarne periferne lezije,

- 1) Bronhogene ciste - radiološki se uočavaju okrugle, jasno ograničene senke, u srednjim i donjim plućnim poljima, sa kavitacijama u slučaju uspostavljanja komunikacija sa bronhijalnim stablom.

- 2) Perikardijalne ciste - radiološki se uočavaju okruglaste senke, jasno ograničene, najčešće u kardiofreničnom uglu.
- 3) Gastroenterogene ciste - ređe su i lokalizovane paravertebralno.
- 4) Bronhopulmonalna sekvestracija je razvojna anomalija gde je deo plućnog tkiva izdvojen od normalnog, a snabdeva se krvlju iz aberantne arterije, koja najčešće polazi iz aorte i razlikuju se dva oblika: Ekstralobarna plućna sekvestracija (EPS) i intralobarna plućna sekvestracija (IPS) (14). Radiološki se uočava okruglasta senka, u donjem režnju, bazalno, češće levo, do 6cm, sa čestim kavitacijama.
- 5) Separacija plućnog parenhima predstavlja anomalnu lokalizaciju bronhopulmonalnog tkiva, a nastaje usled prekobrojnih fisura, režnjeva sa ateletičnim delovima, cistama i sekvestrima. Separaciju je prvi opisao Rokitansky 1861. godine te se po njemu i naziva Rokitanskijev režanj, a sinonimi su akcesorno, zalutalo, prekobrojno pluće, pa ga je teško razgraničiti od sekvestra. Radiološki se uočava kao okrugla, jasno ograničena senka.
- 6) Plućna arteriovenska fistula je abnormalna komunikacija između plućne arterije i vene. Većinom asimptomatična, a auskultatorni nalaz potvrđuje šum na mestu lezije; radiološki se uočava okruglasta, dobro ograničena senka, češće u bazalnim delovima pluća.
- 7) Venski varikoziteti kao difuzna proširenja venskih krvnih sudova mogu se manifestovati kao SPČ.
- 8) Proširena vena azigos i hemiazigos je razvojni poremećaj krvnog suda koji se radiološki (naročito na tomogramima) može prezentovati u obliku okrugle senke najčešće u desnom gornjem režnju.

LITERATURA

1. Fraser r. G, J A P Parè. Solitary pulmonary nodules less than 6 cm. Diagnosis of diseases of the chest, W B Saunders Comp Philadelphia Vol.1, 1970; pp 435-47.
2. Đurić O. sa sar. Tuberkuloza, I ed, Beograd, savremena administracija, 1996; pp 192-214
3. Danilović V. Plućne bolesti, II ed, Beograd-Zagreb, Medicinska knjiga, 1982, pp 341-349, 391-434.
4. Gruijić M. Tuberkuloza pluća, Naučna knjiga, Beograd, 1967; I03-28
5. Nicholsone, Allen M, Trastek V, Tazelaar H, Pairolero P. Dirofilaria immitis: A rare, increasing Cause of Pulmonary Nodules, Mayo Clin Proc, 1992; Vol. 67, pp 646-51.
6. Baroš B, Đurić D, Koledin M. Benigni tumori pluća, Saopštenja, vol. 30. Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, 1992; broj (3-4): 149-55.
7. Bognar I. Bognar S, Antonić B. Radiološke promene u toku plućne tromboembolije, Saopštenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, 1881, vol. 19:19-27.
8. Dedić M. Karcinom bronha i okruglaste senke, Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 1979.
9. Popovac D. Bolesti pluća, III ed Beograd, Medicinska knjiga, 1994, pp 119-49.
10. Eri Ž, Stanić J, Đurić D, Klem I. Nodulusna amiloidoza pluća udružena sa Sjogrenovim sindromom, Plućne bolesti, 1990, 43:153-5.
11. Fishman A. Pulmonary diseases and disorders, II ed. New York, St. Lous, San Francisco, Colorado Springs, Oklahoma City, Tokyo, Toronto, Mc Graw - Hill Book Company, 1988; pp 1945-54.
12. Vučinić V. Savremene mogućnosti diferencijalne dijagnostike "okruglih lezija pluća", Beograd, Univerzitet u Beogradu, Magistarska teza, Medicinski fakultet, 1987.
13. Brewis R, Ribson, Geddes D. Respiratory medicine, II ed, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, Bailliere Tindall, 1990; pp 980-1027; pp 790-880.
14. Baroš B, Stanić M, Petrović M, Macedonić B. Bronhopulmonalna sekvestracija, Saopštenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, 1987; 25:3-4, pp 175-80.



POREMEĆAJI VENTILACIJE PLUĆA NEKA TEORIJSKA RAZMATRANJA

VENTILATION PULMONARY DISORDERS

Slavica Obradović-Andelić, Nada Aranicki, Biljana Zvezdin

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Poremećaji ventilacije pluća, pri normalnim torakopulmonalnim strukturama i normalnom sastavu atmosferskog vazduha, veoma su retki. Napominjemo da je najčešći poremećaj ventilacije i distribucije vazduha. 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, lako je 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 hipo- ventilacijski 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 hypo-ventilation syndrome.

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

Pneumon, 1999; 37 (1-4):79-82

Prof. dr Slavica Obradović-Andelić, Odeljenje opšte pulmologije, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Respiratorični sistem predstavlja morfološku, funkcionalnu i kliničku celinu. Intaktna funkcija ovog sistema omogućava pravovremeno snabdevanje svih tkiva i ćelija kiseonikom u zavisnosti od aktuelnih potreba organizma. Svaki poremećaj u ovom sistemu dovodi do poremećaja

stanja i funkcije celog organizma, a u najtežoj konsekvensiji do smrti. Usled složenosti anatomske grade organskih sistema i samog procesa respiracije, jedinstveni zadatak gasne razmene obavlja se u više parcijalnih podfunkcija.

U funkciji pluća se razlikuju sledeći procesi:

- ventilacija s distribucijom,
- difuzija,
- perfuzija.

Prva parcijalna funkcija je ventilacija alveolarnog prostora i distribucija vazduha preko konkuktivnog sistema na veliki broj sićušnih alveola (1).

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.

Neophodno je napomenuti, da su pri normalnim torakopulmonalnim strukturama i normalnom atmosferskom vazduhu, poremećaji ventilacije pluća 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 PaCO₂ između 50 i 80 mmHg (6,7 i 10,7 kPa) (2).

Etiologija

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

Hipoventilacijski sindrom (alveolarna hipoventilacija) nastaje često zbog hroničnih plućnih bolesti, što je detaljno opisano u navedenim poglavljima pulmoloških udžbenika.

Od idiopatskih bolesti s poremećajem ventilacije pluća najčešće nastaje hipoventilacija kao sindrom: apneje pri spavanju (*Sleep Apnea*

Syndrome), hipoventilacije u debelih osoba (*Syndrome Pickwick*) i kao primarna alveolarna hipoventilacija.

Sindrom apneje pri spavanju (SAS)

Definicija

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

Epidemiologija

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

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

SAS sa opstrukcijom gornjih disajnih puteva (više od 90%)

Mehanična opstrukcija gornjih disajnih puteva obično na nivou orofaringsa, uzrokovanja je povlačenjem jezika prema natrag u inspirijum. Nastaje kao posledica hipotonije mišića orofaringsa tokom spavanja, posebno muskulusa genioglosusa i palatalnih mišića. Alkohol je često dodatni činilac. Aktivnost disajnih mišića i pokreta disanja ostaje. Činioci koji pogoduju nastanku ovog sindroma jesu: povećanje adenoida i tonsila, devijacija nosnog septuma, makroglosija i retrognacijom.

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 sistema).

Patogeneza

Nakon kolapsa gornjih disajnih puteva sledi niz događanja kao što su apneja, bradikardija, PaO₂ pada, PaCO₂ raste, pojačava se disajni rad, reakcija buđenja, otvaranje gornjih disajnih puteva uz glasno hrkanje, pa reaktivna hiperventilacija s tahikardijom. Učestalo buđenje dovodi do ponovljenih prekida spavanja i pospanosti tokom dana, te 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 (4).

Klinička slika

Postoje tri vodeća simptoma. Prvi je veća potreba za spavanjem. 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. 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 dobiju podaci heteroanamnezom. Faktori rizika za hrkanje su pušenje, muški pol, starost preko 40 g. i alkoholizam. Deo bolesnika sa SAS-om je gojazan, ali oko 30% je normalne težine.

Drugi simptomi su 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 iktusa.

Dijagnoza

U postavljanju dijagnoze značajna je anamneza. Pri tome, svakako treba pitati o eventualnim operacijama vilice i/ili nepca, povredama baze lobanje ili o epilepsiji. Pri kliničkom pregledu treba posebno paziti na regionalne odnose u području traheje, ždrela, vilice te mekog nepca. Treba obratiti pažnju na govor, disanje i akt gutanja. Funkcionalna obrada pluća (krivulja protok-volumen) pokazuje kod velikog broja bolesnika fenomen tzv. "testere", tj. masu incizija na krivulji, koje su posledica flotiranja orofaringealnih struktura. Dugotrajnim registrovanjem i praćenjem frekvence i šumova disanja, EKG, transkutanog merenja pO_2 moguće je otkriti kardiopulmonalne poremećaje koji nastaju pri SAS-u. SAS-a je najezaktnije potvrđen poligrafskim merenjima, ali je postupak skup i treba ga primeniti na selekcioniranom 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 (sedativni, sredstva za spavanje i betablokatori). U teškim oblicima pomaže kontinuirana noćna oksigenoterapija. Terapiju treba dugotrajno sprovoditi.

Prognoza

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 sprovedena noću smanjuje stopu mortaliteta (5).

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 prema delu "The Posthumous Papers of Pickwick Club" Ch. Dickensa, u kojem je opisao osnovne simptome ovog stanja kod jednog mladića (debljinu, dispneju i somnolentnost).

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

Etiologija

Smatra se da je debljina s masnom infiltracijom respiracijskih mišića, osobito diafragme (koja obavlja 2/3 ukupnog respiracijskog rada) uzrok nastanka ovog sindroma, pri čemu nastaje smanjenje rastegljivosti grudnog koša i trbuha, što dovodi do povećanja disajnog rada. Neki autori smatraju da je smanjena centralna osjetljivost na normalne podražaje i da je to razlog nastanka hronične alveolarne hipoventilacije.

Patofiziologija

Glavni mehanički poremećaji respiratornog sistema u tzv. Pickwick-sindromu su sledeći: smanjena statistička komplajansa 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 i funkcionalni rezidualni volumen, 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. Prepostavlja se da se ovim poremećajima pridružuje i slabija aktivnost disajnih centara.

Klinička slika

Kliničkom slikom dominira ekstremna debljina, cijanoza, gušenje, somulencija i glavobolja. Ponekad se ovi bolesnici jedva održavaju budnim da bi obavili svoje fiziološke potrebe; a čim sednu, zaspnu.

Dijagnostički postupak

Klinički nalaz pluća je obično normalan. Radiološka slika pokazuje podignutu i slabije pomicnu dijafragmu. Spirometrijski nalaz upućuje na restriktivni poremećaj ventilacije i opstruktivne promene malih disajnih puteva. U gasnoj analizi arterijske krvi postoje znaci plućne hipertenzije i hroničnog plućnog srca (6).

Lečenje

Najvažnije je mršavljenje. Prognoza bolesti je loša.

Primarna alveolarna hipoventilacija**Definicija**

Primarna alveolarna hipoventilacija je poremećaj nepoznatog uzroka, obeležen hroničnom hipoksemijom i hiperkapnjom, te odsutnošću neke neuromuskularne bolesti ili oštećenja mehanike disanja.

Klinička slika

U ovih bolesnika smanjena je osjetljivost centralnih hemoreceptora na porast CO₂ 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.

Lečenje

Neki bolesnici dobro reaguju na respiratorne stimulanse i udisanje kiseonika. Većini obolelih je neophodna asistirana ventilacija. Dugotrajni odlični rezultati postižu se električnim stimulisanjem n. phrenicusa.

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 HCO₃ (respiratorne alkaloza). Hipokapnija se kompenzuje sniženjem koncentracije HCO₃, kako bi se održao normalan odnos HCO₃ i CO₂.

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 Ca²⁺ u plazmi (u alkalozi se povećava kapacitet proteina plazme za vezivanje Ca²⁺). Od respiratornih simptoma bolesnici se žale na nedostatak vazduha. Javlja se i tahikardija. Zbog hiperventilacije bolesnik guta višak vazduha (aerofagija) što izaziva grčeve u trbuhi.

Dijagnostički postupak

Za vreme spavanja treba meriti ventilaciju i PaCO₂ (transkutanim putem). U budnom stanju određuje se koncentracija respiratornih gasova u arterijskog 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 CO₂. U psihogenim oblicima hiperventilacije mora intervenisati psihijatar (7).

LITERATURA

1. Sadoul P. Difficulte's Du Traitement Hypoventilations Alveolaire. Bull Europ Physiopath Resp 1979; 15:249-263.
2. Bradley TD ur. Breathing Disorders In Sleep. Clin Chest Med 1992; 13:383.
3. Rochester DF, Enson Y, Current Concepts in the Pathogenesis of the Obesiti Hypoventilation Syndrome. Mechanical and Circulatory Factors. Am J Med 1974, 15:117-123.
4. Hudgel DW, Cherniack NS. Sleep and Breathing. In: Fishman AP; Pulmonary Diseases and Disorders 3 izd. New York, McGraw – Hill, 1992.
5. Fujita S. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Pathophysiology, upper airway evaluation and surgical treatment, Eear Nose Throat J 1993; 72:77.
6. Mijatović M. Doprinos izučavanju i suzbijanju pogoršanja hiperkapnije u toku intenzivnog lečenja akutizacije hronične plućne insuficijencije. Doktorska disertacija, Novi Sad, 1985.
7. Fraser and Parè. Diagnosis of Diseases of the Chest W. B. Saunders and Comp. Philadelphia-London-Toronto.



PROFESIONALNA BRONHIJALNA ASTMA

OCCUPATIONAL ASTHMA

Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki,
Biljana Zvezdin

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Uprkos brojnim ispitivanjima alergijskog odgovora organizma, bronhijalni provokacijski testovi, bilo nespecifični ili specifični, sigurna su i verodostojna metoda u dokazivanju hiperreaktivnosti disajnih puteva. Smatruju se, takođe, i jednom od najpouzdanijih metoda za utvrđivanje profesionalne astme. Osnovni postulat je da se astmatični napadi javljaju nakon ekspozicije na radnom mestu. Navedene su indikacije za inhalacione provokacijske testove, kao i kriterijumi za dijagnozu bronhijalne astme.

Ključne reči: astma, profesionalna astma, bronhoprovokacijski testovi

SUMMARY

In spite of numerous investigations on the allergic response of an organism, the bronchial inhalation challenge, both specific and nonspecific, has emerged as a reliable and safe method to confirm hyperreactivity of the airways, as well as one of the most reliable methods to establish the diagnosis of professional bronchial asthma. In professional bronchial asthma the essential premise is that asthmatic attacks develop after an exposure at work. Indications for the bronchial inhalation challenge are listed, as well as the criteria for establishing the diagnosis of professional bronchial asthma.

Key words: asthma, occupational asthma, bronchial inhalation challenge

Pneumon, 1999; 37 (1-4): 83-86

Prof. dr Slavica Obradović-Anđelić, Odeljenje opšte pulmologije, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Poslednjih decenija bronhijalna astma predstavlja sve veći medicinski i socijalni problem. Industrializacija, zagadenost životne sredine, štetne životne navike, naročito pušenje, faktori su koji značajno doprinose razvoju ovog oboljenja. Zastrašujuća je činjenica da je, pored starijih, sve veći broj obolelih mlađih radnospособnih osoba. Stoga je ogroman značaj izučavanja faktora koji mogu doprineti kako razvoju, tako i pogoršanju već nastale bolesti (1,2,3).

Pre razmatranja profesionalne geneze ove bolesti, podsetili bi, a istovremeno i usmerili pažnju, na definiciju bronhijalne hiperreaktivnosti. Ista se definiše kao fenomen pojačane ili preterane reakcije disajnih puteva na specifične i nespecifične stimuluse. Dakle, to je stanje disajnih puteva povećane spremnosti za bronhokonstriktivni odgovor na male doze provokativnog agensa. Reakciju izazivaju manji nadražaji nego što je slučaj kod zdravih osoba.

Dautsebande je 1960. godine ispitivao nespecifičnu hiperreaktivnost. Najnovija ispitivanja Simonsona sugerisu da bronhijalni odgovor na inhalirane alergene ne zavisi samo od

osetljivosti na alergene i njihove količine, već i od količine IgE antitela u šoknom organu, od sposobnosti oslobađanja medijatora i od stepena nespecifične bronhijelne reaktivnosti. Napominjemo još da hiperreaktivnost na fizičke i hemijske nadražaje nalazimo i kod bolesnika sa polenskom kijavicom, a tranzitorno može se javiti i kod zdravih osoba posle prekomernog izlaganja ozonu, sumpor-dioksidi ili nakon virusnih infekcija respiratornog sistema, kod bolesnika sa HOBP, cističnom fibrozom, kod hipersenzitivnog pneumonitisa, sarkoidoze i dr. Međutim, u tim slučajevima bronhijalna reaktivnost je manja nego kod astmatičara sa izraženim simptomima.

Dakle, nespecifična bronhijalna reaktivnost karakteristična je za astmatične bolesnike i bila bi, prema mišljenju mnogih autora možda, glavni uzrok astme. I pored brojnih ispitivanja poslednjih 20 godina, kojima je pokušano da se objasne bazični mehanizmi bronhijalne hiperreaktivnosti, uzroci njenog nastanka još uvek su slabo objašnjeni. Postoje brojne hipoteze i različita mišljenja o njihovoј važnosti koja ukazuju na složenost problema (4,5,6).

Nolte je ovako klasifikovao moguće mehanizme bronhijalne hiperreaktivnosti:

1. abnormalna permeabilnost,
2. povećana senzibilnost iritantnih receptora,
3. poremećaji ravnoteže između simpatikusa i parasimpatikusa,
4. farmakološka neuravnoteženost na nivou receptora (teorija beta receptora),
5. povećana kontraktilnost mišića.

Postoji više mehanizama koji mogu indukovati povećanu permeabilnost mukoze tj. da se tesna, nepropusna veza epitelnih ćelija pretvori u propusnu vezu:

- a) klasični alergijski put s medijatorima iz mastocita,
- b) infektivni put s medijatorima iz leukocita,
- c) iritantni put pod dejstvom fizikohemijskih stimulusa iz okoline (SO_2 , NO_2 , O_3), opterećenje, napor, hladan vazduh, duvanski dim itd.

Svi ovi mehanizmi mogu inicirati vagusnu bronhokonstrikciju. Abnormalnosti koje bi bile odgovorne za prekomernu kontrakciju glatkih mišića kod bronhijalne hiperreaktivnosti dele se, prema Hollzmanu, na promene samih glatkih mišića i promene u autonomnoj nervnoj regulaciji mišića.

S obzirom na to da je tema ovog rada profesionalna astma, naša dalja razmatranja bi se odnosila na profesionalnu osnovu ove bolesti, čiji je patogenetski lanac blizak »običnom astmatičaru«, ali i različit zbog svoje profesionalne uslovljenosti (7,8).

Nespecifični (farmakodinamski) bronhoprovokativni testovi su oni kod kojih se za provokaciju upotrebljavaju farmakodinamske supstance, koje, ako su date u dovoljnoj količini, izazivaju bronhokonstriktijsku reakciju svih ispitanika, zdravih i bolesnih. Individualne kvantitativne razlike bronhijalnog odgovora utvrđujemo nespecifičnim (farmakodinamskim) i specifičnim bronhoprovokativnim testovima.. Specifični bronhoprovokativni testovi su oni kod kojih se razvija karakteristična bronhokonstrikcija na neku supstancu, samo kod određenih osoba. Utvrđene individualne razlike su kvalitativne.

Profesionalna bronhijalna astma je epizodična, promenljiva i reverzibilna opstrukcija disajnih puteva usled dejstva brojnih i raznovrsnih profesionalnih štetnosti u obliku prašine, dimova i pàra iz radne sredine.

Karakteristični napadi dispneje kod bronhijalne astme nastaju zbog privremenog suženja bronhija mišićnim spazmom, otoka sluzokože ili žilavog sekreta i praćeni su sviranjem u grudima. Do sada je opisano nekoliko stotina materija za koje je utvrđeno da mogu biti uzrok profesionalne bronhijalne astme, da predstavljaju egzoantigene. To su:

- materije koje deluju kao kompletni antigeni (prašina žita, paraziti žita, brašna, čaja, kafe, soje, ricinusovog semena, deterdženata, spore ražene glavice, buđi itd.),
- hemijske nereaktivne materije, koje se ponašaju kao haptenci i vezuju se proteinima tkiva domaćina, obrazujući antigen-antitelo komplekse (prašina, pare ili dimovi, soli hroma, nikla, kobalta, kadmijuma i dr., antibiotici i drugi lekovi),
- proste, reaktivne hemijske materije, koje imaju osobinu da deluju kao polimerizajuće komponente (izocianati, organski rastvarači, halogeni derivati ugljovodonika, formaldehid, terpentin i dr., prašina pamuka, konoplje, lana, svile, jute, drveta, hartije, duvana, vune i dr.).

Profesionalna alergijska bronhijalna astma nastaje pod uticajem antiga iz radne sredine pri ekspoziciji od nekoliko nedelja do nekoliko, najčešće 2-5, godina. Prvom napadu bronhijalne astme često prethodi alergijski rinitis, blefarokonjuktivitis, ekzem na koži ili druge alergijske pojave, no može se razviti i iz punog zdravlja. Napadi dispneje se javljaju neposredno na poslu ili 4-6 časova posle završetka rada (9, 10).

U toku razvitka bronhijalne astme razlikuju se: stadijum monoalergija, bolesnik je senzibilisan samo na jednom određeni agens i stadijum – polisenzibilizacija, kada se razvija senzibilizacija na veći broj alergena ili uslovna reakcija na druge uticaje – stanje paralergije.

Za dijagnozu profesionalne astme Beritić je postavio sledeće kriterijume:

- bolest ne sme biti manifestovana pre stupanja na posao;
- mora postojati inkrimisani agens čija su iritativna, alergijska, farmakodinamska i hronično-upalna svojstva već poznata;
- bolest mora biti ekstrinzička, tj. mora biti isključena endogena bolest sličnih manifestacija;
- treba isključiti neprofesionalnu etiologiju ekstrinzičke bolesti;
- simptomi se moraju javljati uglavnom ili pretežno tokom rada i najizrazitiji su na radnom mestu;
- bolesnikovo stanje se mora bitno poboljšati kad je izvan posla duže vremena (praznici, godišnji odmori).

Neophodno je naglasiti da je osnovni postulat za postavljanje dijagnoze profesionalne bronhijalne astme da se astmatični napadi javljaju nakon ekspozicije na radnom mjestu. U tom smislu provokacijski testovi nakon inhaliranja alergena radne sredine, ukoliko su jasno pozitivni, su najsigurniji dokaz. Jedan od najstarijih provokacijskih testova je nazalni test ili test ušmrkavanja, bilo unošenjem alergena direktno na sluznicu nosa, bilo u obliku spreja ili suvog praška (Guft 1978.). Logično je bilo da se način ovog testiranja za alergijske manifestacije upotrebi za ispitivanje preosetljivosti donjeg disajnog trakta (11).

Ovom primenom razvila se i metoda ispitivanja bronha inhaliranjem ili insufliranjem suspektnog alergena u aerosol obliku direktno u bronhijalne puteve.

Pozitivna reakcija se registruje bilo pojavom "wheezing-a" kao kliničkog znaka, bilo reduciranjem plućne funkcije.

Specifični bronhoprovokacijski testovi pružaju sigurno, najverodostojniji dokaz da je bolest nastala inhalacijom alergena radne sredine. Pošto izvođenje ovih testova nije bezopasno, potrebno je obezbediti odgovarajuću opremu, kao i stručnost izvodača testa.

Postoje različiti načini inhaliranja aktuelnih alergena od jednostavnog uduvavanja ili udisanja u posebnim komorama u kojima je mikroklimatski ambijent simulacija radnog mesta do inhalisanja preko nebulizatora ili maske. Merenje bronhijalnog odgovora vrši se na različite načine. Smatramo da treba uzeti parametre koje je predložio Kowalski 1987. godine.

Provokacijski inhalacioni test je pozitivan ako je:

- FEV1 opao za > 20%
- V₅₀ opao za > 30%,
- Rt povećan za > 5 cm H₂O/l/sec,
- IgV₁ povećan za > 20%,
- PO₂ opao za > 10% mmHg.

Kožne probe specifičnim antigenima u početku su negativne, a kasnije postaju pozitivne u formi i ranih i poznih reakcija (posle 8 časova). U svim slučajevima postavljanja dijagnoze profesionalne astme neophodno je udaljavanje obolelog sa radnog mesta i prekid kontakta sa alergenim materijama. Takve osobe i bez prisutnog opstruktivnog sindroma nisu sposobne za rad na poslovima, gde postoje aerozagadanja, zbog potencijalne mogućnosti za pojavu preosetljivosti na nove antigene materije, kao i druge nespecifične nadražaje. One nisu sposobne za teži fizički rad.

Lica obolela od profesionalne astme sa pojavom opstruktivnog sindroma lakog i umerenog stepena, povremeno sa recidivima i postojeće infekcije treba razvrstati u III kategoriju invalidnosti, s tim da ne rade u uslovima aerozagadanja, nepovoljnim mikroklimatskim uslovima i na poslovima vezanim za teške i srednje teške fizičke napore (12).

Lica, koja boluju od profesionalne bronhijalne astme komplikovane hroničnim bronhitom, sa poremećajem plućnih funkcija trajnog i teškog stepena i znacima hroničnog plućnog srca, nisu sposobna za bilo kakav rad i treba ih svrstati u I kategoriju invalidnosti po osnovu profesionalnog oboljenja.

Međutim, neophodno je naglasiti da se ocena radne sposobnosti procenjuje u svakom individualnom slučaju, pa se evaluacijom svega do sada iznetog može zaključiti da je odgovarajuća ocena radne sposobnosti, kod obolelih pre svega od profesionalne bronhijalne astme, moguća samo ako je zasnovana na adekvatnoj saradnji pulmologa i specijaliste medicine rada, gde se širokom lepezom dijagnostičke procedure, uslova rada i radne sredine bolesnika, ne donosi zajednički sud i dijagnoza ove ni malo bezazlene bolesti koja doprinosi invalidnosti, a potom indirektno i značajno utiče i na ekonomiku pojedinca i cele nacije (13).

LITERATURA:

1. Newman-Taylor AJ, Burge PS. Occupational asthma, U: Clark TJH. Clinical Investigation of respiratory disease. Chapman and Hall, London, 1981; 483-90.
2. Ljaljević M i sar. Mehanizmi nastanka i klinički oblici profesionalne bronhijalne astme, savremeni pristup lečenju profesionalne bronhijalne astme, Suplement, Krka u medicini i farmakologiji, Stručno savetovanje, Strunjan, 1988; 16-24.

- 3. Ljaljević J, Prodanović M, Tačević S, Kovačević-Kunosić J. Etiopatogeneza, klinička slika, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza, terapija i prevencija profesionalne bronhijalne astme. Zbornik radova, VI jugoslovenski kongres medicine rada, Novi Sad, 1983; 854-860.
- 4. Mikov M. Praktikum iz medicine rada, III dopunjeno izdanje. Naučna knjiga, 1987.
- 5. Mikov M. Medicina rada, III dopunjeno izdanje. Naučna knjiga, Beograd, 1987.
- 6. Ljaljević M. Bronhijalna astma U: Interna medicina, Stefanović S. Medicinska knjiga Beograd – Zagreb, 1988; 506-16.
- 7. Beritić T. Profesionalna astma U: Štangl B, Pintar G. Novi aspekti u lečenju bronhijalne astme. Alergološka sekcija Društva lekara Crne Gore, Herceg-Novi, 1981; 54-78.
- 8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publication № 95-3659, Bethesda, Maryland, January 1995.
- 9. Holgate ST. Asthma: past, present and future. Eur Resp J 1993; 6:1507-20.
- 10. Clark TJH, Godfrey S, Lec TH, Asthma. 3. izd. London. Chapman and Hall Medical, 1992.
- 11. Stevanović M. Vrednosit spirometrije u proceni radne sposobnosti. Tuberkuloza 1971; 23-6.
- 12. Tabori Dj. Evaluacija opstrukcije respiratornih puteva. U: Dišni sastav je funkcionalna i klinička celina. Ed Cvetnić, Klenovnik, pp 1974; 97-106.
- 13. Ulmer WT. Bronchitis, Asthma, Emphysem, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1979; 543.



KLINIČKA PRIMENA INTERFERONA

INTERFERON - CLINICAL APPLICATION

Darinka Kukavica, Branislav Đurić

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Interferoni, interleukin 1 i interleukin 2 predstavljaju najvažnije citokine, intracelularne signalne proteine koji pojačavaju aferentni i eferentni krak imune reakcije. Oni pripadaju porodici proteina i stvaraju ih ćelije kičmenjaka kao odgovor na različite stimulanse: virus, intracelularne mikroorganizme i hemijske materije. U radu su prikazani mehanizmi kojim interferoni deluju, aktivnosti koje imaju kao i njihova klinička primena. U najkraćim crtama je prikazano svih pet bolesti kod kojih se za lečenje koristi alfa interferon, dat je osvrt na mogućnost lečenja i drugih bolesti. Prikazana su najvažnija neželjena dejstva i kontraindikacije pri njihovoј primeni.

Ključne reči: *interferoni, klinička primena, mehanizmi dejstva, kontraindikacije, neželjena dejstva*

SUMMARY

Together with interleukin 1 and interleukin 2, interferon ranges among the most important cytokines, the intracellular signal proteins which increase the afferent and efferent branch of the immune response. They belong to the family of proteins and are produced by the cells of the Vertebrata in response to different stimuli: viruses, intracellular microorganisms and chemical substances. The paper describes the mechanisms of interferon activity, reviews the functions it can have, as well as its clinical application. The five diseases which are treated by alpha-interferon are briefly reviewed, as well as the possibilities of its application for the treatment of some other diseases. The major undesirable side-effects and contraindications of interferon administration are also presented.

Key words: *interferon, clinical application, activity mechanisms, contraindications, side-effects*

Pneumon, 1999; 37 (1-4):87-90

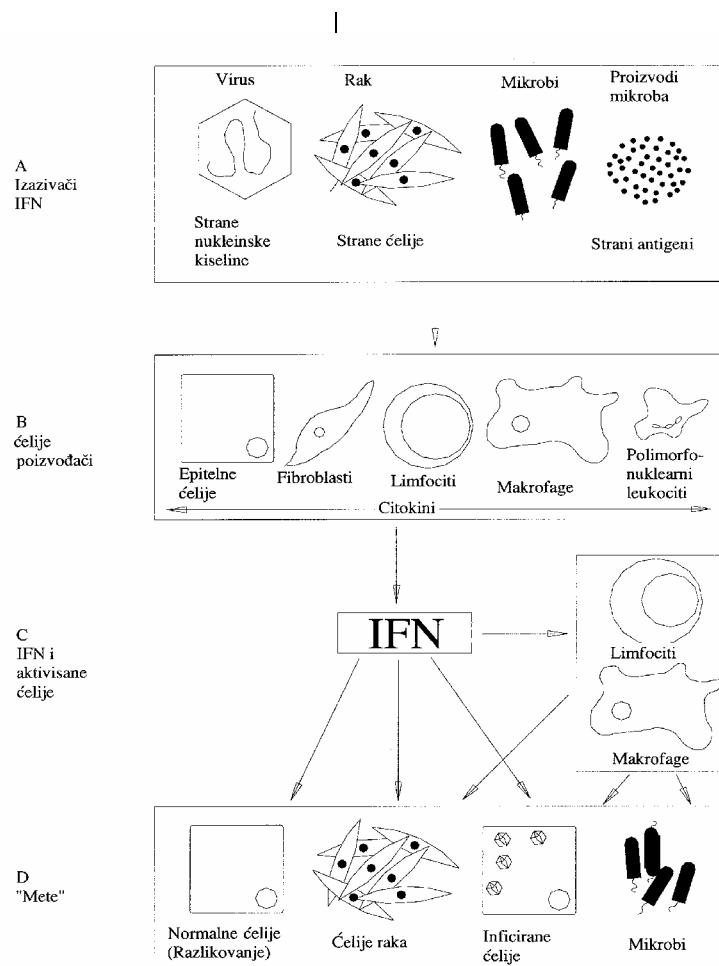
dr Darinka Kukavica, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Isaacsa i Lindenman su 1957. godine otkrili interferone kao odbrambeni odgovor ćelija na virusnu infekciju. Danas se zna da pored

antivirusnog, antimikrobnog, antitumorskog dejstva imaju i imunomodulatorna dejstva.

Postoje tri vrste interferona: alfa, beta i gama. Njihovo stvaranje može biti podstaknuto različitim nadražajima (slika 1). U čoveku postoji 17 različitih interferon alfa gena, a samo jedan interferon beta i jedan interferon gama gen (1).



Slika 1. - Sistem interferona (IFN). Strane supstance (A) navode ćelije proizvođače (B) da stvaraju gene IFN. IFN proteini α , β ili γ (C) mogu da dejstvuju na ćelije "mete" (D) ili posredno, aktivirajući prvo limfocite - ćelice ili makrofage (C)

Alfa interferon (IFN) stvaraju leukociti, a fibroblasti, epitelne ćelije i makrofazi beta IFN dejstvom virusa i drugih stranih nukleinskih kiselina. Gama IFN stvaraju T limfociti dejstvom stranih antigena na koje su te ćelije senzibilisane. Smatra se da i NK ćelije u izvesnim uslovima mogu stvarati ovaj interferon. On se naziva i imunski interferon jer se stvara u toku imunih reakcija.

Interferoni mogu delovati direktno na svoje ćelije "mete" (ćelije karcinoma, virusom inficirane ćelije), ili indirektno aktivirajući limfocite i makrofage (2).

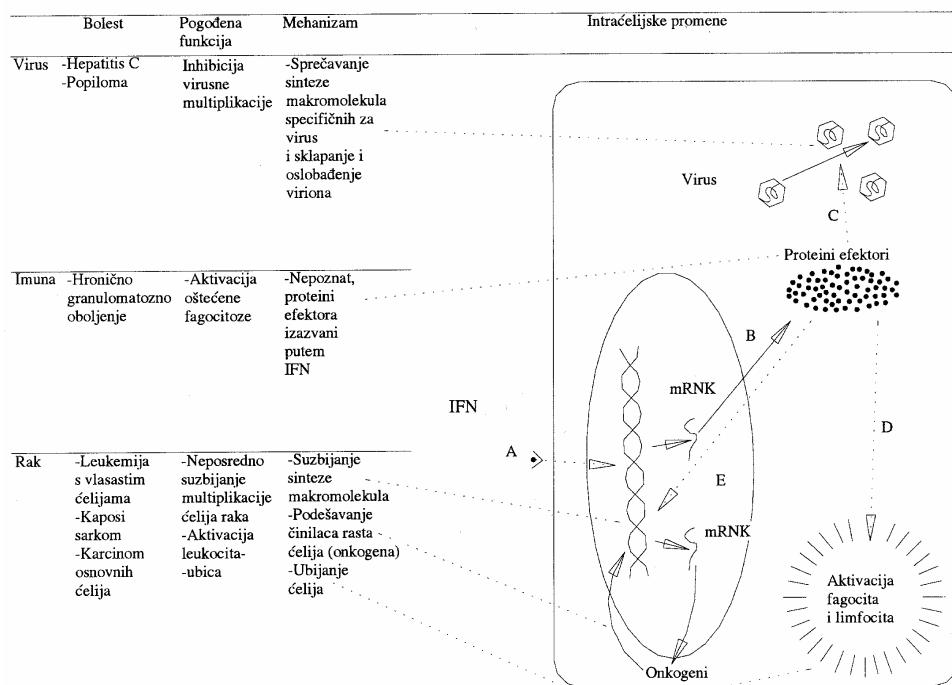
Mehanizmi kojima interferoni deluju (slika 2)

Interferoni se vezuju za specifične receptore na površini ćelija. Alfa i beta IFN imaju zajednički receptor, a gama IFN ima poseban receptor. Posle toga u ćelijama se stvaraju belančevine efektori.

One mogu inhibirati virusnu replikaciju, aktivirati imunokompetentne ćelije, sprečiti sintezu makromolekula ćelija i mogu da podešavaju onkogene.

Antivirusna aktivnost

Reagovanjem sa receptorima ćelija stvaraju se belančevine koje omogućavaju biološka dejstva interferona. To su sistem kinaza belančevina, 2', 5'-oligo A sintetaza, Mx belančevina, koje različitim mehanizmima, kao što je sprečavanje prenošenja signala virusnim belančevinama, ili enzimskom razgradnjom virusne RNA, kao krajnji rezultat daju inhibiciju virusne multiplikacije. Smatra se da IFN i imunomodulatorskim dejstvima (aktivacijom makrofaga, podsticanjem stvaranja citokina) sprečavaju razmnožavanje i širenje virusa. Delimično antivirusnu aktivnost ostvaruju i zbog pirogenog efekta, s obzirom na to da povišena temperatura smanjuje replikaciju virusa.



Slika 2. - Mehanizmi kojim interferoni (IFN) dejstvuju na virusne, imunološke i maligne bolesti.

Interferon reaguje sa receptorima ćelija (A) da bi izazvao sintezu proteina efektora (B) koji mogu da ukoče dejstvo virusa (C), da aktivisu imunokompetentne ćelije (D) i da spreče sintezu makromolekula ćelija, kao i da utiču, podešavajući onkogene (E)

Borba protiv protozoa i bakterija

Jedan od osnovnih mehanizama dejstva IFN protiv protozoa i bakterija jeste podsticanje fagocitne sposobnosti makrofaga. Mada još nije dovoljno razjašnjeno, smatra se da prethodnim delovanjem na ćelije IFN umanjuju mogućnost bakterija da uđu u njih. Oni, takođe, umanjuju intračelijsku replikaciju *Toxoplasma gondii* i smanjujući količinu triptofana u ćeliji (3,4).

Antitumorska aktivnost

Neposredno dejstvo IFN na tumorske ćelije je antiproliferativno i to povećanjem dužine ciklusa multiplikacije tumorskih ćelija. Ovo se ostvaruje i podešavanjem činilaca rasta tumorskih ćelija (onkogena c myc, c fos, c-H-ras).

Neposredno antiproliferativno dejstvo beta i gama IFN ostvaruju i citotoksičnim mehanizmom.

Posredno dejstvo IFN na tumorske ćelije je preko jačeg ispoljavanja receptora na njima npr. receptora za TNF (tumor nekrozis faktor), a time se efikasnije uništavaju tumorske ćelije citotoksičnim leukocitima. Interferoni stimulišu makrofage da počnu sintezu TNF. Oni pospešuju i povećano stvaranje AT protiv tumorskih ćelija, koja zatim deluju uz sadejstvo komplementa. Interferoni pojačavaju i tumorsku citotoksičnost makrofaga, NK ćelija i T limfocita (5).

Imunomodulatorska dejstva

IL2 ima svojstvo da podstiče aktivnost NK ćelija. Sintetiše se pod uticajem gama IFN, koji je i sam citotokтик. Delovanjem na makrofage povećavaju njihovu citotoksičnost kao i stvaranje

IL1. Proces se nastavlja delovanjem na T limfocite i započinje se stvaranje IL2, koji ispoljava mnogobrojna dejstva na svim nivoima. Interesantno je da IFN zavisno od vremena davanja ili genetskog ustrojstva primaoca može ili potisnuti, ili povećati celularnu i humoralnu imunost.

Možemo zaključiti da interleukini i IFN delujući u "kaskadi" kao intračelijski signali, ostvaruju svoja imunomodulatorna dejstva, ne samo u imunološkim, nego i u drugim bolestima.

Klinička primena interferona

Za kliničku upotrebu su na raspolaganju tri oblika alfa IFN: rekombinovani alfa 2a IFN, kombinovani alfa 2b IFN i prirodni alfa-n-IFN koji je izdvojen iz ljudskih leukocita i sastavljen iz 17 podvrsta IFN-alfa.

Rekombinovani gama-IFN je odobren za lečenje hronične granulomatozne bolesti.

Indikacije za primenu IFN

Interferon je odobren od FDA (*The Food and Drug Administration*) za lečenje pet različitih bolesti:

- Leukemija vlasastih ćelija,
- *Condyloma acuminatum*,
- Kaposi sarcoma u AIDS-u,
- Non-A, non-B hepatitisa (hepatitisa C),
- Hronično granulomatozno oboljenje.

Upotreba alfa IFN u lečenju karcinoma osnovnih ćelija još uvek je diskutabilna.

Za lečenje leukemije vlasastih ćelija upotrebljava se alfa IFN u dozi od 2×10^6 jedinica

na m² telesne površine, potkožno tri puta nedeljno. U 90% slučajeva dolazi do značajnih remisija.

Kod *Condyloma acuminatum* se daje alfa IFN 1 u dozi od 5×10^6 jedinica 3 - 8 nedelja. Efikasnost je postignuta u 60-70% slučajeva. Smatra se da dolazi do smanjivanja broja virusa.

Kod Kaposi sarcoma (KS) potrebne su veće doze ($18 - 36 \times 10^6$ jedinica dnevno). Naročita efikasnost se postiže kod kožnog KS. Mehanizam dejstva alfa IFN u KS može da bude imunoregulatorni, antivirusni ili antiproliferativni.

Za lečenje hepatitisa C daje se alfa IFN u dozi od 2×10^6 jedinica 3 x nedeljno, 6 meseci. Ipak, lečenje treba da bude produženo jer se javlja recidiv prema nekim ispitivanjima u 51%, a po drugim u 90% slučajeva.

Hronično granulomatozno oboljenje je urođena imunološka bolest koja se odlikuje ozbiljnim povratnim infekcijama kože, oboljenjem limfnih čvorova, jetre, pluća i kostiju usled oštećene funkcije fagocita. Preventivna upotreba gama IFN dovodi do smanjivanja relativnog rizika od ozbiljnih infekcija u 70% slučajeva kako u bolesnika sa X vezanim, tako sa autozomno recesivnim osobinama.

U toku je ispitivanje dejstva interferona u terapiji mnogih drugih infekcijskih bolesti (npr. papilomi grkljana, infekcije disajnog sistema) i sistemskih bolesti (reumatoidni artritis, SLE, Behcetova bolest). Istražuje se i njihovo sprečavanje stvaranja kolagena (keloidi, sistemska skleroza).

Istraživanja su pokazala da je efikasniji u lečenju leukemija i limfoma, nego "tvrdih" tumora. U toku su ispitivanja o lečenju karcinoida, multiplog mijeloma, leukemija i dr. (6,7).

Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su proporcionalna visini doze IFN koja se primenjuje. Dva do četiri časa posle prve injekcije javlja se sindrom sličan kijavici: temperatura, groznica, glavobolja, dremljivost, bolovi u zglobovima i mišićima. Nuspojave obično traju 4-8 časova, nestaju spontano po prekidu davanja IFN, ali i primenom prednizona i acetaminofena.

Veće doze mogu izazvati i muku, povraćanje, gubitak apetita, hipotenziju, tahikardiju, crvenilo kože. Može doći do periferne neuropatije i trombocitopenije. Psihijatrijske komplikacije nastaju retko. Može doći i do razvoja neutrališućih AT protiv preparata IFN.

Kontraindikativno je davanje IFN trudnicama zbog antiproliferativnog dejstva. Kod osoba sa transplantiranim bubrežima povećano je odbacivanje organa prilikom davanja IFN, pa je i tu primena interferona kontraindikativna.

Interferoni se mogu kombinovati, i to uvek alfa i gama ili beta i gama.

Mogu se primenjivati sa drugim citokinima, sa hemioterapeuticima, hiruškim lečenjem i zračenjem, kao i sa hipertermijom.

Tokom 42 godine, otkad su otkriveni, IFN su napredovali od slabo razjašnjene antivirusne supstance do odobrenja za lečenje pet bolesti, kao i istraživanja njihove primene u mnogim drugim.

LITERATURA

- Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR, et al. The interferons: Mechanisms of action and clinical applications, JAMA 1991; 266 (10): 1375 - 1383.
- Tyring SK. Treatment of condyloma acuminatum with interferon. Semin Oncol. 1988; 15: 35 - 40.
- Groopman JE, Scadden DT. Interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med. 1989; 110: 335 - 337.
- Gallin JI, Malech HL, Wenning RS, and the International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study group. A controlled trial of recombinant human interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 1991; 324: 509 - 516.
- Zabel P, Kreiker C, Schlaak M. Initial results of a controlled study of small cell and squamous epithelial bronchial cancer: polychemotherapy and interferon. Pneumologie, 1990; 44 (suppl 1): 586 - 587.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Combination therapy with interleukin 2 and alpha interferon for the treatment of patients with advanced cancer. J Clin Oncol. 1989; 7: 1863 1874.
- Stites DP, Stobo JD, Wells JV. Osnovna i klinička imunologija, prevod VI izdanja Appelton Lange, Savremena administracija Beograd 1989; 90 - 95.



ZNAČAJ OKSIDANASA I ANTIOKSIDANASA U RAZVOJU HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

THE ROLE OF OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Nensi Lalić, Slavica Obradović-Anđelić,
Nada Aranicki, Biljana Zvezdin

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Osnovna karakteristika HOBP je prisustvo opstrukcije disajnih puteva koja se postepeno pogoršava tokom godina, a po karakteru je ireverzibilna. Hronični bronhitis je oboljenje koje se karakteriše prekomernom produkcijom sekreta u bronhijalnom stablu i manifestuje se produktivnim kašljem koji traje danima, najmanje tri meseca u toku dve godine. Emfizem pluća je oboljenje koje karakteriše trajno proširenje vazdušnih prostora distalno od terminalnih bronhiola, a praćeno je irregularnom destrukcijom alveolarnih zidova bez značajnije fibrose. Evropsko respiratorno društvo preuzealo je inicijativu za ujednačavanjem stavova o dijagnostici, prevenciji i lečenju HOBP što je posle višegodišnjeg usaglašavanja rezultiralo usvajanjem konsenzusa septembra 1995. godine koji je objavljen u "European Respiratory Journal-u". Najznačajnije mesto u oblasti preventivnih mera u tom konsenzusu dano je prevenciji pušenja zbog, danas već poznatog, dejstva duvanskog dima na ravnotežu oksidanasa i antioksidanasa u plućima i sledstvenog uticaja na razvoj HOBP. U radu prikazujemo neravnotežu između ova dva sistema kao osnovu patogeneze HOBP. Ova neravnoteža je dokazana kroz brojne eksperimente in vitro i in vivo, koje su u poslednje vreme izveli brojni istraživači širom sveta. Svi izvedeni eksperimenti su bili podeljeni na one koji su dokazali porast koncentracije oksidanasa u obolelih od HOBP i dugogodišnjih pušača i one koji dokazuju pad koncentracije antioksidanasa kod ovih osoba u odnosu na zdravu populaciju. Na osnovu prikupljenih podataka o neravnoteži između sistema oksidanasa i antioksidanasa u organizmu obolelih od HOBP i dugogodišnjih pušača, može se zaključiti da je primena antioksidanasa u terapiji ovih pacijenata stvar bliske budućnosti.

Ključne reči: hronična opstruktivna bolest pluća, pušenje, oksidansi i antioksidansi

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) represent a prominent morbidity and mortality agent worldwide. By the basic characteristic of chronic pulmonary disease is the presence of an obstruction in the airways which gradually in time and is irreversible in character. Chronic bronchitis is a disease characterized by an excessive secretion production in the bronchial tree, manifested by the productive cough persisting over at least three months during the period of over two years. Emphysema is described as the presence of a permanent enlargement of the airways distal to the terminal bronchioli, accompanied with irregular destruction of alveolar walls without significant fibrosis. The European Respiratory Society has taken the initiative to reconcile different approaches in both the diagnostics and the

management of COPD. Few-year efforts have resulted in adopting the Concensus in September 1995, published in the European Respiratory Jurnal. Regarding the preventive measures reported in the Consensus, a prominent place has been given to smoking prevention due to the well-known effects of smoking on the oxidant-antioxidant balance in the lungs and the resulting impact on COPD development. The article discusses the balance between these two systems as the basis of COPD pathogenesis. The relevance of this balance has been confirmed in both in vivo and in vitro experiments having been carried out all over the world. These experiments have been classified into two subclasses: the experiments confirming an increase of the oxidant concentration in COPD patients and long-history smokers and to those confirming a decrease of the antioxidant concentration among these subjects as compared to the healthy population. The obtained data on the imbalance between the two systems in an organism of a patient affected by a COPD and long -history smokers lead to a conclusion that the antioxidant based therapy of these patients is a matter of the very near future.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, smoking, oxidans, anti- oxidans

Pneumon, 1999; 37 (1-4):91-95

dr Nensi Lalić, lekar na specijalizaciji iz pneumoftiziologije, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Hronične opstruktivne bolesti pluća predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Osnovna karakteristika HOBP je prisustvo opstrukcije disajnih puteva različitog intenziteta, koja se postepeno pogoršava tokom godina, a po karakteru ireverzibilna (1).

Hronični bronhitis je oboljenje koje se karakteriše prekomernom produkcijom sekreta u bronhijalnom stablu i manifestuje se produktivnim kašljem koji traje najveći broj dana u najmanje tri meseca u toku više od dve uzastopne godine (2).

Emfizem pluća je oboljenje koje karakteriše trajno proširenje vazdušnih prostora distalno od terminalnih bronhiola, a praćeno je iregularnom destrukcijom alveolarnih zidova bez značajnije fiboze (3).

Smatra se da je, od etioloških faktora, pušenje najčešći činilac odgovoran za nastanak HOBP. U druge etiološke faktore ubraja se aerozagadenje, ponavljane infekcije disajnih puteva, deficit alfa-antitripsina, a po najnovijim ispitivanjima veliki značaj se pridaje nesrazmeri između stvaranja oksidanasa i antioksidanasa u organizmu čoveka.

Evropsko respiratorno društvo preuzealo je inicijativu za ujednačavanjem stavova o dijagnostici, prevenciji i lečenju HOBP što je posle višegodišnjih usaglašavanja rezultiralo usvajanjem konsenzusa septembra 1995. godine, koji je objavljen u "European Respiratory Journal-u". Najznačajnije mesto u oblasti preventivnih mera, u tom konsenzusu, dato je prevenciji pušenja zbog, već danas, poznatog dejstva duvanskog dima na ravnotežu oksidanasa i antioksidanasa u plućima i sledstvenog uticaja na razvoj HOBP (4).

OKSIDANSI

Oksidansi ili slobodni radikali su, prema važećoj definiciji, atomi, molekuli ili joni sa jednim ili više nesparenih elektrona u svojoj strukturi, što ih čini veoma reaktivnim. Oni se ponašaju kao paramagneti i lako reaguju sa biološkim molekulima dovodeći do oštećenja niza sistema i funkcija u ćeliji. U medicini neuporedivo najveći značaj imaju slobodni radikali izvedeni iz molekula kiseonika - kiseonikovi slobodni radikali, koji se najčešće nazivaju oksidansi. Prilikom ćelijskog disanja kiseonik se redukuje do vode uz stvaranje energije. Enzim mitohondrijalna citohrom oksidaza katalizuje tu reakciju bez stvaranja intermedijarnih slobodnih radikala. Međutim, kiseonik može da se redukuje do vode i nepotpuno, jednoelektronskim putem i time stvara nekoliko slobodnih radikala.

Slobodni radikali su vrlo reaktivne strukture i žive kratko, ali su efekti njihovog dejstva razorni, jer lančana reakcija omogućava da jedan slobodni radikal izazove promene na hiljadama molekula i ošteći DNK, RNA, enzime i/ili lipidne komponente biomembrana.

Najvažniji slobodni radikali su:

1. superoksid ili superoksidni anjonski radikal O_2^- ,
2. vodonik peroksid H_2O_2 koji nije radikal, ali je prethodnik veoma reaktivnog hidroksilnog radikala,
3. hidroksilni radikal OH^- ,
4. peroksi radikal O_2R .

Sam procesa nepotpune redukcije kiseonika, oksidansi se u organizmu stvaraju i procesima oksidativne fosforilacije katalitičkom aktivnošću nekih enzima (aldehid-oksidaza, ksantin-oksidaza).

Čitav niz egzogenih agenasa dovodi do povećanja produkcije slobodnih radikala kao što su, pored duvanskog dima, pesticidi, herbicidi,

zračenje, fotohemski procesi, alkohol, anestetici, aromatični ugljovodonici. Takođe se prekomerno stvaraju i u mnogim patološkim procesima u organizmu (bakterijski i virusni infekt).

ANTIOKSIDANSI

Antioksidansi su supstance koje inaktiviraju različite vrste slobodnih radikala i na taj način ograničavaju njihovo razorno dejstvo na organizam. Dva najznačajnija antioksidativna sistema u organizmu su:

I Enzimski antioksidansi

1. glutation peroksidaza (GPX),
2. superoksid dismutaza (SOD) odnosno bakar-cink superoksid dismutaza,
3. glutation-S-transferaza (GST),
4. mangan superoksid dismutaza (MnSOD),
5. katalaza.

II Neenzimski antioksidansi

1. vitamin A (provitamin beta-karotin), vitamin C, vitamin E,
2. metali: selen i cink,
3. metaloproteini,
4. gama-linoleinska kiselina,
5. L-cistein.

REZULTATI DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

Zdrav i mlad organizam proizvodi dovoljne količine antioksidanasa koji mogu da neutrališu nastale slobodne radikale. Kapacitet svakog pojedinca da stvara antioksidanse je genetski determinisan, a zavisi od pola, životne dobi, ishrane i načina života. Sposobnost da stvaraju dovoljne količine antioksidanasa opada sa starenjem organizma, kod hroničnih bolesti, kod osoba koje se jednolično hrane, pušača, alkoholičara. U ovim studijama se ispoljavaju sva negativna dejstva slobodnih radikala.

U zdravim plućima postoji dinamička ravnoteža između oksidanasa i antioksidanasa. Poremećaj ravnoteže nastaje kod inflamatornih procesa u plućima, što se može dokazati bronhoalveolarnom lavažom (BAL). BAL daje jedinstvenu mogućnost da se dobiju ćelije i drugi sastavni elementi iz dubljih delova respiratornog trakta, iz tzv. tečnosti koja oblaže epitel (*epitelial lining fluid*). Analizom broja i vrste ćelija, ćelijskih funkcija i funkcionalnih osobina nadenih proteina, peptida i vitamina u BAL-u omogućava se procena oksidantno-antioksidantne aktivnosti u plućima *in vivo*.

Aktiviranje inflamatornih ćelija bronhoalveolarnog sistema (alveolarni makrofag i neutrofilni granulocit) predstavlja najvažniji elemenat antiinflamatornog odbrambenog

mehanizma pluća, jer ove dve vrste ćelija zauzimaju centralno mesto u ćelijskoj baktericidnosti. Oksidativne supstance se oslobođaju ekstracelularno, tako da odbrana od infekcije opterećuje pluća povišenim nivoom ćelija i isto tako naglo opada prestankom dejstva faktora koji je doveo do njihove aktivnosti.

Duvanski dim, kao što je poznato, indukuje hronični zapaljenjski proces u bronhijalnom stablu, dovodi do grupisanja alveolarnih makrofaga oko terminalnih bronhiola. Alveolarni makrofag luči neutrofilni hemotaktični faktor i leukotrijen LT4 koji privlači neutrofile. Rezultat nakupljanja i aktivacije inflamatornih ćelija je povećanje nivoa oksidanasa. Neutrofil luči serin elastazu koja lizira kolagen, elastin i sve makromolekule koji formiraju plućni parenhim. Kod zdravih osoba se serin elastaza čvrsto vezuje za alfa-1-antitripsin, sprečavajući tako razorno dejstvo na sopstveno plućno tkivo. Međutim, bilo da su udahnuti ili stvoreni iz leukocita, oksidansi mogu inaktivisati antiproteazu (alfa-1-antitripsin) oksidacijom njegove aktivne komponente. Time se smanjuje veza serin-elastaza i alfa-1-antitripsin što vodi razaranju sopstvenog plućnog tkiva i razvoju emfizema, pri čemu treba naglasiti da se to štetno dejstvo uđvostručava u periodu postojanja respiratornog infekta (5). Druge antiproteaze su nešto manje značajne, ali sa istom ulogom protiv proteolitičkog napada kao što je antileukoproteaza koja, takođe, može biti inaktivisana oksidansima.

Duvanski dim je kompleksna mešavina oko 4700 hemijskih sastojaka, uključujući i visoke vrednosti slobodnih radikala koji se nalaze u gasovitom i katranskom delu duvanskog dima. Duvanski dim sadrži 10^{17} oksidativnih molekula od kojih su 10^{14} slobodni kiseonikovi radikali. Ravnoteža između toksičnosti oksidanasa i protektivne uloge antioksidativnog odbrambenog mehanizma, koji je najvažniji za održavanje normalne funkcije ćelija respiratornog trakta, može biti lako narušena (6).

Sva tkiva su osetljiva na dejstvo oksidanasa, ali je ipak najosetljiviji epitel alveola. Lannan i saradnici su prikazali da slobodni radikali iz duvanskog dima deluju citotoksično na epitel alveola, lizirajući veze između epitelnih ćelija i povećavajući time epitelnu permeabilnost. Povećanu epitelnu permeabilnost dokazali su i Lii i saradnici eksperimentima *in vitro* na alveolarnom epitelu kunića, a povećanu epitelnu permeabilnost *in vivo* preko povećanja klirensa dielilentriamin-pentacetata (DTPA) obeleženog radioaktivnim tehnecijumom.

Ovo je indirektna tehnika određivanja slobodnih radikal, koja se zasniva na određivanju specifičnih biomarkera za dati proces.

Direktne tehnike merenja slobodnih radikala su: elektron-*spin* rezonanca, koja se zasniva na apsorciji mikrotalasa od strane nesparenih elektrona u magnetnom polju. Druge dve tehnike su: pulsirajuća radioliza i laserska fotoliza. Danas su istraživanja slobodno radikalnih procesa uglavnom bazirana na indirektnim tehnikama merenja (7).

Naglašavamo da prisustvo inflamatornih ćelija, koje dovode do oksidativnog stresa, imaju najveću ulogu u nastanku upale i oštećenja vazdušnih puteva kod pacijenata sa HOBP. Noviji radovi pokazuju da je broj alveolarnih makrofaga uvećan 2-4 puta, a broj neutrofilnih granulocita više od 10 puta kod pušača i obolelih od HOBP. In vitro studije pokazuju da alveolarni leukociti i makrofazi pušača, spontano oslobađaju više oksidanasa od nepušača. Pasivno pušenje je, takođe, povezano sa povećanjem neutrofilnih granulocita, koji pojačano oslobađaju oksidanse.

Slobodni radikali deluju prvenstveno na polinesaturisane masne kiseline ćelijske membrane, što stvara masne perokside, koji, opet, stvaraju hidroperokside i dugoživeće aldehyde. Krajnji proizvodi ovih reakcija su malonaldehid, etan i pentan. Nivo masnih peroksida u plazmi i u BAL-u merenih sa TBARS (*thio barbituric acid reactive substances*) signifikantno je povećan kod pacijenata sa akutnom egzacerbacijom HOBP i zdravih pušača u poređenju sa zdravim nepušačima.

Mnogi istraživači su u poslednje vreme koristili drugu vrstu ogleda u kojima su odredivali kapacitet antioksidanasa plazme. Rahman i saradnici koristili su u svojim ogledima vitamin E uz pomoć supstance Trolox, kao TEAC (*Trolox equivalent antioxidant capacity*). Ustanovili su da TEAC plazme biva signifikantno smanjen kod pušača jedan sat nakon pušenja. Isto su ustanovili i kod obolelih od HOBP u akutnoj egzacerbaciji bolesti. Albumin, koji ima jednu sulfidrilnu grupu u molekulu, može da se albuminskim radikalom ili albumin SH grupom spoji sa slobodnim elektronima iz duvanskog dima. Prema tome, dokazano je da postoji pojačano trošenje plazme proteinskih sulfhidrilova prilikom izloženosti duvanskom dimu, a time se i objašnjava pad antioksidantnog kapaciteta plazme nakon pušenja. Mnogi istraživači su merili koncentraciju glavnih plazminih antioksidanasa (askorbinska kiselina, alfatokoferol, mokraćna kiselina i sulfhidrili) kod pušača i dokazali pad koncentracije ovih materija. Galdston i saradnici su pronašli indirektne pokazatelje smanjenja aktivnosti serumskih antioksidanasa kod pušača, preko smanjenja nivoa antioksidativnog ceruloplazmina u serumu. Trošenje plazminih antioksidanasa povezano je sa

povećanjem proteinskih karbonida i lipidnih peroksida, koji prvenstveno inhibiraju askorbinsku kiselinu. Poznato je da askorbinska kiselina i protein trioli razlažu karbonilna jedinjenja u plazmi pušača, dok bilirubin, mokraćna kiselina i alfatokoferol to ne čine. In vitro studije su pokazale da duvanski dim reaguje sa tirozinom i stvara nitrotirozinske proizvode, koji u plazmi pokreću reakcije tirozin fosforilacije i odgovorni su za mnoge plućne bolesti.

Znanja o ulozi antioksidanasa u odbrani respiratornog trakta kod pušača i pacijenata sa HOBP još su nedovoljna. Zna se da je najvažniji antioksidans glutatin peroksidaza (GSH) povećan kod dugogodišnjih pušača, što se pokazalo uz pomoć humanih markera inflamacije. Mogući razlozi su:

1. pasivno oslobađanje GSH iz ćelija u ekstraćelijski prostor, što je specifični okidač za ćelije kao što su pneumociti tipa II;
2. povećana sinteza i oslobaćanje GSH iz makrofaga;
3. eksudacija plazme nastala usled procesa inflamacije.

Rahman i saradnici su izučavali efekat duvanskog dima na metabolizam GSH in vitro, tako što su davali kunićima CSC (supstanca koja sadrži koncentrovani duvanski dim) i potom su ispitivali njihova pluća. Zaključili su da je aktivnost glutation sinteze i redoks sistemskih enzima, kao što su glutation peroksidaza, gama glutamil cistein sintetaza i glukoza-6-fosfat dehidrogenaza, smanjeni u epitelu alveola kunića, i to verovatno kao rezultat dejstva slobodnih radikala duvanskog dima na aktivne grupe nabrojanih enzima.

ZAKLJUČAK

Na osnovu prikupljenih podataka o ravnoteži između oksidanasa i antioksidanasa, odnosno neravnoteži kao jednom od glavnih faktora u nastanku HOBP, može se zaključiti da bi promena antioksidanasa mogla biti i terapijski pristup ovim pacijentima. To se može postići na sledeći način: povećanjem dejstva enzimskih antioksidanasa u organizmu, ili davanjem neenzimskih antioksidanasa, a moguće je i davanje obe vrste supstanci u cilju suzbijanja dejstva slobodnih radikala. Terapija vitaminom C odavno se primenjuje u lečenju mnogih bolesti, te se ne sme zaboraviti na njegovu primenu i kod ovih pacijenata. Ekperimentalno je korišćen i N-acetil cistein, kao i glutatio u terapiji obolelih od HOBP i dokazano je da su ove dve supstance donekle smanjile oštećenje plućnog parenhima kod ovih pacijenata (8). Antioksidativna terapija može biti

važan činilac i u lečenju, i u prevenciji HOBP.

Sigurna prevencija hronične opstruktivne bolesti pluća je borba protiv pušenja, koja iz gore navedenih razloga mora početi edukacijom medicinskog kadra o patofiziološkim mehanizmima štetnosti duvanskog dima. Primena antioksidansa u rizičnim grupama populacije, takođe, predstavlja veliki izazov za kliničare jer osvetljava nastanak, tok i evoluciju ove bolesti.

LITERATURA

1. Popovac D, Bolesti pluća, Medicinska knjiga Beograd, 1996.
2. Petrović M, Krunic S, Koruga D. Hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). U: Petrović M, ed. Hronične opstruktivne bolesti pluća – smernice za dijagnostiku i lečenje i astma, Sremska Kamenica, Institut za plućne bolesti, 1996, 5-8.
3. Snyder GL, Kleinerman J, Trulbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysem: report of the National Heart and Blood Institute, Division of Lung Diseases, 1985.
4. Siafakas MN. Optimal Assessment and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Eur Respir J, 1995; 8: 1389-1420.
5. American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Care of Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Med, 1995; 152: 77-120.
6. Andelić B. Uticaj pušenja na gasnu ventilaciju i bronhijalnu reaktivnost, Novi Sad, 1984. Magistarski rad.
7. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 1995; 51: 348-50.
8. Bogdanović G, Pržić B, Rudić A, Kuzmanović Z, Kerenji A, Nikolić V. Aktivnost antioksidativnih enzima u ozračenoj kulturi ćelija, K562: eksperimentalni in vitro model. Informacije o kancerogenima, 1993; 10: 43-50.



OLEOTORAKS - KOLAPSOTERAPIJSKE METODE LEČENJA PLUĆNE TUBERKULOZE

OLEOTHORAX - KOLAPSOTHERAPY METHODS OF PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT

Darinka Kukavica, Mirna Đurić,
Branislav Đurić, Jožef Hancko

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu smo prikazali slučaj bolesnika starog 71. godinu koji je hospitalizovan u teškom opštem stanju sa znacima globalne plućne insuficijencije. Na radiogramu grudnog koša, koji je bio veoma upečatljiv, nalazimo oleotoraks koji je bolesniku urađen 1948. godine u cilju lečenja plućne tuberkuloze. To nas je podstaklo da potražimo u literaturi bliže podatke o oleotoraksu, kao sad već istorijskom načinu lečenja plućne tuberkuloze.

Ključne reči: plućna tuberkuloza, oleotoraks

SUMMARY

The paper is a case report of a 71-year-old patient admitted to hospital in a seriously bad general health condition and the global pulmonary failure symptoms. The chest X-ray finding was rather distinguishable, revealing the oleothorax which was performed in 1948 for pulmonary tuberculosis. It has motivated us to review the literature on this method of managing pulmonary tuberculosis, which now belongs to history.

Key words: pulmonary tuberculosis, oleothorax

Pneumon, 1999; 37 (1-4):97-99

dr Darinka Kukavica, lekar specijalista, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

U prošlom veku, kao i periodu između dva svetska rata, lečenje tuberkuloze se zasnivalo na jačanju opšte otpornosti i odbrambenih mehanizama organizma sa režimom mirovanja u postelji i snažnom ishranom, kolapsoterapijskim metodama i resekcionalno-hiruškim zahvatima (1).

Godine 1944. počinje nova era u terapijskom pristupu tuberkulozi. Tada je Waksman iz gljive *Streptomyces griseus* izolovao moćni antituberkulotik Streptomycin (2). Nekoliko

godina kasnije otkrivena su još dva leka, Izonijazid i PAS (para-amino-silicilna kiselina). Nakon toga se tuberkuloza počinje lečiti kombinacijom različitih antituberkulotika.

U radu je obrađen slučaj pacijenta starog 71. godinu kome je 1948. godine urađen oleotoraks zbog obostrane kavernoze tuberkuloze plućnih vrhova. Sada dolazi na lečenje zbog akutizacije globalne plućne insuficijencije, sa karakterističnim radiogramom grudnog koša.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent Đ. S. penzioner iz Žablja, dolazi na lečenje zbog otežanog disanja, sviranja u grudima, kašlja, iskašljavanja gnojavog ispljuvka i povišene temperature. Pošto ambulantna terapija nije imala efekta, primljen je u Institut na lečenje.

Iz anamneze se saznaće da je 1948. godine medikamentozno lečen od obostrane plućne tuberkuloze. Nakon toga mu je urađena obostrana pneumoliza i oleotoraks. Proteklih 40 godina povremeno se leči zbog dispnoičnih tegoba koje poslednjih godina progrediraju.

Pri prijemu pacijent je bio svestan, orijentisan, gojazan, dispnoičan u miru, kardijalno kompenzovan. Na koži toraksa u visini lopatice vidljivi su konkavni postoperativni ožiljci kao posledica urađene intervencije. Fizikalni nalaz na plućima je karakterističan. Obostrano nad gornjim polovicama grudnog koša potmuo perkutorni zvuk, disajni šum nečujan, u donjim partijama normalan disajni šum uz diskretno produžen ekspirijum i niskotonske zvižduke.

Plućna funkcija pokazuje srednje težak restriktivni i lak opstruktivni poremećaj ventilacije. Opstrukcija je posebno izražena u malim disajnim putevima tokom forsiranog ekspirijuma. Gasna analiza arterijske krvi u mirovanju ukazuje na globalnu respiratornu insuficijenciju sa acidozom.



Slika 1

Na radiogramu grudnog koša vide se, obostrano u gornjim trećinama pluća, intenzivna homogena zasenčenja, koja se pružaju do gornjih polova hilusa. Zasenčenja su naniže oštro lučno ograničena, idu do lateralnog torakalnog zida i stapaju se medijalno sa mediastinalnom senkom. Oba hilusa su voluminoznija (slika 1).

Na urađenom CT-u grudnog koša, nativno, u projekciji gornjih lobusa pluća vidi se homogena

hiperdenzna area, denziteta oko - 160 HU, koja je u rubnom delu uokvirena anularnim hiperdenznim kalcifikovanim prstenom, što odgovara kalcifikovanom pahtipleuritisu (slika 2).

U biohumoralnom statusu konstatiše se povišena SE kao i povišene vrednosti ŠUK-a. Iz sputuma je izolovan Haemophilus influenzae.



Slika 2

Bolesnik je lečen bronhospazmoliticima, kortikosteroidima, antibioticima prema antibiogramu i kardiotonicima. To dovodi do subjektivnog poboljšanja, poboljšanja gasne razmene, pa je pacijent otpušten na ambulantni tretman.

DISKUSIJA

Plućna tuberkuloza je, do pronalaska antituberkulotika, lečena različitim kolapsoterapijskim metodama. Forlani je 1882. godine pokušao da leči plućnu tuberkulozu (najčešće su to bile kaverne u vrhovima) namernim izazivanjem imobilizacije pluća pomoću veštački stvorenog pneumotoraksa. Pored ove, upotrebljavane su i druge metode u cilju stvaranja plućnog kolapsa: oleotoraks, pneumoperitoneum i hirurške kolapsoterapijske metode.

Najčešće korišćene metode hirurške kolapsoterapije bile su: paraliza frenikusa, torakoplastika, ekstrapulmonalna pneumoliza i apikalna pneumoliza sa plombom. Međutim, ove metode se napuštaju jer su postignuti rezultati bili veoma sumnjivi, a lečenje veoma dugo (3).

Ranije se i resekcionalna hirurgija koristila u lečenju plućne tuberkuloze, a kasnije kao dodatak medikamentoznoj terapiji, i to kod bolesnika sa lokalizovanim oboljenjem i dobrom kardiorespiratornom rezervom.

Naš pacijent je 1984. god. lečen oleotoraksom. Naime, umesto vazduha u pleuralnu duplu je ubaćeno ulje u cilju postizanja plućnog kolapsa.

Ovu metodu je prvi primenio Bernou 1922. godine unoseći u pleuralnu duplju 20-40 cm³ ulja sa dodatkom Gomenola. Da bi se izbeglo veće pritiskivanje nad uljem se ostavljao vazdušni mehur. Komplikacije ove metode bile su perforacija unete mase i infekcije (4).

ZAKLJUČAK

Prikazan je slučaj bolesnika sa obostranim oleotoraksom, pre svega, zbog veoma upečatljivog rendgenograma grudnog koša. Bez anamnestički dobijenih podataka o primenjenoj intervenciji veoma bi se teško mogao tumačiti napravljeni radiogram. S druge strane, sve je manje živih bolesnika sa primenjom intervencijom, jer ona spada u istorijske metode lečenja plućne tuberkuloze.

LITERATURA

1. Danilović V. Plućne bolesti. Beograd - Zagreb, Medicinska knjiga, 1982.
2. Đurić O. sa saradnicima. Tuberkuloza. Beograd, Savremena administracija 1996.
3. Grujić M. Tuberkuloza pluća. Beograd, Naučna knjiga, 1967.
4. Radosavljević A. Tuberkuloza pluća. Beograd, Naučna knjiga, 1955.



HRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA SA INFILTRACIJOM U PLUĆIMA

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA WITH PULMONARY INFILTRATION

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

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Prikazan je slučaj bolesnice stare 64 godine kod koje je pre 8 godina dijagnostikovana hronična limfocitna leukemija i koja je lečena po protokolu Leukeran i Pronison. Mesec dana pred prijem u Institut bolesnici je ukinuta ova terapija, da bi za 2 nedelje postala visoko febrilna, počela da kašle i iskašljava gnojav ispljuvav. Po prijemu u našu Ustanovu bolesnica je bronhoskopirana i pregledom bronho i kateter biopsijskog materijala iz leve baze, dokazana je leukemijska infiltracija bronha. U lečenju su primjenjeni antibiotici uz Leukeran i Pronison, te je bolesnica u poboljšanom stanju otpuštena kući na dalji ambulantni tretman.

SKRAĆENICE: hronična limfocitna leukemija (HLL), patohistološki (PH), bronhobiopsički (BB), kateter biopsički (KB).

Ključne reči: hronična limfocitna leukemija, leukemijska infiltracija pluća

SUMMARY

This is a case report of a 64-year old female patient suffering from chronic lymphocytic leukemia (CLL) diagnosed eight years ago and having been submitted to the treatment protocol by Leukeran and Pronisone. A month prior to her admission to hospital the latter treatment scheme was discontinued, but in two weeks' time she developed high fever and severe productive cough with purulent expectorations. Bronchoscopy was performed, taking both broncho and catheter biopsy samples from the left lung base. The analysis of the samples obtained established the diagnosis of a leukemic lung infiltration. The initiated treatment included antibiotics, Leukeran and Pronisone. After the patient's health condition improved, she was discharged from hospital for further home treatment.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, leukemic pulmonary infiltration

Pneumon, 1999; 37 (1-4):101-103

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

UVOD

Hronična limfocitna leukemija (HLL) je maligna limfoproliferativna bolest koja nastaje

proliferacijom B limfocita. Prekinuto je sazrevanje na nivou pre B limfocita, te nastaju mali limfociti koji liče na zrele, ali su imunološki inertni i dugo žive. Nagomilavaju se u kostnoj srži, krvi, limfnim žlezdama i slezini u velikom broju. Bolest se

obično javlja kod osoba starijih od 50 godina i češća je kod muškaraca. Klinička slika je uslovljena postojanjem anemije (u 20% slučajeva to je autoimuna hemolizna anemija) i trombocitopenije, te dolazi do čestih infekcija, uvećanja slezine, ređe jetre i uvećanja limfnih žlezda (1).

Dijagnoza se postavlja kliničkim i laboratorijskim pregledom. U krvnoj slici se javlja leukocitoza sa predominacijom limfocita, a u perifernom razmazu Gumprechtovе senke. Kostna srž je hipercelularna sa infiltracijom velikog broja zrelih, nediferentovanih limfocita.

Postoje dve klasifikacije stadijuma bolesti (2), a prema jednoj (Rai, 1975.g.) stadijum 0 podrazumeva leukocitozu sa limfocitom više od $5 \times 10^9/l$, odnosno više od 40% u kostnoj srži; stadijum I podrazumeva uvećanje limfnih žlezda; stadijum II uvećanje jetre i slezine, stadijum III postojanje anemije (Hb manji od 110 g/); stadijum IV trombocitopeniju (Trci manji od $100 \times 10^9/l$). Kod bolesnika sa 0 stadijumom i indolentnim stabilnim I stadijumom lečenje se odlaže do pojave simptoma, odnosno progresije bolesti, dok se lečenje obavezno započinje kod bolesnika sa teškom citopenijom, imunohemoliznom anemijom, limfadenopatijom, hepato i/ili splenomegalijom (1). Osnova terapije je alkilirajuća grupa lekova, pre svega Hlorambucil (Leukeran) i kortikosteroidi (Pronison). Noviji lekovi koji se koriste u lečenju HLL su Deoxycoformycin (Pentostatin), 2 Chlorodeoxyadenosin i Fludarabine monofosfat (3). Kod mlađih osoba se koriste i interleukin, interferon i pre svega alogena transplantacija kostne srži (1, 3).

Prikazan je slučaj bolesnice stare 64 godine kod koje je pre 8 godina dijagnostikovana HLL i koja je 4 godine bila pod terapijom Leukeranom i Pronisonom. U tom periodu je nekoliko puta lečena ambulantno zbog upale pluća. Mesec dana pred prijem bolesnici je ukinuta hematološka terapija, a dve nedelje nakon toga javljaju se povišena temperatura, bol u grudima levo, kašalj i sluzavognojava ekspektoracija. Lečena je kraće vreme ambulantno antibioticima bez uspeha, te je upućena u Institut za plućne bolesti radi daljeg ispitivanja i lečenja.

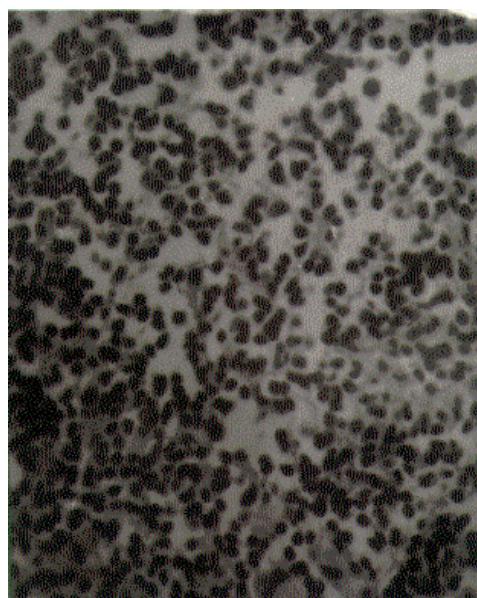
Pri prijemu bolesnica je afebrilna, eupnoična, kardijalno kompenzovana. U laboratorijskim nalazima: ubrzana SE (23/50mm), normalan broj leukocita sa limfocitom (70%), a u perifernom razmazu krvi videne su Gumprechtovе senke.

Na rendgenogramu grudnog koša u plućima je prisutna maglušasta infiltracija veličine dečjeg dlana levo, uz prisustvo manjeg pleuralnog izliva levo (slika 1). Bolesnica je bronhoskopirana, endoskopski nalaz je uredan, a PH pregledom

bronhobiopsije i kateterbiopsije iz leve baze dokazana je leukemijska infiltracija bronha i hronična pneumonija (slika 2 i 3). Lečena je antibioticima (tablete Quinodis) uz terapiju HLL prema protokolu Leukeran i Pronison prema standardnoj šemi. Inicijalni odgovor na terapiju dobar te je bolesnica otpuštena na dalje ambulantno lečenje HLL i kontrolu kod hematologa.



Slika 1. PA snimak grudnog koša bolesnice P. M.



Slika 2. Leukemični infiltrat u plućnom parenhimu HE x 400

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

HLL je maligno limfoproliferativno oboljenje koje se savremenim terapijskim merama može samo uspešno kontrolisati, a tek primenom alogene transplantacije kostne srži moguće je izlečenje. U

kliničkoj slici HLL dominiraju simptomi bicitopenije (anemija i trombocitopenija), splenomegalija, ređe hepatomegalija i limfadenomegalija. Infiltracija u plućima je reda komplikacija ove bolesti i može se izazvati infiltracijom limfocitima u sklopu osnovne bolesti i diferencijalno dijagnostički u ovakvim stanjima se razmatra: limfocitna infiltracija pluća u sklopu osnovne bolesti, pneumonija i novi "drugi" malignitet zbog imunosupresije izazvane osnovnom bolešću i terapijom. (2,4). Ova komplikacija HLL iziskuje blagovremenu dijagnostičku proceduru, pre svega bronhoskopiju i patohistološku dijagnozu, čime se omogućava i



Slika 3. Leukemični infiltrat u bronhu
HE x 200

blagovremena i ciljana terapija.

LITERATURA

1. Scheinberg DA, Gelae DW. The Leukemias. Isselbacher JK at all. In: Harrison's principles of internal medicine, 13th Edition, USA 1994;1771-1773.
2. Foon K, Todd R. Immunologic Classification of leukemia and lymphoma, Blood 68:1986, 1.
3. Claricson B: New pharmacologic approaches to treatment of leukemia. Seminon col 28:1991, 99.
4. Jakšić B, Labar B, Grgičević D i saradnici. Bolesti limfocita i plazma ćelija. B-hronična limfocitna leukemija. U: Hematologija i transfuziologija, Jumena Zagreb, 1989; 469-504.



PLUĆNA ALVEOLARNA PROTEINOZA

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS

Mirna Đurić, Tamara Žikić

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Plućna alveolarna proteinoza (PAP) je retko oboljenje, koje se karakteriše abnormalnom akumulacijom surfaktantnih fosfolipida (FL) i proteina u alveolarnim prostorima. Etiologija bolesti je nedovoljno poznata i razjašnjena, a smatra se da je u osnovi patogenetskog mehanizma, poremećaj homeostaze surfaktanta, koji nastaje zbog smanjenog uklanjanja alveolarnog surfaktanta, a ne zbog njegovog pojačanog stvaranja. Terapija nije kauzalna, već je usmerena na odstranjivanje sadržaja iz alveola, bilo fermentativnim, bilo mehaničkim putem. Preporučuje se lavaža celih pluća sa velikim količinama fiziološkog rastvora. U radu je prikazan slučaj pacijentkinje, stare 35 godina, hospitalizovane u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, kod koje je transbronhijalnom biopsijom, te patohistološkim pregledom dokazana plućna alveolarna proteinoza.

Ključne reči: plućna alveolarna proteinoza

SUMMARY

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder characterized by an excessive accumulation of surfactant phospholipids (PL) and proteins in the alveolar space. The etiology of the disease has not been entirely enlightened yet, but the pathogenesis is considered to be primarily due to a disorder of the surfactant homeostasis, induced by a decreased elimination of the alveolar surfactant, rather than by its increased proliferation. The therapy is not causal; instead, it is aimed at eliminating the content from the alveoli in either a fermental or a mechanical way. A lavage of the entire lungs by abundant quantities of sodium chloride solution is recommended. This is a case report of a 35-year old female hospitalized at the Institute for Lung Diseases in Sremska Kamenica with the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis established by a histopathologic finding of a transbronchial biopsy sample.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis

Pneumon, 1999; 37 (1-4):105-109

Mr. dr Mirna Đurić, Odeljenje difuznih bolesti pluća, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Plućna alveolarna proteinoza (PAP) je retko oboljenje, koje se karakteriše abnormalnom akumulacijom surfaktantnih fosfolipida (FL) i proteina u alveolarnim prostorima.

Rossen i saradnici su prvi opisali ovo obolenje, 1958. godine (SAD), prikazavši seriju od 27 slučajeva sa karakterističnim izgledom plućnih alveola, koje su bile ispunjene PAS pozitivnom proteinskom supstancom bogatom lipidima. PAP se četiri puta češće javlja kod muškaraca, nego kod

žena, a najčešće se javlja u starosnom dobu od 20 do 50 godina.

Etiologija

Etiologija bolesti je nepoznata i nedovoljno razjašnjena, te postoje brojne teorije o uzroku, a kao mogući etiološki faktori navode se sledeći (mada se najverovatnije radi o udruženosti više etioloških faktora):

- anomalije plućnih kapilara,
- poremećaj produkcije surfaktanta,
- imunološka reakcija na nepoznati (egzogeni ili endogeni) nadražaj,
- promene metabolizma proteina u epitelu alveola,
- poremećaj fagocitne aktivnosti.

Pravi uzrok PAP je do danas nepoznat, ali je u određenim stanjima i oboljenjima primećena veća učestalost pojavljivanja PAP, kao što su:

- udisanje industrijske prašine (silicijum, aluminijum), udisanje drvne prašine, udisanje industrijskih para (različite sintetske hemikalije);
- infekcije (virusne, gljivične, parazitarne) kao na primer Nocardia, Candida, Pneumocystis carinii. One se možda mogu okriviti za uzrok PAP, mada postoje mišljenja da se radi samo o sekundarnoj infekciji;
- poremećaji imuniteta (deficit IgG);
- atrofija timusa sa kongenitalnom alimfoplazijom ili drugim oblikom imunodeficijencije; nađena je kod dece 30% obolele od PAP
- hemoterapija;
- primarno hematološka obolenja kao npr: aplastična anemija, trombocitopenija, hipogamaglobulinemija, leukemija, limfomi, možda su, etiopatogenetski faktori u nastanku PAP;
- smanjenje funkcije alveolarnih makrofaga, morfološke abnormalnosti lizozoma, poremećaj "čišćenja" alveola.

Nisu utvrđene nasledne i genetske veze, ali su opisani slučajevi pojave oboljenja kod braće i sestara kao i kod 4 člana jedne porodice.

Patogeneza

PAP karakteriše neka pitanja granuliranog materijala bogatog u proteinima i lipidima, koji pokazuju izrazito pozitivnu PAS (Periodic acid schiff) reakciju. PAP je poremećaj homeostaze surfaktanta, koji nastaje zbog smanjenog uklanjanja alveolarnog surfaktanta, a ne zbog njegovog pojačanog stvaranja.

Surfaktant je tečni pokrivač epitelnog sloja alveola i najmanjih disajnih puteva, koji u vidu tankog filma debljine 10-20 mm, odvaja alveolarne gasove od epitelnog sloja alveola, te smanjujući

silu površinskog napona sprečava kolaps alveola i disajnim putevima, kao i transudaciju tkivne tečnosti i krvi u alveolama i disajnim putevima. Hemski sastav surfaktanta je mešavina: fosfolipida (FL)- koji imaju antiatelektatičnu ulogu (FL su bogati u mastima, naročito dipalmitoil lecitinom, proteini - identifikovani su serumski proteini, surfaktanti specifični apoprotein, smatra se da imaju ulogu u kruženju i obnovljenom iskorišćavanju FL između alveola i pneumocita II i mukopolisaharida. Surfaktant u celini, ili samo FL komponentu, produkuju granulirani pneumociti ili epitelne alveolarnе ćelije tipa II dok Clara ćelije sekretuju mukopolisahardnu komponentu. Surfaktant se sastoji iz 2 sloja: površinskog tankog filma - sloja osmofilne supstance, koja je fosfolipidne prirode, ispod koga je sloj neosmofilne supstance bogate u mukopolisaharidima.

Kod eksperimentalnih životinja, velika masa fosfolipidnog surfaktanta se ponovo koristi iz alveola kroz tip II epitelnih alveolarnih ćelija, koje ih sintetišu. Apoproteini surfaktanta mogu da povećaju promenu tj. kruženje FL pomoću tipa II epitelnih alveolarnih ćelija. Većina uklanjanja i uništavanja surfaktanta izaziva tip II epitelnih alveolarnih ćelija, kao i alveolarni makrofazi, koji imaju nešto manju ulogu.

Smetnje u intraalveolarnom i intercelularnom regulisanju količine surfaktanta u plućnim alveolama mogu nastati pod dejstvom različitih stimulansa, naročito u povratnoj fazi, usled čega dolazi do smanjenog preuzimanja FL iz alveolarnih prostora na nivou surfaktantnih apoproteina ili apoproteinsko-fosfolipidnog produkta. Ti stimulansi su, na primer, industrijska prašina, virusne infekcije, sintetičke hemikalije i dr.

Može se, dakle, zaključiti da je osnovni patogenetski mehanizam PAP u smanjenom otklanjanju tj. "čišćenju" i prepostavlja se da nastaje, kako zbog defekta preuzimanja od strane TIP II ćelija, tako i zbog smanjenog delovanja makrofaga, usled nesposobnosti makrofagnih enzima da razore nastale količine lipida i proteina.

PAP se javlja u dva oblika. Prvi oblik PAP ili klasični PAP karakteriše se nakupljanjem PAS pozitivnog materijala u plućnim alveolama, ali bez oštećenja intersticijuma. Ovaj oblik nije udružen sa drugim oboljenjima i kod njega se može očekivati spontana remisija oboljenja. Materijal koji ispunjava alveole je biohemski sličan normalnom surfaktantu, ali ima više serumskih proteina, specifičnih Ig, IgG, a surfaktantni apoproteini i surfaktani specifični proteini nešto su malo izmenjeni, ali obilniji nego normalan surfaktant.

Dруги облик PAP ili fosfolipidoza karakteriše se zadebljanjem intersticijuma i distribucijom

nehomogenog surfaktanta apoproteina. Ovde se kao etiološki faktori navode inhalacije Si, Al, amjodaronska intoksikacija pluća i slično.

Patologija

Makroskopski nalaz

Zahvaćene regije imaju multiple, žućkasto mrke do mrko beličaste čvoriće (ležije ili žarišta) od nekoliko mm do 2 cm u prečniku, koja su slivena ili pojedinačna. Sa rezne površine se cedi viskozna, žućkasta mutna tečnost slična mleku ili nalik na gnoj. Obim i težina pluća su povećani (na autopsiji 1-5 puta teža nego što bi se očekivalo).

Mikroskopski nalazi

Alveole, bilo normalne ili lako proširene, ispunjene su delom homogenom, a delom fino granuliranim beličastom PAS pozitivnom materijom, uz prisustvo sitno raspršenih lipida, koji uzrokuju fokalne i konfluentne promene velikih delova pluća. Ovaj materijal je prisutan i u terminalnim i u respiratornim bronhiolama. Zahvaćene alveole često su obložene hipertrofičnim i hiperplastičnim pneumocitima, a mogu se uočiti i područja nekroze tih ćelija. Unutar alveolarnog precipitata nalaze se ponekad koncentrična laminarna telašca, verovatno FL materijal, kao i dugački igličasti prostori u vidu "rupa" ili "pukotina" od holesterola. Vidaju se kolekcije "senastih" makrofaga, a kalcifikacije su retke. Ta koncentrična lamelarna telašca slična su citoplazmatskom sadržaju iz epitelnih alveolarnih ćelija tipa II. Kao što je rečeno materijal u alveolama u PAP je kvalitativno vrlo sličan normalnom surfaktantu, ali njegova površina nema aktivna svojstva, a smatra se da može poticati od deskvamiranih epitelnih alveolarnih ćelija, koje su takođe prisutne u precipitatu alveola.

Klinička slika

Klinička slika je nekarakteristična i oskudna, za razliku od bogatog radiološkog nalaza. Karakteriše se dispnojom (progresivnom, u početku samo pri naporu), zamorom i kašljem (koji je kod nekih slučajeva neproduktivan ili sa mukopurulentnom eksudacijom). Ovim simptomima se mogu priključiti sledeći: gubitak telesne težine, bol u grudnom košu, hemoptizije, povišena telesna temperatura. U uznapredovalom stadijumu prisutni su znaci plućne hipertenzije, plućnog srca i respiratorne insuficijencije.

Fizikalni nalaz

Fizikalni nalaz je, kao i klinička slika, minimalan u odnosu na bogat radiološki nalaz. Auskultatorno se mogu čuti kasno inspirijumski pukoti. Kod teških i dugotrajnih hipoksija javlja se cijanoza sa pojavom maljičastih prstiju (digiti Hipokrati - promene na mekim tkivima oko

terminalnih falangi) i to: ruku i nogu i bez promena na kostima.

Radiološki nalaz

Radiološki nalaz je nespecifičan, ali ipak karakterističan. Uočavaju se fina, difuzna, nodularna ili trakasta zasenčenja, koja su lokalizovana simetrično, obostrano u srednjim partijama plućnih krila, perihilarno (bez zahvatanja baza, vrhova i lateralnih delova) što pruža karakterističnu sliku "krila leptira". Ovde nema pleuralnog izliva, niti kalcifikacija, kao ni uvećanih mediastinalnih limfnih žlezda.

Plućna funkcija

Parametri plućne funkcije su u početku normalni, a kasnije pokazuju restiktivni poremećaj ventilacije. Smanjeni su plućni volumeni, kao i kapacitet difuzije, komplijansa, a gasnom analizom se utvrđuje arterijska hipoksemija. Plućna funkcija se popravlja spontano nakon spontane regresije ili nakon terapijske lavaže pluća.

Laboratorijski nalaz

Krvna slika je obično normalna, a u 15-25% prisutna je policitemija, zbog hronične hipoksije. Ako dođe do sekundarne infekcije, sedimentacija je ubrzana, postoji leukocitoza. Skoro, po pravilu, povišen je laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu. Serumski proteini-albumini su smanjeni, a alfa 1, alfa 2, beta i gama globulini su povišeni. Serumski lipidi su u granicama normalnih vrednosti. Sputum - pokazuje PAS pozitivan materijal.

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu:

- kliničke slike,
- fizikalnog nalaza,
- radiološkog nalaza,
- laboratorijskih rezultata,
- plućne funkcije,
- pregleda sputuma - u sputumu se citološki i citohemijski može utvrditi PAS pozitivan materijal sa kapljicama amorfognog lipidnog Sudan III sadržaja, uz brojne makrofage, koji su ispunjeni istim sadržajem,
- pregled lavata - nalaze se makrofazi bogati lipidima, fosfolipidi, koncentrična laminarna telašca,
- patohistološka analiza materijala dobijenog transbronhijalnom biopsijom pluća ili otvorenom biopsijom pluća.

Terapija

Kada se dijagnoza PAP uspostavi, postavlja se pitanje, da li pacijenta opservirati i čekati spontanu remisiju (koja se javlja u 25% slučajeva) ili primeniti odgovarajući tretman. Odluka o daljem smeru lečenja zavisi od kliničke slike, laboratorijskog nalaza, a ako su simptomi jače i

više izraženi i bolest uznapredovala, neophodna je terapijska intervencija.

Pošto su uzroci nastanka PAP nepoznati, terapija nije kauzalna već ima za cilj odstranjanje sadržaja iz alveola:

1. fermentativnim putem (inhalacije enzimskih ili mukolitičkih sredstava),
2. mehaničkim putem (lavažom alveolarnih prostora) i to:
 - a. ograničenom i parcijalnom lavažom pomoću fiberbronhoskopa,
 - b. lavažom celih pluća u opštoj anesteziji.

1. Fermentativni način

Od opisa prvog slučaja PAP, 1958. godine u terapiji su korišćena mnoga sredstva: jodidi, tripsin, hemotripsin, heparin, streptokinaza, hijaluronidaza, acetil cistein i dr. Ova sredstva mogu se primeniti inhalacijom aerosola, sa ili bez pozitivnog pritiska, a često se kao nuspojava mogu javiti febrilnost, bronhospazam. Inhalacioni način terapije je za pacijenta konforniji i jednostavniji iako može trajati od 35 do 70 dana, a uz inhalatornu terapiju neophodan je fizikalni tretman pacijenta uz adekvatan drenažni položaj.

2. Mehanički način

Istorijat:

- Ramirez i Rivera - 1966. g. - lavaža pluća heparinom i N acetil cisteinom
- Montani i Barras-lavaža pluća sa izotoničnim rastvorom kuhinjske soli uz heparin i acetil cistein,
- Waswrma i saradnici - utvrdili su iste rezultate nakon lavaže sa izotoničnim rastvorom kuhinjske soli kao i nakon lavaže sa izotoničnim rastvorom kuhinjske soli sa heparinom,
- Komalitch - lavaža sa izotoničnim rastvorom kuhinjske soli uz Na_2CO_3 , NaHCO_3 i heparin.

Lavaža celih pluća je efikasan i siguran metod za mehaničko uklanjanje FL supstanci iz alveolarnih prostora. Primenjuju se velike količine do 50 l sterilnog fiziološkog rastvora na temperaturi od 37°C, a lavaža se ponavlja na 3 do 7 dana. Intervencija se izvodi u opštoj anesteziji (herbiturati i miorelaksanti) pri čemu je pacijent intubiran sa dvostrukim endotrhealnim tubusom (Carlensov tubus) radi odvojene ventilacije i lavaže oba plućna krila zbog potpunog odvajanja leve i desne strane. Za vreme intervencije obavezna je stalna kontrola TA, pulsa, EKG, temperature i gasnih analiza. Po pravilu se prvo vrši lavaža teže oštećene strane pluća, dok se drugo plućno krilo ventilira. Instilirana tečnost se aspirira i meri se količina tečnosti (500 do 1500 ml ostaje u

plućima), a uočava se smanjenje zamućenosti kako lavaža napreduje, od mutne tečnosti na početku intervencije pa do skoro bistre na kraju intervencije. Lavaža suprotne strane vrši se nakon 3 do 7 dana. Nakon intervencije neophodan je fizikalni tretman pacienta, drenažni položaj, masaža, vibracije, perkusija i stimulacija kašla. Lavaža celih pluća ima svoje prednosti, ali nosi i rizik od mogućih komplikacija. U početku se vršila lavaža sa malim količinama fiziološkog rastvora uz neko proteolitičko sredstvo, a kasnije lavaža isključivo sa fiziološkim rastvorom i to u velikim količinama. Danas se preporučuje lavaža celih pluća sa velikim količinama fiziološkog rastvora, mada neki i dalje preporučuju inhalaciju Streptokokinaze ili sličnog sredstva.

Prognoza

PAP ima hroničan, i može se reći, nepovoljan tok (može trajati 2 do 4 godine, ali su praćeni slučajevi koji su trajali 14 i 20 godina. Bolest može spontano da regredira, može se ponovo recidivirati i obično vodi sekundarnoj infekciji respiratornog trakta i letalnom ishodu. Nakon primene terapijske lavaže prognoza je nešto poboljšana, ali se ne može predvideti kome će i koliko puta biti ponovljena lavaža, a kod koga će nastupiti plućne fibroze.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja G.A., stara 35 godina, udata i majka dvoje dece, zaposlena je kao radnica u pržionici kafe. Redovno je fluorografisana, ali nikada nije pozivana na kontrolne pregledе. Zbog neredovnih menstruacija, pacijentkinja se javlja lekaru, a u potrazi za uzrokom ubrzane sedimentacije i promena na PA snimku grudnog koša, upućena u Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Pri prijemu je bez ikakvih tegoba, u dobrom opštem stanju i urednog fizikalnog nalaza. Standardne laboratorijske analize pokazuju ubrzanu sedimentaciju (76/115) kao i povišene vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu. Na radiogramu grudnog koša uočava se u gornjim polovicama oba plućna krila, difuzno raspoređeno mrljasto-nodularna i trakasta zasenčenja. Pregled plućne funkcije je u granicama referentnih vrednosti. Ginekološki pregled je uredan. Kompjuterizovana tomografija toraksa pokazuje obostrano difuzno, u gornjim lobusima, sitno mrljaste, trakaste promene, slivene u veće konglomerate. Promene, ali manjeg intenziteta, prisutne su i u bazalnim plućnim poljima. Limfne žlezde mediastinuma se evidentiraju ali u granicama dozvoljenih veličina.

Endoskopski se uočava dosta guste sluzi obostrano, a transbronhijalnom biopsijom (TBB) iz

desnog gornjeg, postavlja se dijagnoza plućne alveolarne proteinoze (PAP). Patohistološki nalaz glasi: "Međualveolarne pregrade su zadebljale, a u njima se nalaze umnoženi fibroblasti, makrofagi, konifagi, limfociti i plazma ćelije. Alveole su obložene kubičnim alveolarnim epitelnim ćelijama ili visoko cilindričnim epitelnim ćelijama. U lumenima alveola nalazi se obilan PAS pozitivan, a *alceian blue* negativan materijal sa makrofazima sačaste citoplazme i kristalima holesterola. U zidu prisutne bronhiole nalazi se difuzan infiltrat limfocit i plazma ćelija, a na bazalnoj membrani hiperplastičan cilindrični epitel sa umnoženim peharastim ćelijama i pojačanom sekrecijom sluzi. Nalaz odgovara plućnoj alveolarnoj proteinozi.

Nakon postavljanja dijagnoze pristupa se terapijskoj lavaži celih pluća, u opštoj anesteziji, sa Carlenovim tubusom i to u četiri navrata (naizmenično lavaža levog pa desnog plućnog krila). Ukupno je instilirano 30 litara fiziološkog rastvora (u I intervenciji 5 litara, u drugoj 7 litara, u trećoj 8 litara i u IV 10 litara). Pacijentkinja je

tretirana metodama fizikalne terapije, uz primenu adekvatnog drenažnog položaja.

Nakon poslednje terapijske lavaže celih pluća, na radiogramu grudnog koša uočava se regresija (mada ne potpuna) difuznih, mrljastih i trakastih zasenčenja obostrano.

Pacijentkinja se u dobrom opštem stanju i bez ikakvih tegoba otpušta iz Ustanove.

LITERATURA

1. Fishmann A. Pulmonary diseases, 1990.
2. Fraser and Pare. Diagnosis of diseases of the chest, Philadelphia, London, Toronto, 1990.
3. Kobbins L. Patologische osnove bolesti, 1974.
4. Danilović. Plućne bolesti 1982.
5. Popovac C. Bolesti pluća, Medicinska knjiga, Beograd, 1994.
6. Đurić B, Piliš I, Beck V, Čonkić-Beljanski R, Aleksić N, Kolarević L, Nešić, Acketa M. Saopštenja 1978, Povodom jednog slučaja uspešno lečene plućne alveolarnе proteinoze.
7. Kozić B, Perin B, Pavlović-Popović Z. Plućna alveolarna proteinoza - prikaz slučaja, Saopštenja 1992; broj 3-4.