

YU ISSN 1450-6688
UDK 616.24

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

PNEUMON

Vol 38 No 1-2 Jan-Jun 2000

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



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)

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

Redakcijski odbor:
Editorial Board: BALTIĆ V. (Sr.Kamenica), BOŠNJAK-PETROVIĆ V. (Beograd); DIMITRIADIS K. A. (Thessaloniki), DUAY (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 slog
Odeljenje za informacione sisteme Instituta za plućne bolesti Sremska Kamenica

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

Tiraž:
Copy printing: 300 primeraka

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

S A D R Ź A J

Reč urednika.....	5
SEMINAR O KARCINOMU BRONHA	
Hemioterapija u lečenju obolelih od karcinoma bronha	
<i>Nevena Sečen</i>	7
Proširene i standardne plućne resekcije nakon neoadjuvantne terapije kod lokalno uznapredovalih formi karcinoma bronha	
<i>Dejan Đurić, Miloš Koledin, Aleksandar Milovančev, Borislav Baroš, Milorad Bijelović</i>	11
Interventna bronhologija - deset godina iskustva	
<i>Vukašin Čanak</i>	17
Terapija bola kod bolesnika sa karcinomom bronha	
<i>Marija Kakaš</i>	31
Pleurodeza talkom kod pleuralnih izliva maligne etiologije	
<i>Miloš Koledin, Dejan Đurić, Milorad Bijelović, Borislav Baroš</i>	37
Radijaciona mijelopatija kod operisanih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha	
<i>Jelena Stanić</i>	43
Genska terapija	
<i>Branislav Perin</i>	49
SEMINAR O AKTUELNOSTIMA U KLINIČKOM RADU SA GRANULOMATOZNIM BOLESTIMA	
Tuberkulinsko testiranje i BCG vakcinacija	
<i>Svetlana Kašiković-Lečić</i>	59
Rutinske poteškoće u lečenju tuberkuloze	
<i>Darinka Kukavica</i>	63
Savremeno lečenje tuberkuloze pluća u dispanzerskim uslovima	
<i>Zita Major-Zoričić, Zora Pavlović-Popović, Marta Cvetković, Nada Aranicki, Martin Krivokapić, Vesna Pupavac, Zoran Marković</i>	67
Novi pogledi na sarkoidozu	
<i>Zora Pavlović-Popović</i>	71
SEMINAR O HRONIČNIM OPSTRUKTIVNIM BOLESTIMA	
Profesionalna astma	
<i>Slavica Obradović-Anđelić</i>	79
Virusne infekcije i astma	
<i>Dušica Stanojev-Jovanović, Miroslava Petrović, Stoja Krunić, Dušica Jarić, Olivera Maksimović, Ilija Andrijević</i>	81

Kombinovana medikamentozna i fizikalna terapija u bolesnika sa pogoršanjem HOBP	
<i>Olivera Maksimović, Dušica Jarić, Milan Putnik, Dušica Stanojev-Jovanović, Stoja Krunić</i>	85
Dugotrajna oksigenoterapija - indikacije i primena	
<i>Ilija Andrijević, Milan Putnik, Olivera Maksimović, Dušica Jarić, Dušica Stanojev-Jovanović</i>	89
Preoperativno ispitivanje plućne funkcije - najnovija shvatanja	
<i>Božidar Anđelić, Branko Miličević, Zita Major-Zoričić</i>	95
Desno-levi šant i uticaj šanta na emfizem pluća	
<i>Branko Miličević, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić</i>	101
SEMINAR O AKUTNIM PNEUMOPATIJAMA	
Patogeneza i klinička slika pneumonija	
<i>Dorđe Považan, Mirna Đurić, Dušanka Obradović, Vesna Kosjerina, Jovan Matijašević</i>	107
Povrede grudnog koša i ARDS	
<i>Iboja Feldeždi</i>	115
Značaj mikrobiološke dijagnostike pneumonija	
<i>Anka Vukelić, Tatjana Kurucin, Milica Krčo-Marinkov, Nevenka Guša</i>	119
Savremeni terapijski pristup bakterijskim pneumonijama	
<i>Dorđe Považan, Dušanka Obradović, Vesna Kosjerina, Mirna Đurić, Jovan Matijašević</i>	123
Akutni medijastinitis	
<i>Iboja Feldeždi</i>	129
UPUTSTVO SARADNICIMA	133



REČ UREDNIKA

Poštovani čitaoci,

Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, izdavač "Pneumona", obeležava 40 godina postojanja i rada.

U protekle četiri decenije, postignuti su veliki uspesi na suzbijanju plućnih bolesti koje predstavljaju jedan od ključnih zdravstvenih problema. Ovo je bilo moguće ostvariti jedino dobrom organizacijom pneumoftiziološke službe, intenzivnim praćenjem novih dostignuća u struci i pravilnom, doslednom primenom doktrinarnih načela. U realizaciji ovih zadataka, dobra komunikacija i razmena stručnih iskustava ima vrlo važno mesto. Zbog toga je rano uočena potreba za izdavanjem stručnog glasila. Dugo godina pod nazivom "Saopštenja", a zatim kao "Pneumon", časopis je značajan element stručnog informisanja i obrazovanja svakog pulmologa. Ne tako retko, naročito kada je tretirao određene tematske celine, dostizao je nivo i funkciju udžbenika. I u budućem periodu, kvalitetna stručna informacija i savremena interpretacija rezultata istraživanja, biće vodeća programska orijentacija u uređivačkoj politici. Jubilej Instituta je i jubilej "Pneumona".

U okviru proslave četrdesetogodišnjice Instituta održavaju se stručni seminari o aktuelnostima u brojnim pulmološkim oblastima, kao što su karcinom bronha, tuberkuloza i druge granulomatoze, opstruktivna bolest pluća i akutne pneumopatije. U težnji da čitaocima omogući što bolji uvid u ove stručne referate, Uredništvo je odlučilo da ovaj broj "Pneumona" posveti navedenim temama. Ovo izdanje nije u standardnoj formi, nego je profilisano približno kao Zbornik radova, s ciljem da autorima obezbedi što veći prostor.

I ovom prilikom, pozivamo sve saradnike da što aktivnije prilažu svoje stručne radove, kako bi se obezbedila aktuelnost i dinamika štampanja časopisa.

Zamenik glavnog urednika
Slobodan Pavlović



HEMIOTERAPIJA U LEČENJU OBOLELIH OD KARCINOMA BRONHA

Nevena Sečen

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 7-10

Doc. dr Nevena Sečen, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

ADJUVANTNA HEMIOTERAPIJA NAKON HIRURŠKE RESEKCIJE KOD NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA (NSCLC)

U poslednjih trideset godina i pored brojnih istraživanja nema potvrda o ispravnoj ulozi postoperativne sistemske hemioterapije kod bolesnika sa I, II ili III stadijumom NSCLC podvrgnutih kompletnoj hirurškoj resekciji. Mnogi bolesnici sa NSCLC mogu se tehnički operisati, međutim dužina preživljavanja je još uvek uvek veoma razočaravajuća. Teorijski se smatra da primena hemioterapije nakon hirurškog lečenja može uticati na regresiju supkliničkih metastaza, koje prilikom hirurške intervencije nisu bile prepoznate, kao i na smanjenje cirkulišućih tumorskih ćelija, tj. na smanjenje mogućnosti pojavljivanja udaljenih metastaza. Smatra se, takođe, da postoperativna radioterapija značajno smanjuje mogućnost pojavljivanja lokalnog recidiva (1).

Randomizirana prospektivna istraživanja o primeni adjuvantne hemioterapije sprovede se od 1960. g. Najnoviji trajali ukazuju na produženje perioda bez simptoma bolesti, kao i srednje dužine preživljavanja kod hirurški lečenih pacijenata sa NSCL, koji imaju mikroskopski pozitivne granice (pozitivan nalaz na rezu) ili pozitivan N1, N2 ili N3 nodus i potom adjuvantnom hemioterapijom u dve do tri serije tretiranih u kombinaciji sa radioterapijom ograničenoj na područje pozitivnog pato-histološkog nalaza u dozi od 2Gy dnevno, u pet frakcija u toku nedelju dana, ukupno 10 Gy (2,3). Predlažu se PE (Cisplatina i VP-16) i CAP

(cyclophosphamid, doxorubicin i cisplatina) protokoli (4), kao i kombinacije cisplatina i vindesin (ili vinblastine) ili intenzivnije kombinacije sa mitomicinom C, i fosfamidom i cisplatinom (5). Hemioterapija treba da se ordinira između treće i pete nedelje nakon hirurške intervencije. Stav je, s obzirom na poznatu radiosenzitivnost cisplatine, da se prvo ordinira hemio, a potom radioterapija.

Prema standardnim shemama PE i CAP protokoli su na tri nedelje u tri ciklusa, kao i ostali protokoli:

CV – cisplatina 80mg/m² 1 dan + vindesine 3mg/m² (prvi i osmi dan);

ili

MIC - mitomycin C 6mg/m² 1 dan, i fosfamide 3g/m² 1 dan i cisplatin 50mg/m² 1 dan

ili

MVP – mitomycin C 6mg/m² 1 dan, vinblastine 6mg/m² 1dan i cisplatin 50mg/m² 1 dan (6).

ili

PMV – cisplatina 60 – 80mg/m² 1 dan; mitomycin 8mg/m² 1 dan i vindesine 3mg/m² 1 i 7 dan (7).

PREOPERATIVNA (INDUKCIONA, PRIMARNA, NEOADJUVANTNA) TERAPIJA KOD NSCLC

Indukciona terapija, ranije korišćen naziv “neoadjuvantna” ili “protoadjuvantna” definisana je 1990. g. IASLC Konsenzusom kao “citoreduktivna terapija koja se ordinira pre definitivnog lokoregionalnog tretmana, hirurške

resekcije" (8). Indukciona terapija razmatra se kod bolesnika sa NSCLC u stadijumu IIIA (T1-3 N2) i selektiranih bolesnika sa NSCLC u IIIB (T4 ili N3) stadijumu bolesti. Značajno je duže preživljavanje bolesnika koji su preoperativno primali hemioterapiju sa cisplatinom u osnovi, u poređenju sa onim bolesnicima koji su bili podvrgnuti samo hirurškom lečenju (9,10).

Petogodišnje preživljavanje kod bolesnika sa NSCLC u IIIA stadijumu (T1-3N2 M0) manje je od 15%, a bolesnika koji su u IIIB (T4 ili N3 M0) stadijumu manje je od 8% (11). Najnovija istraživanja pokazuju da preoperativno ordinirana hemioterapija ili kombinacija hemio i radioterapije može povećati resektabilnost, tj. smanjuje proširenost resekcije, smanjuje, tj. teorijski uništava okultne sistemske mikrometastaze i može da utiče na produžavanje preživljavanja kod uznapredovalog III stadijuma NSCLC.

Uobičajeno je da se kao indukciona hemioterapija primenjuju standardni protokoli cisplatina i etopozida, dve serije u razmaku od tri nedelje. Dve nedelje nakon druge serije ponovo se procenjuje stanje bolesnika u cilju procene operabilnosti. Ukoliko se primenjuje i radioterapija na tumorom aficirano područje, započinje se odmah po završetku druge serije hemioterapije u ukupnoj dozi od 10 Gy podeljenih u pet frakcija. Nakon radioterapije hirurško lečenje može se sprovoditi 3-5 nedelja. Predlaže se i konkurentna hemio i radioterapija prema shemi :cisplatin 20mg/m² i.v. u toku tri sata i VP-16 40mg/m² i.v. u toku 3 sata aplicirani 1-5 dana i 29-33 dana. Radioterapija se sprovodi kroz anter-posteriorni posteriorno – anteriorno polje u dozi od 2Gy na 1-22dan i 29-33 dan, a polje treba da obuhvati primarnu leziju, ipsilateralni plućni hilus i medijastinum. Ne preporučuje se profilaktično kranijalno zračenje.

Dve nedelje po završetku kompletnog indukcionog tretmana bolesnici se podvrgavaju ponovnoj proceni opšteg stanja na osnovu fizikalnog pregleda, pregleda kompletne krvne slike, biohemijskih analiza, radiograma grudnog koša, scintigrama kostiju i CT pregleda grudnog koša i mozga, ultrazvuka abdomena i bronhoskopiji ukoliko je potrebno (7).

Radiološki kriterijumi za operabilnost nakon indukcionog terapije su smanjenje medijastinalnih limfnih čvorova manje od 1cm, nova pojava nesumnjivo nižeg denziteta linije između T4 tumora i susednih organa, kao i najmanja udaljenost tumora od karine u rastojanju od 2cm, bronhoskopski definisano kao 3cm.

Dve do četiri nedelje nakon operativnog zahvata sprovodi se zračna terapija medijastinuma i potom se nastavlja sa dve serije hemioterapije

prema uobičajenim protokolima baziranim na cisplatinu. Sa hemioterapijom se započinje u periodu od tri do pet nedelja nakon hirurške intervencije (7).

HEMIOTERAPIJA ZA NSCLC

Hemioterapija kod neresektibilnih bolesnika sa NSCLC produžava preživljavanje. Nema striktnog oblika lečenja s obzirom na to da svaki pacijent individualno reaguje. Smatra se da je *performans status* najznačajniji preterapijski faktor koji utiče na odgovor na terapiju i na preživljavanje bolesnika sa neresektibilnim NSCLC (11).

Prema aktuelnim stavovima hemioterapija se primenjuje kod bolesnika sa NSCLC čiji je *Karnofsky index* 60 ili viši (11).

U poslednjih dvadeset godina kao efikasni protokoli utvrđeni su sledeći protokoli:

- cisplatina + etoposid,
- cisplatina + vindesin,
- cisplatina + vinblastin,
- cisplatina + vindesine+mitomycin,
- cisplatina +vinblastine+mitomycin,
- cisplatina +gemcitabin (12),
- docetaxel +vinorelbine+cisplatina (13).

Kao hemioterapija drugog reda preporučuju se sledeći protokoli:

- paclitaxel (Taxol),
- paclitaxel + carboplatina,
- paclitaxel+cisplatina+konkomitantna radioterapija (14).

Kod bolesnika sa karcinomom bronha česte su moždane metastaze, dok kod bolesnika sa NSCLC, naročito onih sa adenokarcinomom bronha, razvijaju se metastaze na mozgu u toku terapije. Konvencionalni oblik lečenja je kranijalna iradijacija. Hirurško lečenje se primenjuje kod solitarnih metastaza i kod bolesnika sa visokim *Karnofsky* indeksom. Najnovija istraživanja ukazuju i na efikasnost hemioterapije korišćenjem protokola prema shemi tenoposide i cisplatina (15).

TERAPIJA MIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA (SCLC)

Od ostalih histoloških tipova karcinoma bronha, SCLC se razlikuje po svom agresivnom kliničkom toku i visokoj senzitivnosti prema hemio i radioterapiji. SCLC obuhvata 25% od ukupnog broja karcinoma bronha posmatrano na autopsijskom materijalu, 17% do 29% bioptičkih i citoloških analiza i 3% do 12% hirurški lečenih neoplazmi bronha (16). U poslednje dve decenije istraživanja su usmerena na iznalaženje optimalnog oblika lečenja ove sistemske bolesti u smislu

inovacija u pogledu intenziteta hemioterapije, inkorporacije novih antitumorskih lekova i prevazilaženja rezistencije na lekove. Apsolutna je prednost lečenja prema protokolima sa kombinovanom hemioterapijom u kombinaciji sa radioterapijom (17). Stadijum bolesti ima značajan uticaj na oblik lečenja kod mikrocelularnog karcinoma bronha. Bolesnici sa ograničenim stadijumom mikrocelularnog karcinoma bronha (LSCLC), ukoliko su lečeni samo hemioterapijom, dosegnuće dvogodišnje preživljavanje u oko 9% (18), a ako su tretirani kombinacijom hemio i radioterapije grudnog koša u oko 20 – 25% (19). Bolesnici sa proširenim stadijumom mikrocelularnog karcinoma bronha (ESCLC) sa trenutno akuelnim oblicima lečenja mogu doživeti petogodišnje preživljavanje manje od 1% (20).

STANDARDNI PROTOKOLI ZA LEČENJE MIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA (SCLC)

Najčešće se primenju sledeći hemioterapijski protokoli:

PE

cisplatina

etoposide

Svaki ciklus treba ponavljati na tri nedelje.

CAV

cyclophosphamide

doxorubicin

vincristine

Svaki ciklus treba ponavljati na tri nedelje.

CAP

cyclophosphamide

doxorubicin

cisplatina

Svaki ciklus treba ponavljati na tri nedelje.

CAE

cyclophosphamide

doxorubicin

etoposide

Svaki ciklus treba ponavljati na tri nedelje.

CAVE

cyclophosphamide

doxorubicin

vincristine

etoposide

Svaki ciklus treba ponavljati na tri nedelje.

CAV/EP

Alternativna kombinacija koju treba ponavljati na tri nedelje, 3x CAV na koji se nadovezuje 3xEP (17).

Prema svim randomiziranim studijama predlaže se šest serija hemioterapije nakon koje treba ordinirati zračnu terapiju kod LSCLC (21,22).

Trenutno je veoma rasprostranjen PE protokol i kod ESCLC i LSCLC. Kod ESCLC protokol PE se predlaže u četiri serije. Prednost ovog protokola u odnosu na CAV je manje izražena mijelotoksičnost. Nema podataka da je povećanje doza u odnosu na standardne doze superiornije (23).

PE protokol se preporučuje i kod LSCLC s obzirom na to da je mala toksičnost u kombinaciji sa konkurentnom radioterapijom (23). Analize pokazuju da konkurentna terapija PE i zračna terapija imaju manje toksičnih efekata kod pulmoloških, kutanih i ezofagealnih nuspojava u odnosu na ostale protokole (19).

HIRURŠKO LEČENJE ADJUVANTNOM I INDUKCIONOM TERAPIJOM

Opšti je stav da se T1N0M0 SCLC treba operisati, kao i T1N1M0 i T2N0M0. Adjuvantna terapija prema standardnim, najčešćim protokolima preporučuje se postoperativno (17).

Kod bolesnika sa SCLC klinički N1, kao i T3 ili N2 izbor lečenja je indukciona hemioterapija i to 5xCAV i hirurško lečenje (24).

RELAPS KOD SCLC

Ukoliko je period bez simptoma bolesti kraći od tri meseca, a duži od šest nedelja preporučuje se novi protokol, a ukoliko je duži od tri meseca treba nastaviti sa istim protokolom.

LITERATURA

1. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG. Non-small cell lung cancer. U: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA: cancer: Principles & Practice of Oncology, Fourth Edition, J B Lippincott Co., Philadelphia, 1993: p.673-723.
2. Ayoub J, Vigneault E, Hanley J et al. The Montreal multicenter trial in operable non-small cell lung cancer (NSCLC): A multivariate analysis of the predictors of relapse. Proc Am Soc Clin Oncol 1991; 10:247.
3. Lad T, Rubinstein L., Sadeghi A. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1988;6:9-17.
4. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group.(1995). Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995; 311:899-909.
5. Feld R. (1994) High-dose or dose – intensive chemotherapy for non-small cell carcinoma of the lung. Semin Oncol 21 (Suppl 1):33-7.

6. BLT. The Big Lung Trial Does short-term chemotherapy improve the survival of patients with non-small cell lung cancer? A major randomised trial to determine the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer UK Protocol Supported by The British Thoracic Society, April 1996.
7. Katakami N, Okazaki M, Nishiuchi S, Fukuda H et al. Induction chemoradiotherapy for advanced stage III non-small cell lung cancer: long term follow-up in 42 patients. *Lung cancer* 22 (1998) 127-137.
8. Klastersky J, Burkes R, Choi N et al. Induction therapy for NSCLC. *Lung Cancer* 1991;7:15-17.
9. Roth JA, Fosella F, Komaki R. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-80.
10. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-8.
11. O Connell J, Kris M, Grala R et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986;4:1604-14.
12. Donnadieu N, Paesmans M, Sculier J: Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: A meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 1991;7:243-52.
13. Georgoulas V et al. Combination chemotherapy with docetaxel, vinorelbine and cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A multicenter phase II study of the Greek Cooperative group for Lung Cancer. *Lung Cancer* 21 (1998) 213-20.
14. Isokangas OP, Joensuu H, Halme M. Paclitaxel (Taxol) and carboplatin followed by concomitant paclitaxel, cisplatin and radiotherapy for inoperable stage III NSCLC. *Lung Cancer* 20 (1998) 93-8.
15. Minotti V, Crino L, Meacci ML, Corgna E, et al: Chemotherapy with cisplatin and tenoposide for cerebral metastases in non small-cell lung cancer. *lung Cancer* 20 (1998) 93-8.
16. Ries LAG, Hankey BVF, Miller BA et al. Cancer statistics review, 1973 – 1988, NIH publication 91-2789. Bethesda, MD:National Cancer Institute, 1991.
17. Ihde DC, Pass HI, Glatstein EJ. Small Cell Lung Cancer. U. DeVitta VT, Hellman JrS, Rosenberg A: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Fourth Edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia 1993: 723- 758.
18. Pignon JP, Arrigada R, Ihde DC. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.
19. Murray N, Coy P, Pater JL. Importance of timing of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:336-44.
20. Ihde DH. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1434-41.
21. Feld R, Evans WK, Coy P. Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two—non-cross resistant chemotherapy combinations in patients with limited small cell lung carcinoma of the lung. *J Clkin Oncol* 1987;5:1401-9.
22. Goodman GE, Crowley JJ, Blasko JC. Treatment of limited small cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with Vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide and chest radiotherapy: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990;8:1401-9.
23. Murray N. Treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer Vol 17 Suppl1* 1997;75-91.
24. Deslauries J. Surgery of small cell lung cancer. *Lung cancer Vol 17.Suppl 1*. 1997. 91-9.



PROŠIRENE I STANDARDNE PLUĆNE RESEKCIJE NAKON NEOADJUVANTNE TERAPIJE KOD LOKALNO UZNAPREDOVALIH FORMI KARCINOMA BRONHA

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

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Karcinom bronha predstavlja najčešći uzrok smrti od karcinoma u svetu, pa i kod nas. Pacijenti koji imaju veliku šansu za petogodišnje preživljavanje nakon operacije su oni u I i II stadijumu bolesti. Nažalost, ovi pacijenti sačinjavaju 20 do 25% novootkrivenih pacijenata. Zbog boljeg preživljavanja, kao i većeg broja pacijenata kod kojih je moguće izvršiti radikalnu operaciju u III stadijumu, razvijeni su novi multimodalni pristupi karcinomu bronha. Na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici operisano je u periodu od decembra 1998. godine do marta 2000. godine jedanaest pacijenata, kod kojih je primenjena neoadjuvantna terapija (preoperativno dve serije polihemioterapije uz zračenje, postoperativno dve serije polihemioterapije uz zračenje) sa dobrim postoperativnim rezultatima. Neoadjuvantna terapija u selektiranim slučajevima uznapređovalog karcinoma bronha predstavlja značajan vid kombinovane terapije karcinoma bronha, u smislu povećanja broja pacijenata kod kojih je moguće uraditi radikalni operativni zahvat bez značajnog povećanja postoperativnih komplikacija, kao i poboljšanja preživljavanja pacijenata sa lokalno uznapređovalom formom karcinoma bronha.

Ključne reči: *bronhije, karcinom bronha, neoadjuvantna terapija, hirurška resekcija pluća*

Pneumon, 2000; 38 (1-2):11 -15

Mr. sci. med. dr Dejan Đurić, Klinika za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

U većini zemalja sveta karcinom bronha predstavlja glavni uzrok smrti obolelih od karcinoma uopšte. Godine 1997. u Sjedinjenim Američkim Državama otkriveno je 178 100 novoobolelih osoba, i procenjeno je da će 160 400 umreti od ove bolesti, što predstavlja 32% ukupne smrtnosti muškaraca i 25% žena obolelih od karcinoma (1). U Vojvodini je u periodu od 1984. do 1994. od karcinoma bronha bolovalo 5139 bolesnika, a samo 1989. g. od ove bolesti je umrlo 1020 ljudi (2). Jedini vid definitivnog izlečenja od karcinoma bronha još uvek je hirurška resekcija i to sa najboljim rezultatima po

Mountainu u I i II stadijumu bolesti. Nažalost, ovi pacijenti su zastupljeni u ukupnom broju pacijenata obolelih od karcinoma bronha sa 20 do 25%. Većinu i dalje čine pacijenti u IIIa, IIIb ili IV stadijumu bolesti (3). Sredinom osamdesetih godina počelo je intenzivno laboratorijsko, kao i pretkliničko ispitivanje terapijskog pristupa kombinovanom polihemio, iradijacionom i operativnom terapijom pacijenata sa uznapređovalom formom karcinoma bronha. Dokazano je da Cisplatina dovodi do pozitivnog odgovora u 40 do 70%. Hiperfrakcionirano zračenje takođe se pokazalo kao bolje u odnosu na jednodnevne doze, a najbolji rezultati su postignuti kombinacijom polihemioterapije i iradijacije. Takođe je dokazano

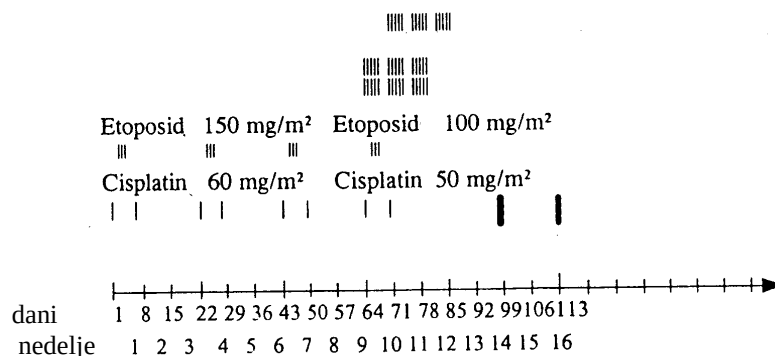
da se znatno veće doze i iradijacije i polihemioterapije mogu primeniti preoperativno, nego kada se ovo koristi kao adjuvantna terapija (4).

Postoje dva vida neoadjuvantne terapije koji se znatno razlikuju. Prvi (shema 1) gde se

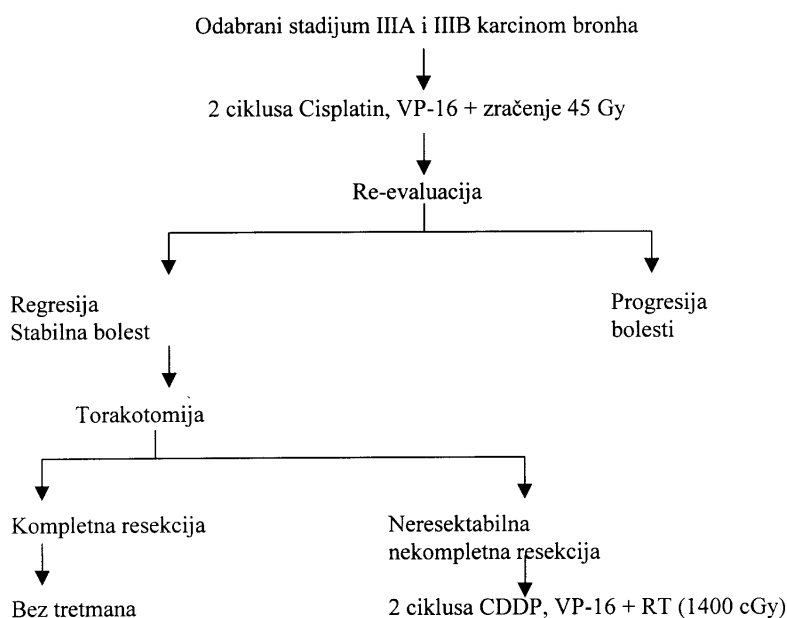
utvrdila da je najveći broj ekstratorakalnih metastaza u mozgu u desetoj nedelji, primenjuje se profilaktično zračenje mozga u ukupnoj dozi od 30 Gy (1).

Drugi vid neoadjuvantne terapije (shema 2)

Hiperfrakcionirana iradijacija 5 x 2 Gy/nedeljno do 30 Gy



Shema 1. Neoadjuvantna terapija (grupa iz Essena)



Shema 2.

preoperativno daju četiri serije polihemioterapije (Cisplatina 60mg /m², Etopozid 150mg/m²), tri serije, (Cisplatina 50mg/m², Etopozid 100mg/m²) uz četvrtu seriju primenjuje se hiperfrakcionirano zračenje u ukupnoj dozi od 45 Gy. Kako su njihova istraživanja

podrazumeva dve serije polihemioterapije preoperativno, a uz drugu seriju polihemioterapije primenjuje se iradijacija. Postoperativno (6 do 8 nedelja) slede dve serije polihemioterapije u punim

dozama uz zračenje medijastinuma (15Gy dopuna do 60Gy) (5).

Zračenje obuhvata tumor sa sigurnosnim marginama od 2 cm, medijastinalne i subkarinalne limfne čvorove uz neophodno izbegavanje kontralateralnog hilusa.

Kriterijumi za primenu neoadjuvantne terapije su tumor T4, N2 ili N3 limfni čvorovi. Predlog je da se seriji ne pridružuju tumori koji po CT nalazu zahvataju jednjak, srce ili tela kičmenih pršljenova, kao i pacijenti kod kojih je T4 zbog pleuralnog izliva maligne etiologije. Takođe nisu pogodni pacijenti kojima su dokazane pozitivne supraklavikularne limfne žlezde.

Pre neoadjuvantne terapije svakom pacijentu su urađene kompletne laboratorijske analize, CT sken grudnog koša, ultrazvuk abdomena, a po potrebi CT mozga, abdomena i scintigrafija skeleta, kao i bronhoskopija sa biopsijama na karakterističnim nivoima (4,5).

Upoređujući komplikacije u toku same neoadjuvantne terapije, kao i u postoperativnom toku, te subjektivne izjave pacijenata o podnošljivosti same terapije, koje su posebno obrađene u literaturi, odlučili smo se za drugi vid terapije koji pacijenti bolje podnose.

CILJ RADA

Cilj rada je da se pokaže opravdanost neoadjuvantne terapije u lečenju lokalno uznapredovalih formi karcinoma bronha.

MATERIJAL I METODE

U periodu od decembra 1998. do marta 2000. godine na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici operisano je 11 pacijenata kod kojih je primenjena neoadjuvantna terapija. U tabeli 1 navedeni su razlozi primene neoadjuvantne terapije. Dva pacijenta su operisana zbog epidermoidnog karcinoma, 6 zbog adeno karcinoma i 3 pacijenta zbog mikrocelularnog karcinoma (tabela 2). Kod svih pacijenata primenjene su dve serije polihemioterapije, zatim zračenje uz drugu seriju polihemioterapije, a kod dva pacijenta sa atelektazom desnog pluća primenjena je i laser resekcija tumora uz endobronhijalnu brahiterapiju.

Postoperativno, 6 do 8 nedelja nakon operacije, pacijenti su primili dve serije polihemioterapije uz zračenje medijastinuma do 60Gy, sem kod jedne pacijentkinje koja nije mogla biti zračena zbog

mučnine, povraćanja i jakih bolova prilikom gutanja, a jedan pacijent se posle operacije, nakon otpusta, nije javio na kontrolu.

Kod tri pacijenta je neoadjuvantna terapija sprovedena uz dogovor u regionalnoj ustanovi.

Tabela 1. Razlozi primene neoadjuvantne terapije

Atelektaza desnog pluća	2
Superior sulcus tumor	2
Intraperikardijalno zahvatanje tumorom arterije pulmonalis	3
Uvećane limfne žlezde medijastinuma (po CT-u - 4cm)	1
Mikrocelularni karcinom	3

Tabela 2. Tip tumora

Ca epidermoides	2
Adeno Ca	6
Ca microcelullare	3

REZULTATI

Od operacija su urađene: 4 transperikardijalne pneumonektomije, 2 pneumonektomije, 3 lobektomije sa resekcijom prva tri rebra, 1 sleeve lobektomija desnog gornjeg režnja, 1 leva gornja lobektomija, te 1 eksplorativna torakotomija (tabela 3). Kod svih pacijena pre torakotomije urađena je, u cilju procene stadijuma bolesti, cervikalna medijastinoskopija i/ili video-asistirana torakoskopija.

Tabela 3. Vrste operacija

Transperikardijalna pneumonektomija	4
Pneumonektomija	2
Lobektomija + 1-3 rebra	2
Sleeve lobektomija	1
Eksplorativna torakotomija	1

Od perioperativnih komplikacije kod pacijenata kojima je rađena gornja lobektomija sa resekcijom prva tri rebra, javila se atelektaza ostatnog pluća, što je rešeno bronhoaspiracijama. Kod pacijenta kome je rađena lobektomija postoperativni tok komplikovan je nepotpunom reekspanzijom, što je kupirano redrenažom kroz prvi međurebarni prostor. Bronhopleuralna fistula javila se kod jednog pacijenta kome je urađena desna pneumonektomija i koji je pre operacije podvrgnut laser resekciji tumora i dodatno endobronhijalnoj brahiterapiji. Perioperativne smrtnosti nije bilo.

Zbog mikrocelularnog karcinoma pluća, tri meseca nakon operacije, ustanovljen je empirijem

desne pleure kod jedne pacijentkinje kojoj je urađena desna transperikardijalna pneumonektomija, te je zato napravljena fenestracija.

Eksplorativna torakotomija urađena je zbog infiltracije stabla arterije pulmonalis na glavnoj račvi, što je dokazano biopsijom tumora kleštima.

Pacijentkinja kojoj je urađena fenestracija umrla je 6 meseci nakon operacije od infarkta srca, a jedan pacijent umro je godinu dana nakon operacije zbog multiplih metastaza u mozgu. Pacijent kome je rađena eksplorativna torakotomija nakon otpusta iz bolnice više se nije javio na kontrolu. Ostali pacijenti su i dan danas živi.

DISKUSIJA

Dugotrajno preživljavanje pacijenata sa N2 čvorovima nakon resekcije kreće se od 10 do 21% u zavisnosti od serije. Samo iradijaciona terapija u III stadijumu dala je slične rezultate (6,7). Adjuvantna terapija, takođe, nije dala statistički značajno poboljšanje preživljavanja, te su istraživanja u smislu neoadjuvantne terapije bila neophodna. Zagovornici kompletne terapije preoperativno naglašavaju da je vrlo diskutabilno dejstvo samo dve terapije na mikrometastaze, kao i na sam tumor, jer je on u najvećem broju slučajeva preko 4 cm u prečniku, kao i činjenicu da je postoperativna terapija znatno teže podnošljiva (3,4,8). Sa druge strane, podeljena terapija smanjuje broj komplikacija nakon operacije i znatno se smanjuje vreme od otkrivanja bolesti do same operacije i uklanjanja tumora, a samim tim manji broj pacijenata ispada iz studije.

U svim studijama koje se bave ovom problematikom mozak je najčešća lokalizacija udaljenih metastaza, tako da je u studiju grupe iz Essena (1) rutinski uvedena profilaktička iradijacija mozga, koja je broj ovih pacijenata svela na minimum. Iako je jedan naš pacijent umro od multiplih metastaza u mozgu, za sada pacijenti u ovoj grupi nisu preventivno zračili mozak.

Pošto je najčešći uzrok eksplorativnih torakotomija kod ovih pacijenata metastaza na parijetalnoj ili visceralnoj pleuri, kao i perzistiranje N3 čvora (kontralateralni medijastinalni čvorovi) svi se slažu de je neophodno kao uvod u torakotomiju uraditi cervikalnu medijastinoskopiju i/ili video-asistiranu torakoskopiju (9,10).

U cilju smanjenja komplikacija, naročito nakon pneumonektomije, neophodne su mere zaštite patrljka bronha u smislu prekrivanja flapom interkostalne muskulature ili perikardijalnom mašću. Fowler (11) u svom radu kojim je obuhvaćeno 13

pacijenta ističe da su se postoperativne komplikacije javile kod 62% operisanih. Rusch (4,5) navodi da su se komplikacije javile u 11 od 38 operisanih pacijenata, a Stamatis (12) pokazuje komplikacije na 6 od 36 operisanih pacijenata uz 3 fistule bronha nakon desne pneumonektomije, od ukupno 14 urađenih pneumonektomija (13,14).

Svi autori se slažu da je mikrocelularni karcinom poseban entitet, te ako je on preoperativno dokazan potreban je isti tretman kao i kod lokalno uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma (15).

ZAKLJUČAK

Neoadjuvantna terapija u selektiranim slučajevima uznapredovalog karcinoma bronha predstavlja značajan vid kombinovane terapije karcinoma bronha, u smislu povećanja broja pacijenata kojima je moguće uraditi radikalni operativni zahvat, bez značajnog povećanja postoperativnih komplikacija, kao i poboljšanja preživljavanja pacijenata sa lokalno uznapredovalim formom karcinoma bronha.

LITERATURA

1. Eberhardt W, Wilke G, Stamatis M, Stuschke A, et al. Preoperative Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiation Therapy Based on Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy and Definitive Surgery in Locally Advanced Non-small-Cell Lung Cancer: Mature Results of a Phase II Trial, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 2 (February), 1998; 622-34.
2. Perin B. Nemikrocelularni karcinom bronha, Monografija Univerziteta u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad 1999.
3. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy in NSCLC, *Chest* 89:225S-233S, 1986 (suppl 4).
4. Valerie W. Rusch Kathy S. Albain, John J. Crowley et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, No 1, January 1993; 97-106.
5. Valerie W. Rusch Kathy S. Albain, John J. Crowley et al. Neoadjuvant Therapy: A Novel and Effective Treatment for Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer, *The Society of Thoracic Surgeons*, 1994; 290-95.
6. Mountain CF. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. *Chest* 1990; 97:1045-51.
7. Iacone C, DeMeester TR, Albertucci M, et al. Local recurrence of resectable non-oat cell carcinoma of the lung. A warning against conservative treatment of N0 and N1 disease. *Cancer* 1986;57:471-6.

8. Paolo Macchiarini, Alain R. Chapelier, Isabelle Monnet et al. Extended Operations After Induction Therapy for Stage IIb (T4) Non-Small Cell Lung Cancer, *The Society of Thoracic Surgeons*, 1994; 57:966-73.
9. Đurić D, Koledin M, Baroš B, Milovančev A, Bijelović M, Anđelković D. Videoasistirana torakoskopska hirurgija u dijagnostici mediastinalnih masa, *Pneumon*, 1998, 36 (1-4).
10. Đurić D, Milovančev A, Baroš B, Koledin M, Milivojević S, Bijelović M. Cervikalna mediastinoskopija u proceni operabiliteta karcinoma pluća, *Pneumon* 1998; 36 (1-4).
11. Wyatt C. Fowler, Corey J. Langer, Walter J. Curran, et al. Postoperative Complications After Combined Neoadjuvant Treatment of Lung Cancer, *The Society of Thoracic Surgeons*, 1993; 55:986-9.
12. G. Stamatis, H. Wilke, W. Eberhardt, V. Budach, et al. Chirurgie des lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialcarcinoms nach intensiver präoperativer Chemo-/Strahlentherapie, *Chirurg* (1994) 65:42-47.
13. Lawrence H. Einhorn. Neoadjuvant and Adjuvant Trials in Non-Small Cell Lung Cancer, *Ann Thorac Surg* 1998; 65:208-11.
14. Thomas W. Rice, David J. Adelstein, Anuradha Koka, et al. Accelerated Induction Therapy and Resection for Poor Prognosis Stage III Non-Small Cell Lung Cancer, Stage III NSCLC: Accelerated Induction, Accelerated Induction, *The Society of Thoracic Surgeons*, 1995; 586-92.
15. Sečen N. Prognostički faktori u planiranju tretmana u bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom bronha. Doktorska disertacija Novi Sad, 1997.



INTERVENTNA BRONHOLOGIJA - DESET GODINA ISKUSTVA

Vukašin Čanak

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Uradu su predstavljeni rezultati analize na osnovu desetogodišnjeg iskustva u dezopstrukciji traheje i velikih bronha opturiranih malignim tumorom kod inoperabilnih karcinoma. Analiza se zasniva na nekoliko studija sprovedenih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici sa ciljem da se izvedu zajednički zaključci i pokuša tačno odrediti mesto svakoj, za ovu svrhu primenjivanoj metodi. Kombinacijom brahiterapije i perkutanog zračenja postižu se najbolji rezultati, u odnosu na ove metode promenjivane pojedinačno, kako u palijaciji simptoma, kao što je kašalj (55%), dispneja (68%), hemoptizije (78%) i torakalni bol (40%), tako i u popravljaju opšteg stanja bolesnika. Ovom kombinacijom postiže se najveći broj kompletnih i parcijalnih radioloških remisija (70%), reaerizacija atelektaze (83%) i endoskopskih odgovora za više od 50% (80%), kao i najbolje preživljavanje. Ponovljenim brahiterapijama u slučaju nedovoljne remisije na standardni protokol ili relapsa bolesti, mogu se postići ponovni, značajni palijativnih efekti, ali ne i bolje preživljavanje. Uvođenjem laser resekcije kao pretretmana intervenciji mogu se podvrgnuti i bolesnici sa veoma visokim stepenom opstrukcije traheje i glavnih bronha, pa čak i vitalno ugroženi bolesnici, koji nakon intervencije praktično imaju istu šansu za preživljavanje, kao i bolesnici koji inicijalno nisu bili vitalno ugroženi. Ovakvom kombinacijom smanjuje se učestalost kašlja za 48%, dispneje za 81%, hemoptizija za 96%, torakalni bol za 73%, zatim kompletna i parcijalna radiološka remisija u 58%, reaerizacija atelektaza u 80% i endoskopski odgovori za više od 10% kod 99% bolesnika. Prikazana su i prva iskustva sa aplikacijom stenta koji je razvijan u našoj Ustanovi za internu upotrebu i nalazi svoje indikacije kod kompresivnih stenoza, traheomalacije i traheozofagealnih fistula. Naša iskustva, kao i iskustva drugih autora, ukazuju na to da su laser resekcije tumora i brahiterapija komplementarne metode i da se upravo njihovom kombinacijom postižu najbolji rezultati.

Ključne reči: karcinom bronha, endobronhijalna brahiterapija, laser resekcija tumora, stent

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 17 - 19

Prim. mr. sci med. dr Vukašin Čanak, načelnik Odeljenja za tumore bronha, Instituta za plućne bolesti
21204 Sremska Kamenica

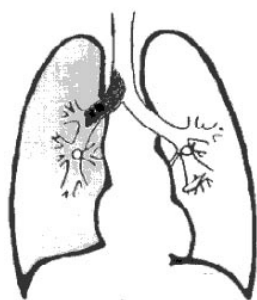
UVOD

Karcinom bronha spada u najčešće karcinome kod muškaraca, a po kliničkom toku spada i u najmalignije tumore kod ljudi uopšte (1-3). Terapija izbora u lečenju nemikrocelularnih karcinoma bronha još uvek je operativni zahvat, dok se kod mikrocelularnih karcinoma bronha operativni zahvat primenjuje samo izuzetno, u pojedinačnim

slučajevima, sa periferno lokalizovanim tumorom, uglavnom prethodno nedokazanim.

Iako daje najviše šanse za izlečenje, operativni zahvat se primenjuje svega u oko 15 do 20% slučajeva, dok se u 80 do 85% slučajeva lečenje sprovodi konzervativnim metodama, radioterapijom, hemioterapijom ili simptomatskom terapijom (4-6).

Poseban problem predstavlja lokalizacija tumora u traheji i velikim bronhima, koji pored svog



- stenozе
- poremećaje plućne funkcije
- poststenotični pneumonitisе
- atelektaze
- apscese i septična stanja

Shema 1. Lokalizacija tumora u traheji i velikim bronhima prouzrokuje

malignog toka uzrokuje niz komplikacija, poput stenozе velikih disajnih puteva sa poremećajima plućne funkcije, postenotičnim pneumonitisima, atelektazama, kao i raznim septičnim stanjima kao krajnjom posledicom, što je kod više od polovine neoperisanih bolesnika i neposredni uzrok smrti (7).

Početkom ovog veka uočen je značaj dezopstrukcije velikih bronha i traheje, te se u tu svrhu koriste razne metode kao što su:

1. mehanička dezopstrukcija,
2. krioterapija,
3. elektroresekcija,
4. endobronhijalna brahiterapija kao samostalna metoda ili u kombinaciji sa perkutanom zračenjem,
5. laser resekcija tumora,
6. aplikacija stenta (8-16).

Poslednjih godina od pomenutih metoda značajno mesto u dezopstrukciji bronha zauzima laser resekcija i brahiterapija sa viskom početnim dozama (HDR-Ir 192). Pomoću Nd-YAG lasera, koji poseduje značajnu moć penetracije, mogu se odstraniti veće tumorske mase. Brahiterapija se sve više primenjuje nakon laser resekcije sa ciljem produženja remisije, odnosno da što duže održava velike disajne puteve otvorenim i omogućava ventilaciju pluća (17-21).

Sa istim ciljem nakon laser resekcije primenjuju se stentovi. Najpoznatiji su metalni stentovi: Gianturco, Wallstent i Palmaz stent, a od silikonskih stentova Dumon stent i Freitag stent (22-25).

Od jula meseca 1989. godine u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, endobronhijalna brahiterapija koristi se kao rutinska metoda u lečenju malignih tumora traheje i velikih bronha. Primarni efekat bronhiterapije je dezopstrukcija bronhijalnog stabla prouzrokovana malignim tumorima, na koji perkutano, spoljno zračenje, ima relativno slab efekat (26,27).

Kada se nakon primene endobronhijalne brahiterapije u kontinuitetu ozrači ostatno peribronhijalno maligno tkivo uz istovremeno zračenje limfnih

čvorova i limfotoka u medijastinumu, terapijski odgovor značajno se poboljšava, ne samo u smislu dezopstrukcije bronhijalnog stabla, radiografskog smanjenja primarnog tumora, smanjenja broja atelektaza i postenotičnih pneumonitisa, već i značajnim smanjenjem učestalosti simptoma, kao što su: kašalj, dispneja, hemotizije, torakalni bol (28-33).

Ovom kombinacijom postižu se i značajna poboljšanja parametara plućne funkcije, što je direktna posledica dezopstrukcije bronhijalnog stabla. Njenom primenom dolazi, ne samo do poboljšanja opšteg stanja bolesnika, popravljanja kvaliteta života, već i produženje života ovih bolesnika. Poslednjih godina većina ustanova, koje za to imaju tehničkih mogućnosti, primenjuje protokole sa kombinacijom endobronhijalne brahiterapije i perkutanog zračenja (34-36).

Od 1993. godine, nakon odbrane magistarske teze (V.Čanak) pod naslovom "Klinički značaj endobronhijalne brahiterapije u lečenju karcinoma bronha" i u našoj Ustanovi kombinacija endobronhijalne brahiterapije sa perkutanom zračenjem prihvaćena je kao standardni protokol.

Iako je ova metoda donela značajan napredak u lečenju inoperabilnih karcinoma bronha, vremenom, u rutinskom radu pokazala je i izvesne nedostatke. Naime, kod tumora koji prouzrokuju totalne ili subtotalne stenozе velikih bronha, a posebno traheje i kod bolesnika u izrazito teškom opštem stanju, čiji je život ugrožen, ova metoda iz tehničkih razloga nije izvodljiva (37-39).

Uvođenjem laser resekcije tumora u rutinsku primenu, avgusta 1995. godine, u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, otvorena je mogućnost trenutne rekanalizacije, kako totalnih, tako i subtotalnih stenozа velikih bronha i traheje, što omogućava brzo popravljanje opšteg stanja bolesnika, a zatim i primenu standardnog protokola, brahiterapije u kombinaciji sa perkutanom zračenjem. Laser resekcija tumora traheje i velikih bronha, ne samo da je našla svoju primenu kao uvod u brahiterapiju kod vitalno ugroženih bolesnika, već otvara i mogućnost nakon laser resekcije, kad je to neophodno, i primenu stenta kod kompresivnih stenozа, traheomalacije ili traheozofagealnih fistula nakon pomenutih intervencija (40-45).

Naša iskustva, kao i iskustva drugih autora, ukazuju na to da su brahiterapija i laser resekcija tumora traheje i velikih bronha zapravo komplementarne metode i da tamo gde prestaje domen brahiterapije, ili je tehnički otežana njena primena, svoje indikacije nalazi laser resekcija kao urgentna metoda, koja omogućava primenu brahiterapije u nastavku lečenja.

METODE I MATERIJALI

U poslednjih deset godina u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj kamenici sprovedeno je više studija iz oblasti interventne bronhologije. Ukratko će biti prikazani osnovni rezultati ovih studija, sa ciljem da sumiramo naša iskustva, i pokušamo tačno odrediti mesto i ulogu pojedinih metoda primenjenih za dezopstrukciju traheje i velikih bronha u ovom razdoblju.

U periodu od 24.7.1989. kada je uvedena endobronhijalna brahiterapija u rutinsku primenu, pa zaključno sa 1.7.1992. godine sprovedena je studija koja je imala za cilj komparativnu analizu efekata perkutanog zračenja (TT-teleradioterapije), endobronhijalne brahiterapije (EB), kao samostalne metode i kombinacije endobronhijalne brahiterapije i perkutanog zračenja (EB/TT).

Ispitivanjem je obuhvaćeno 128 inoperabilnih bolesnika sa vidljivim tumorom u traheji i velikim bronhima koji su podvrgnuti različitim modalitetima zračenja. Grupa od 41 bolesnika tretirana je samo perkutanim zračenjem (TT), druga grupa, takođe, od 41 bolesnika samo endobronhijalnom brahiterapijom (EB) i treća grupa od ukupno 46 bolesnika tretirana je kombinacijom perkutanog zračenja i endobronhijalne brahiterapije.

Perkutano zračenje sprovedeno je po standardnom SPLIT COURSE protokolu, na lineranom akceleratoru (LINAC) u Zavodu za radioterapiju Instituta za onkologiju u Sremskoj Kamenici u ukupnoj dozi od 40 Gy. Endobronhijalna brahiterapija sprovedena je delom u bronhološkom kabinetu Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici gde je vršeno postavljanje aplikatora u tumor, a lokalizacija mesta zračenja, kompjuterska obrada i samo zračenje je sprovedeno u zavodu za radioterapiju instituta za onkologiju u Sremskoj Kamenici. Brahiterapija sprovedena je u dozi od 7 Gy na 1 cm distance u razmaku od 7 dana. Kombinovano zračenje (EB/TT) je podrazumevalo dve brahiterapije po pomenutom protokolu i odmah u kontinuitetu, nakon 7 dana pauze, perkutano zračenje.

Druga studija je sprovedena u periodu 1992-1994. godine u koju su uključeni bolesnici kojima je primenjeno više aplikacija brahiterapije (3,4,5 i 6 aplikacija) od standardnog protokola, nakon čega su analizirani efekti ovakve terapije i komparirani sa, sada već, standardnim protokolom (EB/TT).

Ovde će biti izneta i neka prva iskustva sa aplikacijom stenta. U našem Institutu je u periodu 1995–2000. započeta primena stenta, a u narednom periodu očekujemo uvođenje ove metode u širu rutinsku primenu.

Treća velika studija odnosi se na period od 27. 8. 1995. zaključno sa 31.12.1998. godine, kojom je obuhvaćeno 97 bolesnika kojima je tumor resektiran laserom (bolesnici označeni kao L+L/EB/TT). Resekcija tumora rađena je uglavnom urgentno i sa idejom da se nakon resekcije bolesnik podvrgne kombinovanoj radioterapiji (EB/TT).

Iz tehničkih, administrativnih i drugih razloga, kod jednog broja bolesnika nakon resekcije tumora laserom, kombinovana radioterapija nije mogla biti sprovedena, te je formirana grupa bolesnika kojima je laser resekcija tumora sprovedena kao samostalna metoda (31 bolesnik-označeni kao L).

Kod najvećeg broja bolesnika laser resekcija je rađena kao uvod u kombinovanu radioterapiju prema ranije opisanom protokolu (66 bolesnika-označeni kao L/EB/TT)).

Posebno su analizirani vitalno ugroženi bolesnici, odnosno bolesnici koji su incijalno procenjeni Karnofsky indexom 50 i manjim, (64 bolesnika), koji su takođe podeljeni u dve podgrupe u zavisnosti od primenjenog tretmana, ($K < 50/L$ - 20 bolesnika, i $K < 50/L/EB/TT$ - 44 bolesnika).

Za laser resekciju je korišten Nd-YAG laser (Neodimium-Yttrium-aluminium garnet) firme SHARPLAN model 3000, potencijalne snage od 0 do 100W. Laser resekcija je sprovedena u Bronhološkom kabinetu Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, u opštoj anesteziji uz korišćenje fleksibilnog fiberbronhoskopa firme "Olympus" u kombinaciji sa rigidnim FRIEDEL-ovim bronhoskopom, koji je specijalno modifikovan za ovu intervenciju. Modifikacija ovog bronhoskopa sastoji se u konstrukciji trahealnog tubusa, znatno kraćeg od standardnog, bez lateralnih perforacija, što omogućava bolju ventilaciju, lakšu resekciju tumora visoko u traheji, odnosno odmah ispod glasnica. Ovom modifikacijom omogućeno je uvođenje kroz trahealni tubus, specijalno konstruisanog tubusa za mehaničko otklanjanje nekrotičnih tumorskih masa nakon laser resekcije, kao i uvođenje specijalno konstruisanog instrumenta za aplikaciju stenta.

Klinički odgovori su komparirani sa grupom bolesnika koji su u periodu 24. 7. 1989. - 1. 7. 1992. godine, tretirani samo kombinovanom radioterapijom (EB/TT- 81 bolesnik), iako su imali indikaciju za prethodnu laser resekciju tumora za koju tada nismo imali tehničkih mogućnosti.

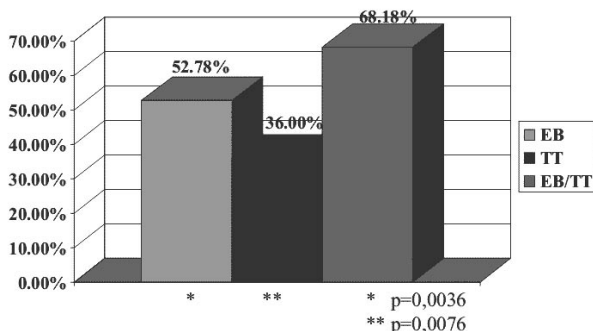
U okviru kliničkog odgovora praćeni su sledeći simptomi: kašalj, hemoptizije, dispneja, torakalni bol i opšte stanje bolesnika. (Karnofsky index, ECOG skala), zatim radiološki odgovor na primenjenu terapiju sa posebnim osvrtom na atelektaze, endoskopski odgovor na osnovu opstrukcijskog skora

(Speiser 1990, tabela 1), od parametara plućne funkcije praćeni su Raw, SRaw, FVC, FEV1, Tiffeneau index, PaO₂, PaCO₂, i SaO₂. Procena je vršena neposredno pre intervencije i dva meseca nakon primenjenog tretmana.

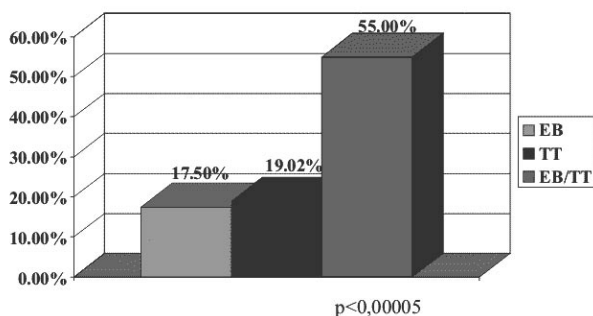
Rezultati ovih studija biće izneti onim redom kako su i navedene i iz njih su izvučeni zajednički zaključci.

REZULTATI

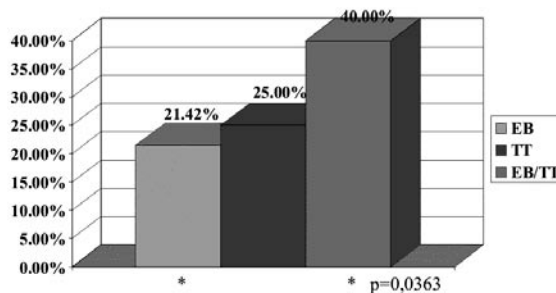
Analizom kliničkog odgovora nakon primenjene terapije u prvoj studiji gde su komparirani efekti endobronhijalne brahiterapije (EB) kao samostalne metode, teleradioterapije (TT) i kombinacije endobronhijalne brahiterapije i perkutanog zračenja (EB/TT) nalazimo signifikantno bolji palijativni efekat u grupi bolesnika tretiranih kombinovanim zračenjem (EB/TT) na kašalj (grafikon 1), zatim na gušenje (grafikon 2), dok u palijaciji bola (grafikon 3) signifikantno bolji efekat, kombinovano zračenje ima samo u odnosu na brahiterapiju. Sve primenjene metode imaju visok palijativni efekat na hemoptizije (grafikon 4), s tim da se kombinacijom brahiterapije i perkutanog zračenja postižu najbolji efekti u palijaciji i ovog simptoma, ali međusobna poređenja ne ulaze u domen statističke značajnosti.



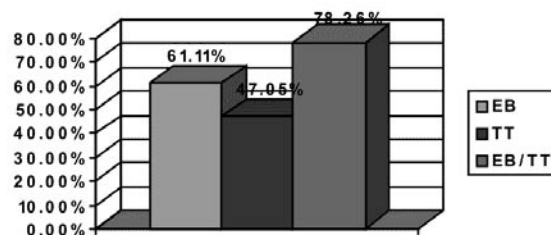
Grafikon 1. Terapijski odgovor-kašalj



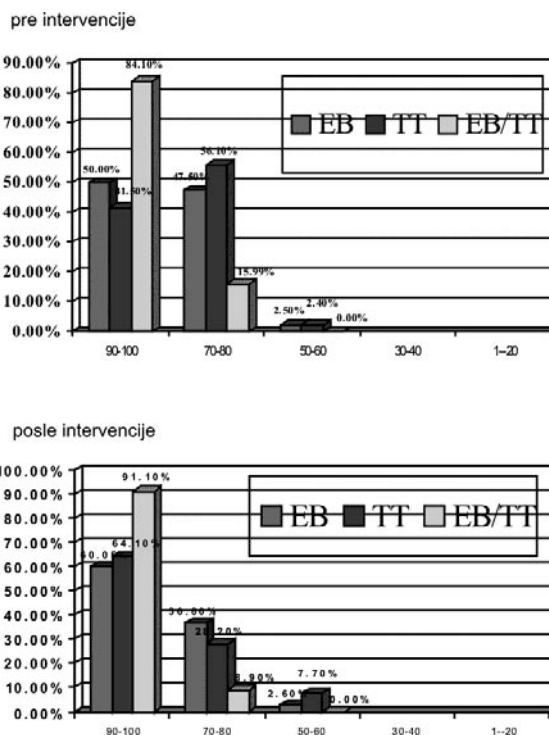
Grafikon 2. Terapijski odgovor-gušenje



Grafikon 3. Terapijski odgovor - torakalni bol

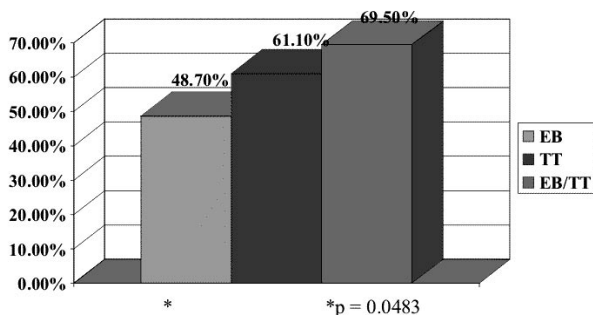


Grafikon 4. Terapijski odgovor - hemoptizije



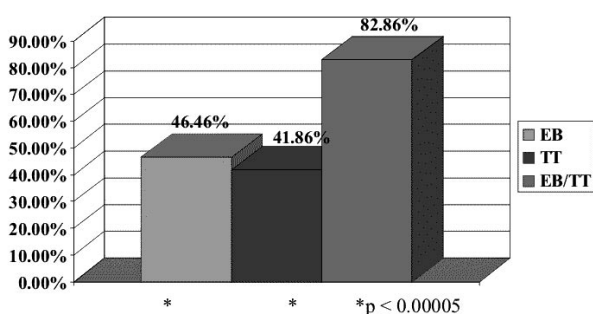
Grafikon 5. Opšte stanje bolesnika pre i posle zračenja (EB, TT, EB/TT)

Nakon intervencije dolazi do statistički značajnog poboljšanja opšteg stanja bolesnika mereno Karnofsky indeksom u svim ispitivanim grupama (grafikon 5), bez obzira na vrstu primenjene terapije, ali nema statistički značajne razlike u međusobnim komparacijama.



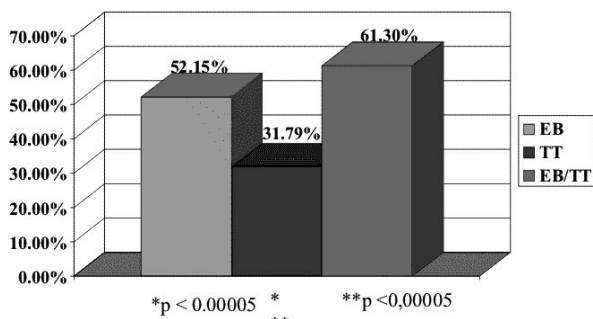
Grafikon 6. Terapijski odgovor-RTG odgovor

Najbolji radiološki odgovor kompletnih i parcijalnih remisija takođe srećemo u grupi bolesnika tretiranim kombinovanom radioterapijom (grafikon 6), a u odnosu na grupu bolesnika tretiranim samo brahiterapijom.



Grafikon 7. Terapijski odgovor-atektaze

Endoskopski odgovor analiziran na osnovu srednjih vrednosti opstrukcijskog skora pre intervencije i dva meseca nakon intervencije pokazuje statistički značajno smanjenje srednjih vrednosti, kao i statistički značajan broj bolesnika sa terapijskim odgovorom više od 50% u svim ispitivanim grupama. Najbolji odgovor i ovde se dobija kombinacijom perkutanog zračenja i endobronhijalne brahiterapije i on je statistički značajno bolji u odnosu na ove metode primenjene pojedinačno (grafikon 8).

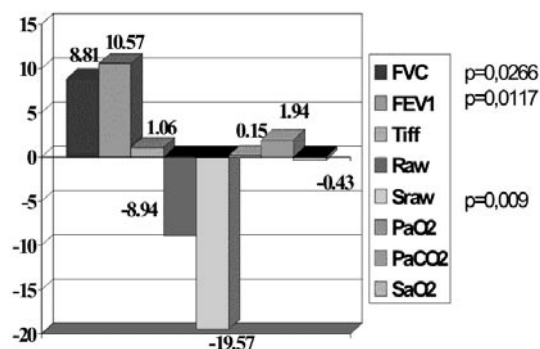


Grafikon 8. Endoskopski odgovor

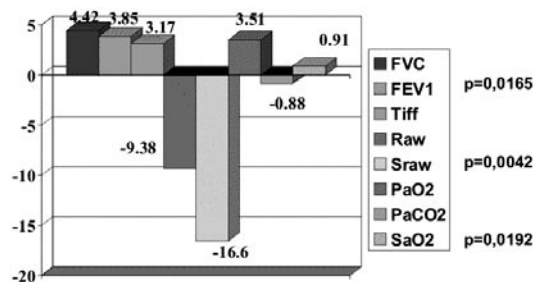
Analizom parametara plućne funkcije zapažamo da u grupi bolesnika tretiranim samo brahiterapijom (grafikon 9) i grupi bolesnika tretiranim kombinovanim zračenjem (grafikon 10) imamo statistički značajno smanjenje specifičnog otpora (SRaw), i

statistički značajno povećanje FEV1, dok u grupi tretiranoj kombinovanim zračenjem imamo i statistički značajno povećanje SaO2, a u grupi tretiranoj samo brahiterapijom statistički značajno povećanje vitalnog kapaciteta.

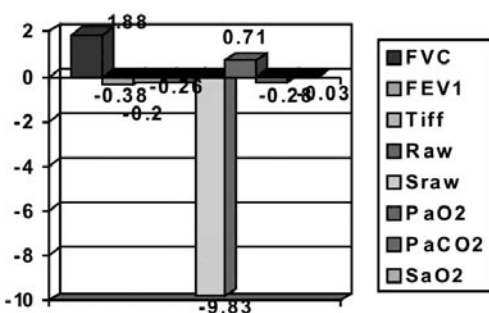
Međutim, u grupi bolesnika tretiranoj samo perkutanom zračenjem nema statistički značajnog odgovora u odnosu ni na jedan ispitivani parametar (grafikon 11).



Grafikon 9. Parametri plućne funkcije u grupi EB

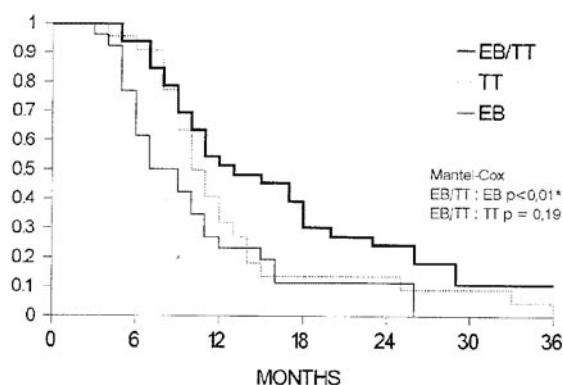


Grafikon 10. Parametri plućne funkcije u grupi EB/TT



Grafikon 11. Parametri plućne funkcije u grupi TT

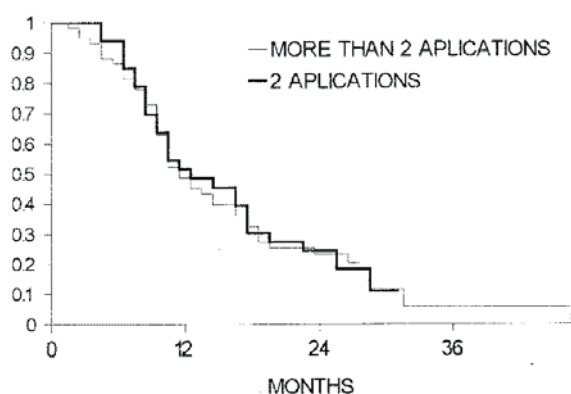
Naravno, najbolji palijativni efekat, na sve ispitivane parametre, postignut u grupi bolesnika tretiranim kombinovanim zračenjem, odrazio se i na preživljavanje bolesnika. Tako statistički značajno bolje preživljavanje srećemo u ovoj grupi bolesnika u odnosu na grupu tretiranu samo brahiterapijom, dok ostala poređenja nisu statistički značajna (grafikon 12).



Grafikon 12. Preživljavanje - komparativna analiza grupe EB - TT - EB/TT

Druga studija je sprovedena u periodu 1992-1994. godine sa ciljem da se utvrde efekti ponovljenih brahiterapija preko standardnog protokola, koji podrazumeva dve brahiterapije i perkutano zračenje u kontinuitetu. Studija se odnosila na bolesnike kojima je brahiterapija primenjena 3, 4, 5 i 6 puta, a indikacije su bile, ili nedovoljna remisija na standardni protokol, ili relaps bolesti koji je podrazumevao, ponovnu pojavu simptoma, radiološku progresiju, (pojavu atelektaza) ili endoskopsku progresiju tumora.

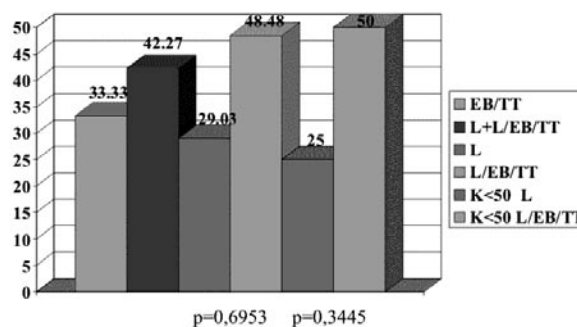
Ukupno je tretirano 59 bolesnika ponovljenim brahiterapijama, postizani su zadovoljavajući efekti u palijaciji simptoma, zadovoljavajući radiološki i endoskopski odgovor, ali ne i bolje preživljavanje koje je bilo indentično kao u grupi bolesnika tretiranih standardnim protokolom (grafikon 13).



Grafikon 13. Komparativna analiza preživljavanja bolesnika tretiranih standardnim protokolom EB/TT i bolesnika koji su dobili više od dve brahiterapije

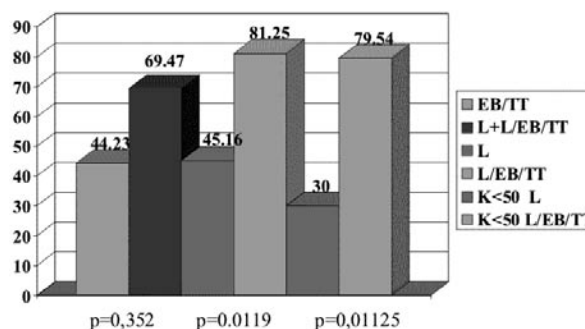
Treća studija se odnosi na period od 27.8.1995 do 31.12.1998 godine, a analizirani su efekti kombinacije laser resekcije i kombinovanog zračenja (EB/TT) tumora lociranih u traheji i velikim bronhima, koji po Speiseru imaju opstruktivski skor veći od 8. Naime ovo podrazumeva opturaciju traheje za više od 50%, ili tumor na glavnoj karini sa zahvatanjem oba glavna bronha za više od 50% lumena, odnosno

potpunu opturaciju glavnog bronha sa atelektazom (shema 2). Ovakvi bolesnici po Speiseru imaju apsolutnu indikaciju za prethodnu laser resekciju tumora, a zatim i brahiterapiju u kombinaciji sa perkutanim zračenjem. Naša studija je imala za cilj da proveriti ovu tvrdnju, te je ispitivanje sprovedeno prema napred opisanom protokolu.

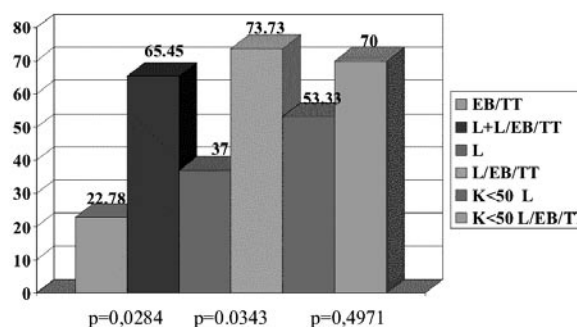


Grafikon 14. Terapijski odgovor-kašalj

Analiza je pokazala da se kombinacijom laser resekcije, endobronhijalne brahiterapije i perkutanog zračenja postižu najbolji palijativni efekti na simptome kao što su: kašalj (grafikon 14), gušenje (grafikon 15), torakalni bol (grafikon 16) i hemoptizije (grafikon 17) u svim ispitivanim grupama, uključujući i vitalno ugrožene bolesnike. Nešto slabiji efekti u palijaciji simptoma zapažaju se u grupi tretiranoj samo kombinacijom brahiterapije i perkutanog zračenja, bez prethodne laser resekcije, što upućuje na to da kod velikih opturacija traheje i velikih bronha tumorom radioterapija ima nešto slabiji efekat.



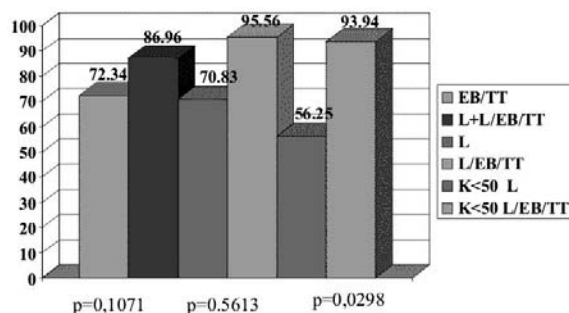
Grafikon 15. Terapijski odgovor – gušenje



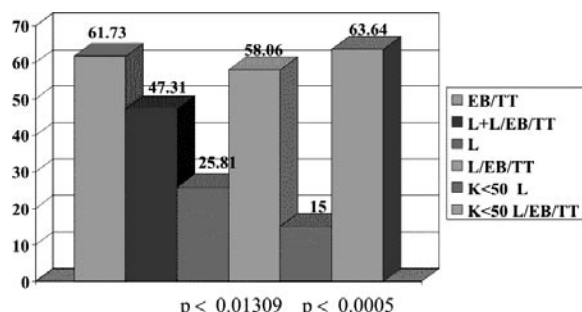
Grafikon 16. Terapijski odgovor – torakalni bol

Analizom radiološkog odgovora (grafikon 18) takođe zapažamo najbolji odgovor kod bolesnika

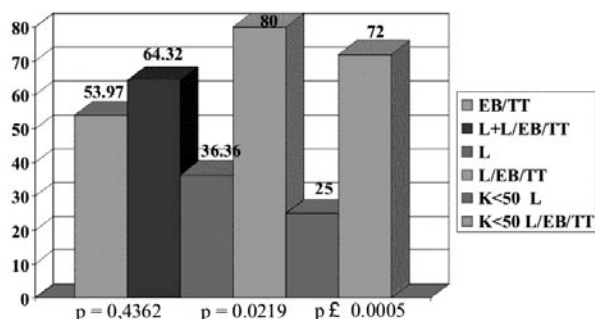
tretiranih laser resekcijom i kombinovanom radioterapijom. Ovde i kombinovana radioterapija daje veoma visok palijativni efekat, dok u grupama bolesnika tretiranih samo laserom ovaj je efekat znatno manji. Sličan odgovor nalazimo i analizom postignutih reaterizacija ranije postojećih atelektaza (grafikon 19).



Grafikon 17. Terapijski odgovor – hemoptizije



Grafikon 18. Terapijski odgovor – RTG odgovor



Grafikon 19. Terapijski odgovor – atelektaze

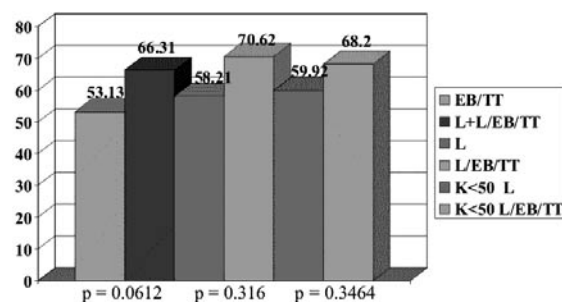
Analizom endoskopskog odgovora nalazimo prilično ujednačen odgovor u svim ispitivanim grupama (grafikon 20).

Analizom parametara plućne funkcije zapažamo statistički značajno popravljjanje ovih parametara u svim ispitivanim grupama, sem PaCO₂ u grupi tretiranih laserom i radioterapijom, takođe i u grupi vitalno ugroženih bolesnika, koji su tretirani samo kombinovanom radioterapijom. U ovoj poslednjoj grupi nalazimo i nesignifikantno povećanje Tiffeneauovog indeksa (grafikoni 21, 22 i 23).

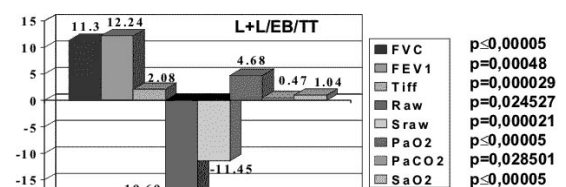
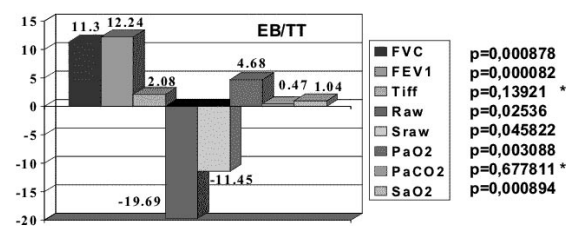
Primenom kombinovane radioterapije (EB/TT) nakon laser resekcije značajno se može produžiti vreme remisije u odnosu na bolesnike tretirane samo laserom (grafikon 24).

Postiže se identičan efekat i u grupi vitalno ugroženih bolesnika (grafikon 25).

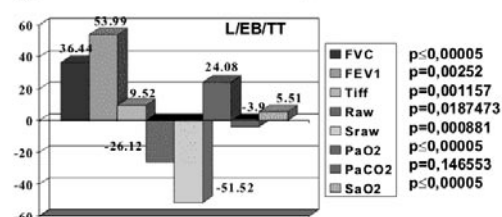
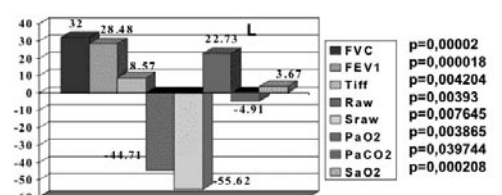
Pneumon, 2000; Vol. 38, N° 1-2



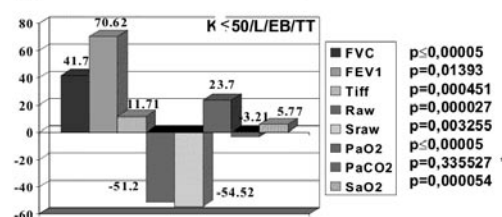
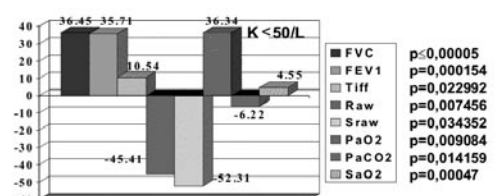
Grafikon 20. Terapijski odgovor – endoskopski odgovor



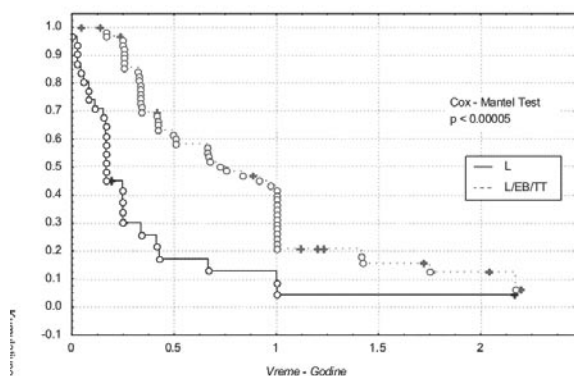
Grafikon 21. Parametri plućne funkcije (EB/TT i L+L/EB/TT)



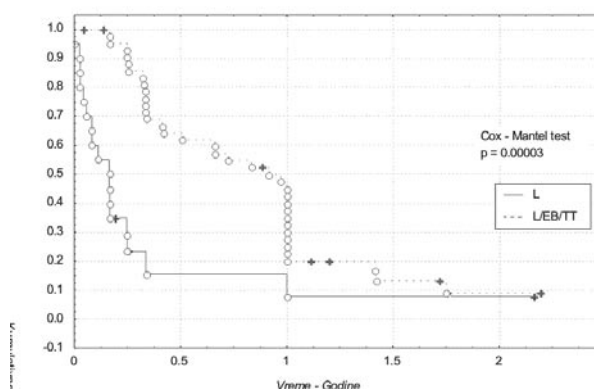
Grafikon 22. Parametri plućne funkcije (L i L/EB/TT)



Grafikon 23. Parametri plućne funkcije K < 50/L i K < 50/L/EB/TT

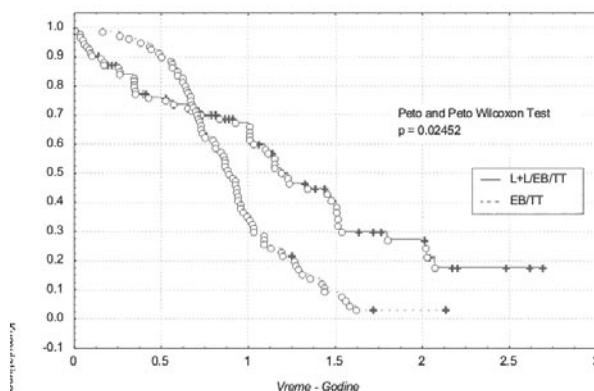


Grafikon 24. Komparativna analiza dužine remisije među bolesnicima grupe L, koja je tretirana samo laserom i grupe L/EB/TT koja je tretirana laserom i kombinovanom radioterapijom

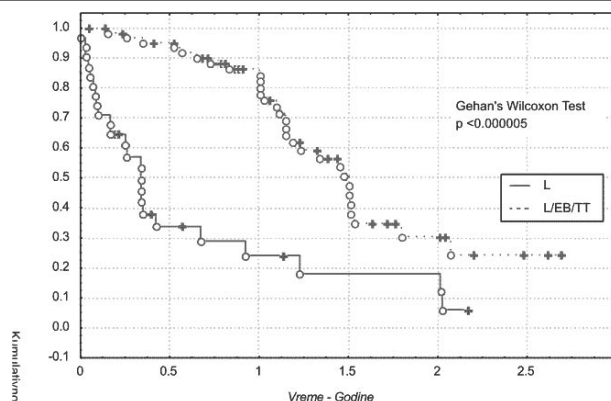


Grafikon 25. Komparacija dužine remisije u bolesnika tretiranih samo laserom i u bolesnika tretiranih laserom i kombinovanom radioterapijom ($K \leq 50/L$ i $K \leq 50/L/EB/TT$)

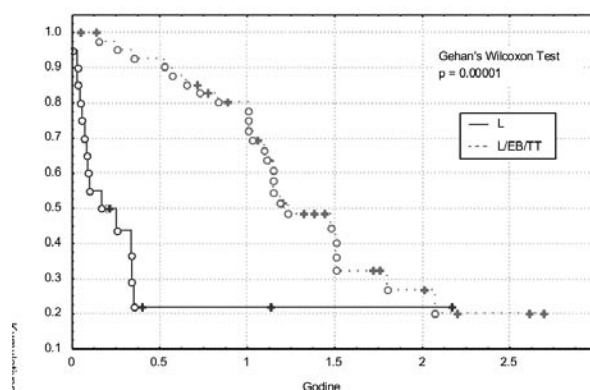
Naravno da ovo direktno utiče i na preživljavanje bolesnika, tako da se kombinacijom laser resekcije i kombinovane radioterapije dobija najbolje preživljavanje bolesnika, kako u odnosu na bolesnike tretirane samo radioterapijom (grafikon 26), tako i u odnosu na bolesnike koji su tretirani laser resekcijom kao samostalnom metodom (grafikon 27).



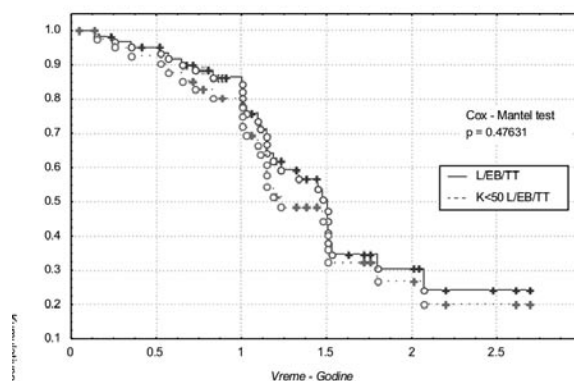
Grafikon 26. Komparativna analiza dužine preživljavanja bolesnika kontrolne grupe (EB/TT) i ispitanika ($L+L/EB/TT$)



Grafikon 27. Komparativna analiza preživljavanja bolesnika grupe L i grupe L/EB/TT, koje su tretirane samo laserom ili laserom i radioterapijom



Grafikon 28. Dužina preživljavanja bolesnika sa Karnofsky indeksom ≤ 50 tretirani laserom i kombinovano laserom i radioterapijom $K \leq 50/L$ i $K \leq 50/L/EB/TT$



Grafikon 29. Komparativna analiza preživljavanja bolesnika grupe $K \leq 50/L/EB/TT$ i grupe $L/EB/TT$

Analize su pokazale da se kombinacijom laser resekcije i kombinovane radioterapije, mogu postići značajni palijativni efekti koji indirektno dovode do produženja i popravljavanja kvaliteta života. Međutim, u slučajevima kompresivnih stenoza na traheju ili glavne bronhe, zatim kod traheoezofagealnih fistula ili perforacija, ili kod traheomalacije, bilo da su one posledica tumorskog rasta ili komplikacija nakon intervencija ove metode su nemoćne, i tada se

Tabela 1. Smanjenje simptoma i poboljšanje RTG i endoskopskog nalaza posle tretmana

Autor	kašalj	gušenje	hemo-ptizije	torakalni bol	RTG nalaz	atelektaze	endoskopski odgovor >50%
Stout R. 1990. (47) (EB/TT)	60%	70%	90%	/	/	50%	/
Golinski S.W. (48) 1994. EB/TT	62%	60%	88%	50%	/	46%	/
Hernandez P. 1996. (49) (EB/TT)	67%	65%	69%	/	25%	29%	42%
Taulelle M. 1997. (50) (EB/TT)	54%	54%	74%	/	/	/	54%
Čanak V. 1993. (51) (EB/TT)	55%	68,18 %	78,25%	40,0%	69,5%	82,76%	sr. v. 61,30% >50% 80,43%
Kohek 1991. (52) (L/EB/TT)	70%	67%	75%	/	36%	56%	60,49%
Caveliere S. 1996. (53) (L/EB/TT)	51%	72%	81%	/	60%	78%	66%
Naša studija 2000. (EB/TT) OS>8	33,33 %	44,23 %	72,34%	27,78%	61,73 %	53,97%	sr. v. 53,13% >50% 64,20%
Naša studija 2000. (L/EB/TT) OS>8	48,48 %	81,25 %	95,56%	72,73%	58,06 %	80,00%	sr. v. 70,62% >50% 99,94%

Tabela 2. Uporedna analiza preživljavanja

	Krvarenje	Perforacije bronha *PNTX **medij. emfizem ***traheoz. fistula ****traheomalacija	Resp. insuf. (asfiksija)	Porem. srč. ritma (cardiacarest)	Infarkt miokarda	Plućna embolija	Ukupno kompli- kacija	Smrtni ishod
Kohek 1993. (68 bolesnika)	3 (4,1%)	***1(1,47%) ****1(1,47%) (2)						5 (3,24%)
Piacenza 1993. 216 bol. (6764nt)	3 (1,39%) 2 (0,92%)	***1(0,46%) u toku 1 meseca	1 (0,46%)					7 (1,03%)
Cavaliere 1993. 1585 bol. 2253 int.	18 (0,8%)	* 6(0,27%)	12 (0,53%) 3(0,13%)	10(0,44%) 4(0,18%)	4(0,18%) 2(0,08%)	1(0,04%)	51(2,26%)	10(0,44%)
Naša studija 132 bol. 152 intervencije	8 (5,26) (umrlo) 1(0,66%)	3(1,97%) ** 1(0,68%)**, ***		3(1,97%) 1(0,66%)		15(9,87%)		3(1,97%)
Mecha 1998.	21%							
Aygum 1992.	15%							
Speiser 1993.	8%							
Golins 1996.	7,9%							
Mehta 1990.	3%							

Tabela 3. Uporedna analiza komplikacija

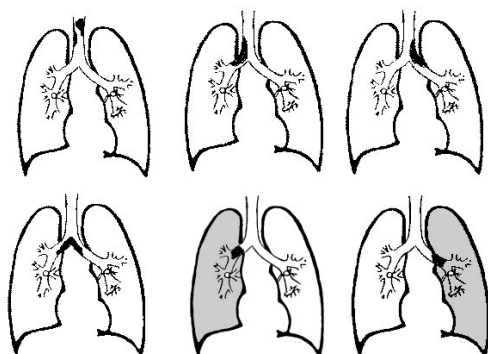
	6 meseci	1 godina	18 meseci	2 godine	30 meseci
Coter 1991.		39%		21%	
Kohek 1993. (54)		61,7%		5%	
Stout 1993. (55)	48%	22%	7,7%	5%	
Taulelle 1997. (50)	58%	27%		10%	
Naša studija 2000.					
ET/TT	90%	34%	9%	4%	
L/EB/TT	94%	86%	51%	31%	24%

pristupa aplikaciji stenta.

Naša iskustva sa aplikacijom stenta veoma su skromna, naime do sada su aplikovana svega četiri stenta u terminalnim stadijumima karcinoma bronha, i to kod jedne kompresivne stenoze traheje, dve traheomalacije, nastale godinu dana nakon

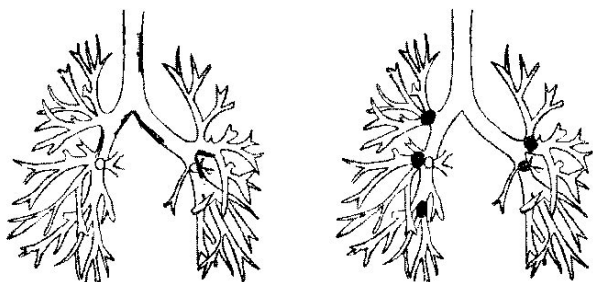
intervencije laserom i brahiteraijom i u jednom slučaju traheozofagealne fistule. Aplikovan je silikonski stent razvijen u našem Institutu (ideja i dizajn dr V. Čanak, tehničko rešenje i proizvodnja ing. J. Grujić) uz pomoć specijalno konstruisanog instrumenta (aplikatora). Dužina preživljavanja je

relativno skromna (10 dana, 16 dana, dva meseca i najduže četiri meseca nakon aplikacije stenta). Iako su prva iskustva veoma skromna, stent se nameće kao krajnje rešenje u najtežim slučajevima terminalnog



Shema 2. Indikacije za laser resekciju tumora i brahiterapiju

stadijuma karcinoma traheje i velikih bronha i njihovih komplikacija, a verovatno nakon još nekih tehničkih poboljšanja i sticanjem novih iskustava možemo u budućnosti očekivati i bolje rezultate.



Shema 3. Indikacije za brahiterapiju bez prethodne laser resekcije

DISKUSIJA

Karcinom bronha, sem svojim malignim tokom, može i svojom lokalizacijom u traheji, na glavnoj karini ili glavnim bronhima direktno ugroziti život bolesnika. Stoga, dezopstrukcija bronha, iako palijativna metoda, nalazi svoje mesto u tretmanu karcinoma bronha, bez obzira na metod kojim je izvršena.

Naša iskustva su pokazala da je u opstrukcijama većeg stepena koje ugrožavaju život bolesnika indicovana laser resekcija koja promptno otklanja veliku tumorsku masu, spašava život bolesnika i otvara mogućnost za primenu drugih tretmana, kao što su brahiterapija, perkutano zračenje, ili njihova kombinacija, zatim i mogućnost aplikacije stenta i primenu polihemioterapije. Brahiterapija nalazi svoje mesto u opturacijama manjeg stepena u traheji i glavnim bronhima i opturacijama lobarnih bronha gde laser resekcija ili nije indicovana, ili nije tehnički izvodljiva.

Ove dve metode zapravo su komplementarne,

što pokazuju i veoma dobri rezultati usled primene ovih kombinovanih metoda. Nakon promptne dezopstrukcije traheobronhijalnog stabla laserom, primenom brahiterapije, posebno u kombinaciji sa perkutanim zračenjem, značajno se može produžiti vreme remisije, što bitno utiče na kvalitet života i na preživljavanje ovih bolesnika. Komparacijom naših rezultata sa rezultatima drugih autora koji primenjuju kombinaciju laser resekcije tumora, brahiterapije i perkutanog zračenja nalazimo da su naši rezultati u saglasnosti sa rezultatima stranih autora (tabela 1). Takođe, uporednom analizom preživljavanja (tabela 2) naši rezultati su u potpunost saglasni sa rezultatima drugih autora, kao i da učestalost i vrsta komplikacija (tabela 3) ne odstupa bitnije od komplikacija koje navode strani autori.

Ova uporedna analiza utvrđuje nas u ubeđenju da smo u potpunosti ovladali jednom novom tehnikom koja ima značajno mesto u lečenju inoperabilnih karcinoma bronha sa lokalizacijom tumora u velikim disajnim putevima.

ZAKLJUČAK

Tumor lociran u traheji i velikim bronhima dovodi do poremećaja, plućne funkcije, postenitičnih penumonitisa, atelektaza koje kasnije apscediraju i mogu dovesti do raznih septičnih stanja i direktno ugroziti život bolesnika, stoga u terapijskom postupku treba izvršiti dezopstrukciju velikih disajnih puteva, bez obzira na metodu koju u tu svrhu koristimo.

Laser resekcija tumora pokazala se kao izvanredna metoda, jer omogućava promptnu dezopstrukciju traheobronhijalnog stabla, što nekada može spasiti život bolesniku, zatim poboljšanjem konduktivnosti disajnih puteva popraviti plućnu funkciju, a palijacijom simptoma značajno uticati na kvalitet života i na dužinu preživljavanja ovih bolesnika.

Kombinacijom laser resekcije tumora, enobronhijalne brahiterapije i perkutanog zračenja primarnog tumora i medijastinuma, postižu se značajno bolji terapijski efekti u odnosu na obe metode primenjene pojedinačno, ne samo u palijaciji simptoma i popavljanju opšteg stanja bolesnika, već i u dužini remisije i preživljavanju.

Laser resekciji treba podvrgnuti i vitalno ugrožene bolesnike, odnosno bolesnike kojima zbog stepena opstrukcije traheje i velikih bronha neposredno pretila smrt, jer nakon promptne dezopstrukcije bronhijalnog stabla i primene brahiterapije i perkutanog zračenja, ne samo da dolazi do značajne palijacije simptoma, popravljavanja opšteg stanja bolesnika, već u daljem tretmanu imaju približno istu šansu na preživljavanje kao i bolesnici koji pre intervencije

nisu bili direktno vitalno ugroženi.

Laser resekcija tumora i endobronhijalna brahiterapija komplementarne su metode, s tim da laser resekcija tumora pokazuje značajne prednosti, kod subtotalnih stenoza traheje i totalnih stenoza glavnih bronha, odnosno u vitalno ugroženih bolesnika, dok brahiterapija postiže izvanredne rezultate kod bolesnika sa opstrukcijama manjeg stepena ili lokalizacijom u lobarnim bronhima, gde prethodna laser resekcija nije potrebna ili tumor nije dostupan ovoj intervenciji.

Aplikacija stenta nalazi svoje mesto u slučajevima karcinoma traheje i bronha gde ni laser resekcija, ni brahiterapija nisu indikovane, kao što su kompresivne stenozе traheje i velikih bronha, traheomalacije i traheoezofagealne fistule i razne perforacije bronha i time predstavlja još jedan korak napred u palijativnom lečenju karcinoma bronha.

LITERATURA

1. Churg A. Tumors of the lung, in Pathology of the lung, Edited by William M. Thurlbeck, Thieme Medical publishers, Inc, New York, 1988.
2. Spiro, G. Lung cancer: Presentation and diagnosis, Medicine International, 1982, 21, 986-993.
3. Mould RF. Lung Cancer Statistics: A Review, Activity, Pulmonary brachytherapy Supplement, 1990, 1, 60-71.
4. Ginsberg, RJ. Staging and Surgical Treatment for Non Small Cell Lung Cancer, Current Topics in Lung Cancer, Monographs of European School of Oncology, Springer, Berlin, Heidelberg, 1991, 15-25.
5. Ginsberg, RJ. Surgery for Small Cell Lung Cancer, Current Topics in Lung Cancer, Monographs of European School of Oncology, Springer, Berlin, Heidelberg, 1991;61-63.
6. Eri Ž. Vreme preživljavanja bolesnika sa karcinomom bronha posle hirurškog i durgog lečenja u zavisnosti od histološkog tipa, proširenosti i imunomorfoloških promena u regionalnim limfnim čvorovima, Doktorska disertacija, Novi Sad, 1984.
7. Cavaliere S, Venuta F, Occoli P, Toninelli C, LaFace b Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. Chest 1996; Dec 110(6):1536-42.
8. Petrou M, Goldstraw P. The management of tracheobronchial obstruction: a review of endoscopic techniques. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8(8):436 - 41.
9. Mould RJ. Lung Cancer Brachytherapy in the 1920s, Activity, Pulmonary brachytherapy Supplement, 1990; 1, 30-32.
10. Burt P, O'Driscoll BR, Notley HM, Barber PV, Stout R. Intraluminal irradiation for the palliation of lung cancer with the high dose rate micro-selection, Thorax, 199; 45 (10), 756-8.
11. Kohek PH, Pakisch B. 3 Year Experience of Iridium 192 High-Dose-Rate Afterloading Therapy in the Tracheobronchial System: Proceedings of the International Meeting on "New Frontiers in Lung Cancer" Rapallo (Genoa), May 30-June 3, 1993, 283-94.
12. Stout R. Endobronchial Brachytherapy. The Manchester Experience using a Single Dose HDR-Micro Selettron Technique: Proceedings of the International Meeting on "New Frontiers in Lung Cancer" Rapallo (Genoa), May 30-June 3, 1993; 295-300.
13. Gollins-SW, Burt PA, Barber PV, Stout R. High dose rate intraluminal raditherapy for carcinoma of the bronchus: outcome of treatment of 406 patients. Radiother-Oncol 1994; Oct; 33(1):31-40.
14. Aygun C, Blum-JE. Treatment of unresectable lung cancer With brachytherapy World J Surg. 1995 Nov-Dec;19(6):823-7.
15. Bowman RV. Recent advances in managing non-small-cell lung cancer: 5. Endobronchial palliative therapy. Med J Aust Jun 2;166 Suppl:S17-20.
16. Perol M, Caliendo R, Pommier P, Malet C, Montbarbon X, Carrie C, Ardiat JM. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachytherapy. Results of a pilot study. Chest 1997 May 111 (5):1158-61.
17. Midthun DE. Endobronchial techniques in lung cancer. Options for non surgical care. Postgrad Med. 1997; Mar; 101(3):169-72, 177-8.
18. Hayata Y, Kato H, Furuse K, Fukuoka M, Horai T, Wada H. Photodynamic Therapy in Early Stage Lung Cancer., Proceedings of the International Meeting on "New Frontiers in Lung Cancer" Rapallo (Genoa), May 30-June 3, 1993; 247-254.
19. Sutedja TG, Postmus PE. Photodynamic therapy in lung cancer. A review. J Photochem Photobiol B. 1996; Nov; 36(2):199-204.
20. Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer. Semin Oncol 1994; Dec; 21(6 suppl 15):15-9.
21. Cavaliere S, Feijo S, c. Toninelli P, Foccoli. Nd-Yag Laser in Lung Cancer: An Eleven Year Experience with 2253 Applications in 1585 Patients: Proceedings of the International Meeting on "New Frontiers in Lung Cancer" Rapallo (Genoa), May 30-June 3, 1993; 265-72.
22. Piacenza G, Salio M, Betta PG. Lasertherapy and Endobronchial Stenting. Personal Experience: Proceedings of the International Meeting on "New Frontiers in Lung Cancer" Rapallo (Genoa), May 30-June 3, 1993, 273-82.
23. Dumon JF, Venuta F, Kovitz KL, Dumon MC. Tracheobronchial Stents: A 5-Year Experience with the Dumon (Endoxane) Stent and a Review of Other Current Stents: Proceedings of the International Meeting on "New Frontiers in Lung Cancer" Rapallo (Genoa), May 30-June 3, 1993, 255-64.
24. Kaeshima O, Yoshida I, Ishikawa-S, Oshima K, Morishita Y. Use of intratracheal silicone prosthesis (Dumon type) for the treatment of tracheoesophageal

- fistulla due to advanced lung cancer. *Surg Today* 1966; 26 (11): 915-8.
25. Weigert N, Neuhaus H, Rosch T, Hoffmann W, Dittler HJ, Classen M. Treatment of esophagorespiratory fistulas with silicone-coated self -expanding metal stents. *Gastrointest-Endosc* 1995; May 41(5):490-6.
 26. Čanak V. Endoluminalna brahiterapija karcinoma bronha, (Endoluminal brachytherapy of Lung Cancer - in Serbian), *Savremena naučna dostignuća u medicini*, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1990.
 27. Čanak V, Žikić T, Balaban G, Perin B. Endobronchial Brachytherapy in the treatment of Lung Cancer. In KP Zarogoulidis and KP Dimitriadis (ed): *First Hellenic-Yugoslavian on Lung Cancer*, University studio press, Thessaloniki-Greece, 1995:15-20.
 28. Bolliger CT, Soler M, Tamm M, Perrchoud AP. Combination Endobronchial and conventional therapy possibilities in inoperable central lung tumors. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995 May 27; 125(21):1052-9.
 29. Micke O, Prott FJ, Schafer U, Wagner W, Potter P, Willich N. Endobronchial HDR brachytherapy in the palliative treatment of patients with the recurrence of a non-small-cell bronchial carcinoma after prior radiotherapy. *Strahlenther-Onkol.* 1995 Oct; 171 (10):554-9.
 30. Čanak V, Žikić T, Perin B, Balaban G. Emergencies in pulmonal oncology. *Archive of Oncology* 1996; Volume 4, suppl 2;17-19.
 31. Čanak V, Žikić T, Perin B, Balaban G. Removal of malignant airway obstruction. *Book of abstract 2nd congres of the Macedonian respiratory society*, Ohrid-Republic of Macedonia, 1977, p154-157.
 32. Čanak V, Žikić T, Balaban G, Perin B. Značaj dezopstrukcije bronhijalnog stabla u tretmanu postenotičnih pneumonitisa kod karcinoma bronha. *Pneumon*, 1994; 32 (1-2) :85-88.
 33. Čanak V, Žikić T, Perin B, Balaban G. Interventional Bronchoscopy. In: KP Zarogoulidis, KA Dimitriadis (ed). *Review from 3rd Hellenic - Yugoslavian Symposium on Lung Cancer*, University studio press, Thessaloniki-Greece, 1996:82-87.
 34. Čanak V, Perin B, Žikić T, Babić J, Balaban G, Sečen N, Gavrilović M. Survival of lung cancer patients treated with brachytherapy. *The European respiratory Journal*, Abstracts, ERS Anual Congress, 1995, bas.0980.
 35. Čanak V, Perin B, Žikić T, Babić J, Balaban G, Sečen N, Gavrilović M. Petogodišnje preživljavanje obolelih od karcinoma tretiranih brahiterapijom. *Jugoslovenski pulmološki dani*, Bar, *Pneumon (suppl)* 1995:55.
 36. Čanak V, Perin B, Žikić T, Babić J, Balaban G, Sečen N. Five-year Survival of Lung Cancer Patients treated by brachytherapy. In: Perin B, Žikić T. (ed) *Lung Cancer: Present Status*. Institute of lung disease and tuberculosis, Sremska Kamenica-Yugoslavia, 1996:64-68.
 37. Čanak V, Perin B, Balaban G, Žikić T, Babić J, Sečen N, Vrtunski-More L, Jovanović S. Nd-YAG Laser in lung cancer management - Preliminary Results. 1st mediterranean congres on interventional diagnosis for thorax diseases, Rhodes - Greece, Abstract book, 1996: abs: BP1.
 38. Hillerdal G. Photodynamic therapy, laser therapy, brachytherapy, stents. Local control of lung cancer. *Lakartidningen*, 1997 Jun 18;94(25):2377-9,2380.
 39. Čanak V, Babić J, Žikić T, Perin B, Balaban G, Sečen N, Gavrilović M. Endobronchial Brachytherapy - Five years experience. 3rd Central European Lung Cancer Conference, Prague, 1995, (abstr.) P48.
 40. Čanak V, Perin B, Balaban G, Žikić T, Babić J, Sečen N, Vrtunski-More L, Jovanović S. Nd-YAG laser u tretmanu karcinoma bronha - preliminarni rezultati. *Jugoslovenski pulmološki dani*. Bečići. *Pneumon (suppl)* 1996:34.
 41. Čanak V, Žikić T, Perin B, Balaban G, Sečen N. Palliative management of malignant airway obstruction with Nd-YAG laser treatment and brchithery combined with external irradiation. 9th World congress for bronchology, Taiwan, Abstract book 1996; abs. P045.
 42. Čanak V, Žikić T, Balaban G, Perin B. Aplikacija STENT-a u palijaciji malignih tumor traheje. *Jugoslovenski pulmološki dani*, Budva, *Pneumon* 1997; 18;(suppl 1.):197.
 43. Čanak V, Perin B, Balaban G, Žikić T, Babić J, Sečen N, Vrtunski-More L, Jovanović S. Nd-YAG laser and HDR brachytherapy in the treatment of tumor obstructed central bronchial airways. 2nd International congress on Lung Cancer, Crete -Grece, 1996 abs. 119.
 44. Čanak V, Žikić T, Perin B, Balaban G, Grujić J. New Designed endobronchial STENT-Inicial experience. In: Perin B, Žikić T. (ed) *Lung Cancer. Limitations and perspectives, Review from "Fourth Yugoslavian-Hellenic Symposium on Lung Cancer"* Sremska Kamenica Yugoslavia 1997: 98-103.
 45. Čanak V, Grujić J, Žikić T, Balaban G, Perin B, Jovanović S, Budišin E. Friedel 's Rigid bronchoscope modification for Laser resection, mechanical removal of a malignant airway obstruction and stenting. 10th World Congress for bronchology, Budapest, Hungary, Abstract book 1988. abs. P 288.
 46. Speiser B. Protocol for local control of endobronchial carcinoma using remoteafterloading HDR therapy, Activity, *Pulmonary Brachytherapy Supplement*, 1990, 1, 16-19.
 47. Stout R, Barber PV, Burt PA, O'Driscoll BR, Notley M. International Brachytherapy in rronchial Carcinoma (Meeting abstract), *Br J Radiol*, 1990;63 (Suppl. Congress): 16.
 48. Gollins SW, Burt PA, Barber PV, Stout R. High dose rate intraluminal raditherapy for carcinoma of the bronchus:outcome of treatment of 406 patinets. *Radiother-Oncol.* 1994 Oct;33(1):31-40.
 49. Hernandez P, Gursahaney A, Roman T, Schwartzman K, Donatz D. et al. High dose rate brachytherapy

- for the local control of endobronchial carcinoma following external irradiation, *Thorax* 1996; 51:4, 354-8.
50. Taulelle M, Chauvet B, Vincent P, Felix-Faure C, Buciarelli B, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy: results and complications in 189 patients. *Eur Respir J* 1998;11:162-8.
51. Čanak V. Klinički značaj endobronhijalne brahiterapije u lečenju karcinoma bronha, Magistarski rad, Novi Sad, 1993.
52. Kohek PP, Pakisch B, Rahek P, Poier E, Stütkischweiger G, et al. Nd-YAG laser debulking combined with 192Ir HDR brachytherapy for obstructing cancer of the central bronchial airways: Techniques and results, *Activity, Pulmonary Brachytherapy Supplement*, 1990;1:45-9.
53. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2.008 patients. *Chest*, 1996; 110:6; 1536-42.
54. Stout R. Endobronchial brachytherapy. The Manchester experience using a Single dose HDR - Micro Selectron Technique, In: Giovanni Motta, *Lung Cancer Frontiers in Science and Treatment Rapallo (Genoa)*, May-June 3, 1993;246-300.



TERAPIJA BOLA KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM BRONHA

Marija Kakaš

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 31-35

Mr. sci. med. dr Marija Kakaš, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Po definiciji bol je neprijatan osećaj i emocionalno iskustvo izazvano akutnim ili hroničnim oštećenjem tkiva (Internacionalno udruženje za proučavanje bola). Za pacijenta obolelog od karcinoma bronha bol je jedan od najtežih simptoma, a za kliničara predstavlja dijagnostički i terapijski problem. Bol je bitan, neretko preovladavajući simptom kod 50% bolesnika obolelih od karcinoma, a više od 70% su bolesnici sa uznapredovalom bolešću. Prema podacima iz WHO The Cancer Unit 25% obolelih od karcinoma umire sa jakim bolovima. Bol je prisutan kod jedne trećine bolesnika koji se leče specifičnom antineoplastičnom terapijom, a kod dve trećine je uzrokovan direktnim rastom tumora u bolno osetljive strukture (infiltracija ili pritisak mekih tkiva, kosti ili nervnih struktura).

Prema patohistološkom mehanizmu nastanka bol se deli na:

1. nociceptivni, koji nastaje nadražajem perifernih nervnih završetaka

- visceralni,
- somatski,
- spazam mišića,

2. neuropatski

- kompresija nerva,
- periferan (delimično oštećenje ili abnormalna regeneracija perifernih nerava kojima se prenosi bolni impuls – deaferentacijska bol),
- centralni
- mešoviti
- nadražaj simpatikusa

Bol može biti uzrokovan:

- samim karcinomom (invazija tumora, metastaze u kostima, kompresija nerava ili infiltracija, zahvaćenost visceralnih duplji)
- udružen sa terapijom karcinoma (postoperativni, uzrokovan hemioterapijom, radioterapijom)
- pratećom bolešću (spondiloza, osteoarthritis)

Kada se kod bolesnika sa karcinomom pojavi bol, treba što brže i tačnije utvrditi uzrok, vrstu i jačinu bola. Neophodno je:

- uzeti detaljnu anamnezu bola,
- karakter bola,
- raspored i vreme pojave bola,
- udruženi simptomi ili simptomi disfunkcije organa,
- faktori koji dovode do popuštanja i egzacerbacije bola,
- proceniti psihološko stanje bolesnika (anksioznost, depresija),
- pažljivo sprovesti fizikalni pregled (posebno neurološki),
- proceniti težinu bola (vizuelno, grafičkom lestvicom, opisno, u procentima ili brojčano),
- uspostaviti dobru saradnju sa pacijentom.

Dva su glavna činioca bitna za ublažavanje i uklanjanje bola uzrokovanog karcinomom:

1. specifično lečenje karcinoma (hirurgija, hemioterapija, radioterapija),
2. simptomatskom lečenju.

Simptomatsko lečenje bola temelji se na primeni hemijskih supstanci. Na prvom mestu je primena lekova, jer se tako kod 85-90% bolesnika bol uklanja brzo i efikasno.

Pitanja sa kojima se lekar suočava su:

1. koji lek izabrati kao inicijalni agens,
2. kako efikasno povećati analgetski efekat,
3. kako otkloniti sporedne efekte,
4. kako i kada menjati lek.

Lečenje treba započeti davanjem blagih lekova i pojačavati po principu lestvica. Za suzbijanje bola treba dati lekove iz grupe neopoidnih lekova, odnosno grupe nesteroidnih lekova. Ako to nije dovoljno uz takve lekove treba primeniti neki lek iz grupe pomoćnih lekova (adjuvantni lekovi). Ukoliko ni to ne ukloni bol, ili se bol pojačava, treba dodati lek iz druge grupe, a to su blagi narkotični lekovi. Lekovi iz ove grupe dosta su dugo delotvorni. Kada se ni pomoću njih ne može suzbiti bol, treba preći na grupu jakih opoida.

Napredovanje po ovoj lestvici treba da bude brzo, sve dok se ne postigne uspešna kontrola bola.

NENARKOTIČNI ANALGETICI

U grupi nenarkotičnih analgetika nalaze se analgetici, analgoantipiretici i nesteroidni antiinflamatorni lekovi. Ovi lekovi deluju po zajedničkom mehanizmu, a to je inhibicija ciklooksigenaze i sprečavanje sinteze prostaglandina i imaju periferno delovanje. U kliničkoj praksi ova grupa predstavlja prvu liniju lekova u pristupu vođenja bola kod karcinoma, ali izbor i upotreba lekova mora biti individualizovan. To podrazumeva davanje leka u maksimalnoj dozi i regularnom intervalu. Gastrointestinalni i hematološki uzgredni efekti često ograničavaju dužu upotrebu.

Para-aminofenol (acetaminofen, paracetamol, fenacetin) su analgetici i antipiretici. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon 30 do 60 minuta. Daje se u dozi od 500 do 650 mg. Dnevna doza od 3-4 gr se dobro toleriše.

NSAID (nesteroidni antiinflamatorni lekovi) su osnovni lekovi za uklanjanje bola uzrokovanih metastazom u kostima i efikasniji su od kortikosteroida u lečenju neoplazmatske temperature.

Aspirin je prototip antiinflamatornih lekova. Zapaljensko tkivo oslobađa mnogo algogenih supstancija koje izazivaju bol. Najvažniji među njima je prostaglandin. On uzrokuje bol i senzitivniše nociceptorne nervne završetke. Aspirin inhibira aktivnost prostaglandina preko inhibicije prostaglandin sintetaze. Uloga u lečenju bola kod koštanih metastaza zasniva se na inhibiciji prostaglandina E2 koji je neophodan za osteolitičku aktivnost koštanih metastaza. Doza od 600 mg aspirina počinje da deluje nakon 30 minuta i traje do 6 časova. Doza od 3,6 gr dnevno

neophodna je za signifikantan antiinflamatorni efekat.

U ovu grupu spadaju propionati: ibuprofen, fenoprofen, ketolac, naproxen. Ovi lekovi se bolje podnose od aspirina. U dozi od 1200 mg dnevno ibuprofen deluje prevashodno kao analgetik. Tri puta je jači od aspirina, tj. 200 mg je ekvivalentno dozi od 600 mg aspirina.

U grupi acetata su diklofenak, indometacin.

Svi lekovi ove grupe mogu se dati do jedne određene, maksimalne doze, a dalje povećanje doze ne dovodi do analgezije, nego samo do nuspojava. Različiti nesteroidni lekovi ne kombinuju se međusobno ili sa acetaminofenom, jer to samo povećava incidencu analgetske neuropatije.

Ukoliko neopoidi više ne suzbijaju bol na zadovoljavajući način, treba dodati opoidni analgetik.

NARKOTICI

Narkotici se dele na slabe (kodein i propoksifen) i jake opoide.

Kodein ima dvanaestinu jačine morfijuma. Najefikasniji je kada se daje u kombinaciji sa aspirinom (kodein u dozi od 30 do 60 mg, aspirin 600 mg).

Tramadol pri parenteralnoj primeni ima desetinu jačine morfina. Poluživot mu je 6 časova, a analgetski efekta je 4 – 6 časova u zavisnosti od date doze i jačine bola. Uobičajena je doza od 50 do 100 mg na 4-6 časova.

Pentazocin (Fortral) deluje kraće od morfina, analgetski efekat traje do 3h. Uobičajeno peroralna doza je 25-100 mg na 3-4 časa. Zbog svog kratkog dejstva i psihomimetičkih efekata pentazocin se ne preporučuje kod bola uzrokovanog karcinomom.

Narkotici, od kojih je morfin prototip, koriste se za suzbijanje jakog bola. Ovi lekovi se vezuju za opijatske receptore u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Upotreba narkotika zahteva stalno uspostavljanje ravnoteže između najpoželjnijih efekata leka u suzbijanju bola i nepoželjnih efekata. Teškoću čine i različiti odgovori pacijenta na istu dozu leka.

Izbor narkotika zavisi od pacijentovog ranijeg lečenja analgeticima i od njegovog fizičkog i neurološkog statusa. Efektivna doza za kontrolu bola mora se odrediti individualno. Trajanje efekta analgetika je rezultat mnogih faktora, uključujući dozu leka, jačinu bola, individualnu farmakokinetiku i raniju upotrebu narkotika. Poluživot narkotika znatno se razlikuje i nije u direktnoj korelaciji sa dužinom delovanja analgetika. Ponovljeno davanje leka sa dugim poluživotom može da dovede do kumulacije leka i

to utiče na efekat sedacije i respiratornu depresiju. Pri upotrebi takvog leka usaglašavanje doze i intervala doziranja mora da se postigne u toku uvođenja leka. Poluživot se menja sa funkcijom jetre i bubrega, pa određivanje doze mora biti individualizovano da bi se postigao maksimalni efekat. Kod starijih bolesnika u početku se daje pola od početne doze zbog uticaja godina bolesnika i klirensa leka.

Poznavanje ekvivalentnih doza lekova je značajno kada se prelazi sa primene jednog narkotika na drugi i jednog načina aplikacije na drugi. Ovo često može biti uzrok subdoziranja i predoziranja leka. Kada se pacijent prevodi na drugi lek nakon dugotrajne primene jednog narkotika potrebno mu je dati pola ekvivalentne doze novog leka kao početnu dozu.

Lekovi se moraju davati "regularno", što znači, ukoliko je neophodno, može uključiti i buđenje bolesnika iz sna. Cilj je da se bol održi na tolerantnom nivou. Jačina bola se mora kontrolisati kontinuirano.

Postizanje *steady state* nivoa može omogućiti smanjenje totalne količine leka koji se uzima u toku 24 časa. Nivo leka u plazmi treba da bude iznad minimalne efektivne koncentracije koja je potrebna za suzbijanje bola. Vreme da se postigne *steady state* zavisi od poluživota leka, npr. kod morfina se *steady state* postiže sa 5-6 doza u roku od 24 časa, dok se sa ponovljenim dozama metadona to postiže za 5-7 dana. S toga se efikasnost leka ne može proceniti u roku od 1-2 dana.

Morfin je predstavnik grupe jakih narkotika, koji je danas, naročito u perorlanom obliku, prihvaćen kao osnovni analgetik za lečenje hroničnog bola uzrokovanog karcinomom. Koristan analgetski efekat parenteralno datog morfina je 3-6 časova, a delotvorna pojedinačna doza je 10 mg. Peroralna ekvivalentna doza je 30 mg, a delovanje te doze je 3-6 časova. Kako se doza povećava raste jačina i dužina analgezije i za razliku od nenarkotika i slabih narkotika nema maksimalne doze.

Methadone (diphenyl propylamine) je sintetski opioidni analgetik. Centralni efekat mu je preko opioidnih receptora u CNS, periferno deluje na glatku muskulaturu. Pri peroralnoj primeni njegova iskorišćenost je oko 80%. Ima dug poluživot, od 15 do 150 časova. Nakon *singl* doze analgezija je maksimalna nakon 1-2 časa, maksimalna koncentracija leka u plazmi je nakon 4-6 časova. Za postizanje ravnoteže potrebno je 7-14 dana. Na ovo se mora obratiti pažnja, u protivnom mogu da se jave neželjena dejstva kao posledica kumulativnog efekta leka. Analgetski efekat leka traje od 6-12 časova.

Pethidine (Meperidine) dat i.m. u dozi od 75mg ekvivalentan je dozi morfina od 10 mg. Dovodi do manjeg bilijarnog i uretralnog spazma od morfina. Njegov metabolit normeperidine toksičan je i dovodi do hiperrefleksije i mioklonusa. Ovaj efekat je češći kod renalne insuficijencije i starijih bolesnika.

Hydromorphine ima relativno kratak poluživot, 5-6 puta je jači od morfina.

Levorphanol je oko pet puta jači od morfina, analgetski efekat mu traje oko 6 časova. Može da se kumulira u krvi i izaziva sedaciju posle ponovnog davanja. Uobičajena doza je 2 mg 4 puta dnevno.

Fentanyl (piperidine) je kratkodelujući sintetski narkotik. Transdermalni *patch* (TTS – fentanyl) se proizvodi u jućini od 5, 50, 75 i 100 mikrograma na čas i deluje 72 časova. Maksimalnu koncentraciju u krvi postiže nakon 12 do 24 časova, a depo ostaje u koži do 24 časa od uklanjanja *patcha*. Zbog sporog postizanja maksimalnog efekta dodatna medikacija je potrebna prvih 24 časova. Koristi se kod bolesnika kod kojih je doza narkotika koja daje dobar analgetski efekat stabilna, ili pacijent ne želi regularno da koristi peroralne lekove.

Bromptom koktel je sada deo medicinske istorije.

NAČIN DAVANJA LEKOVA

Po načinu administracije leka oralna upotreba je najpraktičnija u kontroli bola i dovodi do zadovoljavajućeg suzbijanja bola kod većine bolesnika. Kod bolesnika gde je potrebno brzo suzbijanje bola koristi se i.m. i i.v. aplikacija. Rektalna upotreba leka preporučuje se kod pacijenata koji ne mogu uzimati lek *per os* ili je parenteralna primena kontraindikovana. Narkotici se mogu davati subkutano u vidu kontinuirane subkutane infuzije pomoću portable pumpe ili trajnim i.v. infuzijama pri čemu bolesnik može sam da odredi dozu prema dnevnim potrebama. Epiduralno i intratekalno davanje morfina zasniva se na dejstvu na receptore dorzalne kičme i supresiji aktivnosti neurona spinotalamičnog trakta stimulanog opijatima datih u kičmenu moždinu. Nove metode davanja leka razvile su se u želji da se maksimizira farmakološki efekat i minimizira spredni efekat. Lekovi zatvoreni u semipermeabilne membrane sa otvorima za oslobađanje lekova, upotreba celuloznog materijala pomešanog sa lekovima i upotreba jonskih razmenjivača sa ili bez membrane koje limitiraju difuziju su nova tehnologija u proizvodnji lekova. Sporo oslobađajući oblik morfina napravljen je u cilju da se omogući duže apsorpciono vreme što

rezultira u konstantnom nivou leka u krvi i dužem trajanju efekta. Upotrebom sublingvalnog oblika izbegava se prolazak leka kroz jetru i koristi se kod bolesnika sa redukovanom mišićnom masom ili gde je limitiran venski pristup.

SPOREDNI EFEKTI

Sporedni efekti narkotičnih lekova često ograničavaju njihovu efektivnu primenu. Najčešći sporedni efekti su sedacija, respiratorna depresija, muka, povraćanje, opstipacija, bradikardija, mioza, pospanost.

Sedacija se razlikuje od vrste leka i može nastati nakon jednokratne i ponovljene upotrebe leka. Potrebno je smanjiti dozu leka ili zameniti drugim analgetikom sa kraćim poluživotom.

Muka i povraćanje nastaju zbog dejstva narkotika na medularne receptore. Zamena drugim narkotikom ili upotreba antiemetika u kombinaciji sa narkotikom je način da se spreči taj efekat.

Opstipacija je rezultat dejstva na gastrointestinalni trakt i kičmenu moždinu, što dovodi do smanjenja intersticijalne sekrecije i peristaltike što ima za posledicu suhu stolicu.

Respiratorna depresija je najteži nepovoljni efekat ovih lekova. Klinički značajna depresija disanja retka je kod bolesnika sa malignim oboljenjem zbog toga što je doza uvek uravnotežena sa jačinom bola. Bol je psihološki antagonist cetrlnom depresivnom dejstvu opoida. On je najbolji antidot morfinu i jak respiratorni stimulans.

Tolerancija je stanje kada je potrebno povećati dozu leka da bi se postigao željeni efekat. Manifestuje se potrebom da se lek daje u kraćem vremenskom intervalu ili u većoj dozi. Ona nastaje na sve efekte narkotika, ali u različitom stepenu i.v. aplikacija leka dovodi do bržeg nastanka tolerancije.

Dugotrajna upotreba narkotika dovodi do razvoja psihičke zavisnosti, stanja u kome iznenadno ukidanje narkotika dovodi do simptoma kao što su premor, uznemirenost, nesanica, temperatura. S toga narkotike treba ukidati postepeno.

Psihičku zavisnost treba razlikovati od tolerancije koja nastaje kao farmakološki efekat dugotrajnog uzimanja narkotika. Veoma mali broj bolesnika sa karcinomom postaje psihički zavistan od leka. Potreba za povećanjem doze najčešće je zbog pojačanja bola i progresije bolesti.

ADJUVANTNI ANALGETSKI LEKOVI

Adjuvantni analgetski lekovi su oni čija primarna indikacija nije bol, ali koji pojačavaju

analgetski efekat lekova ili smanjuju sporedne efekte. U ovu grupu spadaju steroidi, triciklični antidepresivi, antikonvulzivi, antiaritmici, bisfosfonati.

Triciklični antidepresivi služe za suzbijanje depresije i anksioznosti.

Antipsihotici (neuroleptici) su korisni kod neuropskog bola, akutne psihoze i delirijuma.

Anksiolitici (benzodiazepam, barbiturati, meprobamat) su korisno pomoćno sredstvo kod poremećaja sna i raspoloženja. Oni imaju anksiolitični, sedativni, miorelaksantni, antikonvulzivni efekat.

Laksative treba početi davati pri uvođenju narkotika u terapiju.

Raspon indikacije za upotrebu kortikosteroida je veliki: bol u kostima, bol izazvan kompresijom nerva, porast intrakranijalnog pritiska, dispneja sa bronhospazmom ili parcijalna opstrukcija, anoreksija, disfagija uzrokovana tumorskom masom. Doza kortikosteroida zavisi od kliničke slike. Kod anoreksije dnevna doza se kreće od 15-40 mg prednisona. Kortikosteroidi se upotrebljavaju za smanjenje bolova u kostima. Način na koji oni deluju je verovantno inhibicija prostaglandina i leukotriena inhibicijom fosfolipaze A. Kod bola izazvanog epiduralnom kompresijom 85% bolesnika prima 100 mg dexametasona kao deo protokola radioterapije i postiže se signifikantno smanjenje doze analgetika. Razlog za upotrebu kortikosteroida kod uznapredovalog karcinoma mogu biti hiperkalcemija, početna paraplegija, neuropatije, SVCS, hemoptizije, otklanjanje bola kod povišenog intrakranijalnog pritiska, kompresija nerva, bol u kostima, poboljšanje apetita bolesnika. Neželjeni efekti su dijabetes, osteoporoza, peptički ulkus, tuberkuloza, avaskularna nekroza kostiju, depresija, hipertenzija.

Kod mnogih bolesnika narkotici nisu dovoljni da suzbiju bol, pa se dodaju bisfosfonati. Oni imaju veliki afinitet prema kalcijumu, magnezijumu i gvožđu, i zato ih ne treba davati zajedno sa mlečnim proizvodima ili preparatima gvožđa. Mogući načini delovanja bisfosfonata su sledeći: menjanje biohemijske strukture kostiju ugradnjom u njih, inhibicija osteoklasta, promena morfologije osteoklasta, redukcija produkcije laktid acida, inhibicija produkcije prostaglandina E2, inhibicija proteolitičkog enzima i inhibicija interleukina 1.

Kod mnogih bolesnika primenjuje se nefarmakološki način uklanjanja bola: fizikalna terapija, akupunktura, neurohirurška intervencija, psihoterapija.

ZAKLJUČCI

1. Bol se mora efikasno suzbijati,
2. potrebna je detaljna anamneza o bolu i fizikalni pregled,
3. davati lek u pravoj dozi i u tačnim vremenskim intervalima,
4. lek uvek davati po satnici, a ne prema potrebi,
5. lek davati po principu stepenica,
6. dozu leka prilagoditi svakom pacijentu i pratiti odgovor na terapiju.

LITERATURA

1. Kanner R. Diagnosis and Managment od Pain in Patients with Cancer, Karberg, USA 1988.
2. Twycross R. Pain Relief in Advanced Cancer, Churchill Livingstone, 1994.
3. Cancer Pain, Oncological Treatment modalities, Dept of Gynecologic Oncology, University Hospital, Sweden.
4. Terapija koncerskog bola, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, 1996.
5. Nathan I, Folez MK. Pain Control for Pelvic Cancer, A Multidisciplinarz Approachm Philadelphia, 1997, Chaper 70, 759-803.
6. Samija M, Tomek R, Pavelic Lj i sar. Rak pluca, Zagreb 1999; 214-219.
7. Foley MK. Cancer Pain and Supportive Care, Support Care Cancer (1993)1: 61-62.
8. Muszbek K., Ruzsa A. Supportive Palliative Treatment, Psylogical Care and the Hospice Movement in Hungary, Support Care Cancer (1996) 4:7-9.
9. Paterson AHG. Should bisphosphonates be Standard Therapy for Bone Pain, Support Care Cancer (1997)5:200-204
10. Lossignol DA. Pitfalls in the Use of Opiates in Treatment of Cancer Pain, Support Care Cancer (1993) 1:256-258
11. Melzack R. The Tragedy of Needless Pain, Scientific American, (1990); 262:19-25



PLEURODEZA TALKOM KOD PLEURALNIH IZLIVA MALIGNNE ETIOLOGIJE

Miloš Koledin, Dejan Đurić, Milorad Bijelović, Borislav Baroš

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Pleuralni izlivi maligne etiologije javljaju se u terminalnom stadijumu malignog oboljenja i još više pogoršavaju ionako teško opšte stanje bolesnika vezujući ga za bolnicu, kako zbog lošeg opšteg stanja, tako i zbog potrebe za čestim ponavljanim pleuralnim punkcijama. Zbog toga je potrebno što pre postaviti etiološku dijagnozu pleuralnog izliva i načiniti pleurodezu, na što efikasniji i za pacijenta što humaniji i bezbolniji način. Danas se u svetu od svih do sada primenjivanih sredstava za pleurodezu najviše primenjuje talk kao najsigurnije, najefikasnije i najjeftinije sredstvo za pleurodezu. U periodu od 7 godina, od 1992 do 1999. godine, u Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici urađena je pleurodeza kod 317 bolesnika sa malignim pleuralnim izlivom. Pleurodeza je rađena primenom suspenzije talka koja je ubacivana intrapleuralno preko torakalnog drena nakon potpune evakuacije pleuralnog izliva. Pacijentima kojima citološkim pregledom pleuralnog punktata nije utvrđena etiologija izliva rađena je torakoskopija. Pleurodezu smo smatrali uspešnom ako 3 meseca nakon urađene intervencije nije došlo do obnavljanja izliva. Pleurodeza je bila uspešna kod 310 pacijenata što iznosi 98%. Prosečno trajanje torakalne drenaže iznosilo je 5,4 dana. Od komplikacija imali smo povišenu telesnu temperaturu, bol i separaciju pleuralnog izliva. Nije bilo niti jednog smrtnog ishoda vezanog za sam postupak pleurodeze. Pacijenti su nakon pleurodeze praćeni ambulantno sve do kraja života. Smatramo da je pleurodeza talkom za sada najefikasniji, najhumaniji, najjeftiniji i za pacijenta najsigurniji metod za obliteraciju pleuralnog prostora kod pleuralnih izliva maligne etiologije. Efikasnost metode ukoliko se hirurg striktno pridržava indikacija i kontraindikacija za izvođenje pleurodeze iznosi preko 95%. Torakoskopija, a naročito video-torakoskopija, kao i sama pleurodeza, nose sa sobom veoma mali rizik od pojave težih komplikacija.

Ključne reči: pleuralni izliv, karcinom, pleurodeza, dijagnoza, video- asistirana torakoskopska hirurgija (VATS)

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 37 - 42

Mr sci. med. dr Miloš Koledin, Klinika za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Pleuralni izliv, koji nastaje kao posledica transudacije ili eksudacije tečnosti sa površine pleure, klinički je znak nekog sistemskog oboljenja ili oboljenja pleure. On oštećuje plućnu funkciju, tako što mehanički sprečava širenje pluća, što dovodi do dispnoičnih tegoba. Hronično prisustvo izliva pruzrokuje atelektazu i zarobljavanje pluća, kao i interkurentne infekcije.

Kod svih transudata, dakle, možemo - manje ili više efikasno - delovati na osnovno oboljenje i time dovesti do resorpcije izliva iz pleure i kod pleuralnih izliva nemaligne etiologije. Danas, na žalost, još uvek ne možemo dovoljno efikasno delovati na pleuralne izlive maligne etiologije, jer je u ovim slučajevima osnovna bolest već toliko uznapredovala da je svako lečenje bezuspešno i nesvrishodno (1,2). Hronični pleuralni izlivi maligne etiologije najčešće izazivaju kod

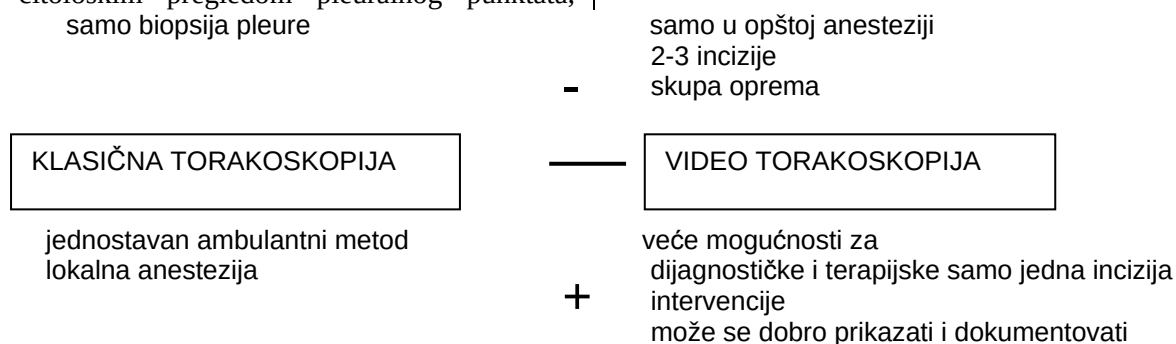
muškaraca karcinom pluća, a kod žena karcinom dojke. Nešto ređe hronični maligni izlivi u pleuri mogu biti izazvani malignim limfomima, malignim mezoteliomima i karcinomima ovarijuma, bubrega i debelog creva (3,4). Takav izliv nastupa usled rasejavanja metastatskih lezija po oba lista pleure, visceralnom i parijetalnom, i u njemu se mogu naći maligne ćelije. U slučaju, malignog limfoma maligne ćelije se nalaze u izlivu, jer je on posledica začepjenja limfatika malignim tkivom. I karcinom pluća može dovesti do pojave malignog pleuralnog izliva u kome nema malignih ćelija. U ovim slučajevima radi se, dakle, o opstrukciji limfotoka malignim tkivom ili opstrukciji bronha opstruktivnim pneumonitisom pripadajućeg dela pluća i posledičnim pleuralnim izlivom (5,6).

Ovi pleuralni izlivi se nakon evakuacije veoma brzo obnavljaju, tako da dispnoične tegobe kod pacijenata traju neki put mesecima, praktično do kraja života.

Za postavljanje dijagnoze hroničnog pleuralnog izliva maligne etiologije koriste se: torakocenteza sa citološkim pregledom pleuralnog punktata, samo biopsija pleure

"slepa" biopsija pleure iglom, klasična ili video-torakoskopija sa biopsijom pleure. Citološkim pregledom pleuralnog punktata možemo dokazati maligne ćelije u pleuralnom izlivu u oko 50% slučajeva. Sličan postotak dobija se i "slepom" biopsijom pleure iglom; Nešto viši postotak, oko 60%, kombinacijom ovih dveju metoda (7), a najviši 80 – 100%, torakoskopijom (8,9).

Torakoskopija, a naročito video-torakoskopija (VATS), koja se pojavila krajem osamdesetih godina, predstavljaju moćnu dijagnostičko-terapijsku metodu. Osnovni uslov za izvođenje klasične torakoskopije je da se kod pacijenta može ostvariti artefijelni pneumotoraks. Ona se izvodi u opštoj i lokalnoj anesteziji; u našoj Klinici uglavnom u opštoj anesteziji, jer je uzimanje bioptičkog materijala u lokalnoj anesteziji veoma bolno za pacijenta. U odnosu na klasičnu torakoskopiju VATS je znatno bolja dijagnostičko-terapeutska metoda (slika 1) (10-12).



Slika 1. Prednosti i nedostaci klasične torakoskopije i video-torakoskopije

Videotorakoskopska dijagnostika se počela primenjivati od februara 1996. godine kada je Klinika nabavila opremu za ovu vrstu hirurgije. VATS nam omogućava daleko bolju eksploraciju pleuralnog prostora nego klasična torakoskopija, zahvaljujući tome što ima više radnih kanala može se preciznije uzeti reprezentativni uzorak bioptičkog materijala, i to ne samo sa parijetalne pleure nego i iz medijastinuma. S druge strane, opseg hirurških intervencija je mnogo veći nego što je to slučaj u klasičnoj torakoskopiji.

Da bismo odstranili maligne pleuralne izlive na raspolaganju su nam:

1. torakocenteza,
2. drenaža toraksa,
3. sistemska hemoterapija,
4. radioterapija,
5. drenaža toraksa sa pleurodezom,
6. torakotomija sa podražajem pleure ili pleurektomijom.

Sama torakocenteza je jednostavan ambulantni postupak, čiji su efekti, iako, odmah vidljivi, uglavnom kratkotrajni. Kod većine bolesnika dolazi do veoma brzog recidiviranja izliva tako da je uspešnost metode svega oko 5%. S druge strane, ponavljane evakuacije pleuralne punkcije mogu dovesti, zbog visokog sadržaja proteina u izlivu, do hipoproteinemije, a time i do smanjenja onkotskog pritiska plazme, što dovodi do sve bržeg stvaranja izliva. U terminalnom stadijumu bolesti ponavljani gubitak proteina dovodi do daljeg slabljenja i iznurivanja organizma obolelih od karcinoma, već u katabolnoj fazi metabolizma. Komplikacije prilikom ponavljane i česte torakocenteze mogu biti: empijem pleure, artefijelni pneumotoraks, bronhopleuralna fistula i separacija pleuralnog izliva praćena formiranjem više nezavisnih

kolekcija. Pleuralna punkcija može da potvrdi postojanje pleuralnog izliva, eventualno utvrdi etiologiju i tendenciju za obnavljanjem, kao i to da li postoji mogućnost reekspanzije pluća nakon evakuacije izliva.

Drenaža toraksa bez pleurodeze je uspešna u oko 20% slučajeva.

Sistemska polihemioterapija je uglavnom bez efekta. Izuzetak su neki slučajevi mikrocelularnog karcinoma, karcinoma dojke i malignog limfoma.

Radioterapija je svrsishodna samo kod radiosenzitivnih tumora; intrapleuralna aplikacija radioizotopa se ne primenjuje zbog neefikasnosti i opasnosti od radijacije (veoma visok procenat radijacionog pneumonitisa i veoma visoke cene intervencije).

Torakotomija sa pleurektomijom ili podražajem pleure se kod pacijenata gotovo nikada ne koristi zbog veoma visokog morbiditeta i mortaliteta koje sa sobom nosi, a sa druge strane ne utiče bitno na dužinu preživljavanja pacijenata.

Za pleurodezu, stvaranje pleuralnih adhezija i obliteraciju pleuralnog prostora, na raspolaganju su nam:

- talk u prahu ili kao suspenzija,
- tetraciklin i njegovi derivati: doksiciklin, minociklin,
- antineoplastični lekovi: bleomicin, cisplatin, doksirubicin, 5-fluorouracil, mehloretamin, mitomicin itd.

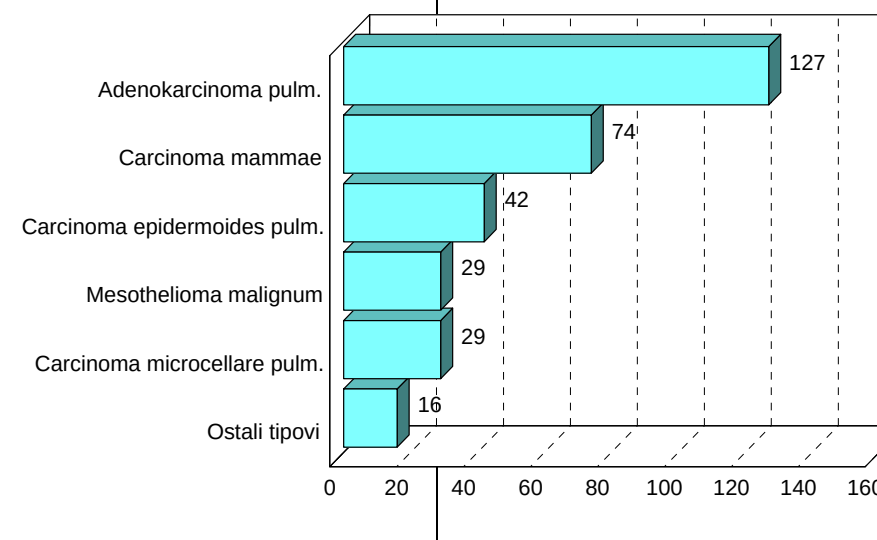
cytokini- beta i gama interferon, interleukin 2 i dr.

- fibrinski lepak: tissucol,
- kortikosteroidi.

Danas su opšte prihvaćena i u upotrebi: talk, Tetraciklini i Bleomycin.

U poslednjih 15 godina tetraciklin je bio standardno sredstvo za pleurodezu, naročito u SAD, i ubacivao se intrapleuralno kroz torakalni dren u dozi od 20 mg /kg telesne mase. Dejstvo tetraciklina vremenom opada a s njim i uspešnost pleurodeze, na oko 50%. Tetraciklini imaju još dva krupna nedostatka; za razliku od drugih sklerozantnih sredstava oni izazivaju prolongiranu eksudaciju pleure, a time produžavaju vreme drenaže. Drugi nedostatak je veoma jak bol nakon instilacije rastvora tetraciklina koji se veoma teško kupira analgeticima (17).

Bleomycin je citotoksički agens, koji se za pleurodezu upotrebljava u količini od 1 mg/kg telesne mase, takođe instilacijom kroz torakalni dren. Nakon instilacije u sistemske cirkulacije se resorbuje oko 45 % unete doze, što je veoma nepovoljno. Rezultat ovoga je pojava plućne fibroze kod velikog broja pacijenata. Drugi nedostatak Bleomycina je što kod svih bolesnika izaziva jak bol, groznicu, mučninu, povraćanje i hipotenziju. Treća nepovoljna okolnost je njegova visoka cena. Bleomycin je najskuplje sredstvo za pleurodezu. Uspešnost pleurodeze Bleomycinom



Grafikon 1. Patohistološki tipovi tumora kod pacijenata kojima je rađena pleurodeza

- sklerozantna sredstva: alkohol, formaldehid, glicerol, hipertona dekstroza ili glukoza, so, jodoform, kaolin, urea, kvinacrin, srebro-nitrat itd.
- imunomodulatori: Corynebacterium parvum, BCG, Lactobacillus casei extract,

se kreće oko 87% (18).

Za razliku od tetraciklina i Bleomycina koji se rastvaraju u pleuralnom prostoru, resorbuju u sistemske cirkulacije i izlučuju iz organizma, talk je nerastvorljiv, ostaje na pleuri, ne resorbuje se, a samim tim se i ne izlučuje iz organizma. Zbog ovoga su efekti talka trajni jer on svojim

prisustvom stalno vrši podražaj pleure dovodeći time do stvaranja veoma jakih i difuznih adhezija. S druge strane, bol i povišena telesna temperatura su mnogo manjeg intenziteta nego kod drugih sklerozantnih sredstava.

Pleurodeza talkom može dovesti do komplikacija: empijema pleure, pneumonitisa, plućnog edema i ARDS. Za kardiovaskularne komplikacije, kao što su aritmije, zastoj srca, infarkt miokarda i hipotenzija, teško je utvrditi da li su posledica same hirurške intervencije ili dejstva talka (19-20).

MATERIJAL I METODE

U periodu od 7 godina (1992 – 1999.) u Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici pleurodeza talkom urađena je kod 317 pacijenata sa pleuralnim izlivom maligne etiologije. Indikacije za izvođenje pleurodeze bile su:

- veliki pleuralni izliv koji se brzo nakuplja i iziskuje česte ponavljane evakuacione torakocenteze sa evakuacijom velike količine izliva,
- bolje subjektivno i objektivno opšte stanje bolesnika nakon torakocenteze,
- očekivana potpuna reekspanzija pluća nakon drenaže,
- *Karnofski* index najmanje 50%,
- očekivano preživljavanje preko 30 dana

Kontraindikacije su bile:

- loše opšte stanje pacijenta – *Karnofski* index manji od 50%,
- očekivana dužina života manje od 30 dana,
- sindrom zarobljenog pluća,
- atelektaza zbog endobronhijalne opstrukcije,
- zadebljala visceralna pleura,
- empijem.

Maligne ćelije su u pleuralnom izlivu citološki verifikovane kod 169 bolesnika (53%), dok je dijagnoza pleuralnog izliva maligne etiologije kod 148 (47%) bolesnika postavljena klasičnom torakoskopijom ili video - torakoskopijom.

Patohistološki tipovi tumora kod pacijenta kojima je rađena pleurodeza prikazani su na grafikonu 1.

Tabela 1. Patohistološki tipovi tumora kod pacijenata kojima je rađena pleurodeza

Adenokarcinoma pulm.	127
Carcinoma mammae	74
Carcinoma epidermoides pulm.	42
Mesothelioma malignum	29
Carcinoma microcelulare pulm.	29
Ostali tipovi	16
Ukupno	317

Kod svih bolesnika kojima u pleuralnom izlivu nisu nađene maligne ćelije rađena je torakoskopija u opštoj anesteziji, u operacionoj sali, uz upotrebu dvolumenskih endotrahealnih tubusa. Položaj pacijenta na operacionom stolu je bio lateralni dekubitus, a operativno polje pripremano je kao za torakotomiju. Do nabavke videotorakoskopa (1996.), rađena je klasična torakoskopija rigidnim Storzovim torakoskopom, a od 1996 g. u upotrebu se uvodi Olympusov videotorakoskop. Nakon evakuacije izliva vršena je inspekcija pleuralnog prostora uz uzimanje bioptičkog materijala sa parijetalne i visceralne pleure radi postavljanja dijagnoze. Nakon *ex tempore* patohistološke verifikacije oboljenja, intrapleuralno je plasiran torakalni dren promera 22 F. Kroz dren je na kraju instilirano 2 g talka, razmućenog u 100 ml mlakog, sterilnog fiziološkog rastvora i 10 ml lokalnog anestetika (2% Cystocain).

Za suspenziju je korišćen talk koji je po jugoslovenskoj farmakopeji prirodni magnezijum-silikat (sadrži malo primesa aluminijum-silikata, a ne sadrži azbest). Talk je sterilisan u gasnom sterilizatoru etilen-oksikom na temperaturi od 50° C u trajanju od 2 sata i pod pritiskom od 2,2 atmosfere.

Nakon instilacije talka dren je zatvaran, a pacijent je narednih 6 sati menjao položaj u krevetu svakih 15 minuta radi ravnomernog rasporedjivanja suspenzije talka po celoj pleuri. Nakon 6 sati dren je spajan na aktivnu sukciju da bi se dobila potpuna reekspanzija pluća.

Dinamika reekspanzije pluća praćena je radiološki. Pacijent je radiološki kontrolisan 1 sat nakon aktiviranja drena, a potom svakodnevno sve do odstranjivanja drena. Nakon smanjenja (ispod 100 ml za 24 h) ili potpunog prestanka sekrecije, dren je vađen, a pacijent je otpuštan sa hirurgije. Bolesnici su nakon otpusta praćeni klinički i radiološki jednom mesečno sve do kraja života.

Pleurodezu smo smatrali uspešnom ako u naredna 3 meseca nije dolazilo do obnavljanja izliva.

REZULTATI

Pleurodeza je bila uspešna kod 310 (98%) bolesnika sa pleuralnim izlivom maligne etiologije, dok je kod 7 (2%) pacijenata došlo do obnavljanja izliva u pleuri u toku tromesečnog perioda nakon urađene pleurodeze (grafikon 2).

Obostrano je pleurodeza rađena kod 11 bolesnika (3%).

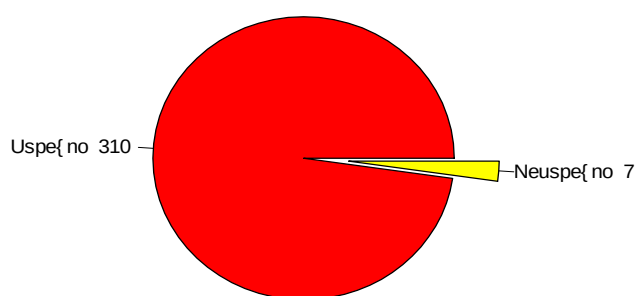
Prosečno trajanje torakalne drenaže iznosilo je 5,4 dana, a kretalo se od 2 do 21 dana. Kod osam pacijenata su zbog nepotpune reekspanzije jednog dela pluća plasirani dodatni drenovi, te smo na taj

način ipak postigli potpunu reekspanziju celog pluća, ali je zbog toga vreme trajanja drenaže bilo produženo i kretalo se od 9 – 21 dana.

Komplikacije koje su pratile sam proces pleurodeze bile su: bol, povišena telesna temperatura i separacija pleuralnog izliva.

Povišena telesna temperatura javila se kod 73% pacijenata i prosečno je iznosila 37,8° C (37–39) što smo smatrali sigurnim znakom pojave pleuritisa koji dovodi do stvaranja pleuralnih adhezija i obliteracije pleuralnog prostora tj. pleurodeze.

Bol se javio kod svih pacijenata i bio je umerenog intenziteta.



Grafikon 2. Uspešnost pleurodeze

Bol i temperatura bili su izraženi samo neposredno nakon intervencije (nultog-drugog postoperativnog dana). Bol koji se nakon toga javljao bio je veoma slab i uglavnom je bio povezan sa položajem drena. Bol i temperatura su bili kupirani analgo – antipireticima i to nultog dana parenteralno, a kasnije peroralno.

Separacija pleuralnog izliva javila se kod 8 pacijenata, i to kod troje u vrhu, dok se kod 5 bolesnika izolovana kolekcija, koju dren nije kontrolisao, nalazila pozadi. Problem je rešen plasiranjem dodatnih drenova i ponovnim izvođenjem pleurodeze kroz taj dren. Kod ovih pacijenata pleurodeza je bila uspešna.

Pacijenti su nakon otpuštanja sa hirurgije redovno mesečno kontrolisani sve do smrti.

Težih komplikacija (povrede pluća, krvarenje, respiratorna insuficijencija, ARDS, plućni edem, empijem, kardiološki poremećaji) kao i smrtnih ishoda vezanih za samu intervenciju nismo imali.

DISKUSIJA

Danas se za pleurodezu kod pleuralnih izliva maligne etiologije u celom svetu sve više upotrebljava talk. Ranija pretpostavka i bojazan da intrapleuralna instilacija talka može dovesti do pojave mezotelioma pleure nije potvrđena. Ni kod jednog od 46 pacijenata kojima je urađena pleurodeza talkom, a koje je nakon toga pratio u toku od 22 – 35 godina poseban istraživački komitet za pneumokonioze Britanskog udruženja torakalnih hirurga, nije došlo do pojave mezotelioma pleure niti generalizovanih pleuralnih kalcifikacija. Samo kod jednog od ovih pacijenata javila se fibroza pluća. Ovo su potvrdila i istraživanja Langea, Mortensena i Grotha, objavljena 1988.g. (21).

Na tabeli 2 prikazani su rezultati mnogih autora u lečenju pleuralnih izliva maligne etiologije pleurodezom uz primenu talka, u vidu suspenzije pomoću raspršivača (22).

Tabela 2. Pleurodeza talkom u lečenju pleuralnih izliva

Izvor	Godina	Metod	Doza g.	Uspeh/ukupno(%)
Chambers	1958	rastvor	7-14	19/22(86)
Gingell	1965	raspršivač	5	4/4 (100)
Bloomberg	1970	rastvor	1	22/22 (100)
Adler i Sayer	1976	rastvor	10	41/44 (93)
Harley	1979	raspršivač	5-10	39/44 (89)
Weissberg	1980	raspršivač	2	31/35 (89)
Todd	1980	raspršivač	nepoznata	148/163 (90)
Sorensen i Svedsen	1984	rastvor	10	9/9 (100)
Hamed	1989	raspršivač	5	10/10 (100)
Aelony	1991	raspršivač	2-5	34/39 (87)
Ohri	1992	raspršivač	2-5	35/39 (90)
Webb	1992	rastvor	5	34/34 (100)
Hartman	1993.	raspršivač	3-6	20/21 (95)
Sanchez i Rodriguez	1993	raspršivač	nepoznata	104/119 (87)
Kennedy	1994	rastvor	10	35/44 (80)

ZAKLJUČAK

Naši rezultati, kao i rezultati drugih autora ukazuju na to da je pleurodeza talkom jednostavan, efikasan i jeftin metod u palijativnom lečenju bolesnika sa pleuralnim izlivom maligne etiologije. To je za sada najefikasniji metod obliteracije pleuralnog prostora. U odnosu na primenu drugih sklerozantnih agenasa ovaj metod je siguran, efikasan, human, relativno bezbolan i veoma jeftin. Torakoskopija, a naročito video-torakoskopija, kao i sama pleurodeza talkom su metode kod kojih je rizik od pojave težih komplikacija nizak. Efikasnost metode, ukoliko hirurrg uvažava indikacije i kontraindikacije za primenu pleurodeze, iznosi preko 90%, a pojava recidiva izliva je u odnosu na druge sklerozantne agense mnogo manja.

LITERATURA

1. Beljanski-Čonkić R, Antonić M, Čanak V. Izlivi u pleuralnoj šupljini. Saopštenja Inast.za plućne bol. I tuberk. Srem.Kamenica 1988; 26 (3-4):10.
2. Keller SM. Current and future therapy for malignant pleural effusion, Chest, 1993; 103 (1 suppl.); 63S-67S.
3. Ignjačev Ž, Plavec V, Kanjuh V, Tucaković G. Specijalna patološka anatomija. Medicinska knjiga. Beograd-Zagreb.1976.
4. Canto-Armengod A. Macroscopic Characteristic of Pleural Metastases Arising from the Breast and Observed by Diagnostic Thoracoscopy,Am. Rev. Respir.Dis. 1990; 142(3):616-8.
5. Đulzibarić J, Eri Ž. Karcinom bronha I pleuralni izlivi, II Klinički aspekt, Saopštenja 1986; 24 (3-4):95-9.
6. Eri Ž, Đulzibarić J. Karcinom bronha i pleuralni izlivi, I Patološko morfološki aspekti. Saopštenja, 1986; 24(3-4):101-5.
7. Sayler WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytology in the diagnosis of malignant neoplasms invading the pleura. Chest 1975; 67:536-39.
8. Dujmučić S. Operativna torakoskopija. Medicinska knjiga. Beograd-Zagreb. 1949.
9. Bloomberg AE. Thoracoscopy in diagnosis of pleural effusions.N Y State J Med 1970; 70:1974-77.
10. Mack M, Aronoff R, Acuff T, Douthit M, Bowman R, Ryan W. Present Role of Thoracoscopy in the Diagnosis and Treatment of Diseases of the Chest, Ann Thorac Surg.1992; 54:403-9.
11. Hazelrigg SR, Nancavck SK, LoCicero J, Video-Assisted Thoracic Surgery Group data. Ann. Thorac-Surg. 1993, 56:1039-44.
12. Demmy TL, Krasna MJ, Detterbeck FC, Kline GG, Kohman LJ, DeCamp MM Jr, Wain JC. Multicenter VATS experience with mediastinal tumors J. Thorac Cardiovasc. Surg. 1999; 109:1198-204.
13. Schlimmer P, Eich F, Schnabel D. Thorascopische Behandlung des Spontanpneumothorax mittels Fibrinpleurodese, Zent bl Chir 1992; 117:270-2.
14. Robinson CL. Autologous Blood for Pleurodesis in Recurrent and Chronic Spontaneous Pneumothorax, Can J Surg 1987; 30(6):428-9.
15. Kennedy L, Sahn S. Pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion, Chest, 1994; 106(4):1215-22.
16. Guerin JC, Boniface E. Les methodes de pleurodese, Rev Prat (Paris)1990; 40(20):1854-6.
17. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1993; 105(4):743-7.
18. Alfageme I, Moreno L, Huertas C, Vargas A, Hernandez J, Beiztegui A. Spontaneous pneumothorax: long-term results with tetracycline pleurodesis. Chest 1994; 106(2):347-50.
19. Rinaldo JE, Owens GR, Roger RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. J Thorac Cardiovas Surg 1983; 85:523-26.
20. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gilbert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. Chest 1984; 86:795-97.
21. Lange P, Mortensen J, Groth S. Lung Function 22-35 Years After Treatment of Idiopathic Spontaneous Pneumothorax with Talc Poudrage or Simple Drainage, Thorax 1988; 43(7):559-61.
22. Kennedy L, Rusch V, Strange C, Ginsberg R, Sahn S. Pleurodesis using talc slurry, Chest, 1994; 106(2):342-6.



RADIJACIONA MIJELOPATIJA KOD OPERISANIH BOLESNIKA SA NEMIKROCELULARNIM KARCINOMOM BRONHA

Jelena Stanić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 43- 47

Mr sci. med. dr Jelena Stanić, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Zbog centralne lokalizacije kičmena moždina često je zahvaćena u polju zračenja ekstramedularnih primarnih karcinoma (bronha, jednjaka, vrata) i limfoma. Radijaciona mijelopatija (RM) navodi se u literaturi prvi put 1948. g od strane Bodena, Greenfielda i Starka, a objedinjuje tri klinička entiteta:

- selektivne motorne ispade ispod zone iradijacije,
- tranzitornu mijelopatiju čiji se simptomi spontano povlače i
- kasnu progresivnu RM kod koje senzorni i motorni ispadi progrediraju tokom nekoliko nedelja i skoro se nikada spontano ne povlače (1,2).

CILJ

Cilj ispitivanja je da se sagledaju sve kliničke okolnosti pojavljivanja kasne progresivne RM. Svojim kliničkim ispoljavanjem ova mijelopatija, u uslovima kompletne remisije ili radikalno rešene osnovne bolesti, značajno narušava kvalitet života i vitalno ugrožava pacijenta.

MATERIJAL I METODE

Kod 10 bolesnika sa kasnom progresivnom RM analizirane su okolnosti koje prethode pojavi mijelopatije, neurološki status, kao i aktuelno stanje bolesti ostvareno dopunskim dijagnostičkim metodama uključujući i magnetnu rezonancu (MR)

kičmenog stuba.

REZULTATI

U periodu od 1996-2000. g. zabeleženo je 10 slučajeva sa kasnom progresivnom RM. Među njima je bila jedna osoba ženskog pola, svi stari između 42-69 godina. Kod svih pacijenata primenjeno je operativno lečenje nemikrocelularnog karcinoma bronha (u daljem tekstu osnovna bolest). U limfnim čvorovima N1 i N2 regije patohistološki je nađena proširenost osnovne bolesti nakon pregleda plućnog resektata. Bronh na rezu bio je bez tumora u svim resektatima. Svi ispitanici su 6-8 nedelja nakon operacije podvrgnuti adjuvantnom zračenju medijastinuma. Ukupna doza od 40 Gy primenjena je u 2 x 5 frakcija sa pauzom od 4 nedelje. Nakon zračenja kod 4 bolesnika primenjena su po dva ciklusa hemioterapije. Kod jednog bolesnika je ona, takođe u dva ciklusa, primenjena preoperativno. Na tabeli 1. date su okolnosti koje prethode pojavi kasne progresivne RM.

Nakon latentnog perioda koji je, u pojedinim slučajevima, trajao od 6-24 meseca pojavili su se neurološki simptomi (tabela 1). U početku blagi, u vidu utrnulosti pojedinih regija donjih ekstremiteta, nesigurnosti pri hodu, otežanog mokrenja. Tendencija pogoršavanja neuroloških ispada do nivoa potpune plegije donjih ekstremiteta, uz gubitak kontrole sfinktera, ispoljena je kod svih pacijenata, osim kod jednog. U pomenutom slučaju neurološki ispadi su se, nakon nekoliko nedelja,

stabilizovali na nivou parapareze donjih ekstremiteta uz moguć hod i očuvanu kontrolu sfinktera. Kod

svih ispitanika bol nije zabeležen kao dominantan simptom.

Neurološkim pregledom obolelih postavljena je radna dijagnoza, nakon čega je započeto dopunsko ispitivanje. U tabeli 2. date su najčešće upotrebljene radne dijagnoze.

Kod svih bolesnika je postavljena radna dijagnoza, stanje nakon resekcije plućnog parenhima i primene zračne terapije.

kao i paraaksialnim T2W i T1W preseccima, otkrila je promene u strukturi mijelona i koštanog segmenta pogođenog zračenjem. Utvrđeno je postojanje hiperintenziteta u T2W sekvenciji, hipointenziteta u T1W, pojačan intenzitet na pršljenjskim telima u zoni iradijacije sugerišući masnu metaplaziju kostne srži. Nađeno je i smanjenje poprečnog dijametra mijelona u zoni iradijacije kao i "loše" definisan T2/PDW hiperintenzitet. Pregledom je isključeno postojanje

Tabela 1. Okolnosti koje prethode kasnoj RM

	M	Ž	operativni zahvat	N status (pH)	hemioterapija		latentni period (u mesecima)	dužina bolesti (u mesecima)	
					postoperativno	preoperativno		umrli	živi
1	BI 52		pneumonektomija	N2	II		14	24	
2	MM 50		"-	N2			12	11	
3		GA 42	lobektomija	N1			6	5	
4	JM 54		"-	N1	II		11		26
5	NJ 58		"-	N2			15	8	
6	ĐJ 64		pneumonektomija	N2			12	48	
7	PJ 69		"-	N2			24	6	
8	SJ 57		"-	N2	II		9	8	
9	RV 51		lobektomija	N1		II	7	15	
10	BL 63		"-	N1	II		15	6	

Dopunska dijagnostička ispitivanja obuhvatila su ponovnu procenu proširenosti osnovne bolesti. Standardna radiografija grudnog koša u PA u bočnoj projekciji kod svih, a kod 2 bolesnika i kompjuterizovana tomografija grudnog koša, isključili su recidiv i propagaciju osnovne bolesti u ostatni plućni parenhim.

Ultrasonografski pregled organa gornjeg abdomena kod svih ispitanika isključio je postojanje sekundarnih depozicija osnove bolesti u ovoj regiji.

Tabela 2

Dijagnoza	broj obolelih
Paraparesis inferior	4
Paraparesis spastica	1
Encephalomyelitis disseminata	1
Syndroma paraneoplasticum	2
Siringomyelia C2-L1	1
Paraparesis flaccida	1

Radiografija kičmenog stuba u dva pravca kao i scintigrafija skeleta sa Tc 99m DPD isključila je postojanje osteolitičkih promena i patoloških fraktura koštanih struktura kičmenog stuba, kao i ognjišta hiperfiksacije radioaktivnog izotopa.

MR kičmenog stuba u sagitalnim T1W i T2/PDW

primarne i sekundarne neoplazme kao i invazivni tumorski rast recidiva tumora. Kao manje relevantne tumačene su spondiloza i degenerativne promene na intervertebralnim diskusima otkrivene tokom pregleda.

Nalaz na MR kičmenog stuba naveden je u zaključku kao postiradiacioni mijelitis odgovarajućeg segmenta moždine, postiradiaciona mijelopatija uz masnu metaplaziju kostne srži, ili je diferencijalno dijagnostički radijaciono oštećenje mijelona stavljeno na prvo mesto.

Nakon postavljanja dijagnoze uz simptomatsku terapiju, adekvatnu negu, toaletu i prevenciju komplikacija, kod svih bolesnika primenjena je kortikosteroidna terapija. Peroralna primena Prednisona u dozi od 30mg na dan sa sukcesivnim smanjenjem doze uz gastroprotektore ispoljila je u početku primene subjektivno poboljšanje, nije značajno uticala na popravljavanje neuroloških ispada, niti je zaustavila progresiju bolesti.

Dužina života sa izraženom slikom kasne progresivne RM u ispitivanoj grupi bila je od 5-48 meseci. Jedan od pacijenata živi 26 meseci od postavljanja dijagnoze sa slikom stabilne parapareze donjih ekstremiteta. Svi umrli do kraja života nisu imali znake propagacije osnovne bolesti u druge organe, a smrt je nastupila zbog komplikacija

dugotrajne imobilizacije.



Slika 1.

DISKUSIJA

Oštećenje mijelona nakon incidentalne iradijacije u toku zračenja tumora grudnog koša, vrata i medijastinuma, a ispoljeno u formi selektivnih motornih ispada ispod zone iradijacije, reverzibilno je i ne predstavlja ozbiljan klinički problem.

Tranzitorna mijelopatija sa senzornim i motornim ispadima ispod zone iradijacije koji se provociraju fleksijom, ekstenzijom ekstremiteta i fizičkim naporom može se ispoljiti u prvih 30 meseci nakon incidentalne iradijacije. Navodi se incidenca od 10-15% nakon "iradijacije medijastinuma i supraklavikalnih područja kod Hodgkinove bolesti (Carmel, Kaplan 1976. i Word 1980. g.) Simptomi se povlače za nekoliko meseci i ne predstavljaju povećan rizik za razvoj kasne progresivne RM. Ova mijelopatija je izazvana reverzibilnom demijelinizacijom zadnjih rogova kičmene moždine, što je potvrđeno na animalnom modelu (2).

Kasna progresivna RM ima bimodalni pik pojavljivanja; 12-14 i 24-28 meseca latentnog perioda. Oštećenje se može ispoljiti i nakon kraćeg (3 meseca) ili znatno dužeg vremenskog perioda (10 godina) (2).

U ispitivanoj seriji period latencije bio je od 6-24 meseca, u više od polovine ispitanika od 11-15 meseci, što odgovara prvom piku pojavljivanja ove

mijelopatije.



Slika 2.

Pravu incidencu kasne progresivne RM teško je odrediti imajući u vidu okolnost da mnogi pacijenti ne žive dovoljno dugo da bi se oštećenje mijelona klinički ispoljilo. Uz ovu opasku navode se podaci od 1-2 % incidentalnih iradijacija kičmene moždine (Lambert 1978, Goldwein 1987, Jeremic et al 1991.).

Histopatološke promene koje čine biološku osnovu kasne progresivne RM su oštećenje bele mase, posebno u posteriornim i superficijelnim delovima lateralnih kolumni. Konfluentna ognjišta demijelinizacije i aksonske degeneracije mogu biti praćena i zonama potpune koagulacione nekroze. Siva masa može ispoljiti centralnu hromolizu, a promene na malim krvnim sudovima manifestuju se fibrinoidnom nekrozom zida, hijalnim zadebljavanjima, obliteracijom lumena, telangiektazijama, perivaskularnom depozicijom hijalina i ćelijskom infiltracijom. Ispitivanja na animalnom modelu ukazuju na postojanje 3 tipa histoloških promena radijacionog oštećenja mijelona:

- histološka slika sa predominacijom demijelinizacije i malacije bele mase,
- pretežno vaskularne promene
- kombinacija oba tipa promena.

Celularna infiltracija unutar bele mase ukazuje da se broj mikroglije i astrocita povećava fokalno ili difuzno u iradiranom području mijelona. Funkcija ovih ćelija u fagocitozi detritusa i reparaciji nesporna je, a smatra se da su aktivno involvirane i u

produbljenu radijacionog oštećenja mijelona (1). Faktor tumorske nekroze (Tumor necrosis factor-TNF) produkovan od strane ovih ćelija izaziva ćelijsku smrt indukujući demijelinizaciju (1).

Autopsijski nalazi upućuju da direktno oštećenje glije i mijelina predominira kod pacijenata sa relativno kratkim periodom latencije bolesti, dok promene na krvnim sudovima dominiraju kod pacijenata sa dužim latentnim intervalom (Reinhold et al 1984; Schultheiss et al.1988).

Shodno težini oštećenja mijelona, klinički, nakon latencije, kasna progresivna RM razvija se u toku nekoliko nedelja, a zatim stabilizuje. Počinje unilateralnim ili bilateralnim senzornim ispadima i oštećenjem propriopercepcije uz diskretne pareze mišićnih grupa. Bol nije dominantan simptom. Kod više od polovine bolesnika simptomi progrediraju do potpunog gubitka senzibiliteta, paralize, spasticiteta i gubitka kontrole sfinktera. Kod manjeg broja pacijenata dolazi do delimičnog poboljšanja simptoma, ali se neurološki i senzorni ispadi nikad u potpunosti ne povlače.

U ispitivanoj seriji kod 9/10 bolesnika bolest je progredirala do paraplegije donjih ekstremiteta uz gubitak kontrole sfinktera. Jedan bolesnik imao je parezu donjih ekstremiteta.

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza u uslovima sumnje na kasnu progresivnu RM zasiva se na isključivanju postojanja invazivnog rasta recidivnog tumora, ekstramedularnih, medularnih metastaza, epiduralnih medularnih metastaza, kao i detekciji promena u strukturi mijelona u zoni iradijacije. MR se sa sigurnošću mogu isključiti intramedularne, epiduralne spinalne metastaze kao i invazivni tumorski rast recidiva tumora i otkriti strukturne promene u mijelonu i koštanom tkivu u zoni incidentalne iradijacije. Kompjuterizovana tomografija i mijelografija, kao i pregled spinalnog likvora nisu suficijentne dijagnostičke metode za otkrivanje strukturnih promena u mijelonu (1).

MR kao suficijentna dijagnostička metoda služi za detekciju promena u mijelonu i koštanim strukturama kičmenih pršljenova u zoni iradijacije. Ove abnormalnosti se ispoljavaju pojačanim signalima u T2W sekvenciji, što ukazuje na postojanje edema, smanjenjem intenziteta signala u T1W sekvenciji kao i pojačanjem intenziteta signala nad pršljenskim telima u zoni iradijacije.

Radiografija, ultrasonografija, kao i izotopske metode služe za dokazivanje regionalnih i udaljenih-ekstramedularnih metastaza osnovne bolesti. Postojanje znakova za širenje osnovne bolesti u ovim lokalizacijama može izazvati retku

komplikaciju-paraneoplastičnu nekrotizirajuću mijelopatiju. Ova mijelopatija praćena je intenzivnim bolom uz senzorne i motorne ispade. Transferzalna spinalna disfunkcija je uzrokovana masivnom nekrozom, obično torakalnog segmenta mijelona (2,3,4). Postojanje metastaza i recidiva osnovne bolesti stoga isključuje mogućnost postavljanja decidne dijagnoze kasne progresivne RM, a naročito ako se ima na umu da se MR ne može sa apsolutnom sigurnošću razlikovati oštećenje mijelona nastalo zračenjem od onog koje se viđa u paraneoplastičnoj nekrotizirajućoj mijelopatiji (2).

U ispitivanoj seriji nakon što su isključene udaljene metastaze MR, utvrđeno je postojanje hiperintenziteta u T2W, hipointenziteta u T1W sekvenciji, pojačan intenzitet na pršljenskim telima u visini iradijacije. Opisano je i smanjenje poprečnog dijametra mijelona. Pregledom nađene degenerativne promene u strukturama kičmenih pršljenova i intervertebralnih diskusa, tumačene su kao manje relevantni parametri. Promene u strukturi mijelona kao pršljenskim telima torakalnog segmenta kičmene moždine, odgovarale su visini neurološkog deficita.

Prognoza kasne progresivne RM zavisi od visine i stepena oštećenja mijelona. Kompletna transekcija mijelona ima lošu prognozu. Preživljavanje od 18 meseci beleži se kod 25% pacijenata. Izvestan benifit može se ostvariti dobrom suportivnom negom i prevencijom komplikacija, kao što su plućni tromboembolizam i infekcija (2).

U ispitivanoj seriji 9/10 bolesnika umrlo je u periodu od 5-48 meseci. Polovina ispitanika je umrla u prvoj godini nakon pojave bolesti.

Terapijske mogućnosti su limitirane u kasnoj progresivnoj RM. Neki pacijenti pokazuju stabilizaciju i delimično povlačenje simptoma na primenu kortikosteroidne terapije (1,2,4,5,6,7). Ova pojava se tumači redukcijom edema u području oštećenja tkiva.

Kod naših ispitanika, primena kortikosteroida uticala je na kratkotrajno subjektivno poboljšanje. Objektivno, učinak nije ubedljiv, s obzirom na progresiju bolesti do paraplegije i gubitka kontrole sfinktera kod 9/10 ispitanika.

Na osnovu ispitivanja utvrđeno je da je rizik od nastanka kasne progresivne RM značajno ili isključivo zavistan od dnevne doze zračenja, ukupne doze i dužine lečenja (3). Rizik raste sa povećanjem dnevne doze, ukupne doze i sa smanjenjem broja frakcija. Ukupna doza od 45 Gy podeljena u 22-25 frakcija rezultira rizikom od 0,2%, dok dnevna doza od 2 Gy pri ukupnoj dozi od 45 povećava rizik za razvoj kasne progresivne RM na 1%. Ne može se

zanemariti ni individualna preosetljivost na zračenje, kao i predisponirajući faktori, kao što su: prethodno oštećenje mijelona, vaskularne bolesti i konkurenta primena hemioterapije (1,6).

Retrospektivna analiza radiobioloških efekata na različitim tkivima proizvela je matematički model za izračunavanje rizika za nastanak kasne progresivne RM. Po Ellisu rizik je upravo proporcionalan ukupnoj dozi zračenja, frakcionoj dozi, dužini lečenja i dvema konstantama. Može se izračunati po sledećoj formuli:

$$\text{NSD (ret)} = \text{TD (cGy)} \times N - 0,24 \times T - 0,11$$

NSD- normalna standardna doza ili ret

TD- ukupna doza

N- broj frakcija

T- dužina lečenja u danima

Za vrednosti NSD od 1015 postoji 1%, a za 1480 50% rizika za razvoj kasne progresivne RM.

U ispitivanoj seriji primenjena je standardizovana doza zračenja od 40 Gy u 2 x po 5 frakcija sa pauzom od 4 nedelje, što podrazumeva dozu po frakciji od 4 Gy. Prema tome očekivani rizik za razvoj kasne progresivne RM je preko 1% incidentnih radijacija.

ZAKLJUČAK

Kasna progresivna RM je nepovoljan kurs u lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha u fazi

radikalno rešene ili kompletne remisije osnovne bolesti.

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza, u odnosu na ostale mijelopatije, izvodljiva je, sem u slučaju paraneoplastične nekrotizirajuće mijelopatije. Tada je, klinički, odsustvo bola važan diferencijalno dijagnostički znak koji govori u prilog kasne progresivne RM.

S obzirom na težinu kliničke slike i lošu prognozu kasne progresivne RM nameće se potreba preispitivanja standardizovanih protokola zračenja, a naročito operisanih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha.

LITERATURA

1. Kian AK and Clifton LS. Prevention and management of Radiation myelopathy oncology 1994; 8:71-81.
2. Dropcho EJ Radiatio myelopathy
3. Jones A. Transient Radiation myelopathy. Br J Radiology 1994; 37:727-44
4. Wen PY. Neurologic complication of chemotherapy.
5. Jeremić K, Đurić L, Mijatović L. Incidence of radiation myelitis of cervical spinal cord at doses 5500 cGy or greater. Cancer 1991; 68:2138-41.
6. Ellis F. Nominal standard dose on the ret. Br. J. Radiol 1971; 44:101-8.
7. Schultheiss TE, Higgins EM, El-Mahdi AM. The latent period in clinical radiation myelopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 10:1109-15.



GENSKA TERAPIJA

Branislav Perin

God created genes and protects them well!

8th World Conference on Lung Cancer
Dublin, 1997

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Sistemska multidisciplinarno proučavanje malignih oboljenja, korišćenjem savremenih dostignuća u oblasti ćelijske i molekularne biologije, imunologije i citogenetike, u poslednje dve dekade dovelo je do novih saznanja, odnosno do značajnog progressa u razumevanju nastanka i razvoja ovih oboljenja. Ova saznanja su omogućila bolje sagledavanje mehanizama normalnog rasta i diferencijacije ćelije i utrla put razvoju novih strategija za tretman malignih bolesti. Jedna od tih novih strategija, koja je još u eksperimentalnoj fazi, je genska terapija. Mada je od samog svog početka genska terapija skopčana sa brojnim problemima, što je potpuno razumljivo imajući na umu da je ciljno mesto ove terapije genetski materijal ćelije, rezultati dosadašnjih eksperimentalnih radova daju veliku nadu u konačno, radikalno tretiranje malignih bolesti. Ova nada proističe, u prvom redu, iz činjenice da se neke nasledne bolesti, u čijim osnovama je genski poremećaj, uspešno tretiraju genskom terapijom. U radu je izneseno sadašnje stanje u oblasti genske terapije, sa posebnim osvrtom na gensku terapiju naslednih plućnih bolesti i gensku terapiju karcinoma, uz iznošenje neophodnih činjenica relevantnih za njeno razumevanje.

Ključne reči: genska terapija, nasledne plućne bolesti, karcinom

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 49-57

Doc. dr Branislav Perin, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

HUMANI GENOM

Najznačajniji doprinos razumevanju biologije ćelije u ovom veku svakako je epohalno otkriće strukture dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) za koje su 1953. godine Watson i Crick dobili Nobelovu nagradu. Ovo otkriće može se smatrati osnovom savremene molekularne biologije i posebne oblasti nazvane genetskim inženjeringom, koja se naročito razvila u poslednje dve dekade. Multidisciplinarni pristup ovoj oblasti, korišćenjem savremenih tehnoloških dostignuća, doprineo je potpunijem saznanju o humanom genetskom materijalu, što je, sa svoje strane omogućilo nov pristup bolestima za koje se zna da su, ili u osnovi urođeni genetski poremećaji, ili da genetski

poremećaji igraju dominantnu ulogu u njihovom nastanku i razvoju.

Težnja da se u potpunosti razjasni humani genom dovela je do osnivanja internacionalnih organizacija i započinjanja mnogih projektata u tom smislu, a jedan od najangažovanijih i najobimnijih je "The Human Genome Project" u SAD. U ovaj projekat je trenutno uključeno 18 zemalja (Engleska, Nemačka, Francuska, Japan i dr.). Rad na projektu je počeo 1990. godine sa vrlo ozbiljnim zadatkom da se do 2005. godine u potpunosti identifikuju svi geni, odredi položaj (mapiranje) i redosled baza svih gena (sekvenciranje) u ljudskom genomu (1). Zbog veoma uspešnih početnih rezultata ovaj rok je skraćen za dve godine. Pretpostavlja se da humani genom ukupno sačinjavaju između 50.000 i

100.000 gena (najverovatniji oko 80.000) i da isti ima preko 3 milijarde parova baza DNK. Na tabeli 1. prikazane su pretpostavljene dužine hromozoma (izražene u megabazama) u humanom genomu. Do sada je identifikovano više od 30.000 gena, kojima je određena fizička mapa (2,3).

Tabela 1. Dužine hromozoma u humanom genomu

Hromozom	Dužina (Mb)
1	263
2	255
3	214
4	203
5	194
6	183
7	171
8	155
9	145
10	144
11	144
12	143
13	114
14	109
15	106
16	98
17	92
18	85
19	67
20	72
21	50
22	56
X	164
Y	59
Ukupno	3286

Od svih humanih hromozoma do sada je (decembar 1999. godine) u potpunosti dekodiran 22. hromozom. On je prvi dekodiran kako zbog svoje relativno male veličine, tako i zbog njegove poznate udruženosti sa nekoliko oboljenja i zbog toga što su radovi na njemu počeli još 1990. godine. Otkriveno je 11 "gapova" koji nisu mogli biti dekodirani sadašnjim tehnologijama, ali im je određena lokacija i dužina. Sekvencirano je preko 33,5 miliona baza, detektovano je najmanje 545 gena, 134 pseudogena (geni koji su nekada imali funkciju, ali je više nemaju) i oko 300 kojima funkcija nije razjašnjena. Veličina gena varira između 1.000 i 583.000 baza DNK. U zapisu ovog hromozoma je i, do sada, najduža neprekidna sekvenca DNK, koja se sastoji od preko 23 miliona slova (A - adenin, T - timin, G - gvanin i C - citozin). Predstoji ogroman posao da se odredi kompletno značenje ovog otkrića, a dosadašnji rezultati govore da su geni ovog hromozoma zaduženi za pojedine funkcije imunološkog sistema, kao i da imaju učešća u nastanku urođenih srčanih mana, šizofrenije, mentalne retardacije, i

ulogu u urođenim defektima i pojedinim malignim bolestima, pre svega leukemiji.

Razvoj molekularnih tehnika za dekodiranje i razjašnjavanje humanog genoma doveo je do mogućnosti genskog testiranja najnovijim, izuzetno sofisticiranim načinom za otkrivanje genetskih poremećaja, tj. direktnim ispitivanjem molekula DNK.

Gensko testiranje se koristi u sledećim slučajevima:

- otkrivanje osobe koja nosi gen koji je odgovoran za recesivno nasleđivanje bolesti;
- prenatalno otkrivanje genetskih oboljenja;
- otkrivanje genetskih oboljenja kod novorođenčadi;
- presimptomatsko testiranje genetskih oboljenja koja se javljaju u starijim starosnim grupama (Huntington-ova horeja, Alzheimer-ova bolest, rizik od nastanka nekih naslednih karcinoma itd.);
- potvrda dijagnoze kod bolesnika sa simptomima bolesti;
- u forenzičke svrhe (otkrivanje identiteta).

Za sada postoje dva načina direktnog genskog testiranja:

- dizajnira se komplemetarna sekvenca mutiranog gena koja će u laboratorijskim uslovima pronaći i obeležiti mutirani gen ukoliko takav postoji;
- poređenje sekvenci DNK bolesnikovog gena sa sekvencama DNK normalnog gena.

Brojne su prednosti genskog testiranja, a nedostaci su:

- lažno pozitivni rezultati (kod nekih bolesnika koji imaju mutaciju gena odgovornu za nastanak određene bolesti data bolest se nikada ne ispolji! Ovo govori da je za ispoljavanje pojedinih bolesti potrebno sadejstvo više faktora, kako unutrašnjih (kao što su vezane genske mutacije), tako i spoljašnjih (kao što su brojni karcinogeni).
- cena: od nekoliko stotina do nekoliko hiljada dolara, u zavisnosti od broja ispitivanih potencijalnih mutacija!

Neke od bolesti za koje se vrši gensko testiranje su:

- deficit alfa-1 antitripsina,
- amiotrofična lateralna skleroza,
- Alzheimer-ova bolest,
- Gaucher-ova bolest,
- nasledni karcinom dojke i ovarijuma,
- nasledni nepolipozni karcinom debelog creva,
- kongenitalna adrenalna hiperplazija,
- cistična fibroza,
- Duchenne-ova mišićna distrofija,
- distonija,

- Fanconi-eva anemija,
- hemofilija A i B,
- Huntington-ova horeja,
- miotonična distrofija,
- neurofibromatoza tip 1,
- fenilketonurija i
- talasemija.

Genska terapija

retrovirusnom vektoru koji je nosio normalan ADA gen. Posle inkubacije od nekoliko dana limfociti, koji su bili transducirani normalnim ADA genom, vraćeni su u krvotok bolesnika. Kod oba bolesnika su se značajno poboljšale sve imunološke funkcije, a bolesnici su držani u remisiji ponavljanjem ove terapijske tehnike. Ovaj postupak je označio početak moderne ere humane genske terapije (6).

Kritičan momenat u genskoj terapiji je efikasan

Tabela 2. Neke uporedne karakteristike virusnih vektora

Vektor	Veličina transgena	Integracija	Transdukciona efikasnost	Glavne prednosti	Glavni nedostaci
MMLV	<8kB	Da	Visoka	Stabilna transfekcija ćelija u deobi	Inficira samo brzo deleće ćelije
Adeno	<7.5kB	Ne	Visoka	Transfecira ćelije u deobi i van nje, tropizam ka respiratornom tkivu	Prolazna ekspresija, izaziva imuni odgovor, uobičajen humani virus
AAV	<4kB	Da (?)	Visoka	Stabilna transfekcija	Mala veličina transgena, integracija slabo razumljiva
HSV	<20kB	Ne	Niska	Velika veličina transgena, neurotropan.	Prolazna ekspresija, moguće generisanje infekcije sa HSV
Vaccinia	<25kB	Ne	Visoka	Efikasna infekcija ćelija u deobi i van nje	Limitirani na vakcinisane ili imunokompromitovane individue

Kao što je rečeno, saznanja iz oblasti humanog genoma i razjašnjenja uloge pojedinih gena u okviru određenih bolesti, kako naslednih tako i stečenih, kako benignih tako i malignih, doprinela su razvoju genske terapije. *Osnovni cilj genske terapije je zamena oštećenog ili nedostajućeg gena zdravim genom.* Ova ideja postoji otkako je poznata uloga gena, ali je njena primena bila ograničena tehnološkim mogućnostima.

Poznato je da je jedna vrsta *agamaglobulinemije* (Severe Combined Immunodeficiency Disease - SCID) urođena bolest i da je u osnovi ove bolesti **deficit adenozin deaminaze (ADA)**, odnosno nefunkcionalnost gena koji kodira ovaj enzim. Bolest je vrlo teška, ispoljava se već posle 6 meseci od rođenja, a deca su uglavnom umirala rano usled infekcija. Jedan od načina lečenja bio je taj da je nefunkcionalni gen zamenjivan presađivanjem koštane srži, odnosno što je nadomeštan ceo genom samo zbog nefunkcionalnosti jednog gena. Dolazilo je poboljšanja bolesti, ali i do brojnih komplikacija skopčanih sa presađivanjem koštane srži (4). Septembra 1990. godine je kod dva bolesnika sa deficitom ADA urađena leukofereza, mononuklearne ćelije su izolovane i T limfociti stimulisani na rast. T limfociti su zatim izloženi

prenos, odnosno transfer (*transfiksija*) funkcionalnog gena u ciljnu ćeliju. Postoje dva osnovna metoda transfera:

1. virusna transdukcija,
2. fizička (nevirusna) transfekcija.

Samo ime kaže da se u virusnoj transdukciji kao prenosnik funkcionalnog gena koristi virus, odnosno *virusni vektor*. Genom virusa se modifikuje u smislu inkorporacije gena koji treba da bude prenesen, odnosno *transfiksiran* (*transgen, passenger* gen) Tako modifikovan (rekombinovan) virus, odnosno *virusni vektor*, inficira ciljnu ćeliju čime se *transgen* prenosi u ćeliju.

Fizička transfekcija, odnosno nevirusni transfer transgena u određenu ćeliju, zasniva se na nekom od hemijskih metoda (*molekularna konjugacija, lipozomi*) ili fizičkih metoda (*elektroporacija*).

Do sada su u genskoj terapiji najviše u upotrebi virusni vektori, i to sledeći:

- retrovirusi (MMLV - *Moloney murine leukemia virus* najčešće),
- adenovirusi,
- adeno-asocirani virusi (AAV),
- herpes virusi (HSV),
- vakcinija virusi.

Navedeni virusni vektori se između sebe razlikuju po brojnim osobinama od kojih su

najvažnije:

- Veličina genetskog materijala (transgen) koji može da se inkorporira u genom virusa i na taj način prenese u ciljnu ćeliju je različita. Ona varira od ispod 4 Kb (kilobaze), što ponekad nije dovoljno ni za prenos jednog jedinog gena, pa do preko 25 Kb;
- Mogućnost inkorporacije (integracije) transgena u genom ciljne ćelije. Neki virusi, kao što su na prvom mestu retrovirusi, zbog reverzne transkriptaze imaju sposobnost da svoj genom inkorporiraju u genom ciljne ćelije. Na taj način se genetski zapis transgena prenosi i na dalja pokoljenja transducirane ćelije, odnosno funkcionalni efekat transgena ostaje stalan, i posle smrti primarno transducirane ćelije. Drugi virusi nemaju sposobnost inkorporacije svog genoma u sam genom ćelije, odnosno integrišu se u citoplazmu ćelije, tako da je aktivnost transgena ograničena životom transducirane ćelije i posle smrti ćelije prestaje i željena aktivnost transgena;
- Efikasnost transdukcije je različita. Neki virusni vektori imaju sposobnost da penetriraju, inficiraju i integrišu se u ciljnu ćeliju i na taj način budu transdukcijom efikasni. Izražava se kao procenat ćelija kod kojih je došlo do ekspresije željenog transgena;
- Stabilnost virusnog vektora. Virusni vektori, s obzirom na to da se radi o virusima koji su kao takvi veoma podložni promenama (mutacijama) svog genetskog materijala pa tako i inkorporiranog transgena, mogu biti više ili manje stabilni u tom pogledu u toku transdukcije;
- Neki virusi mogu da inficiraju samo ćelije u deobi, dok neki mogu ćelije i u deobi i van nje, odnosno u fazi mirovanja.

Na tabeli 2 prikazane su neke uporedne karakteristike pojedinih virusnih vektora.

Bitna razlika između virusnih i nevirusnih vektora (lipozomi i plazmidi DNK) koji se koriste *in vivo* je veličina transgena koja kod nevirusnih vektora nije ograničena, ali zato transgen vrlo retko može biti integrisan u genom ćelije.

Da bi došlo do ekspresije transgena moraju biti savladane brojne prepreke transfera gena putem vektora na ćelijskom i ekstraćelijskom nivou. Kada je u pitanju *ex vivo* pristup (manipulacija ćelijama bolesnika koje se nakon određenih postupaka u laboratorijskim uslovima vraćaju u organizam bolesnika) ove prepreke su predstavljene samom ćelijom, odnosno intracelularnim barijerama. Kada je u pitanju *in vivo* genska terapija, a u nekim slučajevima i *ex vivo*, pored intracelularnih barijera moraju se u razmatranje uzeti i ekstracelularne

barijere.

Intracelularne barijere su:

- ćelijska membrana,
- endozomi i
- omotač jezgra.

Vektori prolaze kroz ćelijsku membranu ili putem endocitoze (unos u ćeliju putem invaginacije membrane, uključujući tu i fagocitozu i pinocitozu) ili fuzijom sa samom membranom. Virusni vektori inficiraju ćeliju tako što se prvo vezuju za površinske receptore ćelije. Nevirusni vektori (lipozomi, kompleksni plazmidi DNK) takođe moraju proći interakciju sa ćelijskom membranom ali na drugi način (koji nije zasnovan na sistemu receptora). Kada prođu ćelijsku membranu vektori moraju izbeći liziranje od strane endozoma (intracelularne organele) što je veliki problem za nevirusne vektore (6). Sledeća barijera je omotač jezgra ćelije koji pasivno propušta samo male molekule (<10 nm) dok veće makromolekule zahtevaju aktivan transport (7).

Ekstracelularne barijere, kada je u pitanju direktna administracija genskih vektora u telo bolesnika, odnosno *in vivo* genska terapija, spadaju u dve kategorije:

- specifične tkivne barijere i
- imunološke barijere

Vektori za gensku terapiju oboljenja CNS-a moraju proći moždanu barijeru, odnosno mijelinski omotač nerva. Konektivno tkivo takođe može predstavljati prepreku, a takođe i epitelijalne ćelije ponekad mogu sprečiti dublju penetraciju vektora u željeno tkivo. Imunološka barijera, pre svega, pogađa virusne vektore. Dolazi do imunog odgovora kako na serumskom nivou, tako i na ćelijskom i humoralnom nivou. To znači da imunološki odgovor na serumskom nivou može zaustaviti i virusne i nevirusne vektore ili na klasičan način (komponente komplementa) ili sistemom serumskih proteaza i nukleaza. Ćelijski imuni odgovor se razvija na virusne vektore i na taj način mogu biti eliminisane ćelije kod kojih je već došlo do transdukcije i ekspresije transgena. Takođe je primećen i humoralni imunološki odgovor (stvaranje antitela) i na virusne i nevirusne vektore, koji može biti i nespecifičan (antitela na neke virusne omotače postoje i pre aplikacije virusa) (8).

Značajna osobina vektora, koja je neophodna da bi došlo do ekspresije transgena, jeste selektivnost. Vektor bi trebalo da bude selektivan na nekoliko nivoa:

- ćelijska selektivnost (transdukcija određenih ciljnih ćelija);
- poziciona selektivnost (selektivna integracija transgena unutar ćelijskog genoma);

- selektivna ekspresija transgena (da dođe do ciljane transkripcije).

Transdukcija željenih ćelija je *in vitro*, odnosno *ex vivo* relativno jednostavna, ali je *in vivo* izuzetno teška. Kada je, recimo, u pitanju genska terapija karcinoma, vektor sa transgenom bi trebalo da proдре u *svaku* ćeliju karcinoma da bi se izbegao rast nezahvaćenih ćelija karcinoma, a sa druge strane se mora izbeći zahvatanje drugih ćelija, naročito germinativnih. Sadašnji pristup ćelijskoj selektivnosti se zasniva na vezivanju vektora za specifične tkivne i hormonske receptore, mada, nažalost, on ne omogućava željenu ćelijsku selektivnost (9). Kada proдре u ciljnu ćeliju vektor bi trebalo da proдре u nukleus i integriše transgen u genom ćelije (napred je navedeno da nemaju svi vektori ovu bitnu osobinu) kako bi se funkcija, tj. ekspresija integrisanog gena prenela na potomstvo ćelije (ova selektivnost je takođe povezana sa poteškoćama - vidi napred). Isto tako je bitno da se transgen integriše na određeno mesto u genomu ćelije kako bi došlo do njegove ekspresije, odnosno transkripcije i kodiranja ciljnog proteina. Naime, transgen se može inkorporirati u deo genoma koji nije funkcionalan u tom smislu, te do željene ekspresije neće doći. Iz tih razloga se razvijaju sistemi genskih markera pomoću kojih će transgen pronaći svoje odgovarajuće mesto u genomu ćelije.

Iz ovog proizilazi da bi idealan vektor za transfer gena trebalo da ima sledeće osobine:

- da može da prenese jedan ili više gena,
- da bude selektivan,
- da ne izaziva imuni odgovor,
- da je stabilan (da nije mutagen),
- da se lako reprodukuje,
- da se nivo ekspresije transgena može regulisati.

Idealnog vektora nema i pitanje je da li se do njega može doći, ali u svakom slučaju, ovo je cilj brojnih istraživanja koja se u današnje vreme sprovode u domenu genske terapije.

Genska terapija naslednih plućnih oboljenja

Dva najčešća nasledna plućna oboljenja u Evropi su cistična fibroza i deficit alfa1 antitripsina.

Cistična fibroza je autozomno, recesivno oboljenje izazvano mutacijom gena CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) lociranom na dužem kraku 7. hromozoma. Najčešća mutacija (70% slučajeva) je delecija tri para baza. CFTR gen modulira sekreciju proteina C1 (transmembranski kanal) kao odgovor na elevaciju intracelularnog adenozin monofosfata (AMP). Mutacije ovog gena dovode do gubitka ove funkcije u epitelnim ćelijama, što dovodi do

povećane razlike transepitelnog potencijala. Ovaj gen je lokalizovan u epitelnim ćelijama respiratornog trakta, pankresa, intestinuma i znojnih kanala. Bolest se klinički manifestuje primarno na plućima, gastrointestinalnom traktu i pankreasu. Pojednostavljeno objašnjenje nastanka respiratornih poremećaja je da defekt CFTR gena sprečava adekvatnu hidraciju oblažućeg fluida na epitelnim ćelijama, što dovodi do staze mukusa, opstrukcije i posledične infekcije i inflamacije. S obzirom na to da u preko 90% slučajeva smrt nastupa usled respiratornih poremećaja, genska terapija ove bolesti fokusirana je na genetski defekt pluća. Ekspresija CFTR gena vrlo je niska, i samo oko 10% ćelija bi trebalo korigovati da bi došlo do normalizovanja bolesnikovog stanja (10).

Deficit alfa1 antitripsina je autosomno oboljenje u kojem hepatociti ne luče dovoljnu količinu ovog proteina u serum, mada se izvesna količina sintetiše i u monocitima (makrofagima). Dolazi do akumulacije alfa1 antitripsina u hepatocitima, a niskog serumskog nivoa. Pluća bivaju najviše oštećena ovim deficitom zbog gubitka antiproteazne zaštite, dok u jetri dolazi do ispoljavanja toksičkih efekata usled nakupljanja alfa1 antitripsina. Najznačajnija klinička manifestacija je panacinarni plućni emfizem, koji se javlja u mlađem uzrastu, zahvatajući i razarajući predominantno donje partije pluća.

Genska terapija naslednih plućnih oboljenja obuhvata *ex vivo* i *in vivo* strategiju. *Ex vivo* strategija genskog transfera u plućni parenhim do sada nije zadovoljila iz sledećih razloga:

1. vrlo je teško uzgajati epitelne ćelije respiratornog sistema u kulturi ćelija;
2. retrovirusi, koji se najviše koriste kao vektori, zahtevaju ćelije u deobi, dok su epitelne ćelije respiratornog trakta dobro diferentovane;
3. površina pluća je oko 140 m² uz 23 generacije bronhija;
4. s obzirom na to da se alfa1 antitripsin stvara u jetri ciljni organ bi u ovom slučaju trebalo da bude jetra.

Većina istraživanja sprovodi se u okviru *in vivo* strategije koja uključuje transfer gena pomoću adenovirusnih vektora i plazmid-lipozom kompleksa, bilo intravenski ili putem aerosola. Adenovirusni vektori imaju prednost zbog efikasnost genskog transfera, a nedostatak im je njihova relativna toksičnost, odnosno izazivanje imunog odgovora i simptoma koji su slični prehladi (11). Plazmid-lipozom kompleks ima prednost zbog svoje lake produkcije i male toksičnosti, a nedostatak im je mala efikasnost genskog transfera. Najnovije studije pokazuju prednost adenoasociranih virusnih vektora i hibridnih vektora plazmid-virus kod kojih se žele

iskoristiti prednosti oba vektora (12).

Genska terapija karcinoma

Za razliku od genske terapije naslednih nemalignih bolesti, gde je u velikom broju slučajeva dovoljno genetski promeniti samo mali broj ćelija da bi došlo do remisije bolesti, genska terapija karcinoma mora zahvatiti svaku maligno izmenjenu ćeliju da bi došlo do potpune iradikacije karcinoma. Naime, kod naslednih bolesti koje nastaju usled nedovoljne funkcije nekog gena i nedostatka proteina koje kodira dati gen, uspostavljanjem funkcije gena kod određenog broja ćelija doći će do kodiranja i stvaranja nedostajućeg proteina koji uspostavlja izgubljenu ravnotežu. Često u ovim bolestima nedostajući protein radi po principu "dovoljnosti", odnosno i male količine ovog proteina su u potpunosti dovoljne i sposobne da regulišu dati poremećaj, odnosno nema negativnog efekta u slučaju prekomerne ekspresije gena i pojave veće količine kodiranog proteina od dovoljne. Sa druge strane, ukoliko se genskom terapijom ne unište sve ćelije karcinoma, preostale ćelije nastavljaju da se razmnožavaju i karcinom dalje evoluira.

Genskom terapijom karcinoma trebalo bi da se ukinе funkcija onkogenā ili da se restituīše funkcija tumor supresor gena, odnosno, defektan gen bi trebalo zameniti normalnim genom procesom nazvanim homologna rekombinacija. Nažalost, efikasnost i pouzdanost ovog procesa je na veoma niskom nivou. Za sada je *in vitro* i lokalno *in vivo* moguće samo insertovanje gena u ćeliju, ali ne i njegova zamena, tj. defektan gen ostaje i dalje na svom mestu. Iz tih razloga sadašnja genska terapija karcinoma kreće se u 4 pravca:

1. transfer suicidalnog gena koji konvertuje inaktivni netoksični lek u citotoksični agent;
2. transfer gena koji kodiraju određene citokine i stimulišuće faktore u cilju povećanja imunog odgovora protiv tumora;
3. transfer tumor-supresor gena u cilju blokiranja tumorske proliferacije i
4. transfer "drug resistance" gena u hematopoetične matične ćelije u cilju povećanje rezistentnosti prema mielo-supresivnim hemioterapijskim lekovima.

Suicidna genska terapija

Suicidna genska terapija je transdukcija gena koji konvertuje netoksični lek u njegov toksični oblik. Sistemska administracija netoksičnog leka ima toksični efekat samo na ćelije koje su genetski izmenjene. Na taj način suicidalni gen je negativni selektivni marker, jer ćelije kod kojih dođe do ekspresije ovog gena bivaju uništene.

Istražuju se dva sistema suicidalne genske terapije se:

1. Gen za citozin-deaminazu (CDA) + 5-fluorocitozin (5-FC). Suicidni gen kodira Escherichia coli enzim CDA koji katalizuje deaminaciju netoksičnog 5-FC u citotoksični 5 fluorouracil (5-FU).
2. Gen za herpes simplex virus timidin kinazu (HSV-tk) + ganciclovir (GCV). HSV-tk dovodi do fosforilizacije GCV koji u takvom obliku inhibiše sintezu DNK.

Adenovirus se koristi kao vektor gena za CDA. Karakteristike adenovirusa koji se koriste u suicidalnoj genskoj terapiji su:

- efikasna transdukcija ćelija *in vivo*;
- transdukcija svih ćelija, u deobi i van deobe;
- ne integrišu transgen u genom ćelije;
- mogu biti toksični za domaćina;
- pobuđuju imuni odgovor;
- genska ekspresija može se održavati ponavljanom transdukcijom čak i u slučaju jakog imunog odgovora;
- adenovirusi imaju tropizam ka respiratornom tkivu što je veoma važno kod karcinoma bronha;
- radi postizanja odgovarajuće selektivnosti moguća je direktna instalacija vektora u tumor;
- ćelije koje nisu transducirane bivaju uništene "bystander" efektom;

U sistemu CDA-5-FC adenovirusi se koriste zbog svoje visoke transdukcione efikasnosti i prednosti da transduciraju, kako ćelije u deobi, tako i ćelije van deobe (15). Činjenica da se, kada je prenesen putem adenovirusa, transgen ne integriše u genom ćelije, (što znači da je funkcija transgena limitirana dužinom života ćelije) nije relevantna u suicidalnoj genskoj terapiji. Ekspresija transgena se ispoljava već posle nekoliko časova nakon transdukcije što omogućava pretvaranje već prisutnog netoksičnog leka u njegovu toksičnu komponentu i uništavanje ćelije pre njene deobe i gubitka ekspresije transgena. Međutim administracija adenovirusnih vektora indukuje imunološki odgovor, koji može biti smetnja povoljnoj genskoj ekspresiji. Odgovarajuća genska ekspresija može biti održavana na zadovoljavajućem nivou ponavljanjem administracije vektora i u slučaju jakog imunog odgovora (16). Sa druge strane, adenovirusi imaju prednost u odnosu na druge vektore, kada je u pitanju karcinom bronha, zbog svog tropizma prema respiratornom tkivu (17).

Da bi se povećala selektivnost adenovirusni vektori se aplikuju direktno u sam tumor. Mada se i tada ne postiže zadovoljavajuća transdukciona efikasnost dolazi do smrti većeg broja ćelija

tumora od broja transduciranih ćelija usled fenomena nazvanog “bystander” efekt (18). Ovaj fenomen nije u potpunosti protumačen, ali je moguće da do njegovog ispoljavanja dolazi usled:

- direktnog kontakta transducirane ćelije sa netransduciranom ćelijom;
- usled odgovora na imune medijatore i/ili
- usled drugih lokalnih uticaja.

Suicidna genska terapija sistemom CDA gen+5-FC pokazala se obećavajućom u tretmanu karcinoma kako *in vitro* tako i *in vivo* (19-24).

Inkorporacija suicidnog gena u ćeliju karcinoma će dovesti do smrti čak i hemiorezistentnih ćelija u prisustvu netoksične komponente leka. Jedno od bitnih ograničenja je to što je nemoguće transducirati sve tumorske ćelije, te netretirane ćelije mogu da nastave svoj rast. Prednost suicidne genske terapije je u delovanju na netransducirane ćelije putem “bystander” efekta.

Tumor supresor genska terapija

Gubitak ili inaktivacija pojedinih gena može biti važan događaj u patogenezi karcinoma. Ovi geni suprimiraju ćelijsku proliferaciju i nazivaju se tumor supresor geni, antionkogeni ili recesivni onkogeni, s obzirom na to da postoji mutacija ili delecija oba alela u transformisanim ćelijama.

Produkti onkogeni su efektori transformacija. Oni aktiviraju ćeliju ka ispoljavanju transformiranog fenotipa i smatraju se pozitivnim regulatorima rasta. Produkti tumor supresor gena su negativni regulatori rasta i gubitak njihove funkcije vodi ka ekspresiji transformisanog fenotipa

Jedan od tumor supresor gena je p53 koji je često mutiran u ćelijama karcinoma bronha. On je nuklearni fosfoprotein kodiran od strane gena koji se nalazi na kraćem kraku 17-og hromozoma. Jedan je od najčešće izmenjenih gena u humanim malignomima i jasno je da ima ključnu ulogu u regulaciji rasta normalne ćelije. Normalni produkt p53 gena (*wild type* p53) ima funkciju u regulaciji DNA transkripcije i suprimiranju transformacije ćelije. Gubitak ili mutacija ovog gena vodi ka nenormalnoj genskoj ekspresiji i konsekvntno ka neregulisanom ćelijskom rastu, iz razloga što mutirani p53 nema sposobnost suprimiranja transformacije ćelije.

Wild type p53 ima ulogu u apoptozi ćelija sa oštećenim genetskim materijalom koji se ne može reparirati. Ukoliko postoje šanse za reparaciju oštećenog genetskog materijala *wild type* p53 zadržava ćeliju u G1 fazi omogućavajući genetsku reparaciju i tek nakon toga “dopušta” prelazak ćeliji u sledeću S fazu (DNA transkripcija) i dalje faze ćelijske deobe. Ukoliko se genetski materijal tokom bitisanja ćelije u G1 fazi ne može reparirati

sledi apoptoza. Na taj način *wild type* p53 štiti ćeliju od transformacije. Mutirani p53 nema ove sposobnosti tako da ćelija sa oštećenim genetskim materijalom nije zadržana u G1 fazi i nema šanse za reparacijom, nije podvrgnuta apoptozi i ulazi sa tako izmenjenim genetskim materijalom u dalje faze ćelijske deobe što konsekvntno dovodi do maligne alteracije ćelije.

Izuzetno je važno da je *wild type* p53 najverovatnije sposoban da inhibira rast ćelije bez obzira na vrstu genetske abnormalnosti koja je dovela ili će tek dovesti do maligne ekspresije. Ova sposobnost je iskorišćena kao osnova za primenu *wild type* p53 u genskoj terapiji malignih bolesti. S obzirom na ulogu koju ima *wild type* p53 se pokazao kao veoma pogodan i potentan za gensku terapiju. Njegov transfer se vrši pomoću rekombinovanih retrovirusnih i adenovirusnih vektora. Osnovna poteškoća i u ovoj genskoj terapiji je nedovoljan broj transduciranih ćelija karcinoma za potpuno izlečenje. Ovde takođe, igra određenu pozitivnu ulogu “bystander” efekat. Klinička ispitivanja daju nadu u rutinsku primenu tumor supresor genske terapije *in vivo* (25,26). Tumor supresor genska terapija daje zapažene rezultate i u kliničkim ispitivanjima u lokalnom tretmanu karcinoma bronha (adenovirusni vektor se aplikuje bronhoskopski direktno u tumor) u uznapredovanom stadijumu (27). Terapijske mogućnosti tumor supresor genske terapije sa p53 genom su u kombinovanju sa radioterapijom i hemioterapijom i u sistemske aplikaciji pomoću lipozoma.

Imunomodulatorna genska terapija

Imunomodulatorna genska terapija je metod za indukovanje imunog celularnog odgovora na maligno oboljenje u metastatskoj fazi. Jedna od strategija ove terapije je tumorska vakcinacija sa ozračenom suspenzijom bolesnikovih tumorskih ćelija koje su transducirane citokinima tj. genom za stimulaciju sistemskog imunog odgovora na tumor-specifične antigene. Prekliničke studije su pokazale pozitivan efekat u smislu pobuđivanja celularnog imunog odgovora što daje nadu za sistemske aplikacije. Postoji nekoliko problema koji bi trebalo da se reše u okviru ove vrste genske terapije:

- postoji samo nekoliko tumor-specifičnih antigena koji se mogu koristiti za prepoznavanje od strane imunog sistema;
 - antitumorska aktivnost je prisutna samo kada su u pitanju tumori male veličine i
 - odnos “cost/benefit” je izuzetno nepovoljan, odnosno finansijski troškovi su visoki u odnosu na efikasnost ovakve terapije.
- Pravci budućeg istraživanja u ovoj vrsti genske

terapije su sledeći:

- kombinacija citokina i tumorske vakcinacije u cilju poboljšanja efikasnosti vakcine;
- korišćenje *in situ* strategije za provociranje imunog odgovora, tj. direktna aplikacija adenovirusnih vektora koji nose IL-2 gen;
- kombinacija suicidalne genske terapije sa IL-2 genskom terapijom i
- kombinacija *in situ* i sistemske imunomodulatorne genske terapije citokinima.

ZAKLJUČAK

S obzirom na stagnaciju u tretmanu većine karcinoma i vrlo čestu progresiju kod bolesnika tretiranih hirururški, radioterapijom, hemioterapijom ili kombinacijom ovih metoda, neophodan je nov terapijski pristup koji će omogućiti delovanje na rezistentne ćelije karcinoma. Genska terapija je takav nov pristup koji već sada omogućuje uspešan tretman nekih naslednih bolesti. Ono što povezuje dosadašnje vidove lečenja malignih bolesti, koje je za sada ograničeno, i gensku terapiju malignih bolesti, je to što se moraju uništiti apsolutno sve maligne ćelije da bi lečenje bilo uspešno. Ostane li makar jedna ćelija u životu maligna bolest neće biti izlečena. I pored brojnih poteškoća sa kojima je skopčana genska terapija daje nadu u bolje rezultate lečenja malignih bolesti.

LITERATURA

- Schuler GD et al. A gene map of the human genome. *Science* 1996;274:540-546
- Deloukas P et al. A physical map of 30,000 human genes. *Science* 1998;282:744-746
- O'Reilly RJ, Friedrich W, Small TN. Transplantation approaches for severe combined immunodeficiency disease, Wiskott-Aldrich Syndrome and other lethal genetic, combined immunodeficiency disorders. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds). *Bone Marrow Transplantation*. Boston, Blackwell Scientific, 1994;849-873
- Anderson WF. Human gene therapy. *Science* 1992;256:808-813
- Berg T, Gjoden T, Bakke O. Physiological functions of endosomal proteolysis. *Biochem J* 1995;307:313-326
- Melchoir F, Gerace L. mechanisms of nuclear protein import. *Curr Opin in Cell Biol* 1995;7:310-318
- Dai Y, Schwarz EM, Gu D, Zhang WW, Sarvetnick N, Verma IM. cellular and humoral immune response to adenoviral vectors containing factor IX gene: Tolerization of both factor IX and vectors antigens allows for long term expression. *proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1401-1405
- Kabat D. Targeting retroviral vectors to specific cells. *Science* 1995;269:417
- Tolstoi LG, Smith CL. Human Genome Project and cystic fibrosis – a symbiotic relationship. *J Am Diet Assoc* 1999;99(11):1421-1427
- Zuckerman JB, Robinson CB, McCoy KS et al. A phase I study of adenovirus-mediated transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene to a lung segment of individuals with cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1999;10(18):2973-85
- Wang D, Fisher H, Zhang L, Fan P, Ding RX, Dong J. Efficient CFTR expression from AAV vectors packaged with promoters – the second generation. *Gene Ther* 1999;6(4):667-75
- Crystal RG. In vivo and ex vivo gene therapy strategies to treat tumors using adenovirus gene transfer vectors. *Cancer Chemother Pharmacol*; 1999;43(Suppl):S90-9
- Freeman SM, Whartenby KA, Freeman AL, Abboud CA, Marrogi AJ. In situ use of suicide genes for cancer therapy. *Semin Oncol* 1996;23(1):31-45
- Blaese M, Blankenstein T, Brenner M et al. Vectors in cancer therapy: How will they deliver? *Cancer Gene Ther* 1995;2:291-297
- Mastrangelo MJ, Maguire HC Jr, McCue P et al. A pilot study demonstrating the feasibility of using intratumoral vaccinia injections as vector for gene transfer. *Vaccine Res* 1995;4:58-69
- Trapnell BC. Adenoviral vectors for gene transfer. *Adv Drug Del Rev* 1993;12:185-199
- Kolberg R. The bystander effect in gene therapy: great, but how does it work? *J NIH Res* 1994;6:62-64
- Gnant MF, Puhlmann M, Alexander HR Jr, Bartlett DL. Systemic administration of a recombinant vaccinia virus expressing the cytosine deaminase gene and subsequent treatment with 5-fluorocytosine leads to tumor-specific gene expression and prolongation of survival in mice. *Cancer Res* 1999;59(14):3396-403
- Crystal RG. In vivo and ex vivo gene therapy strategies to treat tumors using adenovirus gene transfer vectors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:S90-9
- Kuriyama S, Masui K, Sakamoto T, Nakatani T, Kikukawa M, Tsujinoue H, Mito A, Yamazaki M, Yoshiji H, Fukui H, Ikenaka K, Mullen CA, Tsujii T. Bystander effect caused by cytosine deaminase gene and 5-fluorocytosine in vitro is substantially mediated by generated 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 1998;18(5A):3399-4068
- Aghi M, Kramm CM, Chou TC, Breakefield XO, Chiocca EA. Synergistic anticancer effects of ganciclovir/thymidine kinase and 5-fluorocytosine/cytosine deaminase gene therapies. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(5):370-80
- Moore J, Sethna P, Davis S, Dev I. Lung-tumor directed gene therapy using neuroendocrine and lung-tissue specific promoters (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1997;38:A2543

23. Carmichael E, Luo X, Le T, Zheng L-M, Fischer J, King I. In vivo expression of functional cytosine deaminase utilizing a tumor-targeted bacterial vector (Meeting abstract). Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res 1997;38:A45
24. Carbone D, Kratzke R. RB1 and P53 genes. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT. (ed.) Lung Cancer; Principles and Practice. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996:107-121
25. Roth JA. Gene replacement strategies for the prevention and therapy of lung cancer. Lung Cancer 1994;11:66
26. Swisher SG, Roth JA, Nemunaitis J, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:763-771



TUBERKULINSKO TESTIRANJE I BCG VAKCINACIJA

Svetlana Kašiković-Lečić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 2000; 38 (1-2):59 - 62

dr Svetlana Kašiković, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

Tuberkulin PPD (prečišćeni proteinski derivat) sadrži čiste tuberkuloproteine humanog tipa bacila tuberkuloze, čijem se vodenom rastvoru uvek dodaje mala količina Tweena 80 (deterdženta), da bi se sprečila adhezija proteinskih molekula na zidove posuda i obezbedila homogenost rastvora. U Državnom institutu za serume u Kopenhagenu proizvodi se PPD RT23 tuberkulin od soja humanog tipa bacila tuberkuloze RT23, jačine 2, 3, 5, i 10 IJ. Jedna tuberkulinska jedinica predstavlja 20 ug PPD-a. Kod nas se u Zaviodu za imunologiju i virusologiju "Torlak" u Beogradu po istoj metodologiji proizvodi PPD-T tuberkulin, jačine 3 IJ u 0,1 ml.

Ispitivanje celularnog imuniteta *in vivo* vrši se tuberkulinskim kožnim testom (TKT). Tuberkulinska reakcija predstavlja klasičan primer odložene, celularne hipersenzitivne reakcije (DTH) koja nastaje u koži posle intradermalne primene PPD tuberkulina. Tuberkulinska preosetljivost vezana je za aktivnost mononuklearnih ćelija. Senzibilisani mali limfociti (Ly) na putu kroz tkiva nailaze na antigen (tuberkulin) vezan za ćelijsku membranu fiksnih tkivnih makrofaga. Posle kontakta Ly sa tuberkulinom oslobađaju se citokini koji zaustavljaju mobilne makrofage na mestu prodora antigena i stimulišu razmnožavanje Ly. Tako dolazi do akumulacije T ćelija i makrofaga (MA) na mestu ubrizgavanja PPD-a i formiranja tuberkulinskog infiltrata koji se karakteriše povećanim ćelijskim prometom. Na mestu aplikacije neprestano pristižu aktivirani makrofazi koji fagocituju i zamenjuju razorene makrofage i ingestiraju antigene oslobođene iz njih. Histološki se vidi nagomilavanje mononuklearnih ćelija oko malih vena. Te ćelije se razmnožavaju i

diferenciraju u makrofage, epiteloide i džinovske ćelije. DTH na tuberkulin počinje nakon 5-6 sati, dostiže maksimum za 48-72 sati i opada nakon nekoliko dana (kad fagocitne ćelije razgrade i raznesu antigenski materijal).

Preosetljivost na tuberkulin traje dok se u tkivima nalaze živi bacili tuberkuloze. Kod spontano inficiranih osoba, bacili tuberkuloze uglavnom, iz početne faze razmnožavanja prelaze u tzv. metabolički inaktivnu fazu tako da u tkivima ostaju tzv. bacili "perzisteri", tj. "uspavani" bacili. Njihovo prisustvo uslovljava tuberkulinsku preosetljivost godinama posle zalečene infekcije, tj. kod njih je tuberkulinska osetljivost relativno trajna. Gasi se sa starošću kako usled smanjivanja reaktivnosti organizma uopšte, tako i usled definitivne sterilizacije bacila perzistera. Prolazno može oslabiti ili iščeznuti kod različitih bolesti virusne, bakterijske ili gljivične etiologije. Često negativna tuberkulinska reakcija sreće se i kod sistemskih oboljenja kao što su: sarkoidoza, limfogranulomatoza itd. Kožnu anergiju mogu da prouzrokuju starost, kaheksija, greške u tehnici primene i interpretaciji testa, kao i imunološki poremećaji ispitanika.

Odnos između tuberkulinske osetljivosti (alergije) i otpornosti (imuniteta) na tuberkulozu nije još uvek dovoljno razjašnjen. Pozitivna tuberkulinska reakcija dokaz je da je testirana osoba inficirana mikobakterijama ili vakcinisana BCG-om (*Bacillus Calmette Guérin*). Vreme pojave tuberkulinske osetljivosti verovatno zavisi od vrste, broja i intenziteta razmnožavanja bacila u makroorganizmu, kao i od odbrambenih snaga organizma. Stoga se smatra da je za njenu pojavu

potrebno od 2 do 8 nedelja nakon prodora bacila u organizam.

Za razliku od spontano inficiranih osoba, kod kojih je tuberkulinska osetljivost (alergija) relativno trajna, kod besežiranih osoba postepeno se gubi i iščezava nakon 3-8 godina. Tuberkulinska osetljivost nije merilo otpornosti (imuniteta), jer ona može da se menja ili da potpuno iščezne, a da otpornost na virulentne bacile bude očuvana.

Nakon intradermalnog unosa tuberkulina samo se induracija smatra specifičnim znakom tuberkulinske osetljivosti. Jugoslovenska komisija za tuberkulozu (1964, 1973.), a prema stavovima Svetske zdravstvene organizacija (SZO), zauzela je gledište da je reakcija pozitivna ako je prečnik induracije 6 mm i više, a negativna kada je 5 mm ili manje. Negativna reakcija ne isključuje infekciju sa *M. tuberculosis*, već zahteva posebnu pažnju da bi se isključili svi faktori koji mogu uzrokovati smanjenu sposobnost odgovora na tuberkulin. Pozitivan test označava prisustvo senzibilizacije na primenjeni antigen, dok negativan može da znači ne samo odsustvo senzibilizacije, već i stanje anergije organizma.

Godinama postoje kontraverzna mišljenja o dijagnostičkoj vrednosti tuberkulinskog testa. U SRJ zbog masovne BCG vakcinacije i unakrsne senzibilizacije umanjena je dijagnostička vrednost tuberkulinskog testa kod tuberkuloze, dok mu se veći značaj pridaje u diferencijalnoj dijagnozi. U diferencijalno dijagnostičke svrhe primenjuje se PPD RT23 3 tj., s tim da ako je reakcija negativna ili slabo pozitivna, test se ponavlja na drugoj ruci istom dozom ili se doza poveća na 10 t.j. PPD RT23. Ako se kod besežirane osobe pri PPD testu pojavi induracija veličine preko 20 mm, može se zaključiti da se besežirana osoba superinficirala virulentnim bacilima tuberkuloze, te zahteva pojačan nadzor i radiografiju pluća. Osobe koje su se nedavno inficirale virulentnim bacilima tuberkuloze ili se njima stalno superinficiraju (npr. stalni kontakt sa tuberkulozom u kući ili na radnom mestu) obično imaju jaku, burnu, kožnu reakciju na tuberkulin (veću od 15 mm). Kod osoba koje nisu vakcinisane BCG-om, lokalna reakcija iznad 15 mm smatra se značajnom, a osoba tuberkulinskim reaktorom. U našoj sredini, ako je osoba nevakcinisana, a ima PPD reakciju ispod 8 mm u prečniku smatra se da je inficirana netuberkuloznim mikobakterijama. Sveži tuberkulinski reaktori su one osobe koje su na testiranju unazad 2-12 meseci bile PPD negativne, a sada, pri ponovljenom testiranju pokazuju povećanje tuberkulinske reakcije od najmanje 10mm.

Kožna reakcija je ista i u BCG-iranih i onih inficiranih virulentnim BK, mada se smatra da je

tuberkulinska reaktivnost nešto niža u BCG-iranih. Ima mišljenja da u održavanju tuberkulinske alergije superinfekcija bacilima tuberkuloze ima značajnu ulogu. Iz ovog razloga izvestan epidemiološki značaj pridaje se tuberkulinskim reakcijama preko 20 mm, sa idejom da su to osobe sa "većim rizikom" obolevanja od tuberkuloze (Glassroth 1980). Nema objektivne osnove za tretiranje jako pozitivne tuberkulinske probe kod klinički nejasnih intratorakalnih patoloških stanja (greške ove vrste najčešće se prave kod pleuralnih izliva neutvrđene etiologije) (Radosavljević G. 1984. g).

Kod inficiranih osoba najčešće dobijamo vrednosti koje su veće od 10 mm. Kod tuberkuloznih bolesnika u momentu dijagnostikovanja bolesti mogu se naći i negativne reakcije (po nekim autorima i do 25%). Broj nereaktora češći je kod teških formi tuberkuloze (posebno kod kavitarne ftize). Uzrok tome je verovatno veća iscrpljenost imunog sistema organizma. Smanjenje broja T limfocita i povećan broj mononukleara koji produkuju supresorske citokine (tj, slab celularni imuni odgovor) najčešće su odgovorni za pojavu kožne anergije. Ima autora koji smatraju da se kod velikog broja bolesnika sa aktivnom tuberkulozom mogu dobiti lažno negativni rezultati TKT i da su oni posledica nepravilnog izvođenja testa.

Kod aktivne tuberkuloze intenzitet kožne reakcije ne odražava ni težinu, ni proširenost specifičnog procesa. Nema razlike u kliničkom toku između aktivnih tuberkuloza PPD pozitivnih i PPD negativnih (Kent 1967. g).

U ispitivanjima tuberkulinske reaktivnosti kod 460 novoprimljenih tuberkuloznih bolesnika; negativnih i minimalno reaktivnih tuberkulinskih reakcija ima čak 15% i to više kod jako proširenih oblika, dok burnijih i jače pozitivnih (preko 20 mm) bilo je svega 4% (Radosavljević G. 1984.).

Nereaktivnost na tuberkulin u toku dužeg vremenskog perioda je retka pojava, dok je češća tranzitorna areaktivnost. Postoje i osobe (1-2%) koje i posle više uzastopnih BCG vakcinacija ne mogu da razviju tuberkulinsku osetljivost.

Kod tuberkuloznih PPD negativnih pacijenata, već posle tri meseca nakon primene ATL, sa poboljšanjem opšteg stanja organizma, reakcija se budi, a kod pacijenata koji su bili burni reaktori, tokom lečenja dolazi do stišavanja, ali sa tendencijom da se nakon 12 do 14 meseci od početka lečenja najčešće održava na nivou umerenih ili ređe jakih reaktora (10-19 mm) (Grković 1995.).

Nema dokaza da su vakcinisani bolje zaštićeni ukoliko imaju jače izraženu tuberkulinsku alergiju.

Tuberkulinski test se ranije primenjivao za odabir osoba za imunizaciju BCG vakcinom, jer se revakcinacija sprovodila samo kod PPD negativnih osoba. Postoje različita mišljenja o vrednosti tuberkulinskog testiranja u selekciji za primenu BCG-a. Praksa da se nerevakcinišu osobe koje posle TKT pokazuju perzistentnu alergiju, kao i da se revakcinišu tuberkulin negativne osobe nema čvrstu naučnu osnovu. Mnoga istraživanja sprovedena u svetu ukazuju na nisku senzitivnost i specifičnost tuberkulinskog testa. Zato je Komitet eksperata Svetske zdravstvene organizacije (SZO) 1995. godine podržao prekid sprovođenja tuberkulinskog testiranja tamo gde je ono vršeno u cilju donošenja odluke o BCG revakcinaciji. Na osnovu preporuka SZO, trenda gašenja tuberkulinske osetljivosti i prevalencije infekcije tuberkulozom u našoj zemlji (Popovac, 1976), sačinjen je 1997. godine novi Pravilnik o sprovođenju BCG vakcinacije na teritoriji SRJ. Prema ovom Pravilniku najboljom se smatra direktna vakcinacija u doba odojčeta i revakcinacija u sedmoj ili desetoj godini života. Smatra se da se revakcinom podstiče imunološki odgovor na moguću infekciju i pretpostavlja da jedna revakcina u desetoj godini života možda može imati uticaja na smanjenje obolevanja od tuberkuloze u adolescentnom periodu. Treba ipak spomenuti da nijedan naučni rezultat nije potvrdio korisnost revakcinacije. Zato SZO ne preporučuje revakcinacije kod osoba koje su vakcinisane BCG-om i stav je SZO da multiple revakcinacije nisu nikada indikovane.

Tuberkulinski test ranije se koristio za procenu uspeha vakcinacije, tj. za ocenu zaštite postignute BCG vakcinom, dok se danas za procenu koristi veličina i izgled postvakcinalne lezije - ožiljka. Naime, utvrđeno je da je pozitivna tuberkulinska reakcija samo merilo stepena alergije, a ne merilo imuniteta.

Poslednjih godina postoje različita, često kontraverzna mišljenja o značaju BCG vakcinacije u prevenciji tuberkuloze. Efikasnost varira od regiona do regiona (i kreće se od 0-80 %), ali je u svim regionima najefikasnija kada se daje novorođenčadi. Loša zaštita posle BCG vakcine može nastati pri davanju siromašne vakcine, nekorektnog unosa, lošeg nutricionog statusa organizma, zbog uticaja genetskih faktora, postojanja prethodne infekcije mikobakterijama. Izlaganjem mikobakterijama životne sredine imunitet na mikobakterijsku bolest može se ograničiti tako da potom primenjena BCG vakcina ne može bitno da poveća nivo zaštite. Istraživanja u Evropi nisu pokazala značajnije infekcije ljudi atipičnim mikobakterijama.

Zaštitni efekat BCG-a zavisi od celularnih i humoralnih mehanizama organizma kome je aplikovan, kao i od epidemiološkog stanja tuberkuloze. Tamo gde ima tuberkuloze, BCG je preventivna mera. U visokorazvijenim zemljama, sa niskim indeksom infekcije BCG vakcinacija je bez većeg učinka i nije obavezna. U borbi protiv tuberkuloze BCG vakcina ima relativno manji uticaj nego rano otkrivanje i lečenje izvora zaraze. Zato treba pronaći novu, efikasniju vakcinu protiv tuberkuloze. Dok se to ne dogodi, BCG vakcina je u većem delu sveta jeftin, efikasan metod obezbeđivanja individualne zaštite od tuberkuloze.

DEJSTVO BCG VAKCINE

Posle primene BCG vakcine, bacili (živi, atenuisani soj *Mycobacterium bovis*) bivaju fagocitovani od stane makrofaga, a potom prerađeni i prezentovani u sklopu sa antigenima MHC II klase, CD4+ T limfociti. Pored toga, MA oslobađaju mnogobrojne citokine, među kojima i IL-12 kojim deluju na T Ly. Aktivirane T "helper" ćelije luče limfokine kojima aktiviraju makrofage, citotoksične i supresorske limfocite, te uslovljavaju nastanak memorijskih ćelija (dugoživeći, recirkulišući limfociti). Imuni odgovor je identičan onom koji se odvija u organizmu pri prvom kontaktu sa *Mycobacterium tuberculosis*. Na ovaj način organizam je pripremljen za ponovni kontakt kako sa BCG (*Mycobacterium bovis*), tako i sa virulentnim *Mycobacterium tuberculosis*. Antigenska građa ove dve bakterije nije identična, ali postoje mnogobrojni zajednički antigeni, te i ukrštena senzibilnost. Odgovor organizma pri ponovnom kontaktu ide po tipu sekundarnog imunog odgovora, pri kome *Mycobacterium tuberculosis* biva lokalizovan i zadržan na mestu ulaska, te izostaje generalizacija. Ako su vakcinisani i oboleli od tuberkuloze, oblici bolesti su lakši. Efikasnost je najbolja u smanjivanju morbiditeta od tuberkuloznog meningitisa i milijarne tuberkuloze u ranijim godinama života. BCG vakcina može povećati imunitet prema kasnijoj tuberkuloznoj infekciji i inhibirati širenje infekcije.

Kod nas BCG vakcina spada u red obaveznih protivepidemijskih mera u zaštiti od tuberkuloze. Dokumentacija o sprovedenoj vakcinaciji i revakcinaciji upisuje se na BCG kartonu ili zdravstvenom kartonu deteta u rubrici "imunizacije". Izveštaji o sprovedenoj imunizaciji dostavljaju se nadležnom Zavodu ili Dispanzeru za plućne bolesti.

Prema preporuci SZO u zemljama gde postoji visoka incidenca i prevalenca tuberkuloze, obavezna je BCG vakcinacija i treba je davati deci

uskoro posle rođenja, ako je moguće, ili tokom prve godine života. Vakcinacija dece rođene u porodilištu vrši se na dan otpuštanja iz bolnice, a dece rođene van porodilišta do navršeneog drugog meseca života. Deca koja nisu vakcinisana u ovom periodu moraju se vakcinisati u prvoj godini života. Deci starosti do 12 meseci aplikuje se 0,05 ml suspenzije BCG vakcine u levi deltoidni mišić (na spoju gornje i srednje trećine i spoju spoljne i zadnje strane leve nadlaktice). Starijoj deci aplikuje se doza od 0,1 ml vakcine. Dokaz da je vakcinacija uspela predstavlja prisustvo vakcinalnog ožiljka. Kontrola prisustva ožiljka vrši se od 3 do 6 meseci nakon vakcinacije. Deca (lica) koja nemaju vakcinalni ožiljak moraju se ponovo vakcinisati. Ako dete nije uspešno vakcinisano, posle prve do 10. godine života (nema BCG ožiljak), mora se vakcinisati, i to samo ako je tuberkulin negativno ili tuberkulin slabo pozitivno (infiltrat do 10 mm). Obavezna imunizacija BCG vakcinom sprovodi se i kod lica do navršene 25. godine života koja nemaju ožiljak od BCG vakcinacije, a na tuberkulin reaguju negativno ili slabo pozitivno (od 6 do 10 mm), a koja počinju rad u zdravstvenoj organizaciji koja se bavi dijagnostikom i lečenjem tuberkuloze ili u porodilištima i dečjim predškolskim i školskim ustanovama, kao i lica koja žive u zajedničkom domaćinstvu sa obolelim od tuberkuloze.

Minimalan je rizik od davanja BCG vakcine osobama sa pozitivnom tuberkulinskom probom. Vakcinacija tuberkulin pozitivnih osoba može izazvati ubrzane opšte i lokalne reakcije, koje se skoro uvek zadovoljavajuće saniraju. Direktna vakcinacija bez prethodnog tuberkulinskog testiranja primenjuje se u zemljama u razvoju zbog sledećih prednosti:

- nepotrebno je prethodno meriti temperaturu,
- smanjuju se troškovi za 50%,
- ne gube se lica koja se ne odazovu na očitavanje testa.

U razvijenim zemljama obično se sprovodi prethodno tuberkulinsko testiranje i vakcinišu se samo oni koji nemaju pozitivnu reakciju.

Revakcinacija se kod nas sprovodi u desetoj godini života, kod dece koja su prethodno uspešno vakcinisana (prisutan BCG ožiljak 3 mm ili više). Revakcinacija se kao i primovakcinacija izvodi direktno, bez prethodnog tuberkulinskog testiranja, ubrizgavanjem 0,1 ml sveže rastvorene suspenzije BCG vakcine, intradermalno, u predeo levog deltoidnog mišića na udaljenosti od najmanje 2 cm od prethodnog BCG ožiljka. Dokaz da je revakcina uspela predstavlja prisustvo vakcinalnog ožiljka (minimalna veličina 3 mm). Kontrola vakcinalnog ožiljka vrši se nakon 3-6 meseci nakon primene BCG-a.

U prethodnom broju časopisa "Pneumon" objavljeni su rezultati ispitivanja učestalosti hipersenzitivnih reakcija kod 763 deteta iz 30 osnovnih škola sa teritorije Novog Sada, koja prethodno nisu PPD testirana. Poređenjem učestalosti pojave lokalnih i regionalnih postvakcinalnih reakcija utvrđeno je da se lokalne postvakcinalne promene u vidu eritema, edema, indurata, pustule i kruste javljaju podjednako često kod ispitivane i kontrolne grupe (grupa sa prethodnom PPD probom) dece, dok je uvećanje vratnih limfnih žlezda učestalije kod dece kontrolne grupe, kako nakon 30 dana, tako i nakon 6 meseci od primene BCG revakcine. Na osnovu utvrđenih rezultata, zaključeno je da je pojava neželjenih postvakcinalnih reakcija kod dece koja nisu prethodno tuberkulinski testirana zanemarljiva što opravdava primenu novog načina revakcinisanja.

LITERATURA

1. Davies PDO. Clinical tuberculosis. Chapman and Hall, Liverpoole, 1994.
2. Kašiković Lečić S. BCG vakcinacija u svetu i kod nas. Tuberkuloza u praksi 1997;75-84.
3. Program obaveznih imunizacija stanovništva protiv određenih zaraznih bolesti na teritoriji SRJ za 1997. godinu
4. Đurić O. Tuberkuloza. Savremena administracija. Beograd. 1996.
5. Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in Children and young adults on tuberculosis.
6. Glassroth J, Robins D, Snider. Tuberculosis in the 1980. New Engl J Med 1980;302,1441-57.
7. Radosavljević G. Sadašnji klinički značaj tuberkulinskog testa u odraslih osoba. Plućne bolesti 1984;36:80-3.
8. Popovac D. Bolesti pluća. Data status. Beograd. 1999.



RUTINSKE POTEŠKOĆE U LEČENJU TUBERKULOZE

Darinka Kukavica

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Davne 1800. godine lečenje tuberkuloze svodilo se na izolaciju bolesnika u sanatorijume gde se primenjivala adekvatna ishrana i odmor. Waksmanovim otkrićem streptomycina započinje era antituberkulotika, koji su danas baza lečenja ove bolesti. Međutim, svaka primena medikamenata može da predstavlja i potencijalnu opasnost od pojave njihovih toksičnih efekata, uključujući i smrtni ishod. Danas se za lečenje tuberkuloze koristi kratkotrajni šestomesečni režim koji je predložila Svetska zdravstvena organizacija, a koji je efikasan u lečenju plućne i skoro svih oblika vanplućne tuberkuloze. Dosadašnje iskustvo pokazuje da se dugotrajnim lečenjem kod najvećeg broja obolelih povećao rizik pojave neželjenih efekata, pre svega hepatotoksičnost. Cilj rada je da prikazemo praktične poteškoće na koje nailazimo prilikom hospitalnog lečenja tuberkuloze, a to su poremećaji funkcije jetre, alergijske manifestacije i hematološki poremećaji.

Ključne reči: tuberkuloza, hepatotoksičnost, alergija, hematološki poremećaji

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 63 - 66

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

UVOD

Tuberkuloza je bolest koja ima korene u najdaljoj poznatoj prošlosti čovečanstva, kroz vekove je različito nazivana i danas predstavlja aktuelan zdravstveni problem (1). U varijabilnim kliničkim formama, ponekad galopirajuća, odnosi svoje žrtve, povremeno ostaje pritajena decenijama omogućavajući da ti bolesnici budu stalni izvori infekcije. Svetska zdravstvena organizacija je 1993. godine tuberkulozu proglasila opštom opasnošću i globalnim zdravstvenim problemom (2). Najvažniji razlozi za pogoršanje epidemiološke situacije su: porast populacije u svetu, promena starosne strukture stanovništva i HIV pandemija (3). Kao razlozi izmene incidence oboljenja ne mogu se zanemariti i pogoršani socijalno-ekonomski uslovi, koji se ogledaju u opštem padu standarda i zdravlja populacije. SZO je 1996. godine donela smernice za nacionalne programe, koje imaju za cilj adekvatnu kontrolu

tuberkuloze sanirajući izvor infekcije i aktivirajući protivepidemijske mere (9).

ANTITUBERKULOTICI I NJIHOVI NUSEFEKTI

Od 1944. godine Waksmanovim otkrićem streptomycina započinje era antituberkulotika koji i danas čine osnovu lečenja. Hemioterapija se bazira na primeni antituberkulotika prvog reda (Izoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol i Streptomycin) dok su ostali drugog reda, tj. pomoćni i daju se kada se javi rezistencija bakterija ili intolerantnost organizma na prve. Principi lečenja su:

- sprovođenje hemioterapije kombinacijom antituberkulotika u punoj pojedinačnoj terapijskoj dozi;

- inicijalna, udarna faza traje dva meseca i sprovodi se kombinacijom najdelotvornijih lekova, po mogućnosti u bolnici;

- u nastavku se primenjuje vanbolničko lečenje do šest ili devet meseci, uz stalne kontrole u

nadležnim dispanzerima za plućne bolesti (5,6,7,8).

Kada počnemo sa primenom medikamenata (jednog, ili više njih istovremeno) uvek postoji opasnost od njihovih toksičnih efekata. Toksična reakcija je karakteristična za svaki lek, ona je uslovljena njegovim farmakodinamskim i toksičnim osobinama i nastupa kada se isti aplikuje u toksičnim dozama. Međutim, kada toksični efekti nastupe prilikom primene terapijskih doza leka moramo otkriti razloge takvog odgovora organizma, kao i način njihovog sprečavanja. U tabeli su navedeni najvažniji nuzefekti antituberkulotika prve linije i njihove doze (19).

javlja 2 do 3 sata posle otpočinjanja terapije, ozbiljnog konjuktivitisa i hronične akniformne reakcije po koži lica i tela. Takođe nisu retki astmatiformni sindromi. Trobmocitopenična purpura predstavlja apsolutnu indikaciju za prekid terapije, kao i akutna hemolitična anemija.

S druge strane, smatra se da je Izonijazid najčešće odgovoran za oštećenje jetre pri kombinovanoj antituberkulotskoj terapiji. Toksični hepatitis se javlja po nekima do 2% slučajeva, dok je po drugima taj procenat viši (11,12,14,15,16). Izonijazid prolazi komplikovan metabolički put: delimično se pretvara u acetilizonijazid koji prelazi u izonikotinsku kiselinu i acetilhidrazin. Acetilhidrazin može biti metabolisan u toksični metabolit pomoću citohtoma P-450 (što se pojačava dodavanjem RFD u terapiju koji ga

Tabela 1. Doze i najčešći nuzefekti antituberkulotika prvog reda

DOZE				
LEK	ODRASLI	DECA	INTERMITENTNO	NAJČEŠĆI NUZEFEKTI
Isoniazid (INH)	300 mg (5 mg/kg) 12 mg/kg kod milijske	10 mg/kg	15 mg/kg	Hipersenzitivnost Hepatitis Periferna neuropatija
Rifampicin (RFD)	<50 kg – 45 omg >50 kg – 600 mg	10-12 mg/kg	600-900 mg 600-900 mg	Gastro-intestinalni Hipersenzitivnost Hepatitis Indukcija jetrenih enzima Toksičnost intermitentne th.
Ethambutol (EMB)	25 mg/kg dva meseca zatim 15 mg/kg		3 x nedeljno 30mg/kg 2xnedeljno po 45 mg/kg	Retrobulbarni neuritis
Pyrazinamid (PZA)	<50 kg – 1,5 g >50 kg – 2,0 g >75 kg – 2,5 g	40 mg/kg max. 2 g	<50 kg – 3x nedeljno 2,0 g <50 kg – 3x nedeljno 3 g >50 kg – 3x nedeljno 2,5 g >50 kg – 3x nedeljno 3,5 g	Atralgia Hepatitis
Streptomycin (SM)	<30 kg – 750 mg < 30 kg – 1 g	20 mg/kg	1 g maksimalno 1 g	Ototoksičnost

Najvažniji toksični efekti antituberkulotika su: medikamentozni hepatitis, periferne neuropatije, artralgijske, retrobulbarni neuritis, te ototoksičnost usled primene SM. Takođe se ne mogu zanemariti različite alergijske manifestacije i hematološki poremećaji. Najčešći je hepatotoksični efekat antituberkulotika koji se koriste u inicijalnoj fazi lečenja.

Rifampicin u terapijskim dozama može izazvati tranzitorno povećanje jetrenih enzima čak i u 40% pacijenata. Međutim, ozbiljnija povećanja se javljaju u 4% slučajeva, s tim da se medikamentozni hepatitis javlja u 1% bolesnika (10,11,12,13). Fatalni fulminantni hepatitis koji vodi smrtnom ishodu najčešće se javlja kada se Izonijazid kombinuje sa Rifampicinom u prve dve nedelje terapije. Ovakav toksičan efekat nastao je usled akceleracije toksičnih metabolita Izonijazida u sprezi sa stimulacijom citohrom P-450 mikrosomalnih sistema od strane Rifampicina. Alergijske reakcije su u vidu osipa po koži koji se

indukuje). Uloga brzine acetilacije u razvoj hepatotoksičnosti Izonijazida još uvek je sporna jer se kliničkim studijama nije dokazala veća hepatotoksičnost kod onih koji brže acetiliraju. Monitorisanje jetrenih enzima treba da bude frekventnije kod pacijenata koji imaju rizikofaktore za nastanak medikamentoznog hepatitisa. Smatra se da je incidenca oštećenja jetre antituberkuloticima signifikantno veća kod pacijenata iznad 35 godina starosti, alkoholičara i onih koji u svojoj prethodnoj anamnezi imaju ozbiljna oštećenja jetre i bilijarnog trakta. Zbog toga je neophodno pre započinjanja antituberkulozne terapije upoznati klinički i biohemijski profil svih bolesnika, a naročito onih koji su skloni hepatotoksičnom efektu ovih lekova (18).

Hepatocelularno oštećenje koje nastaje kao posledica fulminantnog hepatitisa po svojoj histološkoj slici veoma se teško razlučuje od oštećenja uzrokovanog virusnim hepatitisom. Zbog toga je najbolja terapija prekid unošenja lekova, a

u slučaju napredovanja bolesti i posle prekida terapije indikovana je transplantacija jetre.

Drugi nusfekti primene Isoniazida su hemolitička anemija i to kod pacijenata koji imaju deficit glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, hipersenzitivna reakcija, periferna neuropatija i agranulocitoza.

Smatra se da primena Pyrazinamida u 15% pacijenata posle dva meseca terapije može dovesti do jetrene disfunkcije, s tim da samo 2-3% pacijenata ima i klinički izražen hepatitis. To su potvrdila skorašnja ponovljena istraživanja koja pokazuju da u trenutno prihvaćenim dozama postoji još niži nivo hepatotoksičnosti, faktički samo 1% (11,17). Drugi nusfekti jesu artralgijska kao posledica smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline od strane bubrega i sideroblastična anemija (19).

Ethambutol može izazvati retrobulbarni neuritis, a ototoksičnost je najvažniji nusfekt izazvan Streptomycinom.

TERAPIJSKI PRISTUP PACIJENTIMA SA ISPOLJENIM NUZEFEKTIMA

Imajući u vidu potencijalnu hepatotoksičnost antituberkulotika prvog reda (INH RFD, PZA) neophodno je neprekidno praćenje parametara jetrene funkcije uključujući i uzimanje biohemijskih profila pre otpočinjanja terapije. Pored toga potrebno je, po mogućnosti, uraditi i ultrazvuk gornjeg abdomena. U slučaju da se jave poremećaji valja se pridržavati sledećih principa:

Samo porast transaminaza kontrolisati ih jedamput nedeljno. U slučaju povećanja istih tri puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti isključiti INH. Po normalizaciji transaminaza u terapiju ponovo uvesti INH;

- u slučaju da samo bilirubini rastu iz terapije se isključuje RFD (značajan je dvostruki porast u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti). Nakon normalizacije vrednosti lek se ponovo uvodi u terapiju. Međutim, ukoliko se bilirubini ne vrata u normalne granice i posle dvonedeljnog prekida terapije RFD isključujemo za stalno;

- ukoliko se i bilirubin u transaminaze povećavaju dvostruko iz terapije se isključuju INH i RFD;

- ako se jave klinički simptomi jetrogenog hepatitisa iz terapije se isključuju sva tri leka. Kasnije se oprezno ponovo uvode, najpre intermitentno, na drugi dan. Nekada se iz terapije isključuje i Isonijazid i dalja terapija se sprovodi sa RFD, MB, SM i kinolonima u smanjenim dozama.

Alergijske manifestacije najčešće su posledica primene inkrimisanih antituberkulotika, mada mogu biti uzrokovane i primenom bilo kog

medikamenta uključujući i piridoksin. Zbog toga se prilikom uključivanja antituberkulotika vodi računa da se piridoksin uključi drugi dan. Ako se jave bilo koje alergijske manifestacije neophodno je obustaviti sve lekove i bolesnika hospitalizovati. U bolnici je indikovano strogo mirovanje uz visoke doze kortikosteroida i antihistaminika. Kada se reakcija smiri neophodno je utvrditi koji ju je lek izazvao. To se postiže davanjem malih doza jednog po jednog leka uz postepeno povećanje do pune doze. Isonijazid i Rifadin uz male izuzetke jedini su antituberkulotici kod kojih se sprovodi desenzibilizacija.

Desenzibilizacija kod Isonijazida počinje prvog dana sa 25 mg da bi se puna doza od 300 mg dala petog dana uz postepeno povećanje doze. U slučaju postojanja alergijske reakcije vratiti se na prethodnu dozu. Desenzibilizacija kod RFD počinje sa 75 mg, da bi sedmog dana bolesnik primio punu dozu od 600 mg. Ukoliko se jave ozbiljnije alergijske reakcije kao što su šok, hemolitička anemija, bubrežna insuficijencija, lek treba obustaviti i nikada ga više ne davati.

Hematološke komplikacije u smislu anemije i agranulocitoze mogu se rešavati supstitucionalnom terapijom. Trombocitopenija koja se može javiti u toku primene RFD rešava se prelaskom na intermitentnu terapiju (na drugi dan) uz kontrolu trombocita. Koncentrat trombocita se daje ako se jave znaci krvarenja (krvni podlivi, epistaksa, hematurija) što se obično javlja ako je nivo trombocita ispod 70.000/ml. U slučaju pancitopenije radi se punkcija kostne srži i obično se dobija hipocelularna srž, tako da je nekada teško razlučiti da li je pancitopenija uzrokovana opštom intoksikacijom organizma u sklopu osnovne bolesti ili toksičnim efektima antituberkulotika. Zbog toga je neophodno privremeno pacijentima uvesti intermitentni režim terapije što može produžiti dužinu lečenja tuberkuloze.

ZAKLJUČAK

Značaj blagovremene dijagnostike nusfekata antituberkulotika je veliki jer možemo adekvatno terapijski reagovati smanjujući na taj način dužinu bolničkog lečenja i smrtnost uzrokovanu bilo osnovnom bolešću, bilo ovim oštećenjima.

LITERATURA

1. Tabori Đ. Kratak pregled istorijata tuberkuloze. Saopštenja 1987; 25 (1-2): 95-97.
2. Pavlović S. Tuberkuloza aktuelni zdravstveni problem. Pneumon 1995, 33 (3-4): 69-70
3. WHO. Tuberculosis, Case-Finding and Chemotherapy, Questions and Answers. In: Toman K (Edt), WHO-Geneve 1997.

4. Lovodić-Sivčev B, Vukelić A. Nalaženje mikobakterija u bolesničkom materijalu (uporedjivanje rezultata pregleda prva tri meseca 1987. god. i odgovarajućeg perioda 1992. god.) Saopštenje 1992; 30 (3-4) 157-162
5. Dangubić V, Vranešević M, Plavec G, Bulatović V. Rani rezultati šestomesečnog režima lečenja plućne tuberkuloze. Vojno sanit, pregled 1988, 45 (2): 109-113
6. Mehić B, Žutić H. Današnji stavovi o hemoterapiji tuberkuloze odraslih. Med. arh. 1987; 41 (6): 339-345.
7. Teodisevski D. Savremeni pregledi za lekuvanje na belodrobnata tuberkuloza vo detstvoto. Maked med preg 1989; 43 (3-4): 77-79
8. Fortić B. Hemoterapija tuberkuloze-novi aspekti u kliničkoj praksi. In: 18. kongres pneumoftiziologa Jugoslavije. Novi Sad: Savez lekarskih društava Jugoslavije, Udruženje pneumoftiziologa, 1987; 19-24
9. WHO. Lečenje tuberkuloze. Smernice za nacionalne programe, beograd 1996.
10. Westphal F, Jebrak G, Pessayre D, Fournier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments. rationale for monitoring liver status. Drug-saf 1996; 15 (6) 394-405
11. Durand F, Jebrak g, Pessayre D, Fournier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of antitubercular treatmens. rationale for monitoring liver status. Drug-saf 1996; 15(6) 294-405
12. Decocq G, Compagnon M, Andrejak M, Guedi B, Doutrelot C. Adverce effects related to the use antitubercular drugs in psychiatric centers: retrospective study at the Philippe Pinel CH in Amiens 1994. Therapie 1996; 51 (5): 543-549.
13. Chan CH, or KK, Cheung W, Woo J. Adverse drug reactions and outcom of eldery patients on antituberculosis shemotherapy with and without rifampicin. J. Med 1995; 26 (1-2): 43-52.
14. Fattunger K, Braunschweig S, Reichen J, Meier-Abt PJ, Krahenbuhl s. Liver injury undetr tuberculostatic treatment. Schwei y rundsch med prax 1997; 86 (15): 626-629.
15. Altman C, Biour M, Grange JD. hepatic toxicity of antitubercular agents. Role of diferent drugs. 199 casee. Presse Med 1993; 22(26): 1212-1216
16. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespies SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and resommendations in management (see cemments). Eur respir J 1995; 8(8): 1384-1388.
17. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risc Factors for side-effects of isoniayid, rifampin and pyrayinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1996; 9 (10): 2026-2030.
18. Singh J, Garg PK, Tandon RK. hepatotoxicity due to antituberculosis, therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. J Clin Gastroenterol 1996; 22(3): 211-214.
19. Crofton SJ, Douglas A. Respiratory Discases fourth adition, Oxford, Blackwel Scientitic Publication, 1989, p.p. 423-435.



SAVREMENO LEČENJE TUBERKULOZE PLUĆA U DISPANZERSKIM USLOVIMA

*Zita Major-Zoričić, Zora Pavlović-Popović, Marta Cvetković,
Nada Aranicki, Martin Krivokapić, Vesna Pupavac, Zoran Marković

*Dispanzer za plućne bolesti, Novi Sad

SAŽETAK

Morbiditet i mortalitet od tuberkuloze pluća pokazuje tendenciju porasta tokom poslednje dekade XX veka u centralnoj i istočnoj Evropi. Slična je epideomiološka situacija i u našoj zemlji. Pogoršanjem socio-ekonomskih uslova u zemlji, padom životnog standarda, značajnom migracijom stanovništva prati se postepen, ali ubedljiv porast učešća tuberkuloze u opštoj plućnoj patologiji. Rano otkrivanje, dijagnostika i terapija, uz upotrebu odgovarajućih lekova, u odgovarajućoj kombinaciji, dovoljno dugo i kontinuirano postaje ponovo jedna od najznačajnijih delatnosti svakog Dispanzera za plućne bolesti.

Ključne reči: tuberkuloza pluća, dispanzer

Pneumon, 2000; 38 (1-2):67 -69

Doc. dr Zita Major-Zoričić, Dispanzer za plućne bolesti, 21000 Novi Sad

UVOD

Ambulantno lečenje tuberkuloznih bolesnika u Dispanzerima za plućne bolesti još je od vremena njihovog osnivanja činilo osnovnu delatnost ovih ustanova, te su se one ranije zbog toga zvale Antituberkuloznim dispanzerima. Vremenom dolazi do porasta incidence ostalih plućnih bolesti, dok incidenca i prevalenca tuberkuloze pada, te ona prestaje da bude vodeća plućna patologija. Ipak se lečenju tuberkuloze poklanja velika pažnja, naročito u poslednjoj deceniji, kada se zbog pogoršanja socijalno-ekonomske situacije i migracije stanovništva unutar bivše Jugoslavije, tuberkuloza ponovo pokazuje tendenciju porasta i postepeno, ali sigurno vraća svoje ranije pozicije u plućnoj patologiji. Tako je u toku 1999. godine na teritoriji Dispanzera za plućne bolesti Novi Sad registrovano **646 novoprijavljenih nespecifičnih oboljenja pluća**, dok je broj **novootkrivenih tuberkuloza pluća 63, recidiva plućne TBC 2**, što čini 9,01% od ukupnog broja novootkrivenih bolesti pluća. Procentualno učešće pojedinačnih novootkrivenih plućnih bolesti u ukupnom broju

novootkrivenih plućnih bolesti u Dispanzeru za plućne bolesti Novi Sad za 1999. godinu je:

- akutna oboljenja 362 (50,98 %),
- primarni Ca bronha i pluća 118 (16,61 %),
- hronični obstruktivni bronhitis 81 (11,40 %),
- astma 73 (10,28 %),
- novotkrivena i recidivi tbc plućna 65 (9,01%),
- Ostale mal. endotor. bol. 7 (0,98 %),
- bronhiektazije 3 (0,42 %),
- sarkoidoza 2 bolesnika (0,28 %).

REZULTATI

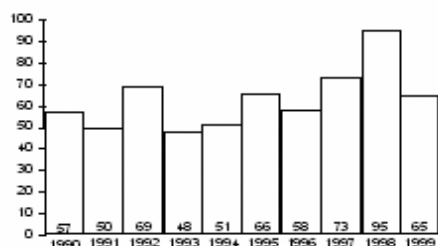
Prema evidenciji Dispanzera za plućne bolesti Novi Sad, završno sa 31.12.1999. ukupan broj aktivnih tuberkuloznih bolesnika. je 277 (101,46_{0/0000}), od toga 248 (90,84_{0/0000}) bolesnika sa aktivnom plućnom TBC, i 29 (10,62_{0/0000}) sa aktivnom vanplućnom tuberkulozom.

Ukupno je 72 bolesnika upisano u toku 1999. god. u aktivnu kartoteku Dispanzera za plućne bolesti Novi Sad. Od toga je:

- 69 (25,3_{0/0000}) novootkrivenih aktivnih TBC bolesnika,
- 63 (23,0_{0/0000}) novootkrivenih bolesnika sa aktivnom tbc pluća ,
- 6 (8,68_{0/0000}) novootkrivenih bolesnika sa aktivnom vanplućnom TBC (3 osteoartikularne, 2 limfoglandularne i 2 urogenitalne tuberkuloze),.
- 3 (1,09_{0/0000}) recidiva tuberkuloze,
- 2 (0,73_{0/0000}) recidiva plućne TBC,
- 1 (0,37_{0/0000}) recidiv vanplućne TBC.

Na grafikonu 1. prikazano je kretanje broja novootkrivene plućne tuberkuloze na teritoriji Dispanzera za plućne bolesti Novi Sad u proteklih 10 godina.

NOVOOTKRIVENA PLUĆNA TBC NA TERITORIJI DISPANZERA ZA PLUĆNE BOLESTI U NOVOM SADU OD 1990-1999.



Grafikon 1.

U toku 1999. god među nootkrivenim bolesnicima sa plućnom TBC na teritoriji Dispanzera za plućne bolesti Novi Sad više je muškaraca (n=40), nego žena (n=25). Najviše novootkrivenih TBC pluća u istom periodu bilo je među radno aktivnim stanovništvom (između 25 i 55 god.) i starijim od 65 god. Na tabeli 1. dat je prikaz novootkrivenih tuberkuloznih bolesnika prema životnoj dobi.

Tabela 1

STAROST	n
15 - 24	3
25 - 35	18
35 - 45	16
45 - 55	12
55 - 65	4
65 - 70	12

Među nootkrivenim bolesnicima sa TBC pluća najviše je radnika i penzionera, svega troje je

registrovano sa statusom izbeglice. Na tabeli 2 prikazana je distribucija obolelih prema zanimanju.

Tabela 2

ZANIMANJE	n
radnik	33
penzioner	14
nezaposlen	7
zeljoradnik	3
izbeglica	3
student	2
domaćica	1
učenik	1
soc.ugrožen	1

Najviše novootkrivenih bolesnika sa TBC pluća u momentu otkrivanja imalo je srednju i veliku raširenost bolesti. Na tabeli 3 je prikazana raširenost plućnih promena u nootkrivenih bolesnika sa TBC pluća .

Tabela 3

RAŠIRENOST	n
mala	10
srednja	36
velika	19

Od 64 novotkrivenih bolesnika sa plućnom TBC, 31 bolesnik imao je kavernoze promene, a 54 je imalo BK pozitivan nalaz sputuma.

U toku 1999. godine, na teritoriji Dispanzera za plućne bolesti Novi Sad, 23 bolesnika ispisano je iz aktivne kartoteke, odnosno 22 su prešla u inaktivni oblik, a jedan je umro.

Tokom 1999. god. 54 bolesnika je lečenje započelo u bolničkim uslovima, a 11 u kućnim.

Bolesnicima koji su lečenje tuberkuloze započeli u ambulantnim uslovima, dijagnoza je uspostavljena bakteriološki (n=6) ili patohistološki (n=5, nakon ambulantno načinjene bronhološke obrade). Kućnom lečenju moglo se pristupiti, pošto promene nisu bile opsežne, a socio-epidemiološki uslovi bili su zadovoljavajući.

Nakon direktne konverzije sputuma, zadovoljavajućeg kliničkog i radiološkog poboljšanja (što se postiže za 4-8 nedelja terapije) bolnički lečeni pacijenti upućuju se u nadležni Dispanzer za plućne bolesti radi nastavka lečenja u ambulantnim uslovima narednih 5-8 meseci. Tu se bolesnicima otvara karton aktivnog tuberkuloznog bolesnika, u koji se beleže svi relevantni podaci vezani za način otkrivanja bolesti i uspostavljanje dijagnoze, raširesnosti plućnih promena, započetoj terapiji, bakteriološkom nalazu sputuma (direktom baciloskopijom i kulturom), toku bolesti kao i o

kontaktima. Lečenje se zatim nastavlja u ambulantnim uslovima, uz redovne mesečne kontrole hepatalne funkcije i sputuma, a radiološki pregled pluća vrši se dvomesečno. Potrebni lekovi, nabavljeni iz humanitarne pomoći, uručuju se bolesnicima u samom Dispanzeru za period od mesec dana.

Kako se po završetku bolničkog lečenja otpusna pisma, bakteriološki nalazi isteklih kultura na BK i direktne baciloskopije upućuju u nadležni Dispanzer, vrši se promptna distribucija dokumentacije po kartonima, uz kontrolu rezultata. U slučaju da se bolesnik sa novootkrivenom aktivnom TBC pluća nije javio u nadležni Dispanzer, pacijent se prema podacima iz otpusnice u pismenoj formi poziva na kontrolni pregled i nastavak lečenja. Ovaj deo posla predstavlja izvestan problem vezan za nepostojanje patronažne službe, izbeglica i raseljenih lica.

Lečenje aktivne tuberkuloze pod kontrolom Dispanzera za plućne bolesti nastavlja se 6, 9 ili 12 meseci po započinjanju lečenja.

Lečenje u ukupnom trajanju od 6 meseci (2 HRZ i 4 HR) je danas standardna metoda lečenja aktivne, novootkrivene, bakteriološki pozitivne ili negativne plućne ili vanplućne tuberkuloze. Lečenje se započinje sa kombinacijom HRZ i sprovodi se u trajanju od dva meseca, nakon čega se iz terapije isključuje Z, a lečenje se nastavlja u toj kombinaciji još 4 meseca, ako je tok bolesti zadovoljavajući.

U ukupnom trajanju od 9 meseci (2 HRE/S/ i 7 HR) se leče bolesnici kod kojih iz bilo kog razloga u inicijalnoj kombinaciji nema Z, kada je kontraindikovano E, tada se u inicijalnoj terapiji, koja se sprovodi 2 meseca, pored HRE nalazi S, a zatim se lečenje nastavlja još 7 meseci sa kombinacijom HR. Devetomesečna terapija se sprovodi i u slučaju recidiva ili masivne multikavernozne tuberkuloze, s tim, što inicijalna kombinacija podrazumeva primenu najmanje 5 lekova i to HRZSE u trajanju od 2 meseca, zatim se nastavlja sa kombinacijom HRE još 7 meseci.

Lečenje multirezistentne i atipične tuberkuloze vrši se u trajanju od 12 i više meseci.

U nadležnost rada Dispanzera spada i kontrola kontakata sa novootkrivenim tuberkuloznim bolesnicima, koja se redovno sprovodi.

U slučaju pojave komplikacija, pogoršanja ili nezadovoljavajuće regresije promena, bolesnici se upućuju na pregled Komisiji za granulomatozna oboljenja pluća pri Institutu za plućne bolesti u

Sremskoj Kamenici, gde se donosi odluka o daljem lečenju.

Po završetku lečenja bolesnici se još 6 meseci prate (nastavlja se mesečno jednom bakteriološka kontrola sputuma i dvomesečno radiološka kontrola), ako su u tom periodu klinički stabilni, bez radiološke progresije promena i bakteriološki ostaju negativni, prevode se u kartoteku inaktivnih tuberkuloznih bolesnika.

Bolesnici sa inaktivnom tuberkulozom pluća se u prvih 5 godina redovno kontrolišu jednom godišnje, kada se načini radiološki pregled grudnog koša, kao i bakteriološki pregled sputuma na BK. Ako je bolesnik u tom vremenskom periodu klinički stabilan, bez radiološke progresije promena i bakteriološki negativan, kontrole se nadalje vrše samo po potrebi.

Hronični bronhitis se u bolesnika lečenih od TBC pluća javlja u oko 20% slučajeva, dok je pojava bronhiektazija i aspergiloze pluća daleko ređa.

ZAKLJUČAK

Ambulantno lečenje tuberkuloze u Dispanzerima za plućne bolesti je od velikog značaja za uspešan ishod ukupne terapije samim tim što taj ambulantno-kućni deo lečenja čini veći deo, obično 2/3 ukupnog vremena potrebnog za izlečenje. Pored toga, znajući da su osnovni principi lečenja tuberkuloze inicijalna kombinacija od najmanje 3 leka, dovoljno dugo i kontinuirano lečenje jasno je da su za ispunjenje prvog odgovorne sve pulmološke ustanove, dok su drugi i treći princip, nimalo manje značajni od prvog, ipak prevashodno u nadležnosti Dispanzera za plućne bolesti. S obzirom na stalni lagani pad opšteg standarda, porast obolelih sa imunodeficientnim stanjima (u prvom redu AIDS), intenzivne migracije stanovništva, tuberkuloza nikako nije bolest prošlosti i treba je shvatiti veoma ozbiljno.

LITERATURA

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



NOVI POGLEDI NA SARKOIDOZU

Zora Pavlović-Popović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Cilj ovog rada je da se odrede prediktori koji su među brojnim prognostičkim faktorima značajni za preživljavanje obolelih od sarkoidoze i da se utvrdi prognostički indeks u okviru naših bolesnika. Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 200 bolesnika sa pato-histološki verifikovanom sarkoidozom. Među 200 bolesnika sa sarkoidozom bilo je 100 sa intratorakalnim i 100 sa ekstratorakalnim promenama. Za obradu podataka korišćen je statistički softver SPSS, modul LIFE TABLE, univarijantna analiza za po jedan prognostički faktor i Cox-ova regresiona analiza, prema kojoj su izdvojeni prognostički faktori sa statističkim nivoom manjim od 0,05 od kojih je kreiran prognostički indeks. Analizom preživljavanja dobijeno je da intratorakalna sarkoidoza ima značajno bolju prognozu preživljavanja u odnosu na svaku kombinaciju u kojoj je prisutna ekstratorakalna sarkoidoza. Multivarijantnom analizom izdvojeno je 6 prognostičkih faktora (ženski pol, životna dob preko 40 godina, ekstratorakalna lokalizacija sarkoidoze, stadijum /II, III i IV/ pri dijagnostikovanju bolesti, pogoršanje toka bolesti, prisustvo reaktivacije bolesti), čiji je statistički nivo manji od 0,05. Od prognostičkih faktora načinjen je prognostički indeks nazvan ZORA indeks. Rasponi indeksa je od 0 do 6. Prema ovoj distribuciji formirane su tri grupe bolesnika prema prognostičkim faktorima - sa dobrom prognozom (0 i 1), sa srednjom prognozom (2 i 3) i sa lošom prognozom (4, 5 i 6). Ove grupe imaju statistički značajnu razliku u preživljavanju. Ovaj prognostički indeks može se rutinski koristiti kod procene toka sarkoidoze.

Ključne reči: sarkoidoza, preživljavanje, prognoza

Pneumon, 2000; 38 (1-2):71 - 78

Ass. dr sci. med. Zora Pavlović-Popović, Dispanzer za plućne bolesti, 21000 Novi Sad

UVOD

Sarkoidoza je poznata već oko 100 godina. U vreme Jonathana Hutchinsona to je bio dermatološki kuriozitet, ali je postepeno evoluirala u širok diseminovani multisistemski poremećaj koji je zahvatao sve sisteme i tkiva ljudskog organizma u svim delovima sveta. Sarkoidoza je ostala enigma, posebno što se tiče etiologije bolesti (1).

Sarkoidoza je multisistemska bolest nepoznate etiologije, koja uglavnom pogađa odrasle osobe, mlađih i srednjih godina. Ona se najčešće

manifestuje bilateralnom hilarnom limfadenopatijom, plućnom infiltracijom, očnim i kožnim lezijama. Jetra, slezina, limfni čvorovi, pljuvačne žlezde, srce, nervni sistem, mišići, kosti i drugi organi mogu, takođe, biti zahvaćeni. Dijagnoza je postavljena kada se tipičan kliničko-radiološki nalaz upotpuni histološkim nalazom epitelioidnog granuloma bez kazeozne nekroze. Granulom poznatog uzročnika i lokalne sarkoidne reakcije moraju biti isključeni. U imunološkoj slici često postoji snižena reakcija kožne kasne preosetljivosti i pojačan TH-1 imunološki odgovor na mestu aktivnosti oboljenja. Takođe, mogu se pojaviti cirkulišući imuni kompleksi i

hiperaktivnost B ćelija. Tok i prognoza bolesti u vezi su sa načinom početka i proširenosti bolesti. Akutni početak sa nodoznim eritemom ili asimptomatska bilateralna hilarna limfadenopatija obično ukazuju na povoljan tok, dok podmukao početak posebno sa multiplim ekstratorakalnim lezijama, može dovesti do nemilosrdne progresivne fibroze (1,2).

CILJ RADA

Cilj ovog rada, zasnovan je na proučavanju odnosa između bolesnika sa intratorakalnim i ekstratorakalnim oblikom sarkoidoze u periodu od 1970. do 1995. godine u odnosu na momenat dijagnostikovanja oboljenja, jeste da utvrdi i analizira sledeće činjenice:

- određivanje prediktora koji su među brojnim prognostičkim faktorima značajni za preživljavanje od sarkoidoze;
- utvrđivanje prognostičkog indeksa za sarkoidozu u okviru naših bolesnika.

MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

U okviru ovog rada, za obradu je izabrana grupa od 200 bolesnika kod kojih je u periodu od 1970. do 1995. godine, u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, postavljena dijagnoza sarkoidoze. Kod ispitivanih bolesnika izvršeni su kontrolni pregledi i analizirana je dostupna dokumentacija u koju je beležen tok oboljenja, a podrazumevali su detaljnu anamnezu i fizikalni pregled bolesnika, radiogram pluća i srca, pregled plućne funkcije, u pojedinim slučajevima su rađene dodatne analize (nivo angiotenzin konvertirajućih enzima u serumu, elektrokardiogram, tuberkulinska kožna proba - Montoux-ov test).

Izabrano je 100 bolesnika sa intratorakalnom lokalizacijom sarkoidoze kao i 100 bolesnika sa ekstratorakalnom lokalizacijom sarkoidoze.

Analiziran je tok sarkoidoze u onih osoba u kojih su se prvo pojavile ekstratorakalne lezije, a zatim intratorakalne, takođe kod onih kod kojih su tokom čitavog toka bolesti intratorakalne lezije bile nevidljive a postojale su ekstratorakalne lezije, kao i one kod kojih su pri otkrivanju bolesti postojale istovremeno i intratorakalne i ekstratorakalne lezije. Četvrtu grupu čine postojeće intratorakalne lezije a u toku bolesti su se pojavile i ekstratorakalne lezije.

S obzirom na dugotrajan tok bolesti kod oba tipa lokalizacije korišćena su dva metodološka postupka:

1. Retrospektivna obrada bolesničkog materijala. Kod određenog broja obolelih od intratorakalne i ekstratorakalne sarkoidoze je na

osnovu medicinske dokumentacije (od perioda prve dijagnoze i nalaza pri kontrolnim pregledima) stvoren uvid o dosadašnjem toku bolesti;

2. Prospektivna obrada bolesničkog materijala obuhvata dalje praćenje stanja bolesti kod registrovanih bolesnika, svih kliničkih manifestacija uz potrebne laboratorijske pretrage i druge metode kontrole. Kontrolnim pregledom u toku dve godine utvrđeno je sadašnje stanje bolesnika i upoređeno sa dotadašnjim tokom bolesti.

Uporednom analizom prethodnog stanja sa nalazom pri kontrolnim pregledima utvrđena je evolucija bolesti, uticaj terapije, odnos intratorakalnih i ekstratorakalnih promena i postavljena merila prognoze za ekstratorakalne lokalizacije.

Za statističku obradu podataka po metodi aktuarialne analize korišćen je modul LIFE TABLE (3,4). Na osnovu analize 200 bolesnika dobijena je sveukupna kriva preživljavanja. Nakon ove analize urađena je univarijantna analiza preživljavanja sa po jednim prognostičkim faktorom (pol, starost, početna klinička slika itd.) kao prediktorima ishoda na kraju perioda praćenja. Vrednosti prognostičkih faktora, koji dele celu grupu bolesnika u podgrupe, određeni su na osnovu kliničkog iskustva i podataka iz literature (5). Na ovaj način analizirani su svi pojedinačni prognostički faktori, a mera statističke razlike preživljavanja određena je Wilcoxon-Gehanovom metodom. Koristeći program Harvard Graphics prikazane su krive preživljavanja (6).

Univarijantnom metodom utvrđena je individualna statistička značajnost pojedinih prognostičkih faktora, tj. ispitan je uticaj pojedinih faktora na prognozu bez razmatranja uloge drugih faktora. Ispitivana je potencijalna prognostička vrednost pojedinih faktora u odnosu na preživljavanje, broj reaktivacija bolesti, stadijum bolesti, itd. Na istom grafikonu se prikazuju dve ili više krivih, koje se mogu komparirati i čiji stepen divergencije indukuje koji je faktor prognostički relevantan. Aktuarialne krive preživljavanja grafički prikazuju odnose između faktora i prognoze tokom vremena. Wilcoxonov test je standard koji opisuje nivo razlike između krivih preživljavanja.

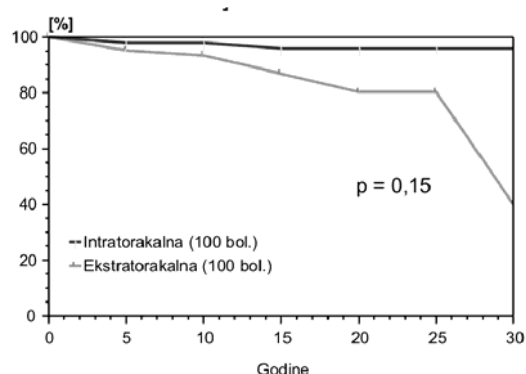
Međutim, čak i kada je statistički signifikantno značajan prognostički faktor, nije sigurno da u sklopu ostalih prognostičkih faktora u kliničkoj praksi ima prognostičku važnost. U tom slučaju najčešće se koriste dva statistička postupka, stratifikaciona analiza i multipla regresija. Stratifikaciona analiza predstavlja odnos između novoispitanog faktora i prognostičkog ishoda i ispituje se u odnosu na svaki od dva ili više

stratuma koji se definišu kao dokazni faktori, kao što je npr. klinički stadijum. Potom se ispituju krive preživljavanja u svakom stratumu, što može biti povezano sa velikim brojem stratuma te da broj bolesnika na svakom nivou bude mali. Ovaj problem se premošćuje korišćenjem multiple - regresione metode. Za obradu podataka o preživljavanju najčešće se koristi kao regresioni oblik proporcionalni hazardni model, poznat kao "Coxov model" (5). Efekat svakog faktora pridružen je drugim faktorima koji se uključuju u analizu. Pri korišćenju Cox-ovog regresionog modela efekat svakog faktora je određen u formi relativnog rizika. Širenjem multiplog regresionog modela dolazi se do statističke analize prognostičkih faktora, koja se može uopštiti uvođenjem specifičnog prognostičkog indeksa bolesnika. Ovaj "skor" se dobija kombinacijom vrednosti nekoliko prognostičkih faktora ispitanika. Indeks - "skor" se može konstruisati tako da predstavlja verovatnoću preživljavanja za određen broj godina ili da prikaže očekivanu ili srednju dužinu preživljavanja (3).

REZULTATI

Analiza preživljavanja po prognostičkim faktorima

U cilju analize rezultata obolelih od sarkoidoze korišćena je metoda kumulativnog preživljavanja (vremenski period do događaja), a rezultati su prikazani aktuarijalnim krivama na osnovu dobijenih podataka iz LIFE TABLE (5). Najčešće korišćen događaj u medicinskim istraživanjima je smrtni ishod nakon određenog medicinskog tretmana (operacija, dijagnostikovanja obolenja ili apliciranja terapije). Na početku analize je za vremenski period korišćeno proteklo vreme od trenutka dijagnostikovanja sarkoidoze pa do poslednjeg kontrolnog pregleda, a kao događaj je izabran smrtni ishod. Koristeći ovu metodologiju izračunato je kumulativno preživljavanje za obe grupe bolesnika posebno (intratorakalna i ekstratorakalna sarkoidoza), što je prikazano na grafikonu 1.



Grafikon 1. Preživljavanje u odnosu na zahvaćenost organa

Analizom ovih podataka i krivih preživljavanja ustanovljeno je da zbog relativno malog broja događaja, u smislu smrtnog ishoda (12 bolesnika), kao i zbog efikasnijeg razvrstavanja bolesnika u prognostičke grupe potrebno je proširiti kategorizaciju krajnjeg ishoda koja bi povećala broj događaja za statističku analizu. U tu svrhu se, u daljoj analizi, kao pojava događaja pored smrtnog ishoda uvodi i stanje bolesti koje je u pogoršanju na poslednjoj kontroli. Na ovaj način je proširen broj bolesnika sa događajem i bilo je moguće izvršiti dalje statističke analize u cilju kreiranja prognostičkog indeksa. Aktuarijalne krive dobijene na ovako definisanom događaju u daljem tekstu su nazvane krivama preživljavanja. Što znači da se pod pojmom preživljavanja podrazumeva statistička analiza metodom LIFE TABLE gde je događaj definisan kao postojanje smrtnog ishoda ili pogoršanja bolesti u trenutku poslednje kontrole.

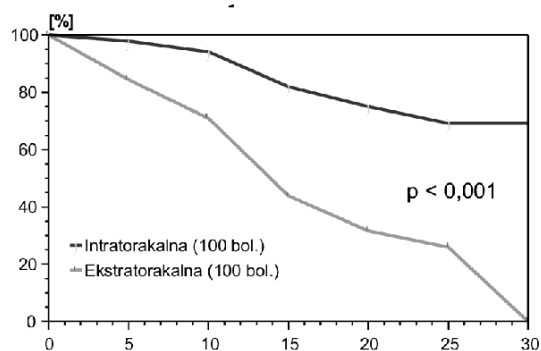
U nastavku su prikazani rezultati univarijante analize preživljavanja za svaki potencijalni riziko faktor. Na osnovu ovih rezultata formiran je skup varijabli za multivarijantnu analizu radi kreiranja prognostičkog indeksa.

Univarijantnom analizom podataka svih 200 bolesnika od sarkoidoze dobijeni su podaci o uticaju testiranih prognostičkih faktora na celu grupu bolesnika. Prvo je analizirana *lokalizacija sarkoidoze* koja je podeljena na intratorakalnu i ekstratorakalnu u okviru koje je vršena i dodatna podela na osnovu dinamike nastanka i to na:

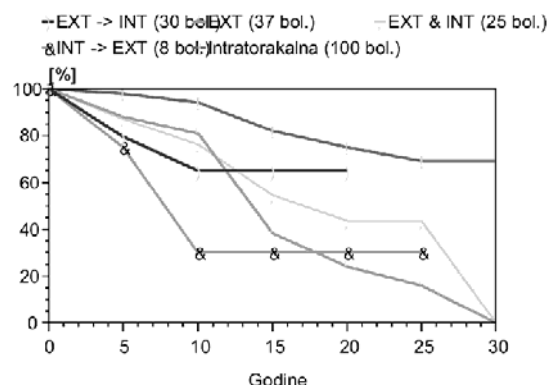
- INT → EXT: (pri otkrivanju bolesti prvo je postojala intratorakalna, pa se kasnije tokom bolesti se pojavljuje i ekstratorakalna sarkoidoza);
- EXT → INT: (prvo se pojavila ekstratorakalna pa kasnije intratorakalna sarkoidoza)
- EXT → INT: (pri otkrivanju bolesti postojale su istovremeno ekstratorakalna i intratorakalna sarkoidoza);
- EXT: (postojala je samo ekstratorakalna

sarkoidoza).

Na grafikonima 2. i 3. prikazani su dobijeni rezultati univarijantne analize.

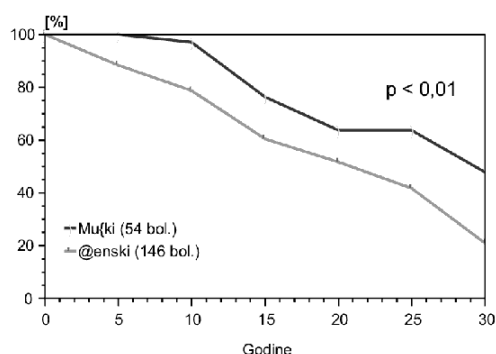


Grafikon 2. Preživljavanje u odnosu na zahvaćenost organa



Grafikon 3. Preživljavanje u odnosu na zahvaćenost organa

Analizom preživljavanja cele grupe od 200 bolesnika sa sarkoidozom u odnosu na *pol* dobijeni su rezultati koji su prikazani na grafikonu 4.

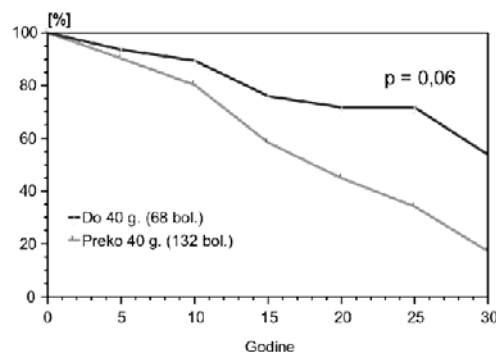


Grafikon 4. Preživljavanje u odnosu na pol

Na osnovu dobijenih rezultata univarijantne analize zaključujemo da pol predstavlja statistički signifikantan prediktor preživljavanja u celoj grupi (Wilcoxon test $p < 0,05$). Evidentno je da žene

imaju lošije preživljavanje od muškaraca tokom celog perioda praćenja. Kumulativno preživljavanje muškaraca na 30 godina iznosi oko 50% i za 30% je veće nego kod žena.

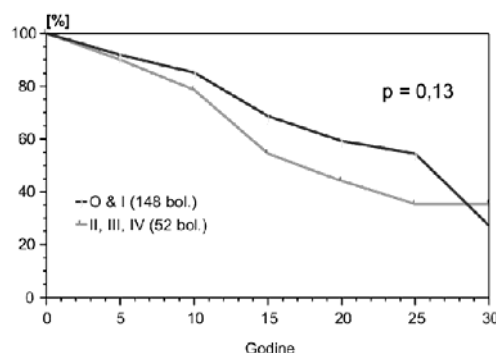
Životna dob preko 40 godina je prognostički faktor za procenu preživljavanja bolesnika sa sarkoidozom na šta ukazuju dobijeni nivoi statističke značajnosti (Wilcoxon test $p = 0,06$) i evidentna razlika u krivama preživljavanja (grafikon 5).



Grafikon 5. Preživljavanje u odnosu na životnu dob

Grupa bolesnika sa životnom dobi preko 40 godina na kraju perioda praćenja (30 godina) ima preživljavanje od oko 20% dok ostali bolesnici preživljavaju sa oko 50%. Razlika u preživljavanju evidentna je već posle 10 godina od postavljanja dijagnoze.

U odnosu na *stadijum bolesti* u trenutku dijagnostikovanja bolesnici su bili raspoređeni u dve grupe. U prvoj grupi su bolesnici sa stadijumom 0 i I, bolesnici sa stadijumom II, III i IV su u drugoj grupi. Dobijeni rezultati su prikazani na grafikonu 6.

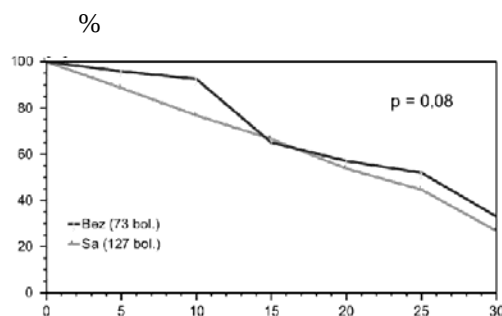


Grafikon 6. Preživljavanje u odnosu na stadijum bolesti

Preživljavanje bolesnika iz grupe sa stadijumom 0 ili I bolje je nego bolesnika sa stadijumima II, III, IV, ali ne dovoljno da bi bilo statistički značajno (Wilcoxon test $p = 0,13$). Na 25 godina preživljavanje prve grupe je oko 55% a

druge 35%.

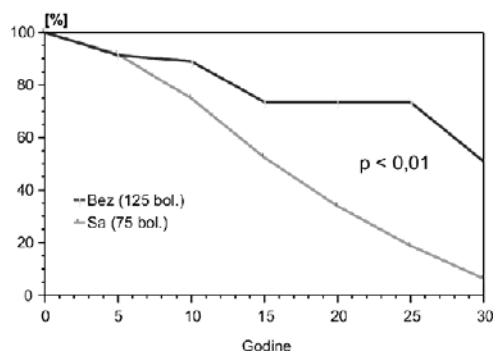
Svih 200 bolesnika su po osnovu *tegoba* podeljeni u dve grupe. U prvoj su bolesnici bez propratnih tegoba, a u drugoj su sa bar nekom od ranije navedenih tegoba. Ovako definisane grupe analizirane su univarijantnom analizom u odnosu na preživljavanje za obe lokalizacije sarkoidoze (intratorakalna i ekstratorakalna). Grafikon 7. predstavlja dobijene rezultate.



Grafikon 7. Preživljavanje u odnosu na prisustvo tegoba

Razlika u preživljavanju bolesnika sa i bez prisustva tegoba evidentna je u prvih 10 godina posle dijagnostikovanja u korist bolesnika bez tegoba, ali ta razlika nestaje u daljem vremenu praćenja tako da je statistička značajnost na samoj granici vrednosti 0,05 (Wilcoxon test $p=0,08$). U periodu od 20 godina preživljavanje obe grupe je oko 60%.

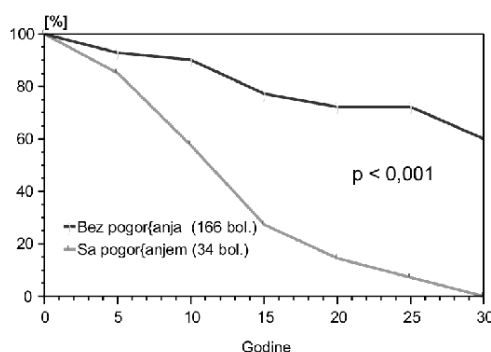
U odnosu na pojavu *reaktivacije bolesti* bolesnici su bili grupisani u dve grupe. U prvoj grupi su bolesnici bez a u drugoj grupi sa pojavom reaktivacije bolesti. Na grafikonu 8 prikazani su dobijeni rezultati.



Grafikon 8. Preživljavanje u odnosu na reaktivaciju bolesti

Preživljavanje bolesnika iz grupe bez reaktivacije bolesti posle pete godine evidentno je bolje od bolesnika kod kojih je došlo do reaktivacije. Dobijena razlika u preživljavanju je statistički visoko signifikantna (Wilcoxon test $p<0,01$). Na 15 godina razlika u preživljavanju je 20%, da bi na 25 godina bila oko 50%.

Prema *toku bolesti* bolesnici su bili grupisani takođe u dve grupe. U prvoj grupi su bolesnici bez pogoršanja, a u drugoj grupi sa pojavom pogoršanja bolesti. Rezultati dobijeni univarijantnom aktuarialnom analizom prikazani su na grafikonu 9.



Grafikon 9. Preživljavanje u odnosu na tok bolesti

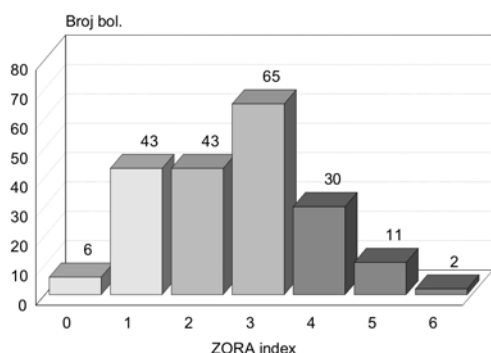
Pogoršanje bolesti predstavlja statistički značajan prediktor dugoročnog preživljavanja. Razlika u krivama je očita tokom celog perioda praćenja i potvrđena je visokim nivom značajnosti (Wilcoxon test $p<0,001$). Na 10 godina je ta razlika već oko 30%, a na kraju perioda praćenja preko 50%.

Prognostički indeks

Na osnovu rezultata univarijantne analize odabran je skup varijabli (prognostički faktori) od kojih je kreiran multivarijantni model za određivanje povezanosti prognostičkih faktora sa dužinom preživljavanja (događaj definisan kao smrtni ishod ili pogoršanje bolesti na poslednjem kontrolnom pregledu). Cox-ovom regresionom analizom dobijeni su nivoi statističke povezanosti svakog prognostičkog faktora na zavisnu varijablu (dužinu preživljavanja). Na osnovu ovih rezultata izdvojeno je šest prognostičkih faktora čiji je statistički nivo manji od 0,05. Ovi prognostički faktori označeni su kao prediktori mortaliteta.

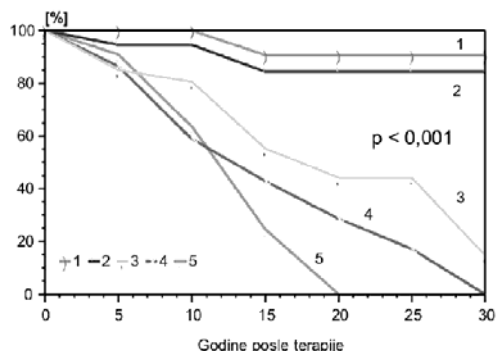
Faktori prediktori mortaliteta su: *ženski pol*, *životna dob preko 40 godina*, *ekstratorakalna sarkoidoza*, *stadijum bolesti (II, III, IV)*, *pojava reaktivacija bolesti i pogoršanje tok bolesti*. Od ovih

prognostičkih faktora načinjen je prognostički indeks, koji smo nazvali ZORA indeks. Svaki od pomenutih šest prognostičkih faktora nosi po jedan poen. Raspon prognostičkog indeksa je od 0 do 6 u zavisnosti od prisutva pomenutih prognostičkih faktora. U slučaju da su svih šest pobrojanih prognostičkih faktora odsutni prognostički indeks je 0. U našoj studiji od 200 bolesnika 6 je bilo sa prognostičkim indeksom 0; 43 su imali prognostički indeks 1; 43 bolesnika 2; 65 bolesnika imala su indeks 3; 30 bolesnika sa indeksom 4; 11 bolesnika sa indeksom 5 i 2 bolesnika sa indeksom 6 (grafikon 10).



Grafikon 10. Distribucija bolesnika po ZORA indeksu

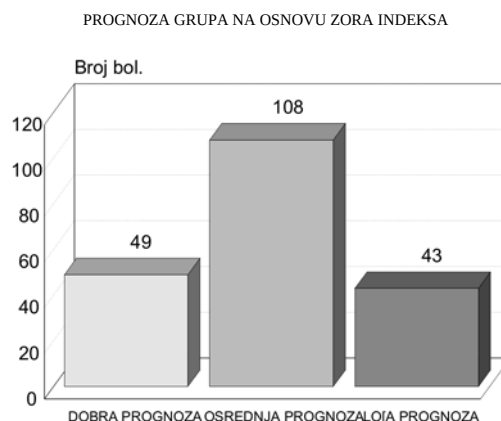
Ukupnim upoređivanjem preživljavanja pomenutih prognostičkih grupa utvrđena je statistički značajna razlika $p < 0,001$ (grafikon 11).



Grafikon 11. Preživljavanje bolesnika u odnosu na prognostički indeks

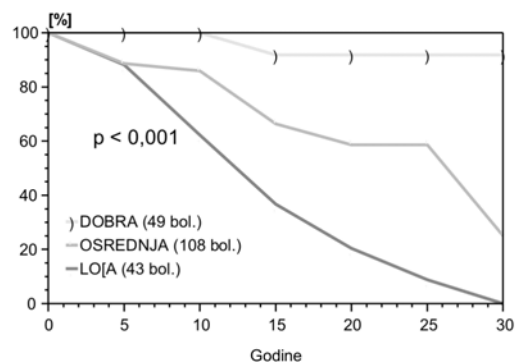
Bolesnici su prema prognostičkom indeksu grupisani u tri kategorije. Prva kategorija su bolesnici sa prognostičkim indeksom 0 i 1 (prognostička grupa I). Oni imaju dobru prognozu s obzirom da im je najbolje preživljavanje. U drugoj kategoriji su bolesnici sa srednje dobrom prognozom i prognostičkim indeksom 2 i 3 (prognostička grupa II). U trećoj kategoriji su

bolesnici sa lošom prognozom i prognostičkim indeksom 4, 5 i 6 (prognostička grupa III), (grafikon 12).



Grafikon 12. Distribucija bolesnika po prognostičkim grupama

Bolesnici iz prognostičke grupe I imali su srednje preživljavanje 13,9 godina, iz prognostičke grupe II bili su sa srednjim preživljavanjem od 9,6 godina, a iz prognostičke grupe III imali su srednje preživljavanje 9,3 godina. Između sve tri prognostičke grupe postoji statistički značajna razlika u nivou preživljavanja sa $p < 0,001$ (grafikon 13).



Grafikon 13. Preživljavanje bolesnika u odnosu na prognostičke grupe

DISKUSIJA

Sarkoidoza ima različit tok. Oboljenje kod mnogih bolesnika prolazi spontano. Međutim, u približno 25-30% oboljenje ima protrahirani tok i može rezultirati značajnim morbiditetom pa i smrću. Kod ovakvih slučajeva lečenje se često sprovodi, ali ni mnoge studije nisu potvrdile da lečenje utiče na dobru prognozu. Mere kojima se mogu predvideti progresija oboljenja (prisustvo

aktivnosti bolesti) daju bazu za racionalni pristup lečenju. Međutim, termin "aktivnost" je često bio neodređen i nerazjašnjen u prošlosti a sada je centralni predmet rasprava. Ovo je bilo povezano sa ispitivanjem markera aktivnosti sarkoidoze, što je rezultiralo često samo logičnim zaključivanjem. Mnoge prikazane studije su ispitivale širok raspon kliničkih, radioloških i seroloških testova kao moguć marker aktivnosti (7,8,9,10). Uprkos ovim enormnim istraživačkim naporima izgleda da ni jedan test ne zadovoljava i mnogi imaju vrlo ograničenu vrednost. Potrebno bi bilo dati pregled raznih metoda za ispitivanje aktivnosti oboljenja koje bi kliničarima pomogle u vođenju oboljenja, tj. određivanje aktivnosti bi se ispitivalo razmatranjem pojedinih markera ili ako je složeniji problem onda indeks aktivnosti, kako bi bila definisana "aktivnost" a ne samo jedna pretpostavka.

Najveći problem u proučavanju aktivnosti sarkoidoze je nedostatak konzistentne definicije aktivnosti oboljenja. Tri moguće definicije aktivnosti oboljenja zaslužuju razmatranje.

1. Marker aktivnosti predviđa prisustvo ili odsustvo oboljenja. Takav marker bi bio korišćen u dijagnozi sarkoidoze, ali bi bio od male koristi u praćenju progresia.

2. Marker nove formacije granuloma može se razmatrati kao dobar indeks aktivnosti, zbog svežih granuloma bez kazeozne nekroze, koji obeležavaju kontinuitet patološkog procesa. Problemi kod ovakvog prilaza su dvostruki. Prvo, nije jasno da li visoki nivoi markera reflektuju novu formaciju granuloma. Iako bi se, neopravdano, predviđala loša prognoza. U prilog tome imamo da neke infektivne granulomatoze sa visokim intenzitetom inflamatorne aktivnosti, a to ukazuje na prisustvo velikog broja svežeg granuloma, su udružene baš sa povećanom verovatnoćom rezolucije oboljenja. Ako pretpostavimo da je uzročnik sarkoidoze jedan infektivni agens, u tom slučaju sarkoidozu možemo posmatrati kao i bilo koju drugu infektivnu granulomatozu (9,11,12,13). Takođe je dobro dokumentovano da najakutnije prezentacije sarkoidoze nose najbolju prognozu i moguće da je visok inflamatorni odgovor, bar u početku, važan za spontane rezolucije (14,15,16).

Drugo, bilo bi neophodno izvršiti serijske tkivne biopsije da bi se ispitala promena u brojevima granuloma. Međutim, ovo ne samo da nije etički opravdano, već zahteva jednu određenu apsolutnu meru aktivnosti, definisanu histološkim kriterijumima.

3. Većina kliničara intuitivno oseća da definicija o aktivnosti oboljenja treba da uključi i koncept prognoze oboljenja, kao i da pomogne da se načini teška odluka koji bi bolesnik trebalo da

prima terapiju. Potrebna su dugotrajna ispitivanja osoba obolelih od sarkoidoze, kako bi definicija aktivnosti oboljenja bila usvojena.

Kriterijum za idealan marker aktivnosti oboljenja kod sarkoidoze, prvo treba da bude visoko ponovljiva mera koja bi trebala da bude relativno jednostavna za izvršenje. Drugo, test bi trebalo da predvidi verovatnoću napredovanja oboljenja u stadijumu organskog oštećenja i disfunkcije. Treće, promene nivoa markera bi trebalo da budu ogledalo promena u progresiji oboljenja i on bi trebalo da bude konsekvantno koristan u praćenju efikasnosti terapije.

Prema tome, marker aktivnosti kod sarkoidoze bio bi test koji daje prognostičku informaciju na verovatnoću progresije oboljenja i organskog oštećenja ili da predvidi odgovor na terapiju; tj. on ukazuje da je oboleli proces u statusu evolucije. U nekim uslovima nepoznate etiologije nemoguće je direktno pratiti oboljenje i mere ishoda bolesti koriste se kao supstitucija. Promene na radiogramu grudnog koša i testovima respiratorne funkcije tradicionalno se koriste i verovatno ostaju najbolji indeksi organske disfunkcije ali sami nisu dobri za predviđanje progresije oboljenja. Ipak, radiografija grudnog koša, respiratorna funkcija i klinički status ostaju standardi prema kojima se procenjuju nove pretpostavljene aktivnosti markera (9,17,18,19, 20,21,22,23,24).

ZAKLJUČCI

1. Univarijantnom analizom u celoj grupi od 200 bolesnika obolelih od sarkoidoze dobijeni su sa statističkom značajnošću prediktori mortaliteta (ekstratorakalna sarkoidoza, ženski pol, životna dob preko 40 godina, prisustvo raktivacije bolesti, pogoršanje toka bolesti i prisustvo propratnih tegoba).
2. Stadijum bolesti pri dijagnostikovanju sarkoidoze nije prognostički faktor koji je statističkom značajnošću uticao na preživljavanje u celog grupi od 200 bolesnika sa sarkoidozom.
3. Analizom preživljavanja dobijeno je da intratorakalna sarkoidoza ima značajno bolju prognozu preživljavanja u odnosu na svaku kombinaciju u kojoj je prisutna ekstratorakalna sarkoidoza, bilo da se prvo javila intratorakalna pa ekstratorakalna, ili pri dijagnostikovanju da je prvo postojala ekstratorakalna pa se pojavila intratorakalna, ili samo ekstratorakalna, ili istovremeno i intratorakalna i ekstratorakalna.
4. Na osnovu multivarijantne analize od analiziranih 7 prognostičkih faktora, izdvojeno je 6 prognostičkih faktora (ženski

pol, životna dob preko 40 godina, ekstratorakalna lokalizacija sarkoidoze, stadijum bolesti /II, III, IV/ pri dijagnostikovanju, pogoršanje toka bolesti, prisustvo reaktivacije bolesti). Od prediktora je načinjen prognostički indeks, koji je nazvan ZORA indeks. Urađena je distribucija bolesnika, formirane su tri grupe bolesnika prema prognostičkom indeksu. Ovaj prognostički indeks može se rutinski koristiti kod predikcije i evaluacije toka bolesti obolelih od sarkoidoze.

LITERATURA

1. James DG. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:663-79.
2. Yamamoto M, Sharma OP, Hosoda Y. Special Report: The 1991 Descriptive Definition of Sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9:33-34.
3. Brown RA, Beck JS. Medical Statistics on Personal Computers. BMJ Publishing Group, London 1994; 99-119.
4. Lee N, Millman A. ABC of Medical Computing, BMJ Publishing Group, London 1996; 2-28.
5. Cox D R. Regression models and life - tables (with discussion) J. R. Statist. Soc, 1972; B 34: 187-22.
6. Gehan E A. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single - censored samples. *Biometrika* 1965; 52: 203-23.
7. Reynolds HY. Pulmonary sarcoidosis: do cellular and immunochemical lung parameters exist that would separate subgroups of patients for prognosis? *Sarcoidosis* 1989; 6:1-4.
8. Selroos OBN. Biochemical markers of sarcoidosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1986; 24:185-216.
9. Thomas PD, Hunninghake GW. State of art. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:747-60.
10. Pozzi E, Ghio P, Albera C. Sarcoid disease markers. *Sarcoidosis* 1988; 5:162-5.
11. Mitchell IC, Turk JL, Mitchell DN. Detection of mycobacterial mRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridization. *Lancet* 1992; 339:1015-17.
12. Saboor SA, Johnson McIN, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992; 339: 1012-15.
13. Benatar SR. Pulmonary sarcoidosis old problems and new insights. *Postgrad Med J* 1988; 64(Suppl 4):56-63.
14. Löfgren S. Prim~ pulmonary sarcoidosis: Early signs and symptoms. *Acta Med Scand* 1953; 145:424-31.
15. Poulter LW. Immune aspects of sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1988; 64:536-43.
16. Foley MM, CoTal AP, Tung K, Hudspith BN, Jamos DG, Johnson N. Bronchoalveolar lavage cell counts as a predictor of short term outcome in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1989; 44:732-8.
17. Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15 year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:29-32.
18. Honeybourne D. Ethnic differences in the clinical features of sarcoidosis in southeast London. *Br J Dis Chest* 1980; 74:63-9.
19. DeRemee RA. The roentgenographic staging of sarcoidosis: historic and con- temporary perspectives. *Chest* 1983; 83:128-32.
20. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 205:525-33.
21. Reich JM, Johnson RE. Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting: analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am J Med* 1985; 78:61-7.
22. Martinetti M, Tinelli C, Kolek V et al. "The sardoicosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:557-564.
23. Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:755-785.
24. Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1598-1600.



PROFESIONALNA ASTMA

Slavica Obradović-Anđelić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 79 -80

Prof. dr Slavica Obradović-Anđelić, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

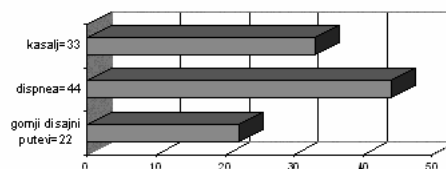
UVOD

Profesionalna bronhijalna astma je epizodična, promenljiva i reverzibilna opstrukcija disajnih puteva koju karakteriše dispneja praćena kašljem ili/i sviranjem u grudima, a uzrokovana je udisanjem brojnih štetnih noksi u radnoj sredini (1,2). Dispnoični napadi nastaju zbog privremenog suženja bronhija usled spazma mišića, edema sluznice i nemogućnosti eliminacije žilavog sekreta. Profesionalna bronhijalna astma nastaje pod uticajem antigena iz radne sredine, ekspozicijom od nekoliko nedelje do nekoliko godina (najčešće 2-5 godina). Dispnoični napadi javljaju se, ili na radnom mestu, ili 4 – 6 sati nakon završetka rada (3,4). U cilju dijagnostikovanja profesionalne bronhijalne astme od najvećeg značaja je izvođenje bronhoprovokativnih testova sa specifičnim alergenima, spravljenih od inkrimisanih materija sa kojima se dolazi u kontakt na radnom mestu.

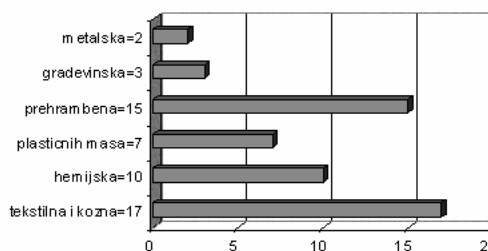
MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem su obuhvaćene 54 osobe, 41 žena i 13 muškaraca, prosečne starosti 40 godina (grafikon 1). Svi oboleli kao tegobe navode kašalj, dispneju sa ili bez vizinga, koja je više izražena za vreme boravka u radnoj sredini, uz značajno smanjenje tegoba za vreme bolovanja ili godišnjeg odmora. Dužina ekspozicije je kod svih bila višegodišnja (više od 5 godina). Najviše ispitanika je zaposleno u tekstilnoj i kožnoj industriji (17 osoba), zatim u prehrambenoj (15 osoba), u hemijskoj (10 osoba), dok je manji broj bio zaposlen u proizvodnji plastičnih masa, metalnoj, građevinskoj i naftnoj industriji (grafikon 2).

Ispitivanje je vršeno u hospitalnim uslovima. Bolesnici su svakog dana inhalirali po jedan spravljeni alergen, nakon čega su praćeni simptomi i mereni parametri plućne funkcije. Merenja su vršena body-pletizmografski na aparatu "Masterlab", a rezultati su tumačeni po važećim kriterijumima: sniženje FEV₁ više od 20%, Rtot veći od 0,3 kPa/l/s, SRT veći od 1,1 kPa/l/s i ITGV povećan za više od 20% (5,6).



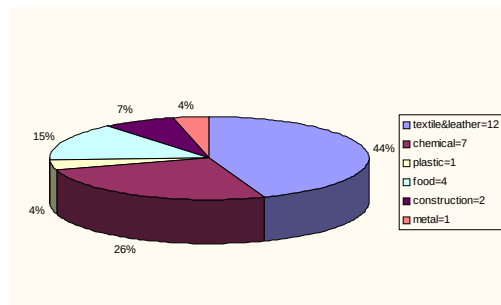
Grafikon 1. Najčešći simptomi



Grafikon 2. Distribucija po zanimanjima

REZULTATI

Alergološko testiranje na standardne inhalatorne alergene bilo je pozitivno kod 20 osoba, dok je nespecifični bronhoprovokativni test (sa Karbahoalom) bio pozitivan kod polovine (27) ispitivanih, kao i bronhoprovokativni testovi. Najviše su na bronhoprovokaciju reagovali pozitivno radnici u tekstilnoj i kožnoj industriji, zatim zaposleni u hemijskoj, pa u prehrambenoj industriji (grafikon 3). Od 27 ispitanika koji su imali pozitivan specifičan bronhoprovokativan test,



Grafikon 3. Udeo pojedinih zanimanja kod pozitivnih specifičnih bronhoprovokativnih testova

21 osoba (78%) reagovala je pozitivno i na nespecifičnu bronhoprovokaciju. Rađeni su i epikutani testovi sa specifičnim alergenima. Od ukupnog broja ispitanika (54) samo ih je 5 bilo pozitivno, a radilo se o radnicima zaposlenim u prehrambenoj (2), hemijskoj (2) i naftnoj industriji (1).

DISKUSIJA

Na osnovu rezultata našeg ispitivanja, bronhoprovokativni testovi, kako nespecifični, tako i specifični, sigurna su metoda u dokazivanju bronhijalne hiperreaktibilnosti, kao i u utvrđivanju

profesionalne bronhijalne astme. Ostaje dilema da li su na radnom mestu gde su dolazili u dodir sa profesionalnim noksama zaposleni atopičari, jer se ne može negirati veliki broj ispitanika (37%) koji su imali pozitivne alergološke testove na inhalatorne alergene.

ZAKLJUČAK

Ovim ispitivanjem je potvrđeno da je apsolutno indikovano vršiti specifičnu bronhoprovokaciju u cilju dijagnostikovanja profesionalne bronhijalne astme. Ispitivanje treba vršiti kod svih koji uz kašalj i dispneju na radnom mestu imaju i pozitivan nespecifični bronhoprovokativni test, jer je većina ispitivanih kod kojih je verifikovana hiperreaktibilnost bronhijalnog stabla reagovala bronhospazmom i na inhaliranje specifičnih alergena, iako negativan nespecifični bronhoprovokativni test ne isključuje profesionalno oboljenje.

LITERATURA

1. Holgate ST. Asthma: past, present and future. EUR. Resp. Journal 1993; 1507-20
2. Clark TJH, Godfrey S, LEC th, Asthma, 3-rd London Chapman and Hall Medical, 1992; 432-34
3. Ljaljević J, Prodanović M, Tanurdžić 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 1987; 854-60
4. Mikov M, Medicina rada III dopunjeno izdanje Naučna knjiga, Beograd 1987; 280-82
5. Jynginger JW, Reed C, O Connell EJ, Melton L, O Fallon WM, Silvestrein MD, A community-based study of the epidemiology of asthma incidence rates, 1964-1983. Am. rev. Respir. Dis. 1992; 146: 889-94.
6. Ljaljević M, Bronhijalna astma, interna medicina – Stefanović, Beograd, Medicinska knjiga 1994; 500-10



VIRUSNE INFEKCIJE I ASTMA

Dušica Stanojev - Jovanović, Miroslava Petrović, Stoja Krunic,
Dušica Jarić, Olivera Maksimović, Ilija Andrijević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Bronhijalna astma je hronično oboljenje disajnih puteva koje karakteriše inflamacija zida bronha, hipereaktibilnost disajnih puteva i bronhoopstrukcija. Različiti su uzročnici koji dovode do pogoršanja bolesti, među kojima su respiratorne infekcije najčešće, posebno virusne infekcije, sa učestalošću oko 50%. Ova procentualna zastupljenost odnosi se na populaciju odraslih, dok je kod dece neuporedivo veća. Cilj rada je da se utvrdi incidenca virusnih infekcija kao uzročnika pogoršanja bronhijalne astme. Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 20 bolesnika (18 žena i dva muškarca prosečne starosti 34 godine (u rasponu 18 - 58 godina). Zbog egzacerbacije bronhijalne astme svi pacijenti su lečeni na Odeljenju intenzivne terapije Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, u toku zime, od 1. 01. do 30. 04. 1998. godine. Aktivna virusna infekcija utvrđivana je serološkim testovima, praćeni su parametri plućne funkcije, elektrokardiogram, radiogram grudnog koša i elementi koji bi ukazivali na prisustvo infekcije, kao što su povišena telesna temperatura i leukocitoza. Bolesnički materijal je bakteriološki pregledan, uz utvrđivanje prisustva gljivica, dok je sputum i citološki pregledan. Rezultati studije ukazuju da bronhopulmonalne infekcije imaju značajnu ulogu u akutnom pogoršanju bronhijalne astme. U našem uzorku kod svih ispitanika bio je prisutan neki od pokazatelja infekcije, ali je uzročnik izolovan kod ukupno 11 osoba (55%). U analiziranoj grupi, u tri slučaja to su bile bakterijske infekcije, i to kombinovane i Gr + i Gr -. Virusna infekcija bila je prisutna kod 10 bolesnika (50%) i najčešći uzročnik bio je adenovirus kod 9 bolesnika (45%). Dva bolesnika uz to su imala i bakterijsku infekciju, jedan Mycobacterium tuberculosis, drugi Hemophylus infl. i Streptococcus pneumoniae. Kod 4 bolesnika (20%) nađena je Infl. A.

Ključne reči: bronhijalna astma, virusne infekcije

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 81 - 84

Mr dr Dušica Stanojev-Jovanović, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Bronhijalna astma je hronično oboljenje disajnih puteva koje karakteriše inflamacija zida bronha, hiperreaktibilitet disajnih puteva i bronhoopstrukcija. Do smanjenja protoka vazduha kroz disajne puteve dolazi zbog akutno nastale bronhokonstrikcije, edema zidova bronhija, pojave sluznih čepova i promene građe zidova bronha. Teška i dugotrajna inflamacija disajnih puteva vodi ka promenama

njihove strukture i ireverzibilnoj bronhoopstrukciji. Kliničku sliku karakterišu ponavljani napadi gušenja, stezanja u grudima, praćeno zviždanjem i kašljem.

Različiti su uzročnici koji dovode do pogoršanja bolesti: izlaganje različitim alergenima i fizičkom naporu, respiratorne infekcije, promena vremena (niska temperatura, magla, vetar), boravak u aerozagadenoj sredini, jaki mirisi, pušenje, alergeni na radnom mestu, jake emocije, hrana, lekovi i dr.

Respiratorne infekcije, a posebno virusne, najčešći su uzročnici pogoršanja bolesti (oko 50%)

(1). Njih izazivaju uglavnom adenovirus, virusi gripa, respiratorni sincicijalni virus i rinovirus. Ova procentualna zastupljenost se odnosi na odrasle, a kod dece je neuporedivo veća.

U godišnjoj studiji Southampton i okoline, kojom je bilo obuhvaćeno 108 dece, između 9- 11 godina, dobijen je podatak o 80 - 85% virusnih infekcija gornjeg respiratornog trakta, koje su bile uzrok egzacerbacije bronhijalne astme. Bohov i sar. iz Allergy & Asthma Centers of Charleston našli su virusnu infekciju kod 64% dece, kojima je nastupilo pogoršanje astme u toku prehlade.

Da su virusi odgovorni ne samo za pogoršanje astme, već i za nastanak alergije i astme, govore podaci koje je na Godišnjem sastanku Američke akademije o alergiji, astmi i imunologiji, izneo prof. Farham Imani. Deca koja su kasnih sedamdesetih godina bila izložena virusnim infekcijama, bila su predisponirana za razvoj alergije, a kasnije i astme. Pripisuje se to kasnim efektima izloženosti virusu u detinjstvu. Kada virus zahvati organizam, B ćelije proizvode specijalni enzim, koji se zove anti - virusna - protein kinaza, da bi blokirali virusnu replikaciju. Ta ista supstanca podstiče ih da luče antitela, i to IgM, IgG i IgE (2,3). Deca kod koje infekcija hronično perzistira u plućima (4) proizvode preko B-Ly IgE i kasnije će biti atopičari (5). Ovo je potvrđeno direktnim izlaganjem B ćelija virusu vakcinije i rinovirusu, pri čemu su neke od ćelija počele da proizvode IgE (6). Povećanje količine IgE odgovorno je za alergije u mnogo slučajeva astme, tako da je i po Marthi While, direktoru Instituta za astmu i alergiju u Vašingtonu, virus koji izazove IgE produkciju uzročnik alergijskog odgovora.

CILJ RADA

Cilj rada je da se utvrdi incidenca virusnih infekcija, kao uzročnika pogoršanja bronhijalne astme.

MATERIJAL I METODE

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 20 bolesnika (18 žena i 2 muškarca), čija je prosečna dob bila 34 godine (u rasponu od 18 do 58 godina). Svi pacijenti su zbog egzacerbacije bronhijalne astme lečeni na Odeljenju intenzivne terapije, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, u toku zime, (1. 01. do 30. 04. 1998.). Aktivna virusna infekcija utvrđivana je serološkim testovima, tj. određivan je titar antitela na respiratorni sincicijalni

virus, adenovirus, virus parainfluence, virus influence A i B i mikoplazmu pneumonije.

Praćeni su parametri plućne funkcije, elektrokardiogram i radiogram grudnog koša i elementi koji bi ukazivali na prisustvo infekcije: povišenje telesne temperature i leukocitoza. Uzorci brisa nosa, grla i sputum su slati na bakteriološki pregled i na utvrđivanje prisustva gljivica. Rađeni su i citološki pregledi sputuma i izdvajani pacijenti sa mukopurulentnim sputumom.

REZULTATI I DISKUSIJA

Pacijenti su odabrani po metodi slučajnog izbora, tj. obuhvaćeni su svi oni koji su zbog pogoršanja astme boravili na Odeljenju intenzivne terapije u toku zime i ranog proleća. Iskustveno i uvidom u studije rađene tokom cele godine došli smo do zaključka da se u preostalom periodu broj virusnih respiratornih infekcija značajno smanjuje (7).

Bronhijalna astma je bolest dece i mladih ljudi, na šta ukazuje i prosečna starost naših pacijenata, 34 godine, (18 - 58 godina). Takođe su zastupljenije pripadnice ženskog pola, tj. bilo je 18 žena i dva muškarca.

Analizom respiratornih gasova arterijske krvi, hipoksemija, kao pokazatelj težeg poremećaja nađena je kod 14 (70%), a hiperkapnija kod 4 (20%) bolesnika.

Shodno poremećaju gasne razmene, tahikardiju je imalo 13 bolesnika (65%).

Svi posmatrani bolesnici imali su neki od pokazatelja prisustva infekcije, a od toga je 11 bolesnika (55%) imalo povišenu temperaturu. Na radiogramu grudnog koša infiltracije tipa bronhopneumonije, imalo je 3 bolesnika (15%). Na prisustvo infekcije ukazivala je i leukocitoza u krvnoj slici kod 13 bolesnika (65%). Citologijom sputuma, mukopurulentni eksudat je otkriven kod 3 bolesnika (15%).

Devet bolesnika (45%) imalo je kašalj kao jedan od simptoma pogoršanja, zbog virusom izazvanih oštećenja respiratornog epitela i ogoljavanja nervnih završetaka tusigene zone, pa se kašalj javljao nezavisno od stepena bronhoopstrukcije (8).

Analizirajući rezultate virusoloških analiza i bakteriogramе, prisustvo infekcije sigurno je dokazano kod 11 bolesnika (55%).

Bakterijsku infekciju imalo je 3 pacijenta, jedan isključivo bakterijsku i to mešanu floru - *Streptococcus pneumoniae* i *Enterobacter species*. Dva bolesnika uz virusnu infekciju adenovirusom imala su, jedan mešanu floru *Streptococcus*

pneumoniae i *Haemophilus influenzae*, a drugi bolesnik, uz adenovirusu i aktivnu tuberkulozu pluća, tj. kulturom sputuma, uočeno je prisustvo *Mycobacterium tuberculosis*.

Aktivna virusna infekcija bila je prisutna kod 10 bolesnika (50%), i to najčešće adenovirus kod 9 bolesnika (45%), a nakon toga Influenza A kod 4 (20%) pacijenata. Teichtahl sa sar. je dobio manju procentualnu zastupljenost virusnih infekcija kod odraslih astmatičara, hospitalizovanih na njegovom odeljenju, zato što je ispitivanje vršio u toku cele godine. U njegovim rezultatima dominira Influenza A, zatim rinovirus, pa RSV, Influenza B, adenovirus i *Mycoplasma pneumoniae* sa istom procentualnom zastupljenošću. Pri analiziranju ovih podataka moramo voditi računa i o geografskom položaju, tj. on je ispitivanje radio u Zapadnoj bolnici Footscray u Melburnu (7).

I rinovirus (RV), koga nismo izolovali u našem uzorku, iako se pretežno lokalizuje u gornjim respiratornim putevima, može da uzrokuje teške simptome pogoršanja astme, kako kod dece, tako i kod odraslih. To je dokazano inokulacijom ovog virusa na osam "alergičnih" dobrovoljaca. Drugog i četvrtog dana, nakon inokulacije virusom, rađena je bronhoskopija i u BAL- u su nađeni rinovirusi, što je neposredan dokaz da se ova virusna infekcija spušta i u donje respiratorne puteve (9).

Zbog svega ovoga moraju se preduzimati mere za sprečavanje nastanka i širenja virusnih infekcija koje mogu biti povod za razvijanje alergije i nastanak bronhijalne astme ili uzrok pogoršanja, kod već prisutne. Po rečima dr Marthe While, buduća istraživanja idu u pravcu pronalaska nove vakcine i anti- IgE lekova i sada su u stadijumu ispitivanja na životinjama. Takođe se radi i na izdvajanju svih virusa koji izazivaju stvaranje IgE i pronalasku vakcine koja će to prevenirati. Po tome, važan cilj u prevenciji astme bio bi sprečavanje virusnih infekcija.

U slučaju pogoršanja astme i aktivne virusne infekcije, koja je dovela do pogoršanja, od poznatih lekova preporučuje se upotreba kortikosteroida. U procesima koji se odvijaju na nivou ćelija, dolazi do aktiviranja T- Ly, koji oslobađaju citokine kao interferon - gama koji zajedno sa Fas- APO-1, izaziva apoptozu oštećenih ćelija respiratornog trakta. Deksametazon je najpotentniji inhibitor Interferona Gamma i IFN- gama + anti Fas- indukovane apoptoze, tako da je on supresor inflamatornog odgovora (10).

U nazalnom aspiratu dece astmatičara, obolelih od akutne virusne infekcije, takođe je evidentiran

porast Il - 8 za koga je utvrđeno da je veoma jaka neutrofilna hemotaktična supstanca, i prvi put je *in vivo* dokazan porast neutrofilnih granulocita u gornjem respiratornom traktu u toku egzacerbacije. Zbog toga bi, takođe, Il- 8 trebalo odrediti kao cilj terapijske prevencije (11).

Efekat deksametazona je i praktično proveren kod odraslih pacova koji su zaraženi virusom i tretirani deksametazonom. Oni nisu imali porast leukocita u BAL-u, prisutne su bile samo male promene u disanju (13). Ovo nas navodi na zaključak da supresija inflamatornog odgovora glikokortikoidima sprečava inflamatorni odgovor na virusnu infekciju i samim tim i disfunkciju disajnih puteva.

ZAKLJUČAK

Rezultati studije ukazuju da bronhopulmonalne infekcije imaju značajnu ulogu u akutnom pogoršanju bronhijalne astme.

U našem uzorku kod svih je bio prisutan neki od pokazatelja infekcije, ali je uzročnik izolovan kod ukupno 11 osoba (55%). U analiziranoj grupi u tri slučaja bile su bakterijske infekcije, i to kombinovane i Gr + i Gr - infekcije, *Streptococcus pneumoniae* i *Enterobacter species* ili *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus infl.*

Virusna infekcija bila je prisutna kod 10 bolesnika (50%) i najčešći uzročnik je bio adenovirus kod 9 bolesnika (45%). Od toga dva bolesnika uz to su imala i bakterijsku infekciju, jedan *Mycobacterium tuberculosis*, a drugi *Haemophilus infl.* i *Streptococcus pneumoniae*. Influenza A nađena je kod 4 bolesnika (20%).

LITERATURA

1. Bošnjak - Petrović V. i sar. Smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme, Medicina moderna, Beograd, 1998. 10- 13.
2. Rager KJ, Langland JO, Jacobs BL, Proud D, Marsch DG, Imani F. Activation of antiviral protein kinase leads to immunoglobulin E class switching in human B cells, I. Virol. 1998. Feb; 72(2): 1171- 6.
3. Schwarze I, Hamelmann E, Bradly KL, Takeda K, Gelfand EW. Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway senzitzation to allergen, J. Clin. Invest. 1997 Jul 1; 100 (1): 26- 33.

4. Daham A, Vitalis TZ, Hegele RG. Persistence of Respiratory syncytial virus (RSV) infection and development of RSV- specific IgG response in a guinea- pig model of acute bronchiolitis. *Eur- Respir- J.* 1997 jan; 10 (1): 20- 6.
5. Strannegardm O, Cello J, Bjarnason R, Sigurbergson F, Sigurs N. Assotiation between pronounced iGA responce in RSV bronhiolitis and development of allergic senzitation. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 1997. Feb; 8(1): 1- 6.
6. Imani F. Viral origin of asthma and allergies, *Johns Hopkins magazine*, 1997. Apr.
7. Feichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest.* 1997 Sep; 112(3):591- 6.
8. Shimitzu T, Mochizuki H, Morikawa A. Effect of Influenza A virus infection on acid- induced cough response in children with asthma. *Eur- Respir- J.* 1997 Jan ; 10(1): 71- 4.
9. Gern JE, Galagan D, Jarjour NM, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am- J- Respir- Crit- Care- Med.* 1997 Mar:155(3): 1159- 61
10. Holgate ST. Respiratory inflamation. *Alerg Immunol Paris*, 1997 Mar ;29 (3): 75- 6.
11. Wen LP, Madani K, Fahrni JA, Duncan SR, Rosen GD. Dexamethason inhibits lung epithelial cell apoptosis induced by IFN- gamma and Fas, *Am- J- Physiol.* 1997 Nov: 273 (5 Pt 1): L 921 -9.
12. Terani LM, Jonhston SL, Schreder JM, Church MK, Holgate ST. Role of nasal interleukin- 8 in neutrophil recruitment and activation in childreen with virus induced asthme. *Am- J- Respir- Crit- Care- Med.* 1997 Apr ;155 (4): 1362- 6.
13. Mehta H, Sorkness R, Kaplan MR, Castleman WL, Lemanske RTJr. Effects of dexamethasone on acute virus airway dysfunction in adult rats. *Pediatr- res.* 1997 Jun; 41(6): 872- 7.



KOMBINOVANA MEDIKAMENTOZNA I FIZIKALNA TERAPIJA U BOLESNIKA SA POGORŠANJEM HOBP

Olivera Maksimović, Dušica Jarić, Milan Putnik,
Dušica Stanojev-Jovanović, Stoja Krunić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U ovom radu razmotrena je kombinovana medikamentozna i fizikalna terapija kod bolesnika u egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). HOBP ima dug i progredijentan tok. Na određenom stepenu svog razvoja ona remeti gasnu razmenu, uzrokuje arterijsku hipoksemiju i razvojem plućne hipertenzije opterećuje desnu komoru te je imajući sve to u vidu najbitnije HOBP pravovremeno dijagnostikovati i lečiti, vodeći pre svega računa o kvalitetu života ovih pacijenata. Rehabilitacioni program kod bolesnika sa HOBP mora biti kompleksan.

Ključne reči: hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), respiratorna insuficijencija, rehabilitacija

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 85 -87

dr Olivera Maksimović, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Pod pojmom hronične opstruktivne bolesti pluća podrazumevaju se: hronični opstruktivni bronhitis, emfizem pluća, a u novije vreme i bolest malih disajnih puteva.

Dogovoreno je da HOBP ne obuhvata druge bolesti koje dovode do hronične opstrukcije disajnih puteva a to su astma, cistična fibroza, bronhiektazije, obliterišući bronhiolitis, opstrukcije izazvane inhaliranjem hemikalija, teške virusne infekcije.

Za svaki od ovih entiteta koji čine HOBP postoji određena patofiziološka karakteristika, a njihovo prisustvo i stepen izraženosti meri se određenim parametrima plućne funkcije. Ove bolesti po pravilu imaju hroničan, progredijentan i nepovoljan ishod, jer u toku svog razvoja dovode do poremećaja razmene gasova sa posledičnom arterijskom

hipoksemijom i respiratornom insuficijencijom. Razvojem plućne hipertenzije stvaraju se uslovi za nastanak hroničnog plućnog srca.

Druga karakteristika HOBP je njihova promenljivost u smislu relativno čestih egzacerbacija a pod uticajem odgovarajućeg lečenja svi navedeni poremećaji samo su delimično reverzibilni.

Do skoro je i bronhijalna astma ubrajana u HOBP, ali se stav izmenio tako što je astma isključena jer se bitne njene karakteristike značajno razlikuju od HOBP. Bronhijalna astma se dakle definiše kao promenljiva i reverzibilna opstrukcija disajnih puteva nastala usled inflamacije i hiperreaktiviteta disajnih puteva i po pravilu u skoro svim slučajevima ima drugu etiologiju.

Hronični opstruktivni bronhitis je oboljenje koje se karakteriše prekomernom produkcijom sekreta u bronhijalnom stablu i manifestuje se neprestanim kašljem, ili čestim epizodama kašlja sa

iskašljavanjem, koje traju više dana u najmanje tri meseca u toku dve uzastopne godine, kod pacijenata kod kojih su drugi uzroci kašlja isključeni.

Kod opstruktivnog bronhitisa veoma često postoji plućna hiperinflacija koja po nekim autorima (Pride, Mijatović) ima kompenzatornu svrhu. Hiperinflacija u okolini malih disajnih puteva ublažava sužavanje i deluje protiv ekspiratornog kolapsa. Ovaj centroacinusni emfizem ima progredijentan tok i može vremenom da zahvati ceo acinus.

Emfizem pluća je oboljenje sa trajnim proširenjem vazdušnih prostora distalno od terminalnih bronhiola i praćeno je iregularnom destrukcijom alveolarnih zidova bez značajnije fibroze.

Uvid u prisutne poremećaje kao i stepen njihove izraženosti može se dobiti odgovarajućim testovima plućne funkcije, što određuje i vrstu lečenja, odnosno izbor terapijskog plana. Opstrukcija protoka vazduha bitna je odlika HOBP, a dispnoja možda najznačajniji zajednički simptom, koji bitno utiče na kvalitet života i radnu sposobnost ovih pacijenata. Krajnji ishod i prognoza HOBP su po pravilu nepovoljni, te je bolest potrebno prepoznati i dijagnostikovati na vreme, u samom početku njenog nastanka i započeti lečenje kako bi se za što duži vremenski period odložio nastanak respiratorne insuficijencije i hroničnog plućnog srca.

Osnovni principi lečenja pogoršanja HOBP se mogu ukratko nabrojati:

- utvrđivanje uzroka pogoršanja,
- lečenje bakterijske infekcije (ako se dokaže),
- uklanjanje pojačane sekrecije,
- poboljšanje rada respiratorne muskulature,
- obezbeđivanje kontrole oksigenacije,
- vraćanje pacijenta u najbolje moguće stanje.

Ovi principi su izneti na Evropskom kongresu pulmologa (ERS) i Seminaru o HOBP 1995 god. gde je predložen Konsenzus o optimalnoj proceni, smernicama za dijagnostiku i lečenje HOBP, analogan Konsenzusu o bronhijalnoj astmi iz 1992. godine.

Na osnovu pobrojanih principa jasno se može sagledati da je praktično lečenje uvek kombinovano::

- medikamentozno lečenje
- fizikalni tretman.

Pod medikamentoznim lečenjem se u prvom redu podrazumeva primena bronhospazmolitika, β_2 agonista, eventualno sa antiholinergicima, a u težim slučajevima u kombinaciji sa teofilinskim preparatima. Ako se ustanovi bakterijska infekcija lečenje se sprovodi odgovarajućim antibioticima, prema potrebi u kombinaciji. Kortikosteroidi se

primenjuju u egzacerbaciji kod teških funkcionalnih poremećaja i ugroženosti bolesnika. Oni imaju više pozitivnih efekata u suzbijanju opstrukcije uglavnom smanjenjem edema i hipersekrecije u disajnim putevima u poboljšanju efekata bronhospazmolitika. Međutim, mora se voditi računa o brojnim poznatim komplikacijama ove terapije naročito kod njihove dugotrajne upotrebe. Zato se ovi lekovi primenjuju, u principu kratkotrajno u visokim dozama.

Pri postojanju poremećaja gasne razmene primenjuje se kontinualna kontrolisana oksigenoterapija za koju se indikacije mogu podeliti na :apsolutne i relativne.

Kod veoma teških slučajeva, a pogotovo sa veoma visokim otporima u disajnim putevima primenjuju se bronhospazmolitici preko aparata sa pozitivnim pritiskom. Ova terapijska mera ima višestruke pozitivne efekte. Bronhospazmolitici pod pozitivnim pritiskom dopiru do disajnih puteva u kojima je opstrukcija najviše izražena i gde ima najviše β_2 receptora. Pozitivni pritisak znatno olakšava disanje u teškim dispnoičnim krizama, smanjuje rad i opterećenje disajne muskulature i po potrebi može brzo da podigne nivo kiseonika kod bolesnika sa teškom hipoksemijom.

Fizikalni tretman započinje toaletom bronhijalnog stabla. Da bi se postigli zadovoljavajući efekti, bolesnik mora biti dobro hidriran. Toaleta bronhija se obavlja uz bronhodilataciju koja se postiže primenom medikamenata i to putem spreja ili inhalacijom solucije. U zavisnosti od funkcionalnih parametara solucija bronhodilatatora inhalira se preko:

- hladnih inhalatora,
- toplih inhalatora,
- inhalatora uz prisustvo kiseonika.

Bronhodilatatori se stavljaju u fiziološki rastvor koji je izvanredan sekretolitik, a uz dodatak Pantenol rastvora respiratorna sluzokoža znatno se bolje oporavlja. Ekspektoracija sekreta veoma se dobro postiže posturalnom drenažom, a relaksacija respiratorne muskulature manuelnom masažom odgovarajućih mišića, vibracionom masažom, vakumedom, intermedom, stimulacijom korespodentnih zona i stimulacijom bioaktivnih tačaka koja se sprovodi masažom, akupunkturom i laserom niskih snaga. Nekada je potrebna posebna tehnika relaksacije, takozvani autogeni trening, koja je uvedena još 1926. godine od strane neuropsihijatra *Schultza* u rehabilitacioni program astmatičara. Sledeći cilj fizikalne terapije je da se poboljša

ukupna ventilacija pluća i ublaže dispnojične tegobe, što se može postići vežbama disanja.

Vežbe disanja, predstavljaju osnovu u rehabilitacionom programu i specifični su oblik kineziterapije. U rehabilitacionom pogledu grudni koš i abdomen su funkcionalna celina. U toku vežbi disanja mora se obratiti pažnja da se za vreme ekspirijuma kontrahuju mišići prednjeg trbušnog zida. Vežbe disanja se sprovode uz mentalnu angažovanost. Posle mirnog ekspirijuma preko nabranih usana omogućena je evakuacija takozvanog "iskorišćenog vazduha" sa ugljen- dioksidom. Mirni, lagani inspirijum kroz nos, preko nazobronhodijafagmalnog refleksa, omogućava kontrakciju dijafragme i donjih interkostalnih mišića.

ZAKLJUČAK

Lečenje HOBP je kod svakog pacijenta, i u svakoj fazi bolesti složeno. Lečenje se može postići više povoljnih efekata koji se u prvom redu manifestuju ublažavanjem i olakšavanjem često veoma teških dispnoičnih kriza. Adekvatna i pravovremena terapija može da uspori i ublaži

progresiju bolesti i na taj način doprinese poboljšanju kvaliteta života i produženju života. Ovakvi rezultati mogu da se postignu samo dobro isplaniranim i kombinovanim lečenjem, u kome ravnopravno učestvuju medikamentozna i fizikalna terapija.

LITERATURA

1. Konietzko N, Bronchitis, Munchen - Wien - Baltimore, Urban & Schwaryenberg, 1995. godine.
2. Salfakas MN. Optimal Assessment and Management of Chrinic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Eur Respir J, 1995. god B:1389-1420.
3. American Thoracis Society, Standards for Diagnosis and Care of Obstructive Pulmonary Disease, Am J Respir Crit Care Med, 1995. 152: 577-5120.
4. Friedman M. Changing practices in COPD a new pharmacological tretment algorithym, Chest (May 1995), (Suppl) 107:5.
5. Beljanski - Čonkić R. Bihevioralna terapija kod bolesnika sa astmom, Pneumon 1994:1-2;51-55.
6. Petrović M. Hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), Monografija, Hronične opstruktivne bolesti pluća - smernice za dijagnostiku i lečenje i astma, 1996. 5-8.



DUGOTRAJNA OKSIGENOTERAPIJA – INDIKACIJE I PRIMENA

Ilija Andrijević, Milan Putnik, Olivera Maksimović,
Dušica Jarić, Dušica Stanojev-Jovanović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Dugotrajna oksigenoterapija u kućnim uslovima (DOT) od velikog je značaja u lečenju bolesnika sa hroničnom opstrukcijskom bolešću pluća (HOBP) i hroničnom respiracijskom insuficijencijom (HRI). Indikacije za DOT su: stabilna HRI sa vrednostima $\text{PaO}_2 < \text{od } 55 \text{ mmHg (7,3 kPa)}$ ili $55\text{--}6 \text{ mmHg (7,3--8 kPa)}$ i klinički znaci hroničnog plućnog srca ili hematokrit $> 55\%$. U radu su prikazana 12 bolesnika, 6 muškaraca prosečne životne dobi 57,33 g. i 6 žena prosečne starosti 65,16 godina. Kod osam bolesnika je na osnovu kliničkih kriterijuma postavljena dijagnoza HOBP, hronične globalne respiracijske insuficijencije i hroničnog plućnog srca, a 4 pacijenta imala su parcijalnu respiracijsku insuficijenciju, fibrozu pluća i hronični opstrukcijski bronhitis. Prosečna dužina trajanja oboljenja iznosila je 11,25 godina, prosečno vreme proteklo od početka bolesti do uvođenja DOT iznosilo je 9,6 godina, a prosečan broj hospitalizacija u toku jedne godine do uvođenja DOT iznosio je 1,05. Od 12 ispitanika 9 je umrlo sa prosečnim vremenom preživljavanja od 2 godine. Prosečan broj hospitalizacija kod ovih bolesnika nakon uvođenja DOT iznosio je 1,23 u toku godine (6 pacijenta je umrlo u periodu od decembra 1999. do februara 2000. – u epidemiji respiratorne infekcije, a tri pacijenta su umrla u periodu bombardovanja- nestanak električne energije za pogon koncentratora). Kod tri preživela bolesnika prosečan broj hospitalizacija iznosio je 0,6 u toku godine.

Ključne reči: hronična respiracijska insuficijencija, dugotrajna oksigenoterapija, indikacije za DOT

Pneumon 2000; 38 (1-2): 89 - 93

dr Ilija Andrijević, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Zajednički naziv za hronični opstrukcijski bronhitis i emfizem pluća je hronična opstrukcijska bolest pluća (HOBP), zbog toga što im je osnovna zajednička odlika hronična opstrukcija strujanja vazduha u disajnim putevima.

HOBP je bolest koja se odlikuje smanjenjem maksimalnog ekspirijumskog protoka vazduha kroz disajne puteve i sporim prажnjenjem pluća. Ove promene polako napreduju godinama i, po definiciji, u znatnoj meri su ireverzibilne. Smetnje protoku

vazduha nastaju usled različitih kombinacija hroničnog bronhitisa i enfizema.

Hronični bronhitis se definiše kao prisustvo hronične ili ponavljano povećane bronhijalne sekrecije što izaziva iskašljavanje. Sekrecija je prisutna najmanje tri meseca godišnje, najmanje u toku dve uzastopne godine i ne može se pripisati drugim plućnim ili srčanim uzrocima.

Emfizem pluća se karakteriše anatomske stalnim povećanjem vazdušnih prostora distalno od terminalne bronhiole, bez izražene fibroze.

Brojni specifični uzroci hroničnih opstrukcijskih smetnji po dogovoru se isključuju iz HOBP. To su:

cistična fibroza, bronhiektazije i obliterišući bronhiolitis.

Respiracijska insuficijencija (RI) je stanje koje nastaje kao posledica nesposobnosti disajnog sistema da održava normalnu razmenu respiracijskih gasova između spoljnog vazduha i cirkulišuće krvi. Respiratorna insuficijencija može biti akutna i hronična (ARI, HRI). Izražava se sniženim pritiskom kiseonika i saturacijom hemoglobina u arterijskoj krvi, bez ili s povišenim pritiskom ugljen-dioksida. U osnovi mogu biti raznovrsna oboljenja respiratornog sistema-pluća, grudnog koša, disajnih mišića, pripadajućih nervnih puteva i nerava, disajnih centara-koja oštećuju funkciju, ili funkciju i strukturu pluća. Među bolestima koje mogu dovesti do hronične respiracijske insuficijencije (HRI), hronične opstruktivne bolesti pluća u klinici su daleko najzastupljenije i čine 80-90% uzroka HRI.

Indikacije za oksigenoterapiju kod bolesnika sa HRI: Apsolutni indikator za primenu kiseonika u bolesnika s oboljenjem respiratornog sistema je parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaO_2). Pri PaO_2 od 55 – 60 mmHg (7,3 – 8 kPa) saturacija hemoglobina je na strmom kraku krive disocijacije oksihemoglobina i postoji opasnost nagle desaturacije i teške tkivne hipoksije. Prema tome, indikacija za primenu kiseonika je $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (8kPa), odnosno saturacije hemoglobina 90%. Međutim, pri proceni indikacija za primenu kiseonika, osim vrednosti PaO_2 u arterijskoj krvi, treba uzeti u obzir i sledeće činjenice:

- da li je hipoksemija akutna ili hronična,
- da li je hipoksemija praćena hiperkapnijom,
- da li su hipoksemiji pridruženi i drugi oblici tkivne hipoksije i

koja je osnovna bolest dovela do hipoksemije.

Takođe, treba imati u vidu, da osim u slučajevima hronične primene kiseonika (dugotrajna oksigenoterapija u kućnim uslovima) kiseonična terapija samo je supstituciona terapija u kriznim stanjima, dok se drugim terapijskim postupcima ne postigne poboljšanje osnovne bolesti i zadovoljavajuća oksigenacija tkiva.

Bolesnici kod kojih se hipoksemija razvija naglo, odnosno u stanju ARI (npr. težak astmatični napad, plućni edem, masivna pneumonija, akutni respiratorni distres sindrom i dr.) kiseonik se primenjuje i pri PaO_2 većem od 60 mmHg, ako se radi o teškom opštem stanju bolesnika, progredijentnom toku bolesti i prisustvu drugih stanja i bolesti koja dovode do razvoja tkivne hipoksije.

Bolesnici sa hroničnom hipoksemijom, odnosno HRI, mogu biti u stabilnom stanju bolesti i sa srednje izraženom hipoksemijom (PaO_2 od 55-65 mmHg). Potreba za primenom kiseonika u ovih bolesnika se javlja u slučajevima novog poremećaja gasne razmene u plućima i produbljivanja hipoksemije. Međutim, kiseonik se kod ovih bolesnika primenjuje i u stabilnom stanju ako postoje druge pridružene bolesti koje dovode do tkivne hipoksije: srčana insuficijencija, anemija, smanjen krvni protok kroz vitalne organe (cerebralna arterioskleroza, koronarna bolest, febrilno stanje i dr.). U principu, kiseonik se u bolesnika sa HRI uvek primenjuje kada je PaO_2 ispod 50 – 55 mmHg, odnosno saturacija hemoglobina 80 – 85%. U bolesnika s poremećenom kontrolom disanja (snižena aktivnost respiracijskih centara) s primenom kiseonika treba biti oprezniji jer je hipoksemija kod ovih bolesnika jedini stimulus ventilacije. To su bolesnici s primarnom i centralnom alveolarnom hipoventilacijom, hipoventilacionim sindromom gojaznih i sindromom apnoje u snu. U stabilnom stanju, kada ne postoje uzroci tkivne hipoksije, oni dobro podnose i srednje težak stepen hipoksemije (PaO_2 do 5 mmHg).

DUGOTRAJNA OKSIGENOTERAPIJA – DOT

Tok HRI koja nastaje najčešće na bazi HOBP karakteriše se akutnim pogoršanjima i fazama stabilnog stanja dužeg ili kraćeg trajanja. Danas se sve više prihvata koncept da je lečenje bolesnika sa HRI u obe faze bolesti integralna celina i da ga treba sprovoditi po jedinstvenom programu i doktrini.

Primena kiseonika u toku lečenja obolelih od HRI ima istoriju dugu oko 8 decenija. U početku se kiseonik koristio u bolničkim uslovima a poslednjih 30 godina posebna pažnja se ukazuje iznalaženju najpovoljnijeg načina primene kiseoničke terapije u kući bolesnika tj. u vanbolničkim uslovima. Dakle, kiseonik se u bolesnika sa HRI teškog stepena, ireverzibilnog tipa, primenjuje trajno, u kućnim uslovima i naziva se dugotrajna oksigenoterapija (DOT). Indikacije za DOT su postavljene na osnovu velikih kliničkih studija kod bolesnika sa HOBP, ali se danas ova terapija primenjuje i kod drugih bolesti kod kojih postoji teška hronična hipoksemija (cistična fibroza, fibroza pluća, primarna plućna hipertenzija, kifoskolioza i dr.).

Akutna pogoršanja HRI leče se u bolničkim uslovima, najbolje u pulmološkim jedinicama. Nakon postizanja stabilnog stanja, maksimalnog poboljšanja plućne funkcije, saniranja

bronhopulmonalne infekcije, popravljajući srčane dekompenzacije, kontrolišu se respiracijski gasovi u arterijskoj krvi. Nema jedinstvenih numeričkih granica koje označavaju stabilno stanje respiracijskih gasova za sve bolesnike sa HRI. U razgraničavanju stabilnog stanja od akutnog pogoršanja vrlo je važno poznavati vrednosti respiracijskih gasova koje su registrovane prilikom prethodnih merenja. Kada se na osnovu kliničkih i funkcijskih parametara proceni da je bolesnik u klinički stabilnoj fazi i da je kandidat za DOT, vrši se orijentaciona procena podobnosti bolesnika i njegovih socijalnih i porodičnih uslova za ovaj način lečenja. Pre svega, treba utvrditi da li bolesnik uopšte prihvata DOT, jer u protivnom nema potrebe da se sprovodi i čitav niz postupaka i radnji predviđenih u proceduri donošenja konačne odluke o DOT-u u kućnim uslovima.

U procesu odabiranja bolesnika za DOT trebalo bi angažovati lekara pulmologa, fizijatra, medicinskog tehničara i socijalnog radnika. Rad ovog stručnog tima odvijao bi se u okviru specijalizovanih pulmoloških institucija (Institut za plućne bolesti – služba za DOT) koje su kadrovski i tehnički osposobljene za taj posao.

Kriterijumi za primenu DOT u kućnim uslovima: jedinstveno su prihvaćeni u celom svetu, a dobijeni su nakon dva najznačajnija multicentrična ispitivanja efekta DOT u više gradova SAD-a označeni kao NOTT (Nocturnal oxygen therapy trail) i vrlo sličnog britanskog, takođe multicentričnog praćenja MRC (Medical Research Council).

Medicinski kriterijumi: za odabiranje bolesnika za DOT moraju biti jasni i precizni, a osnovni među njima je stanje hipoksemije. Čine ih:

- stabilno stanje bolesti uz optimalnu fizijatrijsku i medikamentnu terapiju (bronhodilatatori, antibiotici, diuretici, kardiotonici, kortikosteroidi)
- najmanje dve analize arterijske krvi bez udisanja kiseonika, koje pokazuju trajno: parcijalni pritisak kiseonika $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ (7,3kPa) ili $55 - 60 \text{ mmHg}$ (7,3 – 8 kPa) i klinički znaci plućnog srca ili hematokrit $> 55\%$.

Bolesnici se mogu razvrstati u dve grupe na osnovu kriterijuma za odabiranje bolesnika kod kojih postoje indikacije za DOT, nakon postizanja stabilnog stanja HRI:

1. jednu grupu čine bolesnici u kojih pored hipoksemije postoje klinički i elektrokardiografski znaci hroničnog plućnog srca (HPS) i policitemija. Ova grupa ispunjava medicinske kriterijume za DOT,
2. drugu grupu čine bolesnici sa izraženom hipoksemijom bez pratećih pojava koje bi

ukazivale na njeno dugo održavanje. Za ovu grupu potreban je period praćenja u toku 3-4 nedelje kroz ambulantni rad odgovarajuće polikliničke službe, da bi se u razmaku od 7-10 dana najmanje dva puta registrovale vrednosti PaO_2 u arterijskoj krvi koje ne odstupaju više od 5 mmHg (10%) od početnih vrednosti ovog parametra. Podaci iz literature ukazuju da veliki procenat, čak 40 – 50% bolesnika kojima je nakon intenzivnog lečenja akutnog pogoršanja HRI i postizanja kliničke stabilnosti na osnovu vrednosti PaO_2 postavljena indikacija za DOT u daljem periodu praćenja, pod celokupnom terapijom poboljšavaju vrednosti PaO_2 i preko 10%. Ovakvim bolesnicima se odlaže primena DOT u kućnim uslovima a nastavlja odgovarajuća medikamentna terapija uz održavanje redovnih aktivnosti u stepenu koji im dopušta subjektivno stanje podnošenja napora. Njihove funkcijske plućne rezerve mogu još uvek održavati zadovoljavajući nivo gasne razmene i pri udisanju sobnog vazduha.

Ukoliko se vrednosti PaO_2 u periodu redovnog praćenja ne povećaju za više od 5 mmHg, tj. 10% i kod ovih bolesnika ispunjen je osnovni medicinski kriterijum za donošenje odluke za DOT u kućnim uslovima.

Sistemi za kiseoničku terapiju: u svakodnevnoj primeni su sledeći sistemi za kiseoničnu terapiju:

- kiseonik – gas u čeličnim bocama pod pritiskom,
 - protokomer sa ovlaživačem,
 - tečni kiseonik u čeličnim tankovima, protokomer i ventil.
 - koncentratori kiseonika koji su u svojoj osnovi sačinjeni od molekularnog sita za koje se upotrebljava sintetski aluminijum-silikat (zeolit) koji apsorbira azot i vodenu paru iz sobnog vazduha i tako produkuje kiseonik u koncentraciji iznad 90%. U ovom sistemu koncentratora uporedo sa rastom protoka povećava se količina vazduha koja prolazi kroz molekularno sito zeolita, smanjuje se vreme kontakta, manja je apsorpcija azota i na kraju niža je koncentracija kiseonika koji koncentrator produkuje. Uporednim ispitivanjem koncentrata 6 evropskih i američkih proizvođača utvrđeno je da su svi savremeni koncentratori na protoku od 1-4 litra kiseonika u minuti produkuju iznad 88% kiseonika.
- Određivanje protoka kiseonika:** Cilj dugotrajne oksigenoterapije je određivanje protoka kiseonika koji obezbeđuje popravljajući hipoksemiju u arterijskoj krvi tako da se PaO_2 poveća na 60 – 65mmHg u budnom stanju. Ovo se obično postiže

Tabela 1. Polna, starosna struktura, dužina oboljenja, proteklo vreme do uvođenja DOT i prosečan broj hospitalizacija do uvođenja DOT

Broj bolesnika		Prosečna dužina trajanja oboljenja u godinama	Prosečno vreme proteklo od početka bolesti do uvođenja DOT	Prosečan broj hospitalizacija u toku jedne godine do uvođenja DOT
12				
POL				
M	Ž			
6	6	11,25 g	9,16 g	1,05
Prosečna starost				
57,33g	65,16g			

protokom kiseonika od 1 –4 litra u minuti. Protok koji omogućava navedeni PaO₂ u budnom stanju treba povećati za 1 liter na minut u toku sna. Broj sati kontinuirane oksigenoterapije treba da je od 16 – 24 časa. Bolesnicima koji puše ne odobrava se DOT. Ako je koncentracija karboksihemoglobina veća od 3% u arterijskoj krvi to ukazuje da bolesnik i dalje puši. Ovaj test treba obavezno izvoditi pre donošenja odluke o DOT u kućnim uslovima kao i pri kontrolnim pregledima bolesnika na ovoj terapiji.

CILJ RADA

Cilj rad je da se pored utvrđivanja osnovnih medicinskih kriterijumima za DOT, prikažu dosadašnja iskustva u radu naše službe s pacijentima na DOT, kao i da se kritičkom analizom ovih iskustava predlože mere koje će doprineti većem uspehu vanbolničkog lečenja bolesnika sa HRI .

MATERIJAL I METODE

U radu smo obradili 12 bolesnika, 6 muškaraca prosečne životne dobi 57,33 godine i 6 žena prosečne starosti 65,16 godina. Kod 8 bolesnika je na osnovu kliničkih kriterijuma postavljena dijagnoza HOBP, hronične globalne respiracijske insuficijencije i HPS, a 4 pacijenta imala su parcijalnu respiracijsku insuficijenciju, odnosno fibrozu pluća i hronični opstruktivski bronhitis.

REZULTATI RADA

Prosečna dužina trajanja oboljenja kod naših ispitanika iznosila je 11,25 godine, a prosečno proteklo vreme od početka bolesti do uvođenja DOT bilo je dugo i iznosilo je 9,16 godina.

Prosečan broj hospitalizacija u toku godine do uvođenja DOT-a iznosio je 1,05 hospitalizacija.

Od ukupno 12 ispitanika 9 bolesnika je umrlo, a prosečno vreme preživljavanja ovih bolesnika bilo je 2 godine. Prosečan broj hospitalizacija nakon uvođenja DOT iznosio je kod ovih bolesnika 1,23 u toku godine. Treba naglasiti da je 6 bolesnika umrlo u periodu od decembra 1999. do februara 2000., tj u epidemiji respiratorne infekcije, a tri pacijenta su umrli u toku bombardovanja (nestanak električne energije za pogon koncentratora).

Kod tri preživela bolesnika prosečan broj hospitalizacija za 2,33 godine iznosi prosečno 0,6 u toku jedne godine.

Tabela 2. Broj umrlih, prosečna dužina preživljavanja i prosečan broj hospitalizacija nakon uvođenja DOT

Broj preživelih	Prosečna dužina života	Prosečan broj hospitalizacija nakon uvođenja DOT
3	2,33 godine	0,6

Tabela 3. Broj preživelih, prosečna dužina života i prosečan broj hospitalizacija nakon uvođenja DOT

Broj umrlih	Prosečna dužina preživljavanja	Prosečan broj hospitalizacija nakon uvođenja DOT
9	2 godine	1,23

Jedan bolesnik, kod koga je vreme proteklo od početka bolesti do uvođenja DOT bilo najkraće (iznosilo je 5 godina) i dalje je živ (duže od 5 godina), a prosečan broj hospitalizacija je 0,8, s tim da je dužina bolničkog lečenja znatno kraća u odnosu na period pre uvođenja DOT.

DISKUSIJA I PREDLOG MERA

Na osnovu rezultata dobijenih ispitivanjem naših bolesnika (iako je uzorak mali) može se zaključiti da je dužina trajanja oboljenja veoma velika. Vreme proteklo od početka bolesti do uvođenja DOT je takođe dugo, a bolesnici su bili u terminalnoj fazi HOBP. Prosečna dužina preživljavanja iznosila je 2 godine (ali je na nju uticala epidemija respiratorne infekcije, pa se ne može uzeti kao relevantna ; predpostavljamo da bi dužina preživljavanja bila veća). Kod pacijenata kod kojih je DOT uveden ranije i dužina preživljavanja je veća.

Na osnovu svega iznetog, a i na osnovu podataka većih studija, smatramo da treba biti veoma kritičan u selekciji bolesnika uz *rigorozno poštovanje medicinskih kriterijuma*, zatim treba sprovesti veoma *savesnu pripremu bolesnika za DOT i detaljno analiziranje i procenu socijalnih, porodičnih i drugih uslova za sprovođenje ove terapije u kućnim uslovima*. Važni preduslovi za uspešno funkcionisanje DOT su i *edukacija bolesnika i članova porodice* u okviru koje bolesnik treba da stekne elementarna znanja o oboljenju od koga boluje, kao i osnovnim principima i opanostima primene kiseonika u kućnim uslovima.

Ukoliko bi pristup vanbolničkom zbrinjavanju i lečenju bolesnika sa HRI bio organizovan po svim napred navedenim kriterijumima, smatramo da će imati povoljne efekte na evoluciju bolesti i da će na ekonomskom planu pokazati veliku prednost nad sadašnjim, uglavnom hospitalnim načinom lečenja i tretmana HRI.

Takođe, mišljenja smo da će život tih bolesnika koji će uglavnom provoditi u kućnom, porodičnom ambijentu biti sadržajniji, psihološki podnošljiviji, lakši i vredniji.

LITERATURA

1. Anthonisen N R. Long term oxygen therapy in moderate hypoxaemia. Thorax 1997; 52: 667-668.
2. Bošnjak-Petrović V, Miladinović D, Nedeljković P, Stevanović M i Sekulić S. : Predlog organizacije vanbolničkog zbrinjavanja i lečenja hronične respiracijske insuficijencije, Zbornik radova saopštenih na XXXIV savetovanju pneumoftiziologa SR Srbije u NIškoj Banji decembra 1988.godine, Beograd 1988, 44-49.
3. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zieinski J: Effect of long term oxygen therapy on survival in patients chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. Thorax , 1997; 52: 674-679.
4. Mitić-Milikić M. Kiseonička terapija u pulmologiji : Farmakoterapija u pulmologiji, II prerađeno i dopunjeno izdanje, Elit- Medica, Beograd , 1998; 97-107.
5. Sekulić S. Farmakoterapija hronične opstruktivske bolesti pluća, : Farmakoterapija u pulmologiji, II prerađeno i dopunjeno izdanje, Elit –Medica, Beograd, 1998; 366-375.
6. Block E. Oxygen therapy. In Fishman A.P. Pulmonary diseases and disorders, Mc Graw-Hill Boc Comp. New York, 1988; 2317-2330.



PREOPERATIVNO ISPITIVANJE PLUĆNE FUNKCIJE NAJNOVIJA SHVATANJA

Božidar Anđelić, Branko Miličević, Zita Major-Zoričić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Ispitivanje disajne funkcije kao dijagnostički instrumentarijum nudi mogućnosti pravovremenog otkrivanja i prevencije operativnog rizika. Spirometrija je bazični metod za ispitivanje plućne funkcije, ali bi se ipak trebala dopuniti novijim tehničkim dostignućima - body pletizmografijom, tako da se mogu istovremeno odrediti kako otpori disajnih puteva, tako i izvesni statički volumeni pluća: Rt, SRt, ITGV, RV i TLC. Krivulja protok-volumen omogućava diferenciranje mešanog opstruktivnog i restriktivnog poremećaja ventilacije sa relativnom i apsolutnom hiperinflacijom pluća. Takođe, ona dozvoljava i izvođenje bronhoprovokativnog testa (sa Carbacholom, Metacholinom i sl.). Bolji i prefinjeniji način za izvođenje bronhoprovokativnih testova omogućava body pletizmografija, tj. direktno merenje intenziteta i promene otpora. Ovi testovi su preoperativna i postoperativna dokumentacija i prema njima se može odrediti operabilitet, odn. resektabilitet pluća. Vodeći parametar u određivanju stepena resektabiliteta u svakom slučaju i dalje je FEV₁ u kombinaciji sa ostalim parametrima plućne funkcije. Kao indikator za veličinu operabiliteta takođe se u poslednje vreme koriste: transfer-faktor i obim potrošnje kiseonika. Neophodno je istaći značaj nalaza parcijalnih pritisaka respiratornih gasova i acidobaznog statusa u preoperativnoj pripremi pacijenta. U radu su prikazane riziko grupe u odnosu na operabilitet, formirane na osnovu intenziteta poremećaja kompletne plućne funkcije. Navode se bazična i proširena dijagnostika u proceni operabiliteta pluća. Posebno su istaknute vrednosti preoperativnog FEV-a, kao i njegovo postoperativno izračunavanje.

Ključne reči: plućna funkcija, operabilitet, resektabilnost, operativni rizik, hiperreaktivitet

Pneumon, 2000; 38 (1-2):95 -99

Prof. dr Božidar Anđelić, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Preoperativni dijagnostički pregledi mogu da smanje perioperativni morbiditet, kao i postoperativni rizik, odnosno da reduciraju i izbegnu dužinu lečenja i troškove lečenja, kako za pacijenta, tako i za ustanovu gde se bolesnik operiše. Na osnovu anamneze, fizičkog pregleda pacijenta, postavljene dijagnoze, odnosno opšteg stanja i starosti pacijenta, određuje se obim planiranog zahvata, kao i oblici anestezije.

Parametri plućne funkcije određuju direktno stepen, intenzitet anestezije, kao i obim resekcije pluća. Na osnovu preporuke Američkog društva za

anesteziju napravljene su riziko grupe pacijenata i to prema rezultatima ispitivanja parametara disajne funkcije. Takođe je napravljena i procena peri- i postoperativnog rizika isključivo kod torakotomija (tabela 1) (1).

BAZIČNA DIJAGNOSTIKA PREOPERATIVNE PLUĆNE FUNKCIJE

Bazična dijagnostika preoperativne plućne funkcije obuhvata određivanje statičkih i dinamičkih volumena pluća, kao i kardiopulmonalnu funkciju. Ona sadrži minimalno spirometriju sa krivuljom protok-volumen, ili tzv. malu spirometriju, gasnu analizu u mirovanju, ev.

za vreme opterećenja, sa EKG-om, merenjem pulsa i arterijskog pritiska. Iz krivulje protok-volumen mogu se odrediti inspirijumski i ekspirijumski

odnosno povećanje parcijalnog pritiska ugljendioksida. Respiratorna insuficijencija može imati različite uzroke i zahteva dodatne

Tabela 1.*Rizične grupe*

- I Normalni, zdravi pacijenti
- II Laka opšta oboljenja bez funkcionalnih ograničenja
- III Teška opšta oboljenja sa funkcionalnim ograničenjima
- IV Teška opšta/sistemska oboljenja koja životno ugrožavaju pacijente
- V Moribundni pacijenti

Tabela 2.*Bazična funkcionalna dijagnostika*

- 1. Spirometrija
- 2. Gasna analiza u miru
- 3. Ergometrija sa EKG-om, gasnom analizom za vreme opterećenja, pulsem i pritiskom.

Tabela 3.*Dodatna kardiorespiratorna ispitivanja*

- Proširena dijagnostika - telesna pletizmografija
 - CO transfer faktor
 - potrošnja kiseonika (V'O₂)

- Dopuna- ergometrija sa hemodinamikom
 - ventilaciono-perfuzioni scintigram
 - ehokardiografija
 - angiografija

Tabela 4. Procena opšteg rizika u odnosu na spirometrijske parametre i gasnu analizu krvi

Grupe rizika	FEV1	
1.	< 0,8 L	Visok rizik od opšte anestezije i visok operativni rizik
2.	> 0,8 ili < 2,0 L	Povećan rizik od opšte anestezije i povećan operativni rizik
	Ako su: PaCO ₂ > 50 mmHg ili PaO ₂ < 50 mmHg	Rizik odgovara riziku Grupe 1.
3.	FEV1 > 2,0 L	Nema povećanog rizika od strane respiratornih organa

protoci, odnosno kolaps disajnih puteva, ili opstrukcija u malim, perifernim disajnim putevima. Mala spirometrija omogućava dijagnostiku resktriktivnog i opstruktivnog poremećaja ventilacije, čiji uzroci mogu biti bolesti torakalnog zida, pleure, pluća, odnosno, gornjih ili donjih disajnih puteva, Gasna analiza art. krvi procenjuje stanje alveolokapilarne gasne razmene. Parcijalna respiratorna insuficijencija definiše se kao smanjenje parcijalnog pritiska kiseonika sa normalnim ili smanjenim vrednostima parcijalnog pritiska ugljendioksida. Ona može imati pulmonalne ili kardijalne uzroke pri čemu udisanje kraći vemenski period 100% kiseonika preko odgovarajuće valvule, određuje desno-levi šant pulmonalne ili kardijalne geneze. Globalna respiratorna insuficijencija je obeležje insuficijencije respiratorne pumpe i definisana je kao smanjenje parcijalnog pritiska kiseonika,

diferencijalnodijagnostičke postupke

Uzroci respiratorne insuficijencije su: centralni, neurogeni, muskularni, ekstra i intratorakalni, pleuralni, pulmonalni i abdominalni.

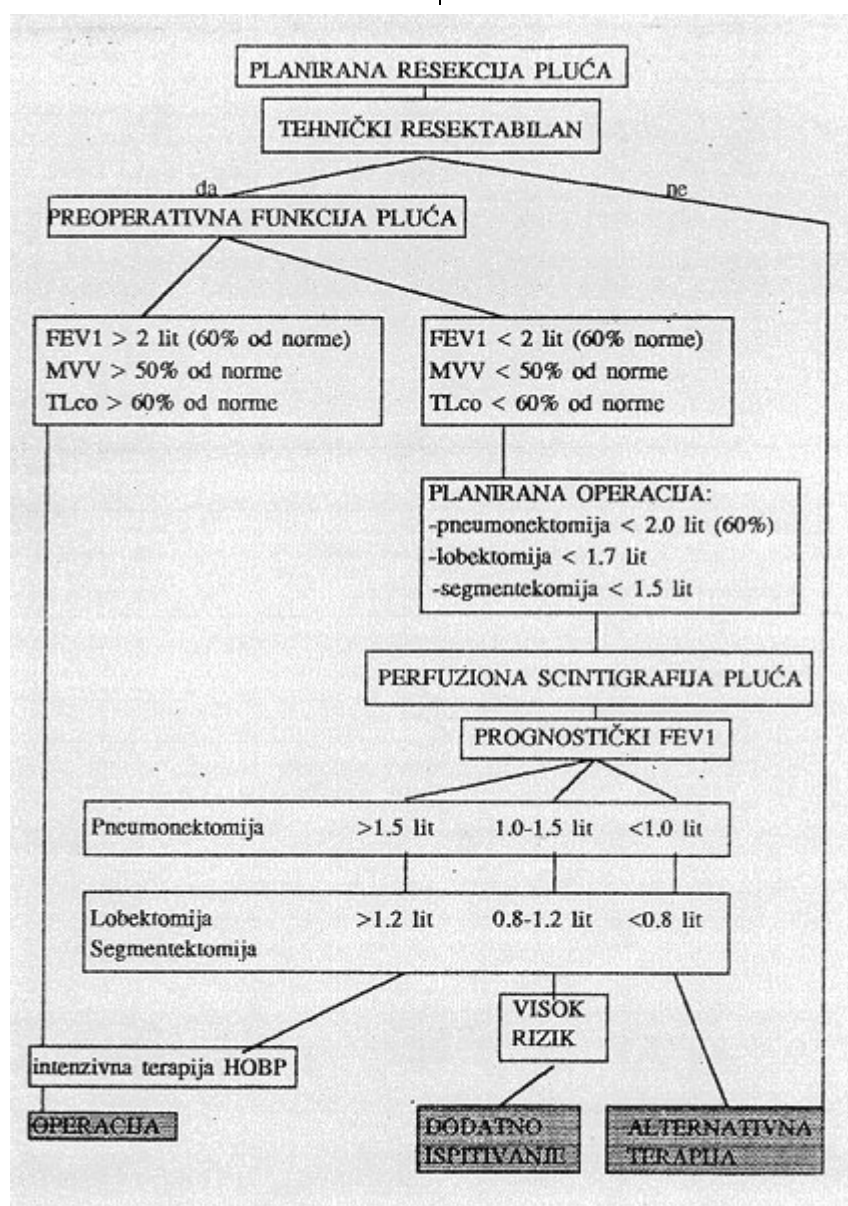
Ergometrija je dopunski pregled i pruža podatke pretežno o kardijalnom stanju ispitanika. U kardiologiji najčešće se koristi radi diferenciranja manifestne i latentne respiratorne insuficijencije, kao i utvrđivanja poremećaja distribucije, odnosno difuzije.

PROŠIRENA DIJAGNOSTIKA U PREOPERATIVNOJ PRIPREMI BOLESNIKA

Manevar forsiranog inspiratornog vitalnog kapaciteta koristi se u diferencijalnoj dijagnozi ekstratorakalne opstrukcije velikih disajnih puteva (larinks, traheja, sleep-apnea sindrom). Šira

dijagnostika sadrži bodipletizmografsko merenje otpora disajnih puteva, statičkih plućnih volumena kao i određivanje kapaciteta difuzije za CO (ugljenmonoksid). U savremenoj dijagnostici se najčešće koristi određivanje kapaciteta difuzije metodom jednog udaha (SB metod). Ergometrija sa određivanjem pritiska u arteriji pulmonalis, ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća, ehokardiografija, merenje potrošnje kiseonika i ev. angiografija pluća, takođe mogu da budu dodatne dijagnostičke metode (2). Potrošnja kiseonika, odnosno određivanje respiratornog kvocijenta sve se više koristi kao vrhunski prognostički metod u preoperativnoj pripremi bolesnika. Potrošnja kiseonika bi, prema različitim autorima, trebala da se kreće između 15-20 ml O₂/kg TT, da bi se broj

mogu da diferenciraju lokalizaciju opstrukcije. Bodipletizmografski se određuje i veličina hiperinflacije pluća. Ovo je od naročitog značaja za razlikovanje toka restriktivnih i opstruktivnih poremećaja ventilacije kod oboljenja pluća kompleksne etiologije. Tekuće kontrole ili farmakodinamski testovi, tj. provokacije ili reverzibilnost opstrukcije najpouzdanije se i najpreciznije izvode bodipletizmografijom na idealan i neinvazivan način (4). Pacijenti sa odgovarajućom anamezom u pogledu bronhijalne hiperreaktibilnosti trebalo bi da se pre uvođenja u narkozu bronhoprovokativno testiraju. Na ovaj način može da se izbegne nastajanje po život opasnih bronhospazama tokom uvođenja pacijenata u opštu anesteziju.



postoperativnih komplikacija sveo na minimum (3). Telesna pletizmografija omogućava merenje svih statičkih i dinamičkih volumena pluća, kao i direktno merenje otpora disajnih puteva, s tim što krivulja protok-volumen i krivulja protok-pritisk

Merenje kapaciteta difuzije (transfer faktor), DLCO SB metodom, sa standardizovanjem DLCO na ventilirajući alveolni volumen (Krogov indeks ili konstanta), omogućava diferenciranje hiperinflacije pluća kod astme i emfizema pluća,

kao i ekstratorakalne i pulmonalne restrikcije (3,5). Kod pneumonektomije indeks DLCO/VA (VA= alveolna ventilacija) je povećan usled znatnijeg smanjenja alveolnih prostora. Smanjenje Krogovog indeksa (DLCO/VA) ispod 60% u odnosu na normalu predstavlja kontraindikaciju za resekcione zahvate na plućima (3). U takvim slučajevima se radi o značajnijem smanjenju respiratorne odnosno difuzione površine pluća. Takođe ovaj indeks može biti smanjen kod pušača i anemija, što se utvrđuje merenjem karboksihemoglobina (HbCO), ili smanjenjem koncentracije Hb u krvi.

Kao dopunska dijagnostika u određivanju resektabilnosti odnosno operabiliteta pluća, može se koristiti ergometrija sa hemodinamikom, sa ili bez udisanja povišenih koncentracija kiseonika. Na ovaj način se dijagnostikuje prisustvo plućne hipertenzije, odnosno *cor pulmonale* ili pulmo cardialnee ireverzibilne plućne hipertenzije (6).

Interpretiranje spiroergometrijskih parametara takođe je od bitnog značaja za otkrivanje i svrstavanje pacijenata sa povećanim rizikom u pogledu operabilnosti i stepena resektabilnosti pluća (7). Vodeći parametar pri tome je merenje potrošnje kiseonika, odnosno određivanje respiratornog kvocijenta u miru i posle opterećenja (3). Ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća omogućava topografsku procenu gubitka funkcionalne respiratorne površine i na taj način može da predvidi regionalnu postoperativnu funkciju pluća. Prema nekim autorima, svaki segment zauzima praktično 5,26 respiratorne površine, a na osnovu toga se može izračunati i postoperativni FEV₁. Jednačina glasi: FEV₁PO = FEV₁PRE x /1 - (S x 5,26)/100/ (8).

Poremećaj odnosa V/Q (ventilaciono-perfuzioni odnos) može se poboljšati, odnosno odstraniti različitim torakohirurškim zahvatima, što se mora uzeti u obzir u postoperativnoj prognozi. Npr. poboljšanjem ventilacije odstranjenjem stranog tela ili tumora bronha, ili poboljšanjem perfuzije posle embolektomije. Kod poremećaja V/Q jednog plućnog krila ili dela pluća, npr. jednog reznja, odstranjenje toga područja ne utiče bitnije na dalji postoperativni tok. Sumnja na postojanje kardijalnog oboljenja zahteva dopunsku preoperativnu dijagnostiku u smislu ehokardiografije, angiografije kao i proširenu dijagnostiku plućne funkcije (5).

OPERATIVNI RIZIK

U proceni raspodela riziko grupa dominantnu ulogu ima određivanje FEV₁ odnosno rezultati male spirometrije (2). Ove vrednosti, u stvari, obuhvataju promene na nivou elasticiteta toraksa i plućnog parenhima. Nedovoljna kooperabilnost ili

bolovima izazvani poremećaji mogu se evaluirati procenom kooperabilnosti i kliničko-anamnestičkim podacima. U tom procesu se uzimaju u obzir dobijeni patoanatomski rezultati. Pre operativnog zahvata može se nivo rizika odrediti na osnovu vrednosti parametara male spirometrije i gasne analize. Ovo se vidi iz tabele 4. Prvu riziko grup čine pacijenti kojima je FEV₁ ispod 0,8 L/sec. Mogućnosti opšte anestezije i operacije su svedene na najniži nivo. Drugu riziko grupu čine pacijenti kojima je FEV₁ između 0,8-2,0 L/sec. i njihov rizik je znatno povećan ako postoji hiperkapnija, odn. hipoksemija, i tada se, praktično, svrstavaju u prvu grupu. Treća grupa je praktično bez rizika - nju čine pacijenti čiji je FEV₁ iznad 2,0 L/sec. koji nisu u globalnoj respiratornoj insuficijenciji. Značajnu grupu pacijenata sa komplikacijama čine pušači, odn. bivši pušači (9). Broj opštih komplikacija koji je nastao postoperativno kod pušača iznosio je 22%, kod bivših pušača 12,8% a kod nepušača 4,9%. Broj komplikacija kod pušača, odn. bivših pušača nastalih postoperativno iznosio je 4,2% više u odnosu na nepušače. Interesantno je da se rizik za pušače koji su 4 nedelje pre operacije smanjili broj popušenih cigareta znatno povećao u odnosu na pušače sa nepromenjenom konzumacijom nikotina (9).

PROCENA RESEKTABILNOSTI PLUĆA

Resektabilnost pluća se određuje na osnovu statičkih i dinamičkih parametara plućne funkcije, uključujući i parametre gasne analize, odn. uključujući i dodatne parametre plućne funkcije, kao što su kapacitet difuzije, i kardiorespiratorni parametri (potrošnja kiseonika, ejekciona frakcija i sl.) (10). Kod planirane pulmektomije može se predvideti funkcionalno stanje pre same operacije. Ukoliko postoji pretpostavka ili se proceni da će pacijent nakon operacije imati vrednosti FEV₁ posle pulmektomije više od 1L/sec. za vreme lakog opterećenja operativni rizik je sveden na minimum, te pulmektomija nije kontraindikovana. Svako smanjenje postoperativnog FEV₁ ispod 1,0 L/sec. odn. 0,8 L/sec. kod lobektomije, pa i segmentektomije, je praktično kontraindikovano. Neposredno nakon pulmektomije, a i kasnije, plućna funkcija se minimalno poboljšava. Pri tom, broj komplikacija je minimalan.

Kod dozvoljenih segmentektomija/lobektomija, redukcija plućne funkcije u prvim postoperativnim danima je lako redukovana, ali se nakon 6 meseci kompenzuje.

Objašnjenje je u kompenzatornom proširenju pluća, gde se u ventilaciju uključuju postojeće

respiratorne površine sa svojim funkcionalnim stanjem. Na osnovu postojećih statistika, a i kriterijuma koji su navedeni u tabeli 4, smatra se da je smrtnost u okviru 30 dana posle operacije 2-5%. Smrtnost se kod izračunatog postoperativnog FEV₁ ispod 1 l/sec. praktično udvostručava.

Na shemi 1. je prikazana planirana operabilnost odnosno resektabilnost pluća.

IZRAČUNAVANJE RANOG POSTOPERATIVNOG PROGNOСТИČKOG FEV₁/l

$$FEV_{1PO} = FEV_{1PRE} \times (100 - A - \kappa \times B) / 100 \text{ l/}$$

Kasni postoperativni FEV₁: $FEV_{1PO} = FEV_{1PRE} \times (100 - A) / 100 \text{ l/}$

A = perfuzija resektata u procentima u odnosu na celokupna pluća.

B = perfuzija preostalog dela operisane strane pluća u procentima u odnosu na celokupna pluća

$\kappa = 0,37$ (konstanta za ranu postoperativnu fazu).

LITERATURA

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120
2. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. Pneumologie 1994; 48: 296-9.
3. C Schulz, M Riedel, A Gillissen, HP Emslander: Präoperative Identifizierung des pulmonalen Risikopatienten vor Lungenresektion. Atemw-Lungenkrkh 1998; 24: 205-14.
4. B Anđelić. Uticaj pušenja na plućnu ventilaciju i bronhijalnu reaktivnost. Magistarski rad. 1983; Novi Sad, Medicinski fakultet.
5. S Sorichter, H Matthys. Die präoperative Lungenfunktionprüfung. Atemw- Lungenkrkh, 2.000; 1:21-8.
6. B Anđelić. Doprinos istraživanju etiopatogeneze plućne hipertenzije u bolesnika s poremećenom plućnom funkcijom. Doktorska disertacija. 1992; Novi Sad, Medicinski fakultet.
7. J Fritsch, S Schwarz. Ergospirometrie in der Begutachtung. Atemw-Lungenkrkh, 1.999; 3:117-37.
8. DJ Kearney, TH Lee, JJ Reilly, MMDe CCarup, DJ Sugarbaker. Assesment of operative risik in patientes undergoing lung secretion. Chest 1994, 105:753-9.
9. LG Bluman L Mosca, N Newman, DG Simon. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. Chest, 1998; 113:883-9.
10. N Konietzko. Abschätzung des präoperativen Risikos bei vorbestehenden Lungenerkrankungen. Internist, 1992;33:379-86.



DESNO-LEVI ŠANT I UTICAJ ŠANTA NA EMFIZEM PLUĆA

Branko Miličević, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu je prikazana upotreba rezultata gasnih analiza krvi u izračunavanju procenjenog desno-levog šanta (EQ's). Ovaj parametar je određivan kod pacijenata kojima je dijagnostikovano emfizem pluća. Ispitivano grupu su činila 23 pacijenta (9 žena i 14 muškaraca), prosečne starosti 51,7 godina. Kod svih pacijenata je EQ's bio povećan (u rasponu od lakog do izrazitog povećanja). S obzirom da je deo minutnog volumena srca koji čini EQ's refrakteran na terapiju udisanja povišenih koncentracija kiseonika, povišenje EQ's-a direktno pokazuje koliko ja pacijentov život ugrožen. Autori zaključuju da je (uz uvid i tumačenje ostalih testova plućne funkcije), određivanje procenjenog desno-levog šanta pouzdan i nezaobilazan metod u dijagnostikovanju i praćenju toka emfizema pluća.

Ključne reči: desno-levi šant, emfizem pluća

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 101 - 105

Prim. dr mr sc. med. dr Branko Miličević, Klinika za pulmologiju,
Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

U pulmologiji desno-levi (D-L) šant označava deo minutnog volumena srca koji ne učestvuje u gasnoj razmeni. Ova krv polazi iz desnog srca i zaobilazi plućni kapilarni bazen ili prolazi pored slabo ili potpuno neventilisanih alveola. Pri tom zadržava sve osobine venske krvi ili se samo delimično arterijalizuje (subarterijalizuje), a u levom srcu se meša sa potpuno arterijalizovanom krvlju, snižavajući joj parcijalni pritisak i sadržaj kiseonika (PaO_2 i CaO_2).

Veći volumen ovako šantovane krvi osetno smanjuje PaO_2 i CaO_2 izazivajući respiratornu insuficijenciju sa svim njenim posledicama. Desno-levi šantovi se razvijaju u plućima kao posledica mnogih plućnih i kardiovaskularnih bolesti, a mogu nastati i u cirozi jetre kada se stvaraju patološki kanali koji spajaju portalni sistem sa pulmonalnim venama (1).

Reč **emfizem** je grčkog porekla i znači naduvenost tkiva ili organa vazduhom. Emfizem

pluća se definiše kao oboljenje sa trajnim proširenjem vazdušnih prostora, distalno od terminalnih bronhiola, a praćeno je iregularnom destrukcijom alveolarnih zidova bez značajne fibroze. Od emfizema pluća treba razlikovati hiperinflaciju ("prenaduvanost"), stanje prekomernog povećanja vazdušnih prostora bez destrukcije alveolarnih struktura (kompenzatorna hiperinflacija usled pulmektomije i sl.) (2,3).

Uvereni da kompleksni poremećaji ventilacije (što u krajnjoj liniji, utiče na obim gasne razmene) koji se dešavaju u emfizemu pluća utiču i na veličinu desno-levog šanta, metodom slučajnog izbora formirali smo grupu pacijenata sa izraženim emfizemom pluća i odredili im veličinu D-L šanta kiseoničnom metodom. Naime, u emfizemu pluća se istovremeno, u različitim obimima, smanjuje ukupna respiratorna površina (restriktivni poremećaj), uz kolaps disajnih puteva, naročito pri ekspirijumu, (opstruktivni poremećaj ventilacije).

PODELE, MATERIJAL I METODE RADA**DEFINICIJA I PODELA (UKUPNOG DESNO-LEVOG ŠANTA I NJEGOVIH KOMPONENTI)**

Ukupni (totalni) desno-levi šant = $Q'ts$ (ukupni ili fiziološki drugih autora) čini venska krv (ili njen ekvivalent) koja iz bilo kog razloga ne učestvuje u gasnoj razmeni u plućima. (Skrtačenica "ts" je od engleskog "total shunt"). Totalni šant obeležavamo kao protok venske krvi (ili njenog ekvivalenta) kroz totalni šant u jedinici vremena (u l/min.) ili kao deo (procenat) od ukupnog minutnog volumena srca - $Q'T$.

gasnu razmenu smatra šantom, jer i ta krv koja prolazi kroz kapilarni šant ne učestvuje u gasnoj razmeni u plućima. Kapilarni šant je povećan u sledećim oboljenjima pluća:

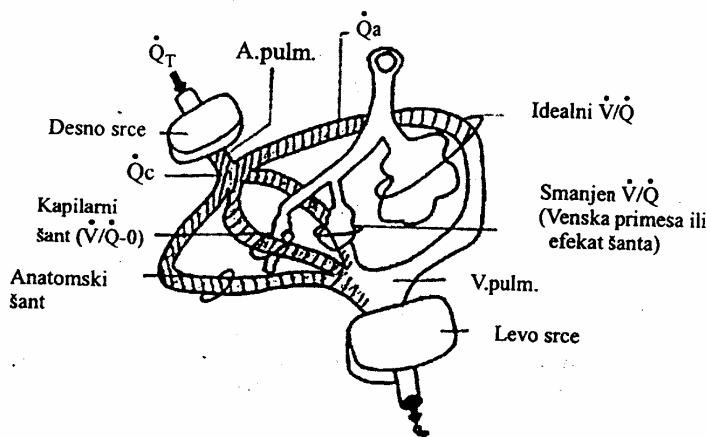
-Akutna atelektaza, koja može biti:

a) kompresiona (zbog nastanka pneumotoraksa, hemotoraksa ili pleuralnih izliva).

b) apsorpciona (zbog totalne opstrukcije bronha i/ili bronhiola sa apsorpcijom distalnog alveolnog vazduha).

c) mikroatelektaza (kada nastaje kolaps alveola, npr. zbog adultnog respiratornog distress sindroma - ARDS).

-Pojave tečnosti u alveolama: javlja se kod



Slika 1. Ukupni desno-levi šant i njegove komponente

$Q'ts$ čine tri komponente, koje su prikazane i na slici 1.

1. Anatomski šant = $Q's(a)$: To je mala količina krvi koja "zaobilazi" respiratornu zonu pluća krećući se sledećim krvnim sudovima: vv. bronchiales, vv. cardiae anteriores, vv. Thebesii i nekim manjim granama a. pulmonales.

Anatomski šant je povećan u sledećim patološkim stanjima:

-Kongenitalna oboljenja srca: svaka urođena mana srca kod koje postoji protok krvi iz desnog u levo srce, direktno, bez dodira sa alveolama.

-Intrapulmonalne fistule: urođene ili stečene (od traume ili nekog oboljenja).

-Vaskularni tumori pluća: krv iz a. pulmonales prolazi kroz tumorsku masu i odlazi pulmonalnim venama bez kontakta sa alveolama.

2. Kapilarni šant = $Q's(c)$: To je krv koja prolazi kroz pulmonalne kapilare, ali pored potpuno neventilisanih alveola. Radi se o ekstremnom poremećaju V'/Q' odnosa koji se zbog efekta na

pojačanog lučenja sekreta u disajnim putevima, pneumonije, edema pluća ili alveolnih apscesa.

Zbir anatomskog i kapilarnog šanta nazivamo apsolutni ili pravi šant, i obeležavamo oznakom $Q's$.

$$Q's = Q's(a) + Q's(c).$$

Klinički značaj apsolutnog šanta ogleda se u njegovoj "refrakternosti" na terapiju sa udisanjem povišenih koncentracija O_2 . Naime, udisanje povišenih koncentracija O_2 nema uticaja na veličinu apsolutnog šanta, jer se radi o krvi koja ne dolazi u dodir sa udahnutim vazduhom, odnosno gasnom smešom.

3. Venska primesa (efekt sličan šantu, ili šantoidni efekat - $Q'va$): Nastaje u onim delovima pluća gde je ventilaciono-perfuzioni (V'/Q') odnos smanjen, ili zbog smanjene ventilacije alveola, ili zbog povećanog protoka krvi kroz kapilare, tako da se gasna razmena ne može obaviti do kraja, pa krv sadrži manje O_2 - suboksigenisana je. Povećanje venske primese nastaje u sledećim patološkim stanjima:

-Hipoventilacija (npr. povrede centra za disanje, miksedem)

-Nepravilna distribucija ventilacije: u slabo ventilisanim alveolama gde je V'/Q' odnos smanjen, pada PaO_2 pa krv koja prolazi pored tih alveola biva suboksigenisana. Ova se vrsta venske primese javlja praktično u svim plućnim bolestima, a predstavlja i primarni razlog za nastanak hipoksemije u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP).

-Poremećaji difuzije: alveolo-kapilarna membrana zadebljava, pa je difuzija respiratornih gasova, prvenstveno O_2 , otežana. Parcijalni pritisak O_2 u pulmonalnom kapilaru se ne izjednačava sa PAO_2 , pa raste $AaDO_2$ (razlika u parcijalnim pritiscima kiseonika između alveolne i arterijske krvi) i nastaje hipoksemija. Tako nastaje razlika u gradijentu O_2 između alveola i pulmonalnog kapilara koja nije dovoljna da obezbedi punu gasnu razmenu - zato se i ovi difuzioni poremećaji svrstavaju u efekte šanta, tj. u vensku primesu. Slično se dešava kada se površina respiratorne membrane smanjuje. Tada se arterijalizuje nedovoljna količina krvi, odnosno povećava se venska primesa, jer znatan deo krvi ne može da se oksigeniše.

Za razliku od apsolutnog šanta, venska primesa odlično reaguje na udisanje povišene koncentracije O_2 , jer se tada značajno povišava PO_2 i u slabo ventilisanim alveolama i postiže se zadovoljavajuća saturacija Hb kiseonikom. Udisanje čistog O_2 gotovo u potpunosti uklanja vensku primesu, tako da na snižavanje PaO_2 ima uticaja jedino krv koja prolazi kroz apsolutni šant.

Zbir apsolutnog šanta i venske primese čini totalni šant:

$$Q's + Q'va = Q'ts \text{ /2/}$$

U fiziološkim uslovima, $Q'ts$ iznosi oko 5% minutnog volumena srca ($Q'T$): apsolutni šant, $Q's$, oko 2%, a venska primesa, $Q'va$, oko 3% (1,2).

TIPOVI EMFIZEMA PLUĆA

Postoji više klasifikacija emfizema pluća, a po konsenzusu Evropskog respiratornog udruženja (ERS-a), razlikuju se tri tipa emfizema:(3,4)

1. **Panacinusni emfizem** – karakteriše se uniformnom zahvaćenošću celog acinusa. U početku se morfološke promene odigravaju u alveolnim duktulusima i sakulusima, a kasnije se šire na ceo acinus. Ovaj tip emfizema je lokalizovan pretežno u donjim partijama pluća.
2. **Centroacinusni emfizem** – (proksimalni acinusni) emfizem se karakteriše uvećanjem i destrukcijom isključivo respiratornih bronhiola.

Najintenzivnije promene se odigravaju u respiratornim bronhiolama drugog i trećeg reda, dok su respiratorne bronhiole prvog reda neznatno izmenjene. Morfološke promene su lokalizovane blizu centralnog dela lobulusa. Za razliku od panacinusnog, lezije kod ovog tipa emfizema su izraženije u gronjim delovima pluća.

3. **Paraseptalni emfizem** – (distalni acinusni) emfizem se karakteriše uvećanjem i destrukcijom alveolnih sakulusa i duktulusa. Promene se nalaze u perifernim delovima acinusa i to neposredno ispod interlobularnih pregrada ili ispod pleure. Rupturom pleure nastaje pneumotoraks. Ovaj tip emfizema se ređe javlja samostalno, obično je udružen sa panacinusnim i centroacinusnim tipom emfizema.

S obzirom na to da je navedena podela morfološka, odnosno dijagnoza se postavlja na osnovu patohistološkog (najčešće obdukcionog nalaza), pri izboru pacijenata za ovaj rad rukovodili smo se rezultatima nekih funkcionalnih testova i relevantnim podacima iz istorije bolesti. Svi naši pacijenti imali su vrednosti rezidualnog volumena pluća i intratoraksnog gasnog volumena preko 170% u odnosu na normalnu vrednost. Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1) bio je smanjen za preko 40% u odnosu na referentnu vrednost. Pacijenti su bili umereno ili lako opstruktivni, a rezultati bronhodilatatornog testa ukazivali su na to da je registrovana opstrukcija većim delom ireverzibilna. Parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi bio je graničan ili snižen. Svi su bili dugogodišnji pušači i najmanje pet godina se vodili pod dijagnozom: Bronchitis chronica obstructiva (HOBP) ili Emphysema pulmonum – dakle, uglavnom se radilo o pacijentima kojima se emfizem pluća razvio kao terminalna komplikacija hronične opstruktivne bolesti pluća (4)

METODE ZA MERENJE DESNO-LEVIH ŠANTOVA

Danas se D-L šantovi najviše određuju kiseoničnom metodom, iz parametara koje mere i izračunavaju gasni analizatori ili gasni monitori (1,2,5,6).

Osnovni princip merenja šant(ov)a počiva na Fikovom principu dilucione metode za merenje minutnog volumena srca, pomoću transporta O_2 krvlju koji je Adolph Fick postavio još 1870. godine. (Ovaj princip je danas ugrađen i u jednačinu za izračunavanje klirensa neke materije iz plazme). Nadgradnjom osnovne Fikove jednačine razvijena je

klasična jednačina za određivanje desno-levog šanta prikazana na Shemi 1. koja se izvodi tako što ispitanik prethodno 20-30 min. udiše čist O₂ a zatim se uzimaju uzorci krvi iz periferne arterije i a. pulmonalis (kada ispitanik udiše 100% O₂ venska primesa se gubi, i ukupni šant se svodi na apsolutni).

Opisana metoda je invazivna, jer zahteva kateterizaciju desnog srca (kako bi se uzeo uzorak krvi za određivanje CvO₂), i zbog toga nije pogodna za širu kliničku upotrebu. S obzirom da je u mnogim eksperimentima utvrđeno da kod pacijenata sa dobrom kardiovaskularnom funkcijom i stabilnim metabolizmom arteriovenska razlika (CaO₂ - CvO₂) iznosi u proseku 5 vol% (4,5 - 6,0 vol%) (5,6), klasična jednačina za izračunavanje Q's /4/ se može rešiti i bez prave vrednosti CvO₂ (koja se dobija kateterizacijom), tako što će je zameniti PROCENJENA (eng. "ESTIMATED") vrednost:

$$ECvO_2 = CaO_2 - 5 \text{ /vol\%/}$$

Ostale vrednosti se dobijaju na već opisan način, uzimanjem uzorka iz periferne arterije (najčešće a. radialis), nakon 20-30 minutnog udisanja čistog O₂. S obzirom da je u ovom slučaju vrednost ECvO₂ PROCENJENA (ESTIMATED), onda je i krajnja vrednost apsolutnog šanta procenjena, pa se krajnji rezultat tako i naziva: PROCENJENI D-L

APSOLUTNI ŠANT = EQ's.

$$\frac{Q's}{Q'T} = \frac{Cc'O_2 - CaO_2}{Cc'O_2 - CvO_2} \quad (4)$$

Q's = apsolutni šant

Q'T = minutni volumen srca

Cc'O₂ = "end-kapilarni" sadržaj O₂ (na kraju pulmonalnog kapilara)

CaO₂ = sadržaj kiseonika u arterijskoj krvi

CvO₂ = sadržaj kiseonika u mešanoj venskoj krvi (a. pulmonalis)

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

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

$$CvO_2 = (PvO_2 \times 0,003) + (Hb \times 1,34 \times SvO_2/100)$$

$$PAO_2 = PB - 47 - PaCO_2 \text{ /mmHg/}$$

PAO₂ = parcijalni pritisak O₂ u alveolnom vazduhu

PAO₂ x 0,003 = količina fizički rastvorenog O₂.

Hb = koncentracija hemoglobina

1,34 = vezivanje O₂ u ml za 1 gr Hb

Sc'O₂ = saturacija "end-kapilarne" krvi kiseonikom

SaO₂ = saturacija arterijske krvi kiseonikom

PaO₂ = parcijalni pritisak O₂ arterijske krvi

SvO₂ = saturacija mešane venske krvi kiseonikom

PB = barometarski pritisak

47 = parcijalni pritisak zasićene vodene pare /mmHg/

Shema 1. Klasična jednačina za izračunavanje apsolutnog D-L šanta

ISPITANICI, IZVOĐENJE ANALIZE

Ispitivanu grupu činilo je 23 pacijenta sa izraženim emfizemom pluća (kriterijumi izbora već su navedeni ranije), 9 žena i 14 muškaraca, prosečne starosti 52,2 godine. Pacijentima su prvo uzimani uzorci arterijske krvi za gasne analize u standardnim uslovima (mirovanje, uz udisanje atmosferskog vazduha), a zatim je analiza ponovljena, ali posle najmanje 20 minuta udisanja čistog kiseonika. Dobijeni rezultati su uvrštavani u jednačinu navedenu u shemi 1. (uz navedenu modifikaciju – korišćenje procenjene vrednosti za sadržaj kiseonika u mešanoj venskoj krvi), i izračunavana je vrednost procenjenog apsolutnog šanta. S obzirom da je zbirna greška merenja oko 3-4% dobijene rezultate vrednovali smo na ovaj način:

Procenjeni apsolutni šant: do 6%= Normalan nalaz

6 – 10% = Lako povećan

11 – 20% = Povećan

preko 20% = Izrazito povećan

REZULTATI

Na tabeli 1. prikazana je distribucija pacijenata po polu i životnom dobu

Tabela 1. Distribucija pacijenata po polu i životnom dobu

Pol	n	Prosečna starost (godine)
Ženski	9	52,8
Muški	14	51,6
Ženski + Muški	23	51,7

Prosečne vrednosti procenjenog apsolutnog šanta (EQ's) izraženu u procentima u odnosu na ukupni minutni volumen srca za ispitivanu grupu su prikazane na tabeli 2.

Tabela 2. Prosečne vrednosti apsolutnog šanta za ispitivanu grupu

Pol	EQ's (%)	Tumačenje	Raspon
Ženski	10,2	Povećan	8,2 – 12,9
Muški	14,5	Povećan	6,8 – 24,2
Ženski + Muški	12,8	Povećan	6,8 – 24,2

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Mnogi autori se slažu da nema dijagnostike, praćenja i prognoze HOBP-a i emfizema pluća bez određivanja parametara plućne funkcije i gasne analize krvi. Patološki procesi koji se razvijaju u emfizemu pluća i HOBP-u dovode do čitavog spektra poremećaja ventilacije, difuzije i perfuzije. Naime, delovanjem različitih patoloških činilaca iz spoljne i/ili untrašnje sredine nastaje destrukcija elastičnog tkiva alveola i kidanje peribronhijalnog potpornog elastičnog tkiva, dovodeći do smanjenja ukupne površine na kojoj se vrši gasna razmena. Takođe, povećanje intrapleurnog pritiska na početku ekspirijuma lako savlada intrabronhijalni pritisak i izaziva kolaps bronhiola koje su u neposrednoj blizini alveola. Usled toga, već na samom početku (forsiranog) ekspirijuma nastaje skoro potpuni prekid protoka vazduha kroz bronhije. Smanjenje retraktilnih sila i povećanje otpora u disajnim putevima zahteva pojačani rad disajne muskulature, što pogoduje razvoju hroničnog plućnog srca, jer se povećava minutni volumen srca, bez adekvatnog povećanja količine kiseonika koji se distribuira. Tada nastaju anastomoze između bronhijalnih i plućnih arterija, kao i izrazito proširenih bronhijalnih vena koje su jednim krajem u vezi, preko v. azygos, s desnom pretkomorom, a drugim krajem, preko plućnih vena, s levom komorom srca. U daljem toku bolesti razvija se insuficijencija desnog srca, pritisak u desnoj pretkomori premašuje pritisak u levoj, pa krv u bronhijalnim venama teče u obrnutom smeru od normalnog, tj. prema plućnim venama i levoj pretkomori stvarajući na taj način veliki desno-levi šant.(4,7).

S obzirom da se procenjeni desno-levi šant (EQ's) izračunava iz parametara dobijenih izvođenjem gasne analize krvi u standardnim uslovima i posle udisanja čistog kiseonika, radi se o parametru koji se sa punim poverenjem može uključiti u dijagnostički i prognostički proces.

Naši rezultati pokazuju da je kod pacijenata sa emfizemom pluća EQ's uvek povećan (u rasponu od lakog do izrazitog povećanja). S obzirom da je deo minutnog volumena srca koji čini EQ's refrakteran na terapiju sa udisanjem povišenih koncentracija

kiseonika, dobijeni rezultat direktno ukazuje i na ozbiljnost poremećaja koji se razvio.

Zbog svega navedenog, smatramo da se pravilnim tumačenjem dobijenih rezultata i određivanjem procenjenog apsolutnog šanta dobija dodatna sigurnost u tumačenju ostalih nalaza i da EQ's treba da postane nezaobilazni parametar u dijagnostikovanju i praćenju toka emfizema pluća.

LITERATURA

1. Miličević B. Poremećaji nekih respiratornih parametara u dekompenzovanoj cirozi jetre sa ascitesom pre i nakon sprovedene terapije. Magistarski rad, Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.
2. Shapiro BA, Peruzzi WT, Templin R. Clinical Applications of Blood Gases, 5th Ed. St. Lois: Mosby - Year Book, Inc, 1994.
3. Popovac D. Bolesti pluća. Beograd, Medicinska knjiga, 1994.
4. Petrović M. Hronične opstruktivne bolesti pluća – smernice za dijagnostiku i lečenje i astma. Ed. M. Petrović, Sr. Kamenica, Institut za plućne bolesti, 1996.
5. Siggard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gothen IH. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: Calculation algorithms with 54 equations. Scand J Clin Lab Invest 1988; Suppl 189: 7-15.
6. Anđelić B. Savremeni aspekti gasnih analiza arterijske krvi i acidobaznog stanja. Ed. B. Anđelić, Sr. Kamenica, Institut za plućne bolesti, 1997.
7. Anđelić B. Doprinos istraživanju etiopatogeneze plućne hipertenzije u bolesnika s poremećenom plućnom funkcijom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.





PATOGENEZA I KLINIČKA SLIKA PNEUMONIJA

Đorđe Považan, Mirna Đurić, Dušanka Obradović,
Vesna Kosjerina-Oštrić, Jovan Matijašević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U ovom radu je objašnjena patogeneza pneumonija sa apostrofiranjem značaja odbrambenih mehanizama koji organizmu u većini slučajeva omogućavaju normalno funkcionisanje. Takođe su opisane reakcije koje se dešavaju u organizmu ukoliko odbrambeni mehanizmi nisu u mogućnosti da u startu neutrališu uneti infektivni agens. Čitav ovaj proces praćen je određenom kliničkom slikom koju je potrebno dobro poznavati kako bi se na vreme prepoznala inflamacija u plućima i kako bi se dodatnim dijagnostičkim postupcima proces što ranije pravilno dijagnostikovao i nakon toga pravovremeno otpočela adekvatna terapija.

Ključne reči: patogeneza, klinička slika, pneumonija

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 107 - 114

Doc. dr Đorđe Považan, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Infekcije disajnih puteva svojom učestalošću, značajem, često teškom kliničkom slikom i, na žalost, ponekad lošim tokom i ishodom i pored moćnih antimikrobnih lekova, predstavljaju i danas bitan problem u medicinskoj praksi.

Pneumonije predstavljaju teži oblik infekcije donjeg dela respiratornog trakta. U literaturi se srećemo sa različitim definicijama ovog oboljenja. Zajednička im je karakteristika da se pod ovim pojmom podrazumeva akutna inflamacija plućnog parenhima najčešće nastala akutno.

Definicije se razlikuju po obimnosti, patoanatomskoj preciznosti i sveobuhvatnosti etioloških uzročnika koji uzrokuju njen nastanak. Po najpreciznijoj definiciji u patoanatomskom smislu pneumonija je inflamacija plućnog parenhima, delova distalno od terminalnih bronhiola a koja obuhvata respiratorne bronhiole, alveolarne duktuse, sakuluse i alveole. Mada ovakvo zapaljenje može imati mnogo različitih oblika, kao i različito trajanje, termin pneumonija se najčešće odnosi na akutne infekcije (1).

Postoji više pristupa u klasifikaciji pneumonija. Najpoznatija je podela po etiološkom uzročniku na bakterijske i nebakterijske pneumonije. Nebakterijski uzročnici su virusi, bakterijama slični mikroorganizmi, prelazni oblici mikroorganizama između bakterija i gljivica, gljivice, paraziti, te fizički i hemijski agensi.

Prema podacima o incidenci i stopi smrtnosti od pneumonija, reč je o oboljenju koje, danas, predstavlja izuzetno aktuelnu problematiku (2).

Po poslednjim podacima Svetske zdravstvene statistike, stopa mortaliteta pneumonija različita je u evropskim zemljama i kreće se od 7,1 / 100.000 do 55,4 na 100.000. Po podacima koji su objavljeni 1998. god. u Italiji stopa mortaliteta pneumonija pada od 1900. god. sa 247/100.000 na 18/100.000 u 1985. godini (3).

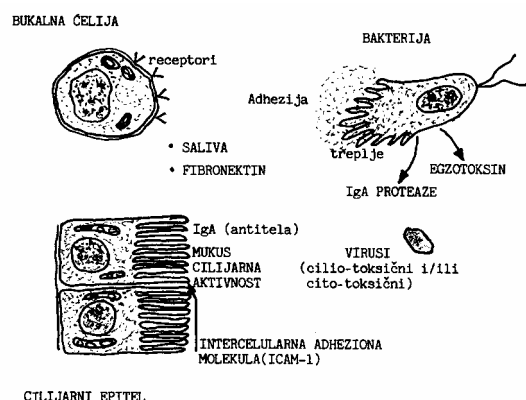
U donje delove respiratornog trakta infektivni agens može da dospe na više načina i da se pri tome razvije pneumonija.

Pre svega to je: a) aspiracija orofaringealnog sadržaja koja se može desiti za vreme sna. Ovakvo prodiranje kontaminiranog sekreta je češće u pacijenata u postoperativnom periodu, nakon opšte

anestezije, traheotomije, postavljanja nazogastrične sonde, kao i alkoholizam (4,5).

b) Inhalacija mikroba u sastavu malih partikula (Flügeove-kapi) aerosola naročito je značajna kod širenja virusnih kapljicnih infekcija (5).

c) Kolonizacija mikroba - naseljavanje potencijalno patogenih mikroorganizama u donji respiratorni trakt u uslovima koji su prisutni kod hroničnog bronhitisa, emfizema pluća i nekim slučajevima imunodeficitarnih bolesnika. Ovom načinu širenja infekcije u donje disajne puteve više su izloženi stariji ljudi a najčešći uzrokovaci infekcije su gram negativne bakterije. U jednoj studiji Johanson (4) sa saradnicima ukazao je na podatak da je od 95 pacijenata sa izolovanim gram negativnim (Gr-) bakterijskim uzrokovacima kod 22 (23%) došlo do ozbiljnih respiratornih infekcija prouzrokovanih ovom grupom mikroorganizama, za razliku od grupe pacijenata kod kojih nisu izolovane Gr- (gram negativne) bakterije i kod kojih je svega 3,3% došlo do infekcije donjih disajnih puteva, (4,5) (slika 1).



Slika 1. Interreakcija bakterije i ćelije epitela disajnog puta

d) Hematogenom diseminacijom iz fokusa koji primarno nije u donjim respiratornim organima. Ovakvo širenje infektivnog agensa veoma je često u slučaju gram negativnih i stafilokoknih bakterijemija (6).

e) Egzogeno penetracija i kontaminacija plućnog parenhima.

U odgovoru domaćina na inhalirane iritantne čestice po Reynoldsu učestvuju dva mehanizma. Takozvani:

- A) Nadzorni mehanizam i
- B) Mehanizam aktivacije imunoinflamatornih ćelija (tabela 1).

Na tabeli 1 prikazane su komponente obe grupe odbrambenih mehanizama domaćina pri prodoru iritantne materije u pluća. Takođe su navedeni mogući poremećaji u funkcionisanju navedenih mehanizama, kao i potencijalne infekcije koje su pri tim poremećajima najčešće.

Pojednostavljena prethodna slika ukazivala bi na četiri grupe mehanizama kojima se organizam brani od ulaska infektivnih partikula u donje disajne puteve. To su:

1. refleks kašlja,
2. mukocilijarna aktivnost,
3. efektivna fagocitna aktivnost (pre svega alveolarnih makrofaga (AM) i neutrofilnih granulocita (PMN),
4. lokalna i opšta produkcija imunoglobulina (Ig).

U slučaju dobrog funkcionisanja ovih odbrambenih mehanizama veoma brzo dolazi do eliminacije infektivnog agensa ili njegove neutralizacije. Ukoliko pak, navedeni mehanizmi nisu u odgovarajućoj funkciji, nastaju uslovi za razvoj inflamacije u donjim partijama respiratornog sistema (1).

ULOGA REFLEKSA KAŠLJA U NASTANKU PNEUMONIJA

Osetljivost bronhijalnog stabla na prisustvo stranih materija toliko je velika da se svaka iritirajuća čestica iz njega putem refleksa kašlja odstranjuje. Najosetljivije tuzigene zone su u nivou laringsa i u predelu bifurkacije traheje. Od receptora koji se nalaze u već pomenutim delovima disajnih puteva, aferentni impulsi odlaze putem n.vagusa u produženu moždinu, u kojoj nervni centri *medulae oblongate* pokreću automatski sled zbivanja. Naime, prvo se udahne oko 2,5 litara vazduha. Zatim se epiglotis zatvori, a glasnice se tesno priljube jedna uz drugu, tako da udahnuta količina vazduha ostaje u plućima. Abdominalni mišići nakon toga se snažno kontrahuju, potiskivajući dijafragmu a takođe se kontrahuju i ekspiracioni mišići (npr. unutrašnji interkostalni mišići). Na taj način se pritisak u plućima povećava do 100 i više mmHg. Posle ovih uglavnom nervno – mišićnih promena, dolazi do naglog širenja otvora u predelu glasnica i epiglotisa pa komprimovani vazduh iz pluća eksplozivno izlazi napolje brzinom od 120 - 160 km na čas. Sve to dovodi do kolapsa bronha i traheje tako da vazдушna struja kroz sužene disajne puteve, pravcem, bronhi - traheja iznosi strane partikule u spoljašnju sredinu. U koliko na bilo kom nivou dođe do poremećaja, strane čestice se neće vazдушnom satrujom odstraniti iz pluća i

njihovo zadržavanje dovodi do inflamatorne reakcije (7).

pokretima (1000 pokreta u minuti) pomeraju strane partikule i sluz iz dubljih partija donjih disajnih puteva prema laringusu (8). Za njihovo pravilno

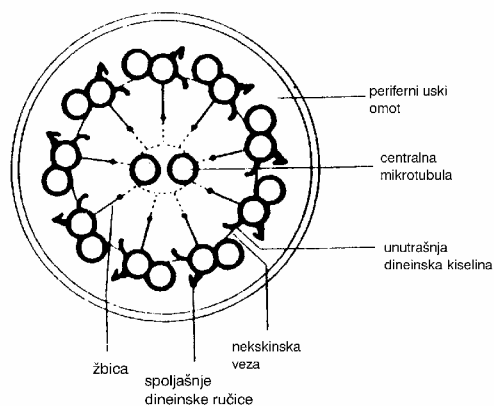
Tabela 1. Prikaz odbrambenih mehanizama donjih disajnih puteva

MEHANIZAM ODBRANE NADZORNI MEHANIZMI	DEFEKT U MEHANIZMU ODBRANE	MOGUĆA INFEKCIJA - PROBLEMI-
Cilijarni epitel nazofarinksa Mehanička barijera (larinks) Razgranatost vazdušnih puteva Prolaznost vazdušnih puteva	hronične bolesti bajpasiranje barijera sa endotrahealnim tubusom i traheostomijom	kolonizacija GR-negativnih patogenih bakterija aspiracija mikroorganizama direktan prodor mikroorganizama
mukocilijarni klirens	struktura-defekt cilija	poremećaj sekrecije, bronhiektazije
kašalj, bronhokonstrikcija	depresija refleksa kašlja hiperreaktivni vazdušni putevi	smanjeno kretanje sekreta aspergilus, korišćenje kortikosteroidea
lokalna sekrecija zaštitnog IgA	IgA deficijencija funkcionalna deficijencija IgA sa bakterijskom proteazom	sinopulmonalne infekcije abnormalna kolonizacija sa bakterijama koje se nalaze kod bronhitisa
alveola sa ostalim imunoglobulinima (opsonični IgG)	stečena hipogamaglobulinemija IgG4; IgG2 deficijencija	Pneumonija sa bakterijama sa kapsulom
alternativni put aktivacije komplementa	C3 i C4 deficijencija	problemi sa infekcijama ali bezopasnim po život
proteini koji sadrže gvožđe (transferin, lactoferin)	deficit gvožđa	moгуće infekcije sa bakterijama: pseudomonas, Escherichia coli, legionella
surfaktant alveolarne makrofage	poremećaj u sintezi, akutno plućne oštećenje suptilan efekat kod imunosupresije uz nemogućnost ubijanja intracelularnih mikroorganizama	gubitak opsoničke aktivnosti alveolarni kolaps
polimorfonukleari (PMN)	odsustvo zbog imunosupresije unutrašnji defekt hemotaktilnih stimulansa	infekcije sa pneumocystis i legionella sp.
IMUNI MEHANIZMI		
Impulsi za imuni odgovor (humanog i celularnog imuniteta)	Deficitarni sindromi polisaharidni i/ili specijalni antigeni	neadekvatni sekretorni IgA i IgG virusne infekcije mikoplazma infekcije infekcije sa bakterijama bez kapsule
pokretanje inflamatorne reakcije (umnožavanje PMN; eozinofila, limfocita, i fluidnih komponenti)	nakupljanje PMN i ukupan odraz na njihovu ulogu	C5 deficijencija smanjuje imuni odgovor infekcije nastale zbog manje PMN

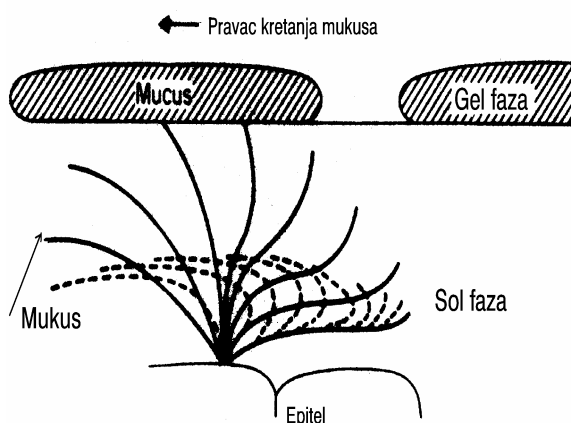
ULOGA CILIJARNOG APARATA U KLIRENSU DISAJNIH PUTEVA

Za odstranjivanje iritativnih partikula iz donjih delova respiratornog trakta značajnu ulogu ima i cilijarni sistem disajnih puteva. Traheja i veliki disajni putevi imaju, naime, u svojoj građi i cilijarni sistem, odnosno, male nastavke – bičeve gusto raspoređene u epitelu od 1500 - 2000 na kvadratni santimetar. Ovi nastavci svojim

funkcionisanje jako je bitna njihova ultramikroskopska građa, odnosno, pravilan raspored mikrotubula, dineinskih ručica, neksinskih veza i žbica (slika 2. i slika 3).



Slika 2. Ultrastruktura cilije



Slika 3. Cilijarni pokreti i pravac kretanja sluzi

Legenda:

/ - pravilni pokreti cilija
) - nepravilni pokreti cilija

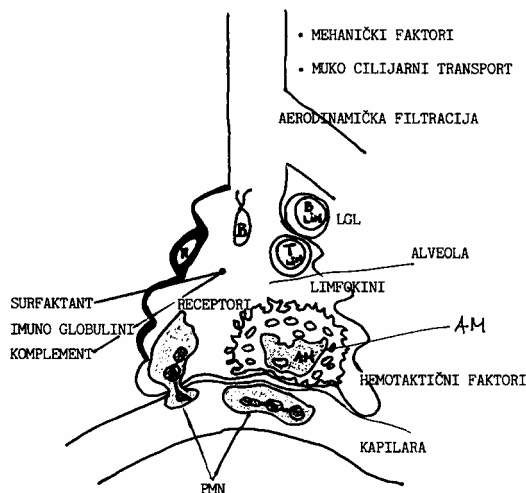
U slučaju nepravilnosti u pokretima cilija koje mogu biti uzrokovane:

- nepravilnošću u razvoju dineinskih ručica,
- nepravilnošću u strukturi radijalnih žbica i
- poremećajem u mikrotubularnom transportu, dolazi do štetnog zadržavanja iritantnih čestica u disajnim cevima i do razvoja inflamatorne reakcije (10).

ULOGA FAGOCITNE AKTIVNOSTI ČELIJA U NEUTRALIZACIJI IRITANTNIH ČESTICA DOSPELIH U DONJE DISAJNE PUTEVE

Kada infektivni agens, bakterija ili partikula, izmakne takozvanom, mehaničko fizičkom nadzoru (kašalj i cilijarni klirens) i dospe u terminalne disajne puteve i alveole (kritična veličina čestica je između 0,5 i 3 mikrona) u akciju stupa nova grupa odbrambenih mehanizama. Ona

uključuje fosfolipidni - surfaktant i proteine (imunoglobuline i komplement), kao i fagocitne ćelije AM (alveolarne makrofage) i PMN polimorfonuklearne neutrofile (slika 4) (9).



Slika 4. Faktori za prepoznavanje i klirens inhalirane bakterije u gornjim donjim disajnim putevima

Legenda:

B - bakterija
 II - pneumocit tipa II
 T-lim.-T-limfocit
 AM- alveolarni makrofag
 B-lim.-B-limfocit
 PMN - polimorfonuklear

Struktura plućnog tkiva anatomske se menja na nivou respiratornih bronhiola. Cilijarni epitel i mukus sekretorne ćelije nisu prisutni u alveolama i alveolarnim duktusima. Takođe, mukocilijarni klirens i refleks kašlja ne doprinose više čišćenju respiratornog trakta, tako da se antigenski i mikrobiološki klirens zasniva na aktivaciji humoralnih i celularnih delova imunološkog odgovora organizma.

Bronhoalveolarnom lavažom (BAL-om), odnosno, ispiranjem bronhiola i alveola fiziološkim rastvorom, uspelo se prodreti do najudaljenijih delova respiratornog trakta i doći do materijala koji je ukazao na veći broj raznih ćelija koje su prisutne normalnim alveolama (tabela 2) (10).

Tabela 2. Struktura ćelijskog sastava dobijenog bronhoalveolarnom lavižom (BAL-om) kod zdravih nepušača

BROJ ĆELIJA	DIFERENTNI BROJ %					ĆELIJE NAKON CITOCENTRIFUGIRANJA		
	Varirajuće	AM	PMN	Eoz.	Baso.	Ly	sa cilijama	Er
15x10 ⁶	<90%	85	1-2	<1	*	7-12	1-5	<5%
SUBKLASA LIMFOCITA %								
T-limfociti ukupno %	Th**	Ts**		Ubica T-limf.		B-limf.	Netipizo vanih Ly	
70	50***	30		7		5-10	5	

Legenda:

* Eoz. - eozinofilni granulociti

Baso - bazofilni granulociti

** odnos Th/Ts iznosi 1,5-1,8

*** oko 7% su DR antigen - pozitivne ćelije

IgG=IgA>IgM<IgE

Ly-limfocit

ER-eritrocit

Th-T-helper limfocit

Ts-T-supresor limfocit

Kako se na prikazanoj tabeli vidi, kod zdravih nepušača u BAL-u ima oko 15x10⁶ ćelija. Nakon citocentrifugiranja i bojenja po May-Grünwald-Giemsai može se zaključiti da većina ćelija pripada alveolarnim makrofazima (AM). Polimorfonuklearni neutrofili (PMN) su retke ćelije kao i eritrociti (Er), a moguće je naći i po koju cilijarnu ćeliju epitela koja dospeva u fluid BAL-a zbog kašlja koji po pravilu prati bronhoskopiju pri kojoj se BAL uzima.

Značajna je dobra identifikacija limfocita (Ly) čiji je broj oko 10% ukupnog ćelijskog sastava (11). Pomoću T ćelijskih specifičnih molekularnih antitela većina limfocita se identifikuje kao T-limfociti. Oko polovine nađenih T-ćelija pripada subklasi helpera (Th), a nešto manji broj potklasi supresora (Ts). Odnos Th/Ts je oko 1,5 u BAL-u zdravih nepušača, kao i u njihovoj perifernoj krvi.

Oko 7% pripada T-helper ćelijama sa HLA-DR antigenom. Ova subpopulacija odstupa značajno od uobičajenih vrednosti ukoliko je prisutan alveolitis i najviše je odgovorna za produkciju interleukina-2 (Il-2) (11).

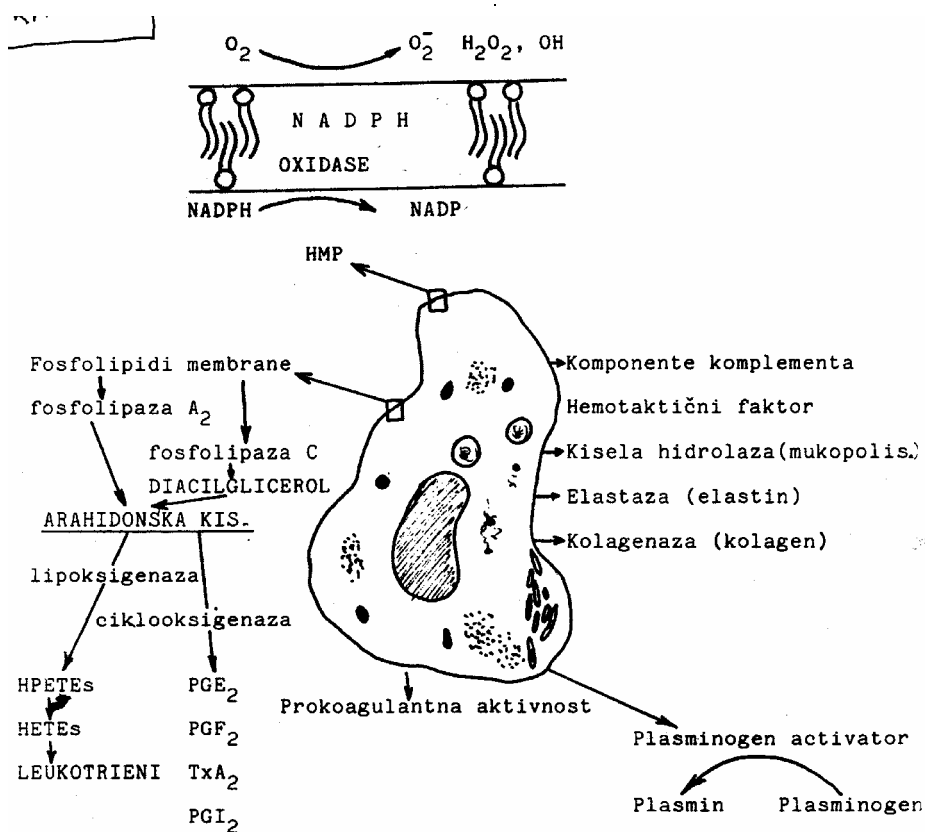
Približno oko 7% T-ćelija iz disajnih putava su ćelije ubice (killer-cell), ali one su neaktivne kod zdravih ljudi (12).

Nadalje, oko 5% limfocita su B-ćelije, odnosno, plazma ćelije. Ove ćelije su sposobne za produkciju različitih klasa specifičnih imunoglobulina (Ig). Na kraju, manji procenat limfocita pripada netipiziranim, tzv. nultim (null) ćelijama.

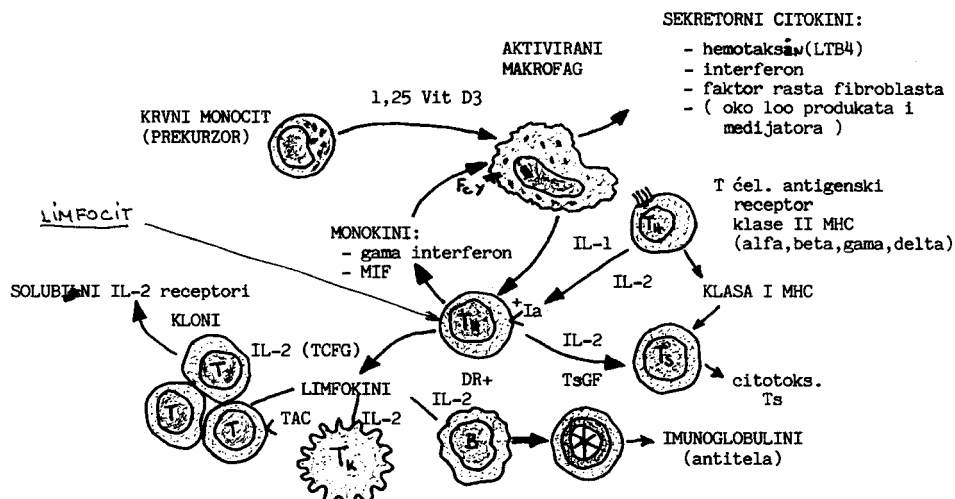
Kada bakterija dospe u alveolu susreće se sa tri stepena odbrane. Prvo sa bakterijom reaguje surfaktant, koga proizvode pneumociti tipa II i koji ima antibakterijsku aktivnost prema stafilokokama i nekim gram neaktivnim (Gr-) bakterijama. Drugo, imunoglobulini (Ig) najčešće klase G (IgG) i nešto manje koncentracije IgA mogu imati specifične opsonične aktivnosti protiv bakterija. Treće komponente komplementa, posebno properdin faktor B, može u interakciji sa bakterijom da aktivira i alternativni put komplementa.

Jedan ili sva tri navedena nivoa odbrane pripremaju bakteriju za njenu ingestiju od strane AM (alveolarnog makrofaga) (13) ili je aktivirana komplementna kaskada direktno lizira. AM brže fagocituje inertne čestice, nego bakterije koje su sposobne za život. Tako zaštićen ili opsonizovan organizam povećava fagocitnu sposobnost desetostruko. IgG se pojavljuje kao jedino sposobna supstanca za selektivno povećanje fagocitoze AM, mada je evidentno i da komplement može svojom funkcijom u sadejstvu sa IgG da pojača i proširi ceo ovaj proces. Jednom sprovedena fagocitoza može i da smanji čak inaktivira osetljivost AM prema stranim česticama. S obzirom na činjenicu da PMN mogu da ubiju ingestiranu bakteriju sa jednim ili više udruženih antimikrobnih sistema: H₂O₂, supeoksidni anjoni O₂, mijeloperoksidaza i halidni anjon, sam proces uništavanja sigurniji je u PMN, nego u AM (13).

Prateći u stopu zbivanja oko zadržane bakterije sudbina AM je nesigurna. Oni (AM) predstavljaju dugoživeće ćelije, koje mogu da prežive i nekoliko meseci i da budu sposobne da rukovode procesima ponovnog bakterijskog izazova. To su mobilne ćelije, koje mogu brzo da migriraju iz jedne u drugu alveolu kroz Kohnove pore ili da se kreću prema proksimalnim delovima respiratornog trkata. Makrofazi mogu da uđu i u plućni limfotok i dospevaju do regionalnih limfnih čvorova. Na taj način daju informaciju sistemskom limfnom tkivu, što je izuzetno važno u aktivaciji ćelijskog imunog odgovora. Tako su AM pomagači u antigenskom degradacionom procesu, a u limfnim čvorovima



Slika 5. Struktura alveolarnog makrofaga



Slika 6. Interakcija između alveolarnog makrofaga i limfocita

vrše i prezentaciju antigenskog materijala limfocitima (14,15).

Alveolarni makrofag (AM) obično neutrališe mikroorganizme i već opisanim procesima obezbeđuje zadovoljavajući nadzor odbrambenih mehanizama organizma. Nakon ovih okolnosti, klinički se neće razviti bolest - pneumonija. Šta više, ako je dovoljno velik bakterijski inokulum dosegnuće do donjih partija respiratornog trakta ili ako su inhalirani mikroorganizmi dovoljne virulencije makrofagni sistem će ih uništiti. U suprotnom će plućni parenhim ekstenzivnim

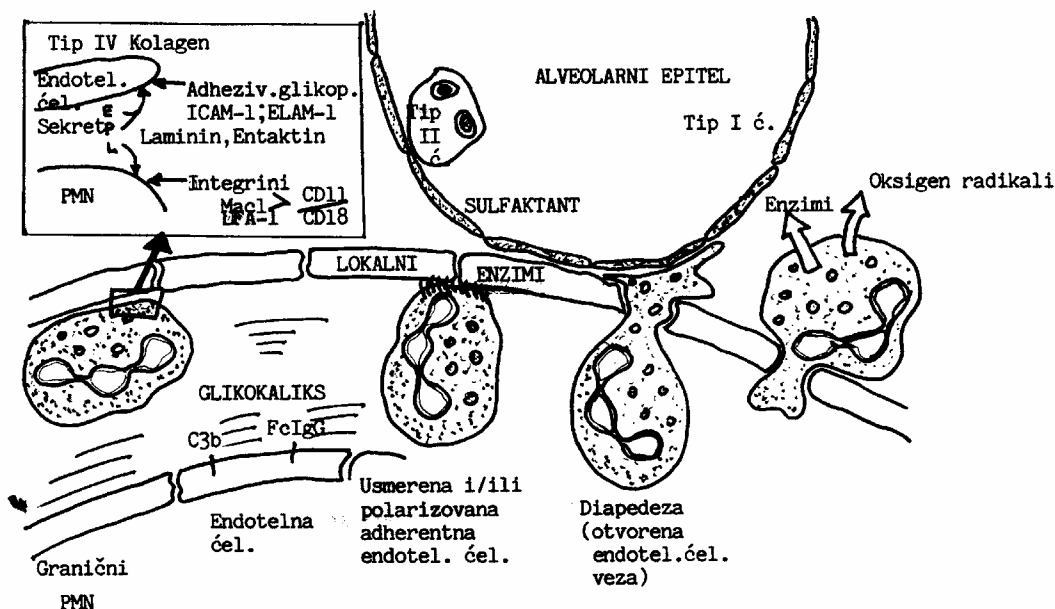
inflamatornim odgovorom odreagovati. Rendgenski snimak u tom slučaju ukazuje na infiltrativne promene. Razvoj inflamatornog odgovora i kasnije eventualne pneumonije sledstvena je i kontrolisana reakcija u plućima. Stepenn inflamacije, njeno proširenje, i na kraju njeno obuzdavanje zavisi od više faktora (14,15,16).

Alveolarni makrofag jedini je fagocit koji je u normalnim uslovima prisutan u alveoli. On je istinski prva linija ćelijske odbrane donjih disajnih puteva. Rezervne fagocitne ćelije,

polimorfonuklearni granulociti (PMN), blizu su locirane u intervaskularnom prostoru. Iako je izvestan broj PMN u blizini alveolarnih prostora, oni su podjednako raspoređeni na nekoliko mesta. Ima ih u endotelu kapilara, intersticijalnom prostoru i alveolarnom epitelu (slika 7).

infekciju, s tim što će faza izlječenja eventualno kasnije nastati. Proces identifikacije mikroorganizma i pojava mnogih inhibitora koji doprinose njegovoj supresiji od strane imunoloških mehanizama u plućima još uvek se ispituju (1,17).

U kliničkoj slici ovih bolesti često su prisutni znaci upale gornjih disajnih puteva, povišena



Slika 7. Interakcija između polimorfonuklearnog granulocita i endotelnih ćelija kapilara u plućima

Dakle, pokretanje granulocita ka alveolama, uslovljeno je informacijama iz alveole i ono može biti:

- direktnom migracijom i
- hemotaksom.

Postoje najmanje dva mehanizma za hemotaktičnu aktivnost u okviru inflamatornog odgovora u alveoli. To su:

- direktno pokretanje hemotaktičnih faktora od strane inhaliranog mikroorganizma u alveoli i
- oslobođeni faktori hemotakse iz alveolarnog makrofaga koji učestvuju u fagocitozi i koji imaju moć da prošire inflamatorni odgovor (1,14).

Ovi mehanizmi omogućavaju alveolarnim makrofazima da pokrenu sekundarnu fagocitozu, polimorfonukleara i da pomognu nastanak reakcije uništenja dospele bakterije u donje partije respiratornog sistema. PMN i ostali ćelijski elementi koji se nalaze u eksudatu u alveolama započinju inflamatorni proces i u plućnom parenhimu i dovode do nastanka pneumonitisa. Nakon toga nadalje se razvija pneumonija kao odgovor na uspešno zadržanu-lokalizovanu

telesna temperatura, malaksalost, pojačano znojenje, i opšta slabost organizma. Upalni proces u plućima može, ali i ne mora da prati povišena ili visoka telesna temperatura u 60–80 % slučajeva. Telesna temperatura može biti po tipu *febris kontinue* ili *febris remitens*. U slučaju velike infiltrativne promene u plućima često je izražena dispneja koju prati manifestna parcijalna respiratorna insuficijencija sa hiposaturacijom arterijske krvi. U literaturi se opisuje i lepršanje nozdrva kao klinički znak za pneumoniju (češće prisutan kod dece) (18). Kašalj koji je gotovo stalni pratilac pneumonija, može biti suv nadražajan ali i sa iskašljavanjem kako sluzavog, tako i zamućenog sekreta koji može preći i u gnojav sputum sa primesama krvi (*haemoptysis*) ili bez primesa krvi. Pored navedenih kliničkih manifestacija kod bolesnika sa pneumonijom može biti prisutan i bol u grudnom košu do 39% pacijenata (ukoliko je inflamatorni proces zahvatio i pleuru). U literaturi se kao prateće kliničke tegobe kod upala pluća navode i osećaj jeze, drhtavice u 15-50% bolesnika, pojava glavobolje i mialgija uglavnom kod atipičnih pneumonija (19).

Pored poznavanja patogeneze ovog, još uvek čestog, oboljenja neophdno je i uspešno prepoznavanje kliničke slike kako bi se u

ispravnom smeru pokrenuli dijagnostički postupci koji će svojim rezultatima u potpunosti zaokružiti širok dijagnostički algoritam, nakon koga sledi pravilno odabrana terapija.

LITERATURA

1. Považan Đ. Značaj invazivnih dijagnostičkih postupaka kod pneumonija sa osvrtom na imunodeficitarne bolesnike. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Novi Sad, 1998.
2. Đurić O. Pneumonije. Zbornik radova XXXVI Savetovanje pulmologa Srbije, Beograd 1990: 51-63.
3. Brewis R, Gibson G, Geddes D. Respiratory Medicine Baillere Tindall. London-Philad.-Toronto. 1990: 880-992.
4. Raković J, Krstić S, Cvok T, Mrčić G, Pešut D. Bakterijske pneumonije danas. Zbornik radova XXXVI Savetovanje pulmologa Srbije, Beograd 1990: 79-86.
5. Vučinić V, Stojčić D. Virusne pneumonije. Zbornik radova XXXVI Savetovanje pulmologa Srbije. Beograd 1990: 68-72.
6. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB and Davis M. Microbial Etiology of Acute Pneumonia in Hospitalised Patients. Chest, 1992;101:1005-1012.
7. Gayton AC. Refleks kašlja. Medicinska fiziologija, Medicinska knjiga. Beograd – Zagreb 1981; 534-535.
8. Crofton and Douglas S. Respiratory diseases. Blackwell Scientific Publications – Fourth Edition. Oxford-London-Edinburg-Boston-Melbourne, 1989: 285-333.
9. Salahuddin SZ, Rose RM, Groopman JE, Markham PD, Galo RC. Human T-Lymphotropic Virus Type B Infection of Human Alveolar Macrophages. Blood, 1986. 68:281-284.
10. Afzelius BA. Immotilie-Cilia Syndrome and Ciliary Abnormalities Induced by Infection and Injury. Am. Rev. Respir. Dis., 1981: 124, 107-109.
11. Klech H, Hutter C. Clinical Guidelines and Indications for Bronchoalveolar Lavage (BAL). Report of The European Society of Pulmonary Task Group On Bal. Uer Respir J 1990;3 937-974.
12. Saltini C, Spurzem JR, Lee JJ, Pinkston P, Crystal RG. Spontaneous release of Interleukin-2 By Lung T-Lymphocytes in Active Pulmonary Sarcoidosis Is Primarily From The Leu3+Dr+Cell Subset J Clin Invest 1986;77, 1962-1970.
13. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and Polymorphonuclear Neutrophils In Lung Defence And Injury: State Of The Art Am Rev Respir Dis 1990;141, 471-501.
14. Đurić B, Považan Đ, Pavlović-Popović Z, Đurić M. Imunopatogeneza pneumonija. Pneumon: 1993,29,1-2: 65-72.
15. Fells AOS, Cohn ZA. The Alveolar Macrophage. J Appl Physiol 1986;60,353-369.
16. Reynolds HY. Lung Inflammation, Role Of Endogenous Factors In Attracting Polymorphonuclear Granulocytes Am Rev Resp Dis 1983: 127, 16-27.
17. Martin TR, Raugi G, Merritt TL, Henderson WR. Relative Contribution Of Leukotriene B-4 To The Neutrophil Chemotactic Activity Produced By The Resident Human Alveolar Macrophage J Clin Invest 1987: 80, 1114-1124.
18. Kostić H, Janković G, Filipović M. Iskustva Zavoda za plućne bolesti i tbc – Niš u dijagnostici i etiološkoj, antimikrobnoj terapiji bakterijskih pneumonija. Zbornik radova. XXXVI Savetovanje pulmologa Srbije, Beograd 1991: 118-123.
19. Fein A, Grossman R, Ost D, Faber B, Cassiere H. Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections. Professional Communications, A Medical Publishing Company, 1999: 35-39.



POVREDE GRUDNOG KOŠA I ARDS

Iboja Feldeždi

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Adultni respiratorni distres sindrom (ARDS) nastaje usled povreda grudnog koša, od koji su posebno opasne violentne traume, koje usled serijskog preloma rebra izazivaju kontuziona žarišta u plućnom perenhimu. Traumatski pokretni kapak, ukoliko se ne zbrine adekvatno i ako je praćen velikim paradoksnim pokretima, po pravilu dovodi do ARDS-a. Opasnost predstavlja i aspiracija kiselog želudačnog sadržaja. Na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u desetogodišnjem periodu lečeno je 1282 bolesnika sa povredom grudnog koša, od kojih se kod 85 razvila klinička slika ARDS-a. Oboleli su lečeni artefijelnom ventilacijom, dehidratacionom terapijom uz kortikosteroide i infundiranjem visokomolekularnih rastvora. ARDS se može prevenirati pravovremenim terapijskim merama.

Ključne reči: *adultni respiratorni distres sindrom (ARDS)*

Pneumon, 2000; 38 (1-2):115 -118

Dr Iboja Feldeždi, Klinika za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti,
21 204 Sremska Kamenica

UVOD

ARDS se definiše kao akutna respiratorna insuficijencija progresivnog i malignog toka. Može biti izazvana raznim noksama, a nastaje kod osoba koje su pre aktuelne povrede grudnog koša, bolesti ili operacije imale normalnu disajnu funkciju (1,2). Povrede grudnog koša igraju značajnu ulogu u razvoju ovog sindroma. Način povređivanja, opsežnost traume i prvobitan način zbrinjavanja određuje dalji klinički tok. Preventivnim merama za nastanak i razvoj ARDS-a smatraju se rano primenjene terapijske mere radi očuvanja permeabilnosti plućnih kapilara i borba protiv alveolarne hipoventilacije.

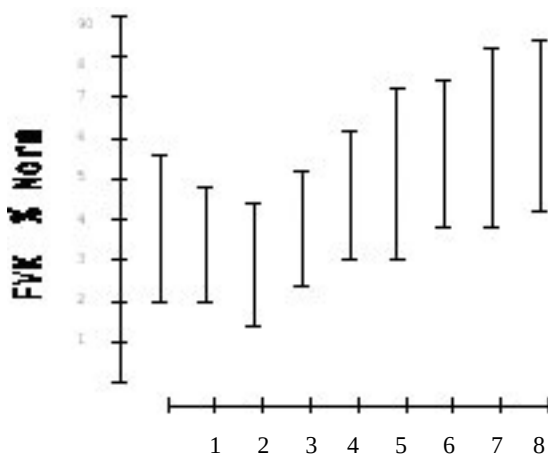
Na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u desetogodišnjem periodu lečeno je 1282 bolesnika sa povredama grudnog koša. Povrede su zadobijene u saobraćajnim nesrećama, na radnim mestima izazvanim poljoprivrednim mašinama, padom sa visine,

samopovređivanjem ili povređivanjem od drugog lica. Akutna respiratorna insuficijencija se razvila kod 85 bolesnika sa opsežnim kompresivnim povredama usled udarca volana u prednji zid grudnog koša i sl. Pored serijskog preloma rebra ovi bolesnici su imali i opsežna kontuzovana žarišta u plućnom perenhimu, aspirirali su krv, strana tela ili želudačni sadržaj, kao i kontuziju srčanog mišića i izliv u perikard.

Pojava PNX-a, jednostranog ili obostranog, sa ili bez pojave izliva, veoma je česta nakon povrede grudnog koša (u našem materijalu iznosi 65%). PNX, a posebno kompresivni, može da ugrozi život povređenog, ali ne utiče bitno na razvoj ARDS-a, pod uslovom da se pravovremeno reši drenažom pleuralnog prostora.

Druga je situacija sa prelomima rebra. Anderhob sa saradnicima (3) je još 1979. g. dokazao na seriji od 13798 ispitanika da je FEV₁ značajno smanjen kod jednostrukog serijskog preloma rebra. Vrednosti su najniže drugog i trećeg dana, da bi se u

slučaju povoljnog toka postepeno povećavale, a osmog dana dostigle vrednost od 60%.



Grafikon 1.

Učestalost serijskih preloma je velika. Jednostruke prelome, jednostrane ili obostrane, imalo je 772 povređene osobe (60,1%), a dvostruki prelom imalo je 89 osoba (6,2%). Kod jednostrukih serijskih preloma izrazit bol i poremećena statika grudnog koša dovodi do regionalne hipoventilacije i konsekutivne hipoksije, koja se produbljuje otežanom ekspiracijom (4). Kod ovih pacijenata može se, uz određene terapijske mere, održati spontano disanje. Adekvatnu razmenu gasova šestog, sedmog dana nakon povrede omogućavaju: dobra analgezija, adekvatna oksigenoterapija (čak i kod normoksemije postignute hiperventilacijom), intenzivna fizikalna terapija, dehidrataciona terapija.

Zasebnu problematiku predstavlja traumatski "pokretni kapak" (5) koji nastaje dvostrukim prelomom više rebara, a težina poremećaja određena je topografijom preloma, obimom paradoksnog kretanja izdvojenog segmenta i stepenom pridružene kontuzije pluća. Prema topografiji razlikujemo:

- *prednji pokretni kapak* - koji obuhvata grudnu kost sa obostranim prelomom rebara, odn. hondrokostalnu ili sternohondralnu separaciju. Paradoksni pokreti su spreda i po obimu značajni.
- *bočni pokretni kapak* - nastaje dvostrukim prelomom rebara sa jednom linijom preloma spreda, a drugom pozadi i lateralno od angulusa costarum. Obim paradoksnih pokreta je velik, a respiratorna funkcija značajno oštećena. Kapak može biti postavljen striktno lateralno ili posterolateralno.

- *zadnji pokretni kapak* nema velike paradoksalne pokrete zbog imobilizacije preloma masivnim leđnim mišićima i lopaticom, a ležanje na leđima pojačava imobilizaciju;
- *hemiovolet sa paradoksnim pokretima* javlja se u slučajevima sa jednom linijom preloma, a drugu liniju limitira prirodna pokretljivost na nivou rebarnih hrskavica.

Najveća amplituda paradoksnih pokreta nastaje kod istovremenog preloma klavikule, grudne kosti i rebarnih lukova. Amplitude paradoksalnih pokreta kreću se od 1 – 6 cm. Nelečeni uvek dovodi do pojave ARDS-a i to obično drugi do četvrti dan nakon traume.

Aspiracija stranog tela - polomljenih zuba, koaguluma krvi uz blagovremeno bronhoskopsko odstranjivanje ne dovodi do pojave ARDS-a, dok aspiracija povraćenih masa, usled kislosti želudačnog sadržaja, iziskuje promptno reagovanje i energičan terapijski pristup u cilju sprečavanja Mendelsenovog sindroma.

Na problem ARDS-a pažnju je skrenuo Vijetnamski rat. Već su 1973. g. vršeni eksperimentalni radovi na životinjama u smislu dokazivanja opterećenja kontuzovanih pluća rastvorima kristaloida (6).

Patomehanizmi nastanka ARDS-a prikazani su na sledećoj tabeli.

Na sledećoj tabeli prikazani su patomehanizmi nastanka ARDS-a (4).

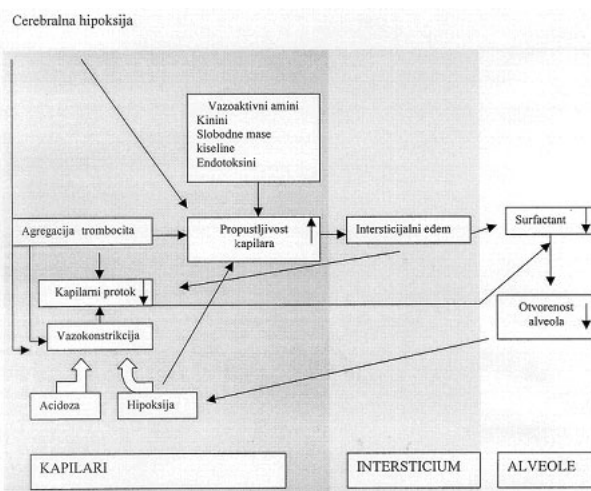


Tabela 1.

Ovaj tabelarni prikaz upućuje na terapijski pristup i ukazuje na visoku smrtnost izazvanu udruženim kranio-cerebralnim i grudnim povredama.

U početnim fazama klinička slika ARDS-a veoma je varljiva. Prvih 24 – 48 h, naglo povređen zdrav

organizam u stanju je da kompenzuje promene uz pomoć mehanizama reakcije organizma na stres. U grupi bolesnika kod kojih se u kasnijoj fazi razvio ARDS, a koji su primljeni u našu Ustanovu nakon 48 časova od momenta povrede, gasne analize su pokazale sledeće vrednosti:

PRVI DAN NAKON POVREDE

PaO₂ 8,6-10,2 kPa

PaCO₂ 3,8-4,1 kPa

pH 7,42-7,51

DRUGI DAN NAKON POVREDE

PaO₂ 7,2-9,1 kPa

PaCO₂ 4,3-5,5 kPa

pH 7,36-7,42

Ovi nalazi uglavnom se podudaraju sa podacima iz literature. Glinz navodi sledeći tabelarni prikaz ranog stadijuma ARDS-a:

Arterijski PaO₂ ↓

Arterijski PaCO₂ normalan (ponekad snižen usled hiperventilacije)

Minutni volumen srca ↑

Desno - levi šant ↑

Funkcionalni rezidualni kapacitet ↓

Intersticijalni edem pluća

Kod 8, od ukupno 85 bolesnika, prvi dan nakon prijema registrovana je hiperkapnija u vrednosti od oko 6 kPa. Kod ovih pacijenata je dalji tok bolesti bio izuzetno težak, jer se radilo o teškim kontuzionim povredama pluća.

Terapijski pristup u prevenciji i lečenju ARDS-a je kombinovan, hirurško-medikamentozni. Hirurške mere podrazumevaju adekvatno zbrinjavanje svih povreda, drenažu pneumo, hemato i likvidothoraksa. Posebno mesto pripada hirurškom zbrinjavanju pokretnog kapka. Dobro urađena fiksacija može da spreči nastanak ARDS-a (ukoliko nije vezan za opsežnu kontuziju parenhima), ili da skрати vreme potrebno za artificijelnu ventilaciju.

Medikamentozna terapija se odvija u pravcu sprečavanja intersticijalnog edema. Centralni problem ARDS-a je naglo nastali plućni edem sa obično niskim "Wedge" pritiskom (za razliku od plućnog edema kardijalnog porekla). Prouzrokovan je emisijom raznih vazoaktivnih emina, kinina, endotoksina oslobođenih iz oštećenih ćelija. Novija istraživanja su u pravcu stabilizacije ćelijskih membrana, interćelijskih organela i dezaktivacije toksičnih materija. Hashimoto sa saradnicima je ispitivao dejstvo p38MAP kinaze u ARDS-u koji je

izazvan sepsom. (7). Schulz i saradnici vrše instilaciju surfaktanta preko membranskog oksigenatora (7). Takođe se u svetu vrše ispitivanja inhalacije azotoksida (9). Nažalost, iako nismo u mogućnosti da klinički primenjujemo navedena sredstva, ipak nastojimo da, nama raspoloživim sredstvima, alveole održimo otvorenim, a plućni intersticijum "suvim".

Primena arteficielne ventilacije sa PEEP-om suprotstavlja se funkcionalnom rezidualnom volumenu, ponovo otvara alveole, nestaju mikroatektaze, suprotstavlja se hidrostatskom pritisku u mikrocirkulaciji pluća. PEEP od 10 cm vodenog stuba još ne dovodi do značajnijih kardiovaskularnih poremećaja (10). U odmaklim stadijumima ARDS-a bili smo prinuđeni na povećanje PEEP-a.

Održavanje visokog onkotskog pritiska u vaskularnom koritu od naročitog je značaja u uslovima povećane propustljivosti kapilara. Ukazujemo na zavisnost onkotskog pritiska od nivoa serumskih belančevina:

Belančevine u serumu: Računati onkotski pritisak:

7,5 g %	28 mmHg
6 g %	20 mmHg
5 g %	15 mmHg

S obzirom na to da se metabolizam kod violentnih trauma odlikuje značajnim katabolizmom, nivo serumskih belančevina obično je smanjen. Na smanjenje utiče i "razvodnjavanje", delimično infundiranjem kristaloida, delimično zbog retencije vode (ADH). Kada je zid kapilara toliko oštećen da propušta i makromolekule, davanje humanog albumina postaje diskutabilno.

Diuretici svakako imaju svoj udeo u lečenju ARDS-a. Prednost imaju onkotski diuretici u odnosu na furosemid, naravno kod očuvane bubrežne funkcije.

Do sredine osamdesetih godina primena velikih doza kortikosteroida (metilprednizolon 25-30 mg/kg/24h) bila je preporučena za lečenje ARDS-a. Međutim, zbog sekundarnih efekata bivaju napušteni u lečenju septičnog šoka, da bi potom njihova primena postala predmet ozbiljnih diskusija. Ipak, u ranim fazama (prvi i drugi dan nakon traume) kod izolovanih povreda pluća njihov primena je korisna.

Parenteralna ishrana takođe je značajna i treba da odgovara sledećim kriterijumima (12):

1. smanjen unos tečnosti, primena diuretika;
2. ograničen unos ugljenih hidrata (<5 g/kgTT/24h);

3. nakon određivanja nivoa triglicerida (gornja granica 3 mm 01/1) dnevna doza masti je od 0,5-0,1g/ kgTT/24h;
4. količina aminokiselina ne treba da pređe granice od 1,5 g/kgTT/24h;
5. ako je moguća enteralna ishrana (preko sonde) treba joj dati prednost u odnosu na parenteralnu;
6. davanje vitamina i mikroelemenata prema dnevnim potrebama.

Infekcija su veoma česte. Iz brisa kanirole, odnosno orotrahealnog tubusa izolovali smo bakterije u 93,5% slučajeva, a u oko 60% slučajeva dobili smo mešovitu floru *Pseudomonas* i *Staphilococcus*, u 30% slučajeva *Enterococcus*, a preostalih 10% je pripadalo drugim bakterijama. Sporadično smo nalazili veliki broj kolonija *Candida albicans*, a kod trojice povređenih hemokulturom smo dokazali stafilokoknu sepsu.

Stres ulcus je takođe česta komplikacija i pored redovnog davanja inhibitora H_2 receptora. Krvarenje se javilo kod 12 bolesnika (14,1%), a perforacija kod 2 (2,35%).

U grupi od 85 bolesnika smrtnost je iznosila 18,82%, odnosno 16 osoba je umrlo. Uzroci smrti po prvoj patološkoj dijagnozi su:

ARDS	5
intrakranijalno krvarenje	2
perforirani ulkus, erozivni gastritis	3
gangrena creva usled tromboze mezenterike	1
akutna bubrežna insuficijencija	1
purulentni bronhilit	2
plućna tromboembolija	1
stafilokokna sepsa	1

ZAKLJUČAK

Opsežne povrede grudnog koša mogu da dovedu do ARDS-a. Pravilnim terapijskim pristupom, blagovremenom adekvatnom hirurškom intervencijom, dobrom analgezijom, kiseoničnom terapijom, dehidratacionom terapijom kortikosteroidima, antibioticima može

se preventirati razvoj ARDS-a. Ukoliko se ipak razvije, terapija je veoma kompleksna, uključuje artificijelnju ventilaciju u kraćem ili dužem periodu. Pored intenzivnog monitoringa bolesnika smrtnost je visoka.

LITERATURA

1. Gvozdenović Lj, Zoričić D, Gavrilović S, Mačvanin Đ. ŠOK JP Informatika, 1977, 37.
2. Hogg JC, Katzenstein Al. Pulmonary edema and diffuse alveolar injury pathology of lung I. Thurlbeck WM. Thime Medical Publisher INC. New York, Thime Verlag, Stuttgart, New York, 1988:263-80.
3. Anderhub HP, Keller R, Herzog H. Spirometrische untersuchungen der forcierten Vitalkapazität, Sekundenkapazität und maximalen Atemstarke bei 13798 Personen. Dsch. med WSCH 99, 33-8/74.
4. Glinz W. Toraxverletzungen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1979, 37-42.
5. Jašo J. Hirurško zbrinjavanje pokretnog kapka. Intersekcijski sastanak hirurga BiH, Makedonije, Crne Gore i Srbije, 1990.
6. Trinkle JK, Furman RW, Hirsha WMA. Pulmonary contusion. Pathogenesis and effect of various resuscitative measures. Annthorac Surg 16: 568, 1973.
7. Hashimotos Gon Y, Matsumoto K, Maruoka S, Takeshita I, Hayashi S, Jibibi I. Selective Inhibitor of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-8 Expression in Human Pulmonary Vascular Endothelial Cells. J Phar, macol exp 1999 May 1, 293 (2) 370-75.
8. Schulz S, Wieblack A, Frankenberg C, Sivitanidis E, Zenc M. Lowe-dose surfactant instillation during secondary atelectasis after chest contusion. J chardiotora. Vasc Anesth. 2000; Feb 14 (1):59-62.
9. Johannigman JA, Davis J JR, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, Branson RD. Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing nonresponders to responders. Surgery 2000 Apr;(4):890-4.
10. Offner PJ, Haenel JB, Moor EE, Biffe WI, Franciose RJ, Bruch JM. Complications of prone ventilation in patients with multisystems trauma white fulminant acute respiratory distress syndrome. J. Trauma 2000 Feb 948 (2)224-8.
11. Welte T. Noninvasive ventilatio in acute respiratory insufficien by Pneumologie 2000; Jan: 54 (1): 5-9 Review German.
12. Askansi J, et al. Nitriton for the patient with respiratory failure. Anesthesiology 1981:54:373.



ZNAČAJ MIKROBIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE PNEUMONIJA

Anka Vukelić, Tatjana Kurucin, Milica Krčo-Marinkov, Nevenka Guša

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 119 - 121

Mr. sci. med. dr Anka Vukelić, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

Mikrobiološku dijagnozu infekcija donjih disajnih puteva, odnosno pneumonija, čini niz međusobno povezanih dijagnostičkih postupaka za dokazivanje prisustva uzročnika u kliničkom uzorku. Mikrobiološki pregled kliničkog uzorka i ispitivanje testa osetljivosti *in vitro* izolovanog uzročnika na antimikrobne lekove, pruža dragocen podatak ne samo o uzročniku oboljenja, već upućuje i na pravi izbor leka u lečenju bolesnika.

Klinički uzorak koji se šalje na bakteriološko ispitivanje u dokazivanju etiološkog uzročnika pneumonija, može biti: sputum, krv, pleuralna tečnost, transtorakalni aspirat, bronholavat, tkivo itd. Da bi se dobio pouzdan i u što višem procentu pozitivan nalaz, neophodno je pridržavati se određenih principa rada, jer nepravilno odabran i neispravno uzet klinički uzorak najčešći je uzrok dobijanja negativnih ili netačnih rezultata (1).

U mikrobiološkoj dijagnostici pneumonija sputum je najčešći klinički uzorak. Prvi postupak u nizu, od koga kasnije zavisi nalaz, je odabir pravog uzorka sputuma koji potiče iz donjih partija disajnih puteva, a koji se smatra i bioptičkim materijalom dobijenim neinvazivnom tehnikom i sa mogućnošću ponavljanja. Pacijentu se moraju dati jasna uputstva o načinu izvođenja dubokog iskašljaja, tj. pacijent mora da se dobro iskašlje, a sadržaj iz bronhijalnog stabla da se ispljune direktno u sterilnu posudu. Instrukcija "nakašlji se i ispljuni u posudu" pogrešna je i rezultira materijalom iz gornjih disajnih puteva. Većina pacijenata sa pneumonijom ima produktivan kašalj, i ispljuvak nije teško dobiti. Međutim, ukoliko bolesnik ne može da se iskašlje, ekspektoracija se može stimulisati davanjem aerosola hipertona rastvora natrijum-hlorida (3-10%).

Drugi važan faktor je brz transport skupljenih uzoraka u laboratoriju, kao i brza obrada i zasejavanje materijala.

Odlaganjem transporta duže od 2-5 časova, a da je pritom uzeti materijal na sobnoj temperaturi, povećava se broj mikroorganizama koji su sastavni deo mikroflore gornjih disajnih puteva, dok se broj bakterija npr. *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* smanjuje za 45-97% nakon stajanja od 60 minuta (2).

Da bi se ovo ostvarilo neophodna je saradnja lekara kliničara i mikrobiologa, koja obezbeđuje odabir i obradu pravog materijala i najtačniju interpretaciju rezultata.

Akutni inflamatorni procesi, kao što su pneumonije različite etiologije, dovode do oštećenja tkiva disajnih puteva. Kod ovih oboljenja sputum i aspirirani materijal iz donjih disajnih puteva delimično ili u potpunosti čini purulentni eksudat, koji je mešavina nekrotičnog materijala oštećenih i neoštećenih polimorfonuklearnih leukocita. U proceni kvaliteta sputuma koriste se različiti kriterijumi. Većina ovih kriterijuma je oformljena na osnovu preporuke koje je dao Bartlett (3). Na osnovu broja leukocita i ćelija pločastog epitela u vidnom polju mikroskopski pregledanog direktnog razmaza sputuma obojenog po Gramu, može se utvrditi poreklo sputuma.

Ukoliko se mikroskopskim pregledom direktnog razmaza sputuma, obojenog po Gramu, nađe prisustvo velikog broja epitelnih ćelija, tada se govori o kontaminaciji uzorka sadržajem usne šupljine i ograničava dijagnostičku vrednost uzorka. Uzorci koji sadrže manje epitelnih ćelija i više od 25 leukocita u jednom vidnom polju smatraju se reprezentativnim, jer sadrže sekrete donjeg respiratornog trakta sa minimalnom kontaminacijom orofaringealne flore. Ovaj početni skrining od pomoći je za diferenciranje adekvatnog pravog – REPREZENTATIVNOG uzorka sputuma od salive i povećava dijagnostičku vrednost kultura sputuma.

Tabela 1. Uzorci za izolaciju i testovi za detekciju uzročnika infekcija donjih disajnih puteva

Mikroorganizam	Uzorak	Mikroskop	Kultura	Serologija	Ostalo
bakterije aerobne i fakultativno anaerobne	sputum krv TTA, BAL, pleuralna tečnost	bojenje po Gramu	x		
anaerobne bakterije	TTA, pleuralna tečnost, tkivo; apsces	bojenje po Gramu	x		
Legionella spp.	sputum serum TTA; izliv	IFA	x	IFA	
Nocardia spp.	Sputum TTA, tkivo	Bojenje po Gramu	x		PCR
Chlamidia spp.	Nazofaringealni bris	IFA	x	RVK	PCR
Mycoplasma spp.	Sputum, bris grla, serum		x	RVK, IFA	
Mycobacteria	Sputum, bronholavat, tkivo	Z-N (Karbolfuksin)	x		PPD
Oportunističke gljivice	Sputum, plućna biopsija	HE	x	ID LA	
Pneumocystis	BAL, TTA, sputum, biopsija pluća	GIMSA			
Virusi	Nazofaringealni bris, serum	IFA EM		RVK Neutralizacija IH	

(Bartlett i sar. Washington i sar.)

Legenda:

BAL – bronhoalveolarna lavaža
TTA – transtrahealna aspiracija
IFA – imunofluorescentna tehnika
HE – hematoksilin i eozin

RVK – reakcija vezivanja komplementa
PCR – reakcija lančane polimeraze
LA – lateks aglutinacija
IH – inhibicija hemaglutinacije
ID - imunodifuzija

Pouzdanost identifikacije

mikroorganizama iz sputuma značajno se povećava kada organizam koji je prisutan u velikom broju u direktnom razmazu sputuma, obojenog po Gramu, sa odgovarajućim morfološkim karakteristikama npr. Streptococcus pneumoniae – Gram pozitivne diplokoke, ili malih Gram negativnih kokobacila (ukazuje verovatno na infekciju sa Haemophilus influenzae) izraste u velikom broju na kulturi sputuma (4).

Pozitivna kultura sputuma potvrđuje dijagnozu pneumonije, iako studije pokazuju da samo oko 50% slučajeva ima pozitivnu kulturu sputuma, dok kultura materijala dobijenog invazivnim metodama daje manji procenat pozitivnosti, zbog većeg procenta (32%) kontaminacije Gram negativnim bacilima orofarinksa (5).

Kultura pleuralnog izliva i krvi visoko je specifičan i osjetljiv metod. Međutim, samo oko 30% bolesnika sa bakterijskom pneumonijom ima bakterijemiju, a 10-15% bolesnika ima izliv (4).

Mikrobiološka dijagnoza pneumonije koje uzrokuju virusi, hlamidije, mikoplazme i rikecije

ostvaruje se nalaženjem antitela na uzročniku u krvi, odnosno serumu bolesnika. Za serološka ispitivanja potrebno je uzeti 10 ml krvi. Prvi uzorak krvi treba uzeti što je moguće ranije u početku bolesti, ali ne kasnije od 5 dana, a drugi uzorak 10-14 dana kasnije. Pozitivna dijagnoza postavlja se ako se utvrdi četvorostruki ili veći porast titra specifičnih antitela u drugom ispitivanom serumu istog bolesnika.

Najčešće korišćene serološke tehnike su: test neutralizacije, reakcija vezivanja komplementa, a u novije vreme ELISA test i test imunofluorescencije (6).

Izolacija gljivica u ponovljenom nalazu istog materijala i u određenom broju može se smatrati etiološkim uzročnikom pneumonije (7).

Primena metoda molekularne genetike, kao što su DNA probe i PCR predstavljaju novu mogućnost u mikrobiološkoj dijagnostici.

Metode DNK hibridizacije koriste DNK probu kao dijagnostički reagens za identifikaciju delova DNK u ispitivanom uzorku. Komercijalne DNK probe, koje se koriste već nekoliko godina, uvele su molekularnu biologiju u kliničku upotrebu. One

se zasnivaju na afinitetu jednog lanca DNK (DNK probe) da se veže s komplementarnim lancem specifičnog redosleda nukleotida u ispitivanom uzorku i tako formira hibridni molekul. DNK probe mogu uspešno da zamene klasične mikrobiološke metode.

Reakcija lančane polimeraza (PCR) jeste nova metoda molekularne biologije čija primena omogućuje brzu i preciznu dijagnostiku oboljenja. Kod ove metode se mala količina genoma DNK, često samo jedna ćelija mikroorganizma, umnoži uz pomoć enzima DNK polimeaze, tj. amplifikuje u samom uzorku i tako dobije dovoljna količina specifičnih DNK fragmenta koji se mogu detektovati.

Međutim, primena ovh novih molekularnih tehnika u mikrobiološkoj dijagnostici dostupna je samo malom broju istraživačkih laboratorija (8).

LITERATURA

1. Michael MY, Holmes HT. Specimen collection, transport and storage In: Muray PR, Paron EJ, Pfaller MA, Tenever FC. Manual of clinical microbiology 6th ed ASM Press Washington DC 1995;19-32.
2. Altney GW, Reynolds HY, Dowitz GR. Pleuropulmonary and bronchial infections In: Mandell GL, Douglas RG, Benett JE. Principles and practice of infections diseases 2nd ed New York Churchill Livingstone, 1995;606-37.
3. Bartlet JG, Finegold SM. Bacteriology of expected sputum with quatitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates Am Rev Resp Dis 1978;1019-27.
4. Waschington II JA. Non invasive diagnostic techniques for lower respiratory infections In: Pennington JE. Respiratory infections: Diagnosis and management 3rd ed Raven Press, New York, 1994;53-72.
5. Dates JH, Campbell GD, Brron AL, McCracken Ga, Davis CM. Microbial etilogy of acute pneumonia in hospitalized patients Chest 1992;101:1005-12.
6. Jerant-Patić V. Medicinska virusologija 1st ed Beograd Zavod za izdavanje udžbenika i nastavna sredstva, 1995; 443-480.
7. Rubin RH. Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; supp 1:42-48.
8. Kulauzov M. Metode molekularne genetike u mikrobiologiji-Hod u budućnosti Med Pregl 1998;(1-2):5-15



SAVREMENI TERAPIJSKI PRISTUP BAKTERIJSKIM PNEUMONIJAMA

Đorđe Považan, Dušanka Obradović, Vesna Kosjerina-Oštrić,
Mirna Đurić, Jovan Matijašević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U ovom radu su prikazani savremeni stavovi za lečenje bakterijskih pneumonija u odnosu na mesto njihovog nastanka, inicijalnu terapiju i efikasnost te terapije. Starosna dob pacijenata, te prisustvo ili odsustvo primare bolesti, koja je dovela do imunodeficiencije i na taj način omogućila lakši razvoj ovog oboljenja, imaju značajnu ulogu u odabiru početnog ambulantnog tretmana i svakako kasnijeg terapijskog plana, posebno, ako izostane očekivani povoljan odgovor na inicijalni tretman. Navedeni su i kriterijumi za planiranje eventualnog bolničkog lečenja, ukoliko ambulantna terapija nije dala očekivani efekat. U najtežim slučajevima kriterijumi navedeni u ovom radu, odrediće potrebu smeštanja pacijenta na odeljenje intenzivne terapije ili kliničko odeljenje.

Ključne reči: bakterijska pneumonija, terapija

Pneumon, 2000; 38 (1-2):123 - 128

Doc. dr Đorđe Považan, Klinika za pulmologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Pneumonije su oboljenja koja su svojom užestalošću i često lošim ishodom od davnina bila u sferi interesovanja naučnika. Još u IV veku pre nove ere Hipokrat je ukazao na značaj fizikalnog pregleda, posebno auskultacije, obolelih od pneumonije. Mišljenje da se uzročnik ovih bolesti najčešće nalazi u vazduhu i da inhalatornim putem dospeva u organizam zastupao je Willis sa istomišljenicima, a za nastanak pneumonija okrivio je "maligni vazduh". Kasnije, 1880. god. Friedlander je utvrdio da se ne radi o oboljenju izazvanim sadržajima iz atmosfere, već da je to bolest uzrokovana mikroorganizmima. Samo nekoliko godina nakon ovih konstatacija Osler je sa saradnicima otkrio da su česti uzročnici pneumonija pneumokoke. Nakon ovog otkrića nastupa era ubrzanog traganja za odgovarajućim lekom koji bi pomogao u borbi protiv do tada fatalne bolesti (1).

Četrdesetih godina XX veka javlja se nagoveštaj da terapija ovih upalnih bolesti može da

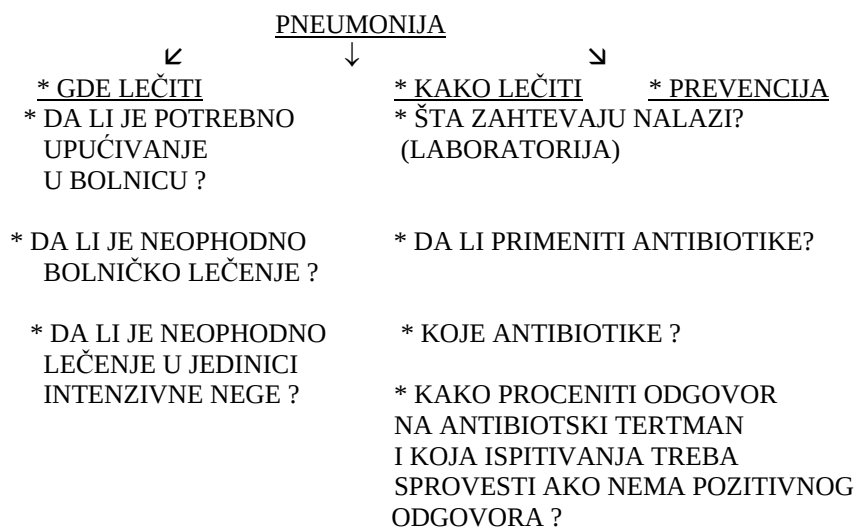
bude uspešna otkrićem sulfonamida i penicilina. Primenom ovih lekova u terapiji pneumonija nastaje nov period u njihovom kliničkom toku, a dolazi i do vidnog smanjenja smrtnosti. Kasnije se, na žalost, pokazalo da je pravi terapijski uspeh koji je bio na pomolu, bio samo prividan.

Javljaju se naime, novi uzrokovaci, ovog oboljenja, iz redova bakterija, virusa, gljivica, parazita, rikecija, a u današnje vreme i razni hemijski fizički agensi (2).

Zbog boljeg razumevanja predložene terapijske sheme dajemo na kliničku podelu pneumonija prema kojoj se ovo oboljenje deli na:

1. vanbolničke pneumonije,
2. bolničke pneumonije,
3. aspiracione pneumonija (uključujući i lipidnu pneumoniju),
4. pneumonije u imunodeficitarnih bolesnika (non AIDS),
5. AIDS - zavisne pneumonije,
6. rekurentne pneumonije,
7. endemske pneumonije,
8. intersticijske pneumonije.

Macfarlane, 1990.



EUR. RESPIR. J. 1998.

Shema: 1. *Koja se pitanja nameću u postupcima kod vanbolničkih infekcija donjih disajnih puteva*

U svakodnevnoj kliničkoj praksi od navedene podele najčešće se koristi klasifikacija pneumonija na one koje su se javile van bolničkih ustanova i na one koje su se javile 48-72 sata nakon boravka u bolnici. Po nalazima velikih medicinskih centara, smatra se da je čak 80% pneumonija izazvano bakterijskim uzrokovacem. Ispitivanja Macfarlanea, kao i drugih autora ukazuju na činjenicu da su najčešći uzrokovaci vanbolničkih pneumonija Gram pozitivni uzrokovaci (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes* i dr.), te da su Gram negativni uzrokovaci (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* i dr.) zatupljeni u manjoj meri.

Obrnut je slučaj sa bolničkim pneumonijama, kod kojih su uzrokovaci češće iz redova Gram negativnih bakterija (3).

U terapijskom pristupu lečenja pneumonija srećemo se sa EMPIRIJSKIM i CILJANIM antimikrobnim tretmanom. Naime, u velikom broju slučajeva, posebno kod vanbolnički nastalih pneumonija lekar se nakon osnovne – rutinske dijagnostike najčešće odlučuje na osnovu empirije za uvođenje antimikrobnog leka koji je najdelotvorniji, prevashodno kod Gram pozitivnih uzrokovaca, a zbog širine spektra predlaže se kombinacija lekova sa spektrom delovanja i na Gram negativne uzrokovace. Na shemi 1 su prikazana pitanja koja se nameću lekaru u terapijskom pristupu kod vanbolničkih pneumonija (4).

Na postavljeno pitanje gde lečiti pacijenta (misli se na kućni – ambulantni tretman ili bolnički smeštaj) ordinarijus nalazi odgovor u opštem stanju bolesnika, kliničkoj slici oboljenja, u postojanju i ozbiljnosti respiratornih poremećaja, zatim u ozbiljnosti i postojanju hemodinamske nestabilnosti (da li postoji hipotenzija, postoji li potreba za davanjem vazoaktivnih lekova na 4 sata, postoji li hipovolemija < od 20 ml/sat urina) starosnoj dobi obolelog i postojanju ili odsutnosti nekog primarnog imunokompromitovanog stanja (dijabetes, alkoholizam, hronično oboljenje drugih organa i dr.) koje je moglo doprineti razvoju pneumonije i koje bi moglo nepovoljno utiče na njen tok i ishod.

Na shemi 2 prikazani su kriterijumi za upućivanje pacijenta na bolnički tretman kod postojanja pneumonije a u zavisnosti od nekih laboratorijskih nalaza koji se mogu načiniti u sklopu rutinske ambulantne dijagnostike pneumonija (4).

Nakon donošenja definitivne odluke o tome da pacijenta ipak treba smestiti u bolnicu jer ambulantni tretman ne daje očekivani pozitivan odgovor ili postoje neki kriterijumi koji su u prethodnom izlaganju navedeni posebnu pažnju treba obratiti na kriterijume o smeštanju bolesnika na odeljenje intenzivne terapije. Ti kriterijumi su navedeni u shemi 3 (4).

* POSTOJANJE FAKTORA RIZIKA ZA OZBILJNIJE OBOLJENJE

- starost > 65 godina
- alkoholizam
- dijabetes melitus
- hronične bolesti jetre
- bubrežne bolesti
- aspiracija

* NEUSPEH U LEČENJU ANTIBIOTICIMA PRVOG REDA

* RADIOGRAM GRUDNOG KOŠA

- pleuralni izliv
- kavitacija

* LABORATORIJSKI NALAZI

- leukopenija < 4000
- leukocitoza > 20.000
- PaO₂ < 60 mmHg
- PaCO₂ > 50 mmHg
- acidoza / pH < 7,3 /
- koagulacioni poremećaji

* TORAKALNI BOL

- 125 tahikardija
- T°C > 39
- 30 respiracija u min.
- cijanoza
- TA < 90 / 60 mmHg.

* NEMOGUĆNOST KUĆNOG SPROVOĐENJA TERAPIJE

- loši socijalni uslovi
- uporno povraćanje
- bolesti zavisnosti

Shema 2. *Klinički kriterijumi za upućivanje pacijenta na bolničko lečenje kod pneumonija*

*OZBILJAN RESPIRATORNI POREMEĆAJ

- respiratorna frekvenca > 30 u min.
- PaO₂ / FiO₂ < 250 mmHg /inspir.kis.frakc./
- potreba za mehaničkom ventilacijom
- radiološko pogoršanje pneumonije za >50% za posled njih 48 sati

*OZBILJNA HEMODINAMSKA NESTABILNOST

- sistolni krvni pritisak < 90 mmHg a dijast.< 60
- potreba za vazoaktivnim lekovima na 4 sata
- hipovolemija < 20 ml/h urina

*METABOLIČKI I HEMATOLOŠKI KRITERIJUMI

- acidoza pH < 7,30
- DIK
- akutna bubrežna insuficijencija

*OZBILJNI POREMEĆAJI OSTALIH ORGANA

- jetra
- pankreas

Shema 3. *Kada je potrebno pacijenta lečiti u jedinici intenzivne nege*

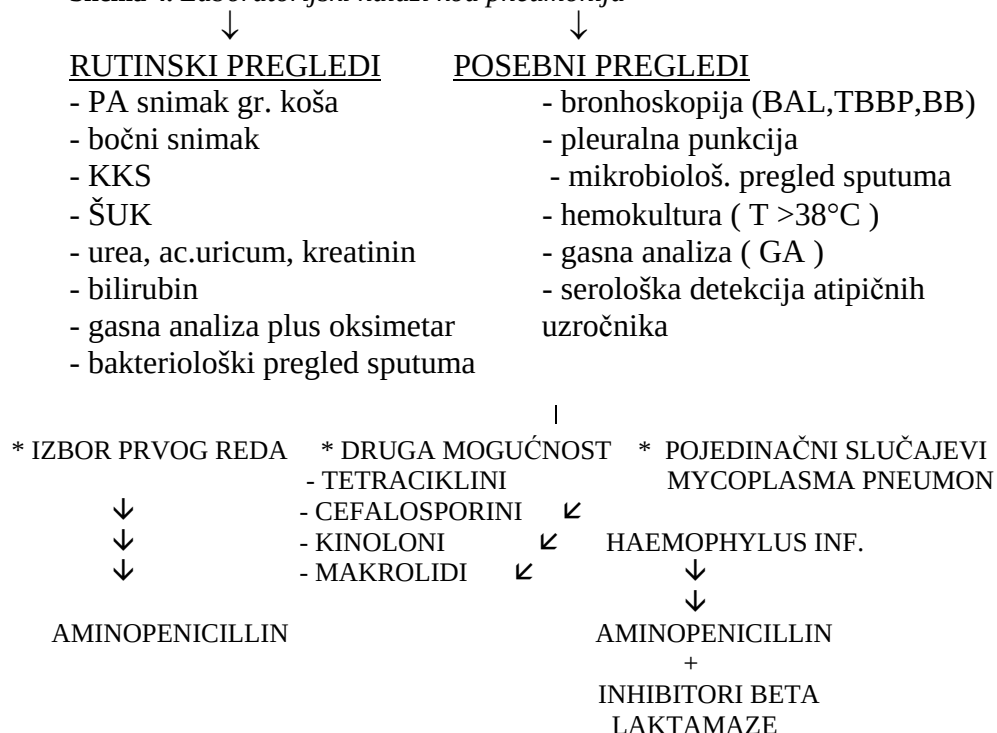
Nakon donošenja definitivne odluke o tome gde će se pacijent, bar u početku terapije lečiti, neophodno je doneti isto tako važnu odluku o tome kako će se pacijent dalje tretirati. Pri ovom se misli na pravilan odabir lekova kojima će se terapija započeti. U odabiru terapijske lepeze lekova, pored empirije od velike su pomoći i laboratorijski nalazi koje je potrebno načiniti. Na shemi 4 prikazani su rutinski laboratorijski nalazi koje je potrebno načiniti pre donošenja odluke o terapiji, a takođe su prikazani i laboratorijski nalazi koji se dobijaju u specijalizovanim ustanovama i koji su neophodni u slučaju da se ne dobije odgovarajući povoljan odgovor na primenjene lekove (4).

U slučaju da na predloženu ambulantnu terapiju ne dođe do željenog poboljšanja tada je neophodno pacijenta smestiti u bolnicu i u njoj izvršiti dodijagnostiku, a nakon nje izvršiti korigovanje terapije.

Na shemi 6 je prikazan predlog za bolnički antibiotski tretman.

U borbi protiv infekcija donjih delova respiratornog trakta veoma važno mesto zauzimaju preventivne mere, odnosno svi oni postupci koji će sprečiti nastanak ozbiljnijih inflamatornih promena u plućima. Na shemi 7 je prikazan skup preventivnih mera predloženih od strane Evropskog udruženja za vanbolnički stečene

Shema 4. Laboratorijski nalazi kod pneumonija



Shema 5. Antibiotici u ambulantnom tretmanu

Pri odabiru antibiotika koji će se u ambulantnim uslovima koristiti potrebno je voditi računa, kako je već na početku ovog rada rečeno, o iskustvenom saznanju najčešćih uzrokovaca vanbolničkih pneumonija, kao i antibioticima koji na te uzrokovace najadekvatnije deluju.

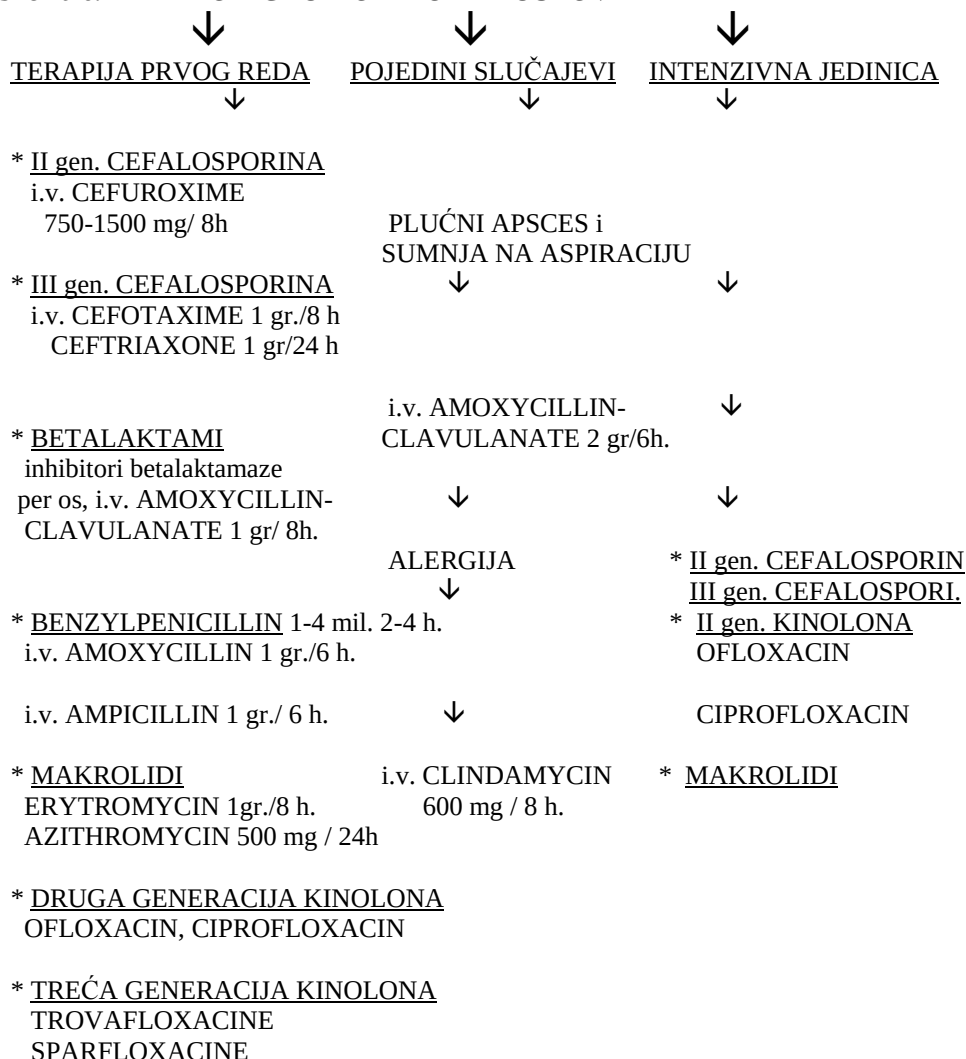
Na shemi 5 prikazana je preporuka ambulantne antibiotske terapije.

pneumonije 1998. godine.

Smatramo, takođe, da je neophodno sprovoditi sve do sada iznete predloge, i u vezi sa preventivnim merama, i u vezi sa konkretnom borbom protiv već nastalih pneumonija, kako bi se smanjila stopa morbiditeta i mortaliteta ove još uvek aktuelne bolesti.

|

Shema 6. ANTIBIOTICI U BOLNIČKIM USLOVIMA



|

Shema 7. Skup preventivnih mera

* PNEUMOKOKNA VAKCINA

- pacijenti > 65 godina
- KVB
- HOPB
- dijabetes melitus
- ciroza jetre
- alkoholizam
- imunološke bolesti
- maligne bolesti

* VAKCINA PROTIV GRIPA

- pacijenti > 65 godina
- hronične bolesti
- kolektivni smeštaj

* ORALNA IMUNIZACIJA

* PROFILAKTIČNO DAVANJE ANTIBIOTIKA

* LEČENJE INFEKCIJA GORNJIH DISAJNIH PUTEVA

* TONZILEKTOMIJA I HRONIČNI SINUZITIS

LITERATURA

1. Považan Đ. Značaj invazivnih dijagnostičkih postupaka kod pneumonija sa osvrtom na imunodeficitarne bolesnike. Medicinski fakultet Novi Sad. 1998.
2. Đurić O. Pneumonije. Zbornik radova XXXVI Savetovanja pulmologa Srbije, Beograd 1991. 51-63.
3. Mitić-Milikić M. Pneumonije uzrokovane bakterijama. Zbornik radova. Seminar o nespecifičnim respiratornim infekcijama i njihovom lečenju, Beograd, 1992, 65-71.
4. Huchon G, Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Resp Rev 1998;8-61



AKUTNI MEDIJASTINITIS

Iboja Feldeždi

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Smatra se da je akutni medijastinitis najteža infekcija grudnog koša. Zbog kompleksne anatomije, rastresitosti vezivnog tkiva i nepristupačnosti medijastinumu ova infekcija je često smrtonosna. U vremenskom intervalu od 15 godina (1985-1999) na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici lečeno je od akutnog medijastinitisa 34 bolesnika. Obolelih od primarnog medijastinitisa nije bilo, dok je sekundarni direktni medijastinitis bio prisutan u 68,6%, a sekundarni indirektni u 31,4% slučajeva. Poslednje dve godine u porastu je učestalost descendentnog sekundarnog medijastinitisa. Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke slike, RTG i CT nalaza. Primenjena je kombinovana terapija, hirurška i konzervativna. Smrtnost je iznosila 26,4%.

Ključne reči: *grudni koš, dijagnoza, akutni medijastinitis*

Pneumon, 2000; 38 (1-2): 129 - 131

Dr Iboja Feldeždi, Klinika za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Akutni medijastinitis je najteža infekcija grudne duplje. Ovu bolest je Hare opisao još 1889. g., ali je ona zbog dramatičnosti kliničke slike, fudrojanog toka i visoke smrtnosti i danas veoma aktuelna. Brojni autori iznose razne podatke o morbiditetu od medijastinitisa. Bariet i saradnici su 1964. g. izneli podatak da su akutne infekcije sredogruda relativno retke u odnosu na druge patološke procese u medijastinumu. Isti autori navode da je od 520 obolelih samo 16 bolovalo od akutnog medijastinitisa, svi ostali su imali tumore organa sredogruda ili patološke procese na limfnim žlezdama.

Problem akutnog medijastinitisa pojavljuje se i u aktuelnoj medicinskoj literaturi. Česte su publikacije o tzv. "prednjem medijastinitisu" (1, 2) koji je u vezi sa kardiohirurškim intervencijama. Anuradha sa saradnicima (3) opisuje slučaj tuberkuloze medijastinita.

Klasična je podela medijastinitisa na primarne i sekundarne. Primarni nastaju kao posledica hematogene diseminacije gnojnog procesa iz nekog udaljenog žarišta. Opisani su apsesi, pa i flegmone rastresitog veziva medijastinuma nastali kao posledica hematogene diseminacije gnojnog procesa srednjeg uha ili čak osteomijelita potkolenice. Nekad česte infekcije medijastinuma ove etiologije, postale su prava retkost, s obzirom na terapijsku primenu antibiotika (4).

Po etiološkoj podeli struktura naših bolesnika bila je sledeća:

ETIOLOGIJA	BROJ	PROCENAT
PRIMARNI	0	0
SEKUNDARNI DIREKTNI	24	68,6
SEKUNDARNI INDIREKTNI	11	31,4
UKUPNO	35	100

Sekundarni medijastinitis nastaje kad se infekcija iz okoline prenese na rastresito tkivo sredogruda. Po

patogenezi propagacije mogu biti direktni i indirektni. Direktni sekundarni medijastinitis nastaje kao posledica direktnog prenošenja infekta sa organa koji se nalazi u sredogrudi ili tkiva koja ograđuju isti prostor. Uzroci infekcije mogu biti i teške traume sa otvorenim sternokostalnim prelomom, kao i penetrantne rane od vatrenog ili hladnog oružja. Zapaljenje se može preneti i sa medijastinalne pleure ili perikarda.

Učestalost uzroka direktnog sekundarnog medijastinitisa na našem odeljenju bila je sledeća:

OSTEOMYELITIS STERN	1
PERICARDITIS PURULENTA	1
EMPHYEMA PLEURAE	3
BOLESTI I POVREDE JEDNJAKA	19

Oboljenja i povrede jednjaka najčešći su uzročnici akutnog medijastinitisa. Pears je opisao 110 slučajeva infekcije sredogruda od kojih je 58% nastalo kao posledica oboljenja jednjaka. Od 35 bolesnika lečenih u našoj Ustanovi 54,3% je obolelo zbog patoloških procesa na jednjaku (5).

Brojna oboljenja jednjaka mogu biti uzrok medijastinitisa; od zapaljivih procesa to je najčešće egzofagit nastao usled dugotrajnog zastoja hrane kod ahalazije, divertikulit ili Baretov ulkus paraćen infekcijom, ipak medijastinitis najčešće nastaje kao posledica povrede jednjaka: instrumentom, korozivnim sredstvima ili fistulama nastalim posle operativnih zahvata na jednjaku (5).

Na našem materijalu raspodela patoloških procesa je sledeća:

PATOLOŠKI PROCES NA JEDNJAKU	BROJ
SY MALLORY WEIS	3
RUPTURA OESOPH AGI	7
PERFORATIO OESOPHAGI CUM NaOH	3
RUPTURA OESOPHAGI ET TRACHEA TRAUMATICA	4
FISTULA OESOPHAGI POST IWOR LEWIS	2
UKUPNO	19

Sekundarna indirektna infekcija nastaje propagacijom patoloških procesa ascendentnim i descendentnim putem. Silazna propagacija infekcije znatno je češća i nastaje spuštanjem gnojnog procesa iz orofarkinsa, baze usne duplje (6) ili vrata u medijastinumu. Komunikacija retrofaringealnog prostora i medijastinuma put su kojim se infekcija iz vrata prenosi u grudni koš. Velike svetske statistike pokazuju da je smrtnost od descendentnih

sekundarnih medijastinitisa veoma visoka. Roberts je 1997. g. objavio studiju u kojoj je opisao 60 bolesnika obolelih od descendentnog medijastinitisa. Mortalitet je iznosio 53%. Brojni su uzroci tako visoke smrtnosti, ipak presudnu ulogu igraju dva faktora:

- smanjen imunitet,
- agresivna bakterijska flora, verovatno kombinovana anaerobima.

Sem infekcije glave i vrata i neke hirurške intervencije kao što su traheostomija i tireoidektomija mogu dovesti do medijastinitisa (7).

Ascendentni put širenja veoma je redak, kao u slučaju kada infekt iz subfrenijuma ili retroperitoneuma prodire u medijastinum.

SEKUNDARNI INDIREKTNI MEDIJASTINITIS na pregledanom materijalu:

ABSCCESSUS PERITONSILLARIS	6
ABSCCESSUS DENTOGENES	5

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, RTG nalaza i kompjuterizovane tomografije. (Prasad i saradnici su prikazali slučaj medijastinitisa izazvan Candidom albicans, koji je dokazan ultrazvukom i transezofagealnom punkcijom).

Klinička slika akutnog medijastinitisa veoma je dramatična. Postoje znaci teškog infekta sa prostracijom, groznicom, visokom temperaturom. Javlja se bol iza grudne kosti, pulzirajućeg karaktera koji se širi na ramena, vrat, jugulum ili epigastrium. Otok, crvenilo i potkožni emfizem zahvataju vrat, jugulum i gornji deo grudnog koša. Često se vidi disfagija, dispneja i cijanoza. Instrumentalna i korozivna povreda jednjaka praćena je nešto sporijim razvojem. Prvi simptom je interskapularni bol, zatim disfagija i izrazita sijaloreja. Laboratorijski nalazi ukazuju na prisustvo infekta sa znacima MOF-a, koji brzo progredira. RTG nalaz zavisi od etiologije medijastinitisa i menja se u zavisnosti od toga kako bolest napreduje. U početku se vidi široka senka u medijastinumu, i to u hilarnom i subhilarnom spratu, dok su lateralne granice senke nejasne. Ukoliko je uzrok medijastinitisa perforacija jednjaka ili traheje, uočljivo je prisustvo vazduha. Ukoliko gnoj prodre u pleuralne prostore postoje znaci izliva. CT ukazuje na prisustvo vazduha i tečnosti u medijastinumu.

Terapija je uvek kombinovana, hirurška i konzervativna. Hirurški zahvati zavise od etiologije i tipa medijastinitisa. Najčešće se sprovode drenaže

pleuralnih prostora, medijastinuma i vrata sa širokim kolarnim incizijama.

Na našem odeljenju su urađeni sledeći hirurški zahvati:

DRENAŽA PLEURALNOG PROSTORA SA JEDNIM ILI VIŠE DRENOVA	34
CERVIKALNA MEDIASTINOTOMIJA	7
GASTROSTOMIJA	11
TRAHEOSTOMIJA	6
TORAKOTOMIJA	6
REKONSTRUKCIJA TRAHEJE T-T ANASTOMOZOM	2
CERVIKALNA EZOFAGOTOMIJA	1

Medikamentozna terapija je kompleksna. Antibiotike treba ordinirati odmah u visokim dozama. Do antibiogramskog nalaza koriste se velike doze kristalnog Penicilina u kombinaciji sa aminoglikozidima ili Penemen kao monoterapija. Nakon bakteriološkog nalaza nastavlja se ciljana antibiotska terapija po antibiogramu. Kod ascendentnih sekundarnih medijastinitisa, ako postoji mogućnost ordinira se hiperimuni gama globulin. Stanje kardiovaskularnog aparata često iziskuje potporu.

Poseban problem predstavlja parenteralna ishrana, koja nekad traje nedeljama. Rukovodimo se principima parenteralne ishrane koji se primenjuju kod septičnih bolesnika (8, 9).

U hiperdinamičnoj (hiperkataboličnoj) fazi preporučena je hiperalimentacija, bazalni metabolizam 1,5.

KLINIČKI ZNACI HIPERALIMENTACIONE FAZE	KARAKTERISTIKE METABOLIZMA
porast min Vol srca > 6l/min/m ² smanjen periferni otpor 6600 dyn/s/cm ⁵ temperatura > 38 C zažareni obrazi topli ekstremiteti	metabolizam↑ hiperglikemija↑ glukoneogeneza↑ potrošnja masti↑ katabolizam belančevina↑ potrošnja ketonskih tela↑
tahipneja	
tahikardija (120/min) hipotenzija (90 mmHg) oligurija pospanost, dezorijentisanost	

U našoj grupi od 34 bolesnika, uprkos naporima, smrtnost je bila velika. Umrlo je 9 bolesnika (26,4%).

ZAKLJUČAK

Akutni gnojni medijastinitis je i danas veoma teško oboljenje sa visokim stepenom smrtnosti. S obzirom na kombinovanu hiruršku i konzervativnu terapiju, treba je lečiti u specijalizovanim ustanovama. Ovo oboljenje ima dinamičan tok, te je neophodan monitoring svih vitalnih funkcija. Dijagnozu treba postaviti brzo, a terapija mora biti agresivna. Ističemo da pažnju treba usmeriti na prevenciju ovog oboljenja. Gnojna zapaljenja usne duplje, retrofarinksa i vrata potencijalni su uzroci medijastinitisa. Čak i sumnja na instrumentalnu leziju jednjaka dovoljan je razlog da se bolesnik pošalje u specijalizovanu ustanovu.

LITERATURA

1. Robicsek F. Postoperative sterno-mediastinitis. Am. Surg 2000 Feb. 66 (2).
2. Obdejn MC, De Lange MY. Vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis. Ann Thor. Surg. 1999 Dec 68 (6).
3. Anuradha S, Bashins S, Khatris S. Tuberculosis mediastinitis a rare presentation. Indian. Chest dis Allied Sci 1999 Jan-Mar 41 (1): 47-50.
4. Varga P, Batge ZS, Gianico M. Az intenziv betegellátás lmélete és gyakorlate. Medicina Könyvkiadó Budapest 1977: 447-72.
5. Agha-mir-Salim P, Seck R, Bloding M, Berghaus A. Endoscopic treatment of iatrogenic esophageal perforation. Laringorhinootologie 2000 Jan. 79 (1) 39-42.
6. Tsunode R, Suda S, Fukava T, Satio K. Descending necrotizing mediastinitis: caused by odontogenic infection. J. Oral Maxillofac. Surg. 6, 2000 Feb 58 (2) 240-2.
7. Tyoda A, Yusa Fujiswa T, Mabashit T, Hiroshima K, Obvada H. Descending necrotizing mediastinitis: reporter of case. Surg. today 1999, 29(11).
8. Prasad VM, Rikson R, Mabashi T, Hiroshima K, Obvada H. Spontaneous candida mediastinitis diagnosed by endoscopic ultrasound-guided, fine-needle aspiration. Am. J Gastroenterol. 2000. Jan. 95 (4).
9. Askanzi J, Carpentier YA et al. Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. Ann. Surg 1980, 191:40.



UDK: 616.712:616-071:616.98