

YU ISSN 1450-6688
UDK 616.24

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

PNEUMON

Vol 38 No 3-4 Juli-Dec 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:
Deputy Technical Editor:

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:

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

ORIGINALNI RADOVI

Hronična opstruktivska bolest pluća - morbiditet, mortalitet i pridružene bolesti <i>Miroslava Petrović, Ilija Andrijević, Dušica Stanojev-Jovanović, Dušica Jarić, Stoja Krunić, Olivera Maksimović</i>	121
Procena oksidativnog stresa i antioksidativne odbrane nekih bolesti pluća <i>Biljana Pražić, Vera Cvetković, Miroslava Petrović, Milan Antonić</i>	127
Uticaj profesionalnih noksi na ventilaciju pluća kod radnika u uljarskoj industriji <i>Gaja Pozojević, Branislav Perin, Svetozar Kordić, Mihailo Kiš, Jovan Šoštarić, Branislav Martinov, Miloš Vukmirović, Zoran Prvanov, Gordana Kozlovački, Milica Dautović</i>	135
Video-asistirana torakoskopija kao uvod u torakotomiju kod pacijenata obolelih od karcinoma bronha <i>Miloš Koledin, Dejan Đurić, Bogdan Macedonić, Borislav Baroš</i>	141
Parapneumonični empijem pleure i pridružene bolesti <i>Aleksandar Milovančev, Milorad Bijelović, Dejan Đurić, Miloš Koledin, Branko Miličević</i>	145

OPŠTI PREGLED

Trendovi mortaliteta od opstruktivnih bolesti pluća u Srbiji od 1991. do 1998. godine <i>Branislav Gvozdenović</i>	151
Savremeni multimodalni pristup lečenju superior sulcus tumora <i>Dejan Đurić, Branislav Perin, Borislav Baroš, Miloš Koledin, Ištvan Klem, Aleksandar Milovančev, Dejan Ilinčić</i>	157
Dijagnostički pristup intersticijalnim plućnim bolestima <i>Mirna Đurić, Đorđe Považan</i>	165
Patogeneza i klinička slika profesionalne bronhijalne astme <i>Biljana Zvezdin, Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Božidar Anđelić, Lidija Vrtunski-More, Tinka Labrović</i>	169
<i>Haemophilus influenzae</i> kao najčešći uzročnik oboljenja donjeg respiratornog trakta <i>Tatjana Kurucin, Anka Vukelić, Nevenka Guša, Milica Krčo</i>	173
Tuberkuloza i HIV infekcija <i>Eva Panić</i>	177
Karakteristike hematogenih oblika tuberkuloze <i>Aleksandar Mrđen, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc</i>	185

PRIKAZ SLUČAJA

Sindrom stečene imunodeficijencije <i>Mirna Đurić, Živka Eri, Đorđe Považan, Iboja Feldeždi, Vesna Kosjerina-Oštrić</i>	195
Neobičan slučaj plućnog hamartoma koji je komplikovan plućnom embolijom <i>Aleksandar Milovančev, Branko Miličević, Sanja Hromiš</i>	199
Hidatidna cista i eozinofilna pneumonija <i>Mirna Đurić, Đorđe Považan, Bogdan Macedonić, Živka Eri, Tinka Labrović</i>	203

AKTUELNE TEME

Informatika u medicini <i>Ivan Kopitović, Branislav Perin</i>	209
--	-----

IZ STRANE LITERATURE

Komentar o izabranom tekstu iz časopisa <i>Critical Care International</i> <i>Dušanka Obradović</i>	215
--	-----

IZVEŠTAJ SA KONGRESA

<i>Branislav Perin, Dušanka Obradović, Vesna Kuruc</i>	217
--	-----

NAGRADA ERS ZA ISTRAŽIVAČKI RAD IZ OBLASTI HRONIČNIH OPSTRUKTIVNIH BOLESTI PLUĆA	223
UPUTSTVO SARADNICIMA	225
INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI	229

C O N T E N T S

ORIGINAL PAPERS

- Chronic obstructive pulmonary disease - morbidity, mortality and concomitant diseases
Miroslava Petrović, Ilija Andrijević, Dušica Stanojev-Jovanović, Dušica Jarić, Stoja Krunić, Olivera Maksimović121
- Evaluation of the oxidant stress and antioxidant defense in certain pulmonary diseases
Biljana Pražić, Vera Cvetković, Miroslava Petrović, Milan Antonić127
- Effects of professional noxas on pulmonary ventilation in cooking oil industry workers
Gaja Pozojević, Branislav Perin, Svetozar Kordić, Mihailo Kiš, Jovan Šoštarić, Branislav Martinov, Miloš Vukmirović, Zoran Prvanov, Gordana Kozlovački, Milica Dautović.....135
- Video-assisted thoracoscopy introducing thoracotomy in patients with lung cancer
Miloš Koledin, Dejan Đurić, Bogdan Macedonić, Borislav Baroš.....141
- Parapneumonic thoracic empyema and concomitant diseases
Aleksandar Milovančev, Milorad Bijelović, Dejan Đurić, Miloš Koledin, Branko Miličević.....145

PRELIMINARY REPORTS

- Mortality trends of obstructive pulmonary diseases in Serbia from 1991 to 1998
Branislav Gvozdenović151
- Management of superior sulcus tumors: a modern multimodal approach
Dejan Đurić, Branislav Perin, Borislav Baroš, Miloš Koledin, Ištvan Klem, Aleksandar Milovančev, Dejan Ilinčić157
- Interstitial pulmonary diseases: diagnostic approach
Mirna Đurić, Đorđe Považan.....165
- Professional asthma: pathogenesis and clinical symptoms
Biljana Zvezdin, Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Božidar Anđelić, Lidija Vrtunski-More, Tinka Labrović169
- Haemophilus influenzae*: the most common infectious agent of the lower respiratory tract
Tatjana Kurucin, Anka Vukelić, Nevenka Guša, Milica Krčo.....173
- Tuberculosis and HIV infection
Eva Panić177
- Hematogenic forms of tuberculosis: characteristics
Aleksandar Mrđen, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc185

CASE REPORTS

- Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
Mirna Đurić, Živka Eri, Đorđe Považan, Iboja Feldeždi, Vesna Kosjerina-Oštrić195
- Pulmonary hamartoma complicated by pulmonary thromboembolism
Aleksandar Milovančev, Branko Miličević, Sanja Hromiš199
- Hydatid cyst and eosinophil pneumonia
Mirna Đurić, Đorđe Považan, Bogdan Macedonić, Živka Eri, Tinka Labrović203

CURRENT ISSUES

- Information technology in medicine - part two
Ivan Kopitović, Branislav Perin.....209

FOREIGN LITERATURE EXTRACTS

- Shenk P. Inhaled *no* in pulmonary embolism
Dušanka Obradović.....215

CONGRESS REPORTS

- Branislav Perin, Dušanka Obradović, Vesna Kuruc*.....217

- INDEX KEY WORDS229



HRONIČNA OPSTRUKCIJSKA BOLEST PLUĆA – MORBIDITET, MORTALITET I PRIDRUŽENE BOLESTI

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - MORBIDITY, MORTALITY AND CONCOMITANT DISEASES

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

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Osnovni cilj ovog rada je da se analiziraju bolesnici sa hroničnom opstrukcijskom bolešću pluća (HOBP): broj hospitalizacija, prosečna dužina lečenja, struktura pridruženih bolesti i njihov uticaj na plućnu funkciju i kliničko stanje obolelih od HOBP, kao i smrtnost bolesnika u periodu januar-septembar 2000. godine. Retrogradno je obuhvaćeno 522 bolesnika lečenih u Institutu za plućne bolesti, Sremska Kamenica. Većina bolesnika sa HOBP pripada starijem životnom dobu. Prosečna smrtnost bolesnika je u navedenom periodu iznosila 9,57%, najveća smrtnost je u januaru, što se može objasniti uticajem epidemije respiratorne infekcije u tom periodu. U odnosu na prisustvo pridruženih bolesti u grupi bolesnika sa HOBP, respiratornom insuficijencijom (RI) i hroničnim plućnim srcem (HPS) veoma je izražena udruženost sa kardiomiopatijama (CMP), posttuberkuloznim sekvelama, diabetes mellitusom i pneumonijama. Velika udruženost HOBP sa navedenim oboljenjima (pre svega sa CMP) nameće potrebu da identifikacija udruženih bolesti predstavlja sastavni deo dijagnostičkog postupka i da je njihovo zajedničko posmatranje sa stanovišta terapije neophodno, posebno u jedinicama intenzivne respiratorne nege.

Ključne reči: hronična opstrukcijska bolest pluća (HOBP), morbiditet, mortalitet, pridružene bolesti

SUMMARY

This study is primarily aimed at analysing the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in respect of the number of hospitalizations, the median treatment length, possible concomitant diseases - their structure and effects upon the lung function and clinical symptoms in the COPD patients, and finally, the mortality rate in these patients over the period January-September, 2000. The retrospective study included 522 COPD patients treated in the Institute of Lung Diseases in Sremska Kamenica. The majority of the patients belong to older age groups. The mean mortality rate of the patients is in the analysed interval found to be 9.57%, with the highest rate registered in January, probably due to the effects of respiratory infections epidemic involved in that period. Considering the involvement of concomitant diseases among the patients with COPD, respiratory insufficiency (RI) and chronic pulmonary heart (CPH), the latter are most often associated with cardiomyopathy (CMP), post tuberculous sequels, diabetes mellitus and pneumonia. Since there is a high level of concomitance between COPD and the latter disorders (primarily with CMP), identification of concomitant diseases should be incorporated into the routine diagnostic procedure, obligatorily including a joint and uniform therapeutic approach, especially at the intensive care units.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), morbidity, mortality, concomitant diseases

UVOD

Hronična opstruktivska bolest (HOBP) je bolest koja se odlikuje smanjenjem maksimalnog ekspirijumskog protoka vazduha kroz disajne puteve i sporim pražnjenjem pluća. Ove promene polako napreduju u toku niza godina i, po definiciji, u znatnoj meri su ireverzibilne. Smetnje protoku vazduha nastaju usled različitih kombinacija hroničnog bronhitisa i emfizema pluća.

Incidencija, morbiditet i mortalitet od HOBP su u porastu, mada postoje razlike u pojedinim zemljama, kao i u grupama bolesnika prema dobu života i polu. Stopa obolevanja kod muškaraca starijih od 60 godina kreće se od 20-60% u raznim zemljama, a u novije vreme sve češće obolevaju i žene zbog povećane navike pušenja.

Blizak anatomske odnos i međuzavisnost funkcija pojedinih organa omogućavaju da se poremećaji u radu jednog organa nepovoljno odražavaju na funkciju drugog i obrnuto. U pulmologiji ova povezanost je najizraženija kod bolesnika sa HOBP i srčanim oboljenjima, ali i sa sekvelama tuberkuloznog procesa, pneumonijama, deformitetima grudnog koša i dijabetesom. Ova udruženost HOBP i drugih oboljenja uzrokuje kombinovana i često komplikovana klinička stanja u kojima su pomešana dejstva pluća i drugih organa.

CILJ RADA

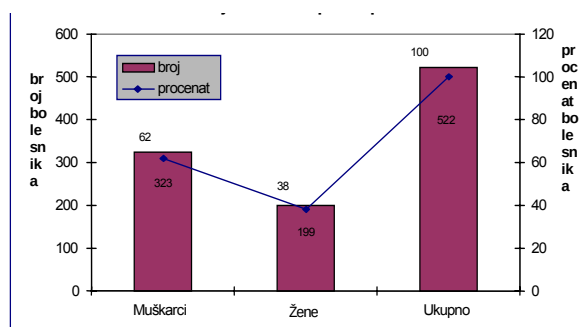
Osnovni cilj ovog rada je da se analiziraju bolesnici sa hroničnom opstruktivskom bolešću pluća (HOBP): broj hospitalizacija, prosečna dužina lečenja, struktura pridruženih bolesti i njihov uticaj na plućnu funkciju i kliničko stanje obolelih od HOBP, kao i smrtnost bolesnika u periodu januar-septembar 2000. godine. Pored navedenog, cilj je i razmatranje uticaja pridruženih bolesti na plućnu funkciju i kliničko stanje obolelih od HOBP.

MATERIJAL I METODE

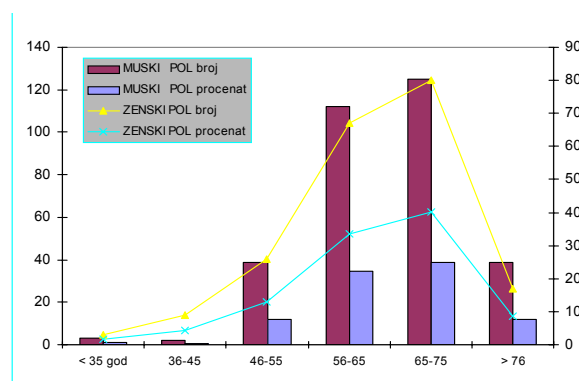
Retrogradnom analizom obuhvaćene su 522 istorije bolesti pacijenata sa HOBP lečenih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u periodu januar-septembar 2000. godine.

REZULTATI RADA

Od ukupno 522 ispitanika sa HOBP, bilo je 323 (62%) muškaraca prosečne starosti 67,31 godinu i 199 (38%) žena, prosečne starosti 69,12 godina. Analiza hospitalizovanih bolesnika prema životnom dobu pokazuje da 73,3% muškaraca i 73,69% žena pripada starosnim grupama između 56–75 godina (grafikoni 1 i 2).

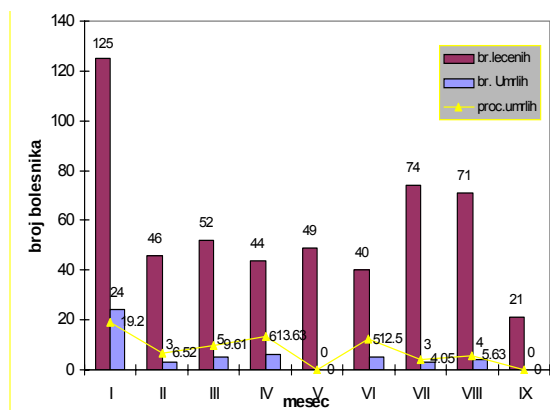


Grafikon 1. Distribucija bolesnika prema polu



Grafikon 2. Distribucija bolesnika prema životnoj dobi

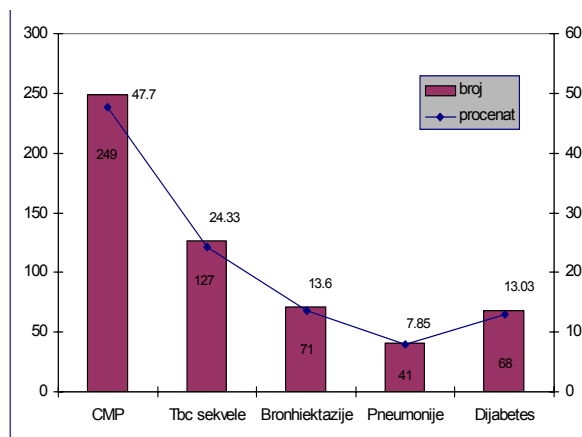
Od ukupnog broja bolesnika lečenih u Institutu u navedenom periodu umrlo je 50 pacijenata (9,7%). Analiza distribucije smrtnosti prema mesecima ukazala je da je najveći stepen smrtnosti bio u januaru kada je umrlo 24 (19,2%) bolesnika, u februaru je umrlo 3 (6,25%) bolesnika, u martu 5 (9,61%), aprilu 6 (13,63%), u maju nije bilo umrlih, u junu je umrlo 5 (12,50%), u julu 3 (4,05%), u avgustu 4 (5,63%), a u septembru nije bilo umrlih (grafikon 3).



Grafikon 3. Distribucija primljenih i umrlih po mesecima u periodu januar-septembar 2000. god.

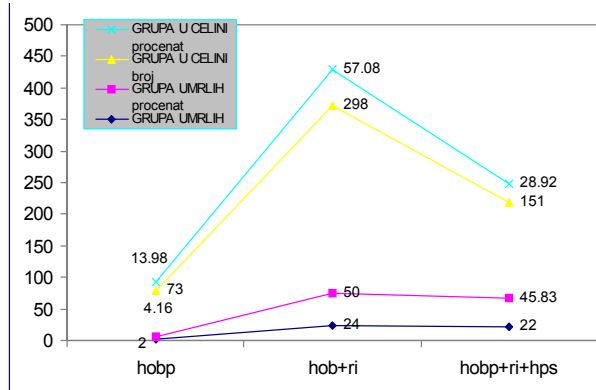
Analiza dužine lečenja bolesnika sa HOBP ukazuje na to da je 387 (74,28%) bolesnika lečeno manje od 20 dana, a 134 (25,72%) više od 21 dan.

Analizirajući udruženost HOBP sa drugim bolestima, pridruženu kardiomiopatiju (CMP) ishemijske ili arterosklerotske geneze imalo je 249 (47%) bolesnika, pridružene sekvele tuberkuloze imalo je 127 (24,53%) bolesnika, pridružene bronhiektazije imalo je 71 (13,6%), pneumonije 41 (7,85%) bolesnika, a HOBP i dijabetes su bili udruženi kod 68 (13,03%) bolesnika (grafikon 4).



Grafikon 4. Pridružene bolesti (grupa u celini)

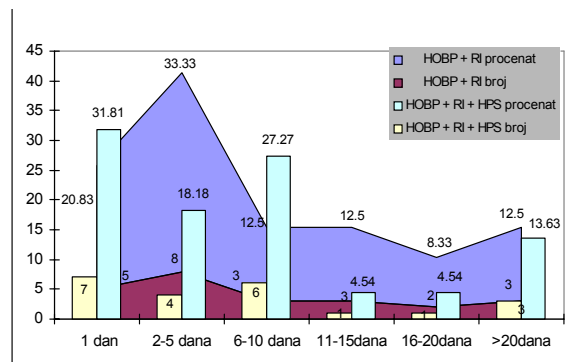
Od ukupnog broja lečenih bolesnika sa HOBP umrlo je 50 (9,57%). Detaljnije je analizirana grupa od 48 umrlih (dva bolesnika su iz dalje analize isključena zbog homogenosti uzorka). Od tog broja 22 (45,83%) su bili bolesnici sa izraženom respiracijskom insuficijencijom (RI) i hroničnim plućnim srcem (HPS), 24 (50%) je imalo RI bez HPS, a 2 (4,16%) bolesnika nisu imala izraženu RI (grafikon 5).



Grafikon 5. Distribucija bolesnika u odnosu na prisustvo RI i HPS

Prosečna dužina lečenja (od prijema do smrti – poslednja hospitalizacija) u grupi bolesnika sa RI i izraženim plućnim srcem iznosila je 7,9 dana. Najveći broj, tj. 7 (31,81%) bolesnika umire prvog dana nakon prijema, 4 (18,18%) je umrlo u periodu od drugog do petog dana hospitalizacije, po 1 (4,54%) bolesnik umro je u periodu od 11-15, odnosno 16–20 dana, a 3 (13,63%) je umrlo nakon dvadeset dana hospitalizacije.

Prosečna dužina lečenja bolesnika sa HOBP i RI bez hroničnog plućnog srca bila je 8,5 dana. Pet (20,83%) je umrlo prvog dana nakon hospitalizacije, 8 (33,33%) u periodu od drugog do petog dana, po 3 (12,5%) bolesnika umrlo je u periodu od 6-10, odnosno 11-15 dana, 2 (8,33%) bolesnika je umrlo između 16–20 dana, a 3 (12,5%) posle dvadeset dana hospitalizacije (grafikon 6).

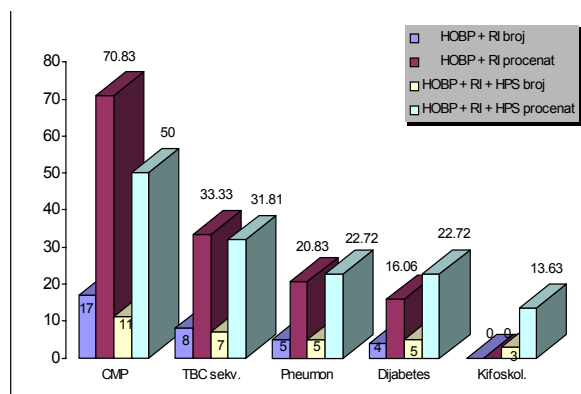


Grafikon 6. Distribucija umrlih bolesnika u odnosu na vreme provedeno od prijema do smrti

Analizom grupe umrlih bolesnika u odnosu na pridružene bolesti uočava se da je 11 (50%) bolesnika sa RI i HPS imalo pridruženu kardiomiopatiju, 7 (31,81%) je imalo pridružene sekvele tuberkuloze pluća, 5 (22,72%) bolesnika imalo je pridruženu pneumoniju i *diabetes mellitus*, a kod 3 (13,63%) umrla bolesnika dijagnostikovana je kifoskolioza.

Udruženost HOBP i RI bez HPS sa kardiomiopatijom bila je izražena kod 17 (70,83%)

bolesnika, sekvelarne tuberkulozne promene imala su 8 (33,33%) bolesnika, pneumoniju 8 (20,83%), a šećerna bolest je bila udružena sa HOBP i RI kod 4 (16,06%) umrlih bolesnika (grafikon 7).



Grafikon 7. Udruženosť sa ostalim bolestima u grupi umrlih bolesnika

DISKUSIJA

Analiza hospitalizovanih bolesnika prema starosti pokazala je da preko 73% obolelih od HOBP pripada starosnim grupama između 56 i 75 godina. Od ukupnog broja bolesnika lečenih u Institutu umrlo je 9,7%. Najveći broj bolesnika umro je u januaru zbog epidemije respiratorne infekcije u tom periodu.

Statističko ispitivanje HOBP je otežano time što se kriterijumi za dijagnozu mogu posmatrati iz više aspekata. Tako se mogu posmatrati grupe prema pojavi kašlja i iskašljavanja, prema prisustvu "zviždanja" u grudima ili prema stepenu opstrukcije u disajnim putevima.

Usled razlika u dijagnostici i načinu klasifikacije bolesti podaci o mortalitetu od HOBP su nejednaki u raznim zemljama. Isključivanje bronhiektazija i astme u pokušaju da popravi odvajanje od HOBP, u praksi daje male razlike za procenu ukupnog mortaliteta.

Udruženosť HOBP sa bolestima levog srca dosta je česta. Koegzistencija je utoliko veća ukoliko su bolesnici stariji. U ovom istraživanju HOBP (grupa u celini) je u 47,7% bila udružena sa kardiomiopatijama, dok je udruženosť iz grupe umrlih bolesnika sa HOBP i izraženim plućnim srcem bila 50%, a HRI bez HPS u 70,83% slučajeva bila je udružena sa kardiomiopatijama ishemijske ili arterosklerotske geneze.

U jednoj analizi (Miladinović i sar.) od 294 bolesnika sa HOBP lečenih u intenzivnoj nezi skoro jedna trećina (31,2%) imala je podatke o bolestima srca neplućnog porekla. Najbrojnije su bile miokardiopatije (oko 70%), zatim hipertenzivna bolest srca (15%), koronarna bolest (11%) i valvularne mane (4%). Udruženosť ovih bolesti s plućnim srcem zabeležena je u približno 50%. Od

294 bolesnika kod 191 (74,6%) postojala je kongestivna srčana insuficijencija; u 76% uzrok je bio plućno srce, a u 24% insuficijencija leve komore bez, ili sa sekundarnim popuštanjem desnog srca.

U daljem izlaganju dat je opširniji prikaz plućnih promena kod insuficijencije levog srca. Namera je da se istakne u kojoj je meri to respiracijski problem i kako kardiogene promene u plućima dovode do simptoma sličnih autentičnoj plućnoj bolesti. Dešava se da kada postoji plućna bolest, (kao HOBP na primer), pridružena srčana slabosť utiče na pogoršanje respiracijskog sindroma i bez egzacerbacije osnovne plućne bolesti. Stanje se komplikuje eventualnom dekompenzacijom hroničnog plućnog srca i insuficijencijom leve komore. Zato je kod bolesnika sa mešanom plućnom i srčanom patologijom ponekad sporno da li je dekompenzacija u vezi s levim srcem ili je posledica plućnog srca. Imajući to u vidu očekivane su dijagnostičke teškoće pri proceni simptoma i nalaza u slučaju udružene bolesti srca i HOBP.

Primarna plućna promena u insuficijenciji leve komore i mitralnoj stenozi jeste uvećan plućni venski pritisak (PVP). Posledice uvećanja PVP na anatomiju i funkciju pluća mogu se posmatrati kroz tri stadijuma.

U **stadijumu plućne kongestije** postoji samo uvećana zapremina plućne krvi, kao posledica prepunjavanja funkcionalnih krvnih sudova i otvaranja do tada nefunkcionalnih krvnih sudova u gornjim delovima pluća. Povećana transudacija iz kapilarnog korita u intersticijum uspešno se kompenzuje povećanom limfnom drenažom, tako da nema viška intersticijske vode, odnosno edema. Perfuzija pluća je u celini veća (volumen kapilarne krvi i kapacitet difuzije veći), čak je i odnos V-Q bolje usaglašen, jer je višak ventilacije koja normalno nadmašuje perfuziju pluća u vrhovima pluća sada bolje iskorišćen. Jedino značajno odstupanje jeste sniženja komplijansa (elastičnost) pluća i zbog toga može biti snižen VC. U ovom stadijumu nisu izraženi poremećaji respiracijskih gasova, ali kod svakog sniženja plućne elastičnosti može postojati hipokapnija usled hiperventilacije, posebno pri fizičkom naporu.

U **stadijumu intersticijskog edema** kapacitet limfne drenaže je prevaziđen i javlja se uvećanje ekstravaskulne intersticijske tečnosti. Tečnost se više raspoređuje u peribronhovaskulnom rastresitom prostoru, nego u interalveolnom odeljku koji je anatomske tesan. Plućna komplijansa još uvek je smanjena, a elastični otpor i dalje uvećan. Otok obuhvata male bronhije u vidu "manžeta", dolazi do njihovog suženja usled

pritiska (delom i otoka sluznice) i do opstrukcije protoku vazduha. Elastični, kao i dodatni bronhijski otpor uvećavaju disajni rad mišića i pri mirovanju, tako da se može ispoljiti dispneja i bez fizičkog naprezanja. Poremećaj odnosa ventilacija-perfuzija uslovljen je nehomogenošću komplijanse, kao i nehomogenošću opstrukcije u perifernim disajnim putevima. Poremećaj u arterijskim gasovima je po tipu neujednačenosti V-Q: hipoksemija sa normo- ili hipokapnijom.

U **stadijumu alveolnog edema** nastaje prodor tečnosti u alveole i najbliže bronhirole. Mehanički otpor, elastični i bronhijski, ekstremno su povišeni, disajni rad i dispneja su na granici izdržljivosti. Alveole ispunjene tečnošću su isključene iz ventilacije i deluju kao "pravi šantovi". Zbog ovoga je i površina normalne difuzije smanjena. Hipoksemija je teška ili vrlo teška. Niska saturisanost arterijske krvi kiseonikom i obično mali MV srca uzrokuju tkivnu hipoksiju, koja se izražava laktičnom acidozom. U većini slučajeva vrednosti PCO_2 su u granicama normi ili snižene, jer u svim oblicima plućnog edema postoji nadražaj plućnih receptora i hiperventilacija. Pojačanom ventilacijom "nepoplavljenih" alveola eliminiše se CO_2 u količini koja je često veća od one što ostaje zadržana u području šantova. Međutim, u oko 20% bolesnika sa teškim kardiogenim plućnim edemom nalazi se povišen PCO_2 , čak i do 70 mmHg. Razlog za ovo može biti opstrukcija disajnih puteva edemskim sekretom ili zamor disajnih mišića s padom prethodno povišene ventilacije. Pojava hiperkapnije treba da pobudi sumnju i na koegzistentnu bolest disajnih puteva. Acidemija je teškog stepena zbog metaboličke (hipoksične) i respiracijske (hiperkapnijske) komponente. Poremećaji gasne razmene i acidobaznog stanja se brzo popravljaju sa prolaskom edema i porastom minutnog volumena srca.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je HOBP udružena sa sekvelarnim tuberkuloznim promenama u 24,33% slučajeva (grupa u celini), a taj procenat je veći kod umrlih bolesnika sa HRI i HPS i iznosi 33,33%, a kod umrlih bolesnika sa HRI bez HPS 31,81%.

Sekundarne patomorfološke promene koje prate tuberkulozu mogu uzrokovati postcikatriksni emfizem, deformantne promene na bronhijama, krvnim sudovima i pleuri. Prema proširenosti mogu biti minimalne, ali i veoma obimne. Aneurizmatiska proširenja krvnih sudova odgovorna su za recidivirajuće hemoptizije, koje mogu biti masivne i dovesti do aspiracione pneumonije ili letalnog ishoda. Promene koje mogu nastati u plućima su deformantni bronhitis, bronhiektazije i ožiljne promene u bronhu, sa ili

bez stenoze. Stenoze bronhija (bilo da su uzrokovane intra ili ekstrapulmonalno) uzrokuju opstrukciju protoku vazduha. Obimnije promene u plućnom parenhimu i na pleuri dovode do restriktivnih poremećaja ventilacije. Znatan gubitak plućnog parenhima odražava se i na redukciju plućnog krvotoka i povećanja plućne vaskularne rezistencije, tj. plućne arterijske hipertenzije, što uz hipoksemiju posle određenog vremena stvara uslove za pojavu hroničnog plućnog srca. Ispitivanja pokazuju da se kod bolesnika sa posttuberkuloznim sekvelama restriktivni poremećaji ventilacije mogu naći u oko 70%, a opstruktivni u oko 30%. Imajući u vidu i mogućnost čestog javljanja nespecifičnih bakterijskih infekcija kod ovih bolesnika i pogoršanja osnovne bolesti, tj. HOBP, vidi se značaj udruženog javljanja HOBP i posttuberkuloznih sekvela.

Uloga bakterijskih infekcija u HOBP se primarno odnosi na bolesnike sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom kao preovlađajućom manifestacijom HOBP. U ovom istraživanju pneumonija kao pridružena bolest, registrovana je u 7,85% bolesnika (grupa u celini), dok je taj procenat u grupi umrlih bolesnika sa HRI i HPS bio 22,72%, a u grupi sa HRI bez izraženog HPS 20,83%. HOBP se odlikuje egzacerbacijama u kojima se pogoršavaju simptomi bolesti, a bakterijske pneumonije mogu da budu primarni uzrok egzacerbacije, ili se mogu javiti sekundarno posle akutne virusne infekcije.

Kifoskolioza je ekscresivna iskrivljenost kičmenog stuba. Krivljenje kičmenog stuba može biti u posteriornom (kifoza) ili lateralnom (skolioza) smeru. Oba ova deformiteta imaju značajan uticaj na plućnu funkciju i na evoluciju HOBP. U ovom istraživanju 13,63% umrlih bolesnika sa respiracijskom insuficijencijom i plućnim srcem imalo je kifoskoliozu. Dokazano je da je stepen oštećenja plućne funkcije srazmeran stepenu deformiteta kičmenog stuba, i da se efekti oba deformiteta sumiraju. Insuficijencija ventilacije pluća može se očekivati kod skolioze čiji je ugao veći od 100 stepeni i kifoskolioze veće od 20 stepeni.

Rezultati ovog istraživanja ukazali su, takođe, i na značajnu udruženost šećerne bolesti i HOBP. HOBP je udružena sa *diabetes mellitusom* u 13,03%, dok je kod grupe umrlih sa RI bez HPS *diabetes mellitus* bio prisutan u 16,06% bolesnika, a kod bolesnika sa RI i ispoljenim HPS u 22,72%. Prisustvo šećerne bolesti kod bolesnika sa HOBP dodatno komplikuje ionako metabolički nestabilno stanje (respiracijska acidoza i dekompenzacija) i pospešuje uslove za nastanak infekcije.

ZAKLJUČCI

1. Većina bolesnika (73%) sa HOBP pripada starijem životnom dobu.
2. Prosečna smrtnost bolesnika sa HOBP u Institutu za plućne bolesti, Sremska Kamenica u periodu januar-septembar iznosila je 9,57%.
3. Analiza distribucije smrtnosti prema mesecima pokazala je najveći stepen smrtnosti u januaru, što se može objasniti uticajem epidemije respiratorne infekcije u tom periodu.
4. Najveći broj bolesnika sa HRI i HPS (31,81%) i HRI bez HPS (20,83%) umire prvog dana, a 54,16% (u grupi sa HPS) i 50,09% (u grupi bez HPS) umire do petog dana hospitalizacije, što ukazuje na to da su bolesnici prilikom hospitalizacije bili u veoma teškom stanju.
5. U odnosu na prisustvo pridruženih bolesti u grupi bolesnika sa HOBP, RI i HPS veoma je izražena udruženost sa kardiomiopatijama, posttuberkuloznim sekvelama, diabetes mellitusom i pneumonijama.
6. Velika udruženost HOBP sa navedenim oboljenjima (pre svega sa CMP) nameće potrebu da identifikacija udruženih bolesti predstavlja sastavni deo dijagnostičkog postupka i da je njihovo zajedničko posmatranje sa stanovišta terapije neophodno – posebno u jedinicama intenzivne respiratorne nege.

LITERATURA

1. American Thoracic Society Statement: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amer J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
2. Dahl R. Management of COPD: International standards. Satellite symposium "COPD: A diagnostic challenge". European Respiratory Society Congress, Stockholm 1996; 12-14.
3. Petrović M. Značaj arterijske hipoksemije u nastanku poremećaja ritma srca u hroničnim bronhopneumonijskim bolestima, Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1992.
4. Petrović-Bošnjak V, Sekulić S, Mitić-Milikić M et al. Smernice za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivske bolesti pluća. *Medicina Moderna*, Beograd, 1998; 1-40.
5. Sekulić S. Hronična opstruktivska bolest pluća, U: Plućne bolesti, urednik Srbojlić Sekulić, *Elit-Medica*, Beograd, 2000; 245-258.
6. Mitić-Milikić M, Milutinović R, Vukčević M, Miladinović D. Plućna funkcija kod osoba sa kifoskoliozom, *Srpski arhiv* 1996; 124(3-4) 62-64.
7. Miladinović D. Kardijalni problemi u hroničnoj opstruktivskoj bolesti pluća, Simpozijum "Hronične opstruktivske bolesti pluća i astma", Zbornik radova, Beograd 1994; 61-67.



PROCENA OKSIDATIVNOG STRESA I ANTIOKSIDATIVNE ODBRANE KOD NEKIH BOLESTI PLUĆA

EVALUATION OF THE OXIDANT STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN CERTAIN PULMONARY DISEASES

Biljana Pražić, Vera Cvetković, Miroslava Petrović, Milan Antonić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Poslednjih godina je uloga slobodnih radikala i reaktivnih kiseoničnih vrsta (RKV) u obolelom i zdravom ljudskom organizmu tema brojnih rasprava. Zaštita od reakcija RKV je razvoj efikasne antioksidativne odbrane, koja je kompleksna, specifična za vrstu, organ i tkivo, a njena regulacija je tesno povezana sa regulacijom osnovne metaboličke funkcije. Istraživanja procene antioksidativne odbrane, odnosno oksidativnog stresa kod hroničnih opstruktivnih bolesti pluća (HOBP) i karcinoma bronha (CAB) koju smo empirijskim putem vršili, određivane su aktivnošću eritrocitnih enzima, superoksid dismutaze (SOD), glutation peroksidaze (GPX) i katalaze (CAT); merene su koncentracije α_1 -antitripsina (AAT), α_2 -makroglobulina (AMG) i ceruloplazmina (CER), radi sagledavanja uzajamne korelacije u ovim oboljenjima. Dobijeni rezultati ukazuju na izuzetno smanjenje aktivnosti SOD u grupi HOBP ($<0,001$), dok je u grupi sa CAB to smanjenje značajno ($<0,05$). Kod CAB aktivnost GPX je značajno povišena ($<0,001$), dok je kod HOBP to povećanje neznačajno (NS). Vrednost CAT je značajno povećana kod CAB ($<0,001$), a kod HOBP je nepromenjena (NS). Vrednosti AAT i CER značajno su povišene kod obe grupe ispitanika ($<0,01$), a AMG ima značajno povećanje samo u grupi karcinoma bronha ($<0,001$), dok je kod HOBP ta vrednost neznačajna (NS). Procena antioksidativnog potencijala ima izuzetan značaj u prevenciji i lečenju, jer se pravilnom zaštitom od reakcija RKV-a, razvijanjem efikasne antioksidativne odbrane, izborom egzogenih antioksidanata u profilaksi i terapiji takvih oboljenja, postiže pravi učinak.

Ključne reči: slobodni radikali, oksidativni stres, antioksidativna enzimska odbrana, plućne bolesti

SUMMARY

In recent years there has been a lot of dispute about the role played by free radicals and reactive oxidant elements (ROE) in the general condition of an organism, i.e. its health or disease. The only way of protecting from these ROE chain-reactions is to develop an efficient antioxidant defense, which is itself rather complex, highly specific for the species, organ and tissue, and its regulation is closely related to the basic metabolic function regulation. The empirical assessment of the antioxidant defense, i.e. the oxidant stress in chronic obstructive pulmonary diseases and lung cancer, included determination of the activity of erythrocyte enzymes, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX) and catalase (CAT); concentrations of α_1 -antitrypsin (AAT), α_2 -macroglobulin (AMG) and ceruloplasmin (CER) were measured as well in order to enlighten their mutual correlation in the cumulative activity in the latter diseases. The obtained results have revealed a decreased SOD activity in chronic obstructive pulmonary diseases; in lung cancer this decrease appears to be significant. GPX and CAT levels are either significantly elevated or unchanged. The levels of AAT and CER are significantly increased in both diseases, while a significant AMG elevation is registered in the lung cancer group only. The assessment

of antioxidant potential is exceptionally relevant for the prevention and treatment since optimal benefits are gained by the adequate protection from ROE reactions, which is achieved through efficient antioxidant defense and proper choice of exogenous antioxidants to be applied in prophylaxis and management of these lung diseases.

Key words: free radicals, oxidant stress, antioxidant enzyme defense, pulmonary diseases

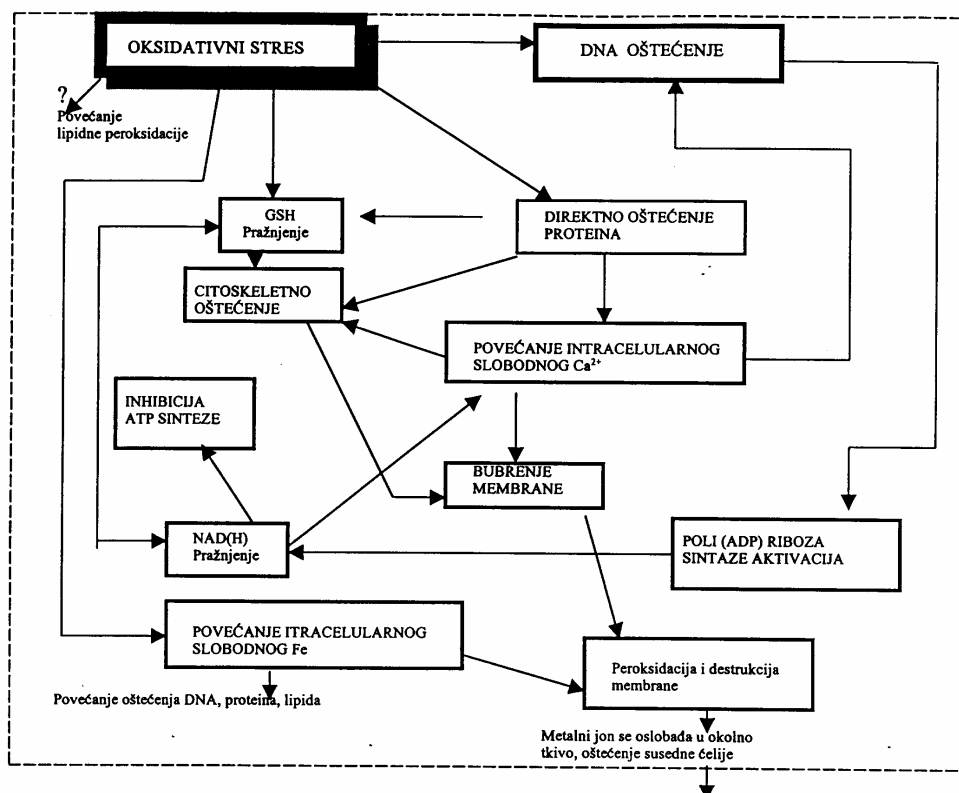
Pneumon, 2000; 38 (3-4): 127-133

Mr ph Biljana Pražić, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Uloga slobodnih radikala i reaktivnih kiseoničnih vrsta (RKV) u obolelom i zdravom ljudskom organizmu, tema je velikih rasprava poslednjih godina. Slobodni radikali se definišu kao hemijske vrste koje poseduju jedan ili više nesparenih elektrona, što ih čini izuzetno reaktivnim. RKV predstavljaju hemijske reaktivne molekule koji sadrže kiseonik, većinom su slobodni radikali, ali nisu svi. U fiziološkim stanjima stvaraju se RKV, odnosno slobodni radikali, koji su pod kontrolom i za dobrobit nekih reakcija u organizmu (npr. neki enzimi koriste slobodne radikale za katalize, potom superoksidnu

antioksidativne odbrane smanjen. Oksidativni stres se definiše kao neravnoteža oksidanasa /antioksidanasa, koja nastaje naglim povećanjem produkcije slobodnih radikala i RKV i/ili smanjenjem antioksidativne odbrane (2). Na slici 1 predstavljen je dijagram oksidativnog stresa, koji ilustruje neke kompleksne mehanizme interakcija u kojima se produkuje višak RKV, koji može da dovede do oštećenja ćelija (1). Kada je produkcija slobodnih radikala povišena iz bilo kojih razloga i prevazilazi nivo anti-oksidativne odbrane, višak slobodnih radikala reaguje sa svim klasama bioloških molekula, uključujući proteine, nukleinske kiseline i lipide, stvaranjem raznih biohemijskih lezija, koje mogu dovesti do razvoja



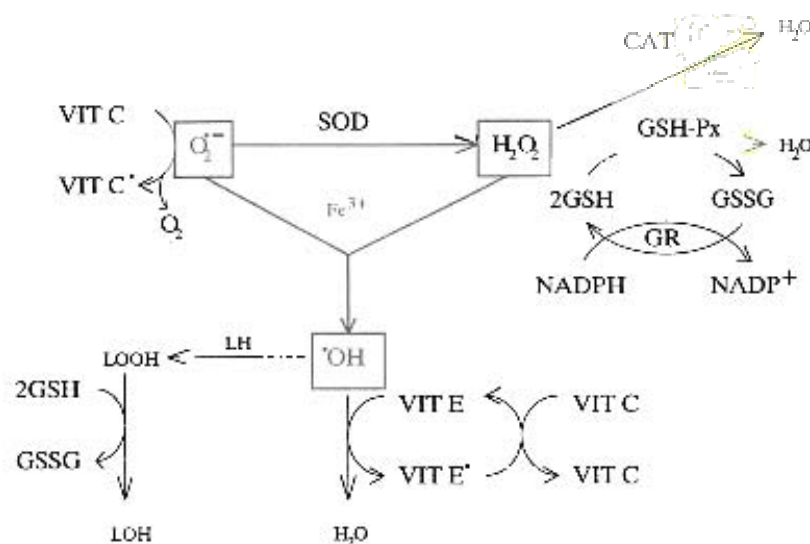
Slika 1. Dijagram koji ilustruje kompleksnu multifaktornu prirodu oksidativnog oštećenja ćelija (2)

produkcija za fagocitozu, a značajan je i aspekt baktericidne funkcije) (1). Nasuprot tome, u patofiziološkim stanjima, naročito u onima u kojima je oksidativni stres imanentan deo njihove etiologije, stvaranje RKV je povećano i/ili je nivo

patoloških procesa. Štetnost slobodnih radikala ogleda se u tome što napadaju brojne molekule u membranama tkiva, oksiduju ih i stvaraju slobodne radikale novih vrsta (lipidne peroksidi), oštećuju

proteine, koji čine osnovnu strukturu membrane i izazivaju smrt ćelije. Unutar ćelije mogu da napadnu jedro i u njemu DNK, menjajući joj strukturu, što može da prouzrokuje mutacije i kancerogenezu, ukoliko to ne kompenzuju reparativni enzimi, ili mogu u nekom drugom slučaju da izazovu i aktivaciju enzima, npr. protein kinaze (3). Oksidativni stres, bez obzira na etiologiju, u patofiziološkim uslovima slobodnim radikalima inicira lančane reakcije, koje mogu da dovedu do velikog broja strukturno promenjenih molekula, koji time gube i svoju osnovnu fiziološku ulogu. Kao posledica javljaju se teški metabolički poremećaji, koji dovode do razvoja raznih bolesti, pa i bolesti pluća, bilo da su one maligne ili ne. Antioksidativni odbrambeni sistemi su mehanizmi koje poseduje organizam kako za kontrolu, tako i za ograničavanje i/ili otklanjanje oštećenja, odnosno inaktiviranje RKV. Postoji preventivni antioksidativni sistem koji sprečava

Bazične komponente enzimske antioksidativne odbrane su superoksid dismutaza (SOD, EC 1.15.1.1), (GPX, EC 1.11.1.9) i katalaza (CAT, EC 1.11.1.6). U antioksidativnom enzimskom sistemu, SOD katalizuje dismutaciju superoksid radikala u vodu pomoću CAT i GPX. Zapravo, postoje tri osnovna puta antioksidativne odbrane: smanjenje količine formiranog superoksid anjona, potom smanjenje hidroksil anjona i otklanjanje oksidativno oštećenih makromolekula ne bi li se smanjila dalja propagacija procesa slobodnih radikala i razvoja celularnog oštećenja. Na slici 2 date su optimalne aktivnosti i zastupljenost komponenti koje predstavljaju antioksidativnu odbranu na sva tri spomenuta nivoa (5). Dakle, monitoring nivoa antioksidativnog odbrambenog sistema može da bude vodič za ranu detekciju oboljenja, odnosno, antioksidanti mogu biti važni markeri oboljenja, što je od nemalog značaja za prevenciju i lečenje.



Slika 2. Specifična antioksidativna odbrambena akcija (5)

formiranje novih RKV-a - metaloproteini - ceruloplazmin (Cu), albumin (Cu), transferin (Fe), feritin (Fe), mioglobin (Fe) i metalotinin (Cu). Postoje i "čistači" antioksidansi, koji uklanjaju jednom formirane RKV, metaloenzimi SOD, GPX, CAT, male molekule: glutatjon (GSH), vitamin C, vitamin E, vitamin A, acidum uricum, bilirubin, karotenoidi, flavonoidi (4,5). Osnovnu antioksidativnu odbranu u organizmu čini skup enzima i jedinjenja manje molekulske mase čije prisustvo sprečava lančane reakcije inicirane RKV, koje nastaju kao sporedni, ali obavezno prisutni proizvodi nekih osnovnih fizioloških procesa.

CILJ RADA

Cilj rada je da da procenu stepena oksidativnog stresa, odnosno antioksidantne odbrane kod hronične opstruktivne bolesti pluća i karcinoma bronha, određivanjem aktivnosti antioksidativnih enzima, SOD, GPX i CAT u korelaciji sa specifičnim proteinima, AAT, AMG i CER.

MATERIJAL I METODE

Antioksidativni odbrambeni sistem određivan je kod 39 pacijenata (nepušača), sa hroničnim opstruktivnim bolestima pluća (HOPB), među kojima je bilo 22 muškarca i 11 žena, prosečne starosti 55 godina (38-72). Osnovna bronho-opstruktivna bolest definisana je prosečnom vrednošću respiratornih gasova u arterijskoj krvi (SaO_2 76%, PaO_2 5,78 i PaCO_2 7,47 kPa, dok je pH u proseku iznosio 7,38) i prosečnom vrednošću pletizmografskih parametara (Raw 1,02 i SRaw 6,1 kPa L/s i ITGV-a 5,9 L). Drugu grupu ispitanika činilo je 33 pacijenta obolelih od karcinoma bronha (CAB); bolest je verifikovana patohistološkim nalazom, nakon izvršene bronhoskopije. U grupi je bilo 30 muškaraca i 3 žene; od toga 31 pušač i 2 nepušača, prosečne starosti 53 godina (44-62). Kontrolnu grupu je činilo 30 klinički zdravih ispitanika (KZI), prosečne starosti 38 godina (27-49), od toga 13 pušača i 17 nepušača.

Antioksidativni enzimi su određivani u hemolizatu, koji je pripreman iz pune krvi, uzete sa K-EDTA. Hemolizat za određivanje SOD dobijen je, nakon izdvajanja eritrocita, centrifugiranjem 10

opseg linearnosti merenja. Za određivanje GPX, puna krv je razblaživana rastvorom za razblaživanje (dat uz test) i lizirana dvostruko koncentrovanim Drabkinovim reagensom (razblaženje 41 put). Za određivanje CAT, nakon hemolize, razblaživanje uzorka je bilo 10 puta. Aktivnosti eritrocitnih enzima određivane su u hemolizatu test-reagensima firme "Ransod"; SOD pomoću testa "Ransod" (Cat. No. SD 125), a GPX testom "Ransel" (Cat. No. RS 505), na analizatoru "Genesis 21", dok je CAT određivan UV metodom (6), na aparatu "Merck Vitalab Micro". Vrednosti hemoglobina dobijene su aparatom AL 816, firme AVL. Specifični proteini AAT, AMG i CER, određivani su u serumu ispitanika NOR - Partigen pločama firme "Behring", RID tehnikom za normalnu koncentraciju.

Statistička obrada podataka izvršena je student - T testom.

REZULTATI

Dobijeni rezultati određivanja aktivnosti enzima SOD, GPX i CAT, predstavljeni su u tabeli 1, odnosno na grafičkom prikazu (slika 3).

Rezultati pokazuju da je jedino aktivnost SOD

Tabela 1. Aktivnosti SOD, GPX, CAT po grupama

R.br.	Grupe	SOD U/gHb x	SD	GPX U/gHb x	SD	CAT U/gHb x	SD
1.	I KZI	952.42	287.74	26.25	8.34	30.66	13.62
2.	II HOPB	593.11 < 0.001 ↓↓↓	383.85	27.24 NS ↑→	14.54	31.43 NS ↑→	18.82
3.	III CAB	863.23 < 0.05 ↓	247.15	36.74 < 0.001 ↑↑↑	7.53	41.92 < 0.01 ↑↑	18.0

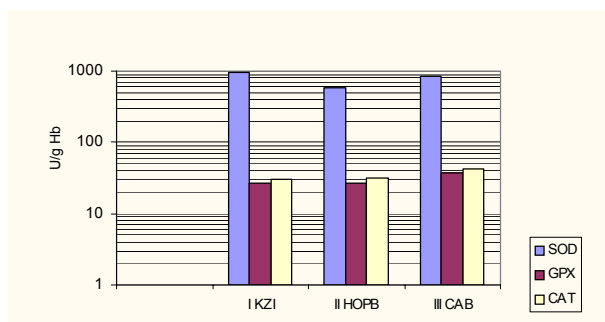
Tabela 2. Koncentracije AAT, AMG, CER po grupama

R. br.	Grupe	AAT g/L x	SD	AMG g/L x	SD	CER g/L x	SD
1.	I KZI	1.56	0.45	1.76	0.64	0.29	0.04
2.	II HOPB	2.78 < 0.01 ↑↑	1.32	2.55 NS ↑→	0.73	0.48 < 0.05 ↑	0.23
3.	III CAB	2.35 < 0.01 ↑↑	1.44	2.31 < 0.001 ↑↑↑	0.68	0.48 < 0.001 ↑↑↑	0.23

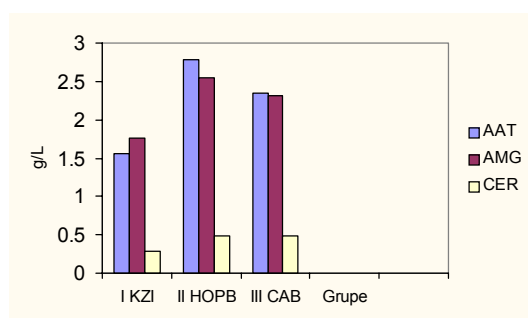
minuta na 3000 rpm i ispiranjem sa po 3ml fiziološkog rastvora (154 mmol/L NaCl), četiri puta, uz centrifugiranje na 3000 rpm. Nakon poslednjeg dekantovanja supernatanta, eritrociti se liziraju sa 2 ml hladne redestilovane vode. Stajanjem 15 minuta na 4°C dobija se kompletna hemoliza. Lizat je razblažen 26 puta sa 10 mmol/L fosfatnim puferom pH 7,0 da bi bio postignut

snižena u obe grupe ispitanika, dok su aktivnosti GPX i CAT u okviru vrednosti ispitanika I grupe povišene. Izuzetno značajno sniženje ($p < 0,001$) aktivnosti SOD je u grupi HOPB, dok je sniženje aktivnosti za CAB značajno ($p < 0,05$). Vrednosti GPX i CAT neznajčajno su promenjene u HOPB, dok je u grupi CAB aktivnost GPX izuzetno značajno povišena ($p < 0,001$), a CAT značajno viša

($p < 0,01$). U tabeli 2, odnosno na grafičkom prikazu (slika 4) pokazane su vrednosti koncentracija specifičnih proteina po grupama.



Slika 3. Srednje vrednosti SOD, GPX, CAT



Slika 4. Srednje vrednosti AAT, AMG, CER

Vrednosti AAT značajno su povišene ($p < 0,01$) u obe grupe ispitanika u odnosu na I grupu. AMG je neznajčajno povišen kod HOPB, dok je u grupi CAB to povećanje koncentracije izuzetno značajno uvećano ($p < 0,001$). Takođe, vrednosti CER pokazuju izuzetno povećane koncentracije u grupi CAB ($p < 0,001$), dok je to povećanje u grupi HOPB značajno ($p < 0,01$).

DISKUSIJA

Ljudski organizam u fiziološkim uslovima karakteriše fina korelacija, ravnoteža između oksidanasa fiziološki stvorenih u biohemijskim procesima i antioksidanasa, takođe prisutnim u zdravom organizmu. U patološkim procesima, pa i bolestima pluća, u uslovima oksidativnog stresa dolazi do remećenja ravnoteže između toksičnosti oksidanasa i protektivne funkcije intracelularne i ekstracelularne antioksidativne odbrane. To je od izuzetnog značaja za ćelijsku funkciju. Pored ovih odnosa, kod HOPB, a naročito kod emfizema pluća, značajan je i sistem proteaza/antiproteaza. Aktiviranjem inflamatornih ćelija, najvažnijeg dela antiinfektivnog odbrambenog mehanizma pluća, alveolarnih makrofaga i neutrofilnih granulocita, oksidansi zauzimaju centralno mesto u ćelijskoj baktericidnosti. Na taj način odbrambeni

mehanizmi zbog infekcije opterećuju pluća povišenim nivoom oksidanasa i povećanim brojem inflamatornih ćelija. Povećanje inflamatornih ćelija direktno dovodi do oksidativnog stresa, koji kao posledicu stvara upalu i dalja oštećenja disajnih puteva (6). Oksidansi, bilo da su inhalirani, bilo da su stvoreni iz leukocita, mogu da inaktiviraju glavne antiproteaze u vazdušnim putevima, α_1 -proteaza inhibitor, α_1 -antitripsin oksidacijom njihovih aktivnih delova molekula. Sa druge strane, povišen je nivo proteaza, pre svega elastaza koje se oslobađaju iz inflamatornih ćelija i bakterija. Pored toga, druge proteaze koje bi mogle da imaju protektivnu ulogu u odnosu na proteolitički atak i koje bi mogle da spreče razvoj emfizema, antileukoproteinaza, takođe su inaktivirane oksidansima. Poremećaj ravnoteže oksidansi/antioksidansi u plućima, smanjenjem nivoa AAT i povećanjem elastaze, dovodi i do poremećaja ravnoteže sistema proteaza/antiproteaza, koji ima centralnu ulogu u patogenezi emfizema pluća, što je opšteprihvaćeni stav. U našoj studiji nivo antiproteaza je povišen, verovatno kao odgovor proteina akutne faze, čiji mehanizam dejstva još uvek nije jasan, ali su koncentracije povećane kod infekta (bakterijskog, virusnog) i maligniteta (7,8). I kod malignih oboljenja pluća postoji relevantna uloga oksidanasa, koja se tumači pretpostavkom da oni utiču na oštećenje genetskog materijala ćelije i na akumulaciju promena genetskog materijala ćelije. To ima uticaja na inicijacije i promocije/progresije u kancerogenezi, a neke studije, opet, govore i o negativnoj korelaciji između superoksid dismutaza i rasta tumora (8). Sa druge strane, govori se o citotoksičnom efektu slobodnih radikala. Jedan od mehanizama odbrane od oštećenja RKV je i sprečavanje učešća metalnih jona u reakcijama slobodnih radikala u većini ekstracelularnih tečnosti. Mokraćna kiselina, albumin, haptoglobin, hemopeksin i ceruloplazmin imaju verovatno važnu ulogu u ovom mehanizmu (9). Naši nalazi ukazuju na delimično smanjenu enzimsku antioksidativnu odbranu kod ispitanika u obe grupe. Smanjeni nivoi SOD govore o povećanoj produkciji superoksid anjona, i otuda o ugroženoj SOD antioksidativnoj odbrani, i to u grupi HOPB oko 40%, a kod CAB za 10%. Razume se, da bi određivanje te i takve antioksidativne odbrane u BAL-u bilo specifičnije i značajnije. Poznato je da je antioksidativni potencijal veličina per se, za svaki organizam pojedinačno, genetski determinisana, a zavisi od životne dobi, načina ishrane, okoline i načina života uopšte. Antioksidantna odbrana slabi starenjem organizma, redukovanjem ishrane, konzumiranjem pića, pušenjem ili izlaganjem raznim vrstama zračenja,

usled stresa, pod uticajem raznih bolesti (naročito hroničnih, kao što su renalna oštećenja, cistična fibroza, autoimuna oboljenja), hemoterapijom, radioterapijom i sl. Bilo čime izazvana neravnoteža oksidansi/antioksidansi, zbog postojanja viška RKV, dovodi do oksidativnog stresa čije su posledice na ljudski organizam evidentne.

ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja sugerišu da je određivanje antioksidantnog potencijala izuzetno važno zbog prevencije i terapije. Smanjenje antioksidativne odbrane može da dovede do pojave RKV-indukovanih bolesti u rizičnim grupama. Otkrivanjem pre bolesti i bogaćenjem antioksidativne odbrane (korekcijom ishrane i/ili preparatima) sprečava se razvijanje bolesti i smanjuju troškovi lečenja. Takođe je određivanje antioksidativnog potencijala važno i zbog dijagnostičkog praćenja, radi optimalnog lečenja, odnosno za određivanje terapijske efikasnosti i antioksidativnog potencijala lekova ili načina lečenja. Usled složenosti i specifičnosti antioksidativne odbrane za organ i tkivo, zbog njene iznizansirane regulacije sa osnovnim metaboličkim funkcijama, neophodno je upoznavanje karakteristika antioksidativne odbrane u nekim patološkim stanjima čoveka, radi što adekvatnijeg izbora egzogenih antioksidanasa u profilaksi i terapiji takvih oboljenja. U terapiji akutnih plućnih oštećenja u kojima je prisutna lokalna akumulacija RKV preporučuje se klinička primena enzimske terapije sa SOD (liposomalna SOD), zbog antiinflamatornih svojstava SOD i protektivnog svojstva na hematopoetski sistem. Preporučuje se i primena egzogene CAT radi bogaćenja plućnog antioksidativnog kapaciteta. Hiperoksija i ishemija prouzrokuju duboka plućna, celularna oštećenja zbog stvaranja slobodnih radikala, kao i radioterapija i/ili hemoterapija. Genska-antioksidativna enzimska terapija (primenjena intratrahealno i/ili parenteralno), kao i enzimska vitaminska terapija, uz određenu ishranu mogla bi da poveća tako značajan i neophodan protektivni efekat antioksidativnog odgovora.

LITERATURA

- Hallwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease. *Am J Med* 1991; 91(3C Suppl): 14-22.
- Kelly FJ. Use of Antioxidants in the Prevention and Treatment of Disease. *JIFC* 1998;21-3.
- Cochrane CG. Cellular Injury by Oxidants. *JIFCC* 1998;23-38.
- Crystal RG. Oxidants and Respiratory Tract Epithelial Injury: Pathogenesis and State in Maternal and Cord Blood Erythrocytes. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18:771-3.
- Spasić M. Antioxidative defence in mammals - A review. *Jugoslav Med Biochem*. 1993;12:1-9.
- Bergmeyer HU. Methods of enzymatic analysis. 2nd ed. New York: Academic Press. 1974:673-84.
- Stephan E, Ritzmann JC. Daniels, II Ed, Little, Brown and Company, Boston, 1975, 331-50.
- Rahman I, MacNee W. Oxidants/antioxidants in COPD. *Thorax* 1996;51:348-350.
- Amstad PA, Liu H, Ichimiya M, Berezsky IK, Trump BF. Carcinogenesis. 1997;18:479-84.
- Simović M, Dinić P, Savić J, Jović P, Milovanović S, Spasić M. Slobodni radikali kiseonika u zdravlju i bolesti. *Vojnosanit Pregl* 1988;45:279-87.
- Bogdanović G, Pražić B, Rudić A, Kuzmanović Z, Kerenji A. Aktivnost antioksidativnih enzima u ozračenju kulture ćelija, K562: eksperimentalni in vitro model. *Informacije o kancerogenima*. 1993;10:43-50.
- Marković S, Đorđević J, Majkić-Singh N, Maslač S, Popović M. 1998;17:75-80.
- Marković S, Đorđević J, Majkić-Singh N, Vasiljević Z. Uloga slobodnih radikala i antioksidativni status kod kardiovaskularnih oboljenja. 1999;18:91-98.
- Pražić B, Cvetković V, Pavlović E, Petrović M. Aktivnost enzima i antiproteaza kod bolesnika sa opstruktivnim sindromom i respiratornom insuficijencijom. 1998; 17:236.
- Lardot C, Broeckaert F, Lison D, Buchet JP, Lauwerys R. Exogenous catalase may potentiate oxidant-mediated lung injury in the female Sprague-Dawley rat. *Toxicol Environ Health*. 1996;47(6):509-22.
- Danel C, Erzurum SC, Prayssac P, Eissa NT, Crystal RG, Herv'e P, Baudet B, Mazmanian M, Lemarchand P. Gene therapy for oxidant injury-related diseases: adenovirus-mediated transfer of superoxide dismutase and catalase cDNAs protects against hyperoxia but not against ischemia-reperfusion lung injury. *Hum Gene Ther*. 1998; 9(10):1486-96.
- Gonzales PK, Zhuang J, Doctrow SR, Malfroy B, Benson PF, Menconi MJ, Fink MP. EUK-8, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, ameliorates acute lung injury in endotoxemic swine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 275 (2): 798-806.
- Fiorillo C, Oliviero C, Rizzuti G, Nediani Ch, Pacini A, Nassi P. Oxidative Stress and Antioxidant Defence in Renal Patients Receiving Regular Haemodialysis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(3): 149-53.
- Preedy VR, Reilly ME, Mantile D, Peters T. Oxidative Damage in Liver Disease. *JIFCC* 1998;1016-20.
- Harman D. Aging and Oxidative Stress:24-7.
- Steirenova A, Racek J, Stozicky F, Tatzber F, Lapin A. Autoantibodies against Oxidized LDL in the First Phase of Life. 1999;37(9):913-17.

22. Saarelainen S, Lehtimäki T, Jaakkola O, Poussa T, Nikkila M, Solakivi T, Nieminen MM. Autoantibodies Against Oxidized Low-Density Lipoprotein in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. 1999;37(5):517-20.
23. Cimen MYB, Kacmaz M, Buyukkocak S, Ozturk HS, Durak I. The Effects of Fasting on Blood Antioxidant Potential and Malondialdehyde Levels. 1999; 37(1):8384.
24. Kaplan M and Aviram M. Oxidized Low Density Lipoprotein: Atherogenic and Proinflammatory Characteristics during Macrophage Foam Cell Formation. An Inhibitory Role for Nutritional Antioxidants and Serum Paraoxonase. 1999; 37(8): 777-87.



UTICAJ PROFESIONALNIH NOKSI NA VENTILACIJU PLUĆA KOD RADNIKA U ULJARSKOJ INDUSTRIJI

EFFECTS OF PROFESSIONAL NOXAS ON PULMONARY VENTILATION IN COOKING OIL INDUSTRY WORKERS

Gaja Pozojević¹, Branislav Perin², Svetozar Kordić¹, Mihailo Kiš¹, Jovan Šoštarić¹, Branislav Martinov¹, Miloš Vukmirović¹, Zoran Prvanov¹, Gordana Kozlovački¹, Milica Dautović¹

¹Specijalna bolnica za plućne bolesti "Dr Vasa Savić" Zrenjanin

²Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu su prikazani rezultati istraživanja u kome je ispitivan uticaj organske prašine na ventilatornu funkciju pluća kod eksponiranih radnika u uljarskoj industriji. Analizirana je radna sredina u pogonima sa najvećom aerozagađenošću u industriji ulja "Dijamant" u Zrenjaninu. Urađena je kompletna disajna funkcija kod 46 eksponiranih radnika sa prosečnim radnim stažom na tom radnom mestu od 13,9 godina. Svi ispitanici su podeljeni u dve grupe: pušači i nepušači da bi se isključio uticaj pušenja na dobijene rezultate. Kontrolnu grupu čine radnici iz administracije, koji su takođe podeljeni u dve grupe-pušača i nepušača. Merenjem je utvrđena povišena količina čestica prašine, ali u okvirima maksimalno dozvoljenih koncentracija (MDK). U grupi nepušača pronađene su niže vrednosti transfer faktora i koeficijenta transfera kod eksponiranih, ali u granicama referentnih vrednosti. Međutim, kod pušača je nađena lakša patološka vrednost pomenutih parametara kod eksponiranih u odnosu na pušače iz kontrolne grupe sa normalnim vrednostima. Ovakvi rezultati ukazuju na štetan uticaj aerozagađenja na bronhopulmonalni sistem, bez obzira na to što su svi ispitanici smatrani zdravim.

Ključne reči: transfer faktor, organska prašina

SUMMARY

The paper presents the investigation results on the organic dust effects on the ventilation function of the lungs among the exposed workers employed in the cooking oil industry. The investigation was conducted at the cooking oil factory "Dijamant" in Zrenjanin, examining the working environment in the factory sections with the highest level of air pollution. A complete lung function analysis was performed in 46 exposed workers who have been continuously working there for 13.9 years on the mean. The examined patients were subdivided into the smoking and nonsmoking group in order to eliminate the effects of smoking on the obtained results. The control group included administrative workers subclassified in the same way (smokers vs. nonsmokers). The measurements have revealed elevated concentrations of dust particles, which however did not exceed the highest referential limit (HRL). In the nonsmoking group of the exposed series, the transfer factor and transfer coefficient were somewhat lower, but within the referential limits as well. However, these parameters were found to be mildly pathological in the smoking subgroup of the exposed series, unlike the normal findings registered in the same subgroup (smokers) of the control series. The obtained results suggest that air pollution has bad effects on the bronchopulmonary system, regardless the fact that all the examined subjects were considered healthy.

Key words: transfer factor, organic dust

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 135-139

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

UVOD

Udisanje neorganskih i organskih supstanci može dovesti do obolevanja bronhopulmonalnog sistema. Neke organske prašine pri udisanju ne dovode do kliničkih simptoma, niti do oštećenja respiratornog trakta. Međutim, čestice organske prašine veličine između 6 i 20 mikrona iritiraju disajne puteve, dok čestice od 5 mikrona i manje dopiru do respiratornih bronhiola i alveola i mogu izazvati alergijske reakcije (1). Poznato je da iz tih razloga češće obolevaju osobe koje se bave pojedinim profesijama (usled inhaliranja prašine brašna, kukuruznih trica, žitarica, životinjske dlake, pamuka, konoplje, piljevine, kafe, čaja, enzimskih deterdženata). Moguće je i delovanje prašine suncokretovih semenki, koje je kompleksnije usled prisustva i mineralnih prašina poreklom iz zemlje.

Bez obzira na mehanizam nastanka patološkog stanja (alergijski, iritativni, zapaljenski) respiratorna sluznica ima povećanu osetljivost, reaktivnost. Naime, inflamacijski procesi dovode do destrukcije i deskvamacije ćelija epitelijskog sloja od čega zavisi i težina oboljenja (2).

CILJ

Ispitivali smo ventilatorne funkcije pluća kod eksponiranih radnika u uljarskoj industriji s namerom da utvrdimo da li udisanjem ove prašine dolazi do promena na sluznici disajnih puteva, u smislu nastajanja opstrukcijskih ili restriktivskih promena.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanja su sprovedena u DD industriji ulja "Dijamant" - Zrenjanin, u silosu i sačmari, radnim sredinama sa najvećom koncentracijom prašine. Merenje je izvršio Institut za zaštitu na radu Novi Sad tokom septembra 1995. godine u periodu otkupa i prerade suncokreta. Analiziran je tehnološki proces rada, temperatura vazduha, relativna vlažnost, brzina strujanja vazduha, hemijska štetnost i zaprašenost. Za određivanje čestica prašine u vazduhu upotrebljen je Koniometar 10 "Carl Ceiss" Jena, za uzimanje uzoraka gasova, prašine i aerosola u vazduhu "Casell" London i instrumenti za određivanje koncentracije hemijskih štetnosti spektrofotometar "Spekol-210" Iskra Ljubljana. Dozvoljena koncentracija prašine prema JUS.Z.BO.001/91. je 10 mg/m^3 . Dozvoljena koncentracija heksana prema JUS.Z.BO.001/91. je 180 mg/m^3 . Funkcijsko ispitivanje radnika izvršeno je u

patofiziološkoj laboratoriji Specijalne bolnice za plućne bolesti u Zrenjaninu na aparatima nemačke firme "Jaeger Würzburg": Transfer screen II i Body screen II.

Ispitano je 46 radnika iz najugroženijih radnih mesta koji su činili grupu eksponiranih radnika. Kontrolnu grupu je činilo 22 radnika iz administracije, koji na svom radnom mestu nisu izloženi aerozagadenju. Svim ispitanicima je urađena i standardna radiofotografija pluća na kojima nisu viđene patološke promene, osim kod jednog ispitanika gde je kasnije dokazan adenokarcinom pluća i koji je isključen iz studije. Obe grupe su podeljene na pušače i nepušače da bi se isključio uticaj pušenja na rezultate. U okviru pojedinih ispitivanja analizirani su sledeći parametri:

1. spirometrijsko ispitivanje:

- FEV₁ - maksimalni ekspirijumski volumen u prvom sekundu (normalne vrednosti 70% i više, a po preporuci Evropskog respiratornog društva iz 1995. god. (3),
- VICIN-inspiratorni vitalni kapacitet,
- Tiffeneau indeks ($100 \times \text{FEV}_1/\text{VC}$) - normalne vrednosti su računate prema preporuci Jugoslovenskog udruženja pulmologa iz 1988. god. (4).

2. krivulja protok volumen:

- FEF₂₅₋₇₅ maksimalni ekspirijumski protok između 25-75% forsiranog vitalnog kapaciteta pluća, (normalne vrednosti su računate prema preporuci Jugoslovenskog udruženja pulmologa iz 1983. god. telesna pletizmografija:
- Raw - ukupan endobronhijalni volumen,
- IGV - intratorakalni gasni volumen
- RV - rezidualni volumen
- TLC - totalni plućni kapacitet (normalne vrednosti po preporuci CECA II, odnosno Ulmerovih i K-H normi) (5).

3. transfer faktor: DL_{COSB} - transfer faktor - meren pomoću ugljen-monoksida metodom jednog udaha (single breath), DL_{VA} - koeficijent transfera - normalne vrednosti standardizovane i korigovane u sopstvenoj laboratoriji (6).

Statistička obrada rađena je kompjuterskim programom SPSS 7,5 for Windows u apsolutnim vrednostima.

REZULTATI

Eksponirani radnici su bili prosečne životne dobi od 42,1 godina ($\text{SD} \pm 17,1$) i sa prosečnim radnim stažom na tom radnom mestu od 13,9 god. ($\text{SD} \pm 6,5$).

Radnici kontrolne grupe su bili prosečne životne dobi od 38,7 god. ($SD \pm 4,8$) i sa radnim stažom u proseku od 18,1 god. ($SD \pm 7,9$).

Analizom štetnih gasova, para i aerosola u vazduhu koji udišu radnici u toku rada pronađeno je da je koncentracija heksona (65 mg/m^3), kao i nivo prašine, iako je u pojedinim pogonima povišen ($6,5 \text{ mg/m}^3$), ipak u dozvoljenim granicama.

Tabela 1. Odnos pušača i nepušača prema ukupnom broju ispitanika

grupa	pušači	nepušači	ukupno
1	36	10	46
2	6	16	22
ukupno	42	26	68

U tabeli 1 vidimo da su u grupi eksponiranih radnika (grupa 1) zastupljeniji pušači, za razliku od kontrolne grupe (grupa 2) i da je razlika među njima visoko signifikantna ($p=0,002$).

Tabela 2. Distribucija nepušača po polu

grupa	muški	ženski	ukupno
1	4	6	10
2	10	6	16
ukupno	14	12	26

Iz tih razloga posebno smo analizirali nepušače po polu u obe grupe (tabela 2). Konstatovali smo da ne postoji signifikantna razlika po polu među nepušačima ($p=0,421$).

Tabela 3. Distribucija pušača po polu

grupa	muški	ženski	ukupno
1	27	9	36
2	4	2	6
ukupno	31	11	42

Na osnovu analize pušača po polu u obe grupe (tabela 3), utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika ($p=0,634$).

Dakle, konstatujemo da je pol podjednako distribuiran, tj. kada postoji razlika, ona nije signifikantna, tako da pol ne utiče bitno na rezultate ispitivanja.

U tabeli 4 uporedili smo dobijene rezultate obe grupe. Konstatuje se značajna razlika u parametrima transfer faktora, značajne razlike u pletizmografskim parametrima, dok su razlike u rezultatima krivulje protok-volumen na granici signifikantnosti. Analizu po uzrastu i po godinama radnog staža nismo radili, iako je sasvim jasno da duža ekspozicija, verovatno, ima veći uticaj na patološke promene funkcijskog ispitivanja.

Tabela 4. Ukupni rezultati ispitivanja

	grupa	srednja vrednost	S D.	t	p (2-tailed)
STAROST	1	42.1	7.0	2.058	0.044
	2	38.7	4.8		
TEŽINA	1	78.0	16.0	- 1.293	0.200
	2	102.1	125.4		
VISINA	1	169.9	8.4	- 0.858	0.394
	2	171.8	8.1		
STAŽ	1	13.9	6.5	- 2.293	0.025*
	2	18.1	7.9		
VCIN	1	4.4	1.1	-0.775	0.441
	2	4.6	1.1		
FEV ₁	1	3.4	0.8	- 0.527	0.600
	2	3.6	0.8		
FEF ₂₅₋₇₅	1	3.7	1.3	- 1.772	0.081
	2	4.8	3.7		
IGV	1	3.6	0.7	- 2.060	0.043*
	2	4.1	1.0		
RV	1	2.2	0.7	- 3.170	0.002**
	2	3.0	1.3		
TLC	1	6.3	1.1	- 2.513	0.014*
	2	7.1	1.4		
RAW	1	0.2	0.0	3.656	0.001**
	2	0.1	0.0		
DLCO	1	9.5	2.7	- 3.592	0.001**
	2	11.9	2.2		
DLVA	1	1.4	0.2	- 4.961	0.000***
	2	1.7	0.2		

Tabela 5. Rezultati ispitivanja u grupi nepušača

	grupa	srednja vrednost	SD.	t	p (2-tailed)
STAROST	1	43.0	8.406	1.834	0.079
	2	38.4	4.305		
TEŽINA	1	79.3	13.825	- 0.709	0.485
	2	112.5	146.759		
VISINA	1	168.9	11.426	-0.442	0.663
	2	170.5	7.127		
STAŽ	1	11.6	3.658	-2.614	0.015*
	2	17.4	6.408		
VCIN	1	4.7	1.905	0.328	0.746
	2	4.5	1.149		
FEV ₁	1	3.7	1.472	0.483	0.634
	2	3.4	0.742		
FEF ₂₅₋₇₅	1	4.0	2.026	-0.745	0.463
	2	5.1	4.322		
IGV	1	3.6	0.645	-1.000	0.327
	2	4.0	0.976		
RV	1	1.9	0.621	-2.532	0.018*
	2	3.1	1.389		
TLC	1	6.2	1.486	-1.221	0.234
	2	6.9	1.626		
RAW	1	0.2	0.093	2.593	0.016*
	2	0.1	0.085		
DLCO	1	10.1	3.299	-1.476	0.153
	2	11.8	2.364		
DL/VA	1	1.5	0.223	-2.169	0.040*
	2	1.7	0.210		

Tabela 6. Rezultati ispitivanja u grupi pušača

	grupa	srednje vrednosti	SD	t	p. (2-tailed)
STAROST	1	41.9	6.7	0.820	0.417
	2	39.5	6.5		
TEŽINA	1	77.6	16.8	0.436	0.665
	2	74.5	15.3		
VISINA	1	170.2	7.6	-1.438	0.158
	2	175.3	10.4		
STAŽ	1	14.6	6.9	-1.572	0.124
	2	20.0	11.6		
VCIN	1	4.3	0.8	-1.510	0.139
	2	4.9	1.2		
FEV ₁	1	3.4	0.6	-1.443	0.157
	2	3.8	1.1		
FEF ₂₅₋₇₅	1	3.6	1.1	-0.574	0.569
	2	3.9	0.9		
IGV	1	3.6	0.7	-1.928	0.061
	2	4.3	1.1		
RV	1	2.3	0.7	-1.277	0.209
	2	2.7	1.1		
TLC	1	6.3	1.1	-2.825	0.007**
	2	7.7	0.8		
RAW	1	0.2	0.0	1.471	0.149
	2	0.1	0.0		
DLCO	1	9.3	2.5	-2.549	0.015*
	2	12.1	2.2		
DLVA	1	1.3	0.2	-2.743	0.009**
	2	1.7	0.2		

Međutim, sigurno je da i pušenje ima odraza na dobijene rezultate, pa je zbog toga izvršena statistička obrada posebno nepušača, a posebno pušača u obe grupe. U tabeli 5 vidimo da postoji

signifikantna razlika u sledećim parametrima: Raw, RV i DL/VA. Kod eksponiranih radnika Raw je sa višim vrednostima, ali još uvek u granicama referentnih vrednosti. Koeficijent transfera kod eksponiranih je sa nižim vrednostima od vrednosti dobijenih u kontrolnoj grupi. Ovi rezultati ukazuju na to da među eksponiranim radnicima mogu postojati lezije disajnog sistema pod uticajem štetnih agenasa radne sredine, iako klinički znaci oboljenja nisu ispoljeni (svi parametri su u granicama fizioloških vrednosti).

Poređenjem rezultata kod pušača u obe ispitivane grupe pređašnji rezultati još više dolaze do izražaja. Na tabeli 6 se konstatuje signifikantna razlika u parametrima transfer faktora. Kod eksponiranih radnika je i transfer faktor i koeficijent transfera sa patološkim vrednostima u opsegu lakog poremećaja. Rezultati su nižih vrednosti nego kod nepušača zbog pušenja, dodatnog faktora. Razlika u parametrima hiperinflacije između ove dve grupe, govore da su kao posledica oštećenja pluća aktivirani i mehanizmi kompenzacije - hiperinflacije.

DISKUSIJA

Ranijim studijama dokazano je da profesionalno inhaliranje organskih prašina dovodi do opstruktivskih promena disajnih puteva uz pojavu hiperinflacije, pri čemu su promene lokalizovane u malim disajnim putevima, npr. u mlinskoj industriji, duvanskoj industriji (7,8). Za rano otkrivanje bolesnika primerenije je funkcijsko ispitivanje od radiografskog snimanja pluća, zato što se prvo javljaju funkcijski poremećaji, pa tek nakon njih radiološki. Kod nekih granulomatoznih oboljenja u ranijim stadijumima dokazali smo najvišu senzitivnost parametrima transfer faktora (DL_{COSB} , DL/VA) (9). Ovom studijom smo verifikovali signifikantnu razliku parametara transfer faktora kod pušača među eksponiranim radnicima i kod pušača u kontrolnoj grupi. Takođe se registruje smanjenje TLC eksponiranih radnika što bi se tumačilo umanjenoj ukupnog broja alveolokapilarnih jedinica. Otuda je i nešto veća razlika između koeficijenata transfera koji predstavlja korekciju za jedinicu zapremine i bliže govori o funkcionalnosti alveolokapilarne membrane (10). Primećeno je, takođe, da su kod eksponiranih radnika niže vrednosti VC, FEV_1 , FEF_{25-75} , ali te razlike nisu signifikantne. S obzirom na to da su ispitanici smatrani zdravim bronhoskopija nije rađena, iako bi nam patohistološki nalazi svakako bliže razjasnili funkcijske promene.

Našom studijom smo dokazali da inhaliranje prašine suncokreta može uticati na ventilaciju

pluća. Naročito je važno da se eksponirani radnici i dalje prate kako bi se na vreme reagovalo određenom terapijom, promenom radnog mesta i drugim zaštitnim mehanizmima.

U Industriji ulja "Dijamant" uslovi rada su poboljšani uvođenjem savremenih linija i zatvorenog ventilacijskog sistema čime je postignuto da su registrovane koncentracije štetnih materija i prašine u dozvoljenim granicama (MDK) (11). Međutim, evidentno je da i te "dozvoljene" količine prašine lediraju respiratorni sistem.

ZAKLJUČAK

Ispitivanjem disajne funkcije eksponiranih radnika uljarske industrije pronađeno je da postoji patološko umanjenoj parametara transfer faktora bez obzira na to što kod ispitanika nisu postojali subjektivni, klinički i radiološki znaci oboljenja. Zato je potrebno dalje praćenje i istraživanje mehanizma delovanja noksi na bronhopulmonalni sistem.

LITERATURA

1. Sikov M, Zučkin E. Profesionalne bronhopneumopatije izazvane organskim prašinama, Simpozijum: Pneumokonioze i druge profesionalne bronhopneumopatije, Niš, 1979; 230-4.
2. Burge PS. Occupational asthma in an electronic factory. Thorax, 1988; 37, 348-53.
3. Siafakas NM et. al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease, Eur Respir J. 1995; 8, 1398-420.
4. Pavičić F. Preporuke za unifikaciju i standardizaciju testova za ispitivanje ventilacijske sposobnosti pluća, Patofiziologija disanja, standardizacija funkcijskih testova, Zagreb, 1987-88, 227-69.
5. Tabori Đ. Vrednovanje rezultata pletizmografije celog tela u kliničkoj praksi u odraslih, Patofiziologija disanja, standardizacija funkcijskih testova, Zagreb, 1987-88, 202-8.
6. Pozojević G. Izbor normi za transfer faktor i koeficijent difuzije pluća, Pneumon, 1993; (29), 101-5.
7. Kupusinac D, Kolarov P. Oboljenja disajnih organa u radnika radne organizacije "Žitoprodukt" u Odžacima, Saopštenja, 1984; 1-2, 37-40.
8. Popović V. Uticaj profesionalnih respiracijskih noksi u duvanskoj industriji na stanje ventilacije pluća, Pluć Bol 1991; 43, 51-4.
9. Pozojević G. Disajna funkcija kod sarkoidoze pluća, Pneumon, Supplement, 1996; 8-9.
10. Kessel AL. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide pulmonary testing. Guidelines and contraversios. A project of the Californian Thoracic Society, Clausen H, 1984; 165-85.
11. Zaštita rada, Odluka komisije za dodelu priznanja, 1996, (14), 3-4.



VIDEO-ASISTIRANA TORAKOSKOPIJA KAO UVOD U TORAKOTOMIJU KOD PACIJENATA OBOLELIH OD KARCINOMA BRONHA

VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPY INTRODUCING THORACOTOMY IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

Miloš Koledin, Dejan Đurić, Bogdan Macedonić, Borislav Baroš

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Za razliku od klasične torakoskopije, video-asistirana torakoskopija (VATS) omogućava bolju eksploraciju pleuralnog prostora i medijastinuma, a time i bolji uvid u veličinu i lokalizaciju tumora, kao i njegov odnos sa intratorakalnim organima. S druge strane, VATS obezbeđuje sigurniji i bolji pristup hilusu pluća i medijastinumu, bolji uvid u prisustvo, veličinu i lokalizaciju uvećanih limfnih žlezda, kao i postojanje perinodalnog rasta tumorskog tkiva. Urađeno je probno istraživanje s ciljem da se utvrdi da li se VATS može primeniti kao uvod u torakotomiju kod pacijenata na granici operabilnosti; da li se na taj način povećava broj operabilnih pacijenata s jedne, i s druge strane da li se smanjuje broj eksplorativnih torakotomija. U periodu od 4 godine primenjen je VATS kao uvod u torakotomiju kod 64 bolesnika na granici operabilnosti. Kod 30 pacijenata izbegnuta je eksplorativna torakotomija jer je videotorakoskopski utvrđen inoperabilitet. Kod 34 bolesnika je nakon VATS-a urađena torakotomija, koja se samo u 9 slučajeva završila eksploracijom zbog inoperabilnosti (radilo se o pacijentima kod kojih se zbog adhezija nije mogao steći tačan uvid u proširenost bolesti). Kod ostalih 25 pacijenata urađena je neka od resekcija, iako se radilo o pacijentima sa precenjenim stadijumom bolesti, koji inače ne bi bili operisani. S obzirom na to da se videotorakoskopska preoperativna procena operabilnosti (videotorakoskopski operativni staging-VOS) nije radila kod svih pacijenata koji su operisani, već samo kod pacijenata na granici operabilnosti, nije došlo do značajnijeg smanjenja procenta eksplorativnih torakotomija. Drugi razlog su eksploracije zbog karcinoze pleure bez prisustva pleuralnog izliva. Smatramo da bi rutinska primena VOS-a dovela do značajnog smanjenja eksplorativnih torakotomija, koje bi bile rezervisane samo za one granične slučajeve gde egzaktna primena VOS-a nije moguća zbog pleuralnih adhezija.

Ključne reči: video-asistirana torakoskopija (VATS), procena operabilnosti, karcinom bronha

SUMMARY

Unlike an ordinary thoracoscopy, the video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) enables a better exploration of the pleural region and mediastinum, thus providing a better insight in the tumor size and localization, as well as its interrelationship to other intrathoracic organs. Furthermore, VATS also secures a safer and better approach to the hilus of the lungs and mediastinum, enlightening the presence, size and localization of enlarged lymph nodes, as well as an involved perinodal tumor growth. We have attempted an experimental investigation to find out whether VATS could introduce thoracotomy in border-line surgery candidates and thus increase the number of operable patients on one hand, and on the other decrease the number of explorative thoracotomies. In a four-year period we have performed

thoracotomy introducing VATS in 64 border-line surgery candidates. Thirty patients avoided the explorative thoracotomy due to their inoperability confirmed by VATS. In 34 patients VATS was succeeded by thoracotomy which finally terminated as an exploration due to inoperability in only nine patients (in these patients a real insight into the tumor spread was unabled by adhesions). The other 25 patients were submitted to some kind of resection, although their tumor was over-staged and they wouldn't otherwise have been operated. Since the videothoracoscopic operability staging (VOS) wasn't applied in all surgery candidates but only in border-line cases, no significant decrease of the number of explorative thoracotomies has been achieved. Explorations indicated by carcinosis of the pleura without a pleural effusion may also account for this. In our opinion, the routinely applied VOS may result in a significant decrease of explorative thoracotomies which could then be reserved for border-line cases where VOS is not applicable due to pleural adhesions.

Key words: video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), operability staging, lung cancer

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 141-143

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

UVOD

Za hirurško lečenje malignih tumora od presudnog je značaja tačno utvrđivanje stadijuma bolesti. Do sada se preoperativna procena operabilnosti zasnivala na kliničkoj i radiološkoj proceni operabilnosti, uz eventualnu primenu medijastinoskopije, parasternalne medijastinotomije i Danielsove biopsije preskalenskih limfnih žlezda, kao i klasične torakoskopije. Dešavalo se, ipak, da neki pacijenti koji su operabilni ne budu operisani (precenjen stadijum) ili da se kod drugih operacija završi eksploracijom (potcenjen stadijum). Video-asistirana torakoskopija (VATS) omogućava da delovi medijastinuma i pleuralnog prostora, koji ranije navedenim dijagnostičkim postupcima nisu bili dostupni, postanu pristupačni za eksploraciju (aortni prozor, subazigosni region, zadnji medijastinum, paraezofagealni predeo). VATS predstavlja nadgradnju kompjuterizovane tomografije (CT) jer omogućava inspekciju i biopsiju CT-om detektovanih limfnih žlezda u medijastinumu, što uz patohistološku analizu uzetog materijala omogućava tačno određivanje stadijuma bolesti.

Medijaskopskom metodom ne može se utvrditi lokalni infiltrativni rast tumora (zahvaćenost velikih krvnih sudova ili medijastinuma) ili perinodalni rast kod N2 limfadenopatije. U tim slučajevima svoju pravu primenu nalazi videotorakoskopska procena stadijuma bolesti (videotorakoskopski operativni staging-VOS). On omogućava direktan uvid u veličinu, lokalizaciju i odnose tumora sa intratorakalnim strukturama, kao i postojanje perinodalnog tumorskog rasta u limfnim žlezdama hilusa i medijastinuma. Tokom intervencije tupom ili oštrom disekcijom možemo

utvrditi da li se radi samo o adhezijama, bliskom kontaktu tumora sa intratorakalnim strukturama ili o pravoj tumorskoj infiltraciji.

MATERIJAL I METODE

Od 6. 2. 1996. do 31. 12. 1999. godine na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici urađene su 252 video-asistirane operativne intervencije. Na tabeli 1 prikazane su indikacije za izvođenje VATS-a kod naših pacijenata.

Tabela 1. Indikacije za VATS kod naših pacijenata

VOS	64
THORACOSCOPIA	71
PNEUMOTHORAX	25
DECORTICATIO PULMONUM	15
BIOPSIO MEDIASTINI	39
FENESTRATIO PERICARDII	7
RESECTIO ATYPICA PULMONUM	5
EXSTIRPATIO TUMORIS	6
EVACUATIO HAEMATOMATIS	2
BIOPSIO PULMONUM	2
SYMPATECTOMIA	1
CONVERSIO	15
UKUPNO	252

REZULTATI

Kod 64 bolesnika koji su bili na granici operabilnosti, bilo da se radi o precenjenom, bilo podcenjenom stadijumu, urađen je VOS pre klasične torakotomije. U 30 slučajeva nađena je karcinoza pleure ili perinodalni rast tumora u hilusu pluća ili medijastinumu, te je izbegnuta eksplorativna torakotomija. Nakon VOS-a urađena je klasična torakotomija kod 34 pacijenta, jer se činilo da su operabilni. Kod 25 bolesnika iz ove grupe urađena je neka od resekcija pluća, dok se u 9 slučajeva operacija završila eksploracijom (tabela 2).

Tabela 2. Rezultat klasične torakotomije nakon VOS-a

LOBECTOMIA	5
PNEUMONECTOMIA	10
PNEUMONECTOMIA TRANSPERICARDIALIS	1
SLEEVE PNEUMONECTOMIA	1
RESECTIO ATYPICA PULM.-METASTASIS	4
RESECTIO COSTARUM	4
EXPLORATIO	9
UKUPNO	34

Kod pacijenata kojima je urađena samo eksplorativna torakotomija VATS-om se nije mogao u potpunosti steći uvid o proširenosti tumora i zahvaćenosti medijastinalnih struktura tumorom zbog atelektaze pluća, samo jednog režnja ili celog pluća, i posledičnih priraslica koje su onemogućavale bezbedan pristup i eksploraciju medijastinuma. Razlozi za eksploraciju kod ovih pacijenata bili su: infiltracija jednjaka (2 slučaja), intraperikardijalna infiltracija donje plućne vene (1), infiltracija aorte (3) i infiltracija stabla arterije pulmonalis intraperikardijalno (3).

Najčešći obim resekcije bila je pneumonektomija ili proširena pneumonektomija (tabela 2), jer se radilo o bolesnicima sa precenjenim stadijumom, koji inače ne bi bili operisani. Kod 4 pacijenta atipična resekcija rađena je zbog metastaza (jednoj pacijentkinji su u istom aktu odstranjene 3 metastaze karcinoma dojke) kroz mini-torakotomiju (MIS) jer su bile lokalizovane duboko u parenhimu pluća i nisu mogle biti identifikovane VATS-om.

Kod pacijenata gde je VATS-om viđen tumor na rebrima, rađena je blok resekcija tumora i rebra na klasičan način.

Bolesnici kojima je rađena lobektomija imali su po radiološkom nalazu (standardni radiogram i CT) atelektazu režnja sa uvećanim medijastinalnim limfnim žlezdama. S obzirom na to da VATS-om nije viđen perinodalni rast tumorskog tkiva, uvećane limfne žlezde odstranjene su u toku klasične torakotomije. Kod dva pacijenta bio je ograničen i obim resekcije pluća na lobektomiju zbog loše plućne funkcije, tako da je i to bio jedan od razloga za operativni staging VATS-om.

DISKUSIJA

Cilj preoperativne primene VATS-a je da se isključi diseminacija malignoma po pleuri (karcinoza), kao i lokalni razlozi inoperabilnosti. Za preoperativnu procenu operabilnosti na raspolaganju su standardni dijagnostički postupci: standardni radiogram grudnog koša, bronhoskopija, CT grudnog koša, mozga i abdomena, ultrasonografija abdomena, scintigrafija skeleta. U našoj Klinici se medijastinoskopija i

biopsija preskalenskih limfnih žlezda-Daniels izvode samo kod strogo selektiranih slučajeva, kada CT ili bronhoskopija ukazuju na limfadenopatiju ili N3 bolest, a N2 limfadenopatija nije kontraindikacija za operativni zahvat.

Roviaro i sar. (1) su na 2000 operisanih pacijenata od karcinoma pluća od 1967. g. do 1990. g. imali 19% eksplorativnih torakotomija. Napredovanjem hirurških tehnika i preoperativne procene stadijuma bolesti smanjili su poslednjih godina ovaj procenat na 12%. U VOS seriji od 155 pacijenata imali su samo 2,6% eksploracija. Duque i sar. (2) na 605 pacijenata imaju 10,4% eksploracija. Slične rezultate, sa procentom eksplorativnih torakotomija od 10-20%, objavljuju i drugi autori (3,4,5,6).

Procenat eksplorativnih torakotomija u našoj klinici od 1993-1999. godine na 1004 operisana bolesnika iznosi 15,7%. VOS smo primenjivali samo kod pacijenata na granici operabilnosti, uglavnom kod precenjenog stadijuma, a ne kod svih pacijenata koji su podvrgnuti operativnom lečenju karcinoma bronha. Ovako visok procenat eksploracija imali smo delimično zbog lažno negativnih nalaza na CT-u, a delom zbog neprijatnih iznenađenja u vidu karcinoze pleure bez prisustva izliva u pleuri.

ZAKLJUČAK

Smatramo da bi uvođenjem VOS-a u rutinsku primenu kod svakog bolesnika, procenat eksplorativnih torakotomija bio smanjen na minimum i rezervisan samo za one bolesnike kod kojih VOS nije mogao biti primenjen zbog pleuralnih adhezija.

LITERATURA

1. Roviaro G, Varoli F, Rebuffat C. Videothoracoscopic Staging and Treatment of Lung Cancer, *ANN Thorac Surg* 1995;59:971-4.
2. Duque J, Ramos G, Castrodeza J. Early Complications in Surgical Treatment of Lung Cancer: A Prospective, Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:944-50.
3. Rusch VW, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, Ginsberg RJ. Contribution of videothoracoscopy to the management of the cancer patient. *Ann Surg Oncol* 1994;1:94-8.
4. Van Den Bosch JMM; Gelissen HJ, Wagenaar SS. Exploratory thoracotomy in bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:733-7.
5. Deneffe G, Lacquet LM, Verbeke E, Vermaut G. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: a retrospective study of 720 thoracotomies. *Ann Thorac Surg* 1988;45:380-3.
6. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1992



PARAPNEUMONIČNI EMPIJEM PLEURE I PRIDRUŽENE BOLESTI

PARAPNEUMONIC THORACIC EMPYEMA AND CONCOMITANT DISEASES

Aleksandar Milovančev, Milorad Bijelović, Dejan Đurić, Miloš Koledin, Branko Miličević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U sklopu pneumonije kod 40% bolesnika razvija se izliv u pleuri. I pored antibiotske terapije, 15% ovih izliva se sekundarno kontaminira i razvija u empijem pleure. Mortalitet zbog infekcija u pleuri je visok i dostiže 20%. Zbog starenja populacije i porasta broja imunosuprimiranih osoba raste broj bolesnika pod visokim rizikom za letalan ishod. Optimalan tretman empijema pleure podrazumeva antibiotike, drenažu pleure i reekspanziju plućnog parenhima. Retrospektivno su analizirani podaci o lečenju 108 bolesnika (15 žena i 93 muškarca) od parapneumoničnog empijema pleure tokom 30 meseci na Klinici za grudnu hirurgiju u Sremskoj Kamenici. Kod 50 pacijenata su verifikovana teška sistemska oboljenja, 58 pacijenata je bez klinički signifikantnog pridruženog oboljenja. Ukupni mortalitet je 11,1%, za grupu sa pridruženim oboljenjima 20%, za pacijente bez drugih oboljenja 3,4% (visoko značajna razlika). Kod pacijenata ispod 65 godina mortalitet je 4,5%, iznad 65 godina 42% (visoko značajna razlika). Prisustvo pridruženih bolesti i dob iznad 65 godina izraziti su faktori rizika za letalan ishod izazvan empijemom pleure. Rana hospitalizacija kod pojave znakova infekcije i lokalnog nalaza na plućima, redovne radiološke kontrole tokom terapije i rana torakocenteza predstavljaju glavne mere za smanjenje mortaliteta od parapneumoničnog empijema pleure.

Ključne reči: empijem pleure, parapneumonični izliv, drenaža, instilacija fibrinolitika, dekortikacija

SUMMARY

A pleural effusion has been registered in 40% of the patients with pneumonia. In spite of the administered antibiotic therapy 15% of these effusions are affected by a secondary contamination progressing into a thoracic empyema. There is a high mortality rate of 20% due to pleural infections. The number of patients at the high risk of a lethal outcome has been increasing due to the fact the population is generally getting older and there is a constant increase in the number of immunocompromised patients. The optimal treatment of empyema includes antibiotics, draining of the pleura and reexpansion of the lung parenchyma. The series of 108 patients (15 females and 93 males) treated for parapneumonic pleural empyema at the Chest Surgery Centre in Sremska Kamenica within a 30-month period has been retrospectively reviewed. Fifty of these patients had a verified serious systemic disease while 58 patients lacked the clinical symptoms of any significant concomitant disease. The total mortality is 11.1%. The group with concomitant diseases has the mortality of 20%, while it is 3.4% for the group with no coexisting diseases (a highly significant difference). The patients younger than 65 years of age have the mortality rate of 4.5%, elevating to 42% (a highly significant difference) in patients over the age of 65. The presence of a concomitant disease and the old age (over 65 yrs) represent prominent risk factors for a lethal outcome of pleural empyema. An urgent, early hospitalization as soon as the infection symptoms develop supported by a local finding on the lungs, regular radiologic monitoring in the course of the

therapy and early thoracocentesis are the crucial measures to decrease mortality from parapneumonic thoracic empyema.

Key words: *thoracic empyema, parapneumonic effusion, draining, fibrinolytic instillation, decortication*

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 145-150

Ass. mr sci. med. Aleksandar Milovančev, Klinika za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Empijem pleure je nakupina gnoja u pleuralnom prostoru, a kao oboljenje poznato je više od dva milenijuma. Etiološki, radi se o komplikaciji pneumonije, traume grudnog koša i hirurških zahvata u grudnom košu, abdomenu ili vratu. Ruptura jednjaka, cistična fibroza, strana tela u bronhijalnom stablu i propagacija infekcije iz grudnog zida retki su uzroci nastanka empijema pleure.

Izliv u pleuralnom prostoru je česta pojava tokom bakterijskih pneumonija. Procena je da se u 40% slučajeva javlja izliv, koji je najčešće sterilan i resorbuje se bez sekvela, ukoliko se primeni adekvatna antibiotska terapija (1). U nekim slučajevima, zavisno od virulencije uzročnika, imunološkog statusa bolesnika i vremena započinjanja terapije, izliv progredira u empijem pleure.

Parapneumonični empijem pleure se definiše kao prisustvo jasno gnojnog sadržaja u pleuri, uz pozitivan nalaz bakterija u izlivu, broj neutrofilnih granulocita je viši od $15000/\text{mm}^3$, pH vrednost izliva je ispod 7,0 ili vrednost LDH u izlivu više od 1000 IU/L.

Faze u razvoju bolesti su eksudativna, fibrinopurulentna i faza organizacije. Prelazak fibrinopurulentne faze u fazu organizacije odigrava se najčešće tokom 2. i 3. nedelje bolesti, a tokom 4-6. nedelje bolesti proliferacija fibroblasta potpuno septira pleuralni prostor. Nalaz lokulacije tečnih kolekcija u pleuri ne znači *per se* da se radi o trećoj fazi empijema pleure, s obzirom na to da se septiranje izliva dešava inicijalno zbog stvaranja nežnih fibrinskih septi, koje organizacijom postaju prave fibrozne adhezije.

Optimalni tretman empijema pleure zahteva kontrolu infekcije, evakuaciju gnoja i reekspanziju plućnog parenhima. U ranim fazama infekcije evakuaciju izliva moguće je izvesti ponovljenim torakocentezama, ali rana drenaža toraksa dovodi do bržeg oporavka i smanjuje stopu morbiditeta i mortaliteta. U fibrinopurulentnoj fazi evakuacija gnoja i reekspanzija plućnog parenhima postiže se drenažom grudnog koša, sa ili bez radiološke kontrole tokom izvođenja intervencije. Nalaz

lokulacije empijema zahteva multiple drenaže tečnih nakupina, enzimski debridman instilacijom fibrinolitika, VATS debridman pleure sa pozicioniranjem drenova pod vizuelnom kontrolom ili izvođenje rane dekortikacije pluća (2). Dekortikacija pluća, u fazi organizacije, predstavlja optimalan tretman, a terapijske alternative su transpozicija skeletnih mišića i fenestracija toraksa.

Empijem pleure češće se javlja i veoma je teška bolest kod starih i imunokompromitovanih bolesnika (2). Agresivne hirurške procedure kod ovih bolesnika imaju visok rizik (3). Ova studija je sprovedena sa ciljem da se objektivno proceni uticaj pridruženih bolesti i dobi bolesnika na ishod parapneumoničnog empijema pleure i izvedu zaključci o mogućim merama za unapređenje dijagnostičkog i terapijskog postupka.

MATERIJAL I METODE

U periodu 01.01.1998.-30.06.2000. na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici lečeno je 108 bolesnika sa parapneumoničnim empijemom pleure. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su klinički, radiološki i biohemijski nalazi odgovarajući za empijem pleure, uz nalaz gnoja u pleuri tokom torakocenteze. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su patohistološki nalaz karcinoma bronha i tuberkuloze pluća u materijalu dobijenom bronhoskopijom, transtorakalnom punkcijom, biopsijom tokom hirurške procedure ili obdukcijom nalazom, podaci o drugom diseminovanom malignom procesu, posttraumatska ili postoperativna etiologija.

Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su demografski podaci o pacijentima, podaci o dužini lečenja pre prijema na Kliniku za grudnu hirurgiju (ambulantno i u drugim bolničkim ustanovama), egzaktni podaci o pridruženim bolestima, kao i podaci tokom lečenja u našoj ustanovi. Registrovan je broj drenaža po bolesniku, operacije, dužina hospitalizacije, bolnički mortalitet i nalaz na otpustu.

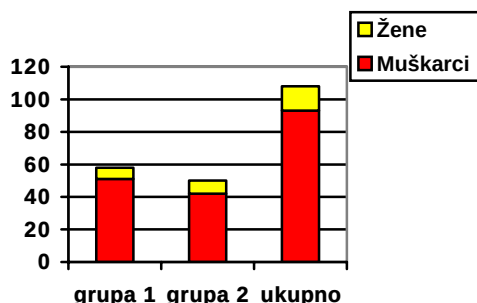
Pacijenti su podeljeni u dve grupe ispitanika. Prvu grupu (58) sačinjavali su pacijenti bez klinički verifikovanih teških sistemskih bolesti.

Drugu grupu (50) sačinjavali su pacijenti sa pridruženim oboljenjima: diabetes mellitusom, hroničnom srčanom insuficijencijom III i IV stadijuma po NYHA klasifikaciji, srčanom aritmijom koja zahteva permanentnu medikaciju ili plasman pejsmejкера, teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, steroid zavisnom bronhijalnom astmom, mentalnom retardacijom teškog stepena, psihozom na permanentnoj medikaciji neurolepticima, alkoholizmom prema podacima nadležnih neuropsihijatrijskih službi, cirozom jetre, anemijom sa vrednostima Hgb ispod 80 g/L, sistemskim autoimunim bolestima na kortikosteroidnoj terapiji, hroničnom bubrežnom insuficijencijom II-IV stadijuma, teškom parezom i plegijom nakon CVI i krvarećom peptičnom ulceracijom digestivnog trakta tokom hospitalizacije.

Podaci su obrađeni primenom relevantnih statističkih metoda za parametrijska i neparametrijska izračunavanja, uz upotrebu komercijalnog softvera (programski modul Analysis ToolPack paketa Microsoft Office). Za adekvatan nivo poverenja smatrana je vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

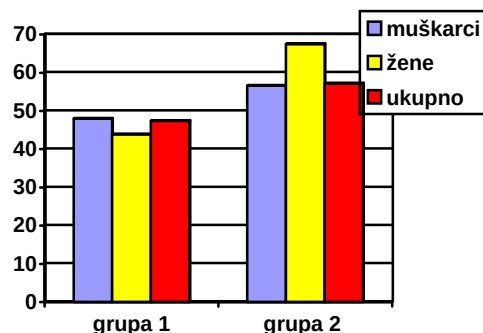
U periodu 01.01.1998.-30.06.2000. na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti lečeno je 108 pacijenata (93 muškarca i 15 žena) sa dijagnozom parapneumoničnog empijema pleure. Bez teških pridruženih bolesti lečeno je 58 pacijenata (51 muškarac i 7 žena) - grupa 1, a sa verifikovanim teškim pridruženim bolestima 50 pacijenata (42 muškarca i 8 žena). Polna struktura bolesnika prikazana je na grafikonu 1. T-testom nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji po polu ($p > 0,05$).



Grafikon 1

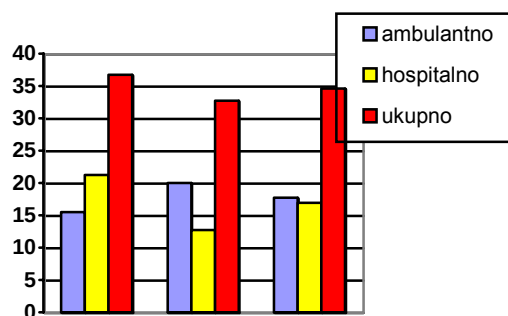
Starost bolesnika u grupi 2: 57,2 godine ($SD=12,16$; minimalna vrednost 25, maksimalno

80) bila je T-testom statistički značajno viša ($p < 0,05$) u odnosu na grupu 1: 47,4 ($SD=11,92$; minimalno 19, maksimalno 70), pri čemu su žene bile starije u grupi 2, ali je statistička značajnost niska, dok u grupi 1 nema statistički značajne razlike u starosti između muškaraca i žena. Podaci o starosti bolesnika prikazani su na grafikonu 2.



Grafikon 2

Lečenje pre prijema na Kliniku za grudnu hirurgiju iznosilo je u proseku 34,6 dana ($SD=21,8$) i to za I grupu: 36,7 ($SD=29,89$), a za II grupu: 32,7 dana ($SD=21,80$). T-testom nema statistički značajne razlike u dužini lečenja pre prijema na našu kliniku između dve grupe ispitanika ($p > 0,05$). Takođe, nije nađena značajna razlika između dve grupe u strukturi prethodnog lečenja. Dužina lečenja sa separatnim podacima za ambulantno i hospitalno lečenje pre prijema na Kliniku prikazani su na grafikonu 3.



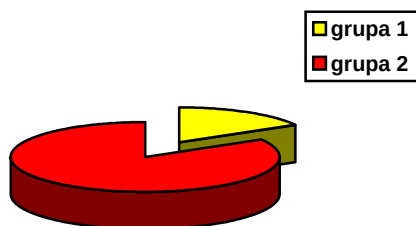
Grafikon 3

Broj drenova po pacijentu je iznosio 1,29 u grupi 1 i 1,18 u grupi 2, prosečno 1,24 ($p > 0,05$), dok je u grupi 1 dodatno operisano 12 pacijenata (15 operacija), a u grupi 2 svega 3 pacijenta (3 operacije). Statistički razlika postoji, ali nije značajna ($0,10 > p > 0,05$). Dodatne operacije prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1.

	I grupa	II grupa
Dekortikacija pluća	9	2
Video-asistirana torakoskopija	4	
Dekortikacija+lobektomija		1
Pneumonektomija	1	
Fenestracija	1	

Mortalitet u grupi bolesnika bez teških pridruženih bolesti (I grupa) iznosio je 3,4% (2 slučaja) dok je u grupi bolesnika sa teškim pridruženim bolestima (II grupa) iznosio 20% (10 slučajeva). Ova je razlika statistički visoko značajna ($p = 0,01$), dok po polovima nema značajnih odstupanja. Kod pacijenata iznad 65 godina mortalitet je 42%, dok je ispod ove granice 4,5%, razlika je statistički visoko značajna. Zastupljenost bolesnika iz obe grupe prema mortalitetu prikazana je na grafikonu 4.



Grafikon 4

DISKUSIJA

Zahvatanje pleure u sklopu pneumonije uključuje prosti i komplikovani parapneumonični izliv i empijem pleure. Light (1) definiše komplikovane parapneumonične izlive kao one koji ne zadovoljavaju kriterijume za empijem, ali postoji velika verovatnoća da će se razviti pravi empijem pleure. Ukoliko je specifična težina izliva veća od 1018 g/L, broj neutrofila veći od 500/mm³, koncentracija proteina veća od 2,5 g/dL, pH vrednost izliva niža od 7,2 ili aktivnost LDH više od 1000 IU/L, indikovana je drenaža pleuralnog prostora. Ovakav pristup skraćuje lečenje, umanjuje troškove i sekvele razvijene bolesti, što je dokazano u kontrolisanim kliničkim uslovima.

Uprkos antibiotskoj terapiji, 15% svih parapneumoničnih izliva postaje sekundarno kontaminirano. U Velikoj Britaniji mortalitet izazvan infekcijama pleure iznosi 20% (4,5). Kada se razvije infekcija pleure, osnovni zahtev je da se obezbedi efikasna drenaža pleuralnih nakupina.

Duži niz godina zatvorena drenaža toraksa ili perkutana torakotomija osnovna je terapijska opcija za empijem koji nije lokuliran. Kao modalitet drenaže izvodi se i plasiranje katetera pod radiološkom kontrolom (*image directed catheter placement*), ali ovaj vid drenaže zbog malog lumena katetera ne omogućuje adekvatnu evakuaciju gnoja i debrisa iz pleure. Radiološki vođeno plasiranje katetera od strane radiologa ima visoku stopu neuspeha, koja se kreće i do 45% (2).

Kod lokuliranja empijema pozitivne efekte moguće je postići upotrebom fibrinolitika (streptokinaze i urokinaze) kao "enzimskog debridmana pleure" (3,4,6). Video-asistiranom torakoskopijom (VATS) može se empijem pleure uspešno lečiti tokom fibrinopurulentne faze i to lizom adhezija, otvaranjem lokulacija i dobrim pozicioniranjem drena pod vizuelnom kontrolom. U slučaju nalaza organizovanog korteksa po plućima i nemogućnosti reekspanzije parenhima procedura se može nastaviti otvorenim dekortikacijom (7,8).

U zemljama gde cena lečenja zavisi prvenstveno od dužine hospitalizacije, daje se prednost vrlo agresivnom pristupu sa ranom otvorenim dekortikacijom pluća, čime se skraćuje lečenje i doprinosi smanjenju troškova. Morbiditet i mortalitet rane dekortikacije je nizak, a oporavak kod većine pacijenata brz i potpun (2,9,10).

U našoj seriji od 108 slučajeva, odnos pacijenata sa teškim pridruženim bolestima i bez njih izrazito je nepovoljan (50:58) u odnosu prema podacima drugih autora (11,12), dok je starosna struktura obolelih slična. Ovo objašnjavamo činjenicom da zbog opšte ekonomske situacije u našoj zemlji, veliki broj hroničnih bolesnika nije u mogućnosti da se adekvatno leči od osnovne bolesti. Ovi bolesnici imaju izrazito lošu prognozu empijema pleure i mortalitet se kreće i do 44%, nasuprot mortalitetu do 7% kod bolesnika bez pridruženih bolesti (11).

Broj drenova po pacijentu ne razlikuje se značajno u dve grupe ispitanika. Protokol praćenja bolesnika podrazumeva ranu kontrolnu radiografiju nakon inicijalne drenaže i u slučaju postojanja odvojenih kolekcija ciljane redrenaže. Troakar tehnika, koja se u našoj ustanovi koristi za drenažu grudnog koša, omogućuje ciljanu i veoma preciznu drenažu odvojenih kolekcija iz svih smerova, izuzev kolekcija prema medijastinumu. Takođe, tokom uvođenja drena kroz vodič nakon vađenja troakara, moguće je nežnom manipulacijom drenom načiniti parcijalnu "zatvorenu adheziolizu", što drugim drenažnim tehnikama nije moguće. Ova manipulacija može kod fibrinopurulentnog empijema pleure otvoriti fibrinske septe i omogućiti evakuaciju gnoja.

Upravo ovom razlikom i ranim redrenažama objašnjavamo nisku stopu dekortikacija prema ukupnom broju bolesnika u odnosu prema podacima koje navode drugi autori.

Kod lokuliranog empijema pleure upotreba fibrinolitika nalazi svoje opravdanje zbog niske invazivnosti i zadovoljavajućih rezultata, ukoliko se primeni u početnoj fazi bolesti. Fibrinolitički nisu supstitucija za neblagovremenu ili lošu drenažu i ključ za uspeh ove terapije je pravilno postavljanje indikacije u odnosu na vreme i fazu bolesti. Fibrinolitike nismo koristili isključivo zbog nedostupnosti u našoj ustanovi, iako uočavamo indikaciju i njihovo potencijalno mesto u terapiji.

Video-asistiranu torakoskopiju upotreobili smo kod 4 bolesnika sa fibrinopurulentnim empijemom pleure. Kod jednog bolesnika nakon VATS adhezioleze i drenaže grudnog koša razvila se flegmona torakalnog zida, koja je rešena lokalnim incizijama i antibioticima. Zbog perzistiranja empijema urađena je otvorena dekortikacija, ali je pacijent postoperativno egzistirao od progresivne sepse. Bakteriološki uzročnik bila je *Escherichia coli*. Kod drugog pacijenta tokom procedure viđeni su znaci odmakle gangrenozne pneumonije čitavog levog pluća, te smo od operacije odustali zbog lošeg opšteg stanja. Nakon stabilizacije vitalnih funkcija, pacijentu je načinjena pneumonektomija, a zbog perzistiranja empijema u sledećem operativnom aktu i fenestracija toraksa, što je doprinelo izvanrednom oporavku. Kod preostala dva pacijenta postoperativni oporavak bio je brz i kompletan. Iako navedeni rezultati nisu uporedivi sa podacima drugih autora zbog malog broja slučajeva, smatramo da VATS ima svoje mesto u rešavanju lokuliranog empijema pleure tokom fibrinopurulentne faze bolesti i faze rane organizacije.

Dekortikaciju smo izveli kod 11 bolesnika, što je mali broj u odnosu na komparativne serije (2,9,11). Deo objašnjenja je dat u razmatranju o tehnici drenaže. Za razliku od autora koje citiramo, kod nas analiza troškova ima potpuno drugi smer. Cena lečenja manje zavisi od dužine hospitalizacije, a više od potrošnog medicinskog i hirurškog materijala, tako da operaciju ne indikujemo ukoliko postoji realna verovatnoća da empijem bude rešen redrenažama i prolongiranom sukcijom na dren, uz opšte mere. Dalje, dekortikacija bez dostupnih ciljanih antibiotika je rizična operacija. I najzad, činjenica da je dekortikacija u našoj seriji izvođena 17. dana hospitalizacije govori i o našoj inertnosti. Mortalitet nakon dekortikacija iznosio je 9%, jedan navedeni slučaj, što je u skladu sa rezultatima nekih autora (11,12), a više u odnosu na druge (9,10). Međutim, u serijama gde je mortalitet

manji, rađene su rane dekortikacije i u slučajevima koje mi nismo operisali i gde je hirurško-tehnički zahtev značajno manji, a sama patologija lakša.

Dva pacijenta su otpušteni sa permanentnim drenom na kesi, bez definitivnog rešenja. Kod jednog pacijenta je zbog teške mentalne retardacije i nemogućnosti minimalne saradnje kontraindikovana dekortikacija. U drugom slučaju radilo se o teškoj kardiomiopatiji sa ventrikularnom tahikardijom, što je operativno lečenje činilo rizičnim.

Ukupni mortalitet serije od 11,1% potpuno je u skladu sa rezultatima drugih autora, čak i pored izrazito visokog udela pacijenata iz druge grupe. Glavnina mortaliteta, 10 od 12 slučajeva, pripada pacijentima sa teškim pridruženim bolestima ili 20% u grupi. Mortalitet u prvoj grupi iznosi 3,4% i proizilazi prvenstveno iz visoke virulencije uzročnika (oba pacijenta imali su kao uzročnike Gram-negativne enterobakterije). Mišljenja smo da bi mortalitet bio manji da su bolesnici adekvatno tretirani od osnovnih bolesti i da je vreme od prvog javljanja lekaru do prikaza grudnom hirurgu kraće.

Kada se mortalitet razmatra po starosnim grupama, dobijamo podatak da je kod bolesnika iznad 65 godina mortalitet 42%, dok je kod bolesnika ispod 65 godina 4,5%. Ovaj nalaz je potpuno u skladu sa nalazima drugih autora. Iz navedenog proizilazi da je odmakla životna dob najvažniji faktor rizika za letalan ishod.

Ukupna dužina hospitalizacije se ne razlikuje u obe grupe ispitanika. Iako je u prvoj grupi načinjeno više operativnih intervencija, lakši i brži oporavak ovih bolesnika je kompenzovao vreme potrebno za postoperativni tok. U odnosu na podatke stranih autora, trajanje hospitalizacije značajno je duže, a razlozi za to su obrazloženi.

ZAKLJUČAK

Parapneumonični empijem pleure predstavlja terapijski problem kod pacijenata sa teškim pridruženim oboljenjima i kod pacijenata iznad 65 godina života. Mortalitet od 20% kod pacijenata sa pridruženim oboljenjima i čak 42% kod pacijenata starijih od 65 godina, ukazuje na potrebu rane hospitalizacije ovih bolesnika kod pojave sistemskih znakova infekcije i lokalnog nalaza na plućima. Redovna radiološka kontrola svih bolesnika obolelih od pneumonije, a naročito rizičnih grupa i rana dijagnostička torakocenteza predstavljaju osnovne mere za smanjenje morbiditeta i mortaliteta od empijema pleure.

LITERATURA

1. Light RW. Management of parapneumonic effusions. *Chest* 1991;100:892-3.
2. Thourani V, Brady K, Mansour K, Miller J, Lee R. Evaluation of treatment modalities for empyema: a cost effectiveness analysis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1121-7.
3. Robinson L, Moulton A, Fleming W, Alonso A, Galbraith T. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:803-14.
4. Davies R, Traill Z, Gleeson F. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52:416-21.
5. Ferguson A, Prescott R, Selkon J, Watson D, Swinburn C. Empyema subcommittee of the research committee of the British Thoracic Society. The clinical course and management of thoracic empyema. *Q J Med* 1996; 89:285-91.
6. Moulton J, Benkert R, Weisiger K, Chambers J. Treatment of complicated pleural fluid collections with image guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995; 108(5):1252-9.
7. Striffeler H, Gugger M, Im Hof V, Cerny A, Furrer M, Ris H. Video assisted thoracoscopic surgery for fibrinopurulent pleural empyema in 67 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(2):319-23.
8. Lawrence D, Ohri S, Moxon RE, Townsend E, Fountain S. Thoracoscopic debridement of empyema thoracis. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1448-50.
9. Renner H, Gabor S, Pinter H, Maier A, Friebr G, Smolle-Juettner F. Is aggressive surgery in pleural empyema justified? *Eur. J. Thorac. Cardiovasc Surg* 1998; 14:117-22.
10. Le Mense G, Strange C, Sahn S. Empyema thoracis. Therapeutic management and outcome. *Chest* 1995; 107(6):1532-7.
11. Mandal A, Thadepalli H, Mandal A, Chettipally U. Outcome of primary empyema thoracis: therapeutic and microbiological aspects. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1782-6.
12. Smith J, Mullerworth M, Westlake G, Tatoulis J. Empyema thoracis: 14-Year experience in a teaching center. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:39-42.



TRENDOVI MORTALITETA OD OPSTRUKTIVNIH BOLESTI PLUĆA U SRBIJI OD 1991. DO 1998. GODINE

MORTALITY TRENDS OF OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES IN SERBIA FROM 1991 TO 1998

Branislav Gvozdenović

Galenika a.d. Institut za istraživanje i razvoj, Batajnički drum bb 11080 Beograd - Zemun

SAŽETAK

U opstruktivne bolesti pluća spadaju bronhijalna astma i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), koja obuhvata hronični opstruktivni bronhitis (HOB) i emfizem pluća. Zajednička karakteristika ovih oboljenja je opstrukcija protoka vazduha kroz disajne puteve. Međutim, iako između njih postoje velike razlike, često se međusobno prepliću i predstavljaju diferencijalno-dijagnostički problem. Sve to u znatnoj meri utiče na rezultate praćenja trendova mortaliteta od ovih oboljenja. Analizirani su podaci Republičkog zavoda za statistiku o mortalitetu od bronhijalne astme (šifra 493 - J 45) i HOB (šifra 491 - J 41, 42, 44) u Srbiji u periodu od 1991. do 1998. godine. Najveće stope mortaliteta od HOB bile su 1991. i 1992. godine (1991 - apsolutni broj: 2612, stopa: 26,71/100.000; 1992 - 2314, 23,55/100.000), a od bronhijalne astme 1992. godine (740, 7,53/100.000). Mortalitet od oba oboljenja bio je najniži 1994. godine, kada je došlo do naglog ekonomskog oporavka zemlje i dostupnosti terapijskih sredstava (HOB - 1458, 14,75/100.000; astma - 594, 6,01/100.000). Mortalitet od bronhijalne astme u 1998. godini bio je numerički najmanji (593, 5,96/100.000). Međutim, ovaj podatak ne obuhvata područje Kosova, te nije verodostojan. Stope mortaliteta od oba oboljenja bile su veće kod osoba muškog pola tokom svih posmatranih godina. Kretanje mortaliteta od opstruktivnih oboljenja pluća u Srbiji tokom posmatranog vremenskog perioda pokazalo je njegovu povezanost sa ekonomskom situacijom.

Ključne reči: bronhijalna astma, hronični opstruktivni bronhitis, emfizem pluća, hronična opstruktivna bolest pluća, mortalitet

SUMMARY

Obstructive pulmonary diseases are bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which comprise chronic obstructive bronchitis (COB) and pulmonary emphysema (PE). These diseases share one common characteristic – obstructed flow of air through the airways and, despite the major differences between them, they appear to be often overlapping, thus making differential diagnosis rather troublesome. All that influences the results of the mortality trends monitoring. The data on the mortality due to bronchial asthma (code 493 – J45) and COB (code 491 – J41, 42, 44) in Serbia in the period 1991-1998 were derived from publications of the State Bureau of Statistics. The COB mortality peaked in the years 1991 and 1992 (N – 2612, rate: 26.71/100,000; N – 2314, rate: 23.55/100,000, respectively), with the bronchial asthma mortality reaching its peak in 1992 (N – 740, rate: 7.53/100,000). The mortality rates for both diseases were at the lowest in 1994, coinciding with the cancellation of the economic sanctions, abrupt economic recovery of the country and increased availability of therapeutic means (COB – 1458, rate: 14.75/100,000; asthma – 594, rate: 6.01/100,000). The mortality due to bronchial asthma was numerically at its lowest in 1998 (N – 593, rate:

5.96/100,000), but cannot be considered credible, as no data on the Kosovo region for the year were included. Mortality rates for both diseases were higher in men than in women throughout the period analyzed. The 8-year observation period confirmed a rather close association between the obstructive pulmonary disease mortality trend and economic development in the country.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis, pulmonary emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, mortality

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 151-156

* Mr sc. med. dr Branislav Gvozdenović, Galenika a.d. Institut za istraživanje i razvoj, 11080 Beograd-Zemun

UVOD

Pouzdanе informacije o uzrocima smrti i stopama mortaliteta veoma su važne za razvoj i planiranje nacionalne i međunarodne zdravstvene politike radi efikasnije prevencije i kontrole različitih oboljenja ili stanja.

U opstruktivne bolesti pluća spadaju bronhijalna astma i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), koja obuhvata hronični opstruktivni bronhitis (HOB) i emfizem pluća. Ova oboljenja imaju zajedničku karakteristiku - opstrukciju protoka vazduha kroz disajne puteve, međutim, iako između njih postoje velike razlike, često se međusobno prepliću i predstavljaju diferencijalno-dijagnostički problem. Sve to u velikoj meri utiče na rezultate praćenja trendova mortaliteta od ovih oboljenja.

Aktuelna definicija bronhijalne astme, predložena od grupe eksperata (1,2), obuhvata patološka, klinička i fiziološka obeležja oboljenja:

"Astma je hronična inflamacija disajnih puteva, u kojoj značajnu ulogu igraju mnoge ćelije, uključujući mastocite, eozinofile i T-limfocite.

U osetljivih osoba ova inflamacija izaziva ponavljane epizode zviždanja, gušenja, teskobe u grudima i kašlja, posebno noću i/ili rano ujutru. Navedeni simptomi u vezi su s rasprostranjenom i promenljivom, spontano ili pod dejstvom lekova, bar delimično reverzibilnom opstrukcijom protoku vazduha kroz disajne puteve.

Inflamacija izaziva i povećanu reaktivnost disajnih puteva na različite stimulanse. "

Sa druge strane, "emfizem pluća je destruktivno trajno uvećanje alveolnih prostora, distalno od terminalnih bronhiola, bez jasnih znakova fibroze", dok je hronični bronhitis "hronična ili rekurentna bronhna sekrecija, dovoljna da prouzrokuje iskašljavanje najveći broj dana u toku tri meseca, najmanje dve uzastopne godine, koja ne potiče od drugih plućnih ili srčanih oboljenja". Pojam HOBP je nastao usled sličnosti, čestog preklapanja i nemogućnosti zaživotnog razlikovanja HOB i emfizema pluća. Predstavlja "oboljenje koje se odlikuje smanjenjem maksimalnog ekspiracijskog

protoka i usporenim forsiranim pražnjenjem pluća, koji se ne menjaju bitno tokom više meseci. Smanjenje protoka uglavnom progredira sporo i ireverzibilno, a nastaje zbog oboljenja disajnih puteva i emfizema" (3).

Stope morbiditeta i mortaliteta od bronhijalne astme (od koje boluje oko 5 do 10 % stanovništva) su u porastu, uprkos boljem razumevanju patofiziologije bolesti i velikim dostignućima u farmakološkom lečenju. Takođe je i mortalitet od HOBP u porastu, međutim, postoje velike razlike u različitim krajevima sveta.

TRENDOVI MORTALITETA

Postoje veliki problemi kada se prikazuje i između različitih sredina i populacija upoređuje mortalitet od opstruktivnih bolesti pluća zbog neusaglašenosti i čestih promena šifara pod kojim se prijavljuju smrtni ishodi. Naime, postojale su česte revizije "Međunarodne klasifikacije bolesti" (MKB), koja ima za cilj da omogući sistematsko praćenje, poređenje, tumačenje i analizu prikupljenih podataka o obolevanju i smrtnosti za različite periode unutar zemlje i zemlje sa drugim državama ili regionima (4). Te stalne promene su u različitim sredinama različito prihvatane. Tako je do 1968. godine bila na snazi sedma, do 1979. osma, do 1993. deveta, a od tada je još uvek aktuelna deseta revizija MKB i obavezna je za sve članice Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (tabela 1).

U Jugoslaviji se MKB primenjuje od 1959. godine (šesta revizija), dok se aktuelna - deseta revizija primenjuje od 1997. godine.

Podaci od strane SZO pokazuju da je u periodu između 1950. i 1967. godine u velikom broju zemalja postojalo značajno povećanje mortaliteta od kategorije "hronični i nekvalifikovani bronhitis" (5, 6). Moguće objašnjenje za porast ovog trenda je i bolja dijagnostika tokom ovog perioda. Nažalost, u ovom periodu nema publikovanih podataka o mortalitetu od emfizema pluća. Feinleib je sa saradnicima pokazao da je u Sjedinjenim Američkim Državama u periodu od 1950. do 1985. godine došlo do četvorostrukog povećanja

sveukupnog mortaliteta od HOBP (7). U poređenju sa ostalim oboljenjima respiratornog sistema, ovaj trend porasta mortaliteta bio je sličan trendu karcinoma poreklom iz respiratornog sistema, ali potpuno drugačiji u odnosu na plućnu tuberkulozu ili pneumonije i influencu, koji su doveli do sve manjeg mortaliteta.

U osoba muškog pola. Osim toga, pokazana je velika varijacija stopa mortaliteta od HOBP između različitih zemalja (čak četvorostuka). Tako je npr. broj smrtnih slučajeva kod osoba muškog pola od 65 do 74 godine bio preko 400 na 100.000 u Rumuniji, a manji od 100 na 100.000 muškaraca u Japanu.

Analizirajući učestalost 107 različitih uzroka

Tabela 1. Međunarodna klasifikacija bolesti (osma, deveta i deseta revizija) - prikaz šifara opstruktivnih bolesti pluća od 1968. godine do danas

OSMA REVIZIJA 1968 - 1978		
490		Bronhitis nekvalifikovani
491		Hronični bronhitis
492		Emfizem
493		Astma
519.3		Hronične opstruktivne plućne bolesti bez pominjanja astme, bronhitisa ili emfizema (specijalni kod u Kanadi i SAD)
DEVETA REVIZIJA 1979 - 1997		
490		Bronhitis, nespecifikovan kao akutni ili hronični
491		Hronični bronhitis
492		Emfizem
493		Astma
494		Bronhiektazije
495		Ekstrinzični alergijski alveolitis
496		Hronična opstrukcija disajnih puteva, nekvalifikovana bilo gde drugačije
DESETA REVIZIJA 1997 -		
J 40		Bronhitis, nespecifikovan
J 41		Obični i mukopurulentni hronični bronhitis
J 42		Hronični bronhitis, nespecifikovan
J 43		Emfizem pluća
J 44		Druga hronična opstruktivna bolest pluća
J 45		Bronhijalna astma
J 46		Astmatični status
J 47		Bronhiektazije

* Od 1968. godine SZO jedino prikazuje mortalitet za kombinovanu grupu "bronhitis, emfizem i astma", šifre 490-493

Prikazivanje stopa mortaliteta od HOBP zasniva se na kliničkim dijagnozama, koje nisu precizno standardizovane (8). Od 1968. godine SZO jedino prikazuje mortalitet za kombinovanu grupu "bronhitis, emfizem i astma" (šifre 490 - 493), dok su jedino Sjedinjene Američke Države i Kanada koristile u prikazivanju mortaliteta šifru 519.3 (hronične opstruktivne plućne bolesti bez pominjanja astme, bronhitisa ili emfizema). Ovo je dovelo do nepreciznosti u poređenju stopa mortaliteta među različitim populacijama.

Thom je, analizirajući stope mortaliteta u 31 državi od "HOBP i pridruženih stanja" (šifre 490 - 496 prema devetoj reviziji MKB), pokazao da je u 1984. godini HOBP bio četvrti, peti ili šesti uzrok prerane smrti (koja se javlja između 35. i 74. godine života) u 24 zemlje (9). U skoro svim zemljama stope mortaliteta od HOBP bile su veće

smrtnih ishoda u osam različitih regiona širom sveta, Murray i Lopez su dobili podatak da je ukupno uzevši u 1990. godini HOBP bio šesti uzrok smrtnosti populacije, sa zastupljenošću od 4,38% (10). Prema učestalosti pre HOBP bili su: ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna oboljenja, infekcije donjih disajnih puteva, bolesti praćene prolivima i perinatalna oboljenja. Međutim, isti autori su, napravivši regresioni model za stope mortaliteta na osnovu podataka o mortalitetu iz 47 zemalja u periodu od 1950. do 1990. godine, prikazali projekcije mortaliteta od različitih oboljenja za 2020. godinu (11). Na osnovu ove - naučno zasnovane metodologije, predviđa se da će za dvadeset godina HOBP biti treći po učestalosti uzrok smrtnosti u čitavoj populaciji (odmah iza ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnih oboljenja).

Cilj ovog rada je da se prikažu i analiziraju stope i trendovi mortaliteta od bronhijalne astme i HOB u Srbiji u prethodnom periodu - od 1991. do 1998. godine.

METOD

Analizirani su podaci Republičkog zavoda za statistiku o mortalitetu od bronhijalne astme (šifra 493 - J 45) i HOB (šifra 491 - J 41, 42, 44) u Srbiji u periodu od 1991. do 1998. godine. Zavod prikazuje podatke o mortalitetu kao godišnji broj smrtnih ishoda prema uzrocima, tj. dijagnozama i šiframa iz MKB. Podaci se odnose na Srbiju u užem smislu (bez pokrajina), a razvrstani su prema polu i petogodišnjim starosnim grupama. Godišnje stope mortaliteta se izračunavaju u odnosu na broj stanovnika, koji je dobijen popisom stanovništva (poslednji iz 1991. godine) i godišnjom procenom njihovog broja, a prikazuju se brojem smrtnih slučajeva na 100.000 stanovnika.

REZULTATI

U tabeli 2 prikazane su stope mortaliteta od bronhijalne astme u Srbiji od 1991. do 1998. godine. Deo ovih rezultata bio je prikazan u Barseloni 1998. godine na Svetskom mitingu posvećenom astmi (12). Najveća stopa mortaliteta od bronhijalne astme u posmatranom periodu bila je 1992. godine. Apsolutni broj umrlih osoba bio je 740 (439 muškaraca i 301 žena), a stopa mortaliteta 7,53/100.000 (9,01 za muškarce i 6,08 za žene). Sa druge strane, mortalitet je bio najniži 1994. godine, kada je došlo do naglog ekonomskog oporavka zemlje i dostupnosti terapijskih sredstava - apsolutni broj umrlih 594 (345 muškaraca i 249 žena), stopa mortaliteta 6,01/100.000 (7,40 za muškarce i 5,00 za žene). Mortalitet od bronhijalne astme u 1998. godini bio je numerički najmanji (apsolutni broj: 593, stopa: 5,96/100.000), međutim, ovaj podatak ne obuhvata područje Kosova i Metohije i nije verodostojan. Stope mortaliteta bile su veće u osoba muškog pola tokom svih posmatranih godina.

Tabela 2. Stope mortaliteta od bronhijalne astme u Srbiji od 1991. do 1998. godine*

Godina	Svi slučajevi (N/10 ⁵)	Muški pol (N/10 ⁵)	Ženski pol (N/10 ⁵)
1991	6,67	8,53	4,83
1992	7,53	9,01	6,08
1993	7,29	8,84	5,76
1994	6,01	7,40	5,00
1995	7,33	8,87	5,82
1996	7,32	8,65	6,02
1997	7,45	9,04	5,90
1998	5,96	7,50	4,44

* Analizom nije obuhvaćeno područje Kosova i Metohije za 1998. godinu

Stope mortaliteta od HOB su prikazane na tabeli 3.

Tabela 3. Stope mortaliteta od hroničnog opstruktivnog bronhitisa u Srbiji od 1991. do 1998. godine

Godina	Svi slučajevi (N/10 ⁵)	Muški pol (N/10 ⁵)	Ženski pol (N/10 ⁵)
1991	26,71	33,95	19,5
1992	23,55	30,27	16,94
1993	15,49	20,18	10,89
1994	14,75	19,79	9,79
1995	16,23	21,25	11,30
1996	16,60	22,53	10,76
1997	19,33	25,82	12,95
1998	19,83	26,41	13,37

Najveće stope mortaliteta od HOB bile su 1991. i 1992. godine. U 1991. godini apsolutni broj umrlih bio je 2612 (1647 muškaraca i 945 žena), a stopa mortaliteta 26,71/100.000 (33,95 za muškarce i 19,58 za žene); tokom 1992. godine umrlo je 2314 (1475 muškaraca i 839 žena), 23,55/100.000 (30,27 za muškarce i 16,94 za žene). Kao i kod bronhijalne astme, mortalitet je bio najniži 1994. godine - apsolutni broj bio je 1458 (970 muškaraca i 488 žena), a stopa mortaliteta 14,75/100.000 (19,79 za muškarce i 9,79 za žene). Međutim, sa daljim pogoršanjem ekonomske situacije, od 1995. godine trend mortaliteta od HOB pokazuje stalnu uzlaznu liniju. Stope mortaliteta bile su, kao i u slučaju bronhijalne astme, veće u osoba muškog pola tokom svih posmatranih godina. Ovi rezultati su nedavno bili diskutovani na Svetskom kongresu bolesti pluća i X godišnjem kongresu Evropskog respiratornog udruženja u Firenci 2000. godine (13).

Posebним izračunavanjem i analiziranjem specifičnih stopa mortaliteta od HOB za muškarce i žene u odnosu na godine starosti, tj. od 20 do 64 i iznad 65 godina, vidi se da je mortalitet veći kod osoba muškog pola u obe starosne grupe za čitav ispitivani period (tabela 4).

drugim zemljama. Tako je Naberan sa saradnicima pokazao da je u periodu između 1983. i 1993. godine u Barseloni stopa mortaliteta od bronhijalne astme bila 3,82 na 100.000 stanovnika (14). Stope mortaliteta bile su veće u osoba ženskog pola (4,33) u odnosu na muškarce (3,30), što je u suprotnosti sa stanjem u Srbiji. Ovi autori su

Tabela 4. Stope mortaliteta od hroničnog opstruktivnog bronhitisa u Srbiji od 1991. do 1998. godine u odnosu na starosnu dob*

Godina	Starost od 20 do 64 godine			Starost 65 i više godina		
	Svi slučajevi (N/10 ⁵)	Muški pol (N/10 ⁵)	Ženski pol (N/10 ⁵)	Svi slučajevi (N/10 ⁵)	Muški pol (N/10 ⁵)	Ženski pol (N/10 ⁵)
1991	10,19	14,32	6,08	205,65	296,59	139,00
1992	9,55	14,01	5,11	178,58	258,07	120,32
1993	6,62	9,26	4,00	116,10	172,85	74,52
1994	5,87	8,35	3,41	113,76	175,74	68,35
1995	6,13	9,01	3,27	127,30	188,50	82,45
1996	6,12	8,38	3,86	131,26	208,24	74,87
1997	/	/	/	/	/	/
1998	6,29	9,78	2,82	163,93	250,85	100,24

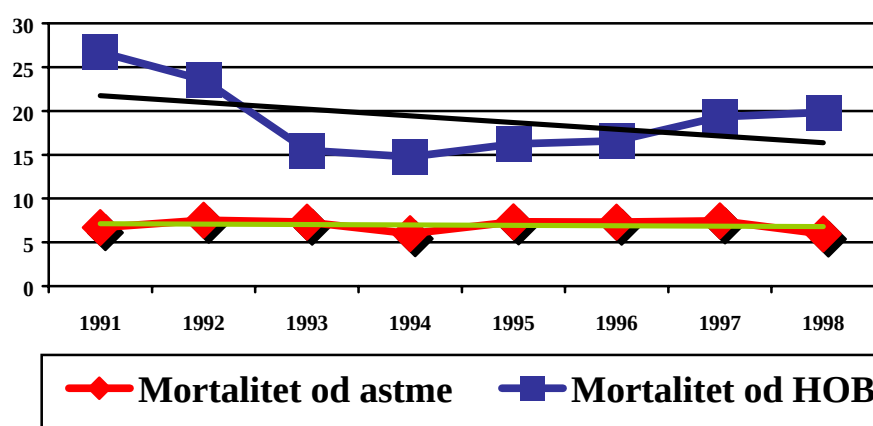
*Nedostaju podaci za 1997. godinu

Ovakva podela je arbitrarna jer je HOB bolest starijeg životnog doba, a za obolele od bronhijalne astme ne bi bila odgovarajuća zbog njenog javljanja u svim uzrastima, a posebno u ranoj mladosti.

Na grafikonu 1 su, radi lakšeg pregleda, zajedno prikazane stope mortaliteta od bronhijalne astme i HOB u periodu od 1991. do 1998. godine.

posebno naglasili činjenicu da je u starosnoj grupi od 5 do 34 godine mortalitet bio veći u Barseloni (0,1 - 0,6/100.000) nego u ostalim delovima Španije, kao i u odnosu na okolne zemlje.

U većini razvijenih zemalja HOB je jedan od najvećih uzroka smrti u odrasloj populaciji (8). Mortalitet od opstruktivnih bolesti pluća je tokom poslednjih decenija u velikom broju zemalja u



Grafikon 1. Mortalitet od astme i HOB u Srbiji

DISKUSIJA

Dobijene stope mortaliteta od bronhijalne astme u Srbiji u posmatranom periodu su, prema publikovanim podacima, nešto veće nego u nekim

stalnom porastu. Stope mortaliteta se povećavaju kod osoba muškog pola starijih od 75 godina i ženskog pola starijih od 55 godina, stagniraju kod muškaraca između 65 i 75, a pokazuju trend smanjenja kod muškaraca mlađih od 65 godina u Sjedinjenim Američkim Državama, Engleskoj,

Velsu, Škotskoj, Francuskoj, Zapadnoj Nemačkoj, Izraelu, Kanadi, Belgiji i Australiji (9). Trend smanjenja stopa mortaliteta kod mladih osoba, naročito kod muškaraca, verovatno je povezan sa ranijim i bržim smanjenjem broja mladih muškaraca koji puše cigarete u odnosu na osobe ženskog pola i starije muškarce.

Distribucija stopa mortaliteta od bronhijalne astme i HOB u Srbiji tokom posmatranog perioda u odnosu na pol, u saglasnosti je sa nalazima u ostalim krajevima sveta. Više od 95% smrtnih slučajeva od HOBP u Sjedinjenim Američkim Državama u 1985. godini bilo je kod osoba starijih od 55 godina, a jedino je mortalitet bio ravnomerno zastupljen među polovima u starosnoj grupi ispod ove granice (7). Verovatni razlog ove delimične nepodudarnosti sa našim podacima je što su posebno analizirane grupe umrlih osoba mladih ili starijih od 65 godina.

Međutim, potreban je veliki oprez u poređenju i tumačenju razlika statistika mortaliteta između različitih zemalja zbog česte neusaglašenosti šifara i kodova pri izdavanju sertifikata o smrtnim ishodima. Ilustrativan primer za to dali su, u ime radne grupe Evropske ekonomske zajednice, Kelson i Heller, koji su zapazili da su početkom osamdesetih godina u osam zemalja članica postojale velike razlike kako unutar pojedinih zemalja, tako i između različitih zemalja u mortalitetu od sedam različitih kategorija respiratornih oboljenja (15). Zbog toga je veoma važno da se u narednom periodu postigne što bolja standardizacija šifara i načina prijavljivanja smrtnih slučajeva u svim zemljama članicama SZO.

ZAKLJUČAK

U periodu od 1991. do 1998. godine ekonomske prilike u zemlji bile su veoma nestabilne. Bilo je nekoliko ratova i migracija stanovništva, kao i međunarodnih ekonomskih sankcija, što se sve u velikoj meri odražavalo na rad zdravstvene službe i na celokupno zdravstveno stanje stanovništva. Kretanje mortaliteta od opstruktivnih bolesti pluća u Srbiji - bronhijalne astme i hroničnog opstruktivnog bronhitisa tokom posmatranog vremenskog perioda pokazalo je njegovu direktnu povezanost sa ekonomskom situacijom.

LITERATURA

1. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health pub no 97-4051. Bethesda, MD, 1997.
2. Bošnjak-Petrović V, i sar. Jugoslovenska inicijativa za astmu: smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme. Beograd: Medicina moderna, 1998.
3. Bošnjak-Petrović V, i sar. Smernice za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivske bolesti pluća. Beograd: Medicina moderna, 1996.
4. Međunarodna klasifikacija bolesti: MKB-10, deseta revizija. Beograd: Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja: Savremena administracija, 1996.
5. World Health Organization. World Health Statistics Annual, 1950. Geneva: World Health Organization, 1953.
6. World Health Organization. World Health Statistics Annual, 1967. Geneva: World Health Organization, 1970.
7. Feinleib M, Rosenberg HM, Cillons JG, Delozier JE, Pokras J, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S9-18.
8. Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998;7:41-73.
9. Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S27-S34.
10. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
11. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 - 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-504.
12. Gvozdenović BS, Đurđević N. Bronchial asthma mortality in Serbia from 1991 to 1996. (Abstract P286) Abstracts from the World Asthma Meeting, Barcelona, December 9-13, 1998. *Eur Respir J* 1998; 12(29 Suppl):S36.
13. Gvozdenović BS, Đurđević N. Chronic bronchitis mortality in Serbia from 1991 to 1998. (Abstract P2800) Abstracts from the World Congress on Lung Health and the 10th European Respiratory Society (ERS) Annual Congress, Florence, August 30 - September 3, 2000. *Eur Respir J* 2000; 16 (31 Suppl):389S.
14. Naberan KX, Alberti J, Llauger MA, Molina J, Calvo E. Asthma mortality in the city of Barcelona 1983 - 1993. (Abstract P3226) Abstracts from the 9th European Respiratory Society (ERS) Annual Congress, Madrid, October 9 - 13, 1999. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl):S62.
15. Kelson MC, Heller RF, on behalf of the E.E.C. Working Party. The effect of death certification and coding practices on observed differences in respiratory disease mortality in 8 E.E.C. countries. *Rev Epidem Sante Publ* 1983;31:423-30.



SAVREMENI MULTIMODALNI PRISTUP LEČENJU SUPERIOR SULCUS TUMORA

MANAGEMENT OF SUPERIOR SULCUS TUMORS: A MODERN MULTIMODAL APPROACH

Dejan Đurić, Branislav Perin, Borislav Baroš, Miloš Koledin, Ištvan Klem,
Aleksandar Milovančev, Dejan Ilinčić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Godine 1924. Henry Pancoast je opisao neobičan i redak tip neoplazmatskog rasta u apikalnoj regiji pluća. Iako su mali i najčešće bez ekstratorakalnih metastaza, superior sulcus uzrokuje veliku smrtnost obolelih. Savremeni pristup lečenju superior sulcus tumora podrazumeva en bloc resekciju zida grudnog koša, uz lobektomiju obližnjih struktura, kombinovanu sa preoperativnom i/ili postoperativnom iradijacionom i/ili polihemio terapijom. Radioterapija se može primenjivati u obliku: visokih doza kurativne primarne radioterapije (30-45 Gy), preoperativne i postoperativne radioterapije, samo postoperativne radioterapije, intraoperativne brahiterapije kombinovane sa preoperativnom radioterapijom i operacijom. Kod niskodiferentovanih superior sulcus tumora najčešće se primenjuju dve serije polihemio i radioterapije. Kod visoko diferentovanih tumora najčešće se primenjuje preoperativno zračenje u dozama 30-45 Gy. Iako je smrtnost obolelih od superior sulcus tumora velika, ipak se kombinovanim radio-hirurškim pristupom postiže petogodišnje preživljavanje u stopi od 10-40%, tako da većina hirurških izveštaja daje prednost ovom pristupu. Uprkos malom broju kompletno resekiranih pacijenata, smatramo da je operativno lečenje superior sulcus tumora indikovano kako u cilju dužeg preživljavanja, tako i u cilju poboljšanja kvaliteta života pacijenata.

Ključne reči: karcinom bronha, superior sulcus tumor, operacija, radijacija, polihemioterapija

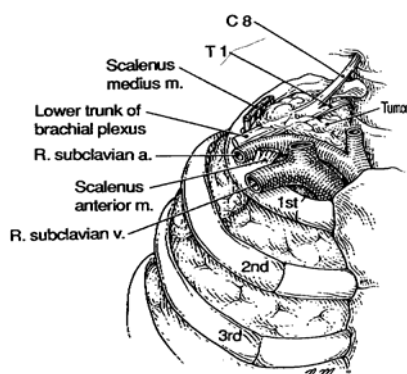
SUMMARY

It was in 1924 that Henry Pancoast reported an uncommon and rare tumor growth in the apical region of the lungs. Although they are rather tiny and usually produce no extrathoracic metastases, the major fatal feature of superior sulcus tumors is their high mortality. A modern approach to the management of superior sulcus tumors includes an en-bloc resection of the thoracic wall with lobectomy of the surrounding structures accompanied with preoperative and/or postoperative irradiation and/or chemotherapy. Irradiation may be applied as the high-dose curative primary irradiation (30-45 Gy), preoperative or postoperative radiotherapy, as postoperative irradiation only, or intraoperative brachytherapy combined with preoperative irradiation and the surgery. In poorly differentiated superior sulcus tumors the common treatment includes two courses of chemotherapy and irradiation. The management of well differentiated sulcus tumors usually includes preoperative high-dose irradiation (30-45 Gy). Although superior sulcus tumors are characterized by high mortality rates, the combined radiosurgical approach has resulted in achieving the five-year survival at the rate of 10-40%, so the majority of surgical reports favours this approach. In spite of a relatively small number of the patients submitted to a total resection of the tumor the surgical treatment of superior sulcus tumors is strongly recommended in order to achieve both a longer survival and better quality of life.

Key words: lung cancer, superior sulcus tumor, surgery, irradiation, chemo treatment

UVOD

Godine 1924. Henry Pancoast (1) je opisao neobičan i redak tip neoplazmatskog rasta u apikalnoj regiji pluća. Značajna odlika sindroma je karakterističan i konstantan bol u regiji inervacije osmog cervikalnog i prvog i drugog torakalnog spinalnog nerva, Hornerov sindrom (kontralateralna ptoza, mioza, enoftalmus, hemianhidroza), malo homogeno radiografsko zasenčenje u vrhu pluća i mala ili velika destrukcija rebara i/ili infiltracija pršljenova (2). Ovaj sindrom je poznat kao Pancoast-Tobias sindrom (3). Edwin Hare je 1838. g. prvi opisao četrdeset godina starog pacijenta sa apikalnim tumorom i identičnim sindromom (4). Dok drugi tipovi solidnih tumora mogu imitirati ovaj sindrom najčešći uzročnik je primarni bronhogeni karcinom (najčešće planocelularni 53%, adenokarcinom preko 23%, makrocelularni 22%, a veoma retko mikrocelularni i anaplastični karcinom 1-2%) i takav tumor se naziva: superior sulcus, Pancoast tumor, *thoracic inlet* tumor ili apikopulmonalni tumor, a zahvata vrh pluća i uzrokuje bol u periskapularnoj regiji ili u ruci (5), (slika 1).



Slika 1. Superior sulcus tumor lociran u gornjem delu kostovertebralnog ugla

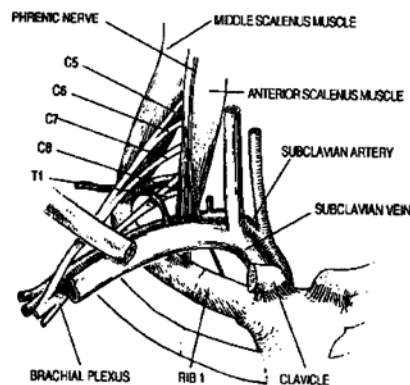
Prema studiji kojom je obuhvaćeno 345 pacijenata sa novootkrivenim karcinomom bronha kod 3,5% pacijenata otkriveno je postojanje apikalne mase (6).

Iako su manje veličine i najčešće bez ekstratorakalnih metastaza, bitna osobina *superior sulcus* je izazivanje velike smrtnosti obolelih. Dugo je ovaj vid tumora smatran inoperabilnim dok Chardack i MackCallum nisu uradili lobektomiju sa resekcijom zida grudnog koša, praćenu radijacionom terapijom, kojom je

postignuto petogodišnje preživljavanje nekih pacijenata, koji su bili podvrgnuti tom vidu lečenja (7). Shaw i Paulson 1955. g. uvode u lečenje ovih tumora preoperativnu radijaciju (30-45 Gy u četiri nedelje) primarnog tumora, medijastinuma i supraklavikularne regije (8). Ginsberg i sar. u svojoj studiji iz 1994. g. zaključuju da *en bloc* resekcija zida grudnog koša, uključujući lobektomiju obližnjih struktura, treba da bude standardni hirurški pristup *superior sulcus* tumorima, uz kombinaciju sa preoperativnom i/ili postoperativnom iradijacionom terapijom (9).

ANATOMIJA APEKSA GRUDNOG KOŠA

Da bi se pravilno pristupilo lečenju ove vrste tumora neophodno je detaljno poznavanje anatomije apeksa grudnog koša. Pripoji prednjeg, srednjeg i zadnjeg skalenskog mišića na prvom i drugom rebru dele ovo topografsko područje na tri dela (u anglosaksonskoj literaturi poznato kao *thoracic inlet*) (slika 2). U prednjem delu se nalazi platizma i musculus sternokleidomastiodeus, spoljašnja i unutrašnja jugularna vena, donji trbuh musculus omohioideusa, vena subklavija. Srednji deo sačinjavaju prednji skalenski mišić sa nervusom frenikusom koji prolazi njegovom prednjom stranom, arterija subklavija sa glavnim granama, izuzev zadnje skapularne arterije, trunkus brahiocefalikus i srednji skalenski mišić. Pozadi se nalazi zadnji skalenski mišić, koji je napred gotovo srasao sa srednjim skalenskim mišićem, uključujući spoljašnje grane pomoćnih spinalnih nerava, zadnju skapularnu arteriju, simpatički lanac, ganglion stelatum, tela kičmenih pršljenova i intervertebralni otvori.



Slika 2. Apeks grudnog koša

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Iako se radi o primarnom tumoru pluća, respiratorni simptomi su vrlo retki. *Superior sulcus* obično se manifestuju u vidu oštrog bola u prednjem zidu grudnog koša i ne prenosi se u gornje ekstremitete, a povezan je sa invazijom interkostalnog nerva ili nerava i/ili rebra ili rebra. Jedan od simptoma je i paraliza *n. frenicusa*, dok je sindrom *vene cavae superior* sporadičan. Strukture zadnjeg dela retko su zahvaćene. Tumori koji zahvataju srednji deo *thoracic inlet* mogu se manifestovati znacima i simptomima povezanim sa kompresijom ili infiltracijom srednjeg i donjeg stabla pleksusa brahialisa, a bol zrači u rame i gornje ekstremitete. Tumori u zadnjem delu *thoracic inlet* imaju često sve simptome Pancoast-Tobias sindroma. Obično se nalaze u kostovertebralnom žlebu i zahvataju korene T1, T2 nerava, zadnje delove arterije subklavije i vertebralne arterije, simpatički lanac, ganglion stelatum i prevertebralne mišiće. Mogu se proširiti duž T1, T2 nerva ka kičmenom kanalu kroz intervertebralni otvor.

Najučestaliji simptom je bol u ramenu koji se javlja kod 90% pacijenata, i često se meša sa artritisom ramenog zgloba. Tokom daljeg rasta tumor zahvata simpatički lanac i uzrokuje Hornerov sindrom u 62% pacijenata. Budući da ovi tumori obično zahvataju zid grudnog koša, najčešće se otkrivaju u T3 stadijumu. Takođe se često javlja destrukcija rebra (45% pacijenata) i invazija i/ili destrukcija kičmenih pršljenova (23% pacijenata) (5).

DIJAGNOSTIKA

Superior sulcus tumori veoma se teško prepoznaju u samom začetku bolesti i često se mešaju sa *thoracic outlet* sindromom, cervikalnom diskopatijom ili artritisom ramenog zgloba u ranoj fazi. Svaki pacijent sa znacima i simptomima koji pobuđuju sumnju na zahvatanje opisanih struktura, treba da bude podvrgnut detaljnom i pažljivom ispitivanju da bi se dijagnostikovao bronhogeni karcinom i izvršila procena operabilnosti. Obično se primeti mali okrugli tumor iza klavikule i prvog rebra na radiografskom snimku grudnog koša. Dijagnozu potvrđuju anamneza i fizički pregled, biohemijska ispitivanja, bronhoskopija, citologija sputuma, transtorakalna biopsija iglom i CT. Video-asistirana torakoskopija je indikovana radi dobijanja biopsijskog materijala kada ga druge metode ne mogu obezbediti i radi isključivanja prisustva pleuralnih metastaza. Ako postoje dokazi o uvećanju medijastinalnih limfnih čvorova na radiografskom snimku ili CT-u grudnog koša, obavezna je medijastinoskopija, budući da pacijenti sa N2 stadijumom bolesti nisu pogodni za

tumori u prednjem delu *thoracic inlet*

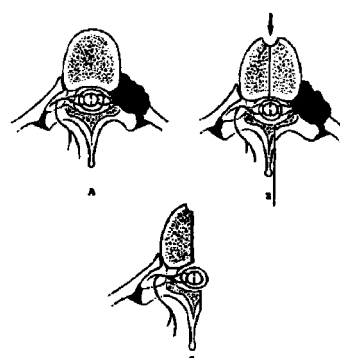
operaciju. Neurološka ispitivanja, elektro-miografija i fluoroskopija rade se zbog oslikavanja zahvaćenosti pleksusa brahialisa i *n. frenikusa*. Angiografija, dopler ultrasonografija i MR koriste se za ispitivanje zahvaćenosti vaskularnih struktura. MR se koristi i za ispitivanje zahvaćenosti kičmenog kanala.

PRISTUP LEČENJU

Resekcija koja uključuje zid grudnog koša, zahvaćene okolne strukture, uz lobektomiju standardni su hirurški pristupi *superior sulcus* tumorima. Cilj operacije je kompletna *en bloc* resekcija gornjeg režnja, zahvaćenih rebra, transverzalnih procesusa kičmenih pršljenova, potključnih sudova, korena T1 nerva, gornjeg simpatičkog lanca, paravertebralnih mišića.

Prisustvo pozitivnih medijastinalnih limfnih žlezda i invazija u gornje ili srednje stablo pleksusa brahialisa, kičmenog kanala, jednjaka i traheje, kao i prisustvo ekstratorakalnih metastaza znaci su inoperabilnosti.

Donedavno su *superior sulcus* tumori sa direktnom invazijom tela kičmenih pršljenova ili kostovertebralnog ugla smatrani inoperabilnim. Međutim, nakon rezultata o tangencijalnim resekcijama tela kičmenih pršljenova zahvaćenih tumorom, koje su objavili De Meeter i sar., razvijaju se tehnike za resekciju *superior sulcus* tumora koji prodiru u intervertebralni otvor bez zahvatanja kičmenog kanala (10) (slika 3). Zahvatanje potključnih vaskularnih struktura takođe ne kontraindikuje hirurški zahvat.



Slika 3. Hemivertebrektomija

Nepovoljni prognostički faktori su: ženski pol, pozitivna bronhoskopija, postojanje karcino-embriogenih antigena u serumu, potpuno razvijanje Pancoast-Tobijas sindroma, zahvaćenost limfnih žlezda (N1-3).

Faktori bez prognostičkog uticaja su: strana i mesto lokalizacije tumora, invazija potključnih

krvnih struktura, invazija intervertebralnog foramina, obim resekcije plućnog parenhima (kod klinaste resekcije ili lobektomije) (11).

Radioterapija se može primenjivati u obliku: visokih doza kurativne primarne radioterapije (30-45 Gy), preoperativne i postoperativne radioterapije, samo postoperativne radioterapije, intraoperativne brahiterapije kombinovane sa preoperativnom radioterapijom i operacijom. Kod niskodiferentovanih *superior sulcus* tumora najčešće se primenjuju dve serije polihemio i radioterapije. Kod visoko diferentovanih *superior sulcus* tumora najčešće se primenjuje preoperativno zračenje u dozama 30-45 Gy.

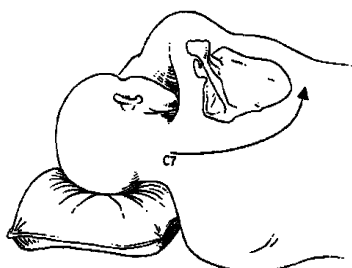
Polihemioterapija se može primenjivati sa ili bez iradijacione terapije, mada se najčešće primenjuje uz iradijacionu terapiju (najčešće cisplatina i VP-16).

OPERATIVNE TEHNIKE

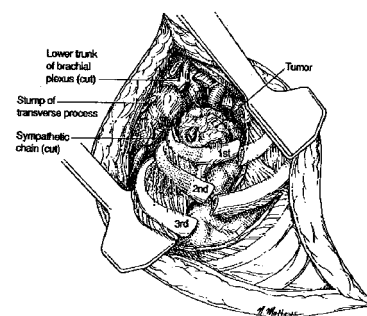
Kako konačna prognoza zavisi od toga da li je izvršena kompletna resekcija, u cilju što boljeg pristupa zahvaćenim koštanim, mišićnim, vaskularnim i nervnim strukturama razvijeno je nekoliko hirurških tehnika.

Posterolateralni pristup (Shaw-Paulson)

Klasičnu posterolateralnu torakotomiju opisao je Shaw i Paulson (8), a izvodi se na sledeći način. Načini se duga posterolateralna torakotomska incizija koja počinje u visini sedmog cervikalnog pršljena, spušta se naniže između procesusa spinosusa kičmenih pršljenova i medijalne ivice skapule, opisuje luk oko donjeg ugla skapule i završava se oko 2 cm ispod (slika 4). Skapula se kompletno mobilize od zida grudnog koša prema napred i nagore (slika 5). U pleuralnu duplju se ulazi kroz međurebarni prostor ispod najnižeg rebra koje će biti resecirano (obično trećeg), što je određeno preoperativnim istraživanjem.



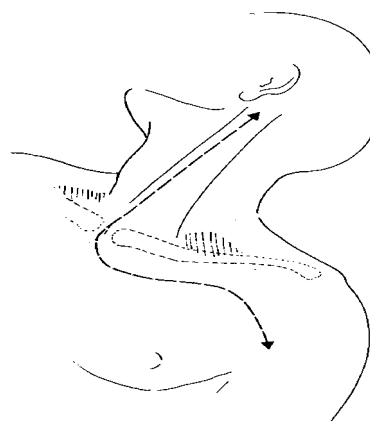
Slika. 4. Klasična posterolateralna torakotomska incizija



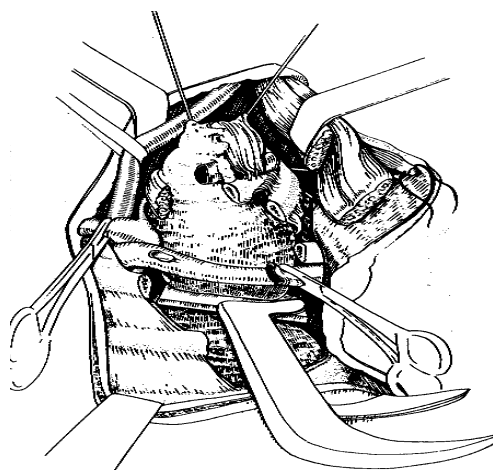
Slika 5. Posteriorni pristup tumoru

Transcervikalni pristup (Dartevelle i sar.)

Dartevelle i saradnici (1993.) su opisali ovaj pristup (12). U položaju hiperekstenzije vrata i glave okrenute ka zdravoj strani načini se incizija u obliku latiničnog slova L. Počinje od ugla mandibule, spušta se nadole do manubriuma sternuma, kroz m. sternoklei-domastoideus i nastavlja se horizontalno ispod unutrašnje polovine klavikule do deltopektoralnog spoja (slika 6 i 7).



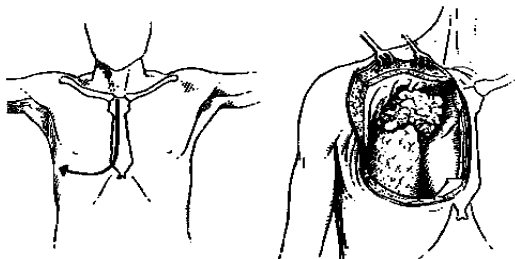
Slika. 6. Leva transcervikalna incizija



Slika 7. Operativni pogled nakon en bloc resekcije tumora, zida grudnog koša, a. subklavije i gornjeg režnja pluća

Bainsov pristup (hemiclamshell ili trapdor incizija)

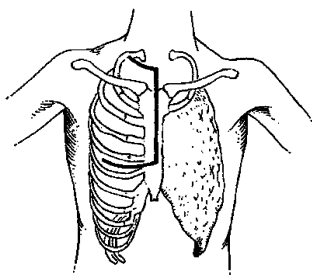
Opisana od strane Bainsa i saradnika (13), ova incizija uključuje parcijalnu sternotomiju produženu u prednju torakotomiju (slika 8).



Slika 8. Trapdor incizija

Masoaka pristup

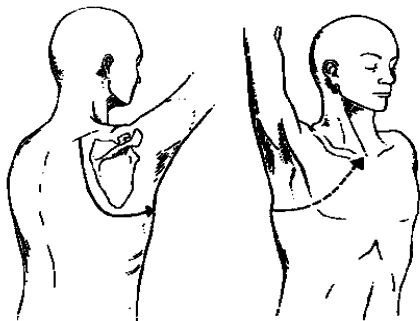
Ovaj pristup opisali su Masoaka i saradnici (14) i podrazumeva proksijalnu medijalnu sternotomiju na koju se dole nastavlja incizija kroz četvrti interkostalni prostor, a gore transversalna cervikalna incizija (slika 9).



Slika 9. Masoaka incizija

Tatsamura pristup

Ovaj pristup su nedavno predložili Tatsamura i saradnici (15). Incizija počinje u nivou drugog ili trećeg torakalnog kičmenog pršljena, nastavlja se prema dole lučno oko donjeg ugla skapule, zatim nagore do sternoklavikularnog pripoja (slika 10).



Slika 10. Tatsamura incizija

Superior sulcus tumor koji ne zahvata ostale strukture *thoracic inleta* potpuno je resektabilan na klasičan posterolateralni pristup. Invazija struktura *thoracic inleta* ne predstavlja kontraindikaciju ako je moguća kompletna resekcija. Da bi se ona izvršila, preporučljiva je prvo eksploracija

transcervikalnim pristupom i, ako se uoči zahvatanje posteriornih struktura, resekcija se dovršava posteriornim pristupom. Operativna smrtnost prema različitim studijama kreće se između 3 i 8% (16-29).

HIRURŠKE KOMPLIKACIJE I POSTOPERATIVNA NEGA

Hirurške komplikacije obuhvataju: oticanje likvora, Hornerov sindrom i neurološki deficit, hemotoraks, hilotoraks.

Postoperativni tok obično karakteriše atelektaza preostalog dela pluća, zbog obimnosti resekcije zida grudnog koša, kao i presecanja *n. frenikusa*.

Nepovoljni prognostički faktori su: ženski pol, pozitivna bronhoskopija, postojanje karcinoembriogenih antigena u serumu, potpuno razvijanje Pancoast-Tobijas sindroma, zahvaćenost limfnih žlezda (N1-3).

U faktore koji su bez prognostičkog uticaja ubrajaju se: strana i mesto lokalizacije tumora, invazija potključnih krvnih struktura, invazija intervertebralnog foramena, obim resekcije plućnog parenhima (kod klinaste resekcije ili lobektomije).

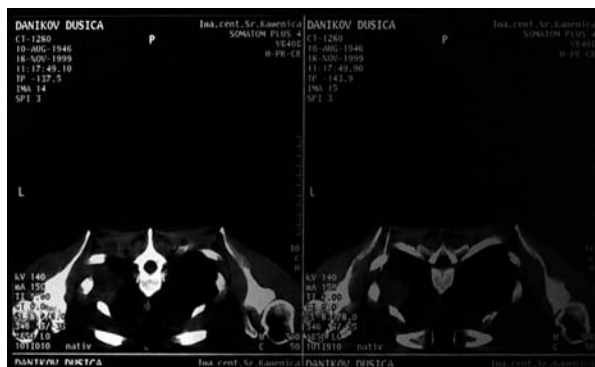
PRIKAZ SLUČAJA

Prikazan je slučaj pacijentkinje D.D. stare 54 godine. Tegobe su se pojavile početkom proleća 1999. kada je osetila probadajući bol u levoj strani grudnog koša, koji je spontano nestajao da bi se ponovo pojavljivao. Kroz šest meseci bol je postao intenzivniji i tada se pacijentkinja javila lekaru. Od početka tegoba oslabila je 7 kg.

Na radiogramu grudnog koša uočena je infiltrativna senka u levom plućnom vrhu najdužeg prečnika 8 cm, bez znakova destrukcije rebara (slika 11). CT nalaz ukazuje na tumoroznu senku koja infiltruje meke strukture zida u prvom međurebarnom prostoru bez vidljive destrukcije koštanih struktura, nema znaka uvećanja limfnih čvorova hilusa i medijastinuma (slika 12).



Slika 11. Radiogram pre kombinovane polihemio i iradijacione terapije

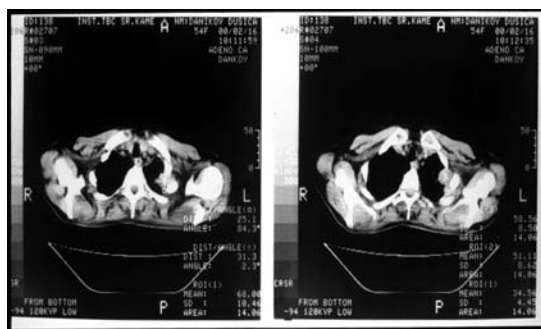


Slika 12. CT pre kombinovane polihemio i iradijacione terapije

Endoskopski nalaz je uredan, kao i svi patohistološki materijali dobijeni biopsijama. Perkutanom biopsijom tumora pod vodstvom CT-a dokazan je nekrotični adenokarcinom. Zbog lokalizacije tumora primenjena je preoperativna indukciona terapija, dva ciklusa Cisplatina i VP-16, kao i dve serije iradijacije tumora u ukupnoj dozi od 40 Gy. Prilikom treće hospitalizacije, urađena je ponovna procena operabiliteta. Na radiogramu grudnog koša vidi se znatna regresija promene sa prečnikom oko 4 cm (slika 13). CT toraksa ukazuje na infiltrativnu inhomogenu promenu, koja široko naleže na torakalni zid prečnika 25x33mm, bez destrukcije koštanih struktura, ali sa probojem tumora kroz prvi međurebarni prostor (slika 14).



Slika 13. Radiogram grudnog koša nakon primljena dva ciklusa kombinovane polihemio i iradijacione terapije



Slika 14. Vidi se tumorozna senka koja infiltruje meke strukture zida grudnog koša u prvom međurebarnom prostoru

Nakon odgovarajuće preoperativne pripreme urađena je najpre cervikalna medijastinoskopija po Carlensu. Patohistološkim pregledom uzoraka iz pet limfnih čvorova (3 levo i 2 desno) utvrđeno je da nema metastaza tumora. Levom postero-lateralnom torakotomijom urađena je gornja lobektomija *en block* resekcijom I-III rebra. Neposredni postoperativni tok se komplikuje atelektazom ostatnog režnja levog pluća što se rešava bronhoaspiracijom. Definitivnim patohistološkim pregledom resecciranog uzorka ispod pleure uočen je ovalni nejasno ograničeni čvor ukupne veličine 3,5x1,5cm. Histološki, tumorsko tkivo je u potpunosti nekrotično. Nekrotična žarišta okružena su slojem histiocita i džinovskih ćelija tipa *oko stranog tela* i uklopljena u umnoženo celularno vezivo, u kojem se nalaze fokalno gusti infiltrati limfocita, plazma ćelija granulomi histiocita i višejedarne džinovske ćelije i manje grupe trabekularno i adenoidno raspoređenih atipičnih krupnih, poligonalnih i cilindričnih ćelija sa vakuolama u citoplazmi. Tumor probija visceralnu pleuru; histološki, vezivno tkivo pleure i poprečno prugasti mišić sadrže nepravilna žarišta u nekrotičnom tkivu, koje je okruženo slojem histiocita penušave citoplazme i kapsulom od vlaknastog veziva, u kojem se nalaze granulomi tipa *oko stranog tela* i manje grupe krupnih nepravilnih, poligonalnih atipičnih ćelija, sa vakuolama u citoplazmi i bizarnim hiperhromatičnim jedrima sa nepravilnim mitozama krupnih nukleolusa, bez znakova zahvatanja koštanih struktura i metastaza u limfnim čvorovima (T3N0). Dalji postoperativni tok je uredan, incizija sanirana *per primam*, drenovi odstranjeni (slika 15). Nakon mesec dana bolesnica je ponovo hospitalizovana kada je primenjena treća serija polihemioterapije istim lekovima, a mesec dana nakon treće serije primenjena je i četvrta serija.



Slika 15. Radiogram grudnog koša prilikom otpusta

DISKUSIJA

Od kada je Pancoast opisao *superior sulcus* tumor, kao jedan od posebnih entiteta karcinoma pluća, stavovi o terapiji se menjaju. Najpre je ovaj vid tumora smatran inoperabilnim. Mnogo godina kasnije (1950) Chardack i MacCallum izvode lobektomiju sa resekcijom zida grudnog koša praćenu radijacionom terapijom, kojom je postignuto petogodišnje preživljavanje nekih pacijenata koji su bili podvrgnuti terapiji. Shaw i Paulson 1955. uvode u pristup ovim tumorima preoperativnu iradijaciju (30-45 Gy u četiri nedelje) primarnog tumora, medijastinuma i supraklavikularne regije. Kombinovani radio-hirurški pristup, koji su popularizovali Chardack i MacCallum (7), Shaw i Paulson (8) daje rezultate petogodišnjeg preživljavanja obolelih u stopi od 30% i većina hirurških izveštaja daje prednost ovom pristupu. Na osnovu različitih hirurških studija očekivana stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosi od 10 do 40%. Različita mišljenja postoje i odnose se na to da li *superior sulcus* tumore treba tretirati kombinovanim radio-hirurškim pristupom i na koji način: visokim dozama kurativne primarne radioterapije (16-18), preoperativnom i postoperativnom radioterapijom (19), samo postoperativnom radioterapijom (12), ili intraoperativnom brahiterapijom kombinovanom sa preoperativnom radioterapijom i operacijom (20-21).

U svojim istraživanjima Ginsberg i saradnici (9) nalaze da intraoperativna brahiterapija kod kompletno ili inkompletno resekiranih pacijenata ne donosi i bolju prognozu. Oni zaključuju da *en bloc* resekcija, uključujući zid grudnog koša i okolne strukture uz lobektomiju, treba da bude standardan hirurški pristup kombinovan sa spoljašnjom radijacijom. Prema stopi preživljavanja pneumonektomija nema prednost u odnosu na lobektomiju. Ataar i saradnici 1998. godine objavljuju seriju od 105 operisanih pacijenata (30). Kod svih pacijenata je primenjena ili preoperativna ili postoperativna zračna terapija, sa ili bez polihemio terapijom. Najbolju prognozu imali su pacijenti koji su preoperativno primili i polihemio i zračnu terapiju. Multivarijantnim prognostičkim analizama jedini značajan faktor preživljavanja je zahvaćenost N2 ili N3 limfnih čvorova metastazama karcinoma.

Grupa slovenačkih autora 1997. godine objavljuje analizu 48 pacijenata (31) od kojih je sedam radikalno operisano. Samo jedan pacijent je preživeo 44 meseca. Svi operisani pacijenti su i pre i postoperativno primili radioterapiju.

York je 1999. godine prikazao 9 pacijenata radikalno operisanih resekcijom spinalnog kanala bez zahvatanja kičmene moždine (32). Srednje

preživljavanje bilo je 16 meseci. Kontrola bola postoperativno uspeła je kod četiri pacijenta. Gandhi 1999. godine objavljuje studiju od 17 operisanih pacijenata (33) u T4 stadijumu sa zahvatanjem kičmenih pršljenova. Preoperativnu i/ili postoperativnu radijacionu terapiju primilo je 16 pacijenata. Dvogodišnje preživljavanje bilo je 54%. Hagan i saradnici na osnovu svoje serije objavljene 1999. godine dolaze do zaključka da treba raditi resekciju spinalnog kanala, ukoliko nije zahvaćena kičmena moždina, radi boljeg kvaliteta života (34). Neoperisani pacijenti (tretirani samo iradijacijom) imali su prosečno preživljavanje osam meseci, a pacijenti koji su operisani uz radioterapiju imali su petogodišnje preživljavanje od 33%. I po njima najbitniji prediktivni faktor je zahvatanje limfnih čvorova metastazama karcinoma. Komaki i saradnici (35) 2000. godine objavljuje studiju kojom je obuhvaćeno 143 operisana pacijenta, podvrgnutih preoperativnoj radioterapiji tumora i postoperativnoj radioterapiji i hemioterapiji ukoliko su dokazane metastaze u N2 limfnim čvorovima. Petogodišnje preživljavanje je bilo za pacijente u IIb stadijumu 47%, IIIa 14%, IIIb 16%. Prediktivni faktori koji utiču na preživljavanje su: gubitak telesne težine ($p < 0,01$), zahvatanje supraklavikularne jame ($p = 0,03$), zahvatanje tela kičmenih pršljenova ($p = 0,05$), stadijum bolesti ($p < 0,01$), operacija ($p < 0,01$), histološki tip ($p < 0,01$).

Najveća studija o operisanim pacijentima zbog *superior sulcus* tumora objavljena je od strane Memorial Sloan-Kettering Cancer Centra 2000. godine (36). Studija predstavlja dvadeset-četvorogodišnje iskustvo koje obuhvata 225 operisanih pacijenata. Od toga je 55% pacijenata primilo preoperativnu iradijacionu terapiju, a 35% ne. Operativni mortalitet bio je 4%. Petogodišnje preživljavanje bolesnika u stadijumu IIb je 46%, IIIa 0%, IIIb 13%. U njihovom zaključku posebno je istaknut značaj polihemio i hemioradijacione terapije u povećanom broju radikalnih resekcija i smanjenju lokalnog recidiva.

ZAKLJUČAK

I pored malog broja kompletno resekiranih pacijenata smatramo da je operativno lečenje *superior sulcus* tumora indikovano kako u cilju dužeg preživljavanja, tako i u cilju poboljšanja kvaliteta života pacijenata, bilo kao samostalna terapijska metoda, bilo u sklopu multimodalnih pristupa lečenju ovih tumora.

LITERATURA

1. Pancoast HK. Importance of careful reontgen-ray investigations of apical chest tumors. *JAMA* 1924;83:1407-11.
2. Pancoast HK. Superior sulcus tumors. *JAMA* 1932;99:391-6.
3. Texeira JP. Concerning the Pancoast tumor: What is the superior pulmonary sulcus? *Ann Thorac Surg* 1983; 35:577-88.
4. Hare ES. Tumor involving certain nerves. *Lond Med Gaz* 1838, 1:16-18.
5. Macchiarini P, Darteville P, Chapelier A. Technique for resecting primary or metastatic non-bronchogenic tumors of the thoracic outlet. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:611-8
6. Quin D, Gianlupi-A, Broste S: The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996;110:1474.
7. Chardack WM, MacCallum JD. Pancoast tumor. Five-year survival without recurrence or metastasis following radical resection and postoperative radiation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1956;31:535-42.
8. Shaw RR, Paulson DL, Kee JL Jr. Treatment of the superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. *Ann Surg* 1961;154:29-36.
9. Ginberg JR, Martini N, Yaman M. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1440-5.
10. DeMeester TR, Albertucci M, Dawson PJ. Managment of tumor adherent to the vertebral column. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:373-8.
11. Franco L, Keneth, Putman B. Joe. Advanced therapy in thoracic surgery. B.C.Decker Inc, Hamilton London, Chap 11,1998.
12. Darteville P, Chapelier A, Maccharini P. Anterior transcervical approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:125-34.
13. Bains MS, Ginsberg RJ, Jones WG. The clamshell incision: An improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:30-33.
14. Masoaka A, Ito Y, Yasumitsu T. Anterior approach for tumors of the superior sulcus. *J Thotrac Cardiovasc Surg* 1979; 78:413-5.
15. Tatsamura T, Sato H, Mori A. A new surgical approach to apical segment lung diseases, including carcinomas and inflammatory diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:32-36.
16. Komaki R, Roth J, Cox J. Superior sulcus tumors results of irradiation of 36 patients. *Cancer* 1981; 48:1563-8.
17. Komaki R, Derus SB, Perez Tamayo C. Brain radiation in the management of superior sulcus tumors. *Cancer* 1987;59:1649-53
18. Won Houtte P, MacLennon I, Poulter P. External radiation in the management of superior sulcus tumors. *Cancer* 1984;54:223-7.
19. Sharhian DM, Wildford BN, Ellis FH, Jr. Pancoast tumors: improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:32-38.
20. Hilaris BS, Luomanen RK, Beattie EJ. Intergrated irradiation and surgery in the treatment of apical lung cancer. *Cancer* 1971; 27:1369-78.
21. Hilaris BS, Martine N, Wong GY, Darttatrudu N. Treatment of superior sulcus tumors (Pancoast tumor). *Surg Clin North Am* 1987; 67:965-77.
22. Neal CR, Amdur RJ, Mendenhall W. Pancoast tumor: radiation therapy alone versus preoperative aradiation therapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:651-60.
23. Wright CD, Moncure AC, Shepard Joa. Superior sulcus lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:69-74.
24. Taylor LQ, Williams AJ, Santiago SM. Survival in patients with superior sulcus tumors. *Respiration* 1992; 59:27-29.
25. Sartori F, Rea F, Calabro F. Carcinoma of the superior sulcus. Results of irradiation and radical resection *J Thorac Cardiovac Surg* 1992; 104:679-83.
26. Okubo K, Wada H, Fukuse T. Treatment of Pancoast tumors Combined irradiation and radical resection. *thoracardiovasc Surg* 1995; 43:284-6.
27. Maggi G, Casadio C, Pischedda F. Combined Radiosurgical treatment of pancoast tumors. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:198-202.
28. McCneally M. Discussion of Shahian DM, Neptune WB, Ellis FH. Pancoast tumors: improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:32-8.
29. Paulson DL. The "superior sulcus lesion. In: Delarue N, Eschapasse H, eds. I. International trends in general thoracic surgery. Vol I. Lung cancer. Philadelphia: WB Sunders, 1985; 121-31.
30. Attar S, Krasna MJ, Sonett JR, Hankins JR, Slawson RG, Suter CM, McLaughlin JS, Superior sulcus (Pancoast) tumor: experience with 105 patients, *Ann Thorac Surg* 1998 Jul; 66(1):193-8.
31. Strojan P, Debevec M, Kovac V, Superior sulcus tumor (SST), *Lung Cancer* 1997 Jul; 17(2-3):249-59.
32. York JE, Walsh GL, Lang FF, Putnam JB, McCutcheon IE, Swisher SG, Komaki R, Gokaslan ZL, Combined chest wall resection with vertebrectomy and spinal reconstruction for the treatment of Pancoast tumors. *J Neurosurg* 1999 Jul; 91(1 Suppl):74-80.
33. Gandhi S, Walsh GL, Komaki R, Gokaslan ZL, Nesbitt JC, Putnam JB Jr, Roth JA, Merriman KW, A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion. *Ann Thorac Surg* 1999 Nov; 68(5):1778-84; discussion 1784-5.
34. Hagan MP, Choi NC, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD, Grillo HC, Superior sulcus lung tumors: impact of local control on survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 Jun; 117(6):1086-94.
35. Komaki R, Roth JA, Walsh GL, Putnam JB, Vaporciyan A, Lee JS, Fossella FV, Chasen M, Delclos ME, Cox JD. Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Sep 1; 48(2):347-54.
36. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, Venkatraman E, Bains MS, Downey RJ, Boland P, Bilsky M, Ginsberg RJ Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Jun;119(6):1147-53.



DIJAGNOSTIČKI PRISTUP INTERSTICIJALNIM PLUĆNIM BOLESTIMA

INTERSTITIAL PULMONARY DISEASES: DIAGNOSTIC APPROACH

Mirna Đurić, Đorđe Považan

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Intersticijalne plućne bolesti čine veliku grupu različitih oboljenja, poznatog ili nepoznatog uzroka, a vrlo često su i dijagnostički i terapijski problem. U cilju postavljanja definitivne i precizne dijagnoze intersticijalnih plućnih bolesti neophodni su podaci dobijeni anamnezom, kliničkim pregledom, radiološkim ispitivanjem, pregledom plućne funkcije, laboratorijskim analizama i, svakako, patohistološkom analizom materijala dobijenog bronhološkom obradom ili otvorenom biopsijom pluća uz nezaobilazne analize bronhoalveolarne lavaže.

Ključne reči: intersticijalne plućne bolesti, dijagnostički pristup

SUMMARY

Interstitial pulmonary diseases represent a large group of diverse pulmonary disorders of either known or obscure etiology, often representing both the diagnostic and therapeutic problem. To establish a definite and accurate diagnosis of an interstitial pulmonary disease, the data obtained by a patient's history taking, clinical examination, X-ray screening, lung function tests, laboratory studies and finally by a histologic analysis of the material obtained on bronchoscopy or open lung biopsy, accompanied by an unavoidable BAL fluid assay, are needed.

Key words: interstitial pulmonary diseases, diagnostic approach

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 165-167

Mr sci. med. dr Mirna Đurić, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Intersticijalne bolesti pluća čine veliku grupu različitih oboljenja, poznatog ili nepoznatog uzroka, a vrlo često predstavljaju i dijagnostički i terapijski problem.

Da bi se postavila definitivna dijagnoza intersticijalnih plućnih bolesti (IPB) neophodni su podaci dobijeni anamnezom, fizikalnim pregledom, radiološkim ispitivanjem, plućnom funkcijom, pregledima sputuma, laboratorijskim analizama, a u prvom redu patohistološkim pregledima materijala dobijenog bronhološkom

obradom ili otvorenom biopsijom pluća uz detaljne preglede bronhoalveolarne lavaže (BAL) (1).

I ANAMNEZA

A) SIMPTOMATOLOGIJA

Klinička slika zavisi od etiologije bolesti i opsežnosti promena u plućima, a dominantni simptomi su otežano disanje i kašalj (2).

- **Dispneja** (u miru, pri opterećenju) najčešće se sreće u ovoj grupi bolesti. Sarkoidoza, silikoza, histiocitoza X, pa i sa velikim parenhimatoznim oštećenjima, mogu duže vremena biti bez dispneje. Međutim, dispneja je sa povećanjem opsega promena neizbežna

pratilac. Iznenadna dispneja i pleuralni bol ukazuju na spontani pneumotoraks u sklopu nekih intersticijalnih plućnih bolesti, kao što su histiocitoza X, limfangiolejomiomatoza (LAM) (3).

- **Kašalj** koji se ispoljava kao suvi znatno je češći, a javlja se kod sarkoidoze, plućnih bolesti koje su praćene bronhiolitisom, bronhiolitis obliterans sa organizirajućom pneumonijom (BOOP), histiocitoze X, hipersenzitivnog pneumonitisa, lipoidne pneumonije i dr. (4). Produktivan kašalj je rede zastupljen.
- **Hemoptizije** se često javljaju kod virusnih pneumonija sa difuznim alveolarnim hemoragijskim sindromom, hemosideroze, limfangiolejomiomatoze, tuberozne skleroze, granulomatoznog vaskulitisa (4).
- **Wheezing** je redak kod IPB, a opisuje se kod Churg-Strausovog sindroma, respiratornih bronhiolitisa i dr. (4).
- **Torakalni bol** nije prisutan kod IPB, ali pleuralni bol se može javiti u toku plućnih manifestacija reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa eritematodesa (SLE), udruženih bolesti vezivnog tkiva, histiocitoze X i limfangiolejomiomatoze (LAM).

U većini slučajeva IPB-a simptomi i znaci su **hronični** i neretko traju godinama, kao što je kod idiopatske plućne fibroze (IPF), sarkoidoze, plućne histiocitoze X. U nekim slučajevima simptomi i znaci mogu biti **akutni** (manifestuju se danima ili nedeljama) ili **subakutni** (manifestuju se nedeljama ili mesecima).

B) PROFESIONALNA ANAMNEZA I ANAMNEZA HOBIJA

Kod svake bolesti sa intersticijalnim plućnim promenama od važnosti je poznavanje profesionalne anamneze (izloženost prašini, gasovima, hemikalijama, kao i stepen i dužina ekspozicije); zatim, poznavanje anamneze hobija (ekspozicija određenim agensima, npr. omiljene životinje i sl.), zato što iste mogu imati bitan uticaj za nastanak oboljenja.

C) NAVIKE - PUŠENJE

Prema podacima iz literature pušači češće obolevaju od histiocitoze X (90% obolelih su pušači), zatim od IPF, od raznih vrsta bronhiolitisa, a retko obolevaju od sarkoidoze i egzogenog alergijskog alveolitisa (EAA) (4).

D) UZIMANJE LEKOVA I PRIMENA ZRAČNE TERAPIJE

Pojedini lekovi (Bleomycin, Methotrexate, Amjodarone, Sulfasalazine, soli zlata) mogu izazvati promene, koje se ispoljavaju nekoliko nedelja ili godina nakon prekida uzimanja lekova.

E) POL je važan kod limfangiolejomiomatoze (LAM). Javlja se kod žena u reproduktivnom periodu. IPB u sklopu bolesti vezivnog tkiva češće se javljaju kod žena, izuzev kod reumatoidnog artritisa koji je češći kod muškaraca (4).

F) STAROST

U starosnoj dobi od 20 do 40 godina češće se javlja sarkoidoza, kao i kolagenoze, a u starosnoj dobi preko 60 godina češće je prisutna idiopatska plućna fibroza.

II FIZIKALNI NALAZ

Fizikalni nalaz nije specifičan, ali može biti od koristi. Inspekcijom grudnog koša može se uočiti otežano disanje pacijenta, kao i smanjena respiratorna pokretljivost. Auskultatorni nalaz na plućima može otkriti kasnoinspirijumske pukote (česti su kod IPB, a kod sarkoidoze su retko zastupljeni (5)). Opštom inspekcijom može se uočiti cijanoza, zatim maljičasti prsti (česti su kod IPB, azbestoze, ali retki kod sarkoidoze, hipersenzitivnog pneumonitisa, histiocitoze X) (3,4). Fizikalnim pregledom mogu se uočiti i ekstrapulmonalni fizikalni znaci, koji mogu biti od koristi u dijagnostici IPB, kao npr.:

- kožne promene: nodozni eritem kod sarkoidoze (6), kožni vaskulitisi kod sistemskih vaskulitisa, zatim subkutani noduli kod reumatoidnog artritisa,
- očne promene: iridociklitis kod sarkoidoze (6),
- hepatosplenomegalija: kod sarkoidoze, amiloidoze, histiocitoze X (4),
- miozitis kod bolesti vezivnog tkiva,
- perikarditis kod bolesti vezivnog tkiva i sl.

III RADIOLOŠKA ISPITIVANJA -

morfološke karakteristike

A) RADIOGRAM GRUDNOG KOŠA na kome se mogu uočiti promene tipa mlečnog stakla, zatim retikularne senke, retikulonodularne senke, nodularne senke ili sačasta pluća (npr. kod limfangiolejomiomatoze ili histiocitoze X).

B) KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (CT, visokorezolutna kompjuterizovana tomografija (HRCT)) ima veliki značaj u dijagnostici difuznih plućnih parenhimatoznih bolesti (3,5).

C) SCINTIGRAFIJA SA RADIOAKTIVNIM GALIJUMOM 67 (5)

IV PLUĆNA FUNKCIJA

Uz radiološku i kliničku sliku plućna funkcija je najbitnija za otkrivanje bolesti, praćenje evolucije bolesti, progresiju ili efekte lečenja. Kod IPB po pravilu se nalazi restriktivni poremećaj ventilacije, a karakteriše se smanjenjima vitalnog kapaciteta (VC), totalnog plućnog kapaciteta (TLC), rezidualnog volumena (RV), komplijanse, kapaciteta difuzije. U početku bolesti gasna analiza u miru najčešće pokazuje uredne vrednosti, a pri

opterećenju može postojati pad parcijalnog pritiska kiseonika (PaO_2) (3,5).

V LABORATORIJSKE ANALIZE

Rutinske laboratorijske analize nisu specifične, mada mogu biti od značaja. Laboratorijski nalazi koji mogu biti od pomoći u dijagnostičkom postupku IPB su sledeći:

- ubrzana SEDIMENTACIJA i HIPERGAMAGLOBULINEMIJA najčešće se sreću, ali nisu strogo specifične;
- KOMPLETNA KRVNA SLIKA (KKS) (limfocitoza; eozinofilija kod eozinofilnih pneumonija; anemija kod alveolarne hemoragije, Goodpastureovog sindroma, hemosideroza i dr.);
- povišena LAKTATDEHIDROGENAZA (LDH) može biti kod više oboljenja, ali nije specifična, a često je povišena kod alveolarne proteinoze i idiopatske plućne fibroze (4);
- povišen C REAKTIVNI PROTEIN (CRP), FIBRINOGEN;
- pozitivna ANTINUKLEARNA ANTITELA (ANA) (3);
- povišeni REUMA FAKTORI;
- povišeni CIRKULIŠUĆI IMUNI KOMPLEKSI (CIC);
- povišena, pozitivna ANTI NEUTROFIL CITOPLAZMATSKA ANTITELA (ANCA) kod Wegenerove granulomatoze;
- pozitivna ANTITELA prema BAZALNOJ MEMBRANI kod Goodpastureovog sindroma;
- specifična ANTITELA, precipitinski testovi kod egzogenog alergijskog alveolitisa;
- povišen ANGIOTENZIN KONVERTING ENZIM (ACE) kod sarkoidoze (3);
- ANTI HIV TEST;
- VIRUSOLOŠKE ANALIZE i drugo.

VI PREGLEDI SPUTUMA mogu imati značaja u dijagnostičkom postupku, kao npr. nalaz hemosiderofaga kod hemosideroze i sl.

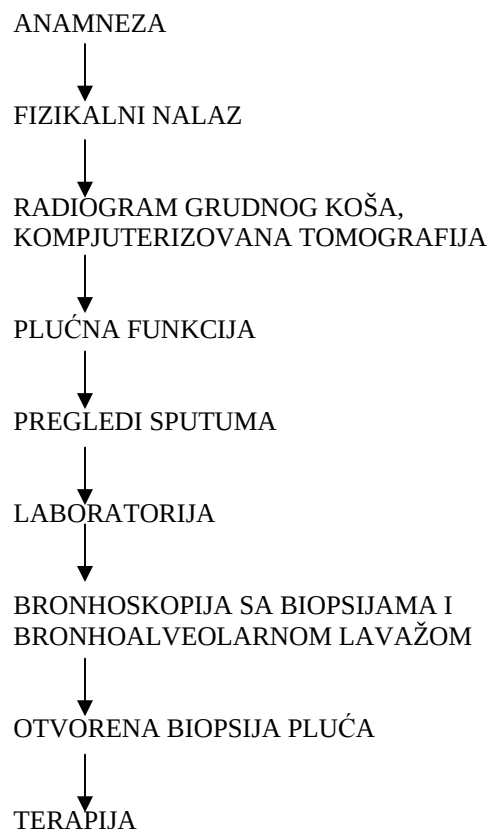
VII INVAZIVNE METODE

A) BRONHOSKOPIJA sa bronhobiopsijama (BB), transbronhijalnim biopsijama (TBB), kateter-biopsijama (KB), kao i bronhoalveolarna lavaža (BAL). Bronhoalveolarna lavaža, tzv. "tečna biopsija pluća" i njena citološka, imunološka, biohemijska, bakteriološka analiza imaju veliki značaj u dijagnostici IPB, u određivanju stadijuma bolesti, stepena aktivnosti, kao i u praćenju efekata lečenja (7).

B) PLUĆNE BIOPSIJE, pre svega otvorena biopsija pluća (po Massenu) ili video-asistirana

torakoskopija (VATS) od velikog su značaja u dijagnostici ovih bolesti, jer se tom prilikom dobijaju adekvatni i reprezentativni materijali za patohistološku analizu, kojom se postavlja definitivna dijagnoza oboljenja.

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP INTERSTICIJALNIM PLUĆNIM BOLESTIMA



LITERATURA

1. Fishman A. Pulmonary diseases and disorders, II edition, New York, St. Louis, San Francisco, Colorado Springs, Oklahoma City, Toronto, McGraw Hill Book Company, 1988; 701-54.
2. Popovac D. Bolesti pluća, peto izdanje, Data status, Beograd, 1999; 379-404.
3. DeRemee AR. Clinical Profiles of Diffuse Interstitial Pulmonary Disease, New York, Futura Publishing Company, Inc Mount Kisco, New York, 1990; 3-44.
4. Parson EP, Heffner EJ. Pulmonary respiratory therapy secrets, Hanley Belfus, Philadelphia, 1997; 231-64.
5. Sharma OP. Interstitial lung disease, Current Opinion in Pulmonary Medicine, 1995;(1):345-50.
6. James G, Zumla A. The Granulomatous Disorders. 1^{ed}, Cambridge University Press, 1999; 299-319.
7. Risk N, Lillington GA. Needle, transbronchial, thorascopic or open lung biopsy in interstitial lung disease. Current Opinion Pulmonary Medicine, 1995; (1):376-82.



PATOGENEZA I KLINIČKA SLIKA PROFESIONALNE ASTME

PROFESSIONAL ASTHMA: PATHOGENESIS AND CLINICAL SYMPTOMS

Biljana Zvezdin, Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranicki, Božidar Anđelić,
Lidija Vrtunski-More, Bojana Matković, Tinka Labrović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Profesionalna astma je respiratorni poremećaj koji se ispoljava u vidu epizodične i reverzibilne opstrukcije disajnih puteva, izazvane udisanjem štetnih materija iz radne sredine. Način delovanja i izazivanje kliničkih simptoma različit je u zavisnosti od vrste uzročnika, na čemu je bazirana podela profesionalne astme. U radu su prikazane etiološke, patogenetske, patofiziološke i kliničke karakteristike pet osnovnih oblika profesionalne astme.

Ključne reči: profesionalna astma, patogeneza, podela, klinička slika

SUMMARY

Professional asthma is a respiratory disorder manifested as episodic and reversible obstructions of the airways induced by inhaling harmful substances present in the working environment. The mechanisms of the disease and modes of its symptoms presentation are diverse, depending on particular provoking agents on which the classification of bronchial asthma is in fact based. The study reviews the etiologic, pathogenic, pathophysiologic and clinical features of the basic five types of professional asthma.

Key words: professional asthma, pathogenesis, classification, clinical symptoms

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 169-172

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

UVOD

Pod profesionalnom astmom se podrazumeva respiratorni poremećaj, koji se ispoljava u obliku epizodične i reverzibilne opstrukcije disajnih puteva. Najčešće je izazvana udisanjem štetnih materija iz radne sredine, supstanci i materija koje se koriste u radnom procesu ili su slučajno prisutne na radnom mestu (1,2,3,9,10,11).

Brojni su poslovi usled kojih radnik inhalacijom različitih aerosola može imati

dispnoične smetnje. Uzročnici se umnožavaju razvojem industrije, tako da je danas vrlo teško sastaviti listu neosporno utvrđenih supstanci koje mogu izazvati ovo oboljenje, a za mnoge materije još nije razjašnjeno na koji način izazivaju profesionalnu astmu.

Profesionalni alergeni se mogu podeliti u dve velike grupe. Prvu grupu čine anorganski alergeni (metali i minerali), a drugu organski (alergeni vegetabilnog i animalnog porekla). Postoji i hemijska podela na niskomolekularne (ispod 1000 atoma) i visokomolekularne alergene (iznad 1000

atoma). Mehanizam nastanka profesionalne astme može biti različit, ali je preduslov za njeno nastajanje povećana reaktivnost bronhijalnog stabla. Patoanatski se oboljenje karakteriše inflamacijom sluzokože disajnih puteva i destrukcijom i deskvamacijom epitelnog sloja (9,1,8).

Profesionalna astma nastaje zbog delovanja faktora radne sredine, a ispoljava se kliničkim simptomima koji se javljaju za vreme ili posle kontakta sa materijama iz radne sredine. Za nastanak oboljenja značajni su vrsta agensa, njihova koncentracija, kao i uslovi rada. Potpomažući faktori su atopijska konstitucija, ponavljane infekcije (hronični bronhitis) i pušenje.

Prema načinu delovanja i izazivanju kliničkih sindroma profesionalna astma se deli u pet oblika: refleksna, zapaljenska, farmakološka, senzibilizirajuća i mešovita (7).

REFLEKSNA PROFESIONALNA ASTMA

Refleksna profesionalna astma se javlja kod osoba obolelih od atopijske bronhijalne astme i hroničnog bronhitisa. Kod ovih osoba udahnuće materije iz radne sredine (inertne partikule, talk, fine čestice uglja, laktoze, hladni vazduh i druge), ukoliko su prisutne u velikim koncentracijama, dovode do bronhospazma delovanjem na nivou iritativnih receptora. Zbog ranije prisutne hiperreaktivnosti disajnih puteva, reakcija je pojačana, a ispoljava se u formi jačeg ili slabijeg bronhospazma. Navedene materije preko receptora povećano luče acetilholin. On izaziva astmatični napad koji će prestati ako osoba napusti radnu prostoriju. Jačina napada zavisi od koncentracije udisanih materija i jačine hiperreaktivnosti disajnih puteva. Kod osoba sa atopijskom astmom bolest se promenom radnog mesta ublažava i lakše kontroliše.

Kod ovog tipa astme postoji samo rana astmatična reakcija, jer sa napuštanjem radne prostorije prekida se kontakt između štetnih agenasa i iritativnih receptora, a time i napad. Nivo histamina je povišen u krvi i disajnim putevima, ali je kratkotrajan. Kožni epikutani testovi sa alergenima iz radne sredine su kod ovih pacijenata negativni, a u serumu se ne nalaze specifična antitela na alergene iz radne sredine. Zbog ranije prisutne hiperreaktivnosti traheobronhijalnog stabla pozitivan je nespecifični bronhoprovokativni test, ali i specifični sa alergenima na radnom mestu, i to ako se za njegovo izvođenje upotrebe veće koncentracije. Preporuke mnogih autora su da se test izvodi na radnom mestu ili da se imitiraju

uslovi rada i koncentracija provokirajućih materija (1,2,12).

INFLAMATORNA PROFESIONALNA ASTMA

Ovaj oblik astme nastaje zbog delovanja inflamatornih bronhokonstriktora, kao što su: pare amonijaka, hlora, sumpor-dioksida, azot-dioksida i ozona. Oni izazivaju inflamaciju i oštećenje epitela disajnih puteva, što uzrokuje nagomilavanje neutrofila, eozinofila i limfocita koji luče preformirane medijatore (histamin, neutrofilni i eozinofini hemotaktički faktor) koji dovode do bronhopneumonije. Kada je dejstvo štetnih agenasa duže iz mast ćelija se oslobađaju i drugi membranski medijatori od kojih su najsnažniji prostaglandini (PgD₂, PgE₁, PgE₂, PgF₂alfa), leukotrijeni (LTC₄, LTD₄ i LTE₄) i hemotaktički faktori.

Kod ovog oblika astme, klinički znaci se ispoljavaju tek nakon 4 nedelje, mada su opisani slučajevi kod kojih su se klinički znaci javili nakon jedne ili nekoliko godina rada. Za vreme ovog latentnog perioda dešava se pomenuto oštećenje u disajnim putevima. Brooks i Lockey (1981) su ovaj oblik astme nazvali "reaktivni sindrom disajnih puteva", a ispoljava se ranom, ali i kasnom astmatičnom reakcijom. Latentni period se objašnjava koncentracijom štetnih agenasa ili ličnim faktorom (atopijska konstitucija, pušenje, hronični bronhitis). Hiperreaktivnost disajnih puteva direktno je uslovljena prisustvom štetnih agenasa i gubi se ako bolesnik pauzira sa radom (godišnji odmor ili bolovanje).

Kožne probe sa materijama prisutnim na radnom mestu obično su negativne, a specifična antitela se ne nalaze u serumu. Nespecifični bronhoprovokativni test je pozitivan, a ukoliko se dobro imitiraju uslovi radne sredine (u specijalnim komorama) dobija se pozitivan astmatični odgovor (i rani, i kasni) provokacijom na specifične alergene (1,2,5,6).

FARMAKOLOŠKA PROFESIONALNA ASTMA

Ovaj oblik astme najčešće se javlja kod osoba sa atopijskom konstitucijom kod kojih još uvek ne postoji alergijska bronhijalna astma, ali postoji sklonost za istu. Kod ovih radnika delovanje agenasa (pamuk, konoplja, lan, juta, diizocijanati, produkti pirolize polivinila, organofosfata i dr.) izaziva astmu posebnim aksonskim mehanizmom. Pomenute materije, kod osoba sa atopičnom konstitucijom i obolelih od hroničnog bronhitisa, u uslovima prisutnog zapaljenja preko medijatora

polimorfonukleara, eozinofila i limfocita oštećuju epitel vazdušnih puteva i razgolićuju aferentna vlakna vagusa. Zbog toga se oslobađaju neurotransmiteri iz grupe neuropeptida, koji deluju kao neholinergički-neadrenergički sistem (NANC) i izazivaju bronhospazam, hipersekreciju mukusnih žlezda i povećanu propustljivost krvnih sudova submukoze disajnih puteva. Među najvažnijim neurotransmiterima, koji se izlučuju, su: supstanca P, neurokinin A i peptid koji pripada kalcitoninu, a skraćeno se zovu histamin-reaktivne supstance. One direktno deluju na glatke mišiće bronha, mukusne žlezde, epitelne ćelije i krvne sudove submukoze, izazivajući pozni bronhospazam nekoliko časova kasnije nakon kontakta sa alergenima u dovoljnim koncentracijama (1,2,5,6,11).

Klinički simptomi se javljaju tek posle kumulacije alergena, obično pred kraj radnog vremena, "nikada ponedeljkom", a gube se za vreme vikenda, bolovanja ili godišnjeg odmora. U početku se napadi javljaju kao pozni, a kasnije, ukoliko se razvije i specifična senzibilizacija (reaginskim antitelima iz klase IgG4 (ređe IgE) na materijal sa radnog mesta, javljaju se i rani.

Kožne probe specifičnim alergenima su negativne, kasnije mogu postati pozitivne, isto važi i za specifična antitela. Nespecifična reaktivnost disajnih puteva je pozitivna, a vremenom se i povećava. Specifičan bronhoprovokativni test je pozitivan posle 8 časova, ukoliko se izvodi na radnom mestu, specijalnoj komori ili ubrzo posle prestanka rada. Ukoliko se desi specifična senzibilizacija, dobija se dvostruko pozitivna, rana i pozna reakcija (1,2).

SENZIBILIZIRAJUĆA PROFESIONALNA ASTMA

Kod obolelih od senzibilizirajuće profesionalne astme postoji specifična osetljivost na antigene determinante radne sredine. To su najčešće životinjski proteini (kosa, perje, proteini seruma i mokraće laboratorijskih i domaćih životinja), ptice, insekti, enzimi (*Bacillus subtilis*, tripsin-himotripsin, pankreatin, papain, bromelin, pektinaze, pepsin), biljni proteini (pšenica, kukuruz, ječam, ovas, kafa, pasulj, čaj, list duvana, soja i druge), gume i dr. Senzibilizacija je anafilaktičkog tipa, izazvana reaginskim antitelima iz klase IgE imunoglobulina ili antitelima klase IgG. U početku bolesti postoji samo rana astmatična reakcija zbog delovanja preformiranih medijatora anafilaksije, a kasnije se na istom terenu razvija i pozna, za koju su odgovorni membranski medijatori mast-ćelija, polimorfonukleara, eozinofila i limfocita. Klinički znaci se

razvijaju nakon mesec dana rada, ili češće i duže, a hiperreaktivnost je posledica specifične senzibilizacije, kojoj pomaže i doprinosi eventualno postojeća atopijska konstitucija. U početku se napadi javljaju kao rani, na radnom mestu, a kasnije se kombinuju i rani i kasni, nakon 6-8 časova, na kraju i posle prestanka radnog vremena. Za vreme napada povišena je histaminemija. Kožne probe specifičnim alergenima su pozitivne, i kao rane i kao kasne. U serumu se mogu naći specifična antitela (RAST i ELISA tehnika dokazivanja). Pozitivni su i nespecifični i specifični bronhoprovokativni testovi, kao rana, a kasnije i kao pozna reakcija (dvojna reakcija). Prognoza je lošija kod bolesnika kod kojih postoji senzibilizacija antitelima klase IgG, potklasa IgG4, imunoglobulina, jer se kod njih može razviti i fibroza pluća (1,2,8,11).

MEŠANA PROFESIONALNA ASTMA

Ovaj oblik astme je dosta proučavan, jer se tu radi o hemijskim reaktantima koji su vrlo često zastupljeni u industriji. Izazivači oboljenja su: anhidridi, diizocijanati, lekovi (penicilin, ampicilin, spiromicin, tetraciklini, fenilglicin, piperazin, alfa-metildopa i dr.), smole, prašina drveća (kalifornijsko crveno drvo, mahagoni, bukva, brest) i druge materije. Za njih je karakteristično da u početku deluju kao ozon, izazivajući "ozonsko oštećenje", a kasnije se na terenu zapaljenja formiraju kompletni antigeni koji izazivaju senzibilizaciju anafilaktičkog tipa IgE reaginskim antitelima. Ove organske i neorganske materije imaju malu molekulsku težinu (manju od 1000 daltona), te one ne mogu od početka da deluju kao kompletni antigeni, već kao hapteni. To je razlog da se kod ovih bolesnika u početku razvije samo pozna astmatična reakcija, a kasnije kada se razvije senzibilizacija, mešovita, dvojna.

U kliničkoj slici prvo postoji samo pozna reakcija, a kasnije se javljaju i pozni (posle radnog vremena) i rani (na početku rada) napadi gušenja. Histaminemija postoji u okviru oba napada. Kožne probe specifičnim alergenima su u početku negativne, a kasnije pozitivne u formi i ranih i kasnih reakcija (posle 8 časova). Isto se odnosi i na specifična reaginska IgE antitela. Od samog početka su pozitivni nespecifični provokativni testovi, a specifični su pozitivni kao pozni, i to samo u uslovima koji imitiraju radnu sredinu, u daljem toku su pozitivni u formi obe reakcije (1,2,9).

**KLINIČKA SLIKA PROFESIONALNE
ASTME**

Dijagnostički algoritam uvek započinje uzimanjem detaljne lične i profesionalne anamneze, kao i podataka o uslovima na radnom mestu i materijama sa kojima osoba dolazi u kontakt tokom rada.

Najčešće se mogu javiti sledeći respiratorni simptomi: dispneja, tištanje u grudima, vizing i kašalj.

Takođe se mogu javiti i simptomi u gornjim disajnim putevima u vidu rinoreje i nazalne kongestije.

Simptomi se mogu javiti satima ili danima nakon početka rada. Tipično je da nestaju nakon prestanka rada, za vreme vikenda, godišnjeg odmora ili bolovanja (9,3,4,10).

Prognosa bolesnika sa profesionalnom astmom zavisi od tipa i oblika bolesti. Najbolja je u refleksnoj, a nepovoljna kod onih sa senzibilizirajućom i mešanom bronhijalnom astmom, jer se kod ova dva oblika može razviti i fibroza pluća.

Kada se postavi dijagnoza profesionalne astme, najvažnije je da se osoba skloni sa radnog mesta i daljem izlaganju uzročnim agensima.

LITERATURA

1. Ljaljević M i saradnici. Mehanizmi nastanka i klinički oblici profesionalne bronhijalne astme, savremeni pristup lečenju profesionalne bronhijalne astme. Suplement, Krka u medicini i farmakologiji, Stručno savetovanje, Strunjan 1988; 16-24.
2. Ljaljević M i saradnici. Etiopatogeneza, klinička slika, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza, terapija i prevencija profesionalne bronhijalne astme. Zbornik radova, VI jugoslovenski kongres medicine rada, Novi Sad, 1983; 854-60.
3. Obradović-Andelić S, Aranicki N, Zvezdin B. Profesionalna bronhijalna astma. Pneumon, 1999; 37 (1-4): 9-12.
4. Beritić T. Profesionalna astma. U: Štangl B, Pintar G. Novi aspekti u lečenju bronhijalne astme. Alergološka sekcija Društva lekara Crne Gore, Herceg-Novi, 1981; 54-78.
5. Barnes PJ. Airway receptors and asthma, NER Allergy Proceedings, 1986; 7, 3, 219-31.
6. Barnes PJ. Asthma as an axon reflex, Lancet 1986; I, 242-5.
7. Chang-Yeung DW. Occupational asthma. Clin Rev Allergy, 1986; 4, 251-66.
8. Pepys J. Occupational Respiratory Allergy. Clin Immunol Allergy, 1984; 4, 1-196.
9. Bernstein AJ, Bernstein IL. Occupationally Induced Asthma. In: Allergy Kaplan AP, sec. edd. Saunders Comp Philadelphia London 1997; 511-24.
10. Bernstein DI. Occupational asthma. Clin Allergy 1992; 76-917.
11. Bernstein JA et all. Occupational asthma induced by inhaled egg lysozyme. Chest 1993; 103-532.
12. Herd ZL, Bernsstein DI. Antigen specific stimulation of histamine realising factors in diisocyanate-induced occupational asthma. Am J Resp Crit Care Med 1994; 150-988.



HAEMOPHILUS INFLUENZAE KAO NAJČEŠĆI UZROČNIK OBOLJENJA DONJEG RESPIRATORNOG TRAKTA

HAEMOPHILUS INFLUENZAE: THE MOST COMMON INFECTIOUS AGENT OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT

Tatjana Kurucin, Anka Vukelić, Nevenka Guša, Milica Krčo

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu je prikazan *Haemophilus influenzae* kao jedan od značajnijih uzročnika oboljenja donjeg respiratornog trakta. Nalazi se kao uzročnik akutnog traheobronhitisa, pneumonije, a najznačajniji je i najčešći uzročnik akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća. *Haemophilus influenzae* je bakterija sa značajnim patogenim potencijalom. Najveći faktor virulencije je kapsula, podjednako su važni pili (značajni za adherenciju na mukozne ćelije), IgA-1 proteaza, lipooligosaharid (poseduje aktivnost endotoksina) i proteini spoljašnje membrane. Zbog rezistencije na većinu beta-laktamskih antibiotika, za terapiju se preporučuje upotreba cefalosporina treće generacije, ciprofloksacina i hloramfenikola.

Ključne reči: *Haemophilus influenzae*, infekcija, antibiotik

SUMMARY

The paper reviews *Haemophilus influenzae* as a major infectious agent of the lower respiratory tract. It induces tracheobronchitis, pneumonia and an acute exacerbation of a chronic obstructive pulmonary disease in the majority of cases. *Haemophilus influenzae* is therefore a bacterium with a potent pathogenicity. The major virulence factor is its capsule, but neither are its pili less important (they enable adherence to the mucous cells), nor IgA-1 protease, lipooligosaccharide (which acts like an endotoxin) and the proteins of the external membrane. Due to its resistance to the majority of beta-lactams antibiotics, the therapy of choice should include the third-generation cephalosporins, ciprofloxacin and chloramphenicol.

Key words: *Haemophilus influenzae*, infection, antibiotic

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 173-176

dr Tatjana Kurucin, spec. mikrobiolog, Zavod za kliničku mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

Haemophilus influenzae je najznačajniji predstavnik genusa *Haemophilus* (Familija *Pasteurellaceae*, sekcija 5, Bergey). Godine 1892. za vreme pandemije gripa, Pfeiffer ga je izolovao i opisao. Pittman je 1931. godine opisao 6 kapsularnih serotipova *Haemophilus influenzae* na osnovu kapsularnog polisaharida i ustanovio da

članovi serotipa b najviše liče na uzročnike invazivnih infekcija (1,2).

Za razliku od drugih serotipova, *Haemophilus influenzae* se nalazi samo kod čoveka. Normalno se nalazi u faringsu, mada naseljava i mukožu konjunktive i genitalnog trakta. Širenje sa jedne na drugu individuu se dešava putem vazduha

(kapljično) ili direktnim kontaktom sa sekretima. Ekspozicija *Haemophilus influenzae* počinje neposredno nakon rođenja (3). On je uzročnik različitih infekcija koje se mogu podeliti u dve grupe:

1. Prvu grupu čine akutna, piogena, obično invazivna oboljenja, kod kojih je ova bakterija primarni patogeni agens (meningitis, epiglotitis);
2. Drugoj grupi pripadaju hronične infekcije, najčešće respiratornog trakta, u kojima *Haemophilus influenzae* verovatno ima sekundarnu ulogu (1,2).

Po svojim morfološkim karakteristikama, *Haemophilus influenzae* je nepokretna asporogena bakterija. Mikroskopski, to je mali (1x0,3 mm), Gram-negativni bacil (1,2).

Vitalnost *Haemophilus influenzae* brzo se gubi, pa se klinički uzorci moraju inokulirati u odgovarajuće medije bez odlaganja (3).

Haemophilus influenzae poseduje kapsulu, koja ima ulogu u patogenezi, determinaciji tipske specifičnosti i produkciji antiinfektivnog imuniteta. Inkapsulirani sojevi mogu penetrirati u epitelijum nazofaringsa i direktno prodreti u krvne kapilare. Na osnovu kapsularnog polisaharida izvršena je podela na 6 serotipova (a-f), a postoje i tzv. netipibilni sojevi, koji su manje invazivni, ali oni isto tako dobro, kao tipibilni sojevi, indukuju inflamatorni odgovor (1,2).

Patogenost je, naročito za tip b, vezana za kapsulu. Tip b kapsularna supstanca je linearni polimer sastavljen od riboze, ribitola i fosfata ili poliribozil-ribitol-fosfat (PRP). To je najveći faktor virulencije, kome se pripisuje uloga u nastanku invazivnih i životno opasnih infekcija, kao i rezistencija na fagocitozu i intracelularno ubijanje od strane polimorfonuklearnih leukocita u odsustvu specifičnih antikapsularnih antitela. Genetička baza virulencije kod *H. influenzae* veoma je kompleksna i uključuje kapsularne i nekapsularne genetičke determinante (4).

Veoma su značajni i ostali faktori virulencije. Pili (končaste, proteinske izrasline sa površine nekih Gram-negativnih bakterija) su opisani kod tipibilnih i kod netipibilnih sojeva *H. influenzae*. Oni imaju sposobnost hemaglutinacije i adherencije na ljudske mukozne ćelije. Pili nisu jedine ćelijske strukture koje omogućavaju adherenciju, jer i sojevi bez njih adheriraju na epitelne ćelije (4).

Slično mnogim drugim patogenim mikroorganizmima, *H. influenzae* produkuje IgA-1 proteazu, koja inaktivira humani IgA-1, a koji čini više od 90% Ig A prisutnog u orofaringsu (4).

Više od 90% *H. influenzae* tip b sojeva, takođe produkuje bakteriocin koji se zove "hemocin".

Bakteriocini su proteini koje produkuju različiti bakterijski speciesi i koji su sposobni da inhibiraju rast istih ili sličnih speciesa. Hemocin ne produkuju inkapsulisani *non-tip b* ili netipibilni *H. influenzae* sojevi, pa je većina ovih organizama osetljiva na njegov letalni efekat (4).

Slično drugim Gram-negativnim bakterijama *H. influenzae* poseduje lipopolisaharid u spoljašnjoj membrani ćelijskog zida, koji se naziva lipooligosaharid (LOS). On poseduje biološku aktivnost endotoksina. Antitela direktno usmerena prema LOS nisu protektivna (4).

Naposletku, *H. influenzae* poseduje nekoliko proteina spoljašnje membrane. Najznačajniji su P2 i P6. Smatra se da bi ovi proteini mogli biti korisni kao komponente preventivne vakcine za infekcije izazivane netipibilnim sojevima, koji inače izazivaju različite infekcije, i kod odraslih i kod dece (4).

Haemophilus influenzae izaziva veoma širok spektar oboljenja. Tip b se najčešće dovodi u vezu sa meningitisom (naročito kod dece), a takođe se smatra uzročnikom celulitisa i epiglotitisa. Netipibilni sojevi često uzrokuju otitis media (kod dece), a kod odraslih bronhitis i pneumoniju, naročito ako postoji primarno oboljenje bronha i pluća. Netipibilni sojevi izazivaju akutni ili hronični sinuzitis kod osoba svih uzrasta (4).

Prema podacima iz svetske literature, kao i na osnovu iskustava mikrobiološke laboratorije Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, najznačajniji i najčešći uzročnik akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća je *Haemophilus influenzae*. Opstrukcija izazvana obilnom sekrecijom dobar je razlog da *Haemophilus influenzae* perzistira u bronhijalnom epitelu. On se pričvršćuje na receptorne epitope u mucinu i na membrane epitelih ćelija. Pričvršćivanje je praćeno sekrecijom citokina iz epitelih ćelija, koja inicira inflamaciju, remeti integritet mukozne barijere i uvodi u bolest (7). Drugi, najčešći uzročnici su *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* i *Haemophilus parainfluenzae*.

Haemophilus influenzae se sreće kao značajan uzročnik pneumonije i akutnog traheobronhitisa, naročito kod pacijenata sa već postojećom bolešću pluća (hronični bronhitis, emfizem ili opstruktivna plućna bolest). Za nastanak ovih stanja odgovorni su serotipovi b i f (10), kao i netipibilni sojevi. *Haemophilus influenzae* se kod ovih stanja nalazi na drugom mestu po učestalosti posle *Streptococcus pneumoniae* (5).

Iako *Haemophilus influenzae* spada u bakterije sa značajnim patogenim potencijalom, nije zanemarljiva i odbrambena uloga domaćina. Dugo godina se verovalo da su baktericidna antitela,

direktno protiv PRP kapsule kod tip b infekcije, bila potpuno odgovorna za rezistentnost domaćina prema infekciji. Međutim, mnoge savremene studije daju važnu ulogu antitelima u odnosu na somatske antigene. Baktericidna antitela koja reaguju sa individualnim proteinima spoljašnje membrane ili sa lipooligosaharidima mogu se identifikovati. Opsonizirajuća antitela mogu takođe igrati ulogu u zaštiti i mogu biti direktno protiv PRP ili somatskih sastojaka. Zdrave odrasle osobe imaju i baktericidna i opsonizirajuća antitela direktno usmerena protiv netipibilnih sojeva *Haemophilus influenzae*. U nekim slučajevima blokirajući efekat IgA u bronhijalnom sekretu može biti odgovoran za odbranu od infekcije. Postojanje strukturalnog oštećenja bronhija i pluća, što predisponira nastanak ozbiljnih infekcija izazvanih netipibilnim sojevima *Haemophilus influenzae*, može dozvoliti proliferaciju bakterija koje se ne mogu kontrolisati normalnim serumskim odbrambenim mehanizmima (3).

Za lečenje širokog spektra oboljenja izazvanih *Haemophilus influenzae* na raspolaganju je paleta najrazličitijih antimikrobnih lekova. Njihova neadekvatna primena ima za posledicu nastanak rezistencije i neefikasnosti ovih moćnih lekova.

Do početka sedamdesetih godina *Haemophilus influenzae* bio je osetljiv na većinu upotrebljivanih antibiotika. Međutim, pod selektivnim antibiotskim pritiskom javljaju se mnogobrojni rezistentni sojevi. Geni rezistencije se nalaze na hromozomima i plazmidima. U lečenju infekcija izazvanih ovom bakterijom, ampicilin, amoksicilin i drugi beta-laktamski antibiotici bili su lek izbora. Prvi izveštaji o rezistenciji na ampicilin datiraju od 1973. god. Jedan od mehanizama nastanka rezistencije je produkcija beta-laktamaza tipa TEM-1 i ROB-1 (11). Poslednjih godina opisani su sojevi koji su izgubili sposobnost produkcije beta-laktamaza, ali su zadržali rezistenciju na ampicilin i amoksicilin. To su BLNAR sojevi (11). Postoje još neki od mehanizama rezistencije, među kojima je i alteracija penicilin-vezujućih proteina (*penicillin-bindings-proteins-PBP*), što rezultuje podizanju minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) svih beta-laktama, uključujući i cefalosporine (12). Rezistencija na ampicilin uzrokovana beta-laktamazama porasla je u poslednjih 20 god., tako da je u nekim zemljama danas dostigla 40% (8,9).

Zbog rezistencije na ampicilin u terapiji se upotrebljava cefahlor, kao cefalosporin II generacije. Prema podacima iz svetske literature rezistencija na ovaj lek se javlja u stopi od 1-5%. Rezistencija na ceftriakson, cefotaksim, ceftazidim nije opisana. Nasuprot ovim podacima, podaci dobijeni u jednom od neobjavljenih istraživanja o

osetljivosti *Haemophilus influenzae* izolovanog iz sputuma bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, ukazuju da je 40,2% sojeva bilo rezistentno na ampicilin, čak 35,9% rezistentno na cefahlor i 20,3% rezistentno na ceftriakson.

Zbog porasta rezistencije na ampicilin, prvenstveno kod tip b izolata, preporučuje se upotreba hloramfenikola, koji daje odlične rezultate u lečenju oboljenja opasnih po život. Uporedo sa njihovom upotrebom opisana je rezistencija i kod tip b izolata i kod netipibilnih sojeva. U osnovi rezistencije leži produkcija hloramfenikolacetiltransferaze (CAT), koja je u stvari enzim inaktivacije leka. Rezultati dobijeni od izolata iz sputuma bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici) pokazuju da nijedan izolat nije bio rezistentan na hloramfenikol. Njegova upotreba je ograničena zbog toksičnih efekata na koštano srž (4,6). Tetraciklini se takođe mogu koristiti u terapiji infekcija izazvanih *Haemophilus influenzae*. Stopa rezistencije na ovaj lek se kreće od 1-5%. U terapiji se može koristiti i eritromicin, ali ga treba koristiti samo nakon ispitivanja testa osetljivosti, jer se stopa rezistencije kreće od 1% u Austriji do 50% u USA (1988. god.). U literaturi se preporučuje upotreba eritromicina samo ako su ostali lekovi kontraindikovani. Smatra se da je eritromicin povezan sa visokom incidencom neuspeha terapije i rane reinfekcije (13).

Prema do sada raspoloživim podacima iz svetske literature aminoglikozidi se ne svrstavaju u lekove za lečenje oboljenja izazvanih *Haemophilus influenzae*. Iskustvo Mikrobiološke laboratorije Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici ukazuje da bi se gentamicin ipak mogao koristiti u eradikaciji oboljenja izazvanih ovom bakterijom, s obzirom na to da je u jednom od neobjavljenih istraživanja iste laboratorije 63,5% sojeva *Haemophilus influenzae* izolovanog iz sputuma obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća bilo osetljivo na gentamicin, a svega 8% sojeva rezistentno.

Savremena farmakološka nauka i tehnologija stavlja nam na raspolaganje veliki broj moćnih antibakterijskih sredstava. Među njima se naročito ističe grupa lekova - hinoloni, a posebno hinoloni novije generacije, tzv. fluorohinoloni. Oni deluju baktericidno i na Gram-pozitivne i na Gram-negativne bakterije. Rezistencija na hinolone nije plazmidski determinisana, pa je frekvencija rezistencije znatno manja nego na druge antimikrobne lekove. Za sada su aktuelne tvrdnje da je rezistencija na hinolone hromozomski

determinisana. Ciprofloksacin istupa kao visoko aktivan lek u *in vitro* ogledima (6). Na osnovu izloženog zaključujemo da se hinoloni mogu bezrezervno koristiti u lečenju infekcija izazvanih *Haemophilus influenzae*, s obzirom na to da nisu opisani sojevi koji su bili rezistentni na ovaj lek.

U lečenju infekcija uzrokovanih *Haemophilus influenzae* veliki problem predstavljaju multirezistentni sojevi, rezistentni na 4 ili više antimikrobnih agenasa. Mehanizam multiple rezistencije se objašnjava postojanjem konjugativnih plazmida, koji kodiraju rezistenciju na više lekova. Multipla rezistencija, iako prisutna, javlja se u niskom procentu (13).

U prilogu svega ovoga, treba dodati i činjenicu da se danas, još uvek, često pribegava empirijskoj terapiji različitih oblika infekcija izazvanih *Haemophilus influenzae*. Zbog prikazanih i poznatih činjenica o javljanju sve većeg broja sojeva rezistentnih na različite antibiotike, čak i na više njih zajedno, poželjno bi bilo terapiju, ako ne započeti, a ono makar korigovati prema urađenom testu osetljivosti ovih mikroorganizama na antibiotike (antibiogramu), jer je *Haemophilus influenzae* bakterija čija se osetljivost ne može predvideti.

LITERATURA

1. Kilian M, Biberstein LE. Genus *Haemophilus*. In: Murray GER, Brenner JD, Bryant PM, Holt GJ, Krieg RN, Moulder WJ. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol 1. Baltimore, MD, 1984;558-69.
2. Campos MJ. *Haemophilus*. In: Murray RP, Baron E, Pfaller AM, Tenover CF, Tenover HR. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC, 1995;556-65.
3. Moxon ER. *Haemophilus influenzae*. In: Mandell GL, Douglas GE, Bennet JE, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4th ed. New York:Churchil-Livingstone, 1995;2039-045.
4. Koneman WE, Alen DS, Janda MW, Schreckenberger CP, Winn CW, Jr. *Haemophilus*. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia-New York, 1997;363-84.
5. Považan Đ. Značaj invazivnih dijagnostičkih postupaka kod pneumonija sa osvrtnom na imunodeficitarne bolesnike. Doktorska disertacija, Novi Sad, 1997. Univerzitet u Novom Sadu Medicinski fakultet.
6. Yao DCJ, Moellering CR, Jr. Antimicrobial Agents. In: Murray RP, Baron E, Pfaller AM, Tenover CF, Tenover HR. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC, 1995;1281-307.
7. Hakansson A, Carlstedt I, Davies J, Mossberg AK, Sabhawal H, Sranbory C. Aspects on the interaction of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* with human respiratory tract mucosa. *Am J Resp Crit Care Med* 1996 Oct; 154 (4 Pt 2): S 187-91.
8. Shill MA, Galliot O. Susceptibility of Clinically Significant *Haemophilus influenzae* Strains to Oral Antimicrobial Agents Used in Saudi Arabia. *Chemotherapy*. 1994; 40:399-403.
9. Nishioka K, Ogihara H, Ohno I, Tanno Y, Shirato K. The Incidence of Respiratory Tract Pathogens and Antimicrobial Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* Isolated between 1990 and 1993. *Tohoku J Exp Med* 1996.
10. Urwin G, Krohn AJ, Deaver-Robinson K, Wenger DJ, Farley MM and the *Haemophilus influenzae* Study Group. Invasive Disease Due to *Haemophilus influenzae* Serotype f: Clinical and Epidemiologic Characteristics in the H. *influenzae* Serotype b Vaccina Era *Clinical Infectious Diseases*. 1995;22:1069-76.
11. Doern VG and Alexander Project Collaborative Group. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae*: result of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1996; 38, Suppl. A:59-69.
12. Mandelman MP, Serfas AD. The penicillin binding proteins of the genus *Haemophilus*. *J. Med Microbiol* Vol 27. 1988;95-98.
13. Powell M. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *J Med Microbiol* Vol. 27.1988;81-87.



TUBERKULOZA I HIV INFEKCIJA

TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

Eva Panić

Zdravstveni centar "Dr Radivoj Simonović", Sombor

SAŽETAK

Tuberkuloza kao bolest uzrokovana poznatim infektivnim agensom i danas je jedan od glavnih uzroka smrti. Stopa smrtnosti je povećana porastom HIV inficiranih bolesnika, koji su takođe inficirani i *M. tuberculosis*. Da bi se tuberkuloza kod ovih bolesnika uspešno kontrolisala neophodno je poznavati međusobni uticaj uzročnika. Kod HIV inficiranih osoba u većem procentu se reaktivira tuberkuloza, a odrasli često imaju atipičnu sliku tuberkuloze (lobarna pneumonija, limfadenopatija, apsces mekih tkiva). Među HIV inficiranim bolesnicima pojava tuberkulinske kožne neosetljivosti (anergije) mnogo je više izražena nego u opštoj populaciji i varira u odnosu na broj CD₄ subpopulacije T limfocita. Oko 80% onih koji su inficirani sa oba patogena i čiji je broj CD₄ ćelija manji od 100/ml su tuberkulin negativni. Osobe sa uznapredovalom HIV infekcijom mogu da razviju "HIV enteropatiju" čiji je rezultat malapsorpcija mnogih lekova, uključujući i antituberkulotike. Malapsorpcija izanijazida (INH) i/ili rifampicina (RF) dovodi do razvoja rezistencije na ove lekove. Kod HIV inficiranih, tuberkuloza dovodi do mnogo brže progresije ka AIDS-u i smrtnom ishodu. Latentno HIV inficirani makrofazi izloženi *M. tuberculosis* pokazuju povećanu ekspresiju HIV-a. Broj HIV virusa povećan je kod obolelih od aktivne tuberkuloze, a smanjuje se tokom njenog lečenja, čak i kada nije uvedena terapija usmerena protiv HIV. Pojedini lekovi koji se koriste u terapiji protiv HIV-a, kao što su: inhibitori proteaza i inhibitori nonnukleozidne reverzne transkriptaze ne mogu se primenjivati zajedno sa RF, zbog čega je ponekad kompromitovana optimalna antituberkulotska terapija. Profilaksa HIV inficiranih bolesnika sa INH treba da se sprovodi kad god za to postoji indikacija. Rutinsko lečenje aktivne tuberkuloze, ukoliko je izolovani soj osetljiv na standardne antituberkulotike, trebalo bi da traje 6-9 meseci osim kod tuberkuloze centralnog nervnog sistema, kostiju ili diseminovane bolesti kada terapija treba da traje duže.

Ključne reči: tuberkuloza, virus humane imunodeficijencije (HIV), terapija

SUMMARY

Tuberculosis remains the leading cause of death in the world from a single infectious disease. Patients with HIV infection who are also infected with *M. tuberculosis* have numerous fundamental and important changes in the natural history of each disease. Understanding how each pathogen influences the other is crucial in successful control of tuberculosis in these patients and ultimately it influences the control of tuberculosis in general. HIV infected persons have a higher rate of reactivation of tuberculosis, higher rates of acute disease for adults (lobar pneumonia, lymphadenopathy, soft tissue abscess). In general, tuberculosis should be considered in a HIV infected person with any unexplained abnormal finding on physical examination. Multi drug resistant tuberculosis in HIV infected persons is an especially complicated disease regarding the diagnosis, treatment and outcome. Among HIV infected persons the rate of tuberculin skin anergy is much higher than in the general population and varies according to the CD₄ cell count. About 80% of those with CD₄ cells <100/mL are skin test anergic. Persons with advanced

HIV may develop "HIV enetropathy" resulting in malabsorbtion of numerous medications, including antitubercutotics. Malabsorbtion of INH and/or rifampicin results in development of drug resistance. Tuberculosis in HIV positive persons leads to more rapid progression of AIDS and death. Latently HIV-infected macrophages chaillenged with *M. tuberculosis* increase expression on HIV. HIV viral load also appears to rise in patients with active tuberculosis and decreases as it is treated even when no anti-HIV medications are introduced. Protease inhibitors and non nucleosid reverse transcriptase inhibitors cannot be given with rifampicin, compromising optimal antitubercutotic care. INH profilaxys should be given whenever there is an indication. Routine antituberculous treatment if the strain is drug susceptible should extend to 6-9 months, except in tuberculosis of the CNS, bone or disseminated disease, where the treatment should last longer.

Key words: tuberculosis, human immunodeficiency virus (HIV), therapy

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 177-184

dr Eva Panić, pneumoftiziolog, šef odseka Grudnog odeljenja zdravstvenog centra "Dr Radivoj Simonović", Sombor

UVOD

Zarazne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u svetu. Samo od tuberkuloze (TBC) umire oko tri miliona ljudi godišnje. Smatra se da je oko trećine čovečanstva zaraženo *Mycobacterium tuberculosisom* i da je pod rizikom obolevanja od aktivne tuberkuloze.

Iako je udruženost tuberkuloze i AIDS-a opisana nakon otkrivanja prvih slučajeva obolelih od AIDS-a (1981), sve do početka devedesetih godina ovoj pojavi nije posvećena dovoljna javna i naučna pažnja.

Širenje HIV infekcija u svetu oslabilo je otpornost ljudi prema tuberkulozi. HIV infekcija je najsnažniji faktor rizika za progresiju latentne tuberkulozne infekcije u aktivno oboljenje. HIV pandemija zaustavila je proces eliminacije tuberkuloze u SAD-u i poništila je mnoge ranije mukotrpno ostvarene ciljeve kontrole obolevanja od ove bolesti u zemljama u razvoju. Među svim oboljenjima udruženim sa HIV-om, tuberkuloza je od posebnog značaja jer se zaraza prenosi veoma lako (vazdušnim putem) i jer se radi o bolesti koja je izlečiva i potencijalno se sprečava hemioprolifaksom. To je bolest čija je incidenca kod obolelih od AIDS-a skoro 500 puta viša nego u opštoj populaciji, njen tok je kod HIV inficiranih drugačiji nego kod imunokompetentnih osoba, ona je najčešće bolest udružena sa HIV-om sa neposrednom životnom ugroženošću i ona je, u suprotnosti sa mnogim oportunističkim infekcijama, često prvi indikator HIV infekcije.

Poseban problem u svetu predstavlja porast broja obolelih od rezistentne tuberkuloze (posebno one prouzrokovane *M. tuberculosisom* rezistentnim na INH i RF). Iako je ova pojava odavno opisivana u zemljama u razvoju, to je relativno noviji fenomen u SAD-u. Pacijenti sa kavitarnom tuberkulozom, HIV infekcijom i oni rođeni u

zemljama gde je tuberkuloza endemska pod povećanim su rizikom obolevanja od rezistentne tuberkuloze. Dokazano je da primarna rezistencija potiče od veoma velikog broja obolelih odraslih rezistentnih slučajeva, naročito među HIV inficiranim osobama.

Velika opasnost od izbijanja epidemija, koje bi zahvatile osetljive na AT lekove, kao i rezistentne TBC, postoji u bolnicama u kojima se leče oboleli od HIV infekcije i intravenski narkomani, u ustanovama za zbrinjavanje beskućnika i u zatvorima (1,3,4,5,11,13,14).

HIV infekcija i osetljivost na tuberkulozu

HIV pozitivne osobe su pod značajno većim rizikom od primarne tuberkuloze, reaktivacije latentne infekcije ili nove epizode bolesti nastale zbog egzogene reinfekcije, nego HIV negativne. Putem DNA "otiska" (*restriction fragment length polymorphism*) dokazana je egzogena reinfekcija koja može da prouzrokuje recidiv tuberkuloze među HIV pozitivnim osobama, i to nakon uspešno sprovedene i završene terapije antitubercutoticima u vreme kada je osoba već bila HIV pozitivna. Osetljivost prema tuberkulozi vezana je za citokine koje produkuju T limfociti. T1 limfociti koji produkuju interferon-gama imaju centralnu ulogu u antimikobakterijalnom imunom odgovoru. Za razliku od T1 limfocita, T2 limfociti, koji proizvode interleukin-4 i interleukin-10 ne doprinose antimikobakterijalnom imunitetu. Kada se limfociti periferne krvi HIV inficiranih osoba tuberkulozom izlože dejstvu *M. tuberculosis in vitro*, oni proizvode manje gama interferona, dok su količine interleukina-4 i interleukina-10 iste u poređenju sa limfocitima HIV negativnih osoba koje boluju od tuberkuloze. Ovi podaci ukazuju na umanjeni imuni odgovor T1 limfocita koji doprinosi povećanoj osetljivosti HIV pozitivnih na tuberkulozu (2).

Tuberkuloza i tok HIV infekcije

Izlaganje alveolarnih makrofaga i limfocita HIV pozitivnih osoba dejstvu *M. tuberculosis in vitro* intenzivira retrovirusne replikacije. Pleuralna tečnost pacijenata obolelih od tuberkuloze dovodi do povećanja HIV replikacije u aktiviranim limfocitima. Kod HIV inficiranih sa plućnom tuberkulozom koncentracija retrovirusnog RNA u bronhoalveolarnom lavatu najviša je u delovima pluća zahvaćenim tuberkulozom. Moguće je da *M. tuberculosis* povećava HIV replikaciju indukcijom makrofaga u proizvodnji alfa-tumor nekrotizirajućeg faktora (α -TNF), interleukina-1 i interleukina-6.

Mnogobrojne kliničke studije dokazale su štetan uticaj tuberkuloze na tok HIV infekcije. Rizik umiranja kod HIV pozitivnih pacijenata sa tuberkulozom dvostruko je viši nego kod HIV pozitivnih bez tuberkuloze, nezavisno od broja CD₄ subpopulacije T limfocita/mL. Ova pojava izgleda da je više u vezi sa progresijom HIV infekcije nego sa tuberkulozom (2).

KLINIČKA PREZENTACIJA

Tuberkuloza se obično javlja kod HIV pozitivnih koji još uvek nisu oboleli od AIDS-a, uglavnom zbog toga što je *M. tuberculosis* virulentniji od drugih HIV udruženih patogena, kao što su *Pneumocystis carinii* i *M. avium complex*. Zbog toga je verovatnije da se tuberkulozno oboljenje javi u ranijem stadijumu imuno-deficijencije. Zato dijagnoza tuberkuloze može da omogućiti ranu identifikaciju HIV infekcije. Primenom antiretroviralne terapije smanjuje se dalja transformacija virusa.

Kod HIV inficiranih osoba intenzitet i kvantitet simptoma tuberkuloznog oboljenja izraženiji je nego kod HIV negativnih i vodi ka ubrzanom smrtnom ishodu, ukoliko se odmah ne započne lečenje. Povišena telesna temperatura, gubitak telesne težine, slabost, mogu biti znaci tuberkuloze, ali i znaci *M. avium complex* infekcije, limfoma, citomegalo-virusne infekcije ili sindroma opšteg propadanja zbog AIDS-a.

Kašalj i bol u grudima veoma su česti, pošto većina pacijenata ima i tuberkulozu pluća. Napadi groznice i jeze, hipotenzija i akutni respiratorni distress mogu da nastupe kod bolesnika sa diseminovanom tuberkulozom. Lokalizovani simptomi zavise od organa koji su zahvaćeni tuberkulozom sa uporedo postojećim HIV-povezanim komplikacijama.

Lokalizacija bolesti

Plućna tuberkuloza se javlja u 70–90% obolelih od tuberkuloze, uključujući većinu obolelih od

ekstrapulmonalne tuberkuloze. Učestalost ekstrapulmonalne tuberkuloze kreće se od 40–80% i povećava se sa ozbiljnošću imunosupresije i preduzetih dijagnostičkih procedura. Diseminovana bolest i limfadenitis su najuobičajenije forme. *M. tuberculosis* bakterijemija, izuzetno retka kod bolesnika bez HIV infekcije, zabeležena je kod 20–40% HIV inficiranih obolelih od tuberkuloze.

Cervikalne, supraklavikularne i aksilarne limfne žlezde najčešće su lokalizovane u perifernom limfadenitisu. Intratorakalne i intraabdominalne limfne žlezde, koje su inače retko mesto za tuberkulozno oboljenje kod osoba bez HIV infekcije, često su zahvaćene kod HIV pozitivnih sa uznapređovalom imunodeficijencijom. Tuberkulozom zahvaćene limfne žlezde kod HIV pozitivnih osoba imaju povećanu tendenciju za stvaranjem kazeozne nekroze što dovodi do učestalog stvaranja apscesa, fistula i neuobičajenih lokalizacija infekcije. Tuberkulozne retroperitonealne limfne žlezde mogu da erodiraju u zid želuca ili pankreasa, medijastinalne limfne žlezde u ezofagusu, traheji ili bronhu, a mezenterične limfne žlezde u donjem intestinumu.

Abdominalna tuberkuloza najčešće se javlja u obliku visceralnih lezija i nekrotične intraabdominalne limfadenopatije, za razliku od HIV negativnih, kod kojih se češće javlja ascites i zadebljanje omentuma.

Tuberkuloza centralnog nervnog sistema javlja se u 5–10% HIV pozitivnih sa tuberkulozom. Najčešći je meningitis, ali se neretko javljaju i tuberkulomi. Kod većine sa diseminovanom tuberkulozom urinokultura na BK je pozitivna, dok je lokalizovana tuberkuloza bubrega retka. U čestu ekstrapulmonalnu lokalizaciju bolesti spada i pleuralna i perikardijalna tuberkuloza, a koža i meka tkiva mogu da budu zahvaćeni kao rezultat hematogene diseminacije bolesti (npr. apsces dojke, mozga i sl.). Kostna srž može da bude zahvaćena, posebno kada su udruženi povišena telesna temperatura (iznad 39,5°C), milijarno rasejanje na radiografiji pluća i povišene vrednosti alkalne fosfataze i laktatne dehidrogenaze u serumu.

Uopšteno, osobe sa većim brojem CD₄ limfocita/mL³ češće imaju klasičnu kliničku sliku tuberkuloze, dok oni sa manjim brojem CD₄ limfocita/mL (<200) imaju atipičnu (npr. medijastinalnu adenopatiju, kao kod HIV negativne dece sa primarnom tuberkulozom). U stvari, neke atipične prezentacije predstavljaju prave tipične kliničke slike primarnog oboljenja. One, kod HIV pozitivnih, verovatno predstavljaju rezultat neadekvatnog imunog odgovora na *M. tuberculosis*.

Radiografski nalaz

Radiografski nalaz grudnog koša korelira sa stepenom imunosupresije uzrokovane HIV-om. Među bolesnicima sa relativno dobro očuvanom imunom funkcijom (broj CD₄ limfocita > 200 / ml³ sa pozitivnom tuberkulinskom reakcijom i bez drugih HIV-udruženih infekcija RTG nalaz često je identičan onom kod imunokompetentnih osoba, uključujući kavitacije i infiltracije gornjih režnjeva. Za razliku od toga, kod ozbiljnije imunokompromitovanih RTG nalaz grudnog koša tipičan je za nalaz primarne tuberkuloze kod imunokompetentnih pacijenata, kao što su hilarna adenopatija, pleuralni izliv ili milijarno rasejanje.

Hilarna adenopatija, pleuralni izliv i kavitacije su od velikog dijagnostičkog značaja, pošto se oni retko javljaju kod *P. carinii* pneumonije (ovde su tipični difuzni intersticijalni infiltrati) ili citomegalovirusnog pneumonitisa. Hilarna adenopatija i pleuralne efuzije mogu da prate i Kapošijev sarkom ili limfom, ali kod ovih bolesti obično postoje i ekstrapulmonalne manifestacije bolesti. Kokcidioidomikoza i histoplazmoza mogu da izazovu RTG znake koji imitiraju tuberkulozu, mada su difuzni infiltrati tipičniji, ekstrapulmonalne manifestacije dobro izražene, a rezultati seroloških proba na gljivičnu infekciju često pozitivni. Kada su prisutne kavitacije, dijagnoza tuberkuloze je često olakšana nalazom BK direktnom baciloskopijom. Milijarno rasejanje može se javiti i kod *P. carinii* pneumonije, Kapošijevog sarkoma i gljivičnog oboljenja, a infiltrati u gornjim plućnim poljima kod osoba sa *P. carinii* pneumonijom koji primaju aerosolizovan pentamidin u profilaktičke svrhe. Normalan radiografski nalaz grudnog koša ne isključuje dijagnozu plućne tuberkuloze, jer RTG znaci mogu kasniti nakon brze evolucije aktivne tuberkuloze.

Kod bolesnika sa intratorakalnom adenopatijom nalaz kompjuterizovane tomografije grudnog koša obično ukazuje na pakete uvećanih limfnih žlezda, često sa centralnim poljima niskog denziteta koji odgovaraju kazeoznoj nekrozi. Kod bolesnika sa diseminovanom tuberkulozom CT nalaz ukazuje na intraabdominalnu limfadenopatiju i fokalne lezije jetre ili slezine, a kod zahvaćenosti CNS-a nalaze se hipodenzne zone u moždanoj masi (1,3, 4,6,7).

DIJAGNOZA TUBERKULOZE

Pošto su kliničke manifestacije tuberkuloznog oboljenja kod HIV pozitivnih često nespecifične, uspostavljanje dijagnoze tuberkuloze ponekad je veoma teško. Mnogi su HIV pozitivni bolesnici sa tuberkulozom umrli ili su bili produženo

hospitalizovani pre postavljanja dijagnoze tuberkuloze.

Neprepoznavanju tuberkuloze doprinose:

- snižena tuberkulinska kožna osetljivost,
- atipična radiografska prezentacija,
- postojanje drugih HIV-povezanih infekcija.

U svakom slučaju neprepoznavanje tuberkuloze najčešći je razlog kasnog postavljanja dijagnoze. Simptomi tuberkuloze kod HIV inficiranih osoba su:

- nerazjašnjena povišena telesna temperatura,
- kašalj,
- plućni infiltrati,
- limfadenopatija,
- meningitis,
- apsces mozga,
- perikarditis,
- pleuritis,
- intraabdominalni, muskuloskeletalni ili kutani apscesi.

Aktivna tuberkuloza češća je među HIV pozitivnim pacijentima koji su ranije bolovali od tuberkuloze, čiji je tuberkulinski test pozitivan, ili koji su emigrirali iz zemlje ili pripadaju rasnoj ili etničkoj grupi sa visokom prevalencom tuberkuloze. Skora hospitalizacija u bolnici sa nozokomijalnom epidemijom tuberkuloze, beskućništvo, intravenska narkomanija, alkoholizam, boravak u zatvoru gde ima obolelih od tuberkuloze, takođe se smatraju faktorima rizika za izazivanje aktivne tuberkuloze.

Baciloskopija sputuma je pozitivna kod 30-70% HIV pozitivnih obolelih i od tuberkuloze. Kod osoba sa manje izraženom imunodeficijencijom čiji radiografski nalaz odgovara promenama kod postprimarne tuberkuloze, senzitivnost direktne baciloskopije slična je senzitivnosti imunokompetentnih bolesnika sa postprimarnom tuberkulozom. Kod HIV pozitivnih sa težim stepenom imunodeficijencije i radiografskim promenama karakterističnim za primarnu ili milijarnu tuberkulozu, senzitivnost razmaza sputuma na BK je niža nego kod imunokompetentnih odraslih osoba. Ukoliko je davanje sputuma otežano, ono mora da se indukuje primenom nebuliziranog hipertoničnog rastvora kuhinjske soli. Takođe je koristan pregled gastrolavata, naročito kod dece, kao i fiberoptička bronhoskopija sa bronhoalveolarnom lavezom i transbronhijalnom biopsijom. Bronhoskopijom se mogu dobiti uzorci iz uvećanih medijastinalnih limfnih žlezda.

Periferijske uvećane i razmekšane limfne žlezde koje fluktiraju mogu da se apsorbuju perkutano. U nekim serijama i do 90% sumnjivih limfnih žlezda

sadrži acidorezistentne bacile. Kod diseminovane tuberkuloze biopsije kožnih lezija sadrže acidorezistentne bacile ili granulome. Ponekad je neophodno raditi biopsiju moždanog tkiva. Cerebrospinalna tečnost je normalna ili pokazuje promene tipične za tuberkulozni meningitis, a acidorezistentni bacili retko se nalaze u pleuralnoj tečnosti.

Krv i urin treba da se kultivišu na mikrobakterije. U nedostatku lokalizovanog nalaza i podobnog uzorka za analizu, biopsija kostne srži i/ili jetre može da bude korisna kod diseminovane tuberkuloze. Kod 40% HIV pozitivnih osoba sa tuberkulozom u stolici se nalaze acidorezistentni bacili. Ovi bolesnici, skoro po pravilu, imaju i pozitivan razmaz sputuma na acidorezistentne bacile, a retko imaju kliničke znake gastrointestinalne tuberkuloze. *M. tuberculosis* izolovan iz stolice nije indikativan za ekstrapulmonalnu tuberkulozu i najverovatnije predstavlja organizme iz progutanog sputuma.

Klasične mikrobiološke metode za otkrivanje *M. tuberculosis* često su nedovoljno brze, s obzirom na to da lečenje aktivne tuberkuloze kod HIV inficiranih treba početi što ranije. Veoma je važan i nalaz osetljivosti uzročnika na lekove zbog visoke prevalencije rezistentne tuberkuloze. DNK probama vrši se hibridizacija nukleinskih kiselina i može da se identifikuje *M. complex* nakon dva časa od početka rasta. Tehnikom reakcije lančane polimerizacije-PCR, *M. tuberculosis* se otkriva u kliničkom materijalu za 6-8 sati. Metode brze hibridizacije postoje i za identifikaciju *M. avium*, *M. intracellulare*, kao i nekoliko drugih netuberkuloznih mikobakterija. Pošto kod ovih bolesnika mogu da budu prisutne i mešane infekcije, pozitivan test hibridizacije za *M. avium* npr. ne isključuje istovremeno prisustvo i *M. tuberculosis*. *M. bovis* i *M. bovis* BCG pripadaju *M. tuberculosis* kompleksu, a diferencijacija ovih mikobakterija od *M. tuberculosis* vrši se klasičnim biohemijskim testovima.

Iako su brze metode za identifikaciju često neophodne, one ne zamenjuju bojenje po Zeihl-Nielsenu na acidorezistentne bacile, koji nas obaveštavaju o indeksu kontagioznosti ili metode kultivisanja mikobakterija, koje omogućavaju testiranje osetljivosti na lekove. Bojenje po Zeihl-Nielsenu, metode kultivisanja mikobakterija i test osetljivosti na lekove vrše se kod svih bolesnika. Brži dijagnostički testovi preventivno se koriste onda kada je neophodno doneti hitnu odluku o započinjanju lečenja ili preduzimanju drugih dijagnostičkih postupaka. Najkorisniji su kod uzoraka iz respiratornog trakta gde je pozitivan test bojenja na acidorezistentne bacile, pri čemu je senzitivnost i specifičnost viša od 95%. U

uzorcima sputuma sa negativnim nalazom acidorezistentnih bacila senzitivnost je od 40 do 77%, a specifičnost viša od 95%.

HIV inficiranim osobama sa pozitivnim razmazom kod kojih je sumnja na postojanje aktivne tuberkuloze srednjeg stepena ili niska, ove brze metode mogu biti od pomoći. Na primer, kod bolesnika sa pozitivnim razmazom i *M. avium* kompleks bakterijemijom, koji nije u visoko rizičnoj grupi obolevanja od tuberkuloze, uporedo postojanje aktivne tuberkuloze je malo verovatna, ali potencijalno veoma značajna dijagnoza. Pozitivan rezultat nekog od brzih dijagnostičkih testova odrediće ubrzano započinjanje antituberkulozne terapije, dok negativan rezultat uveliko smanjuje sumnju na postojanje aktivne tuberkuloze i omogućava primenu terapije usmerene protiv atipičnih mikobakterija.

HIV pozitivnim bolesnicima sa negativnim razmazom i sa visokim stepenom kliničke sumnje da se radi o aktivnoj tuberkulozi treba dati antituberkulotike, bez obzira na rezultat brzih dijagnostičkih testova. Na primer, kod osoba sa klinički evidentnom milijarnom tuberkulozom i negativnim razmazom sputuma na acidorezistentne bacile, negativni brzi dijagnostički testovi ubrzaće primenu invazivnih dijagnostičkih metoda radi uspostavljanja dijagnoze. Kada je razmaz negativan, a klinička sumnja na aktivnu tuberkulozu srednje izražena, brzi testovi su takođe korisni, jer će pozitivan rezultat ubrzati započinjanje primene antituberkulotika, a bronhoskopija neće biti neophodna. Negativan rezultat neće moći da isključi postojanje aktivne tuberkuloze i moraće da se primene drugi dijagnostički postupci. Kod HIV pozitivnih sa negativnim razmazom i niskim stepenom sumnje na aktivnu tuberkulozu brzi testovi nisu od pomoći, te zbog njihove skupoće ne treba da se primenjuju.

Test DNA "otiska" pojedinih izolata *M. tuberculosis* daje informaciju o transmisiji bolesti među bolesnicima. Podaci "otiska" upoređuju se sa kompjuterizovanim uzorcima i na taj način dobijaju se podaci o kretanju pojedinih sojeva, naročito onih rezistentnih. Iako se ranije mislilo da je oko 90% slučajeva tuberkuloze u SAD-u rezultat reaktivacije infekcije stečene u prošlosti, metodom "otiska" DNA dokazano je da je oko 50% slučajeva rezultat nove infekcije među HIV pozitivnim osobama, kao i među HIV negativnim u gradskim sredinama. Test "otiska" DNA takođe je koristan i kada se dva različita izolata *M. tuberculosis* od istog bolesnika razlikuju po osetljivosti na antituberkulotike. Uzrok može da bude to što je inicijalni izolat postao rezistentan za vreme terapije ili je pacijent mogao između dva izolata da se inficira novim sojem *M. tuberculosis*.

Poseban problem u dijagnostici predstavlja razlučivanje tuberkuloze od bolesti uzrokovane *M. avium* kompleksom. Tuberkuloza se obično javlja pre postavljanja AIDS-a, radiografski nalaz obično sugerira mikobakterijalnu infekciju, a pleuritis je često prisutan. Acidorezistentni bacil u stolici obično se nalazi samo kod onih sa pozitivnim razmazom sputuma. Za razliku od ovog, bolest uzrokovana *M. avium* kompleksom javlja se obično kod osoba već obolelih od AIDS-a, kod kojih radiogram grudnog koša često ne ukazuje na mikobakterijsko oboljenje, kao i sa retkom pojavom pleuritisa. Stolica je pozitivna na acidorezistentne bacile, za razliku od sputuma (2,6, 7,11,12).

TERAPIJA

Primarna smernica za lečenje tuberkuloze kod HIV inficiranih predložena od strane Nacionalnog centra za kontrolu i prevenciju u SAD-u (8) ima za cilj da smanji broj slučajeva sa terapijskim neuspehom, da spreči pojavu rezistentne tuberkuloze i da smanji efekte tuberkuloze na HIV replikaciju. Ispravnim lečenjem postiže se i smanjenje dalje transmisije tuberkulozne infekcije, jer pacijent prestaje da bude zarazan.

Kod HIV inficiranih pacijenata sa tuberkulozom osetljivom na ATL, standardni šestomesečni režim lečenja dovodi do ubrzane sterilizacije sputuma sa niskim procentom terapijskog neuspeha, slično kao kod HIV negativnih osoba. Ipak, neke studije ukazuju na pojavu povećanog broja recidiva kod HIV inficiranih koji su primali šestomesečnu terapiju u odnosu na one sa 9 ili 12 meseci lečenja. Možda je duže lečenje efikasnije u nekim slučajevima, a može da doprinese i prevenciji egzogene reinfekcije. Iako postoje određene nejasnoće u vezi sa ovim problemom, neki autori ipak zagovaraju primenu dužih terapijskih režima. Trenutno se zbog toga smatra da je minimum terapije šest meseci, ali ukoliko je klinički ili bakteriološki odgovor usporen, lečenje treba da traje devet meseci ili četiri meseca nakon negativizacije kultura. Direktno opservirana terapija poboljšava ishod lečenja, ekonomski je opravdana i izričito se preporučuje kod HIV inficiranih (8).

Novi antiretroviralni terapijski režimi poboljšali su prognozu ishoda bolesti HIV inficiranih, ali su zakomplikovali lečenje tuberkuloze. Rifampicin je indikator aktivnosti citohrom P-450 CYP3A, koji snižava koncentraciju inhibitora proteaze i inhibitora nonnukleozidne reverzne transkriptaze (najpotpuniji antiretroviralni lekovi) do subterapijskih doza. Niske plazmatske vrednosti ovih antiretroviralnih lekova dovode do

inkompletne viralne supresije i mogućnosti nastanka rezistencije na ove lekove. Zbog toga se paralelna primena ovih lekova i rifampicina ne preporučuje.

Pošto je rifabutin manje potentan induktor citohrom P-450 CYP3A nego rifampicin, može se primenjivati u kombinaciji sa proteaza inhibitorima indinavirom i nelfinavirom. Primena 150 do 300 mg rifabutina dnevno dobro se podnosi efikasna je kao rifampicin u standardnim antituberkuloznim režimima (8). Pošto inhibitori proteaza inhibiraju metabolizam rifabutina i povećavaju mogućnosti nuspojava (uveitis) preporučuju se nešto manje doze rifabutina (2,8).

Primeni rifabutina sa inhibitorima nonnukleozidne reverzne transkriptaze mora da se priđe sa velikim oprezom. Tako npr. iz ove grupe lekova rifabutin smanjuje nivo delavirdina čak do 75%, a na nivo nevirapina i efavirenza u serumu deluje u nešto manjoj meri. Kod ovih lekova dokazana je pojava rezistencije HIV-a putem jednostruke mutacije, ukoliko su serumske koncentracije niske.

Postoje dve terapijske opcije za ove bolesnike:

- a) režim koji se zasniva na rifabutinu,
- b) alternativni nerifampicinski režim koji

uključuje streptomycin.

Režim sa rifampicinom i dalje se preporučuje za HIV pozitivne koji:

- a) još nisu započeli antiretroviralnu terapiju,
- b) kod kojih ta terapija ne uključuje inhibitore proteaza i inhibitore nonnukleozidne reverzne transkriptaze.

Uopšteno, inhibitori proteaza preporučuju se bolesnicima sa više od 5000 kopija HIV RNA/ml i koji su spremni na saradnju kod ovog složenog i zahtevnog terapijskog režima. Bolesnici kod kojih je već postignuto poboljšanje primenom inhibitora proteaza, pre nego što se kod njih pojavio TBC, trebalo bi da nastave sa započetim antiretroviralnim lečenjem. Kod nekih bolesnika potrebna je tokom lečenja promena režima, sa npr. rifampicina na rifabutin ili na režim sa streptomycinom, ukoliko se za vreme lečenja tuberkuloze donese odluka o započinjanju antiretrovirusne terapije koja uključuje proteaza inhibitore ili inhibitore nonnukleozidne reverzne transkriptaze. Tada mora da se vodi računa o tome da je efekat rifampicina na enzime jetre još bar dve nedelje nakon primene poslednje doze rifampicina (2,8). Detaljna uputstva o dozama ATL, dužini lečenja i drugim pojedinostima različitih režima nalaze se u smernicama (8).

Lečenje multirezistentne tuberkuloze kod HIV pozitivnih zahteva rani agresivni pristup sa odgovarajućim režimima (zasnovanim na poznatoj ili pretpostavljenoj rezistenciji izolata *M. tuberculosis*) i doprinosi značajnom smanjenju

smrtnosti od multirezistentne TBC. Većina terapijskih režima koji se sada koriste uključuju aminoglikozide (streptomycin, kanamicin, amikacin) ili kapreomicin kao fluorohinolone. Predložena dužina lečenja je čak 24 meseca nakon konverzije sputuma (9,10).

Lečenje HIV pozitivnih trudnica slično je lečenju drugih HIV inficiranih bolesnika, s tim što se u trudnoći ne daju aminoglikozidi i kapreomicin. Lečenje ekstrapulmonalne tuberkuloze u principu se poklapa sa lečenjem pulmonalne tuberkuloze, s tim da neke forme ekstrapulmonalne tuberkuloze, kao meningeom ili koštana tuberkuloza zahtevaju bar devetomesečni režim i kada je rifampicin uključen u terapijsku shemu.

Problem u lečenju HIV pozitivnih tuberkuloznih bolesnika može da predstavlja pojava tzv. paradoksalne reakcije za vreme terapije. Naime, kod bolesnika koji primaju antituberkulotike, a započne se i antiretroviralna terapija, nakon inicijalnog kliničkog poboljšanja javlja se paradoksalno pogoršanje bolesti (groznica, pogoršanje infiltrata na radiogramu grudnog koša, pojava izliva, limfadenopatije, pogoršanje ranijih TBC lezija na koži, itd.). Značajna redukcija opterećenosti virusom, kao i ponovno uspostavljanje ranije izgubljene kožne tuberkulinske osetljivosti prati ove paradoksalne reakcije što sugeriše da je za njih odgovorna inflamacija zbog pojačanog imunog odgovora na *M. tuberculosis* nakon antiretroviralne terapije. Ukoliko se radi o stepenu pogoršanja koje ugrožava život primenjuje se dodatna kortikosteroidna terapija, ne duže od 4-6 nedelja (2,8,9,12,13,14).

Prevalenca i klinički značaj malapsorpcije antituberkulotika kod HIV inficiranih zbog HIV gastroenteropatije ostaje kontroverzna. Ipak, kod bolesnika koji dobro sarađuju sa slabim terapijskim efektom trebalo bi razmotriti merenje nivoa antituberkulotika u serumu da bi se utvrdilo da li se radi o malapsorpciji.

Hemioprofilaksa i testiranje kožne osetljivosti

Početna evaluacija svih HIV pozitivnih pacijenata treba da sadrži intradermalnu primenu 5 jedinica PPD-a uz još bar dva paralelna antigena (kandida, mumps, tetanus toksid). Kod HIV pozitivnih induracija od 5mm i naviše smatra se pozitivnom, s obzirom na smanjenje kasne kožne osetljivosti. Svi tuberkulin pozitivni bolesnici treba da prođu kliničku evaluaciju zajedno sa radiogramom grudnog koša radi isključenja aktivne tuberkuloze. Bolesnici bez aktivne tuberkuloze, a sa dokazanom ili sumnjivom tuberkuloznom infekcijom, treba da prime

hemioprofilaksu. Ona bi trebalo da se primeni kod PPD pozitivnih, kod anergičnih koji se nalaze pod visokim rizikom od tuberkulozne infekcije (intravenski narkomani, zatvorenici, beskućnici), kod onih koji su bili ranije tuberkulin pozitivni a nisu lečeni, sa RTG promenama koje sugerišu postojanje ranije neležene tuberkuloze i onih koji su u bliskom kontaktu sa pacijentom obolelim od tuberkuloze (1). Hemioprofilaksa u trajanju od 6 meseci smanjuje rizik od aktivne tuberkuloze za oko 70% kod HIV pozitivnih sa pozitivnom tuberkulinskom probom. Rifampicin i pirazinamid primenjeni dva puta nedeljno u toku dva meseca jednako su efikasni kao i INH primenjen dva puta nedeljno tokom 6 meseci. Trenutno preporučeni režim preventivne terapije za HIV pozitivne je devet meseci dnevno, ili dva puta nedeljno primenjivane INH, ili dva meseca svakodnevne primene pirazinamida sa rifampicinom ili rifabutinom (2). Izbor preventivne terapije kod HIV pozitivnih sa velikim stepenom sumnje na infekciju multirezistentnim *M. tuberculosis* (rezistencija na INH i RF) podrazumeva kombinaciju bar dva antituberkulotika za koje je dokazano, ili se veruje da je dotični soj osetljiv (npr. EMB i PZ ili levofloxacin i EMB) (2,8,10,12,13,14).

LITERATURA

1. Barnes P, Bloch A, Davidson P, Snider Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1644-50.
2. Havril D, Barnes P. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73.
3. Shafer R, Edlin B. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: Perspective on the past decade. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 683-704.
4. Hopewell Ph. Impact human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 540-7.
5. Farmer PE. Infections and inequalites: The modern plagues. Berkeley: University of California Press; 1988; 45-129.
6. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York city: Human immunodeficiency virus, homelessness and the decline of tuberculosis programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 745-9.
7. Sepkowitz K, Raffalli J, Riley L, Kiehn T, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 180-99.
8. Centres for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. Morbidity and mortality weekly report, 1998; 47 (No. RR-20): 1-58.

9. Fischl M, Daikos G, Uttamchandani R, Poblete R, Moreno J, Reyes et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug resistant bacilli *Ann Intern Med* 1992; 117: 184-90.
10. Ferreira M, Ferrazoli L, Palaci M, Salles P, Medeiros L, Novoa P, et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in Sao Paulo, Brazil: A prospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 13: 177-83.
11. Bloom B, Murray C. Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer. *Science* 1992; 257: 1055-63.
12. Kaye K, Frieden T. Tuberculosis control: the relevance of classic principles in an era of acquired immunodeficiency syndrome and multidrug resistance. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 52-62.
13. Frieden T, Fujiwara P, Washko R, Hamburg M. tuberculosis in New York city – turning the tide. *N Engl J Med* 1995; 333: 229-33.
14. Frieden T, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn J, Cauthen G, Dooley S. The emergence of drug – resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521-6.



KARAKTERISTIKE HEMATOGENIH OBLIKA TUBERKULOZE

HEMATOGENIC FORMS OF TUBERCULOSIS: CHARACTERISTICS

Aleksandar Mrđen, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Milijarna tuberkuloza nastaje diseminacijom bacila tuberkuloze iz sveže ili stare tuberkulozne lezije krvnim putem u druge delove pluća ili druge organe. To je komplikacija koja može da se javi kako u toku primarne, tako i postprimarne tuberkuloze pluća. Za nju su karakteristične rasapne promene u plućima, a ukoliko se radi o generalizovanoj milijarnoj tuberkulozi i u drugim organima se javljaju slične promene. Najčešće su zahvaćeni: jetra, slezina, bubrezi, kostna srž, meninge, druge serozne opne, endokard, miokard, nadbubrežne žlezde, pankreas, genitalni organi. U slučaju postojanja povišene telesne temperature nepoznatog porekla treba uzeti u obzir mogućnost postojanja subakutne i hronične diseminovane tuberkuloze. Dijagnoza se postavlja bakteriološkim pregledom sekreta i tkiva, transbronhijalnom biopsijom pluća, a nekad i otvorenom biopsijom pluća, kao i biopsijom jetre i kostne srži. U slučaju potvrđivanja dijagnoze milijarne tuberkuloze treba misliti na AIDS. U radu je dat iscrpan pregled kliničke slike, radiološkog nalaza, diferencijalne dijagnoze, kao i komplikacija i prognoza svih oblika milijarne tuberkuloze.

Ključne reči: milijarna tuberkuloza, dijagnostika, klinički oblici

SUMMARY

Miliary tuberculosis is due to dissemination of TB bacilli from either a fresh or an old tuberculous lesion via the blood into other lung regions or other organs. It is a complication which may develop in the course of both primary and postprimary pulmonary tuberculosis. It is characterized by diffuse lesions in the lungs or, in case a generalized miliary tuberculosis is involved, similar lesions in other organs as well. The organs which are most frequently affected are: liver, spleen kidneys, bone marrow, meninges, other serous membranes, endocardium, myocardium, adrenal glands, pancreas, genital organs, while the others are more rarely involved. It should always be kept in mind that in case of an increased body temperature of unknown etiology either a subacute or chronic disseminated tuberculosis may be involved. The diagnosis is established by a bacteriological excretion or tissue assay, transbronchial lung biopsy or even open lung biopsy in certain cases, as well as by the liver or bone marrow biopsy. Once the diagnosis has been confirmed, AIDS should be considered. The paper gives a detailed review of the clinical symptoms, X-ray findings, differential diagnosis, possible complications and prognosis of all miliary tuberculosis types

Key words: miliary tuberculosis, diagnostics, clinical forms

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 185-193

dr Aleksandar Mrđen, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Milijarna tuberkuloza nastaje diseminacijom bacila tuberkuloze iz sveže ili stare tuberkulozne lezije krvnim putem u druge delove pluća ili druge organe (2). Milijarna tuberkuloza je komplikacija koja se javlja u toku primarne i postprimarne tuberkuloze, prodorom bacila u krv i njegovom diseminacijom u pluća ili u druge organe (4).

Dijagnoza milijarne tuberkuloze se u većini slučajeva lako postavlja, ali postoje i neki posebni oblici koji se teže dijagnostikuju.

Predisponirajući faktori za nastanak milijarne tuberkuloze su:

- uzrast, naročito deca u prvoj godini života;
- veliki kašalj, male boginje (treba posumnjati na milijarnu tuberkulozu ako su ova oboljenja praćena neobjašnjivom febrilnošću);
- imunodeficijentna oboljenja i stanja (maligne bolesti, primena citostatika, glikokortikoida i drugih imunosupresivnih lekova, stanja posle transplantacije organa, HIV infekcija i dr.).

Patogeneza

S obzirom da su mlađa deca posebno osetljiva na hematogeno širenje, većina slučajeva milijarne tuberkuloze neposredno prati primarnu infekciju. Ako je infekcija bacilom tuberkuloze masivna, a odbrambene snage organizma slabe, hematogena diseminacija bacila limfogenim putem i gornjom šupljom venom može dovesti do akutne milijarne tuberkuloze.

Nekada tokom hematogene diseminacije može doći do implantacije bacila u zid krvnog suda i stvaranja *kazeoznog vaskulitisa* u intimi krvnog suda (češće su u velikim venama i ductus thoracicus-u).

Milijarna tuberkuloza može pratiti razbuktavanje stare primarne lezije, koja se može isprazniti u krvni sud, a do vaskularne invazije može doći i iz druge aktivne postprimarne lezije u organizmu.

Bacili tuberkuloze mogu prodrati u krvotok :

1. Iz sveže primarne infekcije (iz limfne žlezde limfogeno ili iz primarnog afekta erodiranjem krvnog suda);
2. Reaktivacijom stare tuberkulozne lezije - primarne ili postprimarne sa erozijom krvnih sudova (usled slabljenja imuniteta: HIV, starost, malnutricija);
3. Tokom hirurške intervencije na organu koji sadrži TBC lezije i diseminacijom u krvotok:
 - a. kada je poznata dijagnoza treba početi, tj. nastaviti sa AT terapijom,

- b. ako je hirurška intervencija u dijagnostičke svrhe, onda AT terapiju sprovesti posle hirurške intervencije da bi se uzročnik mogao dokazati u uzetom materijalu.

Patološka anatomija

Lezija je milijarni čvorić, veličine zrna prosa, nekoliko milimetara u prečniku. Stvara se u intersticiјumu, na mestu zadržavanja bacila. Sastoji se od nakupine limfocita, epiteloidnih ćelija, džinovskih ćelija tipa Langhans, često sa centralnom kazeoznom nekrozom.

Razlikuju se tri tipa milijarnih čvorića:

1. **Produktivni** (sa centralnom kazeoznom nekrozom u kojoj se nalaze bacili, oko centra je venac epiteloidnih i džinovskih ćelija, a na periferiji su limfociti, plazmociti).
2. **Eksudativni** (jače izraženo perivaskularno zapaljenje oko lezije, te su zbog toga veći od prethodnih);
3. **Mešani tip** Milijarni čvorići mogu zahvatiti različite organe a pluća su uglavnom uvek zahvaćena, nekad samo mikroskopski.

Funkcionalne promene u plućima usled milijarne TBC su:

- Smanjenje plućne komplijanse, VC, TC, difuzije gasova;
- Smanjenje difuzije (transfer faktora i koeficijenta difuzije);
- Ovi poremećaji mogu postojati i kada su pluća radiološki "čista".

Klinički oblici milijarne tuberkuloze su:

1. Klasična milijarna tuberkuloza;
2. Kriptogena (nejasna) milijarna tuberkuloza;
3. Nereaktivna milijarna tuberkuloza.

Kliničko-radiološki oblici milijarne tuberkuloze

Prema kliničkoj slici ovi oblici se mogu podeliti u četiri grupe :

1. Opšta (generalizovana) milijarna TBC - *Tuberculosis miliaris generalisata* u kojoj dominiraju znaci opšte infekcije sa dva klinička oblika:

- a. akutni ili tifoidni i
- b. subakutni oblik.

2. Akutna milijarna TBC pluća - *Tuberculosis miliaris pulmonum acuta* u kojoj su od samog početka prisutni simptomi i znaci od strane respiratornog trakta, a moguća su i razlikuju se tri klinička oblika:

- a. asfiktiknikataralni i
- b. pleuralni oblik.

3. Prelazni, hronični i apiretični oblici - *Tuberculosis miliaris chronica et apyretica* kod kojeg se razlikuju tri oblika:

- a. *tuberculosis miliaris discreta*
- b. *tuberculosis miliaris migrans* i
- c. hladna granulija (*Granulie froide*) - Apiretička milijarna TBC.

4. Kod fibroznih i ulceroznih oblika hematogenog porekla razlikuju se tri kliničko - radiološke podgrupe:

- a. *Tuberculosis fibrosa densa*,
- b. *Tuberculosis fibrosa diffusa cum emphysemate*,
- c. *Tuberculosis ulcerofibrosa*.

KLINIČKI OBLICI MILIJARNE TUBERKULOZE

Klasična milijarna tuberkuloza

Za klasičnu milijarnu TBC karakterističan je postepen početak praćen febrilnošću koja traje nekoliko nedelja, anoreksijom, gubitkom telesne težine i opštim propadanjem. Može nastati posle nekih težih, iscrpljujućih bolesti. Može postojati evidencija o TBC leziji, ali češće to nije slučaj. Ponekad su uvećane jetra i slezina, ređe kod odraslih, nego kod dece. Oftalmološkim pregledom mogu se videti horioidalni tuberkuli. Kao komplikacija često se javlja tuberkulozni meningitis.

Na RTG-u toraksa uočavaju se diseminovani milijarni čvorići (od 1-2 do 5-10 mm) koji se u ranom stadijumu ne uočavaju; ognjišta su iste veličine; ponekad je prisutna fina mrežasta šara (limfogeno širenje - kod hroničnih oblika TBC).

Tuberkulinski test može biti negativan. Smrtni ishod kod nelečenih nastupa nakon nekoliko nedelja, pa do 1-3 meseca.

Kriptogena (nejasna) milijarna tuberkuloza

Ovaj oblik je češći kod starijih osoba. Praćen je umerenom febrilnošću oscilatornog karaktera u trajanju dužem od mesec dana; često se ispoljava anemija. Dijagnoza je jasna ako na RTG-u toraksa postoje milijarni čvorići, mada su oni u početku često odsutni, tj. javljaju se tek posle nekoliko nedelja/meseci.

U dijagnostičke svrhe je potrebno uraditi: biopsiju jetre (PH i kultura tkiva), biopsiju kostne srži (direktna baciloskopija, kulturelno, PH) i

bronhoskopiju (TBB). Tuberkulinski test je često negativan.

Bez adekvatne terapije stanje se pogoršava tokom sledećih meseci i bolesnik umire sa ili bez TBC meningitisa. Nekada je dijagnoza kriptogene milijarne TBC veoma komplikovana: RTG toraksa je bez vidljivih promena; tuberkulinski test je slabo pozitivan; nema fizikalnih znakova za bolest; febrilnost je prisutna sa ili bez anemije ili leukopenije; biopsija jetre ili kostne srži je od pomoći; ovakvi slučajevi su češći kod starijih, nego kod dece; ako je febrilnost ostala nerazjašnjena, treba otpočeti sa PAS, EMB i INH (specifični za uzročnika tuberkuloze) i ukoliko je uzrok TBC uslediće normalizacija telesne temperature.

Nereaktivna milijarna tuberkuloza

Akutna maligna milijarna TBC - septična: nastaje masivnom diseminacijom tuberkuloznog bacila putem cirkulacije. To je redak oblik, a histološki lezije nisu tipične za TBC (nekrotične su i sa velikim brojem bacila).

Oboleli je u izuzetno teškom stanju, a na RTG-u toraksa lezije se mogu, ali i ne moraju videti; tuberkulinski test je negativan; česta je pancitopenija ili nalaz sličan kao kod leukemije. Dijagnoza se najčešće ne postavi, tj. postavi se post mortem.

Diferencijalna dijagnoza

Milijarnu tuberkulozu pluća treba razlikovati od:

- virusne/bakterijske pneumonije - one takođe mogu dati milijarne senke i u tom slučaju primena antibiotika tokom 1-2 nedelje dovodi do RTG regresije; kortikosteroide treba izbegavati, jer mogu maskirati objektivni nalaz suviše brzom regresijom milijarnih lezija. Kada je postavljena dijagnoza TBC i kod teških bolesnika, primena kortikosteroida može sprečiti pojavu komplikacija i kod primarne i kod postprimarne TBC.
- sarkoidoze u II stadijumu koja može biti diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na milijarnu TBC (milijarno-pegaste senke na RTG-u toraksa), ali ovi bolesnici gotovo nikada nemaju povišenu telesnu temperaturu.
- karcinoze pleure.

Tabela 1. Aspekti kliničke slike pojedinih oblika milijarne TBC (1,2)

Simptomi	Akutna-klasična	Kriptogena	Nereaktivna
Učestalost	često	retko	vrlo retko
Godine	sva godišta	često stariji	sva godišta
Febrilnost malaksalost	izraziti	srednje izraženi	česti teško bolesni
Horiodalni tuberkuli	15-35%	odsutni	odsutni
Meningitis	10%	terminalno	odsutan
Uvećanje jetre i slezine	može postojati	retko	može postojati
RTG toraksa	česte milijarne senke	bez milijarnih senki u početku	moguće ali često odsutne
Tuberkulinski test	+ ili -	često -	često -
Krvna diskrazija	moguća anemija	česta anemija	mogući: anemija, pancitopenija itd
Nizak Na/K	posebno kod starijih žena	odsutni	odsutni
Dijagnostička biopsija	retko potrebna	često pomaže, potrebna	potrebna, posebno kostne srži
TBC kontakt	do 33%	do 25%	do 25%
Gubitak težine	75%	75%	75%
Limfadenopatija	do 20%	odsutna	odsutna
Bakteriološki nalaz	sputum, urin, likvor	urin, sputum, kostna srž	urin, sputum, kostna srž, likvor

Komplikacije milijarne tuberkuloze su:**1. Tuberkulozni meningitis**

- Kod dece i do 50%;
- Kod nelečenih slučajeva terminalni TBC meningitis je bio vrlo čest;
- Ukoliko se TBC meningitis ne pojavi u inicijalnoj fazi milijarne TBC, on nikada neće komplikovati ni njen kasniji tok ako je terapijski režim sadržao i INH.

2. Pleuritis i poliserozitis

- Na milijarnu TBC treba misliti kod febrilnosti i bilateralnih pleuralnih izliva.
- SLE u diferencijalnoj dijagnozi (biopsija pleure, ANA, LE ćelije).
- Milijarna TBC se može manifestovati perikarditisom, peritonitisom ili poliserozitisom.

3. Cervikalni limfadenitis

- Može se nekada videti već u početku milijarne TBC, ali i u toku same terapije (u tom slučaju može da se javi hipersenzitivna reakcija zbog drenaže velike količine tuberkuloproteina u limfne žlezde).
- Ukoliko su limfne žlezde fluktuirale, potrebno je uraditi aspiraciju sadržaja i nastaviti hemoterapiju.
- Hipersenzitivnu reakciju treba pokušati smanjiti kortikosteroidima.

4. Hipokalcemija

- Češća kod osoba srednje i starije životne dobi, a naročito kod žena u menopauzi.
- Obično se razvija posle nekoliko nedelja ili meseci od početka terapije.
- Smatra se da hipokalcemija nije uzrokovana lekovima već emezom, dijarejom, dijetama.
- Preduzeti supstitucionu terapiju.

5. Krvna diskrazija

- Bolesnici sa ovim nalazom obično su dijagnostički problem.
- Najčešće su ti bolesnici srednje/starije životne dobi; po pravilu bez RTG promena;
- Sa febrilnošću i često sa splenomegalijom.
- Dijagnoza (mil. TBC) - post mortem.
- Polovina ovih bolesnika ima nereaktivni oblik milijarne TBC.

**KLINIČKO-RENDGENOLOŠKI OBLICI
MILIJARNE TUBERKULOZE****1. Opšta (generalizovana) milijarna tuberkuloza - *Tuberculosis miliaris generalisata*****a. Akutni ili tifoidni oblik opšte milijarne TBC**

Ponekad se manifestuje posle preležanih infektivnih oboljenja, nakon obimnih evakuacija pleuralnih eksudata, hirurških intervencija, trauma,

primene imunosupresivne terapije, posebno kod starijih. Ovom obliku milijarne TBC obično prethodi prodromalni stadijum - subfebrilnost, umor, gubitak apetita, mršavljenje, bledilo; a ređe iz punog zdravlja sa visokom telesnom temperaturom, tahikardijom i dispnejom.

Od početka se javljaju simptomi respiratornog trakta: tahipneja, cijanoza, dispneja; hemoptizije koje su u početku retke, a probodi u grudnom košu zbog zahvatanja pleure češći; fizikalni nalaz na plućima je u početku negativan; nekada se javljaju meningealni znaci kao kod meningizma (opšta intoksikacija sa otokom meningi) ili u sklopu TBC meningitisa (stvaranje milijarnih čvorića na meningama) - tada treba uraditi lumbalnu punkciju.

Za dijagnozu milijarne TBC neophodan je RTG toraksa: u početku je nalaz često uredan ili je tek smanjena transparentija (staza), a nakon desetak dana obično se pojavljuju milijarni čvorići (kao sitne pege rasute obostrano i simetrično po plućima

od vrha do baze ("monotonija"); ako su ognjišta sasvim sitna onda se mogu uočiti tek na "mekšim" snimcima. Kod najtežih oblika akutne generalizovane milijarne TBC mogu se videti krupna ognjišta, neki ih nazivaju promenama u vidu "snežne mećave". Ovakav nalaz možemo videti kod imunodeficientnih stanja.

Tuberkulinska reakcija je umereno pozitivna ili negativna (negativna može postati pozitivna za 1,5 do 2 meseca pri adekvatnoj terapiji); SE je srednje ili jako ubrzana; broj eritrocita je nešto smanjen, a leukocita normalan i po broju i u diferencijalnoj krvnoj slici. Bacili se ne nalaze u ispljuvku direktnom mikroskopijom već samo kulturelno, a mogu se naći i u stomahnom ispirku, krvi ili sternalnom punktu. U slučaju disfonije potrebno je uraditi ORL pregled.

Simptomatologija jako podseća na tifus u drugoj nedelji, ali postoje simptomi koji ih međusobno razlikuju.

Tabela 2. Komparacija simptomatologije tifusa i milijarne TBC

Simptomi/znaci	Tifus	Milijarna TBC
Telesna temperatura	kontinua	remitentna/intermitentna
Puls	relativna bradikardija	prati tel. temperaturu
Slezina	uvećana	retko uvećana/tek kasnije
Jetra	uvećana	skoro uvek uvećana
Svest	poremećaj svesti	poremećaj tek na kraju života
Jezik	obložen	neobložen i vlažan
Digestivne tegobe	da	obično ne
Fizikalni plućni nalaz	spočetka+ (niskot. zviž.)	u početku negativan

Evolucija bolesti

Ukoliko se ne preduzme lečenje sa ATL, ili ako terapija nema dejstva zbog rezistencije, bolest napreduje: dispneja i cijanoza se pogoršavaju, nastaje suv uporan kašalj, perzistira febrilnost, puls je sve brži, dolazi do naglog mršavljenja, obilnog znojenja, albuminurije, dijareje; javlja se diseminacija na larings i farings, kao i meningealni znaci, a smrt nastupa za 3-4 nedelje u meningealnoj komi zbog asfiksije usled brojnih ognjišta u CNS-u.

Kod povoljnog dejstva ATL telesna temperatura se postepeno normalizuje (za 20-30 dana), ublažava se dispneja i frekvencija pulsa, opšte stanje se popravlja. RTG znaci regrediraju i kod većine nestaju za 3-6 meseci, a kod manjeg broja zaostaju duže, pa kasnije ili potpuno nestanu, ili pretrpe sklerozu.

Ako dođe do prevremenog prekida lečenja ognjišta mogu da se povećaju, međusobno spoje, razmekšaju, ekskaviraju, pa se dalje šire bronhogenim putem. Efekat terapije kod nekih bolesnika je manje povoljan, pa tokom lečenja nastaju egzacerbacije (spontani skok telesne

temperature uz nove diseminacije na plućima ili meningama) što znatno skraćuje život.

Kod manjeg broja obolelih posle godinu i više dana prividnog izlečenja nastaju recidivi hematogenih diseminacija.

b. Subakutni oblik opšte milijarne TBC

Ovaj oblik je nešto blaži po kliničkom toku. U početku je duži period umora, mršavljenja i subfebrilnih temperatura, koja se održava nedeljama, mesecima, remitentnog ili inverznog tipa, praćena ubrzanim pulsom.

Funkcionalni nalaz, kao i fizikalni, na plućima oskudan je u patološkom smislu, a RTG toraksa sličan je onom kod akutnog oblika, s tim da su čvorići nešto krupniji i nejednake veličine.

Često dolazi do promena na serozama u vidu pleuritisa, a dolazi i do vanplućnog rasejanja, TBC očiju, kostiju, zglobova, urogenitalnih organa.

Ukoliko nije preduzeto lečenje kod većine obolelih završava se letalno. Kod manjeg broja bolesnika može da nastupi poboljšanje koje sporo napreduje i lako može biti prekinuto novim pogoršanjem/diseminacijom. Spontano izlečenje izuzetno je retko.

Ako se preduzme lečenje sa ATL, rezultati su slični kao i kod akutne milijarne TBC. Moguće su egzacerbacije tokom lečenja ili recidivi posle prividnog izlečenja.

2. Akutna milijarna tuberkuloza pluća - *Tuberculosis miliaris pulmonum acuta*

a. Asfiktični oblik

Najakutniji oblik milijarne TBC retko se viđa, javlja se obično kod mladih osoba.

Počinje naglo visokom telesnom temperaturom, dispnejom koja se pogoršava iz dana u dan i izrazitom cijanozom.

Zbog izraženog nespecifičnog alveolitisa oko specifičnih promena, dolazi do poremećaja u razmeni gasova na nivou alveolokapilarne membrane i to u početku hipoksemijom, a u terminalnom stadijumu i hiperkapnijom i acidozom, što je uz opštu intoksikaciju najčešći uzrok smrti.

Fizikalni nalaz je vrlo oskudan, obično se javlja suv kašalj, a na RTG-u je često bogat nalaz sa brojnim milijarnim čvorićima i velikim perifokalnim zapaljenjem.

Simptoma od strane drugih organa, kao i meningealnih znakova, gotovo nikada nema.

Ako se ne preduzme lečenje, smrt nastupa za 10-15 dana, a hipoksija je jedan od neposrednih uzroka smrti.

b. Kataralni oblik

Počinje vrlo akutno sa visokom telesnom temperaturom i bogatim fizikalnim nalazom, kašljem i obilnim sluzavo-gnojnim iskašljavanjem. Ovaj oblik liči na bronhiolitis ili bronhopneumoniju, ali je praćen težim opštim stanjem i dispnejom.

Nesrazmerna dispneja u odnosu na fizikalni nalaz budi sumnju i na milijarnu TBC. Bez ATL smrt nastupa za 2-6 nedelja.

c. Pleuralni oblik

Ovaj oblik je sa simptomima i znacima eksudativnog pleuritisa kao prvog kliničkog znaka. On je samo pratna pojava milijarne TBC. Od nespecifičnog pleuritisa razlikuje se po tome što je

opšte stanje veoma narušeno sa povišenom telesnom temperaturom i mršavljenjem. Često je uvećana slezina (diseminacija). Dolazi do nesrazmere između veličine pleuralnog izliva i težine dispneje, koja se bitno ne popravlja posle evakuacije eksudata.

RTG toraksa treba napraviti posle evakuacije eksudata čime se otkriva prisustvo brojnih čvorića (prava priroda bolesti). Tokom daljeg razvoja bolesti često nastaje i pleuritis sa druge strane, perikarditis, peritonitis, a ponekad u terminalnoj fazi i meningitis.

Diferencijalna dijagnoza: akutni bronhiolitis ili bronhopneumonija, milijarna karcinoma, zastoje promene u plućima.

3. Prelazni, hronični apiretični oblici milijarne TBC - *Tuberculosis miliaris chronica apyretica*

a. *Tuberculosis miliaris discreta*

Ovaj oblik se javlja kod ponovljenog prodora manjeg broja bacila u cirkulaciju.

Bacili su obično slabije virulentni, a rasejanja nastaju u zamasi između kojih su remisije.

Milijarni čvorići su raspoređeni simetrično u gornjim delovima pluća, dok su ostale lokalizacije ređe. Moguće su diseminacije i u drugim organima (urogenitalni trakt).

U daljem toku veći deo čvorića se smanjuje ili nestaje, a manji deo sklerozira ostajući trajno RTG vidljiv. Posle nekoliko zamaha obrazuje se anatomska podloga za tzv. **fibrozne oblike hematogenog porekla** (*tbc. fibrosa densa / tbc. fibrosa diffusa*).

Za vreme zamaha javlja se febrilnost do 39°C, koja traje nekoliko nedelja kao kod paratifusa, malaksalost, umor, slabljenje apetita, suv kašalj, ponekad hemoptizije.

Fizikalni nalaz je uredan ili se javljaju retki niskotonski zvižduci. Slezina je često lako uvećana. Do sporog oporavka dolazi nakon zamaha, a sledeći zamasi mogu da nastanu posle nekoliko nedelja, meseci, pa i godina, a obično su ređi ukoliko je osoba starija.

Prognoza je neizvesna. Nikad se ne zna da li je ciklus naizmeničnih zamaha i remisija završen, tj. kada će se i na koji način završiti (nekad posle nekoliko lakših može nastupiti teži zamah).

Tabela 3. Diferencijalna dijagnoza kod diskretne milijarne TBC(3)

Bolest/Simptomi	Opšte stanje	Znojenje	Kašalj	RTG nalaz	Klinički tok
TBC mil. discreta	umor, bledilo	izraženo	suv	mil. čvor.	protražovan
Gripa	lomnost	sa febrilnošću	izražen	o	akutan
Paratifus	progr. pogoršanje	o	o	o	akutan

b. Tuberculosis miliaris migrans

Za ovaj oblik kod ponovljenih hematogenih zamaha, rasejavanje bacila, osim u pluća ide i u druge organe (seroze, koštano-zglobni sistem), pa se opštim simptomima pridružuju znaci obolelog organa.

Sa ATL se postiže izlječenje, a bez lečenja se evolucija ne može predvideti.

c. Hladna granulija - Granulie froides (apiretička milijarna TBC)

Dešava se da promene mogu iščeznuti za nekoliko meseci, ali je češća nepovoljna evolucija bolesti (nastaje pleuritis, peribronhitis ili ekstrapulmonalna rasejanja). Posle određenog vremena može nastati akutni zamah sa simptomima i evolucijom koja je slična opštoj milijarnoj tuberkulozi.

4. Fibrozni i ulcerozni oblici hematogenog porekla

Anatomske osnovu ovih oblika čine fibrozne tvorevine nastale od TBC čvorića rasejanih u zamasi u sklopu diskretne milijarne TBC.

Kada su rasejane gusto u vrhovima, predstavljaju osnovu za **TBC fibrosa densa**.

Ukoliko su promene difuzno raspoređene po celim plućima (što je praćeno emfizemom) predstavljaju osnovu za **TBC fibrosa diffusa cum emphysemate**.

Ova grupa oboljenja je danas retka, a kod nje je od samog početka naglašeno stvaranje fibroznog tkiva u ognjištima. Tok bolesti je hroničan (slaba virulencija bacila ili posebna konstitucija organizma ka stvaranju fibroznog tkiva).

Promene su obostrane, simetrično raspoređene (hematogeni nastanak lezija), ali je nadalje širenje moguće i limfogenim i bronhogenim putem, jer se u krajnjem stadijumu stvaraju kaverne.

Zbog fibroznih induracija pluća i čestih pleuralnih athezija razvija se emfizem, pa se kasnije ispoljava respiratorna insuficijencija sa razvojem hroničnog plućnog srca.

Razlikuju se tri kliničko - radiološke podgrupe:

a. Tuberculosis fibrosa densa

Razvija se kao posledica nelečene TBC milijarnog discreta. Podaci o kraćim ili dužim periodima, preležanom eksudativnom pleuritisu ili o pojavi hemoptizija (febrilnost ili hemoptizije

Ovaj oblik se odlikuje dobro očuvanim opštim stanjem, uz bogat RTG nalaz (zato je opisan tek nakon primene rendgen aparata u kliničkoj praksi).

RTG pluća pokazuje obostrano rasejane pegaste i sitne mrljaste senke, koje su gušće posejane u vrhovima i gornjim delovima pluća.

U najvećem broju slučajeva RTG promene nisu praćene nikakvim simptomima, te se otkrivaju slučajno RTG pregledom. Nekada su prisutne hemoptizije, malaksalost, mršavljenje, dispneja pri naporu, dok se ponekad zbog TBC promena na larinksu javlja disfonija.

prisutni u periodima zamaha diskretne milijarne TBC. Može biti prisutna i laka dispneja, osećaj umora, slab apetit, oskudan kašalj. Kultivisanjem se u ispljuvku povremeno mogu dokazati bacili.

Fizikalnim pregledom se nalazi pretežno simetrična potmulost vrhova sa vezikobronhijalnim disanjem, kao i niskotonskim zvižducima (stalno i nepromenjeno na istom mestu).

Zapažaju se RTG promene u gornjim delovima oba pluća, najčešće simetrično, oštro ograničene pegaste/mrljaste senke, ponekad kalcifikacije, kao i trake koje se pružaju prema hilusu.

Evolucija bolesti

Kod jednog broja bolesnika nastaje povremena febrilnost praćena kašljem. Javljaju se nova hematogena rasejanja i tada se na RTG-u toraksa, pored starih, mogu naći i novi čvorići u vidu neoštro ograničenih mrlja.

Kod većine obolelih se tokom godina stvaraju posttuberkulozne sekvele (deformantni bronhitis, bronhiektazije i emfizem) kao prateća pojava fibroznih promena, a kasnije i hronično plućno srce.

Kod manjeg broja mogu se u starijoj životnoj dobi formirati infiltrativne promene oko fibroznih čvorića, koji se onda razmekšavaju te nastaju kaverne. Tako nastala kavernozna TBC označava se kao **tuberculosis ulcerofibrosa**.

b. Tuberculosis fibrosa diffusa cum emphysemate

Klinička slika i subjektivne tegobe slične su prethodno opisanom obliku, jer nastaje na isti način.

Fizikalni nalaz je različit, tj. ovde su prisutni znaci emfizema i difuznog bronhitisa. Radiološki znaci hiperinflacije pluća su sa difuzno raspoređenim retkim pegastim senkama, koje odgovaraju fibroznim ili kalcifikovanim čvorićima.

U evolutivnom toku javljaju se povremeni hematogeni zamasi praćeni febrilnošću, hemoptizijama i malaksalošću. Vremenom se

razvija srčana slabost i to ranije nego kod prethodnog oblika (zbog jače izraženog emfizema).

I ovde se u nepovoljnim okolnostima formira kaverna koja utiče na kliničku sliku i prognozu.

c. *Tuberculosis ulcerofibrosa*

Ovaj oblik nastaje od TBC *fibrosa densa* ili TBC *fibrosa diffusa*, a formiranje kaverni je češće u starijem životnom dobu zbog slabljenja otpornosti organizma.

Kliničku sliku čine dispneja, kašalj sa sluzavognojavom ekspektoracijom, ponekad sa primesama sveže krvi.

Fizikalno je u vrhovima potmulost sa bronho-vezikularnim disanjem, a u ostalim delovima su znaci emfizema. Plućne baze su obično respiratorno nepokretne. Kaverne se obično ne otkrivaju auskultacijom (perikavitarna zona infiltracije je slabo razvijena, a okolno tkivo je emfizijski izmenjeno).

RTG izgled kaverni je vrlo karakterističan. Kaverne izgledaju kao svetline okruglog oblika oivičene vrlo tankim tamnijim prstenom. Okolina je svetla zbog emfizema, a u ostalim delovima je poneka sitna pegasta senka (fibrozni čvorići). One mogu biti u bilo kom delu pluća, ali najčešće se nalaze u gornjim reznjevima, obično obostrano.

U daljoj evoluciji iz kaverni u gornjim delovima pluća može posle izvesnog vremena doći do bronhogenog rasejanja u zdrave delove, što je praćeno: febrilnošću, preznovanjem, mršavljenjem i kašljem. U daljem toku, kao i kod prethodna dva oblika, razvija se hronično plućno srce.

Obično su u pitanju starije osobe čiji se kašalj pripisuje hroničnom bronhitisu, pa su oni skriveni izvor infekcije, što ukazuje na epidemiološki značaj ove pojave.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA HEMATOGENIH OBLIKA TUBERKULOZE

1. Akutna opšta milijarna TBC

Na ovaj oblik TBC treba misliti kada su u pitanju stanja sa visokom telesnom temperaturom (remitentna ili intermitentna), a pri negativnoj hemokulturi na običnim hranljivim podlogama. Podaci o izloženosti TBC infekciji, ranija TBC manifestacija na plućima ili drugim organima.

Diferencijalno-dijagnostički parametri su: tifus, septična oboljenja, grip.

2. Akutna milijarna TBC pluća

Diferencijalno-dijagnostički parametri su: perakutna bronho-pneumonija, edem pluća (kod mitralne stenoze), milijarni sifilis (retko).

Bronhopneumonije: na RTG-u pored sitnih pega i mrlja prisutni su i prolazni infiltrati (jedni nastaju - drugi nestaju).

Srčana oboljenja praćena edemom pluća mogu biti praćena povišenom telesnom temperaturom, cijanozom i dispnejom, a RTG nalaz je sličan milijarnoj TBC, ali se razlikuje u lokalizaciji promena (smeštene su u donjim delovima pluća i u predelu hilusa, a vrhovi su slobodni).

3. Hronični i apiretični oblici

Ovaj oblik se javlja kod diskretne milijarne TBC sa zamascima u trajanju od dve i više nedelja, praćene telesnom temperaturom do 39°C i ponekad splenomegalijom. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir: tifus, paratifus, a kod blažih oblika moguće su i različite fokalne infekcije.

Kod hladne granulije diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir :

- milijarna karcinoma: usled metastaza primarnog karcinoma želuca, a promene su najčešće lokalizovane bazalno i oko hilusa;
- sarkoidoza u drugom stadijumu: tuberkulinska proba je ovde češće negativna; mogu istovremeno postojati promene na koži, oku, kostima; dijagnoza je isključivo patohistološka;
- silikoza I i II stepena: profesionalna anamneza (rudari, mineri); RTG promene su pretežno lokalizovane u donjim delovima pluća;
- dekompenzovana srčana oboljenja: izgledom srčane senke i poboljšanjem RTG nalaza na primenjenu kardiološku terapiju se razlikuje od hladne granulije.

PREVENCIJA I TERAPIJA

Deca koja su primila BCG vakcinu uglavnom ne dobijaju milijarnu TBC.

Kod dece koja prime hemioprofilaksu, a kod kojih je na osnovu tuberkulinskog testa zaključeno da je došlo do sveže infekcije, sprečava se milijarna TBC.

Kod starijih, AT terapija kod poznate TBC sprečava razvoj mil. TBC, a većina današnjih mil. TBC nastaje iz prethodno nedijagnostikovane postprimarne TBC.

U slučaju potvrđivanja dijagnoze milijarne TBC treba misliti na AIDS (5); zbog deficita imuniteta, mil. TBC se javlja u 50% obolelih od AIDS-a.

Kao terapija preporučuje se inicijalno četvorna AT terapija (INH, RFD, PZA, SM/EMB). U težim slučajevima nekad su indikovani kortikosteroidi (utiču na opšte stanje i simptomatologiju).

LITERATURA

1. Davies PDO. Clinical Tuberculosis. Liverpoole, Chapman and Hall, 1994.
2. Đurić O. Tuberkuloza. Savremena administracija, Beograd, 1997.
3. Grujić M. Tuberkuloza pluća. Naučna knjiga, Beograd, 1967.
4. Nešić S. Patologija pluća. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1996.
5. Pavlović S. Tuberkuloza u praksi, Novi Sad, 1997.



SINDROM STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE (AIDS)

ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME (AIDS)

Mirna Đurić, Živka Eri, Đorđe Považan, Iboja Feldeždi, Vesna Kosjerina-Oštrić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu je prikazan slučaj 35 godina starog pacijenta, koji je hospitalizovan u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Prve tegobe u vidu gljivične infekcije javljaju se godinu dana ranije, a stanje se naglo pogoršava mesec dana pred prijem u Institut. Bolesnik je primljen u teškom opštem stanju, dispnoičan, cijanotičan, febrilan sa radiološki uočljivim obostranim difuznim zasenčenjima i sa prisutnom respiratornom insuficijencijom u gasnoj analizi. Primljena terapija dovodi do kratkotrajnog poboljšanja, ali posle nekoliko dana nastupa letalni ishod. Rezultat (Eliza i Western blot) testa ukazuje na to da se radi o anti HIV pozitivnoj osobi, a na obdukciji je nađena obostrana masivna Pneumocystis carinii pneumonia.

Ključne reči: sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), *Pneumocystis pneumonia*

SUMMARY

This is a case-report of a 35-year old patient hospitalized at the Institute for Lung Diseases in Sremska Kamenica. Initially, one year prior to his admission, the patient developed fungous infections. A fulminant aggravation of his health condition occurred a month before he was hospitalized. On admission, he was in a rather bad general condition, dyspneic, cyanotic, febrile, with radiologic signs of diffuse bilateral shadowing and respiratory insufficiency on blood gas analysis. He responded to the applied therapy with a slight short-term improvement, but a fatal outcome occurred in a few days. Eliza and Western blot test findings were HIV positive; on autopsy, a massive pneumocystis carinii pneumonia was discovered.

Key words: acquired immune deficiency syndrome (AIDS), *pneumocystis pneumonia*

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 195-198

Mr sci. med. dr Mirna Đurić, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Sindrom stečene imunodeficijencije (acquired immune deficiency syndrome, AIDS; syndrome d'immunodeficit acquis, SIDA) je oblik imunodeficijencije, visokog letaliteta, koji se karakteriše progresivnim uništenjem celularnog imuniteta, što omogućava razvoj oportunističkih infekcija.

Prvi slučajevi AIDS-a registrovani su 1981. godine, obaveštenjem CDC (Centres for Disease Control, Atlanta) o pojavi pet bolesnika sa *Pneumocystis carinii* pneumonijom kod prethodno zdravih homoseksualaca, a nešto kasnije i o 26 bolesnika sa Kapošijevim sarkomom, takođe kod ranije zdravih homoseksualaca (1,2). U Jugoslaviji je prvi slučaj AIDS-a registrovan 1985. godine (3).

Od prvih opisa do danas, uočava se kontinuiran porast broja zaraženih i obolelih, te moramo reći da AIDS, kao poseban klinički entitet, danas predstavlja aktuelni svetski problem, u prvom redu u Americi, Africi i Evropi.

Na osnovu epidemioloških parametara u rizične grupe spadaju:

- homoseksualni muškarci,
- intravenski narkomani,
- hemofiličari,
- primaoci transfuzije krvi i krvnih derivata,
- seksualni partneri AIDS bolesnika,
- prostitutke,
- imunosupresivni bolesnici,
- primaoci transplantata.

Način širenja AIDS-a je višestruk:

- seksualnim kontaktom (homoseksualno i heteroseksualno);
- preko krvi i krvnih produkata (transfuzija pune krvi ili plazme, kontaminiranim iglama);
- perinatalno.

Uzročnik AIDS-a je virus HIV-a (*human immunodeficiency virus*), koji pripada grupi RNA, retrovirusa, ranije poznatog kao HTLV-III (*human T cell lymphotropic virus III*), LAV (*lymphadenopathy associated virus*) i ARV (*AIDS - related virus*) (5,6). Virus HIV-a prenosi se pomoću već inficiranih ćelija (limfocita, makrofaga) koje su prisutne u krvi i genitalnim sekretima, dok se slobodan virus može naći u plazmi, pljuvački, mokraći, likvoru (4,6).

Najčešće kliničke manifestacije AIDS-a su oportunističke infekcije (preko 70%), koje se ispoljavaju u najtežoj formi, zahvatajući najčešće respiratorni trakt (3).

PRIKAZ SLUČAJA

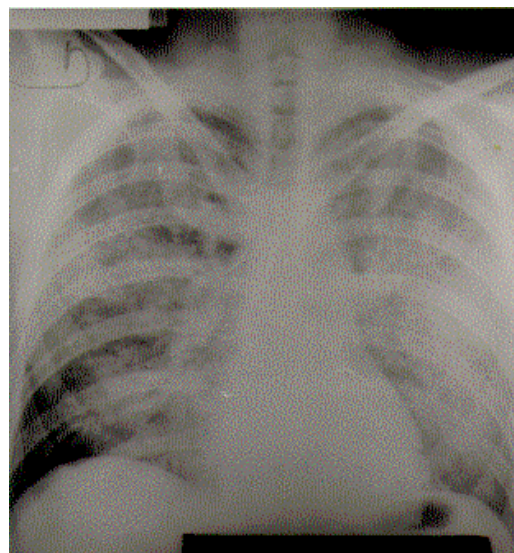
Pacijent L. B. 35 godina star, limarski radnik iz Podgorice, oženjen, otac dvoje dece, hospitalizovan je u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici prvih dana januara 1998. godine.

Tegobe se postepeno javljaju početkom 1997. godine sa izrazitom malaksalošću, gubitkom apetita i telesne težine. Zbog pojave kašlja, otežanog disanja i febrilnosti (39° C stepeni) hospitalizovan je u Brezoviku, početkom decembra 1997. godine, gde je urađena bronhoskopija, ali etiologija bolesti nije razjašnjena, te je pacijent tretiran antibioticima i antituberkuloticima.

Međutim, opšte stanje, kao i radiološki nalaz izrazito se pogoršavaju, te se pacijent kao hitan slučaj helikopterom premešta u Institut.

Primljen je u teškom opštem stanju, dispnoičan, cijanotičan, tahikardan, febrilan (39°C), dehidriran, malaksao sa suvim nadražajnim kašljem i otežanim disanjem.

Na radiogramu grudnog koša uočavaju se obostrano difuzna mrljasta i trakasta zasenčenja, delom konfluirana (slika 1).



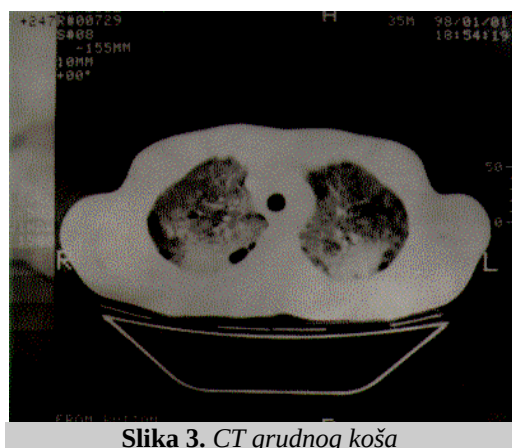
Slika 1. RTG grudnog koša

Na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša uočavaju se: obostrano difuzno inhomogene mrljaste promene, slivene u bazalnim plućnim

partijama, te se očuvan parenhim ne vidi. Limfne žlezde medijastinuma ne prelaze granicu fizioloških veličina (slika 2, slika 3).



Slika 2. CT grudnog koša



Slika 3. CT grudnog koša

Gasna analiza pri prijemu pokazuje tešku manifestnu parcijalnu respiratornu insuficijenciju (PaO_2 - 3,17 kPa, PaCO_2 - 3,11 kPa, SaO_2 - 46,3%, pH - 7,474).

Sedimentacija je ubrzana (110/196), u krvnoj slici leukocitoza ($15,8 \text{ g/L} \times 10^6$) sa granulocitozom (granulociti 12,7=80,9%).

U standardnim laboratorijskim analizama povišene su vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH), zatim AST, gama GT, HBDH, uz lako sniženje ukupnih proteina sa sniženim albuminima, povećanim globulinima i diskretnom proteinurijom.

U elektrokardiogramu (EKG) tahikardija.

Izrazito je povišen C reaktivni protein, dok su vrednosti C_3 i C_4 uredne.

Odmah je primenjena terapija antibioticima, uz kortikosteroide, infuzione rastvora, antipiretike, bronhodilatatore, kardiotonik,

diuretik i kiseonik, kao i simptomatike i antifungicide, što dovodi do kratkotrajnog i delimičnog poboljšanja opšteg stanja, koje je i dalje teško, uz održavanje febrilnosti ($38-39^\circ \text{C}$).

Svi pregledi sputuma (bakteriološki, citološki, pregled na BK i gljivice), virusološke analize, hemokultura, kao i ultrazvuk gornjeg abdomena uredni su.

Opšte stanje pacijenta se pogoršava, te se premešta u jedinicu intenzivne terapije, gde je primenjena arteficijska ventilacija, ali posle lakog i kratkotrajnog poboljšanja nastupa letalni ishod.

Heteroanamnestički od familije saznajemo da je pacijent pre četiri godine bio u kontaktu sa osobom ženskog pola za koju se pričalo da je kasnije umrla od SIDE.

Rezultat testa (Eliza test, potvrđen Western blot testom) koji ukazuje da se radi o anti HIV pozitivnoj osobi, pristigao je neposredno pred letalni ishod.

Na obdukciji su nađena teška, vlažna, slabije vazdušasta pluća sa sivkastožućkastim, sluzavim i crvenim područjima. Relativno očuvano i jače vazdušasto plućno tkivo nađeno je samo u plućnim vrhovima. Subsegmentalni i sitniji ogranci plućne arterije donjih režnjeva okludovani su suženim trombnim embolusima, koji potiču iz venskog periprostatičkog plexusa. U pleuralnim dupljama nađeno je oko 200 ml bleđužućkaste tečnosti.

Histološki nalaz u plućima odgovara *pneumocystis pneumoniji*: u alveolarnim pregradama su gusti infiltrati plazmocita, limfocita, kao i redih histocita. Alveole i alveolarni duktusi ispunjeni su obilnim penušavim sadržajem koji je sastavljen od uzročnika *Pneumocystis carinii* dokazanog metodom PAS i GMS. U opisanom penušavom sadržaju nalazi se pokoji makrofag i deskvamirana alveolarna ćelija. Interlobarne septe su edematozne i sadrže retke inflamatorne ćelije. U lumenima respiratornih bronhiola nalazi se nešto krupniji i homogeniji penušavi sadržaj.

ZAKLJUČAK

Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) je oblik imunodeficijencije, visokog letaliteta, uzrokovan virusom HIV-a, što dovodi do oštećenja celularnog imuniteta i razvoja oportunističkih infekcija. Od prvih slučajeva do danas, uočava se kontinuiran porast broja obolelih, te se može reći da je AIDS aktuelni svetski zdravstveni problem. Klinički se AIDS

najčešće manifestuje oportunističkim infekcijama pri čemu je *Pneumocystis carinii pneumonia* prisutna u znatnom procentu. U radu je prikazan slučaj 35 godina starog pacijenta, anti HIV pozitivnog kod koga je na obdukciji nađena masivna obostrana *Pneumocystis pneumonia*.

LITERATURA

1. Fishman A. Pulmonary diseases and disorders, II ed, New York, St. Louis, San Francisco, Colorado Springs, Oklahoma City, Tokio, Toronto, Mc Graw-Hill Book Company, 1988; 1682-1701.
2. Soldo I, Burek V. Infekcije u imunodeficientnih bolesnika, Prvo izdanje, Zagreb, Školska knjiga, 1986;212-25.
3. Vuković B, Šeguljev Z, Lazarević P. Epidemiološke karakteristike HIV infekcije u Jugoslaviji, *Pneumon*, 1993;29:25-8.
4. Harrison T. Principles of internal medicine, XI ed, New York, Mc Graw Hill Book company, 1987; 1392-6.
5. Daniele R. Immunology and immunologic diseases of the lung, II ed, Boston, Blackwell scientific publications, 1990.
6. Semanzato G, Agostini C. HIV related interstitia lung disease, *Current Option in Pulmonary Medicine*, 1995;1:383-91.



NEOBIČAN SLUČAJ PLUĆNOG HAMARTOMA KOJI JE KOMPLIKOVAN PLUĆNOM TROMBOEMBOLIJOM

PULMONARY HAMARTOMA COMPLICATED BY PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Aleksandar Milovančev, Branko Miličević, Sanja Hromiš

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U ovom radu je prikazan nesvakidašnji slučaj otkrivanja, dijagnostike i lečenja retkog plućnog tumora – hamartoma (hamartomi čine svega 0,25% svih tumora pluća), koji je komplikovan teškim atakom plućne tromboembolije. Nedelju dana nakon povrede kolena pacijent postaje febrilan, što je svhaćeno kao viroza i lečen je simptomatski. Na kontroli, na RTG snimku pluća otkriva se okrugla senka u donjem režnju desnog plućnog krila. Pacijent je hospitalizovan mesec dana posle povrede kolena. S obzirom na to da bronhoskopski nalaz nije razjasnio etiologiju viđene promene, izvršena je torakotomija u okviru koje je promena u celosti izvađena. Patohistološki je dokazano da se radi o plućnom hamartomu. Iako je postoperativno ordinirana antikoagulantna zaštita (2x5000 i.j. Heparina sc.) posle pet dana se razvio težak atak plućne tromboembolije, koji je pacijent prebrodijo zahvaljujući brzom i intenzivnoj terapiji. Pacijent se oporavio i u dobrom opštem stanju otpušten je kući. Uvidom u kompletnu dokumentaciju, nameće se sumnja da je viroza, u stvari, bila atak plućne tromboembolije, čijom bi se korektnom terapijom izbegao tako težak postoperativni recidiv. Na kraju, autori zaključuju da je prikazani slučaj dobar primer kako na PTE treba uvek misliti, čak i kada su pacijentu u terapiju uvedene zaštitne doze Heparina.

Ključne reči: hamartom pluća, plućna tromboembolija

SUMMARY

The paper reports a peculiar case of a rare lung cancer type - hamartoma (hamartomas make only 0.25% of all lung cancer types) complicated by a severe attack of pulmonary thromboembolism. A week after a knee injury the patient developed fever interpreted as virosis, so a symptomatic therapy was introduced. The control chest X-ray revealed a round shadow in the lower lobe of the right lung. One month after having his knee injured, he was admitted to hospital. Since bronchoscopy failed to enlighten the etiology of the lung lesion, the patient was submitted to thoracotomy which included an excision of the entire lung lesion. Histopathologic analysis established the diagnosis of hamartoma. In spite of the postoperative anticoagulant protection (Heparin in the dose of 5,000 i.u. twice a day), after five days the patient developed a severe attack of pulmonary thromboembolism. It was successfully resolved due to an urgent and aggressive therapy. After he had completely recovered, the patient was discharged from hospital in a good general health condition. Reviewing the patient's medical file, it is inevitably concluded that his virosis was actually a misinterpretation of an initial attack of pulmonary thromboembolism. If it had been properly diagnosed and treated, such a severe postoperative relapse wouldn't have occurred. The authors finally conclude PTE should be always kept in mind, even in case protective Heparin doses are administered to a patient.

Key words: lung hamartoma, pulmonary thromboembolism

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 199-202

Ass sci. med. dr Aleksandar Milovančev, Klinika za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

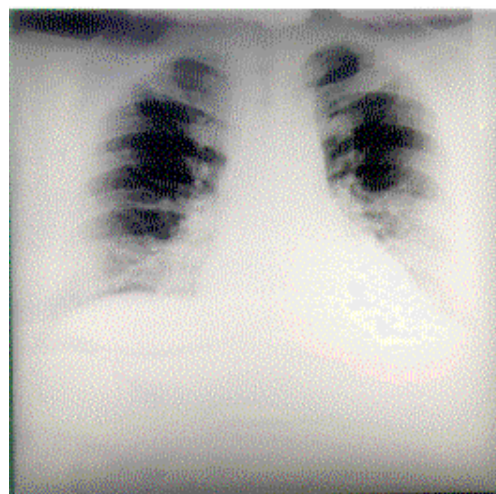
Hamartom je, uprkos nazivu, benigna neoplazma i definiše se kao abnormalna mešavina raznih zrelih tkivnih elemenata koji su normalno prisutni u jednom organu. Pulmonalni hamartom se sastoji od različite količine hrskavice, vezivnog tkiva, glatkih mišića, masti i epitela. Plućni hamartomi čine svega oko 0,25% svih tumora pluća i javljaju se 2-3 puta češće kod muškaraca nego kod žena, dok se veoma retko javljaju kod dece (najranije oko devete godine) (1). Uglavnom ih svi autori dele na parenhimski tip, koji gotovo uvek raste na periferiji, bez ikakve veze sa bronhom, i na centralni ili endobronhijalni tip. Radiološkim pregledom se najčešće uočavaju kao okrugle solitarne senke koje imaju spor rast, svega nekoliko milimetara godišnje, ponekad sa osifikacijama i kalcifikacijama (2).

Klinička slika plućne tromboembolije (PTE) zavisi od veličine začepljene grane arterije pulmonalis, i uglavnom protiče atipično, uz gotovo uvek prisutnu febrilnost, zbog čega se ovi bolesnici često u prvi mah vode pod dijagnozom akutnog bronhitisa ili pneumonije (3,4). Takođe i radiološki nalaz kod PTE može biti netipičan kao, na primer, da se sagitalno "presečene" karakteristične trouglaste senke prikazuju kao okrugle senke (5,6).

U ovom radu prikazujemo slučaj pacijenta koji je pod neobičnim okolnostima upućen u Institut radi dijagnostike i lečenja okrugle senke u bazalnim partijama desnog plućnog krila.

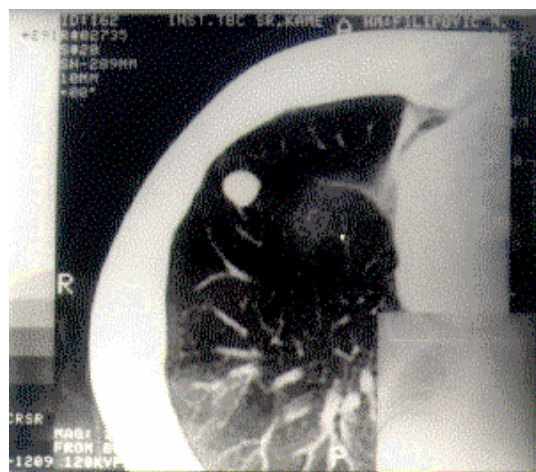
PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik F. M. star 47 godina, je mesec dana pre prijema u našu Ustanovu povredio desno koleno – koleno je kontuzovano, uz leziju ukrštenih prednjih ligamenata, pa mu je postavljena gipsana longeta i prepisano mirovanje. Prema savetu lekara, pet dana je uzimao antibiotik širokog spektra. Sedmog dana dobija drhtavicu, jezu, a telesna temperatura se povišava i prelazi 38°C. Opisane tegobe su trajale dva dana i shvaćene su kao viroza (razboleo se u trenutku kada je epidemija gripa bila u punom jeku), i ambulantno je lečen simptomatskom terapijom. U okviru rutinske kontrole, urađen je RTG snimak pluća. Na snimku je bazalno desno otkrivena okrugla senka promera oko 2 cm (slika 1.).



Slika 1. Okrugla senka u donjem desnom režnju promera oko 2 cm

Bolesnik je hospitalizovan u dobrom opštem stanju radi dijagnostike i lečenja slučajno otkrivene okrugle senke, bez drugih propratnih tegoba. Klinički i laboratorijski nalaz bio je u granicama normale, kao i ultrazvuk gornjeg abdomena. Na CT-u grudnog koša u donjem režnju desnog plućnog krila prikazala se okruglasta promena jasno ograničena od okolnog plućnog parenhima, prečnika 16 mm, denziteta -43 Hu (slika 2).



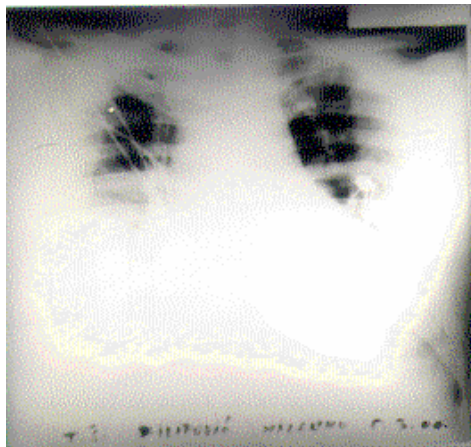
Slika 2. CT grudnog koša – sken na kojem je najizraženija opisana promena

Urađena je bronhoskopija, koja nije razjasnila etiologiju viđene promene. Na indikacionom sastanku kolegijuma lekara Instituta doneta je odluka da se izvrši torakotomija. Posle odgovarajuće preoperativne pripreme (uz vežbe disanja), i posle uklanjanja gips imobilizacije sa

desne noge, pacijent je 28. 02. 2000. g. operisan u opštoj anesteziji. Promena je putem anterolateralne torakotomije desno, izvađena u celosti. Patohistološki nalaz izvađene promene glasi: "Hamartoma parenchimale pulmonis."

Postoperativni tok u početku protiče uredno, uveden je Heparin 2 x 5000 i.j. sc. Nakon tri dana, od dva postavljena drena, izvađen je jedan.

Petog postoperativnog dana, oko 12 h, dolazi do iznenadnog pogoršanja opšteg stanja: pacijent dobija jak bol s desne strane grudnog koša i gušenje. Klinički, pacijent je svestan, orijentisan u sva tri pravca, orošen hladno-lepljivim znojem, koža i vidljive sluzokože sivo-cijanotične, srčana akcija veoma ubrzana (frekvencija oko 150/min), uplašen, odaje utisak teškog bolesnika. Postavljena je sumnja na tromboemboliju pluća i bolesnik je prebačen u jedinicu intenzivne nege, gde je sprovedena efikasna dijagnostika i terapija. Radiogram grudnog koša je, zbog lošeg opšteg stanja pacijenta, urađen u ležećem položaju (slika 3).



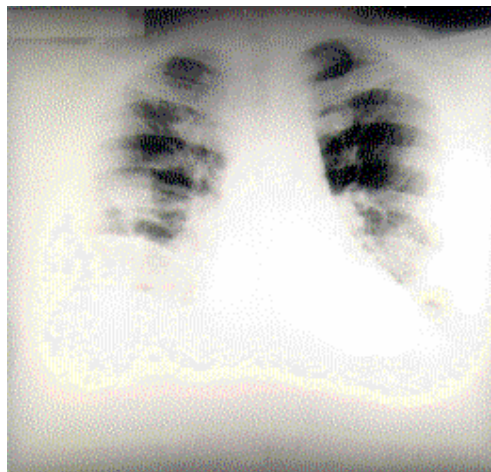
Slika 3. Radiogram grudnog koša urađen u ležećem položaju neposredno posle nastanka kliničkog pogoršanja

Iako snimak nije reprezentativan, jasno se uočava proširenje hilusne vaskularne šare, elevacija dijafragme i difuzna mrljasta zasenčenja kojih na prethodnom radiogramu nema. Na EKG-u je registrovan sindrom S₁Q₃, uz negativan T-talas u V₁, gasna analiza krvi pokazuje tešku manifestnu parcijalnu respiratornu insuficijenciju (PaO₂ - 6,54 kPa; PaCO₂ - 4,81 kPa; SaO₂ - 85,3%; pH - 7,426), ehokardiogram daje nalaz opterećenja desne komore. U KKS laka leukocitoza sa granulocitozom: Le - 10,8 x 10⁹/L i gran. 82,7 %, a u biohumoralnom statusu lako povišeni enzimi (do 200 % od referentnih vrednosti): AST (1,08 μkat/L), LDH (6,70 μkat/L) i CPK (3,80 μkat/L), dok je AST u granicama referentnih vrednosti. U terapiju je odmah uvedeno kontinuirano udisanje smeše gasa sa povišenom koncentracijom kiseonika preko venti-maske (24% O₂), visoke

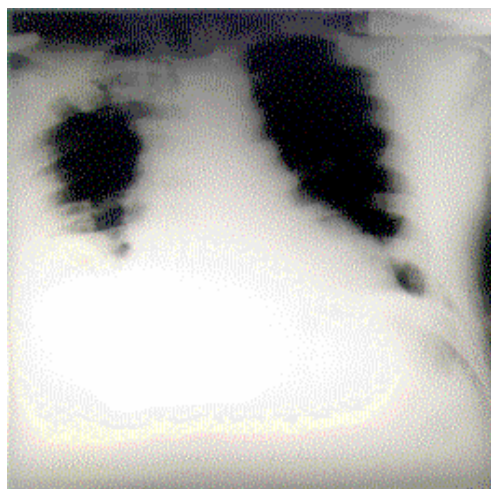
doze Heparina (45.000 internacionalnih jedinica u toku 24 h), kardiotonik, antibiotici, analgetici.

Nakon dva sata od početka terapije pacijentovo stanje se značajno poboljšalo – ne oseća više gušenje, bol se gotovo izgubio, ne preznojava se, subjektivno se bolje oseća. Postignuto poboljšanje se uz primenjenu terapiju održava i sutradan, šestog postoperativnog dana, pa se prekida udisanje 24% O₂. Sedmog postoperativnog dana izvađen je i drugi torakalni dren. Opšte stanje pacijenta se u potpunosti popravilo, pa je vraćen na odeljenje.

Uz odgovarajuće laboratorijske kontrole intravensko davanje Heparina zamenjeno je supkutanim, uz postepeno smanjenje doze, a zatim je Heparin zamenjen tabletama Sintroma. Operativne rane su sanirane *per primam*, lokalni nalaz uredan. Radiološki se, takođe, registruje značajno poboljšanje u odnosu na nalaz neposredno posle kliničkog pogoršanja (slike 4 i 5).



Slika 4. Radiološki nalaz nedelju dana posle kliničkog pogoršanja (povlačenje senki, smanjivanje hilusne vaskularne šare)



Slika 5. Kontrolni radiogram grudnog koša neposredno pred otpust

Blaga hipoksija se održavala do osamnaestog postoperativnog dana. Pacijent je otpušten kući u dobrom opštem stanju, dvadeset trećeg postoperativnog dana. Od terapije uzima samo oralni antikoagulans (Sintrom), po shemi.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

U toku desetogodišnjeg rada našeg Instituta dijagnostikovano je svega 62 hamartoma pluća. Smatrali smo da neobičan splet okolnosti koji je doveo do otkrivanja (povreda kolena, grip), dijagnostike i lečenja hamartoma pluća ("negativne" bronhoskopije, torakotomije) sa razvitkom teškog oblika plućne tromboembolije posle operativnog zahvata, zaslužuje pažnju šireg auditorijuma.

Slučaj je dodatno interesantan zbog mogućnosti da se iza viroze 7 dana nakon povrede kolena "sakrio" manji atak PTE (nažalost, revizija dijagnostike nije moguća, jer je pacijent primljen u naš Institut tri nedelje posle pojave febrilnosti). Okolnost da se febrilnost razvila neposredno posle prestanka uzimanja antibiotika, ukazuje na moguću PTE. Takođe je značajan podatak da se atak PTE razvio pet dana posle operativnog zahvata, kada je pacijentu već bila uvedena heparinska zaštita (2 x 5000 i.j. sc.) Ukoliko bi naša pretpostavka bila

tačna, korektna antikoagulantna terapija PTE bi sasvim sigurno sprečila iznenađan i zamalo fatalan postoperativni atak PTE.

Iako je u osnovi ovog slučaja retka bolest pluća – hamartom, vodeći klinički problem bio je razvitak teškog ataka PTE, koji je u jednom trenutku ugrozio život pacijenta. Zbog toga je ovaj slučaj i dobar primer kako na PTE treba uvek misliti, čak i kada su pacijentu u terapiju uvedene zaštitne doze Heparina.

LITERATURA

1. Stanetić M, Eri Ž, Klem I, Stanić J, Milić S, Čirilović M. Hamartomi pluća. *Pneumon*, 1999; 37 (1-4): 45-9.
2. Carter D, Eggleston JC. Tumors of the Lower Respiratory Tract. *Armed Forces Inst of Pathology*. Washington, 1980; 301-7.
3. Moser KM. Pulmonary embolism. *Amer Rev Resp Disease*, 1997; 115:829-31.
4. Bratić V. Plućna tromboembolija-patogeneza i dijagnostički problemi. *Saopštenja*, 1981; 1:3-17.
5. Schinte HR. *Lehrbuch der Röntgen diagnostik*. G-Thieme, Stuttgart 4/2, 1973.
6. Bognar I, Bognar S, Bogdanov-Antonić B. Radiološke promene u toku plućne embolije. *Saopštenja*, 1981; 1:19-27.



HIDATIDNA CISTA I EOZINOFILNA PNEUMONIJA

HYDATID CYST AND EOSINOPHIL PNEUMONIA

Mirna Đurić, Đorđe Považan, Bogdan Macedonić, Živka Eri, Tinka Labrović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Hidatidoza je parazitaro oboljenje, koje je u našim krajevima često. Uzrokovano je ehinokoknom pantljičarom i, nažalost, još uvek predstavlja problem savremenog društva. U radu je prikazan slučaj osamnaestogodišnjaka, hospitalizovanog zbog febrilnosti, kašlja, malaksalosti, mučnine i bolova u mišićima. Na radiogramu se vide obostrana, difuzna, nehomogena zasenčenja, dok su levo parakardijalno uočeni znaci šupljine. Bronhološkom obradom utvrđen je eozinofilni bronhitis sa obilnim nekrotičnim eozinofilnim eksudatom u levom gornjem režnju, uz izraženu eozinofiliju i prisustvo mase eozinofila u sputumu. Primenom antibiotika, kortikosteroida, simptomatika, kao i fizikalnim tretmanom došlo je do regresije obostranih, nehomogenih zasenčenja sa zaostajanjem šupljine levog plućnog krila, koja je perzistirala i pored dvoipomesečne terapije. Urađena je leva anterolateralna torakotomija sa lingulektomijom, a definitivnim patohistološkim pregledom utvrđena je hidatidna cista sa eozinofilnom perifokalnom pneumonijom u fazi organizacije.

Ključne reči: hidatidna cista, eozinofilna pneumonija

SUMMARY

Hydatidosis is a parasitic disease commonly found in this area. It is caused by Echinococcus and, unfortunately, is still a current medical issue. This is a case report of an eighteen-year old male admitted to hospital for fever, cough, exhaustion, nausea and muscle pains. His chest X-ray was presented by bilateral, diffuse, nonhomogenous shadows, with cavitation signs registered paracardially to the left. Bronchologic exploration revealed eosinophilic bronchitis with abundant necrotic eosinophilic exudate in the left upper lobe, concurrently with severe eosinophilia and a mass of eosinophils accumulated in the sputum. The treatment applied, including antibiotics, corticosteroids, symptomatic and physical regimens, resulted in a regression of bilateral nonhomogenous shadows, while the left lung cavitation persisted despite the two-month treatment. The patient was then submitted to the left anterolateral thoracotomy with lingulectomy and a definite histologic assay revealed a hydatid cyst with eosinophil perifocal pneumonia at the organizing stage.

Key words: hydatid cyst, eosinophil pneumonia

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 203-207

Mr sci. med. dr Mirna Đurić, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Hidatidna cista (hidatidna bolest, *Echinococcus cysticus*) je parazitaro oboljenje izazvano psećom

pantljičarom (*Taenia echinococcus*), a koja za svoj razvoj zahteva prelaznog (intermedijarnog) i stalnog (definitivnog) domaćina (1).

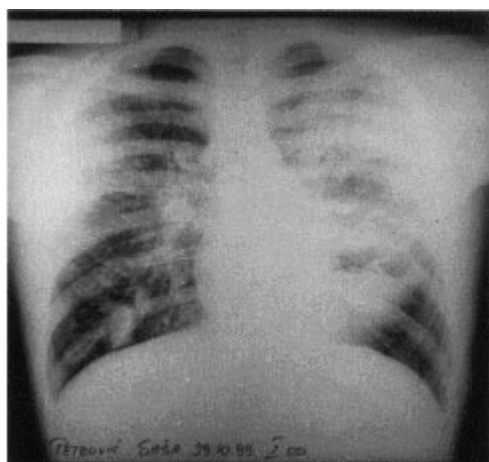
PRIKAZ SLUČAJA

Osamnaestogodišnjak P.S. iz Kikinde, učenik srednje škole, koji u svom dvorištu ima psa, hospitalizovan je oktobra 1999. godine u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici.

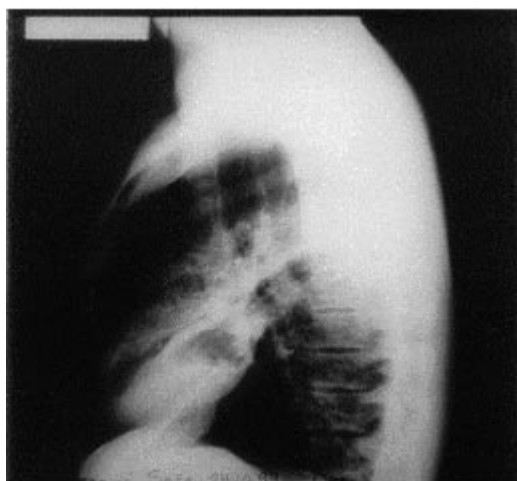
Dve nedelje pred prijem u Institut postepeno se javljaju tegobe u vidu febrilnosti (oko 38°C), kašlja sa beličastom ekspektoracijom, malaksalosti, mučnine i bolova u mišićima ruku i nogu. Ambulantno je lečen antibioticima, ali je hospitalizovan zbog perzistirajućih tegoba i uočenih obostranih plućnih promena na radiogramu grudnog koša.

Pri prijemu je bio svestan, orijentisan, pokretan, subfebrilan, eupnoičan, kardijalno kompenzovan sa prisutnim kašljem i beličastom ekspektoracijom.

Na radiogramu grudnog koša uočene su obostrane promene: u gornje dve trećine levog hemitoraksa nehomogena mrljasto, trakasta, konfluirana zasenčenja sa rasvetljenjem levo parakardijalno; desno u srednjim partijama nehomogena zasenčenja (slika 1,2).



Slika 1. Radiogram grudnog koša pri prijemu



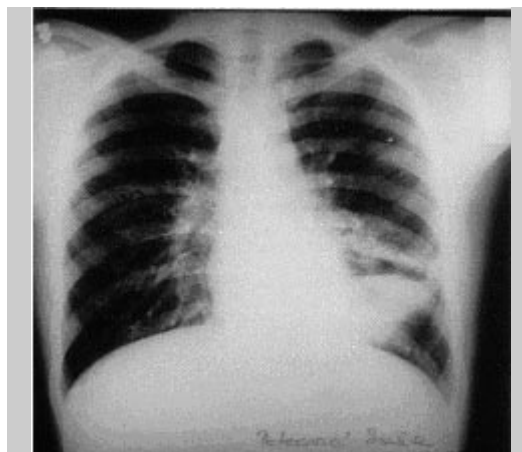
Slika 2. Profilni snimak pri prijemu

Bolesnik je pri prijemu imao ubrzanu sedimentaciju eritrocita (27/66), dok su standardne laboratorijske analize, C reaktivni protein (CRP), reuma faktori (RF), komplement (C3,C4) u granicama referentnih vrednosti. U krvnoj slici zastupljena je leukocitoza ($26 \times 10^9/L$) sa izrazitom eozinofilijom, uz anemiju.

Masa eozinofilnih granulocita utvrđena je citološkom analizom serije sputuma. Bakteriološkim pregledom sputuma u jednom navratu izolovan je *Enterobacter species*, a iz brisa grla iskultivisan je *Staphylococcus aureus* u velikom broju. Pregledi sputuma na gljivice i bacil tuberkuloze (direktna baciloskopijska, kao i kulture datih sputuma i kateterbioptičnog materijala) negativni su. Takođe je negativna reakcija precipitacije na *Aspergillus*.

Zbog izrazite i perzistirajuće eozinofilije tražen je pregled stolice na crevne parazite, ali mikroskopskim pregledom nisu nađena jaja crevnih parazita.

Pregled plućne funkcije pri prijemu ukazuje na lak restriktivni poremećaj ventilacije, dok je gasna analiza uredna, kao i svi parametri kontrolne plućne funkcije i gasne analize.



Slika 3. Kontrolni radiogram grudnog koša nakon jednomesečne terapije

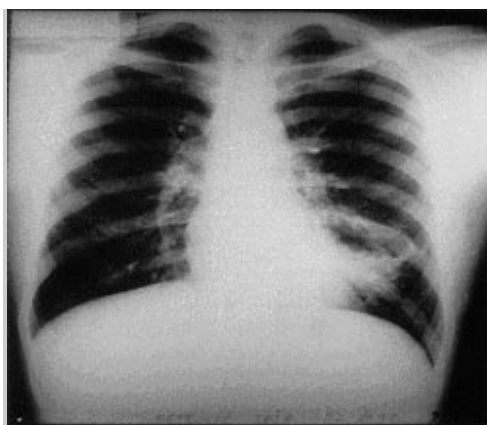
Ultrazvučni nalaz gornjeg abdomena je uredan, kao i radiološki snimak paranazalnih šupljina.

Bronhoskopskim pregledom uočen je gnoj u ušću za levi gornji režanj, a kateter biopsijom (KB) iz istog reznja utvrđen je obilni nekrotični eozinofilni eksudat. Bronhobiopsijom (BB) sa karine za levi gornji režanj nađen je eozinofilni bronhitis, te je nalaz u celini ukazivao na plućnu eozinofiliju.

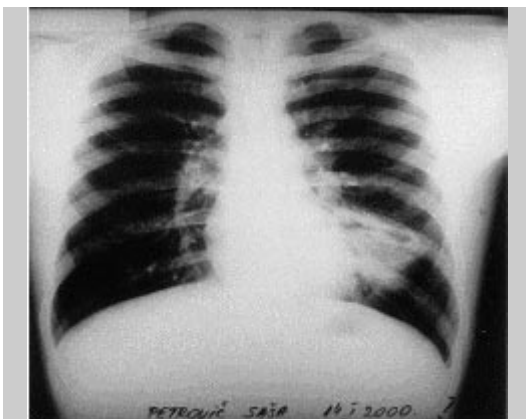
Primenjena je terapija kombinovanim antibioticima uz kortikosteroide (Pronison 30 mg

na dan), antipiretike, fizikalni tretman pacijenta (drenažni položaji, inhalacije antibiotika), što je dovelo do poboljšavanja opšteg stanja pacijenta, afebrilnosti. Kontrolni radiogram grudnog koša ukazuje na regresiju obostranih, trakasto mrljastih, konfluiranih, nehomogenih zasenčenja sa zaostatkom okruglaste senke levo parakardijalno, sa znacima horizontalnog hidroaeričnog nivoa (znaci šupljine).

Nastavlja se antibiotska terapija (koja je ukupno primenjena dva i po meseca), ali kontrolni radiogram grudnog koša ukazuje na perzistiranje šupljine u plućima levo.



Slika 4. Kontrolni radiogram grudnog koša nakon dvomesečne terapije



Slika 5. Kontrolni radiogram grudnog koša pred hiruršku intervenciju

Kompjuterizovana tomografija grudnog koša (CT) parakardijalno levo (od srčane siluete do torakalnog zida) ukazuje na infiltrativno inhomogeno zasenčenje denziteta od +25 do +103 Hu, koje se jasno vizuelno ne može odvojiti od srčane senke.



Slika 6. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša

Eozinofilija se održava i prati dva meseca od početka hospitalizacije, a potom postepeno smanjuje do potpune normalizacije vrednosti eozinofila uz prisutnu anemiju.

S obzirom na to da dvoipomesečna antibiotska terapija nije dovela do potpunog izlečenja, indikovano je hirurško lečenje. Urađena je leva anterolateralna torakotomija sa lingulektomijom, pri čemu je nađena kolabirana ehinokokna cista, a definitivni patohistološki nalaz ukazuje na hidatidnu cistu pluća sa eozinofilnom perifokalnom pneumonijom u fazi organizacije.

Makroskopskim pregledom uočena je šupljina koja se nalazi u linguli, veličine 3,5 x 3,5 x 3 cm, a njen zid je debljine do 0,5 cm. Unutrašnja površina je neravna, beličastožućkasta sa prisutnom hitinskom membranom. U unutrašnjosti ciste nalazi se malo zamućene tečnosti. Okolno alveolarno tkivo pluća je smanjene vazdušnosti, čvrste konzistencije, a na pritisak se cedi zamućena tečnost.

Histološki nalaz pokazuje da je unutrašnja površina ciste obložena hitinskom membranom od paralelnih nežnih acidofilnih niti. Oko ciste se nalazi širi sloj zrnaste bazofilne nekroze, sloj nespecifičnog granulacionog tkiva i histiocita sa džinovskim ćelijama. U okolini ciste su zadebljale alveolarne pregrade pluća, prožete gustim infiltratima limfocita i plazma ćelija i eozinofilnih granulocita. U lumenima alveola i bronhiola nalaze se polipoidni čepovi celularnog mladog veziva, prožeti eozinofilnim granulocitima.

Postoperativni tok protekao je uredno i pacijent se u dobrom opštem stanju, asimptomatičan, otpušta kući. Nakon mesec dana dolazi na kontrolu, dobro se oseća i radi, a kontrolni radiogram grudnog koša je zadovoljavajući.

DISKUSIJA**Etiopatogeneza hidatidne bolesti - životni ciklus parazita**

Zreo parazit, pseća pantljičara živi u tankom crevu svog stalnog domaćina (psa, vuka, šakala) gde se vrši seksualna samooplodnja, te se jajašce, zajedno sa fekalijama odstranjuje u spoljnu sredinu. Kako bi se razvio zreo parazit, jajašce u prelaznom domaćinu mora preći u stadijum larve. Prelazni domaćini (ovce, konji, goveda) zajedno sa hranom progutaju jajašce i iz njega se u tankom crevu izlegu embrioni, koji krvotokom prodiru u jetru, pluća i druge organe. Iz preživelih embriona razvijaju se larve cističnog oblika sa skoleksima iz kojih izrastaju buduće pantljičare. Da bi se nastavio životni ciklus parazita, pas mora progutati žive skolekse, hraneći se zagađenim organima sveže zaklanih životinja, te se u njegovim crevima iz skoleksa razvijaju zrele pantljičare (2).

Podaci iz literature ukazuju na to da se čovek zbog loših, nehigijenskih navika, najčešće nakon kontakta sa psom ili hraneći se zagađenim mesom koje sadrži skolekse, zarazi jajaščetom, a potom se iz embriona razvija primarna hidatidna ehinokokna cista (3).

Prema podacima iz literature može se reći da se hidatidna cista u ljudskom organizmu lokalizuje najčešće u jetri (50 - 70%), zatim u plućima (20-50%), a u drugim organima ređe (10-15%) (3).

Karakteristike hidatidne ciste

Hidatidna cista je okruglastog, ovalnog oblika sa opnom koja se sastoji iz spoljašnjeg sloja (hitinska membrana) i unutrašnjeg sloja (germinativni sloj iz koga izrastaju skoleksi), a oko ciste se nalazi fibrozna opna (pericista). Cista je ispunjena bistro, hidatidnom tečnošću i najčešće je solitarna (u 80%), ređe multipla (u plućima ili drugim organima) (1).

Cista tokom rasta često može spontano da rupturira u plućima (u oko 40%), te da nastane diseminacija skoleksa sa bronhogenom ili pleuralnom sekundarnom ehinokokozom, međutim, do anafilaktičnog šoka dolazi vrlo retko. Takođe, usled invazivnih dijagnostičkih postupaka može doći do jatrogene rupture sa istim posledicama.

Klinička slika hidatidoze

U plućima se hidatidna cista najčešće otkrije slučajno, tokom rendgenoloških pregleda grudnog koša (sistematski pregledi i sl.), što se uočava i u brojnim objavljenim prikazima slučajeva. Obično je pacijent asimptomatičan ili su prisutni bolovi u grudima, nadražajan kašalj sa povremenim hemoptizijama. Ukoliko dođe do rupture ciste u bronhu, javlja se kašalj sa obilnom ekspektoracijom slane, bistre tečnosti uz pojavu

hemoptizija, sa otežanim disanjem, praćeno bolom u grudnom košu, pa čak i letalnim ishodom usled asfiksije ili anafilaktične reakcije (4).

Dijagnoza

Preoperativno se dijagnoza hidatidne bolesti postavlja vrlo teško, ali sasvim je izvesno da saradnja kliničara, radiologa i patologa može dijagnostički postupak usmeriti na pravi put.

Anamnestički podaci ukazuju na asimptomatičnost, tj. latentnost nekomplikovane hidatidne ciste, dok su u slučaju komplikovane ili perforirane ciste češći simptomi kašlja sa iskašljavanjem (5).

Radiološka ispitivanja (radiogram grudnog koša, kompjuterizovana tomografija, scintigrafija pluća) od značaja su u postavljanju dijagnoze. Radiološki se uočava okrugla ili ovalna homogena senka, jasno ograničena od okoline, a ukoliko dođe do perforacije ciste mogu se uočiti karakteristični radiološki znaci (vazdušni srp pod pericistom; horizontalni nivo unutar okrugle senke; znak Kamalota - znak lokvanja i dr.) (2,5,6). Ultrazvučni pregled i scintigrafija jetre mogu da ukažu na jetrenu lokalizaciju ove parazitoze.

Imunološke reakcije, kao intrakutana reakcija (Botteri-Casonieva reakcija), zatim fiksacija komplementa (Weinberg) i test imuno-fluorescence doprinose dijagnostičkom algoritmu (6).

Invazivne dijagnostičke metode, bronhoskopija ili transtorakalna punkcija, mogu dovesti do perforacije i diseminacije, te se veoma oprezno moraju primenjivati.

Terapija

Terapija je hirurška (cistektomija ili resekcioni zahvati) (2,5,7,8,9).

ZAKLJUČAK

Hidatidna bolest najčešće je asimptomatična i obično se otkriva slučajno, tokom rendgenoloških pregleda grudnog koša (tokom sistematskih pregleda i sl.), što ukazuje na njen podmlak i prikriveni tok. Čovek je žrtva ovog oboljenja, u prvom redu zbog loših, nehigijenskih navika, najčešće nakon kontakta sa psima ili nakon konzumiranja zagađene hrane. Od izuzetnog su značaja preventivne i profilaktične mere, koje se odnose na aktivnosti veterinarskih službi u cilju pronalazjenja i lečenja zaraženih pasa, zatim na razvoj što pedantnijih sanitarnih pregleda klanica i mesara, kao i na ulogu zdravstvenog prosvetavanja dece i odraslih o ličnoj higijeni, u prvom redu higijeni i čistoći ruku.

LITERATURA

1. Popovac D. Bolesti pluća, Ved, Beograd, Data status, 1999; 240-42.
2. Shields TW. General Thoracic Surgery, Iled, Philadelphia, Lea & Febriger, 1983; 645-57.
3. Danilović V. Plućne bolesti, Beograd-Zagreb, Medicinska knjiga, 1982; 415 - 34.
4. Malenić S. Hirurgija pluća. U: Petković S, Bukurov S (Edts), Hirurgija, Ved, Beograd - Zagreb, Medicinska knjiga, 1988; 77 - 13.
5. Schwartz S, Shires T, Spencer F. Principles of Surgery, Ved, New York, St. Louis, San Francisco, Mc Graw - Hill Book company, 1989; 705 - 7.
6. Jovanović S, Milivojević S, Trifković S. Hidatidna bolest pluća, Pneumon, 1994; (32), (1-2), 107-12.
7. Sabiston D, Spencer F. Surgery of the Chest, V ed, Philadelphia, WB. Saunders Company, 1990; 642.
8. Sarmani S, Gilles MH. Parasitic diseases in Brewis RAB, Gibson GJ, Geddes DM: Respiratory Medicine, 1990.
9. Sharma PO, Tirrniri O. Parasitic Infection in Person P, Heffner F: Pulmonary/ Respiratory Therapy Secrets, 1997.



INFORMATIKA U MEDICINI drugi deo

INFORMATION TECHNOLOGY IN MEDICINE part two

Ivan Kopitović, Branislav Perin

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Upoznavanje sa osnovnim elementima informacionih sistema omogućava lekaru praktičaru logično prihvatanje mnogih relevantnih činjenica u svakodnevnom susretanju sa zdravstvenim računarskim mrežama, koje su danas sve više u funkciji u bolnicama. Zdravstveno osoblje kao korisnik računara koji postaje neophodna alatka za rad i život, permanentnim obrazovanjem iz oblasti informatike, doprineće boljim rezultatima na poslu.

Ključne reči: *elementi, sistem, informatika, medicina*

SUMMARY

Acquisition of some basic knowledge of information system enables a physican to logically accept many facts relevant in everyday-operating the medical computer networks, which have nowadays been in great expansion at hospitals. As users of a computer, a necessary instrument in work and life, health care professionals who permanently improve their knowledge of information technology will achieve better results at work.

Key words: *elements, system, information technology, medicine*

Pneumon, 2000; 38 (3-4): 209-214

dr Ivan Kopitović, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

HARDVER

Mikroprocesor i memorijski čipovi

Razvoj hardvera mikroračunara započet je konstrukcijom mikroprocesora (CPU - Central Processing Unit) 1971. godine, kada je elektroinženjer M. Hoff iz kompanije INTEL, na pločicu silicijuma od par centimetara (*chip*) integrisao stotine hiljada tranzistora, povezanih u vrlo složene organizacione celine. Prvi CPU je bio skromnih mogućnosti, mogao je da obradi 4 bita podataka istovremeno ($2^4=16$, figurativno, "umeo je da broji do šesnaest"), pa se nazivao četvorobitni mikroprocesor.

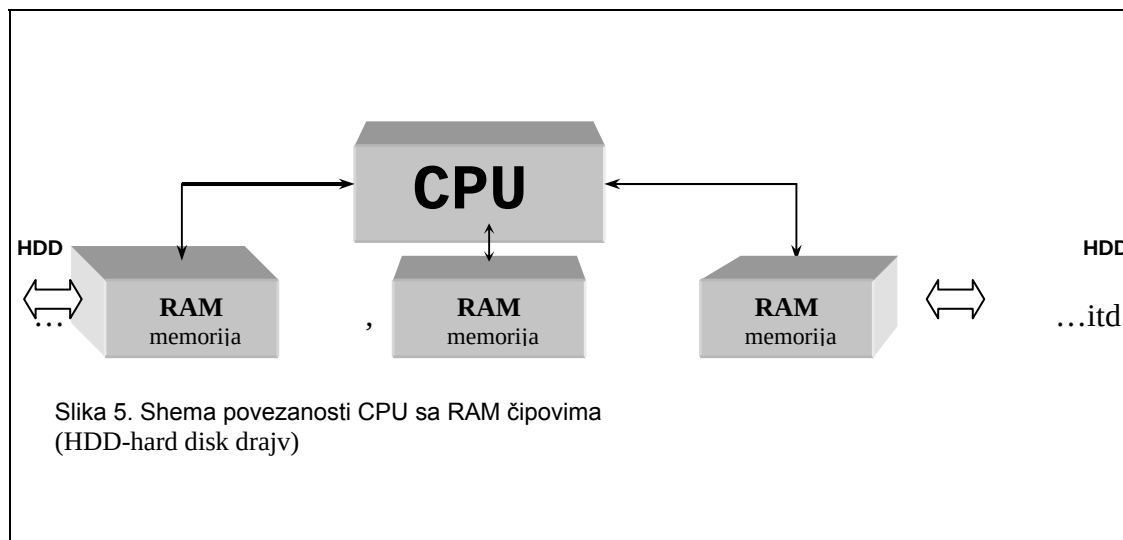
Ako se krene od analogije sa ljudskim organizmom, gde postoji više tkiva različite diferentnosti, onda bi *čip* bio analogan nervnom tkivu, a mikroprocesor (CPU) bi predstavljao ekvivalent *neokorteksa* (kore velikog mozga), i to frontalne regije, u kojoj se zbivaju složeni aritmetičko-logički procesi i gde je, po nekim autorima, stecište svesti. CPU je zapravo kompjuter u užem smislu, jer on obavlja sve matematičko-statističke operacije prilikom obrade podataka u jednom informacionom sistemu.

U poslednjih četvrt veka mikroprocesor je evoluirao do fantastično složenih struktura, gde jedan mikroprocesorski čip od nekoliko centimetara sadrži i do desetak miliona tranzistora

(*PENTIUM II* procesor kompanije INTEL ima oko 5.5 miliona). Pentium je interno 64-bitni mikroprocesor, koji obrađuje podatke veličine 64 bita "u jednom komadu" (2^{64} = broj sa 19 cifara, "kod pentiuma je CPU, definitivno, dobro naučio da broji").

Sam po sebi moćan, mikroprocesor zahteva ništa manje sposobne pomoćnike. Svi podaci koje obrađuje, moraju biti dovoljno brzo i u velikim količinama adekvatno pripremljeni i nakon te obrade dislocirani periferno (ka hard disku). Znači, mora postojati paleta čipova koji pamte

informacije neposredno pre i posle obrade u samom CPU-u. Analogno paleokorteksu limbičkog sistema velikog mozga, naročito hipokampalnoj regiji, koja u sprezi sa *nn. anteriores thalami* omogućava zapamćivanje svežih događaja (*recent memory trace*), memorijski čipovi imaju punu dvosmernu komunikaciju sa CPU (*Random Memory Access*, tj. **RAM** - memorija kojoj se slobodno pristupa) tokom koje u sebi sadrže sveže podatke pre i posle obrade ("radna memorija").



Na taj način memorijski čipovi praktično "hrane" CPU podacima i istodobno ih pohranjuju "na stranu" (u ovom slučaju na hard ili floppy disk, tj. na neku jedinicu periferne memorije). Treba istaći da se sadržaj RAM memorije gubi resetovanjem i isključivanjem računara, budući da su podaci sadržani u strujnim impulsima (dakle, u obliku koji odgovara mikroprocesoru).

Prvi mikroracunari imali su svega par kilobajta RAM memorije (2-16KB) proporcionalno snazi mikroprocesora i veličini programa (softvera), koji se nalazi u RAM-u, da bi računar mogao da obavlja neki zadatak. Sadašnji PC računari raspolažu sa više megabajta (MB) RAM-a ("standardni nivo" je već stigao do 64 MB), zahvaljujući jakim procesorima i kompleksnim programima koji su tokom izvršavanja permanentno smešteni u radnoj memoriji.

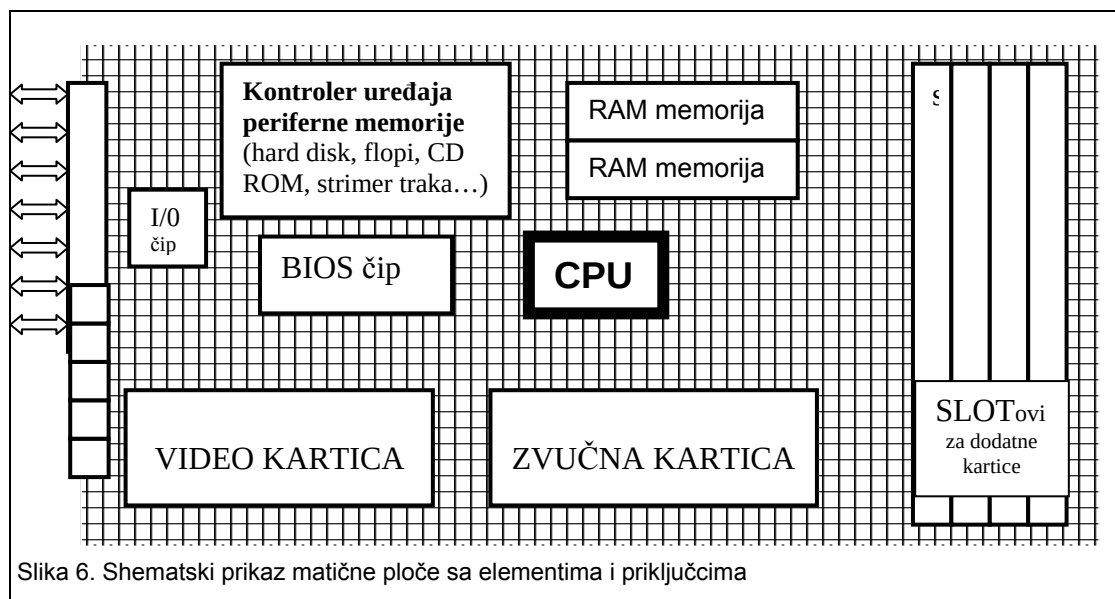
Matična ploča, uređaji periferne memorije i elektronske kartice

I mikroprocesor i memorijski čipovi integrisani su u funkcionalnu celinu pomoću štampane elektronske ploče, na kojoj se nalaze priključci za sve komponente (unutrašnje i spoljašnje) kompjutera. Matična ploča je poligon za

povezivanje (integraciju) svih elemenata računara elektronskim putem.

Matična ploča poseduje jedan skup čipova u kojima se nalazi BIOS (Basic Input-Output System). On omogućava prepoznavanje i usklađivanje rada svih komponenti kompjutera. U BIOS-u su upisani podaci u posebnu memoriju koja nije izbrisiva i može samo da se čita (*ROM - Read Only Memory*). U pitanju je elementarni program (softver) koji testira sistem prilikom svakog uključivanja računara i saopštava mikroprocesoru zatečeno stanje komponenti i eventualnu pojavu grešaka u sistemu.

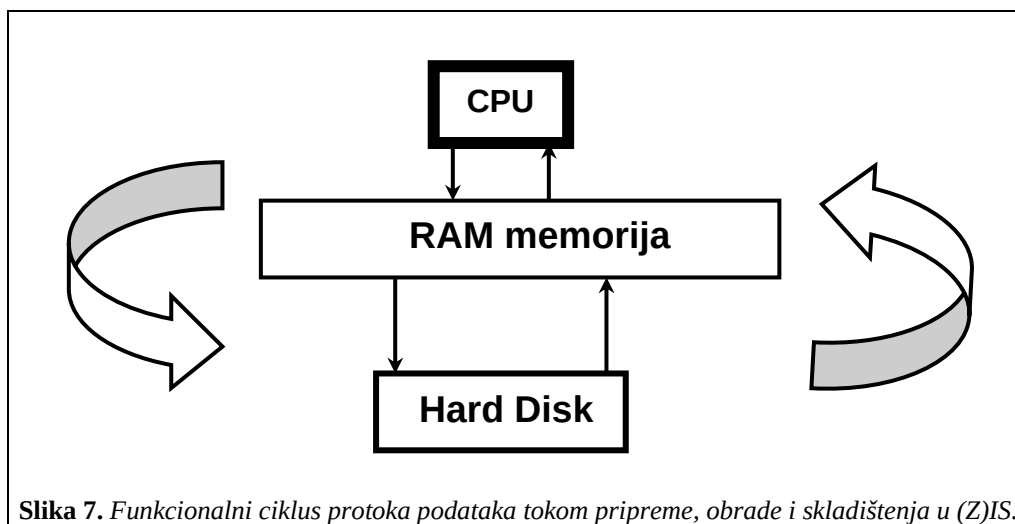
Na matičnoj ploči se nalazi i tzv. kontroler uređaja periferne memorije na koji se priključuju jedinice za dugotrajno skladištenje podataka, a to su u praksi danas najčešće hard (tvrdi) disk, floppy (fleksibilni) disk i CD ROM. Hard i floppy disk pamte podatke u vidu magnetnog zapisa, a CD ROM je "otisak" laserskog snopa.



Hard (čvrsti) disk je najvažniji (za sada) uređaj periferne memorije, jer se sa njega prilikom podizanja sistema učitavaju programi za rad računara. Takođe, u toku obrade podataka u mikroprocesoru, svi podaci koji ne mogu momentalno da stanu u RAM memoriju, skladište se na hard disk, pa se po potrebi "pozivaju" sa njega. Konačno, hard disk služi za finalno skladištenje podataka nakon obrade, te omogućava njihovo dalje procesiranje i arhiviranje. Za razliku od RAM memorije, hard disk pamti sve podatke i

nakon resetovanja, odnosno isključivanja računara. RAM memorija je mnogo brža od hard diska, jer su u njoj podaci u vidu strujnih impulsa, i zato je neophodna mikroprocesoru kao prva karika.

Vraćajući se na analogiju sa CNS, hard disk bi predstavljao strukturu limbičkog sistema koje sadrže engrame, materijalne supstrate informacija. One su skladištene u vidu kompleksa *glikoproteina i nukleinskih kiselina*, koji se po potrebi aktiviraju i koriste, predstavljajući jedinstvene biološke rezervoare informacija.



Može se reći da CPU, RAM memorija i hard disk čine trojno funkcionalno jezgro elektronskog računara u materijalnom smislu. Svi podaci koji se unose u sistem radi obrade (sirovi materijal), skladište se u početnoj fazi na hard disk, zatim pod komandama mikroprocesora dolaze u RAM memoriju gde imaju formu koja odgovara CPU, obrađuju se i prosleđuju u memorijske čipove, a iz

njih se gotove informacije upisuju na hard disk (finalni materijal). Ceo proces se odvija pod budnim nadzorom CPU-a, koji je i aritmetičko-logička jedinica obrade podataka, ali i supervizor svih zbivanja u računaru.

Fleksibilni (flopi - eng. *floppy*) disk ili disketa je po principu rada sličan hard disku (magnetni zapis podataka), ali je mnogo sporiji i manjeg

kapaciteta. Jedina prednost se ogleda u lakoj prenosivosti medijuma sa računara na računar, što je postala osnovna namena diskete - preneti neku datoteku na drugi kompjuter. Podaci se, kao i na hard disku, mogu pisati i brisati, teoretski oko 1000 puta, kao i na svakom drugom magnetnom mediju (audio ili VHS kasete). Danas savremeni hard disk (HD) ima između 1 i 10 GB (gigabajta) memorijskog prostora. Sadašnji flopi disk je već desetak godina fiksnog formata: 3,5 inča i 1.44 MB (megabajta) podataka. Stari format (5.25" i 1.2 MB) više se ne proizvodi.

CD ROM je pre svega jeftin i pouzdan medij za arhiviranje, te je u poslednjih par godina napravio neverovatno uspon kao materijalni nosilac arhiva. Većina informacionih sistema u svetu (i NASA - in) bazira se na njima kao dobrim skladištima podataka. Podaci se upisuju infracrvenim laserom u tanku aluminijumsku foliju i nisu izbrisivi, mogu se samo čitati (*Read Only Memory - ROM*). Na standardni CD medij može se smestiti do 650 MB (megabajta) podataka, što je sasvim dovoljno i za jednu enciklopediju Britaniku (doduše, sa 10% slika u odnosu na papirno izdanje).

Elektronske kartice su zapravo "mini" štampane ploče, sa tačno određenom funkcijom, koje se po principu modularnosti prikopčavaju na matičnu elektroniku. Modularnost omogućava laku zamenu potrebne komponente, bez opsežnijih zahvata na celom sistemu, što je brzo dovelo do standardizacije i masovne proizvodnje jeftinih komponenti-modula.

Video-kartica je osnovna modul-ploča, bez koje se ne može zamisliti rad na računaru, jer ona pretvara instrukcije mikroprocesora o generisanju slike u kompleksan video signal, koji se preko I/O kartice (*input/output card*) upućuje ka monitoru. Današnje video-kartice su izuzetno moćne i dobrim delom rasterećuju CPU od komplikovanog posla oko generisanja slike i u stanju su da obrađuju grafiku visoke rezolucije u punom koloru, pa čak i pokretne slike (digitalizovani snimak RTG skopije, bronhoskopije,...), što daje neslućene mogućnosti primene u medicini.

Zvučna kartica je zadužena za generisanje tonova. Savremena kartica, poznatija kao *sound blaster* (SB – po najrasprostranjenijem modelu kompanije *CREATIVE*) pravi je mali sintisajzer koji pruža visokokvalitetan stereo zvuk. Neophodna je kao podrška digitalnom video materijalu u multimedijalnim prezentacijama i prikazima slučajeva.

Ono što danas svi nazivaju MULTIMEDIA je zapravo kompjuter opremljen moćnom video-karticom i *sound blasterom*, sposoban da generiše kolor pokretne slike i kvalitetan zvuk, koji na

posmatrača ostavljaju impresivan utisak, drži mu pažnju i time olakšava posao izlagaču materije.

I/O kartica omogućava komunikaciju matične ploče (i komponenti priključenih na nju) sa perifernim uređajima, kao što su tastatura, miš, skener (ulazne jedinice); monitor, štampač, (izlazne jedinice); modem (ulazno-izlazni uređaj za komunikaciju između računara putem modulisanog signala koji je prilagođen za prenos telefonskim linijama).

UMREŽAVANJE RAČUNARA

Prava snaga kompjutera dolazi do izražaja u sistemu povezanih jedinica. Veza se ostvaruje preko mrežne kartice i teoretski se neograničen broj računara može uključiti u taj sistem. Prednosti mrežnog okruženja su mnogostruke. Pre svega omogućena je razmena podataka između pojedinih računara koji fizički mogu biti znatno udaljeni. Drugo, resursi se pravilnije koriste. Skupi laserski štampači mogu da opslužuju više računara kada su umreženi. Ne moraju svi računari biti snažni (i skupi!), već samo pojedini, kojima se s vremena na vreme prosleđuju zahtevniji poslovi, a uobičajena paleta zadataka se i na prosečnim konfiguracijama može uspešno obavljati.

Informacioni sistem neke zdravstvene ustanove može se posmatrati kroz dva osnovna podsistema: poslovni i medicinski.

U okviru poslovnog podsistema podrazumevaju se moduli kojima su rešeni zadaci vezani za: *plate, finansijsko i materijalno knjigovodstvo, osnovna sredstva i sl.* U većini medicinskih ustanova, pa i našoj, ovi zadaci su rešeni korišćenjem računara.

U okviru medicinskog podsistema, podrazumevaju se moduli kojima su rešeni zadaci vezani za: *ambulantni i bolnički prijem pacijenata, evidentiranje i unos rezultata izvršenih usluga, edukaciju i naučno-istraživački rad i sl.* Nasuprot poslovnom, u ovom podsystemu još uvek se zadaci rešavaju bez korišćenja računara ili su rešeni samo pojedini segmenti, kao u našem primeru.

Detaljnou analizom postojećih računarskih resursa (softverski, hardverski i ljudski) izvršena je njihova podela na sledeći način:

Hardverski:

1. Računari namenjeni finansijskom poslovanju;
2. Računari namenjeni za praćenje rada pojedinih kabineta i dijagnostičkih uređaja;
3. Računari namenjeni za medicinsko i administrativno praćenje pacijenata;
4. Računari namenjeni za multimedijalne aplikacije.

Softverski:

1. Programi za finansijsko poslovanje;

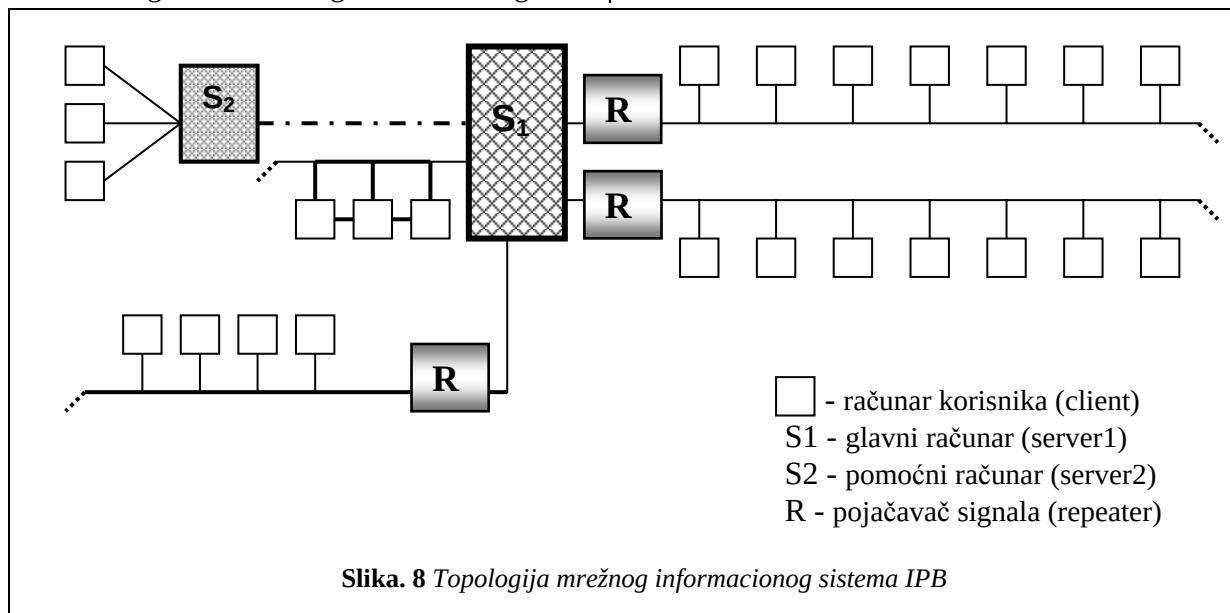
2. Programi za praćenje rada pojedinih kabineta i dijagnostičkih uređaja;
3. Uslužni programi različitog tipa (statistički paketi, edukativne aplikacije, multimedijalni sadržaji).

Ljudski:

Zdravstveni radnici, saradnici i pomoćno osoblje su korisnici sistema. Potrebno je da se do 45% zaposlenih osposobi za rad na računaru, jer je to procenjena vrednost neophodna za planirano efikasno funkcionisanje računarskog sistema IPB. Permanentno informatičko obrazovanje profesionalnog zdravstvenog kadra omogućuje

kvalitetniji rad u svim segmentima njihove delatnosti (od svakodnevnih rutinskih aktivnosti do edukacije i naučno-istraživačkog rada).

U daljem izlaganju ukratko će biti prikazana osnovna struktura IPB informacionog sistema, uz napomenu da je sadašnji model u daljoj razradi i usavršavanju na osnovu iskustava trogodišnjeg korišćenja u praksi. Najbitnije izmene biće u softverskom delu, gde će korisnički modul, "prozor" korisnika ka aplikacijama biti preveden sa dosadašnjeg tekstualnog u grafički režim, poput popularnih Windowsa.



Na priloženoj shemi (slika 8) prikazan je uprošćeni model bolničkog informacionog sistema "IPB", koji je već izvesno vreme u funkciji vođenja medicinske dokumentacije u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Mrežni priključci vode do S1 servera i raspoređeni su u prizemlju, na prvom, drugom i delom četvrtog sprata Instituta. Pomoćni server (S2) je u računovodstvu Instituta sa nekoliko umreženih korisničkih računara. Na njemu se izvršavaju programi finansijskog poslovanja.

Ključni činilac sistema je glavni server (S1), u funkciji 24 časa dnevno, na kome se izvršava aplikacija (program) IPB za kompletno vođenje bolesnika, ambulantnog ili stacionarnog, od istorije bolesti do otpusne liste sa svim dijagnostičko-terapijsko-administrativnim elementima. Korisnici pristupaju glavnom kompjuteru sa klijent-računara, koji su razmešteni po odeljenjima i prijavljuju se ("loguju") na S1 server. Nakon uspešnog prijavljivanja, korisnik je u mogućnosti da iz svoje radne sobe pristupi bilo kom medicinskom dokumentu za svakog bolesnika u Institutu. Moguće je unositi dopune, svoja mišljenja i komentare, koji se automatski ažuriraju i spremni

su odmah za štampanje. Svaki dan se nakon smene dežurstva pravi arhiva stvorene baze podataka na specijalnom magnetno-optičkom disku (uređaj periferne memorije).

Naš mrežni sistem je otvoren za sve dopune i nadgradnje, kao i za priključivanje sa drugim informacionim sistemima, i u krajnjoj instanci sa "mrežom svih mreža", kako nazivaju **Internet**.

SOFTVER

Softver predstavlja programe koji pokreću računar i omogućavaju obavljanje specifičnih zadataka. Sam hardver bez softvera je "gomila gvožđurije" koja je neupotrebljiva. Da bi računar uopšte funkcionisao, potrebni su programi koji vrše tzv. inicijalizaciju sistema. Jedan deo tih programa, onaj najosnovniji, nalazi se u već pominjanom BIOS-u. Ostali deo se učitava sa hard diska pri uključivanju ili resetovanju računara ("dizanje sistema").

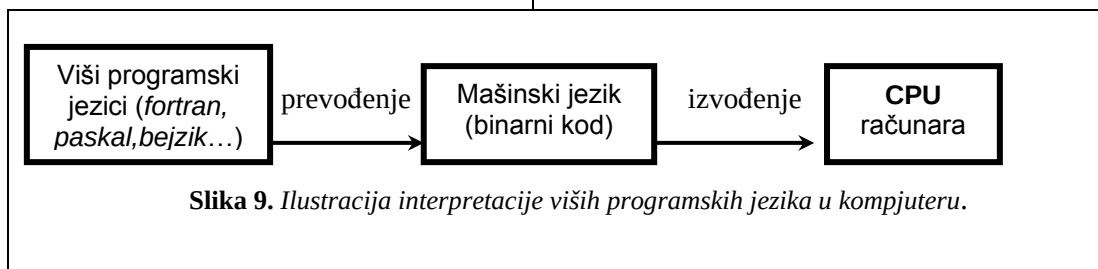
Kada se sistem unese u RAM memoriju računara, vaš kompjuter je doveden u funkcionalno stanje. Popularni *Windows 98* je operativni sistem, te obezbeđuje okruženje (platformu) za mnoštvo programa koji obavljaju konkretne zadatke. *MS*

Word je program (aplikacija) za obradu teksta, ali ne funkcioniše ako prethodno nemamo instaliran operativni sistem, tj. Windows 98.

Dakle, postoje dve osnovne kategorije programa (softvera):

- Sistemski softver (BIOS+operativni sistem [Windows, DOS, UNIX]).
- Aplikativni softver (korisnički programi [Word, Excel, Access, Corel, 3D studio...]).

raspoloživi hardver i softver optimalno koristili u jednom sistemu, potrebno je raspolagati određenim brojem elektroničara zaduženih za održavanje hardvera i programera za prilagođavanje softvera potrebama institucije. *Sistem administrator* je tehničko lice zaduženo za nadzor ispravnosti funkcionisanja IS i uklanjanje problema u radu. *Korisnici sistema* su radnici ili saradnici institucije. Oni moraju biti obučeni za osnovno korišćenje aplikacija IS u okviru poslova koje obavljaju.



Softver se stvara u tzv. programskim jezicima. Osnovni programski jezik je mašinski kod, i sastoji se od beskonačnih nizova jedinica i nula, što najbolje govori o njenoj kompleksnosti i teškoćama pri programiranju. Ali to je jedini jezik koji kompjuter razume. Zatim slede programski prevodioci: asembleri, kompajleri i viši programski jezici sa setom specifičnih komandi, za prevođenje instrukcija u mašinski kod. Oni su znatno komforniji za programiranje.

Dinamičnost je osnovna osobina softvera. On se stalno nadograđuje, usavršava (optimizuje) težeći ka svom osnovnom cilju: da bude što efikasniji i moćniji, a jednostavniji za korisnika. Prvi programi za mikroračunare od pre dvadesetak godina bili su, srazmerno mogućnostima tadašnjeg hardvera, malih mogućnosti i komplikovani za upotrebu. Današnji programi su velikih mogućnosti i stoga kompleksni, ali osnovni rad u njima je prilično jednostavan, brzo se savlađuje, a daje spram uloženog truda spektakularne rezultate.

Trend u pravljenju korisničkih programa je ka maksimalno intuitivnoj aplikaciji, gde su koraci u radu logični i asociraju na manuelnu metodu obrade podataka. Odličan primer je aplikacija IPB, gde se istorija bolesti unosi na dosta logičan način koji podseća na jednu proširenu upotrebu pisaće mašine, a elektronski obrazac istorije bolesti (šablon formatizovanog teksta) je zapravo preslikana dosadašnja papirna forma.

HUMANWARE

Timovi stručnih ljudi su neophodni u opsluživanju informacionih sistema. Da bi se sav

Nabrojane osobe sačinjavaju humanver.

Danas svoje mesto u IS nedvojbeno zauzimaju i pojedinci uže-stručnog osoblja ustanove, koji predstavljaju sponu između profesionalnog personala IS i običnih korisnika iz institucije. Konkretno, u ZIS-u mora postojati određeni broj zdravstvenih radnika koji poznaju informatiku da bi pomogli profesionalcima u uređivanju i vođenju ZIS-a. Razlog za to postoji, jer ako je objekat ZIS-a bolesnik, njegove atribute (obeležja) najbolje poznaje i razume stručno lice koje dijagnostikuje i leči bolesti. Dalja elaboracija po tom pitanju nije potrebna.

LITERATURA

1. Padovan I. Medicinska enciklopedija, dopunski svezak, Zagreb, Jugoslavenski leksikografski zavod "Miroslav Krleža", 1974; 863:294-301.
2. Padovan I. Medicinska enciklopedija, drugi dopunski svezak, Zagreb, Jugoslavenski leksikografski zavod "Miroslav Krleža", 1986; 768:265-8.
3. Han S, Balaban N. Osnove informatike, IV izd., Beograd, Savremena administracija, 1989; 380.
4. Nadrljanski Đ. Osnove informacionih sistema, I izd., Novi Sad, štamparija "Ćirpanov", 1983; 98.
5. Đurković J, Tumbas P, Analiza i projektovanje informacionih sistema, case study, Novi Sad, Ekonomski fakultet Subotica i "ALEF" Novi Sad, 1997; 168.
6. Frank J, Derfler Jr. Vodič za povezivanje računara, II izd., Beograd, Mikro knjiga, 1992; 403.
7. Marinković R, Polzović A, Gudović R, Nikolić I. Anatomija centralnog nervnog sistema, I izd., Novi Sad, Medicinski fakultet, 1985; 140.
8. Stankovski S, Žikić T, Perin B, Govedarica M, Radović D. Modeli informacionog sistema IPB, Institut za plućne bolesti, nepublikovan materijal.



KOMENTAR O IZABRANOM TEKSTU IZ ČASOPISA *CRITICAL CARE INTERNATIONAL*

Shenk P. INHALED NO IN PULMONARY EMBOLISM

Pneumon, 2000; 38 (3-4):99-100

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

UVOD

Plućna tromboembolija (PTE) i danas predstavlja problem kliničarima kako zbog dijagnostike, tako i zbog terapijskog pristupa ovom oboljenju. Izabrani članak autora Shenka P. pod nazivom *Inhaled NO in pulmonary embolism* (Inhaliranje NO u plućnoj tromboemboliji), koji je objavljen u časopisu *Critical care international*, 2000; 5-6 (10): 9-10, interesantan je i koristan jer ukazuje na nove mogućnosti u lečenju PTE.

Rana faza teške plućne tromboembolije (PTE) udružena je sa visokim procentom mortaliteta. Najveći broj umrlih (45%-90%) je u toku prva dva sata. U osnovi je povećanje naknadnog opterećenja (*afterloada*) što dovodi do insuficijencije desnog srca, a krajnji rezultat je cirkulatorna insuficijencija. Zbog toga je redukcija naknadnog opterećenja glavni terapijski cilj u lečenju po život opasnih plućnih embolija. U akutnoj plućnoj emboliji dolazi do plućne hipertenzije mehaničkim putem, tj. okluzijom embolusom sa jedne strane, a sa druge strane zbog oslobađanja vazokonstriktornih materija iz trombocita (serotonin i tromboksan A₂). U odnosu na to, davanje vazodilatatornih materija jedna je od terapijskih opcija. Međutim, davanje ovih sredstava i.v. dovodi do sistemske vazodilatacije, te je terapija izbora selektivni plućni vazodilatator kao što je azot-oksidi (NO) ili epoprostenol (prostaciklin).

NO je rastvorljiv u vodi i mastima, te slobodno difunduje kroz ćelijsku membranu. S obzirom na to da disajni putevi prate plućne arterije, inhalirani NO može difundovati do plućnih arteriola. On

aktivira glatke mišiće formirajući ciklični gvanozin monofosfat (cGMP), koji aktivira protein kinazu i dovodi do defosforilacije lakih miozinskih lanaca i mišićne relaksacije. To dovodi do vazodilatacije dobro ventilisanih delova pluća, ne samo direktnim putem, već i poboljšanjem ventilaciono-perfuzionog odnosa (V/Q), što dovodi do pojačane arterijske oksigenacije. Suprotno od toga sistemski dati vazodilatatori pogoršavaju gasnu razmenu pogoršavanjem V/Q odnosa.

NO ima veliki afinitet prema hemoglobinu i to 1500 puta veći od ugljen-monoksida (CO), te se on brzo inaktivira formirajući methemoglobin. Zbog toga on ne deluje sistemski već dilatira krvne sudove samo u ventilisanim regijama pluća. On se koristi u terapijske svrhe i kod akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), za lečenje plućnih hipertenzija koje nastaju nakon transplantacije srca, zamene mitralnog zaliska itd. Pored toga koristi se i za ispitivanje reaktivnosti plućne vaskulature kod primarne plućne hipertenzije.

Kao uvod u primenu ovog gasa u lečenju PTE kod ljudi rađena su mnogobrojna istraživanja na životinjama, što je potvrdilo veoma dobro dejstvo inhaliranog NO.

U ovom radu je opisano nekoliko primera upotrebe NO u lečenju PTE kod ljudi. Prvi primer je žena stara 66 godina sa dubokom flebotrombozom desne noge i kliničkom slikom PTE. Kod bolesnice je transtorakalnom ehokardiografijom dokazana plućna hipertenzija, a Color Dopplerom izražena trikuspidalna insuficijencija. Spiralnim CT-om je dokazana plućna tromboembolija sa velikim trombom u stablu plućne arterije. Nakon trombolize sa

plazminogen aktivatorom (rt-PA) dolazi do poboljšanja opšteg stanja. Dva dana kasnije dolazi do recidiva PTE (bol u grudima, dispneja). Nakon premeštaja u Intenzivnu jedinicu dolazi do kardiak aresta. Pacijentkinja je intubirana i ordinirane su visoke doze epinefrina parenteralno. Na kontrolnom PA snimku grudnog koša viđene su prominentne plućne arterije obostrano, u EKG-u se verifikuje do tada ne postojeći blok desne grane, a transtorakalna ehokardiografija je pokazala nekoliko tromboembolusa u desnoj pretkomori. Kontrolnom transezofagealnom ehokardiografijom dokazana je okluzija leve pulmonalne arterije. Hirurško otklanjanje intrakardijalnih embolusa i pulmonalna embolektomija, koje su bile indikovane, nisu urađene zbog nestabilne hemodinamske situacije. Kako do stabilizacije iste nije moglo doći pod dejstvom kateholamina ordinirane su inhalacije NO da bi se smanjio "afterload". NO je dat kontinuirano u koncentraciji od 50 ppm preko respiratora. Krvni pritisak je počeo postepeno da raste, te je doza epinefrina sukcesivno smanjivana da bi nakon jednog časa infuzija kateholamina bila potpuno obustavljena. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (odnos arterijskog prema frakciji udahnutog O_2) je pod dejstvom kateholamina porastao sa 117 mmHg na 230 mmHg, a pod dejstvom inhalacija NO je porastao na 333 mmHg. Pri tome koncentracija methemoglobina nije porasla iznad 4%. Ponovljena transezofagealna ehokardiografija je pokazala smanjenje desne pretkomore i komore, leva pulmonalna arterija je i dalje ostala okludirana, u desnoj pretkomori su i dalje bili prisutni tromboembolusi, a blok desne grane je nestao.

Crerar-Gilbert i Boots su opisali slučaj masivne plućne tromboembolije kod žene stare 39 godina, 4 dana nakon carskog reza. Nakon operacije pacijentkinja je bila u kardiogenom šoku i kardiopulmonalna resuscitacija je bila neophodna. Dobijala je visoke doze kateholamina u kombinaciji sa bolusom epinefrina i noradrenalina. Davanjem NO preko inhalacija došlo je do stabilizacije sistemskog krvnog pritiska (TA je porasla sa 87/37 mmHg na 172/111 mmHg), te su postepeno smanjene doze kateholamina. Angiografski se verifikuje ispad perfuzije desno uz kompromitovanu perfuziju levog plućnog krila. Lokalna tromboliza kroz kateter je dodatno stabilizovala hemodinamski status. Pokušaj

prekidanja inhalacije NO u dva navrata je doveo do hipotenzije i pada PaO_2 .

Webb i saradnici su opisali jedini slučaj kod kojeg je preko inhalacija ordiniran epoprostenol koji je smanjio srednji PAP (pulmonalni arterijski pritisak) nakon 5 minuta, sa 59 mmHg na 48 mmHg, bez dejstva na srednji arterijski pritisak.

Pored vazodilatatornog efekta, dobro je poznato dejstvo NO u smislu inhibicije agregacije trombocita, što je dokazano u više eksperimenata na životinjama.

Pored niza pozitivnih efekata, NO ima i svoje negativne osobine, pre svega da može povećati pritisak punjenja leve komore. Zbog toga ga ne treba davati kod postojanja insuficijencije levog srca, jer može pogoršati kongestiju pluća ili edem. S obzirom na pojavu methemoglobina nakon inhalacije NO, takođe je potreban monitoring methemoglobinemije, a s obzirom na svoje dejstvo na hemostazni sistem (antiagregacijsko i produžavanje vremena koagulacije) nije indikovana njegova primena kod postojanja hemoragične diateze.

U odnosu na pluća, a imajući u vidu da je NO_2 toksičan za njih, potrebne su sledeće mere opreza:

1. koncentracija NO mora biti što niža,
2. mora biti nizak FiO_2 , jer je konverzija NO u NO_2 zavisna od FiO_2 ,
3. da vreme kontakta između NO i O_2 bude što kraći (aplikacija NO mora ići brzo, da se izbegne stagnacija i konverzija u NO_2 , aplikacija NO mora ići blizu endotrahealnog tubusa ili maske za lice),
4. potrebno je korišćenje apsorbera za NO_2 (fresh soda lime).

KOMENTAR

Autori zaključuju da inhaliranje NO može biti terapijska opcija u lečenju teških PTE, naročito kad postoji kardiogeni šok uzrokovan insuficijencijom desnog srca. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja koja će potvrditi pozitivne učinke inhalisanja NO kod ovih teških bolesnika.

Nadamo se da će u budućnosti inhaliranje NO biti deo terapijskog protokola za lečenje PTE, čime će se smanjiti nivo kardiovaskularnih komplikacija koje su se do sada javljale kao posledica konvencionalne terapije PTE.



IZVEŠTAJ SA SVETSKOG KONGRESA O ZDRAVLJU PLUĆA I X GODIŠNJEG KONGRESA EVROPSKE RESPIRATORNE ASOCIJACIJE

Godišnji kongresi Evropske respiratorne asocijacije (ERS) održavaju se redovno od osnivanja ove asocijacije, a ove godine (2000) u Firenci, od 30.08. do 03.09., održan je deseti po redu. S obzirom da su se, osim ERS, organizaciji Kongresa pridružile još tri vodeće svetske organizacije u oblasti respiratorne medicine, American Thoracic Society, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease i Asian Pacific Society of Respiriology, ovogodišnji kongres je dobio i epitet Svetskog kongresa o zdravlju pluća.

Kongres je održan u kongresnom centru smeštenom u Fortezza da Basso, u samom centru Firence. Kongres je otvorio predsednik ERS Jakob Boe, u prelepom ambijentu središnjeg prostora zdanja gde se odvijao kongres.

Ovogodišnji kongres bio je dosad najposećeniji, sa preko 11 500 posetilaca. Iz centralno i istočno evropskih zemalja bilo je registrovano blizu 1200 učesnika, odnosno iz Jugoslavije 74, od kojih je 63 bilo sponzorirano od ERS-a. Napominjemo da je kako po broju poslatih, tako i po broju prihvaćenih radova za prezentaciju, na ovom skupu Jugoslavija bila na drugom mestu u okviru pomenutih zemalja (posle Rusije). Nažalost, po broju registrovanih članova ERS iz ovih zemalja, Jugoslavija je tek na 13 mestu sa svega 13 članova (prednosti i mogućnosti učlanjenja u ERS mogu se pronaći na internetu <http://www.ersnet.org>, uz napomenu da je članarina za istočnoevropske zemlje 125 švajcarskih franaka za punopravnog člana, odnosno svega 15 za pridruženog člana).

Na sastanku ERS delegata istaknuto je da će ubuduće prednost u sponzorisanju imati članovi ERS-a sa tendencijom da u narednom periodu samo članovi ERS-a mogu biti sponzorisani. Osim

plaćenog smeštaja, kotizacije i džeparca u budućnosti će se pomagati i dolazak (putovanje) na sam kongres sponzorisanim učesnicima kongresa iz zemalja gde je i put relativno velik finansijski problem (grupno - autobus, vozna karta i sl.). Nacionalni delegati će biti obavešteni o tome kome je dodeljeno sponzorstvo od ERS-a, a takođe i sve poznate farmaceutske kompanije, kako bi se izbeglo *duplo sponzorstvo* od ERS-a i farmaceutskih kompanija. Konstatovano je da ne postoji način da se izbegne duplo sponzorstvo izmanipulisano privatnim radnjama u nacionalnom domenu.

KARCINOM BRONHA

Maligne bolesti toraksa zauzimaju sve značajnije mesto u ERS-u. Na svakom godišnjem kongresu sve je više simpozijuma i sesija, kao i radova iz ove oblasti. U novoj preraspodeli u okviru ERS-a, grudna onkologija će iz grupe *Clinic assembly* (gde ima ukupno 5 podgrupa), preći u novu grupu zajedno sa grudnom hirurgijom, što će omogućavati još više sesija iz ove oblasti, kao i organizovanje više *Major Symposiuma* na godišnjim kongresima.

Ove godine je 17 od ukupno 453 simpozijuma i sesija bilo posvećeno grudnoj onkologiji. Akcenat je bio na ranom otkrivanju karcinoma bronha.

U svom izlaganju na Glavnom simpozijumu sa temom *"Management of early lung cancer"* Ninane se pitao šta treba tretirati, a šta pratiti sa aspekta patohistološke dijagnoze displazije bronhijalne sluznice. Displazija se deli na jaku, umerenu i slabu. Kod 43% bolesnika sa jakim displazijom razvija se karcinom, 11% kod bolesnika sa umerenom i 4% kod bolesnika sa slabom displazijom. Kada je u pitanju metaplazija u 4% bolesnika razvije se karcinom bronha (1). Iz ovoga sledi da bi izuzetnu

pažnju trebalo posvetiti svakoj dijagnozi jake displazije i svaki slučaj ponaosob razmotriti u smislu tretmana.

Smatra se da će automatska sputum citometrija (ASC) značajno doprineti ranom otkrivanju karcinoma bronha. U dosadašnjim ispitivanjima ova metoda za kvantitativnu analizu nuklearnih struktura eksfolijativnih ćelija je pokazala senzitivnost od 75% i specifičnost skoro 90%, odnosno dijagnostičku efikasnost od 89,3%. Kombinacija ASC i klasične citologije podigla je senzitivnost na 80%, te će ovakva ili slična kombinacija biti, verovatno, osnovna skrining metoda za rano otkrivanje karcinoma bronha u budućnosti (2).

Drugi pravac razvoja, kada je u pitanju rano otkrivanje karcinoma bronha, usmeren je na radiološke metode, a u prvom redu na "ultra brze" spiralne kompjuterizovane tomografe. Grupa autora iz Japana je, ispitujući bolesnike sa karcinomom bronha u I stadijumu bolesti, zaključila da se broj izlečenih bolesnika, kao i ukupno preživljavanje bolesnika znatno povećava upotrebom spiralnog kompjuterizovanog tomografa u skriningu karcinoma bronha (3).

LITERATURA

1. Ninane V. What to treat, what to observe? (Abs.130)
2. Muti A, Marek W, Nakhosten JA. Improvement of early diagnosis of lung cancer by combining cytology (CY) and automated sputum cytometry (ASC). ERJ, 2000;16 (Suppl 31):16s
3. Matsumoto M, Sasaki JC, Kohrogi H, Sakamoto O, Saita N, Kawano O, et al. Usefulness of spiral CT to detect stage I lung cancer: analysis of data in these ten years. ERJ, 2000;16 (Suppl 31):16s

Doc. dr Branislav Perin, nacionalni delegat ERS za Jugoslaviju

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA

Na kongresu je bila i sesija posvećena plućnoj tromboemboliji (PTE).

Prva grupa radova bila je u vezi sa etiologijom plućne tromboembolije. U njima su istaknuti urođeni poremećaji koagulacije u smislu hiperkoagulabilnosti i trombofilije, što je u nauci već poznato, a nisu predstavljene novije, značajnije činjenice o uzročnicima PTE, što se svakako očekivalo.

U vezi sa ovom problematikom izložena je retrospektivna studija (od marta 1998. g. do novembra 1999. g.) španskih autora pod naslovom "Riziko faktori za PTE kod mladih bolesnika" (1), u kojoj je 123 pacijenta sa dokazanom PTE podeljeno u dve grupe.

Tabela 1. Riziko faktori za nastanak PTE podeljeni u dve starosne grupe

Riziko faktori	Mladi od 40 godina	Stariji od 40 godina
Imobilizacija	54%	40,4%
Hirurška intervencija	30%	14%
Uzimanje oralnih kontraceptiva	64%	
Duboka venska tromboza (DVT)	8,3%	
Koagulopatije	8,3%	
Starosna dob iznad 60 godina		65%
Bolesti kardiovaskularnog sistema		34,5%

Drugi rad pod naslovom "Prevalenca Leiden mutacije i faktor II 20210A mutacije u kohort studiji neselektiranih pacijenata sa PTE i dubokom venskom trombozom (DVT)" (2) takođe se odnosi na etiologiju PTE. Namera je bila da se ukaže na učestalost ova dva urođena poremećaja koagulacije u grupi obolelih od PTE, jer je taj procenat za DVT uglavnom poznat. Ispitano je 773 pacijenta sa dokazanom PTE ili DVT. Faktor V Leiden bio je prisutan kod 8,9% pacijenata sa PTE, u 15,6% kod osoba koje su imale i PTE i DVT, a u 18,3% sa DVT. Prevalenca FV Leiden je bila niža u masivnoj, nego submasivnoj PTE. Prevalenca faktora II 20210A nije bila signifikantno različita u 3 analizirane grupe.

Druga grupa radova posvećena je dijagnostici PTE, iz koje вреди pomenuti rad grupe istraživača iz Grčke pod naslovom "Komparacija spiralnog CT-a sa ventilacionom i perfuzionom scintigrafijom u dijagnozi PTE" (3). To je prospektivna studija, u kojoj je obrađeno 23 pacijenta (od 18-45 godina) sa kliničkim simptomima PTE. Kod 5 pacijenata PTE je bila isključena obema metodama. Spiralni CT je potvrdio PTE kod 18 pacijenata. Ventilaciono-perfuzioni sken (V/Q scan) bio je pozitivan sa visokom mogućnošću kod 13 pacijenata (72,2%), a sa srednjom i niskom mogućnošću kod 6 pacijenata (33%). Od 13 pacijenata iz prve grupe na CT-u je viđen centralni embolus kod 8, a periferni kod 5 pacijenata. Kod ostalih 6 pacijenata iz druge grupe

viđeni su periferni embolusi na CT-u. Kod 3 pacijenta sa visokom mogućnošću postojanja PTE viđeni su embolusi na CT-u, a nisu viđeni na V/Q skenu. Zaključak je da je spiralni CT brz, siguran dijagnostički metod za postavljanje dijagnoze PTE. Daljim istraživanjima treba dokazati da li spiralni CT može zameniti V/Q sken.

Sledeći rad je retrospektivna studija španskih autora pod naslovom "Ehokardiografski nalazi u masivnoj PTE" (4). Ehokardiografija je urađena kod 15 bolesnika, koji nisu ranije bolovali od srca ili pluća, a kod kojih je postavljena dijagnoza PTE. Korišćen je dvodimenzionalni Doppler ehokardiografski aparat, a dijagnoza je potvrđena V/Q skenom. Prisustvo embolusa je dokazano kod 4 pacijenta, tj. 26% (kod 2 pacijenta su embolusi viđeni u a. pulmonalis, a kod 2 u desnoj pretkomori). Indirektni znaci opstrukcije plućne vaskulature, kao što je povećanje desne komore, dokazano je kod 13 pacijenata (80%), kod 8 pacijenata (53%) paradoksalno kretanje interventrikularnog septuma, a trikuspidalna regurgitacija kod 9 pacijenata (60%). Svi pacijenti su u terapijske svrhe dobili rt-PA (rekombinovani tkivni plazminogen aktivator) u dozi od 100 mg, nakon čega je došlo do rapidnog hemodinamskog i kliničkog poboljšanja. Ovim radom su autori ukazali na značaj ehokardiografije kao neinvazivne metode u postavljanju dijagnoze PTE.

Iz ove grupe radova vredan je pomena i rad koji se bavi komparacijom vrednosti D-dimera i scintigrafije pluća u dijagnozi PTE (5). Grupa autora iz Amerike je uradila prospektivnu studiju kod 31 pacijenta. Interpretacija V/Q skena bila je urađena u odnosu na revidirane principe PIOPED studije (velika studija američkih stručnjaka, koja se bavi korelacijama raznih dijagnostičkih metoda, a sve u cilju postavljanja algoritma za PTE). D-dimer je bio određen lateks aglutinacionom metodom, s tim što je vrednost D-dimera ispod 0,5 ng/ul smatrana negativnom, od 0,5-1,0 graničnom vrednošću, a iznad 1 je pozitivan nalaz. Od 32 V/Q skena 26 su bili u grupi normalna-niska mogućnost postojanja PTE, 3 sa intermedijarnom mogućnošću, a 3 sa visokom mogućnošću postojanja PTE. D-dimer test bio je negativan u 17 slučajeva, graničan u 4 slučaja, a u 11 pozitivan. Zaključak je da je negativan D-dimer test odlično korelirao sa normalnim ili V/Q skenom sa malom mogućnošću postojanja PTE, a s druge strane povišene vrednosti D-dimera nisu se uvek poklapale sa nalazom V/Q skena. Tako da D-dimer ima veću specifičnost, nego senzitivnost za

postavljanje dijagnoze PTE, ali bi ga svakako trebalo uvrstiti u algoritam za postavljanje dijagnoze PTE.

Iz treće grupe radova koji su posvećeni terapiji PTE izdvojila bih rad autora iz Mađarske (6) o komparaciji efekata i.v. nefrakcioniranog Heparina (grupa I sa 137 pacijenata) i niskomolekularnog Heparina-Deltaparina (II grupa sa 153 pacijenta).

Tabela 2.

	I grupa (137 p)	II grupa (153 p)
Umrli	9 pacijenata (6,57%)	10 pacijenata (6,54%)
Recidiv	2 pacijenta (2,2%)	4 pacijenta (2,61%)
Krvarenje	2 pacijenta (1,46%)	1 pacijent (0,65%)

Prema njihovom mišljenju inicijalna terapija s.c. Heparinom sa Deltaparinom u lečenju PTE isto tako je efektivna i sigurna, kao i ona konvencionalna nefrakcioniranim Heparinom.

S obzirom na to da se u svetu plućnom tromboembolijom uglavnom bave kardiolozi, obimnost ove sesije bila je u skladu s tim. Smatram da je na kongresu trebalo posvetiti više pažnje ovoj problematici.

LITERATURA

1. Casado I, Díez JM, Sáez G, Vargas EG, Granados E. et al. Risk Factors for pulmonary embolism in young patients. ERJ 2000; 16 (31): 150s.
2. Meyer G, Emmerich J, Helley D, Arnaud E, Nicaud V, et al. Prevalence of factor V Leiden and factor II 20210A in a large cohort of unselected patients with pulmonary embolism and/or deep vein thrombosis, ERJ 2000; 16 (31): 151s.
3. Rapti A, Tsarouha E, Katsouda E, Arapis J, Anagnostopoulou D. Comparison of spiral CT ild. ERJ 2000; 16 (31):64s.
4. Blanquer J, Muñoz J, Ortega C, Castro O, Ferreres J. Echocardiographic findings on massive-inestable pulmonary embolism. A retrospective review. 2000; (31) 151s.
5. Dadparvar S, Dou Y, Izrailtyan I, Patil S. Comparison of D-Dimer with long scans in diagnosis of pulmonary embolism. 2000; 16 (31) 236s.
6. Varnai Z, Lantos A, Fuzy J. Department of pulmonology, Semmlweiss Medical School, Budapest, Hungary.

Dr Dušanka Obradović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

TUBERKULOZA

Iz godine u godinu povećava se zainteresovanost evropskih i svetskih plućnih lekara za tuberkulozu, što se može zaključiti i iz sve većeg broja sesija na godišnjim sastancima posvećenim ovom problemu. Na kongresu je 11 sesija bilo posvećeno tuberkulozi. Jedna od njih bila je Revija dekade na kojoj se govorilo o primeni molekularnih tehnika u dijagnostici, napretku u kontroli i lečenju tuberkuloze, kao i o mogućnostima efikasnije imunizacije. Dva glavna simpozijuma bila su takođe posvećena tuberkulozi, jedan bacilu tuberkuloze, a drugi tretmanu tuberkuloze u komplikovanim situacijama.

Teme ovog drugog simpozijuma su se odnosile na lečenje tuberkuloze kod bolesnika sa već postojećim oštećenjem jetre i bubrega, trudnica, bolesnika sa HIV infekcijom i klinički ispoljenim AIDS-om, kao i kod bolesnika sa neželjenim reakcijama na antituberkulotike.

L.P. Ormerod iz Velike Britanije je izneo stavove o kombinaciji antituberkulotika, kao i njihovim dozama kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega, koje se u potpunosti slažu sa našim stavovima. Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom izbegavaju etambutol i streptomycin, pošto se ovi lekovi u najvećem procentu (75-90%) izlučuju preko bubrega. U slučaju insuficijencije ovih organa dolazi do nakupljanja etambutola i streptomicina u organizmu i do kumulativnog efekta. Kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom, doza leka zavisi od stepena oštećenja te funkcije. Sa stepenom smanjivanja bubrežne funkcije smanjuje se doza leka, kao i ritam davanja lekova (svakodnevno, 3 puta, odn. 2 puta nedeljno). Ukoliko se kod pacijenta primenjuje dijaliza, antituberkulotike treba davati intermitentno, samo onim danima kada se sprovodi dijaliza, i to 4-6 sati pre nje.

T. Schaberg iz Nemačke je govorio o neželjenim reakcijama kod primene antituberkulotika. Najveća pažnja u njegovom izlaganju poklonjena je poremećajima jetrene funkcije i alergijskim reakcijama. Potencirao je poznatu činjenicu da je učestalost hepatita veća kod kombinovanog davanja izonijazida i rifandina, nego kod primene samo jednog od ovih lekova. Porast transaminaza (AST, ALT) je, naravno, kriterijum koji se prati i koji ukazuje na postojeće oštećenje. Postoje različita mišljenja o tome kada je potrebno prekinuti lečenje antituberkuloticima. Prema Schabergu, petostruki porast ovih enzima je indikacija za obustavljanje antituberkulinske terapije, što se unekoliko razlikuje od američkih i naših stavova po kojima je to trostruki

porast AST i ALT. Nakon pada vrednosti enzima na manje od dvostrukog povećanja, započeti sa primenom lekova u kombinaciji R+E+S, a ako se vrednosti održavaju ili padaju za nedelju dana dodati izonijazid i nakon toga pirazinamid.

Desenzibilizacija na antituberkulotike, u slučaju alergijskih reakcija se unekoliko razlikuje od naših stavova, ali ta razlika je uslovljena našom nemogućnošću započinjanja tretmana sa tako malim dozama leka koje autor preporučuje, pošto kod nas nema takvih preparata (npr. rifadin se započinje u dozi od 0,1 mg, koja se duplira svakih 45 min. da bi se za dan postigla doza od 300 mg.).

Schaberg je naglasio mogućnost pojave hiperurikemije usled primene pirazinamida (u više od 10% slučajeva), što smo i mi uočili, ali je naglasio da je to prolazna pojava koju ne treba lečiti. Sve je učestalija i pojava optičkog neuritisa zbog primene etambutola, ali ova komplikacija zavisi isključivo od doze leka (ako se daje u dozi od 25 mg/kg učestalost je 30%). Etambutol je potrebno isključiti iz terapije ukoliko se jave klinički znaci oštećenja vida. Prema našim stavovima (koji su i stavovi WHO) Etambutol se daje u dozi od 20 mg/kg, te zbog toga nismo uočili ovu komplikaciju u praksi.

LITERATURA

1. Ormerod LP. Liver or renal failure, World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress 30 August-3 September, Florence 2000; 214:2297.
2. Fauroux B. Pregnancy and childhood, World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress 30 August-3 September, Florence 2000; 214: 2298.
3. Catanzaro A. HIV infection and AIDS, World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress 30 August-3 September, Florence 2000; 214: 2299.
4. Schaberg T. Managing the patient with an adverse drug reaction, World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress 30 August-3 September, Florence 2000; 214: 2300.

PLEURALNI IZLIVI

Dijagnostici i tretmanu pleuralnih izliva takođe je bilo posvećeno nekoliko sesija. Prisustvovala sam glavnom simpozijumu posvećenom pleuralnim izlivima. V. B. Antony iz Indianapolisa (USA), govorila je o mehanizmima formiranja pleuralnih izliva kod inflamatornih i malignih bolesti. Ovo predavanje, osim što je bilo izuzetno savremeno prezentovano, uz obilje kompjuterske animacije, nije donelo ništa novo u odnosu na naša saznanja o ovoj

oblasti. Mehanizmi koji dovode do prodiranja malignih ćelija u pleuralni prostor još uvek su uglavnom nepoznati. Utvrđeno je da maligne ćelije menjaju električni potencijal i permeabilitet mezotela pleure, kao i da kidaju veze između mezotelnih ćelija. Osnovu ovih veza čini E kadhein, protein koji poput cibzara međusobno povezuje ove ćelije.

N. Schönfeld iz Berlina (Germany) je govorio o dijagnostici pleuralnih izliva. Najbolja dijagnostička metoda je, naravno, pleuralna biopsija, koja daje dijagnozu u 40-75% slučajeva. U biohemijskoj dijagnostici, Lightovi kriterijumi za razlučivanje transudata od eksudata i dalje su najrelevantniji i dovoljno senzitivni (dijagnoza se postavlja u 95% slučajeva). Uz to se može koristiti još i nivo holesterola koji, ako je iznad 60 mg/dL, ukazuje na eksudate. Za tuberkulozne izlive karakteristični su visoki nivoi ADA-e, TNF- α , kao i IFN- γ . Za maligne izlive karakterističan je skok tumorskih markera (pleuralni CEA, CYFRA i dr.).

S.A. Sahn iz Charlestona (USA), govorio je o lečenju malignih pleuralnih izliva. On predlaže 4 mogućnosti: opservaciju, terapijsku torakocentezu, hemoterapiju ili lokalni tretman. U predavanju je najveći značaj dat poslednjem načinu lečenja. On obuhvata lokalno (intrapleuralno) davanje citostatika, najčešće 5FU, postavljanje hroničnog katetera, drenažu ili primenu hemijske pleurodeze.

Plurodeza se najčešće izvodi primenom talka, antibiotika (tetraciklini) ili Corinebacterium Parvum. Upoređujući međusobno ove načine ostvarivanja pleurodeze zaključio je da je najbolje primeniti talk (procenat komplikacija je najmanji, a i najekonomičniji je). Za uspešnost pleurodeze od presudnog značaja je opšte stanje bolesnika, kao i vrednost pH izliva. Kod teških bolesnika, kao i kod onih sa pH izlivom ispod 7,26 prognoza je loša i pleurodeza obično ne uspeva. Od komplikacija ove

metode naveo je mogućnost javljanja akutne respiratorne insuficijencije, čak i ARDS-a.

D. Bouros iz Herakliona (Greece), govorio je o najboljem pristupu u lečenju parapneumoničnih izliva i empijama. Prema Lightovim kriterijumima o nekomplikovanim parapneumoničnim izlivima se radi kada je pH veći od 7,20, glukoza iznad 40 mg/dl, a LDH ispod 1000 IU. U tom slučaju dovoljna je primena antibiotika. Ukoliko i pored lečenja izliv i dalje perzistira (još prema Hipokratu izliv koji traje duže od 14 dana je empijem), a u njemu nađemo bakterije, poželjno je intrapleuralno davanje fibrinolitika (strepto i urokinaze) čime možemo sprečiti razvoj empijama. Kada pH izliva padne ispod 7,0, glukoza ispod 40 mg/dl a LDH poraste iznad 1000 IU, neophodna je primena drenaže.

LITERATURA

1. Antony V. B. Mechanisms of pleural liquid formation in inflammatory and malignant disease: bench to bedside, World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress 30 August-3 September, Florence 2000; 105: 223.
2. Schönfeld N. Diagnostic approach to pleural effusions by fluid analysis and pleural biopsy, World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress 30 August-3 September, Florence 2000; 105: 224.
3. Sahn S. A. Management of malignant pleural effusion, World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress 30 August-3 September, Florence 2000; 105:225.
4. Bouros D. Parapneumonic effusions and empyema: best therapeutic approach, World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress 30 August-3 September, Florence 2000; 105:226.

Doc. dr Vesna Kuruc

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica



NAGRADA EVROPSKOG RESPIRATORNOG UDRUŽENJA ZA ISTRAŽIVAČKI RAD IZ OBLASTI HRONIČNIH OPSTRUKTIVNIH BOLESTI PLUĆA sponzorisana od BOEHRINGER INGELHEIM-a

Evropsko respiratorno udruženje (ERS) ima zadovoljstvo da objavi da će biti dodeljena godišnja nagrada za istraživanje u oblasti hroničnih opstruktivnih plućnih bolesti (COPD), koju sponzorise *Boehringer Ingelheim*.

Nagrada u vrednosti od 50 000 evra biće dodeljena za originalni istraživački rad (koji prethodno nije sponzorisan od strane farmaceutske industrije), u bilo kom domenu COPD, odnosno bazične nauke, patofiziologije, epidemiologije, prevencije, kliničke prakse, dijagnoze, tretmana ili rehabilitacije. Rad može biti publikovan ili nepublikovan. Ukoliko je publikovan datum publikovanja ne sme biti stariji od 12 meseci od datuma podnošenja aplikacije.

Nagrada se zove "ERS COPD Research Award supported by *Boehringer Ingelheim*", a dobitnik nagrade biće inaugurisan na ERS Godišnjem kongresu u Stokholmu, 2002. godine.

INFORMACIJE I OPŠTI USLOVI

Od aplikanata se zahteva da podnesu sledeće:

- ispunjen oficijalni formular,
- Curriculum Vitae,
- spisak objavljenih radova,
- duži rezime (do 1000 reči) kompletnog originalnog istraživanja, sa navođenjem obrazloženja, metoda, rezultata rada i diskusije.

Naučni Komitet ERS-a će izabrati najuspešnijeg kandidata.

Nagrada od 50 000 evra prevashodno je namenjena za naučne svrhe. Osim novčane nagrade, pobedniku će biti omogućeno, kao zvaničnom dobitniku nagrade "ERS COPD Research Award supported by *Boehringer Ingelheim* - 2002", da u potpunosti objavi svoj rad u časopisu *European Respiratory Journal*.

Pored glavne nagrade dodeliće se i nagrade na nacionalnoj osnovi. Nacionalni delegat će izabrati istraživača koji će biti nagrađen besplatnim učestvovanjem na ERS Kongresu u Stokholmu, 2002. godine (besplatni troškovi putovanja, hotelskog smeštaja i registracije do sume od 1000 evra).

Samo članovi ERS iz Evrope, mlađi od 40 godina, mogu konkurisati za ovu nagradu.

Poslednji rok za prijavu je 15. februar 2002. godine.

Aplikacije se podnose nacionalnom delegatu.

Dodatne informacije i oficijalni formular može se naći na internetu: www.ersnet.org (ERS COPD RESEARCH AWARD)

Nacionalni delegat ERS za Jugoslaviju
Doc. dr Branislav Perin
Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet
Institut za plućne bolesti
21204 Sremska Kamenica
tel: 021 27 077
fax: 01 27 960
e-mail: bperin@eunet.yu



UPUTSTVO SARADNICIMA

Molimo autore da se prilikom pripremanja svog rukopisa za štampanje u PNEUMON-u pridržavaju ovih upustava, a u skladu s **Vankuverskim pravilima i Jednoobraznim zahtevima za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima** (v. Srpski arhiv, posebno izdanje, 2002/1).

PNEUMON prima originalne radove, koji nisu štampani na drugom mestu. Prihvataju se takođe i radovi, koji su usmeno prikazani na naučnim skupovima, radovi koji su dopuna ranije objavljenih prethodnih saopštenja i radovi koji nisu štampani u celini (npr. samo u vidu apstrakta). Rukopise slati u dva primerka na adresu:

Uredništvo časopisa PNEUMON,
Glavnom uredniku,
Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

PNEUMON ne odgovara za izgubljene rukopise. Prihvaćeni rukopisi postaju trajna svojina časopisa, te se ne mogu publikovati na drugim mestima bez pismene dozvole autora i časopisa.

RUBRIKE ČASOPISA

1. UVODNIK (Editorial). Objavljuje se povremeno sa opštom ili specijalnom tematikom od uglednih stručnjaka ili samog uredništva.

2. ORIGINALNI RADOVI koji su rezultat sopstvenih i reproduktibilnih istraživanja, dokumentovani dovoljnim obimom i s jasnim zaključcima.

3. PREGLEDNI ČLANCI su radovi informativnog karaktera, nevezana za izvorna istraživanja, koja daju više-manje celovit pregled nekog problema.

4. PRIKAZI SLUČAJEVA donose kazuistiku iz prakse s kratkim teoretskim uvodom. Ovi stručni radovi - prikazi su, po pravilu, od najveće koristi praktičarima.

5. AKTUELNI PROBLEMI: Radovi ove rubrike obrađuju kratko savremene teme i probleme s ciljem informacije i edukacije bez zahteva za sveobuhvatnost. Tu spadaju i manji problemi iz svakodnevne prakse koji će se

povremeno štampati pod nazivom: "IZ PRAKSE - ZA PRAKSU" (Zapažanja, mišljenja, problemi).

6. OSTALE, NESTALNE RUBRIKE su Izveštaji s kongresa i sastanaka, Pitanja i odgovori, In memoriam (nekrolozi), Vesti, Saopštenja, Prikazi knjiga, Izvodi iz literature, Pisma uredništvu i dr.

Radovi za rubrike 1-5 podležu recenziji.

TEHNIČKA UPUTSTVA

Rukopise pisati pisačom mašinom ili štampati na belom bezdrvnom papiru, formata A-4, samo s jedne strane papira, koristeći **dvostruki prored**. Stranice označiti brojevima počev od strane s naslovom. Margine: levo 4 cm, desno najmanje 2,5 cm. Na jednoj strani ne treba da bude više od 25-30 redova kucanog teksta.

NASLOVNA STRANICA U zaglavlju navesti ustanovu iz koje dolazi rad (puni naziv), nešto niže, centrirano jasan i kratak naslov rada (bez skraćenica). Ispod naslov napisati imena i prezimena autora, ne skraćujući imena, ali bez titula. Broj autora u proseku ne bi trebalo da bude veći od 5. Na dnu prve - naslovne strane, se stavlja ime i prezime prvog autora sa titulama i punom adresom, i ev. zahvale, obaveštenja za fusnote.

Molimo koautore da prilože vlastoručno potpisanu izjavu o saglasnosti za tekst a sve autore za izjavu da rad do sada nije nigde štampan.

KRATAK SADRŽAJ rada na srpskom ("SAŽETAK") i engleskom ("SUMMARY") treba otkucati na sledećoj, drugoj stranici. Sažetak, ne duži od 200 (izuzetno 250) reči, **treba da sadrži suštinu rada (cilj, metodi, rezultati) i zaključak** (slično panel-u). Autori bi trebalo da znaju, da od kvaliteta Sažetka zavisi da li će se potencijalni čitalac upustiti u detaljno čitanje dotičnog rada, a da je Summary većinom jedini mogući pristup radu od strane većine čitalaca izvan Jugoslavije. Zbog toga bi autori trebali posvetiti punu pažnju prilikom sastavljanja Sažetka, odn. Summary-a.

KLJUČNE REČI. Ispod srpskog i engleskog sažetka treba napisati 3-10 ključnih reči odn. "key words" koji će pomoći u svrstavanju i traženju

članka (po mogućstvu koristiti spisak "Medicinski predmetni nazivi" - "Medical Subject Headings" (MeSH)).

TEKST saopštenja, naročito istraživačkog, deli se obično (ali ne i obavezno) u poglavlja: Uvod. Metod (i Ispitanici, odn. materijal), Rezultati, Diskusija i Zaključak. Na kraju se piše spisak korišćene Literature (Bibliografija). Druge vrste radova (Pregledni članak, Prikaz slučaja, i dr.) mogu imati drugi oblik i podelu.

UVOD donosi razloge rada i njegove ciljeve u kratkim crtama, bez iznošenja vlastitih rezultata i zaključaka.

METODI (i ispitanici, odnosno materijali) opisuje način izbora predmeta ispitivanja, njihovo ev. grupisanje, zatim metode ispitivanja, upotrebljene uređaje i aparate (naziv proizvođača u zagradi), literaturne podatke o korišćenim metodama. Ovamo spadaju i upotrebljeni statistički metodi i etički metodi (da li su ispitivanja ili eksperimenti u skladu sa Helsinškom deklaracijom).

REZULTATI se prikazuju u logičnom redosledu tekstom, tabelama i ilustracijama. Izdvajati važne rezultate izbegavajući nepotrebno ponavljanje.

DISKUSIJA ističe nove i značajne aspekte rada - studije, bez ponavljanja detalja. Rezultate treba uporediti s rezultatima relevantnih studija, povezati zaključke s ciljevima, izbegavajući nekvalifikovane tvrdnje, posebno one koje ne proizilaze iz postignutih rezultata. Ne isključuje se mogućnost hipoteza, naznačenih kao takve, kao i davanje preporuka za dalja ispitivanja.

ZAKLJUČAK treba da bude sasvim kratak, te da sadrži samo najbitnije momente.

LITERATURA - REFERENCE Navode se oni izvori koji su korišćeni u samom radu. Literatura se navodi **numerisana redosledom kojim se radovi pominju (ponavljaju) u radu**. Iste brojeve u zagradama koristiti u samom tekstu. Kod ponovnog citiranja istog izvora ili navoda u tabeli - legendi označiti brojkom korišćenom pri prvoj pojavi dotične reference. Reference citirati prema "Vankuverskim pravilima", kako to pokazuju sledeća uputstva i primeri:

Članci u časopisima: Posle rednog broja navode se autori, i to prvo prezime, zatim početno slovo imena bez tačke, razdvojena samo zarezom od prezimena sledećeg autora, ukoliko ih ima više. Posle poslednjeg autora sledi tačka, razmak i naslov članka, pa skraćeni nazivi časopisa (prema Index Medicus-u) zatim sledi godina, volumen časopisa, prva i poslednja stranica navedenog članka. (Primer: u većini časopisa ovi podaci se mogu naći uz naslov članka ili iza sažetka).

Primer: Gribbin HR, Gardiner IT, Pride NB. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. Clin Sci 1983; 64:485-7.

Ako je organizacija autor: The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI) - a randomized placebo controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6:199-226.

Knjige, monografije: Prezime i prvo slovo imena autora, naziv knjige, redni broj izdanja, mesto izdanja, izdavač, godina izdanja, stranice koje su korišćene.

Primer: Petro W, Netzer N. Schlafapnoe Screening, II Ed, Muenchen, Dustri, 1991, 22-9.

Poglavlje u knjizi ili zborniku: Autori i naslov poglavlja na gore opisan način. Sledi "In:" ili "U:", pa prezime i prvo slovo autora (editora) knjige ili zbornika što se označava sa (Edt) ili (Edts) (u zagradi), naslov knjige odn. zbornika, a dalje sledi sve što je navedeno pod primerom knjige. Ako se ne radi o Zborniku podaci završavaju paginacijom (pp) a kod Zbornika se navodi naziv, mesto i vreme održavanja sastanka.

Primer-knjiga: Daves GS. Transition to extrauterine life. In: Oliver TK (Edt). Respiratory adaptation. US Public Health Service Publication 1432, Washington DC 1988, 1158-60.

Primer-Zbornik: Ulmer WT. Akute respiratorische Insuffizienz bei obstruktiven Syndrom. U: Tabori Đ, Čonkić B, Lazić D (Edts), Simpozium o akutnoj respiratornoj insuficijenciji, Sremska Kamenica, 1-3. aprila 1971, 19-24.

PRILOZI Fotografije, crteži, grafikoni se ne lepe na hartiji gde je kucan tekst, već se označeni prilažu u posebnoj koverti s posebno priloženim tekstom uz slike - legendama. Umesto originalnih crteža, radiograma i sl. treba poslati oštne, sjajne crno-bele fotografije (127 x 173 mm). Legenda se ne nalazi na ilustracijama već na posebnom prilogu. Svaka slika mora biti označena na poledini nalepnicom: broj slike, ime autora i oznaka za položaj tj. gornji rub slike odgovarajućom strelicom. Fotografija bolesnika mora biti takva da se osoba ne može prepoznati (ime, lice). Broj ovih priloga ne bi trebalo da bude veći od 5. Mesto priloga označiti u tekstu.

Tabele ne davati u foto-obliku već se kucaju posebno ili u sam tekst. Ako su posebno priložene, njihovo mesto mora biti označeno u tekstu. U priloženim legendama treba objasniti znake, skraćenice. Grafički prilozi i tabele moraju imati nazive (naslove).

MERNE JEDINICE Dužine, visine, težine - mase i zapremine se izražavaju u metričkim jedinicama (m, kg, l) ili njihovim delovima.

Temperatura: stepeni Celzijusa. Krvni pritisak u kPa ili mmHg, ostalo u SI sistemu.

SKRAĆENICE I ZNACI Koristiti standardne skraćenice: kod prve pojave skraćenice prvo ispisati pun naziv i odgovarajuću skraćenicu - simbol u zagradi. Dalje se može koristiti samo skraćenica. U slučaju većeg broja skraćenica treba ih prikazati sa objašnjenjima u posebnoj tabeli na početku rada posle Sažetka a pre teksta ili nakon bibliografije.

Rukopisi u elektronskoj formi

Ukoliko se rad podnosi u elektronskoj formi potrebno je:

- priložiti štampani tekst rada
- priložiti flopi disketu (ili CD) na kojoj se nalazi fajl sa navedenim radom (bez bilo kog drugog fajla)

Radovi koji ne odgovaraju navedenim uputstvima će se morati vratiti na ispravku i dopunu što znatno odgađa publikaciju i otežava rad Redakcije. Molimo stoga da se podnose tehnički što besprekorniji rukopisi.



REGISTAR ZA 2000. GODINU

REGISTAR AUTORA

A

Andrijević I, 89, 121
Anđelić B, 95, 101, 169
Antonić M, 127
Aranicki N, 67, 169

B

Baroš B, 11, 37, 141, 157
Bijelović M, 11, 37, 145

C

Cvetković M, 67
Cvetković V, 127

Č

Čanak V, 17

D

Dautović M, 135

Đ

Đurić D, 11, 37, 141, 145, 157,
Đurić M, 107, 123, 165, 195, 203

E

Eri Ž, 195, 203

F

Feldeždi I, 115, 129, 195

G

Guša N, 119, 173
Gvozdenović B, 151

H

Hromiš S, 199

I

Ilinčić D, 157

J

Jarić D, 81, 85, 89, 121

K

Kakaš M, 31
Kašiković-Lečić S, 59
Kiš M, 135
Klem I, 157
Koledin M, 11, 37, 141, 145, 157
Kopitović I, 209
Kosjerina-Oštrić V, 107, 123, 195
Kordić S, 135
Kozlovački G, 135
Krčo-Marinkov M, 119, 173
Krivokapić M, 67
Krunić S, 81, 85, 121
Kukavica D, 63
Kuruc V, 185
Kurucin T, 119, 173

L

Labrović T, 169, 203

M

Macedonić B, 141, 203
Major-Zoričić Z, 67, 95, 101
Maksimović O, 85, 89, 121
Marković Z, 67
Martinov B, 135
Matijašević J, 107, 123
Miličević B, 95, 101, 145, 199

Milovančev A, 11, 145, 157, 199
Mrden A, 185
O

Obradović-Andelić S, 79, 169
Obradović D, 107, 123

P

Panić E, 177
Pavlović S, 185
Pavlović-Popović Z, 67, 71
Perin B, 49, 135, 157, 209
Petrović M, 81, 121, 127
Pozojević G, 135
Považan Đ, 107, 123, 165, 195, 203,
Pupavac V, 67
Putnik M, 85, 89
Pražić B, 127
Prvanov Z, 135

S

Sečen N, 7
Stanić J, 43
Stanojev-Jovanović D, 81, 85, 89, 121

Š

Šoštarić J, 135

V

Vrtunski-More L, 169
Vukelić A, 119, 173
Vukmirović M, 135

Z

Zvezdin B, 169

REGISTAR KLJUČNIH REČI

A

Adultni respiratorni distres sindrom (ARDS), 115
Akutni medijastinitis, 129
Antibiotik, 173
Antioksidativna enzimska odbrana, 127

B

Bakterijska pneumonija, 123
BCG vakcinacija, 59
Bronhijalna astma, 81, 151
Bronhije, 11
Bol, 31D

D

Dekortikacija, 145
Desno-levi šant, 101
Dijagnostika, 185
Dijagnostički pristup, 165
Dijagnoza, 37, 129
Dispanzer, 67
Drenaža, 145
Dugotrajna oksigenoterapija, 89

E

Elementi, 209
Emfizem pluća, 101, 151
Empijem pleure, 145
Endobronhijalna brahiterapija, 17
Eozinofilna pneumonija, 203

G

Genska terapija, 49
Grudni koš, 129

H

Haemophilus influenzae, 173
Hematološki poremećaji, 63
Hamartom pluća, 199
Hepatotoksičnost, 63
Hidatidna cista, 203
Hiperreaktivitet, 95
Hirurška resekcija pluća, 11
Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), 121
Hronična respiracijska insuficijencija, 89
Hronična opstruktivna bolest pluća, 85, 151
Hronični opstruktivni bronhitis, 151

I

Indikacije za DOT, 89
Infekcija, 173
Informatika, 209
Instilacija fibrinolitika, 145
Intersticijalne plućne bolesti, 165

K

Karcinom, 49
Karcinom bronha, 11, 17, 31, 141, 157
Klinički oblici, 185

Klinička slika, 107, 169

Laser resekcija tumora, 17

M

Medicina, 209

Mikrobiološka dijagnostika, 119

Milijarna tuberkuloza, 185

Morbiditet, 121

Mortalitet, 121, 151

N

Nasledne plućne bolesti, 49

Nemikrocelularni karcinom bronha, 43

Neoadjuvantna terapija, 11

O

Oksidativni stres, 127

Operacija, 157

Operabilitet, 95

Operativni rizik, 95

Organska prašina, 135

P

Parapneumonični izliv, 145

Patogeneza, 107, 169

Pleurodeza, 37

Plućna funkcija, 95

Plućna tromboembolija, 199

Plućne bolesti, 127

Pneumocystis pneumonia, 195

Pneumonija, 107, 119

Podela, 169

Polihemioterapija, 157

Preživljavanje, 71

L

Pridružene bolesti, 121

Proгноza, 71

Procena operabilnosti, 141

Profesionalna astma, 79, 169

R

Radijacija, 157

Radijaciona mijelopatija, 43

Rehabilitacija, 85

Resektabilitet, 95

Respiratorna insuficijencija, 85

S

Sarkoidoza, 71

Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), 195

Sistem, 209

Slobodni radikali, 127

Stent, 17

Superior sulcus tumor, 157

T

Terapija, 123, 177

Transfer faktor, 135

Tuberkulin, 59

Tuberkuloza, 63, 177

Tuberkuloza pluća, 67

V

Video-asistirana torakoskopija (VATS), 141

Video-asistirana torakoskopska hirurgija (VATS), 37

Virus humane imunodeficijencije (HIV), 177

Virusne infekcije, 81

INDEX KEY WORDS

A

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS), 195

Antibiotic, 173

Antioxidant enzyme defense, 127

B

Bronchial asthma, 152

C

Chemo treatment, 157

Chronic obstructive bronchitis, 152

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 121, 152

Classification, 169

Clinical forms, 185

Clinical symptoms, 169

Concomitant diseases, 121

D

Decortication, 146

Diagnostic, 185

Diagnostic approach, 165

Draining, 146

E

Elements, 209

Eosinophil pneumonia, 203

F

Fibrinolytic instillation, 146

Free radicals, 127

H

Haemophilus influenzae, 173

Hematološki poremećaji, 63

Human immunodeficiency virus (HIV), 178

Hydatid cyst, 203

I

Infection, 173

Information technology, 209

Interstitial pulmonary diseases, 165

Irradiation, 157

L

Lung cancer, 141, 157

Lung hamartoma, 200

M

Medicine, 209

Miliary tuberculosis, 185

Morbidity, 121

Mortality, 121, 152

O

Operability staging, 141

Organic dust, 135

Oxidant stress, 127

P

Parapneumonic effusion, 146

Pathogenesis, 169

Pneumocystis pneumonia, 195

Professional asthma, 169

Pulmonary diseases, 127

Pulmonary emphysema, 152

Pulmonary tromboembolism, 200

S

Superior sulcus tumor, 157

Surgery, 157

System, 209

T

Therapy, 178

Thoracic empyema, 146

Transfer factor, 135

Tuberculosis, 178

V

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), 142