

YU ISSN 1450-6688
UDK 616.24

ČASOPIS UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE
JOURNAL OF THE SERBIAN RESPIRATORY SOCIETY

PNEUMON

Vol 39 No 1-4 Jan-Dec 2001

<http://www.ups-bgd.co.yu>; <http://www.ipb-ild.ac.yu>; <http://www.grudnahirurgija.com>



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: BRANISLAV PERIN (Sremska Kamenica)

Zamenik glavnog urednika:
Deputy Editor: NEVENA SEČEN (Sremska Kamenica)

Tehnički urednik:
Technical Editor: VESNA KURUC (Sremska Kamenica)

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

Redakcijski odbor:
Editorial Board: A. MILOVANČEV (Sr.Kamenica), D. JOVANOVIĆ (Beograd),
M. ANTONIĆ (Sr.Kamenica), K. A. DIMITRIADIS (Grčka), D.
ĐORĐEVIĆ (Niš), J. HANCKO (Sr.Kamenica), E. PANIĆ (Sombor),
D. ŽIVKOVIĆ (Brezovik), V. STANIĆ (Beograd), M. PETROVIĆ
(Sr.Kamenica), T. ŽIKIĆ (Sr.Kamenica), B. SAVIĆ (Beograd), B. PRAŽIĆ
(Sr.Kamenica), G. ROSTI (Italija); K. P. ZAROGOULIDIS (Grčka),
N. ŽAFRAN (Norveška), R. ĐUKANOVIĆ (V. Britanija), J. ŠORLI
(Slovenija), M. STANETIĆ (R. Srpska).

Tehnički saradnik:
Technical Associate: VESNA TAKOVSKI (Sremska Kamenica)

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

Prevodilac Redakcije:
Translator: JASENKA CIGIĆ (Sremska Kamenica)

Tehnički pomoćnici:
Technical assistants: S. RAKOVIĆ, V. PIŠTALOVIĆ, T. BELJIN, M. ANDRIĆ
(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 Ž A J

ORIGINALNI RADOVI

Kombinovana empirijska i teorijska metoda za izračunavanje
prognostičkog postoperativnog FEV₁

Ivan Kopitović, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić, Branko Miličević.....5

Neinvazivna ventilatorna potpora u terapiji teškog akutnog pogoršanja bronhijalne astme

*Dušica Jarić, Miroslava Petrović, Stoja Krunić, Dušica Stanojev-Jovanović,
Olivera Maksimović, Ilija Andrijević*.....13

Nasledna alergijska astma

*Dušica Stanojev-Jovanović, Miroslava Petrović, Ilija Andrijević, Dušica Jarić,
Stoja Krunić, Olivera Maksimović*.....19

Rezistencija sojeva *Haemophilus influenzae* izolovanog iz sputuma bolesnika
sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća

Tatjana Kurucin, Anka Vukelić, Nevena Guša, Milica Krčo23

OPŠTI PREGLED

Značaj radiofotografije u otkrivanju solitarne periferne plućne lezije

Mirna Đurić, Đorđe Považan, Tamara Žikić.....27

Savremeni terapijski principi lečenja tuberkuloze

Darinka Kukavica, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Đurđica Radaković.....33

Tumori grudnog zida

*Milorad Bijelović, Aleksandar Milovančev, Miloš Koledin,
Dejan Đurić, Dejan Ilinčić*.....37

Pojavni oblici tuberkuloze u Vojvodini

Miroslav Ilić, Vesna Kuruc, Slobodan Pavlović45

TERAPIJA

Uzročnici parapneumoničnog empijema pleure i terapijske implikacije

Aleksandar Milovančev, Milorad Bijelović, Branko Miličević, Dejan Sakač.....53

AKTUELNI PROBLEMI

Influenca tipa A kod pacijenata lečenih na odeljenju intenzivne terapije

*Dušica Stanojev-Jovanović, Miroslava Petrović, Ilija Andrijević, Dušica Jarić,
Stoja Krunić, Olivera Maksimović*.....59

Rezistencija sojeva *Mycobacterium tuberculosis* kod bolesnika sa plućnom tuberkulozom

Anka Vukelić, Tatjana Kurucin, Darinka Gvero, Đurđica Radaković.....65

PRIKAZ SLUČAJA

Potpuna radiološka regresija masivnih obostranih zasenčenja kod sarkoidoze

Mirna Đurić, Đorđe Považan.....71

Diseminovana intravaskularna koagulacija u kliničkoj praksi

Jadranka Vučičević-Trobok, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov.....75

Tuberkuloza pluća kod imunokompromitovanih bolesnika obolelih od karcinoma
drugih organa

Jadranka Vučičević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković, Anka Vukelić81

Timom ili timolipom – radiološka dilema

Olga Supić, Miloš Stojanović.....85

UPUTSTVO SARADNICIMA.....89

INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI.....93

C O N T E N T S

ORIGINAL PAPERS

Combined empiric-theoretical calculation method of prognostic FEV ₁ <i>Ivan Kopitović, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić, Branko Miličević</i>	5
Noninvasive ventilatory support in therapy of status asthmaticus <i>Dušica Jarić, Miroslava Petrović, Stoja Krunić, Dušica Stanojev-Jovanović, Olivera Maksimović, Ilija Andrijević</i>	13
Congenital allergic asthma <i>Dušica Stanojev-Jovanović, Miroslava Petrović, Ilija Andrijević, Dušica Jarić, Stoja Krunić, Olivera Maksimović</i>	19
Rezistencija sojeva <i>Haemophilus influenzae</i> izolovanog iz sputuma bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća <i>Tatjana Kurucin, Anka Vukelić, Nevena Guša, Milica Krčo</i>	23

PRELIMINARY REPORTS

Radiophotography as a method to discover solitary peripheral lung lesions: evaluation <i>Mirna Đurić, Đorđe Považan, Tamara Žikić</i>	27
Management of tuberculosis: current therapeutic principles <i>Darinka Kukavica, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Đurđica Radaković</i>	33
Chest wall tumors <i>Milorad Bijelović, Aleksandar Milovančev, Miloš Koledin, Dejan Đurić, Dejan Ilinčić</i>	37
Forms of tuberculosis in Vojvodina <i>Miroslav Ilić, Vesna Kuruc, Slobodan Pavlović</i>	45

THERAPY

Parapneumonic thoracic empyema: inducing agents and therapeutic implications <i>Aleksandar Milovančev, Milorad Bijelović, Branko Miličević, Dejan Sakač</i>	53
--	----

CURRENT ISSUES

Influenza patients treated at the intensive care unit <i>Dušica Stanojev-Jovanović, Miroslava Petrović, Ilija Andrijević, Dušica Jarić, Stoja Krunić, Olivera Maksimović</i>	59
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> strains resistant to antituberculous in patients with pulmonary tuberculosis <i>Anka Vukelić, Tatjana Kurucin, Darinka Gvero, Đurđica Radaković</i>	65

CASE REPORTS

Complete radiological remission of massive bilateral shadows in sarcoidosis <i>Mirna Đurić, Đorđe Považan</i>	71
Disseminated intravascular coagulation <i>Jadranka Vučićević-Trobok, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov</i>	75
Pulmonary tuberculosis in immunocompromised patients with lung cancer <i>Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković, Anka Vukelić</i>	81
Thymoma or thymolipoma – a radiological dilemma <i>Olga Supić, Miloš Stojanović</i>	85
INDEX KEY WORDS	93



KOMBINOVANA EMPIRIJSKA I TEORIJSKA METODA ZA IZRAČUNAVANJE PROGNOŠTIČKOG POSTOPERATIVNOG FEV₁

COMBINED EMPIRIC-THEORETICAL CALCULATION METHOD OF POSTOPERATIVE PROGNOSTIC FEV₁

Ivan Kopitović, Božidar Anđelić, Zita Major-Zoričić, Branko Miličević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Prognošički postoperativni FEV₁ (ppoFEV₁) je, prema mnogim studijama, najbolji univarijacijski faktor predikcije postoperativne plućne funkcije kod pacijenata sa resektivnim plućnim zahvatima. FEV₁ visoko korelira sa frekvencijom i obimom mogućih postoperativnih komplikacija i odličan je kvantifikator kvaliteta života. U radu je prikazana metodologija izračunavanja ppoFEV₁ korišćenjem empirijske (na osnovu koeficijenta resektabilnosti pluća - KRP izvedenog na našem materijalu) i teorijske (na bazi formule o učešću segmenata u ventilaciji pluća) metode. Analizom naših rezultata i zapažanja opredelili smo se za kombinaciju obe metode kao najpribližniju varijantu procene ppoFEV₁. Izložena je i praktična procedura izračunavanja ppoFEV₁ koju preporučujemo pulmolozima u svakodnevnom radu.

Ključne reči: ppoFEV₁, resekcija pluća, plućna funkcija

SUMMARY

Many studies report the prognostic FEV₁ (ppFEV₁) as the best univarijate predicting factor of the postoperative respiratory function in patients who underwent a lung resection. Furthermore, FEV₁ has been found to be highly predictive of postoperative complications that may occur, their frequency and severity; this parameter has also been established as a reliable life quality quantifier. The paper explains the methodology of ppFEV₁ calculating, which combines the empirical (based on the Lung Resectability Index - LRI, derived from our material) and the theoretic (based on the equation of the segment participation in the lung ventilation) method. Analysing our results and observations, we have established the combined method as the most reliable one to calculate the proximate FEV₁ level. The paper finally gives practical instructions to perform ppFEV₁ calculations, which are warmly recommended to chest physicians for every-day use.

Key words: ppoFEV₁, lung resection, lung function

Pneumon, 2001; 39 (1-4):5-11

Mr sci. med. dr Ivan Kopitović, Bronhološko odeljenje, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

FEV₁ je volumen vazduha koji se može izdahnuti u jednoj sekundi forsiranim ekspiratornim naporom iz položaja maksimalnog

inspirijuma (položaj TLC). Zapremina je veća kod mladih osoba, visokog rasta i oko 10% je razlika u korist muškog pola. Zdrava osoba može za 1 sekundu da izdahne 75-85% svog vitalnog kapaciteta (FVC), što po apsolutnoj vrednosti iznosi oko 3-4 lit. Smanjenje ovog parametra

ukazuje na kompromitovanu konduktabilnost disajnih puteva u fazi ekspirijuma, mada njegova vrednost u praksi odlično kvantifikuje stepen oštećenja disajne funkcije u celini, pošto mnogi dodatni faktori utiču na FEV₁ (intaktnost neuromišićnog aparata, funkcionalnost zida grudnog koša, integritet pleure, kvalitet parenhima pluća, abdominalni procesi, položaj tela itd.) (1-6,9).

Prognostički postoperativni FEV₁ (ppoFEV₁) je procenjena postoperativna veličina izvedena na osnovu poznavanja preoperativnih vrednosti FEV₁ i određenih metodoloških principa izračunavanja. Veličina ppoFEV₁ se teoretski može proceniti na osnovu učešća pojedinih segmenata u ventilisanju pluća, jer je poznato da svaki segment pluća učestvuje sa 5,26% u celokupnoj ventilaciji. Međutim, empirijski je dokazano da se postoperativni FEV₁ može predvideti i na osnovu izračunatog koeficijenta resektabilnosti (KRP) koji predstavlja odnos pre i postoperativno izmerenih vrednosti FEV₁ (15-21, 26-37).

U dosadašnjoj literaturi postoje različite preporuke za procenu resektabiliteta pluća. Svi autori se ipak slažu da su pacijenti resektabilni ukoliko su preoperativne vrednosti FEV₁ veće od 2 l/s, odnosno 60% od normi (10). Ovaj podatak je dobijen na osnovu dugogodišnjeg praćenja i analize operisanih pacijenata. Danas postoje različite metode za izračunavanje ppoFEV₁, značajnog parametra koji procenjuje postoperativnu plućnu funkciju na osnovu očekivanih vrednosti, koje posle operacije ne bi trebalo da budu manje od 1 l/s (11-27,19,20,22-45), odnosno 0,8 l/s (18,21).

Mnogim istraživanjima je dokazano da postoperativne vrednosti FEV₁ kao moćnog opšteg unimeričkog pokazatelja plućne funkcije najbolje koreliraju sa suficijentnošću disanja i kvalitetom života pacijenata nakon operacije (15-21, 26-37).

Neki proračuni se baziraju na scintigrafiji pluća, odnosno procenjivanju FEV₁ pomoću ove radioizotopske metode. Potreba za korišćenjem scintigrafije pluća i drugih dodatnih ispitivanja plućne funkcije javlja se samo kod visokorizičnih pacijenata (11,12,20,23,24,37,42,43).

Prvu veću objavljenu studiju o ppoFEV₁ kao prediktoru resektabilnosti plućnog parenhima objavljuju Taube i Koniezko 1980. godine, gde se bave procenom postoperativne funkcije pneumonektomiranih i postoperativnim komplikacijama. Još tada su utvrdili da je FEV₁ odličan kvantifikator plućne funkcije u celini i da dobro korelira sa kvalitetom života postoperativno i brojem i težinom mogućih komplikacija (22).

Le Roy Landurie, Kearney, Zoia, Zeiher, Bolliger i Loddenkemper u nezavisnim istraživanjima prvi izračunavaju teoretsku vrednost ppoFEV₁ na jedan nov način, na osnovu učešća pojedinih segmenata u disajnoj funkciji pluća, jer kao što je već pomenuto, svaki segment učestvuje sa 5,26% u celokupnoj ventilaciji (11-16,18-31, 33-45).

Ima autora koji su u svojim proračunima bili još precizniji, računajući učešće supsegmentnih struktura u ukupnoj ventilaciji, ali bez naročitog praktičnog značaja i prednosti nad proračunima sa upotrebom segmenata, posebno ako se posmatraju resekcije od nivoa lobektomije do pneumonektomije (17,32).

Takođe, empirijski je dokazano da se ppoFEV₁ može predvideti i na osnovu izračunatog koeficijenta resektabilnosti pluća (KRP), količnika post i preoperativnih vrednosti FEV₁, koji kod različitih autora i u zavisnosti od tipa resekcije, varira između 0,48-0,82 (11-32).

Dakle, može se istaći da je određivanje ppoFEV₁ značajno za procenu obima planirane resekcije plućnog parenhima, ali i za procenu mogućnosti nastanka postoperativne respiratorne insuficijencije i eventualnih drugih postoperativnih komplikacija, kao i za procenu kvaliteta života operisanih pacijenata (11-45).

CILJ RADA

Cilj rada je:

a) izvođenje koeficijenta resektabilnosti pluća (KRP) na ispitivanom materijalu kao empirijskog parametra za računanje ppoFEV₁ (11-21,24-29);

b) izračunavanje teoretske vrednosti ppoFEV₁ na osnovu formule o učešću segmenata u ukupnoj ventilaciji i upoređivanje istog sa realnim (izmerenim) vrednostima FEV₁ posle odgovarajućih resekcija pluća (11-13);

c) prikaz praktičnog izračunavanja konačnog ppoFEV₁ nakon adekvatnih resekcija pluća upotrebom empirijske i teoretske vrednosti.

MATERIJAL I METODE

Studija je prospektivnog karaktera na finalnom uzorku od 83 pacijenta, koji sami sebi predstavljaju kontrolu, budući da se ispitivanje zasniva na metodi zavisnog (vezanog) uzorka, gde se posmatra efekat promene nakon odgovarajućeg tretmana, u ovom slučaju resekcije plućnog parenhima (46).

Početak studije je 1999. godine, a pacijenti su obrađivani zaključno sa martom 2001. Ispitivani su

bolesnici sa promenama na plućima (u svim slučajevima dokazano malignim) gde je resekcija plućnog parenhima bila apsolutno indikovana i opravdana.

Najveći broj bolesnika bio je sa preoperativno dokazanim karcinomom bronha, a od operacija su izvođene lobektomije (resekcija jednog režnja pluća), bilobektomije (resekcija dva režnja desnog pluća, obavezno srednjeg, može biti gornja ili donja) i pneumonektomije (resekcija celog plućnog krila, ali bez grupe tzv. »proširenih« pneumonektomija gde se odstranjuje i deo okolnih struktura: rebra, srčane kese, dijafragme i sl.). Plućna funkcija je određivana preoperativno i postoperativno, najmanje 6 nedelja posle operacije (kada se postigne izvesno stanje respiratorne stabilnosti). Ispitivana grupa se sastoji od odraslih osoba oba pola, različite starosti.

Kriterijumi za uključivanje/neuključivanje u studiju su bili: starost iznad 25 godina, operabilnost, resekcija najmanje na nivou lobektomije.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: plućne resekcije oblika segmentektomija(e), atipične resekcije parenhima, eksplorativne torakotomije, proširene pneumonektomije, postoperativne (van) plućne komplikacije koje bi uticale na rezultate merenja.

Svakom od ispitanika odredili smo sledeće parametre plućne funkcije: FEV₁, VC, Tiffeneau indeks, Rt, sRt, ITGV, RV i TLC. Tim redosledom su podaci unošeni u protokol ispitivanja uz generalije i osnovne antropometrijske parametre za svakog ispitanika. Navedeni parametri se uz gasne analize arterijske krvi rutinski određuju prilikom funkcionalne evaluacije operabilnosti svih pacijenata.

Iz preoperativnih vrednosti FEV₁ izračunali smo vrednosti teoretskog ppoFEV₁ (progFEV₁) pomoću formule bazirane na broju reseciranih segmenata (11,12,13):

$$\text{progFEV}_1 = \text{prpFEV}_1 (1 - (S \cdot 0.0526))$$

Formula 1. Izračunavanje prognostičkog postoperativnog FEV₁ na osnovu učešća pojedinih segmenata u celokupnoj ventilaciji pluća, gde je S = broj reseciranih segmenata (11,12,13).

Takođe se iz vrednosti preoperativno i postoperativno izmerenog FEV₁ izračunava tzv. koeficijent resektabilnosti pluća (KRP) koji je u literaturi naveden kod različitih autora. Naravno, računanje je vršeno posebno za lobektomije i pneumonektomije. Vrednosti postoperativno izmerenog FEV₁ (popFEV₁) se podele sa

veličinom preoperativnog FEV₁ (prpFEV₁) za svakog ispitanika. Dobijeni pojedinačni količnici služe za izračunavanje srednje vrednosti KRP svih ispitanika u okviru istog tipa operacije:

$$\Sigma(\text{popFEV}_1 / \text{prpFEV}_1) / N = \text{KRP}$$

Formula 2. Računanje koeficijenta resektabilnosti pluća (KRP). Suma količnika postoperativni/preoperativni FEV₁ deli se ukupnim brojem ispitanika (N) (20,21,24-29).

Merenja su vršena pomoću metoda forsiranog ekspirijuma i određivanja endobronhijalnog otpora pri mirnom disanju u volumen konstantnom bodipletizmografu sa pneumotahografom firme Erich Jaeger, Würzburg, model »Masterlab«.

Izražavanje rezultata merenja je apsolutno u litrama (l) i relativno u procentima (%) u odnosu na normirane vrednosti. Pri merenjima su korišćene aktuelne CECA II norme Evropskog komiteta za ugalj i čelik.

Sva merenja su sprovedena u Zavodu za kliničku patofiziologiju disanja Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici.

REZULTATI I DISKUSIJA

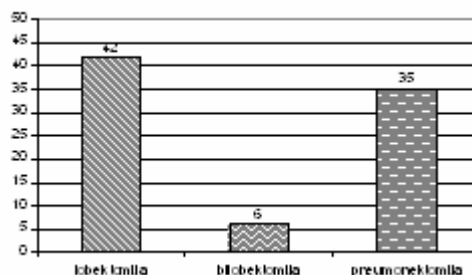
Svi ispitanici su u momentu merenja pre i posle operacije bili respiratorno stabilni bez interkurentnih bolesti koje bi uticale na rezultate merenja. Ukupno je bilo 68 muškaraca (82%) i 15 žena (18%) starijih od 25 godina. Obeležje pola uračunato je u norme pri određivanju plućnih parametara.

Starosna struktura ispitanika je sledeća: ukupan raspon starosti je od 42 do 65 godina. Aritmetička sredina (X_{sr}) starosti po polovima je praktično jednaka ukupnoj i iznosi 54,8 godina. Više od polovine ispitanika oba pola je u klasnom intervalu od 51 do 60 godina. Starost je značajno obeležje u normiranju vrednosti parametara plućne funkcije. Sa porastom starosti, za svaku godinu se koriguju (umanjuju) normirane vrednosti.

Telesna masa u manjem stepenu od visine utiče na interindividualna variranja parametara plućne funkcije i obično prati telesnu visinu. Naravno, veća masa uz povećan BMI (Body Mass Index) može i negativno da se odrazi na kvalitet funkcije pluća, tačnije na FEV₁ vrednosti. Svakako, i ovi parametri učestvuju u izražavanju normi.

Ispitanici su podvrgnuti različitim operativnim zahvatima, na osnovu apsolutnih medicinskih indikacija. Tipovi operacija određivani su na osnovu kliničke, radiološke i endoskopske evaluacije bolesnika, u okviru naše ustanove. Od

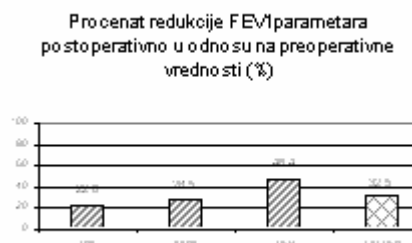
obavljenih operacija najviše je bilo lobektomija ($\Sigma L=42$), nešto manje pneumonektomija ($\Sigma P=35$) i najmanje bilobektomija ($\Sigma B=6$).



Slika 1. Prikaz broja ispitanika po tipovima operacije

Ukupno gledano, FEV₁ je posle operacije redukovan prosečno 32,5% u odnosu na početne prosečne preoperativne vrednosti, dakle nešto više nego kod VC (30%). To znači da je redukcija plućnog parenhima više uticala na smanjenje srednjeg ekspirijumskog protoka nego ukupnog volumena koji se izduva pri forsiranoj ventilaciji (slika 2).

realne izmerene veličine FEV₁ postoperativno, dok nasuprot tome, empirijske, pomoću KRP izračunate vrednosti FEV₁ procenjuju stvarne vrednosti.



Slika 2. Stubičasti dijagram relativnih vrednosti nivoa postoperativne redukcije forsiranog ekspiratornog volumena u sekundi (FEV₁) u odnosu na preoperativne vrednosti

Najveće smanjenje FEV₁ je u grupi pneumonektomiranih, potom bilobektomiranih, a najmanje kod lobektomiranih pacijenata, što je

Tabela 1. Prikaz koeficijenta resektabilnosti pluća po operativnim grupama za apsolutne i relativne (normirane) vrednosti FEV₁

	KRP (aps)	KRP (rel)	prosek KRP
lobektomije	0,78	0,80	0,79
bilobektomije	0,73	0,75	0,74
pneumonektomije	0,54	0,58	0,56
ukupno	0,67	0,71	0,69

Uzajamna odstupanja KRP dobijenih na osnovu apsolutnih i relativnih vrednosti manja su od 5% sa tendencijom daljeg približavanja pri porastu uzorka, zato je korišćen prosečan KRP dobijen kao srednja od dve potonje vrednosti. Vrednosti KRP za lobektomije, bilobektomije i pneumonektomije za računanje empirijskog ppoFEV₁ su 0,79; 0,74 i 0,56 respektivno.

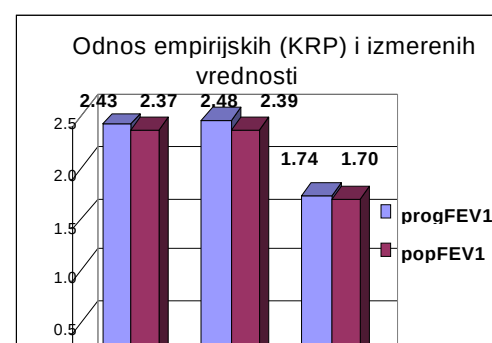
Kada se uporede realne postoperativne vrednosti FEV₁ i empirijske ppoFEV₁ dobijene pomoću KRP, zaključujemo da su empirijske vrednosti nešto veće u sve tri grupe operisanih pacijenata, ali da ta razlika nije statistički značajna (t-test; $p>0,05$; slika 3).

Teoretske vrednosti ppoFEV₁ izračunavane su prema već citiranom izrazu o učešću segmenata u ukupnoj ventilaciji pluća (formula1). Za razliku od empirijskih, ove vrednosti su u sve tri operativne skupine nešto niže od realnih, izmerenih postoperativnih FEV₁, ali razlike, takođe, nisu statistički značajne (t-test; $p>0,05$; slika 4).

Može se konstatovati da teoretske vrednosti za jedan mali i u praksi zanemarljiv iznos potcenjuju

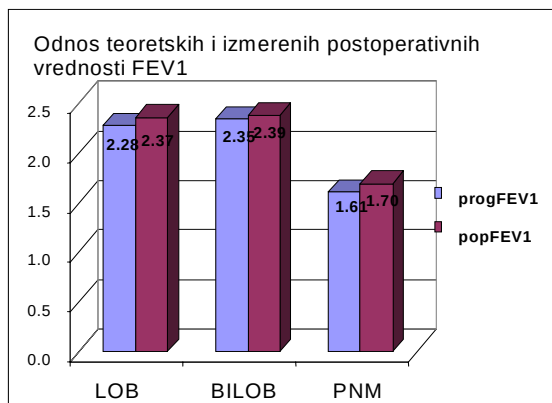
posledica veličine reseciranog parenhima pluća.

Izračunavanje koeficijenta resektabilnosti pluća (KRP) izvedeno je po operativnim grupama, što je



Slika 3. Uporedni prikaz empirijskih (pomoću KRP izračunatih) i realnih (izmerenih) vrednosti FEV₁ posle operacije.

od direktnog praktičnog značaja. Pri računanju je korišćena formula 2, a isto je sprovedeno kod apsolutnih i relativnih (normiranih) vrednosti, koje se smatraju verodostojnijim u krajnjoj interpretaciji, jer se odnose na svakog ispitanika ponaosob prema CECA II normama.



Slika 4. Uporedni prikaz teoretskih i realnih (izmerenih) vrednosti FEV₁ posle operacije

Primer izračunavanja ppoFEV₁

pneumonektomia dex (PD)=10 seg

prpFEV₁=3,0 l/s

Teoretski model:

$5,26\% \times 10 \text{ seg} = 52,6\% (0,526)$

$3 \text{ l/s} \times 0,526 = 1,578 \text{ l/s}$

$1,578 + 1,68 =$

$= 3,258 \text{ l/s} : 2$

$\text{ppoFEV}_1 = 1,629 \dots 1,63 \text{ l/s}$

Empirijski model:

KRP_{pnm}=0,56

$3 \text{ l/s} \times 0,56 = 1,68 \text{ l/s}$

Naravno, nijedna od tih razlika nije toliko izražena da izlazi iz okvira greške pri merenju. S obzirom na činjenicu da su teoretske vrednosti "nešto malo manje" a empirijske "nešto malo veće" od realnih, nameće se logičan zaključak da se finalna vrednost ppoFEV₁ izračunava kao aritmetička sredina teoretski i empirijski predviđene FEV₁ veličine.

Tako dobijamo prognostičku vrednost koja najpribližnije predviđa stvarni, postoperativno izmereni FEV₁. Kao najbolja ilustracija upotrebe vrednosti rezultata našeg rada sledi praktičan primer izračunavanja ppoFEV₁ kojeg bi trebalo da se pridržavaju lekari pulmolozi u svakodnevnom kliničkom radu.

ZAKLJUČCI

1. Prosečan KRP na našem materijalu iznosi: za lobektomije 0,79; za bilobektomije 0,74; i za pneumonektomije 0,56.
2. Procenat srednje redukcije FEV₁ postoperativno u odnosu na početne preoperativne vrednosti
3. Po operativnim grupama je sledeći: lobektomije 22,6%; bilobektomije 27,3% i pneumonektomije 46,4%.

4. Konačna procena postoperativnog FEV₁ (ppoFEV₁) zahteva korišćenje i teoretskog prognostičkog FEV₁ i empirijske vrednosti dobijene pomoću koeficijenta resektabilnosti pluća (KRP) uz izražavanje pomoću srednje vrednosti oba parametra.

LITERATURA

1. Padovan I. et al. Medicinska enciklopedija, Zagreb, Jugoslavenski leksikografski zavod "Miroslav Krleža", ©1970,1974,1986;863:294-301.
2. Tabori Đ. Funkcionalna evaluacija metoda telesne pletizmografije, doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad 1976.
3. Anđelić B. Uticaj pušenja na funkciju malih disajnih puteva, magistarska teza, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1983.
4. Danilović V. et al. Plućne bolesti, udžbenik, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb 1982.
5. Borota R, Lučić A, Miličević B. et al. Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije, praktikumi 36, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad 1998:321-62.
6. Guyton A. et al. Fiziologija čoveka, udžbenik, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb 1987:872-905.
7. Ganong WF. et al. Pregled medicinske fiziologije, udžbenik, Savremena administracija, Beograd, 1991:609-58.
8. Tammeling GJ. et al. Contours of Breathing part 1, ©1985 Boehringer Ingelheim International GmbH
9. Comroe JH. Physiology of Respiration, Year Book Medical Publisher, Chicago 1966.
10. American Thoracic Society: Standards for the diagnostic and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:77-120.
11. Zoia MC, Corsico A, Fulgoni P, Spagnolatti L, Volpini E, Barbano L. Prediction of FEV₁ reductions in patients undergoing pulmonary resection. Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:259-61.
12. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. Chest 1995;108:68-72.
13. Le Roy Ladurie M, Ranson-Biker B. Uncertainties in expected value for forced expiratory volume in one second after surgery. Chest 1986;90:222-8.

14. Loddenkemper R, Gabler A, Gobel D. Criteria of functional operability in patients with bronchial carcinoma: preoperative assessment of risk and prediction of postoperative function. *Thorac Cardiovasc Surg* 1983;31:334-7.
15. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, De Camp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. *Chest* 1994;105:753-9.
16. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Tamm M, Wyser C, Gonon M, Perruchoud AP. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 1996;9:415-21.
17. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Miyoshi S, Maeda H, Matsumura A, Mizuta T, Akashi A, Nakagawa K, Kawashima Y. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66:549-52.
18. Veneskoski T, Sovijärvi AR. Prediction of ventilatory function after subtotal lung resection using preoperative dynamic spirometry and radiospirometry. *Eur J Respir Dis* 1996;68:167-72.
19. Varela G, Novoa N, Jiménez MF. Influence of age and predicted forced expirator volume in 1s on prognosis following complete resection for non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:2-6.
20. Sangalli M, Spiliopoulos A, Mégevand R. Predictability of FEV₁ after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:242-5.
21. Cordiner A, De Carlo F, De Gennaro R, Pau F, Flore F. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic surgery for bronchial carcinoma. *Angiology* 1991;42:985-9.
22. Taube K, Konietzko N. Prediction of postoperative cardiopulmonary function in patients undergoing pneumonectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980;28:348-51.
23. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998;11:198-212.
24. Huang WL, Chiang CD, King SL, Yiin KT, Jih KS, Lin TM, Chen CL, Chen CY, Wang PY, Liu RS. Prediction of postoperative pulmonary function in the patient undergoing pneumonectomy using combined pulmonary function test and ventilation/perfusion scintigraphy. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1989;43:185-90.
25. Landi A, Morgagni P, Folli S, Dell'Amore D. Respiratory function tests as a predictive indicator of postoperative course in patients undergoing pneumonectomy because of neoplasms. *G Chir* 1994;15:167-70.
26. Markos J, Mullan B, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir* 1989;139:902-10.
27. Marshall MC, Olsen GN. The physiologic evaluation of the lung resection candidate. In: *Olsen GN: Preoperative Respiratory Care*. Clin Chest Med 1993;14:305-20.
28. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996 May 61:5 1494-500.
29. Dales RE, Dionne G, Leech JA, Lunau M, Schweitzer. Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest* 1993;104:155-9.
30. Olsen GN. Preface. Preoperative respiratory care. *Clin Chest Med* 1993;14:2.
31. Olsen GN, Block AJ, Swenson E, Castle J, Wynne J. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1995;111:379-87.
32. Nakahara K, Monden Y, Ohno K, Miyoshi S, Maeda H, Kawashima Y. A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;59:260-5.
33. Rassler B, Waurick S, Meinecke CD. The prognostic relevance of preoperative pulmonary function tests. *Anaesthesist* 1994;43:73-81.
34. Khargi K, Durkens VA, Verzijlbergen FF, Huysmans HA, Knaepen PJ. Pulmonary function after sleeve lobectomy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1302-4.
35. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastige CE, Weiman DS. Preoperative assessment of the high risk patients for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1494-1500.
36. Furrer M, Rechsteiner R, Eigenmann V, Signer C, Althaus U, Ris HB. Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:82-7.
37. Gebitekin C, Martin PG, Satur CM, Olgaç G, Tian Y, Chaudhry I, Saunders NR, Walker DR. Results of pneumonectomy for cancer in patients with limited ventilatory function. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:347-51.
38. Szekely LA, Oelberg DA, Wright C, Johnsen DC, Wain J, Trotman-Dickenson B et al. Preoperative predictors of operative morbidity and mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1997;111:550-8.
39. Putnam JB Jr, Lammermeier DE, Colon R, McMurtrey MJ, Ali MK, Roth JA. Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1990;49:909-14.
40. Dales RE, Dionne G, Leech JA, Lunau M, Schweitzer I. Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest* 1993;104:155-9.
41. Ali MC, Mountain CF, Ewer MJ, Johnston D, Haynie TP. Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990;77:337-42.
42. Wyser C, Stulz P, Solèr M, Tamm M, Müller-Brand J, Habicht J, Perruchoud AP, Bolliger CT. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1450-6.

- | | |
|---|--|
| 43. Wu MT, Chang JM, Chiang AA, Lu JY, Hsu HK, Hsu WH, Yang CF. Use of quantitative CT to predict postoperative lung function in patients with lung cancer. <i>Radiology</i> 1994 Apr 191:1 257-62. | 45. Hjalmsen A, Aasebø U, Lie M. Pulmonary function 3-13 months after pneumonectomy, lobectomy or bilobectomy for lung cancer. <i>Scand J Thorac Cardiovasc Surg</i> 1995 29:2 71-4. |
| 44. Canver CC, Cooler SD, Nichols RD. The influence of cardiopulmonary function on outcome of veterans undergoing resectional therapy for lung cancer. <i>J Cardiovasc Surg (Torino)</i> 1998 Aug 39:4 497-501. | 46. Janošević S, Dotlić R, Erić-Marinković J. <i>Medicinska statistika</i> , Medicinski fakultet, Beograd 1996. |



NEINVAZIVNA VENTILATORNA POTPORA U TERAPIJI TEŠKOG AKUTNOG POGORŠANJA BRONHIJALNE ASTME

NONINVASIVE VENTILATORY SUPPORT IN THERAPY OF SEVERE ACUTE ASTHMA ATTACK

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

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Akutno teško pogoršanje astme je stanje koje neposredno ugrožava život bolesnika. U izvesnim slučajevima neophodna je primena mehaničke ventilacije, koja nije bez rizika. Moguće komplikacije intubacije i invazivne mehaničke ventilacije su: povrede disajnih puteva, sinusitis, barotrauma, nozokomijalne pneumonije i dr. Neinvazivna ventilacija sa pozitivnim pritiskom (NPPV) uspešno se primenjuje u lečenju različitih kliničkih stanja sa akutnom respiratornom insuficijencijom. U Institutu za plućne bolesti više od 25 godina sprovodi se nebulizacija bronhospazmolitika i neinvazivna ventilatorna potpora sa intermitentnim pozitivnim pritiskom (IPPB) u lečenju teških pogoršanja astme. U radu je prikazano 11 bolesnika koji su u sklopu teškog ataka astme imali tešku hipoksemiju sa hiperkapnijom i respiratornom acidozom, samo jedna bolesnica je intubirana, a kod 10 bolesnika sa uspehom je primenjena neinvazivna ventilatorna potpora.

Ključne reči: status asthmaticus, terapija, neinvazivna ventilatorna potpora

SUMMARY

Acute severe attacks of asthma can be life threatening and mechanical ventilation of patients with severe asthma is often necessary; however, it is not without considerable risk. Complications of intubation and mechanical ventilation include airway trauma, sinusitis, barotrauma, nosocomial pneumonia. Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) has been successfully used in treating a variety of clinical conditions, including acute respiratory failure (ARF) due to status asthmaticus. Bronchospasmolytic nebulization with IPPB as a noninvasive ventilation support in the treatment of severe asthma exacerbations, have been applied at the Institute of Lung diseases for over 25 years. In this paper we have reported 11 asthmatics in whom an acute asthmatic attack was accompanied by severe hypoxemia with hypercapnia and respiratory acidosis. Only one female patient needed intubation, while in other 10 patients noninvasive ventilatory support was effective.

Key words: status asthmaticus, therapy, noninvasive ventilatory support

Pneumon, 2001; 39 (1-4):13-17

Mr sci med. dr Dušica Jarić, Odeljenje astmi i ARI, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Astma je hronično oboljenje od koga boluje oko 5% celokupne populacije u svetu. Godišnje se zbog akutnog pogoršanja astme u SAD hospitalizuje oko 130.000 pacijenata. Akutno pogoršanje astme manifestuje se progresivnim gušenjem, kašljem, zviždanjem ili stezanjem u grudima ili kombinacijom nekih od navedenih tegoba. Težak napad astme ima određene kliničke i funkcionalne karakteristike po kojima se razlikuje od lakog i umerenog i predstavlja stanje koje neposredno ugrožava život bolesnika (1). Poslednjih godina registrovan je porast morbiditeta i mortaliteta od astme. Analizirajući slučajeve sa smrtnim ishodom procenjeno je da se letalni ishod mogao izbeći čak u 25-89% slučajeva, u kojima je težina akutnog pogoršanja bila potcenjena od strane bolesnika, njegove okoline, pa čak i od strane zdravstvenih radnika (2).

Većina smrtnih slučajeva događa se van bolnice, kod kuće ili u toku transporta u bolnicu. Poznavanjem kriterijuma za procenu težine napada i primenom odgovarajućih terapijskih postupaka mogla bi se smanjiti smrtnost izazvana astmom. Bolesnici sa visokim rizikom za smrtni ishod zahtevaju posebno intenzivno i "agresivno" lečenje svake epizode pogoršanja.

Kriterijumi za prijem u jedinicu intenzivne nege su:

1. Teško akutno pogoršanje astme:

- bolesnik je dispnoičan u mirovanju, zauzima prinudni položaj (sedi savijen napred), otežano govori u frazama ili rečima, agitiran je ili čak konfuzan, koristi pomoćnu disajnu muskulaturu, respiratorna frekvencija je veća od 25/min;
- bronhospazam je veoma izražen ili čak odsutan ("nema pluća");
- srčana frekvencija iznad 120/min;
- PEF je manji od 60% predviđene ili najveće ostvarene vrednosti nakon primene bronhodilatatora;
- PaO_2 manji od 8 kPa i/ili PaCO_2 veći od 6 kPa (pri udisanju atmosferskog vazduha).

2. Poboljšanje na primenjene bronhodilatatore nije promptno i traje manje od 3 časa.

3. Nema poboljšanja 2-6 časova nakon primene sistemskih kortikosteroida (1,3,4).

Posebnu pažnju zahtevaju bolesnici koji u anamnezi imaju neki od faktora rizika za smrtni ishod:

- ranija teška pogoršanja i hospitalizacije u jedinici intenzivne nege u poslednjih godinu dana;
- nedavna primena sistemskih kortikosteroida ili nedavan prekid ove terapije;
- upotreba više od dva "spreja" kratkodelujućeg beta-agoniste u toku jednog meseca;
- ozbiljne psihijatrijske bolesti i psihosocijalni problemi.

Lečenje akutnog pogoršanja astme

1. Neposredni tretman

- Kiseonik 40-60% (veoma retko postoji opasnost od retencije CO_2 u akutnoj respiratornoj insuficijenciji);
- Inhalacija aerosola (5mg) preko aparata za inhalaciju;
- Sistemski kortikosteroidi (methylprednisolon 80-120mg i.v. ili 200mg hydrocortisona i.v ili tbl prednisolon 30-60mg);
- Apsolutno je kontraindikovana primena sedativa.

Ukoliko i dalje postoje znaci neposredne životne opasnosti nužno je:

- ponoviti inhalaciju rastvora beta-2-agonista u koji se dodaju antiholinergici (ipratropijum bromid-Atrovent- 0,5mg);
- Aminophilin 250mg u intravenskoj infuziji (20-30min). Ne davati ga u bolusu bolesnicima koji su skoro uzeli oralne teofiline.

Ako se stanje bolesnika poboljšava, treba:

- nastaviti oksigenoterapiju;
- nastaviti sa kortikosteroidima (prednisolon 30-60mg u ukupnoj dnevnoj dozi, ili intravenski hydrocortison 200mg na 6 časova, odnosno methylprednisolon 40-80mg na 6 časova);
- primeniti nebulizacije beta-2 agonista na 4 do 6 časova;

Ako se stanje ne poboljšava 15 do 30 minuta nakon inicijalne terapije, neophodno je:

- nastaviti oksigenoterapiju i primenu kortikosteroida kao što je navedeno;
- ponavljati inhalacije rastvora beta-2-agonista na 15 do 30 minuta;
- dodati ipratropijum 0,5 mg u vidu ponavljanih nebulizacija na svakih 6 časova sve dok se stanje bolesnika ne poboljša.

Ako i pored ove terapije ne dođe do poboljšanja, treba dati:

- Aminophilin u kontinuiranoj infuziji u dozi 0,6-0,9mg/kg/h, (odnosno od 750mg/24 časa

do 1500mg/24 časa) uz obavezno praćenje serumske koncentracije teofilina

- Razmotriti potrebu za parenteralnom primenom beta agonista (Salbutamol 0,25mg s.c) (4).

U cilju praćenja i procene efikasnosti primenjene terapije predlaže se ponavljano merenje PEF-a 15 do 30 minuta nakon započinjanja terapije. Neophodno je i ponavljano merenje respiratornih gasova u arterijskoj krvi (ABG) ukoliko je pri prijemu :

- $\text{PaO}_2 < \text{od } 8\text{kPa}$,
- PaCO_2 normalan ili povišen,
- stanje bolesnika se pogoršava.

Indikacije za mehaničku ventilaciju

- Progresivno smanjenje PEF-a i pored primenjene bronhodilatatorne terapije;
- Pogoršanje ili perzistiranje hipoksemije i/ili hiperkapnije;
- Konfuzije i progresivno pogoršanje svesti bolesnika;
- Koma ili respiratorni zastoj.

Mehanička ventilacija u lečenju akutnog pogoršanja astme

Osnovni cilj mehaničke ventilacije u akutnoj astmi je da se obezbedi zadovoljavajuća oksigenacija, koriguje acidemija i obezbedi neophodan odmor respiratorne muskulature (3). Analiza respiratornih gasova u arterijskoj krvi značajna je za procenu težine pogoršanja i za donošenje odluke o primeni mehaničke ventilacije. Teška hipoksemija sa hiperkapnijom pokazatelj je pogoršanja sa visokim rizikom od smrtnog ishoda i ukazuje na potencijalnu potrebu za primenom mehaničke ventilacije (1,3,4). Intubacijom i mehaničkom ventilacijom spasava se život bolesnika. Intubacija i mehanička ventilacija nisu bez rizika i moguće su brojne komplikacije. Srednja stopa mortaliteta kod intubiranih astmatičara je 13% (3), te je neophodna adekvatna procena kada i kome sprovesti invazivnu mehaničku ventilaciju.

Apsolutne indikacije za intubaciju bolesnika sa akutnim pogoršanjem bronhijalne astme su:

- respiratorni arest,
- progresivna iscrpljenost i poremećaj svesti,
- perzistentna respiratorna acidoza ($\text{pH} < 7,2$),
- perzistentna hipoksemija i pored adekvatne oksigenoterapije ($\text{SaO}_2 < 90\%$ i $\text{PaO}_2 < 8\text{kPa}$).

Hiperkapnija, iako znak teškog pogoršanja, sama po sebi ne predstavlja indikaciju za intubaciju. Neinvazivnom ventilacijom uz istovremenu nebulizaciju bronhospazmolitika sa

intermitentnim pozitivnim pritiskom preko odgovarajućeg respiratora, moguće je izbeći intubaciju i invazivnu mehaničku ventilaciju.

Neinvazivna ventilacija sa pozitivnim pritiskom

Neinvazivna ventilacija sa pozitivnim pritiskom predstavlja mehanički potpomognuto disanje bez primene endotrahealnog tubusa, odnosno od invazivne ventilacije razlikuje se po tome što ne zahteva primenu artefijalnog disajnog puta. Kiseonikom obogaćeni vazduh se doprema u pluća preko maske (nazalne, oronazalne) ili preko usnika. Preporučuje se u lečenju kooperabilnih i hemodinamski stabilnih bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom koja ne zahteva trenutnu intubaciju.

Ne preporučuje se bolesnicima sa:

- respiratornim arestom,
- prisutnim poremećajima srčanog ritma ili sa krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta,
- rizikom od aspiracije u toku neinvazivne ventilacije, nekooperabilnim bolesnicima koji ne mogu da tolerišu masku.

Veoma je važno izabrati odgovarajuću masku koja adekvatno prijanja uz lice. Tokom neinvazivne ventilacije bolesnik spontano diše, odnosno spontani inspirijum je "trigger" za asistiranu ventilaciju preko volumena ili pritiska-ciklovanog respiratora. Prema preporukama Pennocka i drugih autora IPAP treba da bude oko 10cm H_2O , odnosno EPAP od 2-5cm H_2O (5).

Na Odeljenju za astmu i akutnu respiratornu insuficijenciju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici više od 25 godina primenjuje se neinvazivna ventilacija i nebulizacija bronhospazmolitika sa intermitentnim pozitivnim pritiskom (IPPB) preko Bennettovog respiratora u lečenju najtežih akutnih pogoršanja bronhijalne astme. U izuzetno retkim slučajevima postojala je potreba za intubacijom i invazivnom ventilacijom bolesnika (6).

CILJ RADA

Cilj rada je da se utvrdi efikasnost neinvazivne ventilatorne potpore i primene bronhospazmolitika sa pozitivnim pritiskom u lečenju najtežih akutnih pogoršanja bronhijalne astme.

METODE I MATERIJAL

U toku 1998. godine na Odeljenju za astmu i akutnu respiratornu insuficijenciju (ARI) lečeno je 54 bolesnika u 74 epizode akutnog pogoršanja astme. Na osnovu kliničke slike, fizikalnog nalaza i parametara plućne funkcije, prvenstveno na

osnovu analize respiratornih gasova u arterijskoj krvi, procenjena je težina akutnog pogoršanja i u skladu sa tim primenjena terapija. Kod bolesnika sa najtežim pogoršanjima primenjivane su inhalacije bronhospazmolitika sa IPPB. Procena rezultata terapije vršena je na osnovu kliničkih parametara i parametara pulmonalne gasne razmene, a kod bolesnika kod kojih je opšte stanje dozvoljavalo i na osnovu ventilatornih parametara merenih spiropletizmografski.

REZULTATI I DISKUSIJA

Od ukupno 52 bolesnika koji su lečeni zbog akutnog pogoršanja astme kod 11 (21%) bolesnika dijagnostikovana je teška akutna respiratorna insuficijencija sa hiperkapnijom i respiratornom acidozom. Svi su u anamnezi imali bar jedan od faktora visokog rizika za smrtni ishod. Prosečna životna dob bolesnika bila je 41 godinu (raspon 22-56 god.). U grupi bolesnika sa potencijalno fatalnom astmom bilo je 7 žena i 4 muškarca, a posmatrano za grupu u celini (N=52) žene su činile čak 67,6%. Prema podacima iz literature (7) i našim iskustvima zbog akutnog pogoršanja astme znatno češće se hospitalizuju osobe ženskog pola.

Tabelarno su prikazani: respiratorna i srčana frekvencija, "vizuelni dispneja skor" i rezultati analize respiratornih gasova u arterijskoj krvi pri prijemu i u prvih 24 časa NPPV.

Najraniji klinički pokazatelj uspešno primenjene terapije bilo je smanjenje subjektivnog osećaja dispneje. Intenzitet dispneje je procenjivan na numeričkoj skali od 0 do 10 ("vizuelni dispneja skor" pri prijemu 9.5, a nakon IPPB 3.5) uz smanjenje respiratorne frekvencije. To se objašnjava činjenicom da neinvazivna ventilatorna potpora sa IPPB smanjuje respiratorni rad i omogućava neophodan odmor respiratorne muskulature uz istovremeno bolju oksigenaciju respiratornih mišića (5,6). Tako je zapaženo da se kod uspešno primenjene terapije prvo normalizuju acidobazalni status, vrlo brzo dolazi i do smanjenja vrednosti PaCO_2 , dok se vrednosti PaO_2 i SaO_2 sporije normalizuju.

Tri bolesnice su pri prijemu imale apsolutnu indikaciju za intubaciju, dok je kod ostalih osam bolesnika postojala relativna indikacija. Kod 10 bolesnika (90,9%) sa uspehom je primenjena neinvazivna ventilacija i izbegnuta intubacija, koja je samo u jednom slučaju bila primenjena. Na osnovu podataka iz literature primenom

Tabela 1. Parametri na osnovu kojih je procenjen terapijski odgovor

	Respiracije	S.F	Dispneja skor	SaO_2	PaO_2 (kPa)	PaCO_2 (kPa)	pH
Pri prijemu	28	145	9.5	71,8+/-15,6	6,05+/-2,1	7,49+/-1,03	7,28+/-0,09
Prvih 24 časa nakon Th	22	100	3.5	93,7+/-2,25 p<0.05	9,11+/-1,44 p<0,01	5,20+/-0,43 p<0,01	7,42+/-0,05 p<0,001

Apsolutna indikacija za invazivnu mehaničku ventilaciju postojala je kod tri bolesnice (auskultatorni nalaz "nemih pluća" 3, somnolencija 2, koma 1). Samo je bolesnica, koja je primljena u respiratornoj komi sa teškom respiratornom acidozom i sledećim vrednostima respiratornih gasova u arterijskoj krvi (SaO_2 -44%, PaO_2 -4,07kPa, PaCO_2 -10,83kPa, pH-6,97) intubirana i mehanički ventilirana. Kod druge dve bolesnice primenjena je neinvazivna ventilatorna potpora uz ponavljane nebulizacije bronhospazmolitika sa IPPB svakih 2 do 4 časa. Kod ostalih bolesnika došlo je do bronholize već nakon prve aplikacije bronhospazmolitika sa IPPB, odnosno nakon 15 do 30 minuta od započinjanja neinvazivne ventilatorne potpore. Kiseonik je svakako činio sastavni deo terapije uz infuzije bronhospazmolitika (ksantini) i kortikosteroida (metilprednisolon). Nakon poboljšanja opšteg stanja, nebulizacije beta-agonista sa IPPB ponavljane su u intervalima od 4 do 6 časova.

neinvazivne ventilacije intubacija je izbegnuta u 65-80% slučajeva hiperkapnijske respiratorne insuficijencije (8). Prosečno trajanje hospitalizacije bilo je 13,7 dana, što je skoro tri puta kraće u odnosu na bolesnicu koja je bila intubirana i čija je hospitalizacija trajala 30 dana.

Svi bolesnici su otpušteni sa urednim parametrima plućne funkcije. Po otpustu kod 6 bolesnika koji su se redovno javljali na kontrole i kod kojih je lečenje nastavljeno u skladu sa međunarodnim preporukama za "stepenast" pristup u terapiji astme ("korak na dole") nije više bilo težih akutnih pogoršanja koja bi zahtevala hospitalizaciju. Nažalost, kod tri bolesnice (najmlađa je imala 22 godine) po otpustu je nastupio ponovni težak napad astme, koji se završio letalno tokom transporta u bolnicu.

ZAKLJUČAK

Neinvazivna ventilatorna potpora uz nebulizaciju bronhospazmolitika sa intermitentnim

pozitivnim pritiskom može se sa uspehom primeniti u lečenju teških akutnih pogoršanja bronhijalne astme. Ovakvim terapijskim pristupom, čak i bolesnika sa globalnom respiratornom insuficijencijom i pretećim respiratornim zastojem može se izbeći intubacija, kao i sve komplikacije koje su u vezi sa mehaničkom ventilacijom.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publication No.95/3659, January 1995.
2. Johnson AJ et al. Circumstance of Death from Asthma. *BMJ* 1984;288:1870.
3. Hooper J. Treatment of acute severe asthma. *CMAJ* 1996;155:39-48.
4. Beveridge BC, Grunfeld AF, Hodder RV, Verbeek R. Guidelines for the emergency management of asthma in adults. *CMAJ*, 1996;155:25-37.
5. Clarck DR, Lahren KM. Noninvasive positive pressure ventilation. *South Med J* 1997;90 (1): 72-4.
6. Mijatović M. Primena bronhospazmolitika aerosolom pod pozitivnim pritiskom. U: bronhodilatatori. Satelitski simpozijum devetih somborskih medicinskih dana. Sombor, juni 1984.
7. Brenner BE. Bronchial asthma in adults. *Am J Emerg Med* 1983;1:306-333. Medline.
8. Meduri GU, Turner RE, Abou Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest*, 1996;109:179-93.



NASLEDNA ALERGIJSKA ASTMA

CONGENITAL ALLERGIC ASTHMA

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

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Alergijska astma je hronično oboljenje koje karakteriše reverzibilna bronhoopstrukcija, hiperreaktibilitet bronhijalnog stabla i inflamacija zida bronha. Nastaje kada alergeni izazovu inflamatornu reakciju u disajnim putevima. Atopija je veoma značajan predodređujući faktor za nastanak bronhijalne astme. Dokazano je da se atopijska konstitucija češće javlja u nekim porodicama i da su šanse dece u takvim porodicama da dobiju astmu 16 do 20 puta veće. Cilj rada je da se utvrdi u kolikom procentu oboleli od bronhijalne astme imaju rođake sa istom bolešću. Analizirano je 86 slučajeva novootkrivenih astmi u toku 2000. godine u Alergološkoj ambulanti, a to je 39,33% muškaraca i 60,47% žena, prosečne životne dobi 29,5 godina (17-66 godina). Od toga 51 bolesnik (59,3%) je imao rođake koji su bolovali od iste bolesti. Najčešće je samo jedan član porodice oboleo (66,6%), dva člana u 19,6%, a tri i više u 13,7% slučajeva. Od toga su u 43,1% slučajeva astmu imali direktni srodnici druge generacije, u 35,3% roditelji, 25,5% braća i sestre, dok su ostali srodnici bili zastupljeni u znatno manjem procentu.

Ključne reči: alergijska astma, genetska predispozicija, atopija

SUMMARY

Allergic asthma is a chronic disorder of the airways characterized by reversible bronchoobstruction, hyperreactivity of the airways and inflammation of the bronchial wall. Atopic constitution has a significant role in the pathogenesis of asthma. The propability of non-atopic parents with asthma having a child with asthma seems not different from the risk of the general population, whereas the risk of atopic parents with asthma having a child with asthma is two, event three times as high when a family history of asthma is accompanied by one of atopy. Objective of the study was to estimate the percentage of asthmatic relatives of the patients with asthma. Eighty-six patients with bronchial asthma, 39.33% of males and 60.47% of females at the mean age of 29.5 yrs (17-66 yrs) were analysed. Fifty nine patients (59.3%) reported they had asthmatic relatives. Family histories with only one asthmatic relative were most frequent (66.6%); 19.6% and 13.7% of the patients respectively reported either two or three and more asthmatic relatives. Among the patients with a positive family history for asthma, 43.1% had asthmatic grandparents, 35.3% had asthmatic parents, 25.5% had brothers and sisters with asthma, 13.7% uncles and aunts and 11.7% had asthmatic children. A positive family history of asthma was registered in 91.5% of the patients with allergic bronchial asthma and in only 8.51% of the patients with non-allergic bronchial asthma. Hereditary factors play an important role in the genesis of allergic bronchial asthma.

Key words: allergic asthma, genetic predisposition, atopy

Pneumon, 2001; 39 (1-4):19-22

Mr sci med. dr Dušica Stanojev-Jovanović, Odeljenje astmi i ARI, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Poslednjih decenija povećava se broj obolelih od alergijskih bolesti respiratornog trakta, naročito u industrijski razvijenim zemljama. U Škotskoj je od 1964-1989. praćenjem školske dece nađen porast prevalencije astme od 4,1 na 10,2%, polinoze od 3,2 na 11,9% i ekcema od 5,3% na 12% (1). Po Haathelu i sar. (2) prevalencija astme u Finskoj je porasla 4 puta u periodu od 1926. do 1961. godine, a od 1966. do 1989. čak 22 puta.

Menz i sar. su u istraživanju tokom 1996. godine u Nemačkoj došli do podataka da više od 20% populacije ima rinitis, konjuktivitis i alergijsku astmu (3).

Tokom 1996. godine je objavljeno da se u Engleskoj astma javlja kod jednog od sedmero dece, a 95% tih pacijenata ima atopiju, rinitis ili ekcem (4).

DEFINICIJA

Alergijska astma je hronično oboljenje koje karakteriše reverzibilna bronhopneumonija, hiperreaktibilitet bronhijalnog stabla i inflamacija zida bronha. Nastaje kada alergeni izazovu inflamatornu reakciju u disajnim putevima, a manifestuje se ponavljanim epizodama gušenja sa sviranjem u grudima, osećajem teskobe i nedostatkom vazduha ili nadražajnim kašljem. Tegobe mogu biti i sezonskog karaktera, vezane za vreme polinacije. Pretežno se ispoljavaju noću, pred zorom ili tokom dana. Do pogoršanja oboljenja, pored alergena, mogu dovesti različiti iritansi, hladan vazduh, fizički napor, lekovi, infekcija ili promena vremena (5).

PATOGENEZA ALERGIJSKE ASTME

U sluznici disajnih puteva obolelih od alergijske astme nalazi se povećan broj specifičnih ćelija u čijim su granulama: histamin, triptaza, prostaglandini, leukotrijeni, alfa činioci tumorske nekroze (TNF-alfa), faktor stimulacije granulocita i makrofagnih kolonija (GM-CSF) i dr.

Pod uticajem izazivača napada oslobađaju se histamin, prostaglandin D₂, leukotrijen C₄ i druge supstance. U toku 5-15 minuta dolazi do rane astmatične reakcije koja traje oko 60 minuta, pa se tegobe postepeno smanjuju. Istovremeno se iz mastocita luče supstance koje aktiviraju druge ćelije, kao što je triptaza, koja dovodi do proliferacije i aktivacije epitelnih ćelija bronha. Ona sa TNF-alfa, interleukinom-4 (IL-4), interferonom gama (IFN-gama), aktivira različite

adhezivne molekule. Pomoću njih eozinofili i neutrofili iz krvnih sudova kroz tkiva dolaze do lumena disajnih puteva i dovode do kasne astmatične reakcije. Ona počinje nakon 2-6 sati i traje i do 12 sati, a hiperreaktibilnost se održava i do pet dana. Tom procesu se pridružuju i T limfociti (T-Ly). Sve prisutne ćelije luče brojne medijatore: leukotrijene, prostaglandine, triptazu, himazu, glavni bazni protein (MBP), činilac aktivacije trombocita (PAF), tromboksan A₂, eozinofilni katjonski protein (ECP), eozinofilnu paroksidazu (EPO). Usled njihovog dejstva povećava se propustljivost zidova krvnih sudova i epitela, dolazi do edema sluznice, bronhosekrecije, bronhokonstrikcije, aktiviranja nerava i remodeliranja disajnih puteva stvaranjem novog vezivnog tkiva (5).

GENETSKA KONTROLA IMUNOG ODGOVORA

Astma je multifaktorijalno uslovljena bolest, odnosno za njen nastanak, razvoj i pogoršanje, odgovorno je više činilaca, predisponirajućih, uzročnih i doprinosećih faktora.

Atopija (grčki atopos "neuobičajen") je sklonost organizma da produkuje abnormalno velike količine imunoglobulina E (IgE) u kontaktu sa alergenima iz okoline i veoma je značajan predisponirajući faktor za nastanak bronhijalne astme. Različite studije ukazuju na to da prevalencija astme raste sa porastom nivoa IgE antitela u serumu. Prevalencija atopije u randomiziranim studijama kreće se od 30-50%, ali procenat dijagnostikovane i lečene astme je istovremeno mnogo manji (7, 8).

Dokazano je da se atopijska konstitucija češće javlja u nekim porodicama. Šanse dece sa atopijskom konstitucijom da dobiju astmu su 16-20 puta češće u odnosu na decu bez atopije, naročito ako su i roditelji atopičari oboleli od astme.

Ako jedan od roditelja ima alergiju na neki od inhalatornih alergena, dete će je imati sa verovatnoćom od 30-50%, a ako je to slučaj kod oba roditelja, šanse su čak 60-80% (9).

Na osnovu najsavremenijih ispitivanja došlo se do zaključka da je više hromozoma odgovorno za nastanak astme. Atopija se autosomno dominantno nasleđuje, genom lociranim na hromozomu 11_q (7). Efekat se ispoljava samo u slučaju da je gen nasleđen od majke. Do istog zaključka su došli i Pljaskić – Kamenov S. i sar. na osnovu analize podataka o deci od 7 do 17 godina iz Niša i okoline. Astma majke i alergijski rinitisi su mnogo češće udruženi sa rizikom od nastajanja astme kod dece, nego te iste bolesti u očeva (10).

Po drugim studijama nasleđivanje astme je mnogo kompleksnije i zavisi od multiplih gena. Ispitivanjem genoma ljudi utvrđeno je da su regioni bar 16 od 22 autosomna hromozoma u vezi sa različitim fenotipskim ispoljavanjem astme. Hromozomi 5, 6, 11 i 14 sadrže gene koji su odgovorni za atopiju, astmu, bronhijalni hiperreaktibilitet i čiji polimorfizam može biti faktor rizika (4,11). Polimorfizam hromozoma 5 odgovoran je za povišenje količine IgE, hromozoma 11q (region D11S97) za povećano stvaranje Beta lanca visokoafinitetnog receptora za IgE (FcER1 beta) i time direktno za hiperreaktivnost (12,13), hromozoma 14 za stvaranje T ćelijskog receptora (TCR), a time i povećanje količine IgE na *Dermatophagoides pteronysimus*, hromozoma 6 za stvaranje promotora faktora nekroze tumora Alfa (TNF-Alfa) (14). U poslednjem slučaju radi se o polimorfizmu samo jednog para baza na hromozomu 6 i to polimorfizam-308 (Guanin je zamenjen Alaninom), koji menja sekreciju TNF u celoj cirkulaciji, što su Louis i sar. objavili u Kliničkoj imunologiji 1998. godine (15).

Otkrivena je i povezanost određenih HLA haplotipova sa polenskom kijavicom na polen korova. Članovi porodica koji imaju alergiju na polen korova, imaju isti HLA haplotip. Blumenthal i sar. su pronašli da jednojajčani blizanci imaju gotovo ista IgE antitela protiv polena korova i polena trave, što dokazuje da postoji jak genetski faktor u alergijskoj reakciji na određene antigene (16). Kada je osoba jednom razvila memorijske T-Ly i specifična IgE antitela, ona će pri svakom ponovnom kontaktu sa alergenom da dobije simptome astme.

NAŠI REZULTATI

Od 1976. godine u sastavu Instituta za plućne bolesti, radi i Alergološka ambulanta. U njoj se svakodnevno pregledaju bolesnici sa tegobama u vidu rinitisa i konjuktivitisa, obavljaju kontrole astmatičara i registruju novi slučajevi. Tako je u toku 2000. godine, pregledan ukupno 1671 pacijent, sa teritorije cele Vojvodine i registrovano 86 slučajeva novootkrivenih bronhijalnih astmi i to 34 muškarca (39,33%) i 52 žene (60,47%). Da je astma, naročito alergijska, u prvom redu bolest mladih ljudi, dokazuje i naše istraživanje. Bolesnika od 20-30 godina života ima 37 (43,02%), od 30-40 godina 17 (19,77%), manje od 20 godina života i od 40-50 godina ima 15 (17,44%), a više od 50 godina samo 2 bolesnika (2,33%).

Tabela 1. Starosna struktura obolelih

Godine života	broj bolesnika	%
manje od 20 godina	15	17,44
20 – 30 godina	37	43,02
30 – 40 godina	17	19,77
40 – 50 godina	15	17,44
više od 50 godina	2	2,33

U sklopu ispitivanja rađeno je i kutano testiranje po Pricku, pa je polivalentna senzibilizacija nađena u 44 bolesnika ili 51,16%, a monovalentna u 18 ili 20,93%. Za 12 ili 13,95% pacijenata ne postoje podaci i isto toliko ljudi ima nealergijsku astmu. Najveći broj osoba ispoljava alergiju na grinje-85,48%, nešto manji procenat ili 80,64% na kućnu prašinu i 70,98% na polene. Od polena najzastupljenija je alergija na polen trave 46,77%, korova 43,55% i trave 19,35%.

Cilj rada je bio da se utvrdi u kolikom procentu oboleli od bronhijalne astme imaju rođake sa istom bolešću. U 51 bolesnika (59,3%) rođaci su bolovali od iste bolesti. U najvećem broju slučajeva, 66,6%, samo je jedan član porodice bolovao, dva člana u 19,6%, a tri i više u 13,7% slučajeva. Od toga su u 43,1% slučajeva astmu imali direktni srodnici druge generacije, u 35,3% roditelji, 25,5% braća i sestre, dok je ostala rodbina bila zastupljena u znatno manjem procentu (13,7% stričevi, ujaci i tetke, a u 11,7% njihova deca).

Tabela 2. Broj obolelih od bronhijalne astme u porodici

Broj obolelih članova porodice	%
jedan član	66.6
dva člana	19.6
tri ili više članova	13.7

Tabela 3. Broj obolelih u porodici po krvnom srodstvu

Krvno srodstvo	%
srodnici prve generacije	43.1
roditelji	25.5
braća i sestre	13.7
ostala rodbina	24.54

Pozitivna porodična anamneza je prisutna u 59,3% obolelih od alergijske bronhijalne astme, što sugeriše da je za njen nastanak odgovorna genetska predispozicija, dok je taj procenat znatno niži u pacijenata sa nealergijskom astmom i iznosi svega 8,51%.

ZAKLJUČCI

Dobijeni rezultati ukazuju na to da je i u našoj sredini veliki broj obolelih od alergijske bronhijalne astme, najčešće izazvane alergenima grinja, kućnom prašinom i polenima. Veliki broj obolelih od alergijske bronhijalne astme (59,3%) ima pozitivnu porodičnu anamnezu. U najvećem procentu 43,1% bolest je bila prisutna kod srodnika druge generacije, potom kod roditelja 35,3%, braće i sestara u 25,5%, a zatim stričeva, ujaka, tetaka i njihove dece.

Naši rezultati o genetskoj predispoziciji koja je presudna za javljanje bolesti, uz prisutne faktore rizika u vidu alergena koji se nalaze u spoljnoj sredini, u skladu su sa podacima iz literature (17,18,19,20).

Dalje proučavanje gena definiše osobu i grupe osoba sa povišenim rizikom od razvoja astme, mogu odrediti etiopatogenetski aspekt bolesti alergijske prirode i njihovu profilaksu i lečenje. U tom slučaju može se delovati još za vreme trudnoće, kontrolom izloženosti alergenima, planiranjem termina porođaja, kako bi se u prvim mesecima izbeglo izlaganje novorođenčeta većoj količini alergena, kao što su poleni ili grinje, promenom mesta rođenja promenom uslova stanovanja, a kasnije tokom života i izmenom uslova rada. Dalje, tokom detinjstva smanjeno izlaganje alergenima, pravilna i pravovremena antiinflamatorna terapija sprečava stvaranje bronhijalne hiperreaktibilnosti, ili u slučaju njenog stvaranja imunoterapija i nastavak antiinflamatorne terapije (21).

LITERATURA

1. Ninnan TK, Rusell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen school children evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992;304:873-5.
2. Haathela T, Lindholm H, Bjorksten K. et al. Prevalence of asthma in Finnish young men *BMJ* 1990; 301:266-8.
3. Menz G. Serologic and skin test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet V 1, the chief allergen of birch; *Pneumologie*. 1996 Sep; 50(9): 632-40.
4. Daniels SE, Bhattacharya S, James A. et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996;Sep 19;383(6597): 24-50.
5. Petrović BM, Sekulić S, Mitić MM. i sar. Jugoslovenska inicijativa za astmu: Smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme: *Medicina moderna*, Beograd, 1995:5.
6. Jarić D, Petrović M, Kosjerina Z. Etiopatogeneza bronhijalne astme. Hr. opstruktivne bolesti-Smernice za dijagnostiku i lečenje; *Astma*. Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica, 1996;101-4.
7. Sheffer AL, Bartal M, Bousquet J et al. Global strategy for Asthma Management and Prevention, National Institutes of Health, Pn 95-3659, January 1995;Ch. 3-26-8.
8. Wijga A, Smit MA, Brunekreef RT et al. Respiratory symptoms in infants of allergic and non allergic parents; The PIAMA study. P 1470 *European Respiratory society*, Madrid, Spain, October 9-13 1999.
9. Petrović BV, Sekulić S, Mitić MM et al. Jugoslovenska inicijativa za astmu; Smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme, Beograd; *Medicina Moderna*, 1998, 10-14
10. Pljaskić - Kamenov S, Filipović M, Kamenov B. et al. Maternal smoking, mothers asthma and passive smoking; Main risk factors for development of asthma. *European Respiratory Society* Madrid, Spain, October 9-13,1999;P1494.
11. Ballesta F. Genetics and allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998 Maj-Jun;26(3):83-6.
12. Lympny P, Welsh K, MacCochrane G et al. Genetic analysis using DNA polymorphism of the linkage between chromosome 11, 13 and atopy and bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *J. Allergy Clin Immunol*. 1992;Feb;89(2):619-28.
13. D'ammato M, Vitiani LR, Petrelli G et al. Association of perzistent bronchial hyperresponsiveness with beta 2 adrenoreceptor (AdRB2) haplotypes. A population study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;Dec;158(6):1968-73.
14. Petrović BV. Značajna pitanja o astmi. *Medicina moderna*. Beograd 1998;168.
15. Louis R, Leyder E, Rademecker M. Lack of association between adult asthma and the TNFa-308 polymorphism gene. *European Respiratory society*. Madrid, Spain. October 9-13, 1999.
16. Holgate ST, Church KM. *Allergy*, Mosby-Wolfe, London,1995;1.2.
17. Melbostad E, Eduard W, Magnus P. Determinants of asthma in a farming population. *Scand J Work Environ health*, 1998;aug;24(4);262-9.
18. Erel F, Karaayvaz M, Caliskaner Z et al. The allergen spectrum in Turkey and relationships between allergens and age, sex, birth, month birthplace, blood groups and family history of atopy. *J investig Allergol Clin Immunol*. 1998; Jul-Aug;8 (4);226-33.
19. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;Aug; 156(2Pt1): 403-9.
20. Silvestri M, Oddera S, Crimi P et al. Frequency and specific sensitization to inhalant allergens within nuclear families of children with asthma and, or rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; Dec;79(6):512-6.
21. Holt CP, Sly PD. Allergic respiratory disease: Strategic targets for primary prevention during childhood. *Thorax* 1997;52:1-4.



REZISTENCIJA SOJEVA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* IZOLOVANOG IZ SPUTUMA BOLESNIKA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA

RESISTANCE OF *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* STRAINS ISOLATED FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

Tatjana Kurucin, Anka Vukelić, Nevenka Guša, Milica Krčo

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*) je bakterija koja se u najvećem procentu izoluje iz sputuma bolesnika za vreme akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). *H. influenzae* je bakterija se promenljivom rezistencijom, pa se terapija infekcija uzrokovanih ovom bakterijom mora zasnivati na rezultatima testa osetljivosti. Najčešća rezistencija sojeva izolovanih iz našeg materijala je na β -laktamske antibiotike, i to na ampicilin 40,2%, na cefahlor 35,9%, na ceftriakson 20,3%. Rezistencija izolovanih sojeva *H. influenzae* na eritromicin je 12,3%, a na gentamicin 8%. Od 398 izolovanih sojeva *H. influenzae* nijedan nije bio rezistentan na ciprofloksacin i hloramfenikol, pa se ovi lekovi preporučuju kao terapija izbora u lečenju akutnih egzacerbacija HOBP izazvanih *H. influenzae*.

Ključne reči: *Haemophilus influenzae*, antibiotik, rezistencija

SUMMARY

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*) is a bacterium most commonly isolated from the patients with an acute exacerbation of their COPD. Its resistance to antibiotics may vary, so the therapy of *H. influenzae*-induced infections should be adjusted to the sensitivity test findings. The bacterium strains most commonly isolated from our material exhibited resistance to β -lactin antibiotics, namely ampicillin (40.2%), cefaclor (35.9%), cephtrioxon (20.3%). 12.3% and 8% of the isolated *H. influenzae* strains exhibited resistance to erythromycin or gentamicin respectively. None of 398 isolated *H. influenzae* strains was resistant to ciprofloxacin or chloramphenicol, so the latter are recommended as the drugs of choice to treat *H. influenzae*-induced acute COPD exacerbations.

Ključne reči: *Haemophilus influenzae*, antibiotic, resistance

Pneumon, 2001; 39 (1-4):23-26

dr Tatjana Kurucin, Zavod za mikrobiologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

H. influenzae je mikroorganizam koji se u najvećem procentu izoluje iz sputuma bolesnika za vreme akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). *H. influenzae* se nalazi samo kod čoveka i deo je normalne flore u faringsu, za razliku od drugih vrsta genusa *Haemophilus*.

Kod HOBP se javljaju promene na epitelu respiratornog trakta, najčešće hipertrofija submukoznih žlezda i poremećen mukocilijarni klirens. Takvo stanje je idealna podloga za kolonizaciju patogenih mikroorganizama.

H. influenzae produkuje ciliotoksin, koji narušava kretanje cilija, što dovodi do redukcije mukocilijarnog klirensa. Ova bakterija produkuje i IgA1-proteazu koja razgrađuje lokalna antitela, kao i histamin koji vrši bronhokonstrikciju.

Za lečenje respiratornih infekcija koristi se široka paleta antibiotika, različitog mehanizma delovanja. Pod selektivnim antibiotskim pritiskom, a zbog neracionalne primene, nastaje rezistencija i dolazi do neefikasnosti ovih moćnih lekova.

CILJ RADA

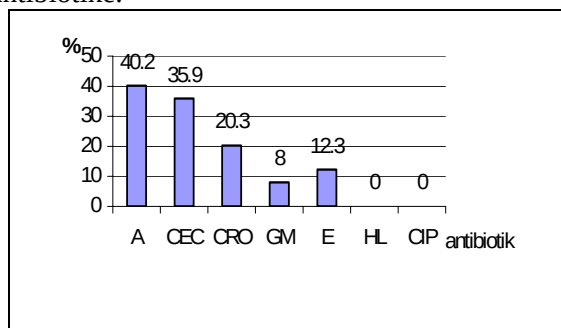
Cilj rada je da se ispita osetljivost sojeva *H. influenzae* na antibiotike, koji se na našem području najčešće koriste u lečenju respiratornih infekcija.

ispituje se mikroskopski (preparat po Gramu). Identifikacija izolovanih sojeva *H. influenzae* izvršena je na osnovu zahteva za rast (X i V faktor). Zasejane podloge su inkubirane na temperaturi 35-37°C u atmosferi 5-10% CO₂.

Ispitivanje osetljivosti na antibiotike rađeno je standardnom disk-difuzionom metodom po Kirby-Baueru, na čokoladnom agaru, upotrebom tableta proizvodnje Torlak (Beograd) sa sledećim antibioticima: ampicilin (A), cefahlor (CEC), ceftriakson (CRO), eritromicin (E), gentamicin (GM), hloramfenikol (HL) i ciprofloksacin (CIP).

REZULTATI

U tabelama koje slede prikazana je osetljivost 398 izolovanih sojeva *H. influenzae* na ispitivane antibiotike.



Grafikon 1. Prikaz rezistencije sojeva *H. influenzae* na antibiotike

Tabela 1. Osetljivost sojeva *H. influenzae* na antibiotike

ANTIBIOTIK	Osetljiv		Intermedijeran		Rezistentan	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Ampicilin	160	40,2	78	19,5	160	40,2
Cefahlor	218	54,7	37	9,2	143	35,9
Ceftrikason	305	76,6	12	3,0	81	20,3
Gentamicin	253	63,5	113	28,3	32	8,0
Eritromicin	210	52,7	139	34,9	49	12,3
Hloramfenikol	398	100,0	-	-	-	-
Ciprofloksacin	398	100,0	-	-	-	-

Tabela 2. Broj markera rezistencije kod ispitivanih sojeva *H. influenzae*

Broj sojeva rezistentnih na	1 antibiotik	2 antibiotika	3 antibiotika	4 antibiotika	5 antibiotika	Ukupno
Broj	64	72	68	8	2	214
%	29,9	33,7	31,8	3,7	0,9	100

MATERIJAL I METODE

Analizirani su rezultati bakteriološkog pregleda sputuma bolesnika sa HOBP, koji su pregledani u Zavodu za medicinsku mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici.

Sputumi su obrađivani standardnim bakteriološkim metodama. Svaki obrađeni uzorak

Na tabeli 1 i grafikonu 1 uočava se da je 398 (100,00%) izolata *H. influenzae* bilo osetljivo na hloramfenikol i ciprofloksacin, a na ceftriakson 305 (76,6%), dok je na gentamicin bilo osetljivo 253 (63,5%) sojeva. Najčešća rezistencija ispitivanih sojeva bila je na ampicilin 160 (40,2%) i cefahlor 143 (35,9%). Na tabeli 2 je prikazan broj markera rezistencije kod ispitivanih sojeva. Od 398 sojeva, 214 sojeva bilo je rezistentno na 1 ili više

antibiotika. Najveći broj sojeva 72 (33,7%) bilo je rezistentno na 2 antibiotika, dok je multirezistentnih sojeva (na 4 i više lekova) bilo 10 (4,6%).

DISKUSIJA

H. influenzae je značajan uzročnik infekcija gornjeg i donjeg respiratornog trakta kod dece i odraslih, naročito kod odraslih osoba sa već postojećim oboljenjem pluća, pušača i starih osoba (1).

H. influenzae je najčešći bakterijski uzročnik povremenih egzacerbacija HOBP. Savremena antibiotska terapija bazira se na upotrebi β -laktamskih antibiotika, tj. prirodnih i polusintetskih penicilina i cefalosporina, makrolida, hinolona, kao i drugih moćnih antibiotika. Terapija infekcija respiratornog trakta često je empirijska, zbog raznolikih okolnosti, premda je poželjna terapija koja se zasniva na testu osetljivosti, tj. prema antibiogramu.

Do početka sedamdesetih godina *H. influenzae* je bio osetljiv na većinu upotrebljivanih antibiotika. Međutim, pod selektivnim antibiotskim pritiskom javljaju se mnogobrojni rezistentni sojevi. Geni rezistencije su lokalizovani na hromozomima i plazmidima.

Ampicilin je bio lek izbora u lečenju infekcija izazvanih *H. influenzae*. Prvi izveštaji o rezistenciji na ovaj lek datiraju od 1973. god. Rezistencija se zasniva na produkciji β -laktamaza tipa TEM-1 i ROB-1. Produkcija β -laktamaza tipa TEM-1 je kodirana od strane transmisibilnog plazmida. Rezistencija na ampicilin uzrokovana β -laktamazama porasla je u poslednjih 20 godina, tako da je u nekim zemljama danas dostigla i 40% (gde se uklapa i naših 40,2%). Poslednjih godina se opisuju sojevi koji su izgubili sposobnost produkcije β -laktamaza, ali su zadržali rezistenciju na ampicilin i amoksicilin. To su BLNAR sojevi (2). Opisuju se i tzv. BLPACR sojevi (β -laktamaza pozitivni amoksicilin-klavulanska kiselina rezistentni sojevi) (3).

Postoje još neki od mehanizama rezistencije, među kojima je i alteracija penicilin-vezujućih proteina (*penicillin-binding-proteins*-PBP), što pogoduje podizanju minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) svih β -laktamskih antibiotika, uključujući i cefalosporine (4).

Zbog rezistencije na ampicilin, u terapiji se upotrebljava cefahlor, kao cefalosporin II generacije. Rezistencija na ovaj lek se, prema podacima iz svetske literature, kreće od 1-5% (5). Mehanizam rezistencije leži u slaboj otpornosti cefahlora prema TEM-1 β -laktamazi. Naši rezultati

ukazuju na to da je 143 (35,9%) sojeva *H. influenzae* rezistentno na cefahlor.

Ceftriakson je cefalosporin III generacije, snažne antibakterijske aktivnosti, otporan na dejstvo β -laktamaza. Rezistencija na ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim nije opisana u nama dostupnoj literaturi (5). U našim rezultatima 305 (76,6%) sojeva bilo je osetljivo na ceftriakson, 12 (3%) sojeva je sa smanjenom osetljivošću, dok je 81 (20,3%) sojeva *H. influenzae* rezistentno na ovaj lek.

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik, koji se prema podacima iz svetske literature ne koristi u lečenju infekcija izazvanih *H. influenzae*. Na našem području, gentamicin se koristi kao sastavni deo empirijske terapije, tako da je često upotrebljavan. Rezistencija na ovaj lek može biti urođena ili stečena. Urođena rezistencija se javlja kao posledica oštećenog ulaska leka na nivou spoljašnje membrane (kod Gram-negativnih) i citoplazmatske membrane (kod Gram-negativnih i Gram-pozitivnih bakterija), dok je stečena rezistencija često posledica plazmidski kodiranih, modifikovanih enzima (acetil-transferaza, adenil-transferaza i fosfotransferaza) (5). U našem istraživanju 63,5% sojeva je bilo osetljivo, 28,3% umereno osetljivo, a 8% sojeva rezistentno na ovaj lek. Iako je gentamicin čest u upotrebi, zapaža se relativno nizak stepen rezistencije sojeva izolovanih iz našeg materijala.

Eritromicin se može koristiti u eradikaciji oboljenja izazvanih *H. influenzae*. Njega bi trebalo koristiti samo nakon ispitivanja testa osetljivosti, s obzirom na to da je čak 50% izolata u USA 1988. god. bilo rezistentno na ovaj lek (4). Smatra se da je eritromicin povezan sa visokom incidencom neuspeha terapije i rane reinfekcije. Rezistencija na eritromicin je rezultat indukcije enzima koji je normalno represiran. Geni rezistencije su na plazmidima i transpozonomima. Zbog toga novija literatura preporučuje upotrebu azitromicina koji je opisan kao mnogo efikasniji od eritromicina i klindamicina (6). U našem ispitivanju 12,3% sojeva je bilo rezistentno na eritromicin.

Hloramfenikol je lek koji deluje bakteriostatski tako što inhibira sintezu proteina vezujući se reverzibilno na peptidil-transferaznu komponentu 50 S podjedinica ribozoma i sprečava proces transpeptidizacije. U terapijskim koncentracijama deluje baktericidno na *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* i *H. influenzae* (5). Ovaj lek se preporučuje kao terapija izbora u lečenju infekcija izazvanih *H. influenzae*, naročito teških infekcija poput meningitisa. Incidenca rezistencije na hloramfenikol u USA i Evropi je 50% (7). Opisano je da se rezistencija prenosi velikim plazmidima 34-36 Mdal. U osnovi rezistencije je produkcija

hloramfeniko-acetiltransferaze (CAT), koja je enzim inaktivacije. CAT katalizuje transfer 2 acetil grupe sa acetil-koenzima A na aktivna mesta na molekul hloramfenikola i time sprečava normalnu funkciju hloramfenikola-inhibicija sinteze proteina. U našem ispitivanju nijedan soj nije bio rezistentan na ovaj lek. Upotreba hloramfenikola je ograničena zbog njegovog toksičnog delovanja na koštano srž.

Ciprofloksacin je lek iz grupe tzv. fluorohinolona sa izraženom baktericidnom aktivnošću i na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije. Njihovo ciljno mesto je bakterijska DNA-giraza, enzim esencijalan za replikaciju cirkularnog hromozoma. Rezistencija na hinolone nije plazmidski determinisana, pa je frekvencija rezistencije znatno manja. Do sada su aktuelne tvrdnje da je rezistencija na fluorohinolone hromozomski determinisana, i to ili alteracijom podjedinica DNK giraze ili smanjenom penetracijom hinolona kroz porine spoljašnje membrane ćelijskog zida Gram-negativnih bakterija (5). Danas se u svetu govori o povećanju rezistencije na hinolone, naročito nakon terapije ofloksacinom. Rezistencija se dešava zbog hromozomske mutacije na *gyrA* i *parC* genima koji kodiraju A podjedinicu DNA-giraze i topoizomeraze IV (8). Naše ispitivanje je pokazalo da nijedan soj nije bio rezistentan na ciprofloksacin.

U lečenju infekcija izazvanih *H. influenzae* veliki problem predstavljaju multirezistentni sojevi, rezistentni na 4 ili više antibiotika. Mehanizam multiple rezistencije se objašnjava postojanjem konjugativnih plazmida koji kodiraju rezistenciju na više lekova. Međutim, multipla rezistencija se javlja u niskom procentu. Naši rezultati ukazuju na 4,6% sojeva koji su multirezistentni.

ZAKLJUČAK

Antibakterijska terapija infekcija uzrokovanih *H. influenzae* mora se zasnivati na rezultatima testa osetljivosti, zato što je *H. influenzae* bakterija sa promenljivom rezistencijom, jer je kod ispitivanih sojeva nađena rezistencija na ampicilin 40,2%, na

cefahlor 35,9%, na ceftriakson 20,3%, na eritromicin 12,3% i na gentamicin 8%.

Svi analizirani sojevi *H. influenzae* bili su osetljivi na hloramfenikol i ciprofloksacin, te se ovi lekovi preporučuju kao lekovi izbora kod infekcija izazvanih *H. influenzae*.

LITERATURA

1. Piper EK, Rouse SM, Steckelberg MJ, Wilson RW, Patel R. Ketolide Treatment of *Haemophilus influenzae* Experimental Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, March 1999;Vol.43, No.3; 708-10.
2. Doer GV and the Alexander Project Collaborative Group. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae*: results of a 1992-93 Western Europe and USA Collaborative Surveillance Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1996;38, Suppl. A:59-69.
3. Doern GV, Brueggeman AB, Pierce G, Holley AP Jr, Rauch A. Antibiotics resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter Surveillance study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Feb 1997;Vol 41, No.2; 292-7.
4. Powell M. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *J. Med. Microbiol.* Vol. 27. 1998;81-7.
5. Doern GV. Susceptibility Test of Fastidious Bacteria. In: Murray RP, Baron E, Pfaller AM, Tenover CF, Tenover HR. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC, 1995;1281-307.
6. Hogan AP, Sheehan JD. Macrolide Susceptibility and beta-lactamase Production among *Haemophilus influenzae* Isolates in the United States, 1996-1997. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Dec. 1998;Vol.42, No.12; 3313-14.
7. Moxon ER. *Haemophilus influenzae*. In: Mandel GL, Douglas GE, Bennet JE, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4 th ed. New York: Churchill-Livingstone, 1995.
8. Villa J, Ruiz J, Sanchez F, Navarro F, Mirelis B, Jimenes de Anta MT, Prats G. Increase in Quinolone Resistance in a *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from a Patients with Recurrent Respiratory Infections Treated with Ofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Jan. 1999;Vol.43, No.1:161-2.



ZNAČAJ RADIOFOTOGRAFIJE U OTKRIVANJU SOLITARNE PERIFERNE PLUĆNE LEZIJE

RADIOPHOTOGRAPHY AS A METHOD TO DISCOVER SOLITARY PERIPHERAL LUNG LESIONS: EVALUATION

Mirna Đurić, Đorđe Považan, Tamara Žikić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Radiofotografija, kao metoda depistaže, predstavlja meru za rano otkrivanje plućnih bolesti, u prvom redu tuberkuloze i karcinoma bronha. Na taj način se ove bolesti mogu otkriti u ranoj, početnoj i često asimptomatičnoj fazi, sa malom proširenošću bolesti, a samim tim i dobrim mogućnostima za izlječenje. Solitarne periferne plućne lezije (SPPL), tj. solitarni plućni čvorovi (SPČ) najčešće su asimptomatični, te se uglavnom otkrivaju slučajno ili radiofotografijom. S obzirom na to da njihov znatan procenat čini periferni karcinom bronha, a odmah za njim i tuberkuloza pluća, značaj otkrivanja ovih lezija je veliki. Cilj rada je utvrđivanje značaja radiofotografije u otkrivanju asimptomatičnih solitarnih, perifernih plućnih čvorova. U radu je analizirano 100 pacijenata, koji su u periodu od 1987. do 1991. godine torakotomirani u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici zbog solitarne periferne okruglaste senke. Radiofotografijom je otkriveno 34% pacijenata, 32% slučajnim rendgenološkim pregledima, a 34% povodom tegoba. Radiofotografijom je otkriveno 20 malignoma, pri čemu je najčešći adenokarcinom, zatim 12 tuberkuloznih lezija i 2 hamartoma. Može se zaključiti da radiofotografija ima veliki značaj u otkrivanju asimptomatičnih solitarnih plućnih lezija maligne ili tuberkulozne prirode. Samim tim nameće se potreba ponovnog uvođenja i sprovođenja radiofotografskih akcija na našim prostorima.

Ključne reči: radiofotografija, solitarna periferna plućna lezija, karcinom bronha, tuberkuloza

SUMMARY

As a depicting technique, radiophotography represents the early discovery method, particularly of tuberculosis and lung cancer. Due to this technique, the latter diseases could be discovered in their early, initial and usually asymptomatic stage and limited spread, and therefore good prognosis. Solitary peripheral pulmonary lesions (SPPL), that is solitary pulmonary nodes (SPAN), are usually asymptomatic and are discovered accidentally or on radiophotography screening of the population. Since peripheral lung cancer on the first place and then pulmonary tuberculosis make the majority of these lesions, it is crucial to discover them as early as possible. This study is aimed at evaluating radiophotography as a method of discovering asymptomatic solitary peripheral pulmonary nodes. The analysis included 100 patients with the chest radiogram presented by a solitary peripheral roundish shadow, who were submitted to thoracotomy at the Institute of Lung Diseases in Sremska Kamenica over the period 1987-1991. It has emerged that 34% of the lesions were discovered on radiophotography, 32% accidentally at a routine chest X-ray screening and 34% due to symptoms. Of the lesions discovered on radiophotography, there were 20 malignomas with adenocarcinoma as the most common lung cancer

a method to discover asymptomatic solitary pulmonary lesions of either malignant or tuberculous origin. It is therefore reasonable to reintroduce radiophotography as the screening method of the population in this area.

Key words: radiophotography, solitary peripheral lung lesion, lung cancer, tuberculosis

Pneumon, 2001; 39 (1-4):27-31

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

UVOD

Radiofotografija, kao depistažna metoda, predstavlja meru za rano otkrivanje oboljenja u početnoj, često asimptomatičnoj fazi, sa minimalno proširenim promenama, a samim tim i dobrim šansama za izlečenje.

Pod depistažom se podrazumeva identifikacija nepoznatog oboljenja putem testova, ispitivanja ili drugih mera koje su brzo i lako izvodljive, ekonomične, a koje imaju i naučnu i socijalno priznatu vrednost (1). Neophodno je da depistaža bude dobro organizovana, planirana, a građani moraju biti detaljno informisani o samoj akciji i o očekivanoj koristi od nje i za pojedinca i za zajednicu, kako bi se odazvali i sarađivali.

Depistaža, kao aktivna intervencija zdravstvene zaštite, sprovodi se kao *masovna* (obuhvata celokupno stanovništvo), zatim *ciljana* (obuhvata određene grupe i kategorije ljudi sa velikim rizikom obolevanja) i *kombinovana* (multipla, koja predstavlja organizaciono spajanje pojedinih depistažnih metoda u jednu akciju, radi pregledanja velikih populacionih grupa) (1).

Radiofotografija, metoda izbora za masovnu i ciljanu depistažu tuberkuloze, ali i drugih plućnih oboljenja, ima svoj istorijski razvoj. Ubrzo nakon otkrivanja X zraka javlja se ideja da se fotografskim aparatom snimi slika na rendgen ekranu. Godine 1936. Brazilac De Abreu izrađuje prototip radiofotografskog aparata, a Holfelder iz Nemačke ga usavršava i omogućava njegovu transportabilnost, te od 1938. godine vrši masovna snimanja stanovništva u Nemačkoj (1). Istovremeno, a nezavisno, Janger u Nemačkoj izrađuje radiofotografski aparat, te se od 1938. godine uvode i ciljana snimanja u Americi i Evropi (1). Nakon Drugog svetskog rata dolazi do porasta primene radiofotografije u celom svetu, kao metode izbora u depistaži tuberkuloze kako zbog epidemioloških elemenata (suzbijanje i eradicacija uzročnika), tako i zbog samog lečenja obolelih jer se na taj način otkriva početna, malo proširena bolest sa dobrim uslovima za terapiju i izlečenje.

Na prostorima stare Jugoslavije prve radiofotografske akcije sprovode se od 1938. godine (Beograd, Zagreb), razvijaju se posle Drugog svetskog rata 1946. (Ljubljana, Zagreb, Beograd), a na području Vojvodine počinju 1955. godine. Jedan od osnovnih zadataka pri osnivanju Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici (1960. godine) bio je i organizovanje i sprovođenje masovnih radiofotografskih akcija na teritoriji Vojvodine, koje su se proteklih decenija i sprovodile.

Solitarne, periferne plućne lezije, tj. solitarni plućni čvorovi uglavnom su asimptomatični, te se najčešće otkrivaju slučajno. Izuzetno je veliki značaj radiofotografskih snimanja i otkrivanja ovakvih pacijenata, naročito stoga što poslednjih godina znatan procenat ovih lezija čini karcinom bronha perifernog tipa, a na drugom mestu su tuberkulozne lezije. Na osnovu izloženog smatramo da je opravdana potreba za dalje i ponovno sprovođenje radiofotografskih akcija na našim prostorima.

CILJ RADA

Cilj rada je utvrđivanje značaja radiofotografije u otkrivanju asimptomatičnih solitarnih perifernih plućnih lezija.

MATERIJAL I METODE

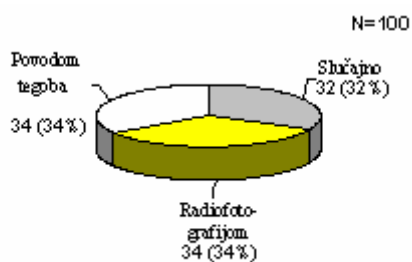
Retrospektivnom analizom pregledano je 100 istorija bolesti pacijenata koji su od 1987. do 1991. godine hospitalizovani i torakotomirani u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici zbog solitarne periferne plućne lezije, tj. čvora (radiološki vidljiva solitarna, periferna, okruglasta senka, dobro ograničena od okoline, veličine do 6cm u prečniku, bez hilarne adenopatije, atelektaze i pneumonita).

Svi pacijenti su preoperativno detaljno pregledani, počevši od anamneze, fizikalnog pregleda, radioloških ispitivanja, standardnih laboratorijskih analiza. Primljeni su i invazivni dijagnostički postupci, bronhoskopija i transtorakalna iglena punkcija (TTIP).

Posebno su analizirani podaci vezani za način otkrivanja ovih pacijenata (radiofotografijom, zatim slučajno, tokom rendgenoloških pregleda grudnog koša na sistematskom pregledu, na kontroli drugih organskih sistema ili povodom tegoba).

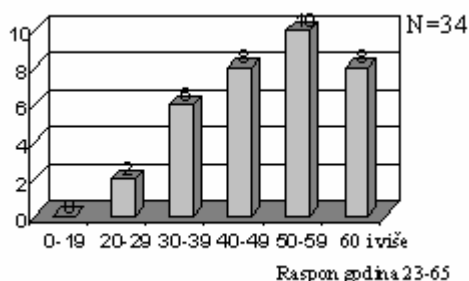
REZULTATI

Ispitano je 100 pacijenata, koji su od 1987. do 1991. godine hospitalizovani i torakotomirani u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici zbog solitarne, periferne plućne lezije (čvora). Utvrdili smo da je 34 bolesnika (34%) otkriveno radiofotografijom, 32 (32%) slučajno, tj. rendgenološkim pregledom grudnog koša na sistematskom pregledu ili na kontroli drugih organskih sistema, a da je 34 (34%) otkriveno na osnovu simptoma i tegoba (grafikon 1).

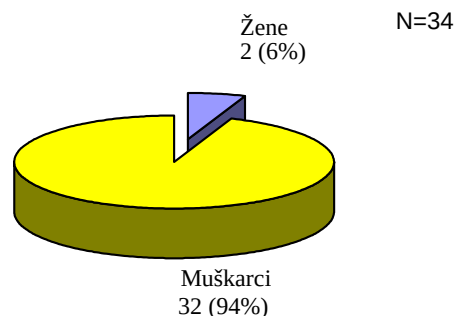


Grafikon 1. Način otkrivanja oboljenja

Među bolesnicima koji su otkriveni radiofotografijom (34) najviše je onih koji imaju 50-59 godina (10), nešto manje (8) 40-49, 60 i više godina, a većinu čine muškarci (32 muškarca i 2 žene).



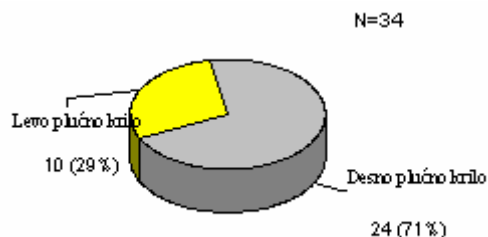
Grafikon 2. Starosna struktura pacijenata otkrivenih radiofotografijom



Grafikon 3. Polna struktura pacijenata otkrivenih radiofotografijom

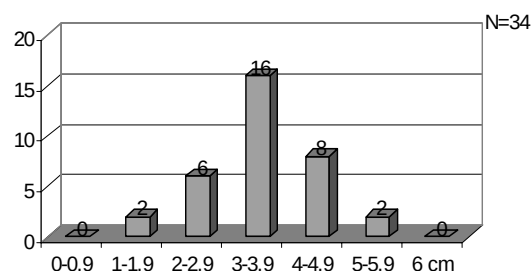
Svi pacijenti koji su otkriveni radiofotografijom bili su potpuno asimptomatični i bez ikakvih tegoba.

Analizom radioloških karakteristika solitarne periferne plućne lezije (čvora) kod ovih pacijenata utvrdili smo da je najčešća lokalizacija desno plućno krilo (desno plućno krilo kod 24, a levo plućno krilo kod 10 pacijenata) i to desni gornji režanj (desni gornji režanj 12, srednji režanj 2, desni donji režanj 10, levi gornji režanj 8, a levi donji režanj 2) (grafikon 4).



Grafikon 4. Lokalizacija SPČ kod pacijenata otkrivenih radiofotografijom

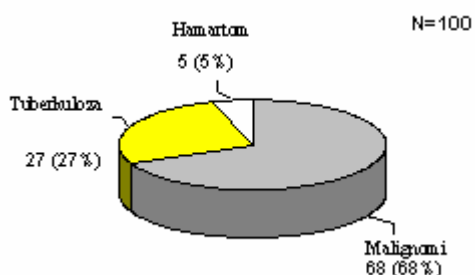
Ove lezije su najčešće veličine 3 do 3,9 cm (kod 16 pacijenata), a potom 4 do 4,9 cm (kod 8 pacijenata).



Grafikon 5. Veličina SPČ kod pacijenata otkrivenih radiofotografijom

Kod svih 100 pacijenata, preoperativno, primenjena je i bronhoskopija i transtorakalna iglena punkcija. Bronhoskopijom nije utvrđena etiologija nijedne solitarne plućne lezije otkrivene radiofotografijom, a transtorakalnom iglenom punkcijom etiologija je razjašnjena u 20 slučajeva, dok je u 14 slučajeva nalaz bio negativan. TTIP-om dokazan je: adenokarcinom u 16, epidermoidni karcinom u 2 i prisustvo acidorezistentnih bacila u 2 slučaja.

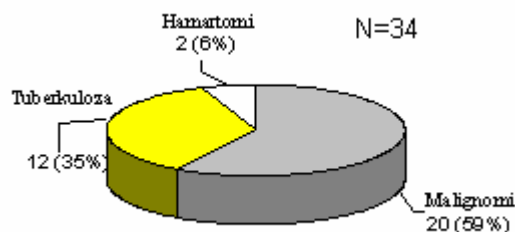
Patohistološkom analizom 100 torakotomiranih pacijenata zbog solitarnog plućnog čvora utvrdili smo da je od 100 resektata 68 (68%) malignoma, 27 (27%) tuberkuloznih lezija, a (5) 5% benignih tumora (grafikon 6).



Grafikon 6. Torakotomija - patohistološki nalaz 100 SPČ

Među malignomima najzastupljeniji je adenokarcinom (u 50 slučajeva), potom epidermoidni karcinom (u 16 slučajeva) i mikrocelularni karcinom (u 2 slučaja). Među tuberkuloznim lezijama tuberkulom je prisutan u 20 slučajeva, fibrokazeozna tuberkuloza u 5, a udruženost tuberkuloma i fibrokazeozne tuberkuloze u 2 slučaja, dok su benigne tumore činili hamartomi u svih 5 slučajeva.

Definitivnim patohistološkim pregledom resektata 34 pacijenta koji su torakotomirani zbog solitarnog plućnog čvora otkrivenog radiofotografijom, utvrdili smo 20 malignoma, 12 tuberkuloznih lezija i 2 benigna tumora (hamartoma) (grafikon 7).



Grafikon 7. Torakotomija - patohistološki nalaz SPČ otkrivenih radiofotografijom

Među malignomima nađeno je 18 adenokarcinoma i 2 epidermoidna karcinoma, a među tuberkuloznim lezijama nađeno je 10 tuberkuloma i 2 fibrokazeozne tuberkuloze.

Pacijentima otkrivenim radiofotografijom (34) rađeno je 16 lobektomija, 12 atipičnih resekcija i 6 ekstirpacija, a eksploracije nije bilo ni u jednom slučaju.

DISKUSIJA

Našim ispitivanjem utvrdili smo da je 34% pacijenata otkriveno povodom tegoba, a da je 66% otkriveno u asimptomatičnom stanju, delimično slučajnim rendgenološkim pregledima, a delimično radiofotografijom. Ovi rezultati se podudaraju sa navodima M. Popovića (2), koji 60% pacijenata otkriva, takođe, bez ikakvih tegoba. Međutim, V. Vučinić (3) primećuje da je 59% slučajeva otkriveno povodom tegoba, a 41% slučajno ili radiofotografijom. U svakom slučaju mora se istaći značaj i neophodnost radiofotografskih akcija u otkrivanju solitarnih perifernih senki kod asimptomatičnih pacijenata.

Najviše ispitanika otkrivenih radiofotografijom je starosti od 50 do 59 godina, što se podudara sa podacima iz literature o starosnoj strukturi svih obolelih od solitarnih plućnih čvorova, pa i karcinoma bronha perifernog tipa. Znatno broj ovih ispitanika je muškog pola, što se uočava u svim studijama koje se bave problematikom perifernih plućnih čvorova, pretežno malignog karaktera. V. Vučinić konstatuje 60% muškaraca među obolelima sa solitarnim plućnim čvorovima, a 70% među obolelima od perifernog karcinoma bronha (3).

Solitarne plućne senke otkrivene radiofotografijom najčešće su lokalizovane u desnom plućnom krilu, i to u desnom gornjem režnju, što takođe ističu i Jackman i Good (4), dok Dedić u svojoj seriji uočava prevagu leve strane (5). Radiofotografijom je otkriveno najviše lezija prečnika 3-3,9cm, što se podudara i sa navodima Siegelmana (6).

Definitivnim patohistološkim pregledom svih 100 torakotomiranih solitarnih plućnih čvorova utvrdili smo 68 (68%) malignoma, 27 (27%) tuberkuloznih lezija i 5 (5%) hamartoma, a pregledom 34 torakotomirana plućna čvora, koja su otkrivena radiofotografijom, utvrdili smo 20 malignoma, 12 tuberkuloza i 2 hamartoma. Iz ovoga proizilazi da bi bez radiofotografije znatan broj karcinoma bronha i tuberkuloznih promena ostao neotkriven, a ti pacijenti bi se javili lekaru tek kada bi ih tegobe navele na to i kada bi proces bolesti već bio diseminovan, a terapijske mogućnosti ograničene.

U pogledu etiološke zastupljenosti među solitarnim plućnim čvorovima naši podaci se slažu sa podacima sličnih serija iz tog vremenskog perioda. V. Vučinić 1987. g. (4) ističe 51%

malignih i 49% nemalignih lezija, dok M. Popović, 16 godina ranije (2), navodi 34% malignih, a 66% nemalignih lezija. Godine 1966. Walske (7) utvrđuje 65% tuberkuloznih, a 35% malignih lezija, dok trideset godina kasnije Das (8) navodi 26% tuberkuloznih i 74% malignih lezija. Na osnovu brojnih podataka iz literature može se uočiti porast broja karcinoma bronha perifernog tipa na račun tuberkuloznih lezija, naravno kada je reč o njihovoj zastupljenosti u obliku solitarnog plućnog čvora do 6cm u prečniku.

Među pacijentima otkrivenim radiofotografijom najčešće je rađena lobektomija, zatim atipična resekcija, a potom ekstirpacija, što se slaže sa navodima Jackmana i Gooda (4). Ni u jednom našem slučaju nije rađena eksploracija, što takođe ukazuje na značaj radiofotografije u ranom otkrivanju početne faze bolesti kada su terapijske mogućnosti svrsishodne i efikasne.

Na osnovu navedenih činjenica jasno je koliko je radiofotografija značajna i efikasna u depistaži asimptomatične, početne faze plućnih bolesti (maligne ili tuberkulozne prirode), kao i neophodnost ponovnog uvođenja ovakvih akcija u našem području.

ZAKLJUČAK

1. Radiofotografija ima veliki značaj u otkrivanju asimptomatičnih solitarnih, perifernih, plućnih lezija (čvorova) jer na taj način otkriva znatan broj malignih, ali i primetan broj tuberkuloznih lezija u ranoj fazi bolesti, te tako omogućava pravovremen dijagnostičko-terapijski tretman ovih pacijenata.

2. Ponovno uvođenje i sprovođenje radiofotografskih akcija bilo bi od velike koristi za depistažu i otkrivanje malignih i tuberkuloznih lezija na našim prostorima i svakako bi imalo svoju društvenu, ekonomsku i socijalnu opravdanost.

LITERATURA

1. Zrilić V. Stručni i socijalno medicinski aspekti i specifični problemi suzbijanja tuberkuloze u Vojvodini s posebnim osvrtom na masovnu radiofotografsku depistažu, Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, 1974.
2. Popović M, Hirurški aspekt okruglih senki grudnog koša, Zbornik radova Jugoslovenski-Čehoslovački dani, 1971.
3. Vučinić V. Savremene mogućnosti diferencijalne dijagnoze "okruglih lezija pluća", Beograd, Univerzitet u Beogradu, Magistarska teza, Medicinski fakultet, 1987.
4. Jackman R, Good A, Clagett, Wolner L, Rochester M. Survival rates in peripheral bronchogenic carcinomas up to four centimeters in diameter presenting as solitary pulmonary nodule, The Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery, 1969;57:1-7.
5. Dedić M, Karcinom bronha i okruglaste senke, Novi Sad, Univerzitet u Novom sadu, Medicinski fakultet, 1979.
6. Siegelman S, Stitik F, Summer W. Pulmonary system, II ed, New York, San Francisco, London, Grune stratton, 1979;339-59.
7. Walske B. The solitary pulmonary nodule, Chest 1966;49:302-4.
8. Das D, Pant C, Pant J, Sodhani P. Transthoracic (percutaneous) fine needle aspiration cytology diagnosis of pulmonary tuberculosis. Tubercle and Lung Disease, 1995;76,84-9.



SAVREMENI TERAPIJSKI PRINCIPI LEČENJA TUBERKULOZE

MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS: CURRENT THERAPEUTIC PRINCIPLES

Darinka Kukavica, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Đurđica Radaković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Tuberkuloza je još uvek svetski zdravstveni problem, čak se ni u razvijenim zemljama ne očekuje njena brza eradikacija, posebno zbog epidemije AIDS-a. Danas se kao osnovni oblik za lečenje tuberkuloze koristi direktno praćeni kratkotrajni terapijski tretman – DOTS (directly observed treatment, short course). Primenom DOTS-a dolazi do brze eradikacije bacila, sprečavanja rezistencije i recidiva. U zavisnosti od lokalizacije, proširenosti bolesti i podataka o ranijem lečenju izvršena je kategorizacija bolesnika, određena dužina lečenja i kombinacija antituberkulotika. U radu je dat pregled najnovijih terapijskih režima, uključujući i lečenje tuberkuloze u posebnim stanjima.

Ključne reči: tuberkuloza, terapijski režimi, posebna stanja

SUMMARY

Nowadays, tuberculosis still represents a major health problem worldwide. Due to the epidemic of AIDS, neither the developed countries of the world may expect its fast eradication. The directly observed treatment, short course (DOTS) has been adopted as the base-line treatment in modern therapeutic approaches of tuberculosis. DOTS results in an effective, fast eradication of the bacilli, concurrently preventing the resistance to AT drugs and relapses to develop. Depending on the localization, stage and former treatment of the disease, the patients are selected for the most adequate treatment in terms of its length and antibiotic combinations. The paper has reviewed the most up-to-date treatment regimens of tuberculosis, particularly in certain exceptional states.

Key words: tuberculosis, treatment regimens, exceptional states

Pneumon, 2001; 39 (1-4):33-36

dr Darinka Kukavica, Odeljenje za tuberkulozu i epidemiologiju plućnih bolesti, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

U prošlom veku je tuberkuloza bila vodeći uzrok smrtnosti mladih u evropskim zemljama. Do pomaka u epidemiološkoj situaciji došlo je zbog promena u socioepidemiološkim uslovima života, otkrića antituberkulotika i njihove praktične primene. Naime, godine 1944. Waksman je otkrio

streptomycin (S) i tada počinje era antituberkulotika, koji i danas čine osnovu lečenja.

U narednom periodu su otkriveni i uvedeni u terapijski protokol izonijazid i pirazinamid (1952. i 1954. g.), potom etambutol i rifampicin (1969. g.). To su antituberkulotici prve linije. Njihovim kombinovanjem se otpočinje lečenje tuberkuloze svih lokalizacija, a tek kada dođe do rezistencije u terapiju se uključuju antituberkulotici druge linije

koji izazivaju mnogo više nuspojava, a mnogi od njih deluju samo bakteriostatski. Poslednje decenije proteklog milenijuma otkriveni su hinolonski preparati koji se upotrebljavaju za lečenje tuberkuloze, ali oni još uvek nisu u rutinskoj primeni.

CILJEVI I PRINCIPI LEČENJA TUBERKULOZE

Ciljevi lečenja tuberkuloze su: brza eradikacija bakterija, sprečavanje recidiva i rezistencije. Pri tome se u inicijalnoj kombinaciji uvek koriste tri ili četiri leka, a kod recidiva se uvodi pet

treći dan) pod nadzorom medicinske sestre. Ekspertska grupa za zarazne bolesti u Jugoslaviji je septembra 1998. g. donela program za zdravstvenu zaštitu stanovništva od tuberkuloze – Nacionalni program za tuberkulozu. Po tom programu obolele od tuberkuloze možemo svrstati u četiri osnovne kategorije. Pripadnost određenoj kategoriji određuje se na osnovu lokalizacije i težine bolesti, bakteriološkog statusa i podataka o ranijem lečenju.

U sledećoj tabeli prikazani su osnovni terapijski režimi i izvršena kategorizacija obolelih po njima.

Teški oblici tuberkuloze koji se javljaju u I kategoriji bolesnika obuhvataju: tuberkulozni

Tabela 1. Osnovni terapijski režimi za lečenje TBC

KATEGORIJA	PACIJENTI	POČETNA FAZA (2 meseca)	PRODUŽENA FAZA
I	- Novooboleli- direktno BK + - Novooboleli- teški oblici - Lečenje posle prekida	HRZE ili HRZS	HR (4-6 meseci) ili H ₃ R ₃ * (4 meseca)
II	- Pogoršanje bolesti- relaps - Neuspešno lečenje	HRZSE	HRZE (1mesec) HRE (5 meseci)
III	- Plućna TBC- direktno BK – - Vanplućna TBC	HRZ	HR (4 meseca) ili H ₃ R ₃ (4 meseca)
IV	- Hronična TBC - Rezistentna TBC	-ATL po testu rezistencije- najčešće druge linije -u specijalizovanim ustanovama	

Intermitentni režim: 2 ili 3 puta nedeljno, doze ATL povećati za 1/3 standardnih

H – Izonijazid, R – Rifampicin, Z – Pirazinamid, S – Streptomycin, E – Etambutol

antituberkulotika prve linije, koji imaju sinergističan i baktericidan efekat. Etambutol (E) je bakteriostatik koji ima slab sterilizujući učinak, tako da on prvenstveno služi za sprečavanje rezistencije. Lečenje je neophodno sprovoditi najmanje šest, po potrebi osam ili dvanaest meseci, čak i duže (kod rezistentnih i hroničnih tuberkuloza) jer samo adekvatna terapija tuberkuloze može prekinuti lanac infekcije i eliminisati izvor zaraze (1).

Standardizovana kratkotrajna hemioterapija (SKHT), odnosno kratkotrajna hemioterapija pod neposrednim nadzorom (KHNN – engleski DOTS) ima za cilj sprečavanje širenja infekcije i ona je osnovna strategijska mera Svetske zdravstvene organizacije za borbu protiv tuberkuloze (2,3). Naime, zdravstveni radnici kontrolišu uzimanje prepisane doze leka dok je bolesnik u hospitalnim uslovima. Međutim, kada pacijent nije u bolnici lečenje se rešava dobro organizovanom patronažnom službom, ponekad i prelaskom na intermitentni režim uzimanja lekova (na drugi ili

meningitis, diseminovanu tuberkulozu, perikarditis, peritonitis, bilateralni ili ekspanzivni pleuritis, tuberkulozu kičme sa neurološkim komplikacijama, kao i mikrobiološki negativne plućne tuberkuloze sa raširenim promenama u parenhimu, intestinalnu i genitourinarnu tuberkulozu. Ostale vanplućne tuberkuloze pripadaju III kategoriji, čije se lečenje zasniva na blažem terapijskom režimu. Ukoliko se primenjuje streptomycin u inicijalnoj fazi bolesti, onda ga treba koristiti samo u bolničkim uslovima. Audiometrijski test treba uraditi na početku i na kraju lečenja, naročito kod mladih bolesnika. Zbog dobrog baktericidnog dejstva na ekstracelularne bacile daje se i kod teške kavernozne tuberkuloze pluća. Etambutol može izazvati oštećenje vida, te nije preporučljiv pacijenatima koji nisu u stanju da tu promenu prijave (u prvom redu mislimo na decu i psihijatrijske bolesnike) ili kod onih koji već imaju oštećen vid.

Bolesnici kod kojih je došlo do relapsa pripadaju II kategoriji, što znači da im je nakon

kompletnog izlječenja sputum ponovo postao bakteriološki pozitivan, direktno ili kulturelno. U tom slučaju treba ponoviti kompletan režim hemioterapije. Neuspešno lečeni su bolesnici kojima je razmaz sputuma ostao ili ponovo postao BK pozitivan 5 ili više meseci od otpočinjanja terapije. To su tzv. pacijenti koji su postali

TERAPIJA TUBERKULOZE U POSEBNIM STANJIMA

Trudnoća

U trudnoći je neophodno lečenje aktivne tuberkuloze pošto bolest više ugrožava plod nego lekovi. U režim inicijalne terapije uključeni su

Tabela 2. Doze antituberkulotika prve linije za decu i odrasle

DOZE			
LEK	ODRASLI	DECA	INTERMITENTNO
Izonijazid (H)	300 mg (5 mg/kg) 12 mg/kg kod milijarne	10 mg/kg	15 mg/kg
Rifampicin (R)	<50 kg – 45 omg >50 kg – 600 mg	10-12 mg/kg	600-900 mg 600-900 mg
Etambutol (E)	25 mg/kg dva meseca zatim 15 mg/kg		3 x nedeljno 30mg/kg 2x nedeljno po 45 mg/kg
Pirazinamid (P)	<50 kg – 1,5 g >50 kg – 2,0 g >75 kg – 2,5 g	40 mg/kg max. 2 g	<50 kg – 3x nedeljno 2,0 g <50 kg – 3x nedeljno 3 g >50 kg – 3x nedeljno 2,5 g >50 kg – 3x nedeljno 3,5 g
Streptomycin (S)	<30 kg – 750 mg < 30 kg – 1 g	20 mg/kg	1 g maksimalno 1 g

bakteriološki pozitivni nakon drugog meseca lečenja, a pre toga su bili negativni. Brojni su uzroci pogoršanja i neuspešnog lečenja tuberkuloze, a najčešće je to neredovno uzimanje lekova. Suštinski je ovo i najvažniji uzrok pojave hronične i rezistentne tuberkuloze.

Bolesnici sa hroničnom i rezistentnom tuberkulozom pripadaju IV kategoriji. Njihovo lečenje predstavlja veliki terapijski problem i stalan izvor zaraze. Ponekad je vrlo teško razlikovati primarnu od sekundarne rezistencije s obzirom na često nesigurne anamnestičke podatke o prethodnom lečenju. Naravno, najveći problem predstavljaju pacijenti sa multirezistentnom tuberkulozom. U zavisnosti od postojeće rezistencije najčešće se moraju primenjivati antituberkulotici druge linije koji su vrlo skupi, imaju mnogo više nuspojava i u visokom procentu deluju bakteriostatski, pa time imaju i slabiji sterilizujući efekat (4). Uz sve to terapija se mora sprovoditi više meseci u specijalizovanim ustanovama za lečenje od tuberkuloze.

U tabeli 2 su prikazani antituberkulotici prve linije i njihovo doziranje kod dece i odraslih, kao i u intermitentnom režimu. Bolesnicima starijim od 65 godina daju se dve trećine od standardne doze lekova. U intermitentnom režimu, kao što se vidi u tabeli, doze su za jednu trećinu veće od standardnih.

Izonijazid i Rifampicin koji prolaze placentalnu barijeru, ali nema dokaza da su teratogeni. Piridoksin je neophodno davati zbog rizika od oštećenja nervnog sistema fetusa Izoniazidom. Rutinsko davanje Pirazinamida nije preporučljivo jer nema sigurnih podataka o njegovoj teratogenosti. Etambutol i streptomycin ne bi trebalo primenjivati zbog potencijalnog oštećenja vida i sluha ploda. Etionamid i Protionamid su teratogeni, te nisu indikovani za lečenje tuberkuloze kod trudnica i ako se moraju davati (rezistentne tuberkuloze) neophodno je prekinuti trudnoću.

Doziranje kod trudnica je isto kao i u normalnoj kategoriji bolesnika.

HIV infekcija

Tuberkuloza je uz *Pneumocysti carinii* pneumoniju vodeća oportuna infekcija među HIV zaraženim pacijentima. Incidenca tuberkuloze se udvostručila u zemljama gde je HIV infekcija u ekspanziji. Kod 50% obolelih od AIDS-a u kasnom stadijumu bolesti javlja se diseminovana mikobakterijska bolest (5). Od mikobakterioza najčešće su *M. avium intracellulare* i *M. Kansasi*. Ove bakterije često uzrokuju ekstrapulmonalne promene, ali su pluća uvek zahvaćena.

Kao terapijski režim za klasičnu tuberkulozu udruženu sa HIV infekcijom preporučuje se u inicijalnoj dvomesečnoj fazi trojna AT terapija

(HRZ), a nakon toga 4 meseca HR. Kod mikobakterioza kombinuju se tri do pet lekova ako postoje simptomi i to dovoljno dugo, 18–24 meseca. U terapiji se koriste HRZSE, Ansamicin, ponekad Cikloserin i Clofazimin. Diskutabilno je da li ovu potencijalno toksičnu terapiju treba davati kod odsustva simptoma jer ona dovodi do pada broja kolonija, ali se trajna remisija lečenjem ne postiže.

Insuficijencija jetre i bubrega

Antituberkulotici prve linije HRZ su potencijalno hepatotoksični i mogu pogoršati prethodno oboljenje jetre. Zbog toga je poželjno pre otpočinjanja lečenja upoznati klinički i biohemijski profil ovih pacijenata, a tokom terapije kontrolisati parametre funkcije jetre (6). U slučaju insuficijencije jetre najčešća je kombinacija u inicijalnoj dvomesečnoj fazi HSE, a narednih deset meseci HE.

Kod insuficijencije bubrega aminoglikozide i Etambutol treba oprezno davati u dozi koja zavisi od klirensa kreatinina. Ukoliko je to nemoguće kontrolisati, neophodno je izbegavati njihovu primenu, ili ih treba davati 2–3 puta nedeljno u punoj dozi. Naime, aminoglikozidi imaju visok nivo nefrotoksičnosti, a Etambutol se najvećim delom izlučuje nepromenjen preko bubrega, a samo 20% ovog leka se metaboliše u jetri (7). Kod njihovog predoziranja očekujemo toksične efekte, te je neophodno uraditi hemodijalizu jer specifičnih antidota nema. Isonijazid, Rifampicin i Pirazinamid se mogu bezbedno davati, naročito ako su pacijenti na hemodijalizi.

Kortikosteroidi u lečenju tuberkuloze

Do 1966. godine kortikosteroidi su bili kontraindikovani kod pacijenata obolelih od tuberkuloze, a tada Horn objavljuje veliku studiju gde ih primenjuje kao adjuvantnu terapiju. Međutim, još uvek je njihova primena kontraverzna, naročito za lekare koji se ne bave tuberkulozom. Faktički im se uloga svodi na popravljjanje opšteg stanja, poboljšanje apetita, smanjenje telesne temperature i omogućavanje optimalnog dejstva antituberkulotika. Neki oblici tuberkuloze, u prvom redu oni sa izraženom eksudativnom komponentom, zahtevaju od početka primenu glikokortikoida uz AT lekove. Uobičajena doza je 30mg Prednizolona dnevno uz sukcesivno smanjivanje na nedelju dana i upotrebu H₂ blokatora.

LITERATURA

1. Fox W. Whither short – course hemothepary? Chest. 1982;75:331-57.
2. Kochli A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health organisation: Tubercle. 1991;72:16
3. WHO. Lečenje tuberkuloze. Smernice za nacionalne programe, Beograd 1996.
4. Đuric O. Tuberkuloza, Beograd, Savremena administracija 1996;444-53.
5. O'brien I R at al. Micobacterial disases in AIDS. Am Rev Resp Dis. 1987;136:1027-30.
6. Westphal F, Iebrak G, Pessayre D, Fournier M, Bernuan J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments, rationale for monitoring liver status. Drug-saf, 1996;15(6),394–405.
7. Pavlović S. i saradnici. Tuberkuloza u praksi, Novi Sad, Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica, 1997;61–74.



TUMORI GRUDNOG ZIDA

CHEST WALL TUMORS

Milorad Bijelović, Aleksandar Milovančev, Miloš Koledin,
Dejan Đurić, Dejan Ilinčić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Tumori grudnog zida su retka pojava, što je razlog brojnih grešaka i kašnjenja u dijagnostici i lečenju. Urođeni deformiteti, inflamatorna oboljenja i posledice ranijih povreda grudnog zida otežavaju diferencijalnu dijagnozu. Lipomi, osteohondrom, hondrom, dezmoidni tumor i neurogeni tumori su najčešći benigni tumori. Maligni tumori grudnog zida mogu biti primarni, lokalno infiltrativni tumori drugih organa (karcinom bronha i dojke) ili sekundarni, nastali metastaziranjem iz udaljenih organa i tkiva. Brižljiva anamneza, fizikalni pregled, ciljani snimci grudnog zida, specifični laboratorijski nalazi i punkciona biopsija tumora su osnovne dijagnostičke metode. Za većinu tumora kompletna hirurška resekcija je osnovna terapijska mera. Nakon resekcija manjih tumora, moguće je mobilizacijom okolnih anatomskih struktura defekt zatvoriti primarno. Ukoliko se resecira u bloku segment grudnog zida duži od 15cm, sa najmanje tri rebra, potrebna je kompleksna rekonstruktivna procedura. Rezultati lečenja zavise od prirode tumora, blagovremene dijagnoze, ispravnog hirurškog i onkološkog pristupa.

Ključne reči: grudni zid, tumor, resekcija, rekonstrukcija

SUMMARY

Chest wall tumors have rare occurrences, accounting for their frequent diagnostic misinterpretations and delays, as well as inadequate treatment. Congenital deformities, inflammations and former chest wall injury consequences make the differential diagnosis even more difficult. Lipoma, osteochondroma, chondroma, desmoid and neurogenic tumors are the most common benign chest wall tumor types. Malignant chest wall tumors may be primary, local infiltrative tumors of other organs (lung or breast cancer), or secondary tumors metastasizing from distant organs and tissues. The basic diagnostic paradigm includes a detailed history taking, physical examination, focused chest wall scanning, specific laboratory tests and aspiration biopsy of the tumor. A total surgical resection is the treatment of choice with the majority of these tumors. After a smaller chest wall tumor is completely resected, the defect may be primarily closed by mobilization of the surrounding anatomic structures. However, if a block resection of the chest wall exceeding 15 cm in length and involving at least three ribs is performed, it requires a complex reconstructive procedure. The treatment effectiveness depends upon the tumor type, timely established diagnosis and adequate surgical and oncologic approach.

Key words: chest wall, tumor, resection, reconstruction

Pneumon, 2001; 39 (1-4):37-43

dr Milorad Bijelović, specijalista hirurg, Centar za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Tumori grudnog zida su retka pojava u svakodnevnom kliničkom radu i malo su poznati većini lekara. Zbog nepoznavanja prirode tumora grudnog zida, dijagnostike i načina lečenja, dolazi do kašnjenja, potrebe za hirurški tehnički složenijim vidovima lečenja i pogoršanja rezultata lečenja. Sa druge strane, inflamatorna oboljenja i posledice ranijih povreda grudnog zida stvaraju brojne zablude i nedoumice kod lekara koji se retko sreću sa ovom patologijom. Svrha ovog rada je da upozna zainteresovanu medicinsku javnost sa prirodom, savremenim pristupom u dijagnostici tumora grudnog zida, trendovima u lečenju i prognozi oboljenja. Verujemo da će predlog dijagnostičkog protokola, koji je iznet u ovom radu, doprineti skraćivanju vremena potrebnog za dijagnostiku i lečenje i smanjivanju nepotrebnih troškova.

OPŠTE ODLIKE TUMORA GRUDNOG ZIDA

Tumori grudnog zida dele se na benigne i maligne. Maligni tumori grudnog zida mogu biti primarni, kada potiču od mekih tkiva ili skeletnih struktura grudnog zida; lokalno infiltrativni tumori drugih organa (karcinom bronha, karcinom dojke); najzad mogu biti sekundarni, nastali metastaziranjem iz udaljenih organa i tkiva (1). Klinički se manifestuju najčešće kao tumorska masa sa ili bez bola. Tumori mekih tkiva bez zahvatanja koštanih struktura leče se na isti način kao i tumori u drugim anatomskim područjima, dok zahvatanje skeletnih struktura zahteva vrlo specifičan hirurški pristup, koji podrazumeva kompletnu resekciju i rekonstrukciju grudnog zida.

BENIGNI TUMORI GRUDNOG ZIDA

Sve benigne tumore grudnog zida teško je dosledno podeliti. U ovom pregledu pridržavamo se podele koja obuhvata i netumorska oboljenja, kao što su fibrozna displazija i eozinofilni granulom.

U kliničkom radu se srećemo sa uputnim dijagnozama tumora grudnog zida kod pacijenata koji imaju urođene deformacije tipa levkastog grudnog koša (pectus infundibuliforme) ili kokošijih grudi (pectus carinatum). Pacijenti kriju postojanje deformiteta iz ranog detinjstva, naročito žene, gde rastom dojki deformitet biva

maskiran. Pacijent dolazi kod lekara zbog bolova u predelu deformiteta izazvanih posturalnim efektima. Ukoliko se ne uzme detaljna anamneza, deformitet se tumači kao tumor. Druga vrsta zablude može nastati kada se deformacija koja nastaje u sklopu kifoskolioze kod starih ljudi tumači kao tumor. Postojanje istovremenog deformiteta kičme jasno ukazuje da je deformacija grudnog zida posledična pojava zbog krivljenja kičmenog stuba. Ključ za diferencijalnu dijagnozu je radiološki nalaz bez znakova razaranja ili tumora koštanih struktura grudnog zida.

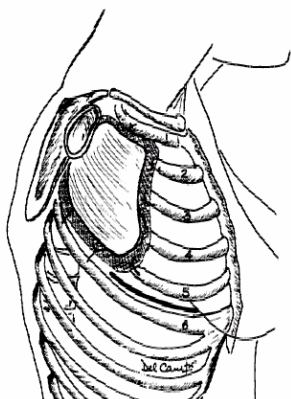
Sledeća zabluda se stvara kod tumefakta na rebru kod mršavih ljudi, najčešće alkoholičara, koji ne znaju da su se povredili u prethodnih nekoliko meseci. Formiranje kalusa, koji može biti i masivan, naročito kada je fraktura bila dislocirana, imitira koštani tumor. Detaljna anamneza, sa podacima o bolu koji je vremenom prestao ili izgubio na intenzitetu govori u prilog stare frakture. Radiološki nalaz sa znacima angulacije rebra na mestu tumefakta jasno govori u prilog kalusa nakon preloma rebra.

LIPOMI: Među benignim tumorima grudnog zida najčešći su lipomi. Vrlo sporo rastu i imaju tipične morfološke odlike - mek, jasno ograničen tumor lociran u podkožnom masnom tkivu. Histološki, građen je od zrelog masnog tkiva. Pošto ih odstranjuju opšti ili plastični hirurzi kada veličinom počnu da smetaju pacijentu, najčešće ne stignu kod grudnog hirurga. To je osnovni razlog zašto ih u grudno-hirurškim serijama nema mnogo. Sa hirurško-tehničkog aspekta, bitno je kod velikih lipoma drenirati ložu tumora drenom spojenim na vakum ("Redon sistem"), jer su u suprotnom formiranje seroma, zatim i infekcija i dehiscencija rane česte pojave.

FIBROZNA DISPLAZIJA je cistična razvojna anomalija, koja se nalazi na više dugih kostiju. Primećuje se u detinjstvu ili ranoj adolescenciji kao tumefakt na kostima. Asimptomatična je dok rastom ne dovede do pritiska ili patoloških preloma rebara. Može dostići i gigantske razmere (2). Radiološki radi se o tumoru koji istanjuje kortikalni deo kosti i ima cističan, transparentan centar. Nakon puberteta prestaje da raste, tako da je hirurško odstranjenje indikovano samo kod sumnje na maligni tumor ili ako sa rastom daje simptome. Podatak o promenama na više kostiju od detinjstva je dovoljan za odustajanje od dalje dijagnostike, osim ako promena raste. Nalaz osifikovane stare fibrozne displazije kod odraslih na konvencionalnim radiogramima grudnog koša



Slika 1. Hondrosarkom sternuma pre operacije (a), intraoperativno postavljena Goretex mreža (b) i stanje nakon operacije (c)



Slika 2. Resekcija grudnog zida zbog malignog tumora. Rekonstrukcija je izvedena prolen mrežom

je značajan samo zato što može dovesti radiologa ili pulmologa u dilemu prema novim tumorima pluća i pleure. Profilni snimak grudnog koša, ciljani snimak rebra i radioskopija jasno ukazuju na lokalizaciju na grudnom zidu i omogućuju isključivanje tumora pluća i pleure. Najpouzdanija metoda isključivanja je poređenje sa ranijim radiogramima.

EOZINOFILNI GRANULOM iako nije neoplazma, navodi se ovde zbog diferencijalno dijagnostičkih teškoća prema tumorima grudnog zida. Javlja se kao ekspanzivna formacija na kostima (lobanji, rebrima) sa znacima destrukcije kortikalne kosti i osteoplastičnom aktivnošću kod dece i mladih odraslih osoba. Od sistemskih znakova postoji febrilnost, malaksalost i leukocitoza (3). Kada je solitaran, resekcija je kurativna. Problem se javlja u diseminovanoj formi u sklopu Histiocytosis X, Hand - Schüller - Christian ili Letterer - Siwe bolesti, gde je lokalna radioterapija metoda izbora uz citostatike i kortikosteroide.

OSTEOHONDROM je benigni tumor koji nastaje u metafizealnim područjima kosti i obično se prikazuje kao izraštaj sa hrskavičnom kapom. Nastaje u detinjstvu i asimptomatičan je.

Većina osteohondroma prestaje da raste nakon puberteta. Pojava bola i nagli rast ukazuju na malignu degeneraciju. Resekcija tumora dovodi do izlječenja.

NEUROGENI TUMORI su specifični po tome što, kada su locirani uz kičmeni stub, mogu rasti u vidu bisaga - deo tumora nalazi se uz kostovertebralni ugao, a deo u kičmenom kanalu (3). Zbog toga je neophodno svakom pacijentu sa tumorom zida u nivou kostovertebralnog ugla načiniti CT visoke rezolucije ili MRI grudnog koša i grudne kičme. Multipli neurofibromi u sklopu Morbus von Recklinghausen pokazuju izrazitu sklonost malignoj degeneraciji. Lečenje je isključivo hirurško, potpunom resekcijom tumora.

DEZMOIDNI TUMOR potiče od mišića i fascija i histološki je sastavljen od vretenastih, uniformnih ćelija koje infiltruju okolne strukture. Iako nikada ne metastazira, raste infiltrativno i recidivira nakon lokalne resekcije, tako da je lečenje radikalna resekcija sa širokim sigurnosnim rubom, kao i kod malignih tumora. Čest je prodor u unutrašnjost grudnog koša ukoliko je pacijent kasno dijagnostikovao. Zbog toga ga neki patolozi i hirurzi smatraju za low-grade (tumor niskog malignog potencijala) formu fibrosarkoma (4, 5). Naročiti problem je njegova lokalizacija, jer u gotovo 40% slučajeva započinje u području gornje aperture grudnog koša i lokalno zahvata plexus brachialis sa razvojem neurološke simptomatologije (parestezije i motorna slabost).

HONDROM je tumor kod koga je neophodna pažnja iz više razloga. Prvo, javlja se obično kod mladih ljudi (u drugoj i trećoj deceniji života) kao sporo rastuća masa na kostohondralnim spojevima i dijagnostikuje se kada dostigne veće dimenzije. Drugo, čak i kada je histološka slika potpuno benigna, klinički tok može ići u formi hondrosarkoma. Upravo zbog potpuno nepouzdanosti histološke diferencijacije hondroma od hondrosarkoma, neophodna je

veoma široka, radikalna resekcija sa širokom marginom zdravog tkiva. Svaki manje radikalni pristup hondromu grudnog zida može ukinuti pacijentu šansu za izlječenje.

MALIGNI TUMORI GRUDNOG ZIDA

Maligni tumori grudnog zida se razlikuju od benignih po bržem rastu sa nekrozama unutar tumora, patološkom vaskularizacijom kože iznad tumora, bolu kao simptomu i opštim simptomima, mada nijedna od pomenutih razlika nije apsolutna. Primarni maligni tumori skeletnih struktura grudnog zida su:

HONDROSARKOM je najčešći među primarnim malignim tumorima grudnog zida (2). Javlja se obično kao i hondrom na kostohondralnim spojevima kao sporo rastuća tumefakcija. Pacijenti su obično u trećoj i četvrtoj deceniji života, češće muškarci. Histološki nalaz varira po broju mitozama, što utiče na prognozu lečenja. Histološki prvi stepen malignosti ima dobru prognozu nakon radikalne resekcije, dok drugi i treći stepen malignosti imaju visoku stopu lokalnih recidiva i distalnih metastaza. Hondrosarkom je izrazito rezistentan na zračenje i polihemioterapiju, tako da je hirurška resekcija jedina metoda lečenja.

OSTEOSARKOM je ređi tumor nego hondrosarkom, ali je biološki više maligni i prognoza je lošija. Pokazuje izrazito rano hematogeno metastaziranje, prvenstveno u pluća, tako da je pre hirurškog lečenja neophodno na CT isključiti postojanje vidljivih metastaza u plućima. Javlja se na dugim kostima kod adolescenata i mlađih odraslih ljudi, češće muškaraca.

Kada se javi na rebrima, prvi znak je brzo rastući tumefakt, a zatim simptom lokalnog bola. Ukoliko inicijalno nije konstatovano postojanje metastaza, lečenje je radikalna hirurška resekcija - celo zahvaćeno rebro i lokalno sva tkiva sa marginom u zdravom tkivu od 5cm. Nakon resekcije adjuvantna polihemioterapija poboljšava rezultate lečenja. Ukoliko inicijalno postoje metastaze u plućima, daje se polihemioterapija, nakon čega se resektira primarni tumor i metastaze iz pluća u jednom ili dva operativna akta. Petogodišnje preživljavanje nakon lečenja ne prelazi 20% (5).

EWINGOV SARKOM je tumor koji se javlja kod adolescenata kao brzo rastuća tumorska masa sa lokalnim bolom, povišenom telesnom temperaturom, slabošću, anemijom i leukocitozom. Radiološki se manifestuje u vidu

"glavice luka" - koncentričnim subperiostalnim slojevima nove kosti ili podseća na hronični osteomijelitis zbog postojanja sekvistara destruisane kosti i opštih simptoma. Najbolji rezultati se postižu polihemioterapijom sa konkurentnim lokalnim zračenjem, nakon čega sledi radikalna hirurška resekcija. Kod rano otkrivenih slučajeva petogodišnje preživljavanje je oko 50%.

MIJELOM (PLAZMOCITOM) se javlja kod osoba preko 50 godina kao solitarni ili multipli tumor na kostima lobanje, rebrima, kičmenom stubu. Kod 50% pacijenata u urinu postoji patološki protein (Bence Jonesove belančevine) i hiperkalcemija, dok 85% pacijenata ima patološku elektroforezu serumskih proteina. Drugi laboratorijski znaci su anemija i izrazito povišena sedimentacija. Hirurška ekscizija je opravdana samo kod solitarnog mijeloma ili u nejasnim slučajevima, gde nije moguća neinvazivna diferencijalna dijagnoza prema drugim patološkim procesima. Osnovna metoda lečenja je polihemioterapija i po potrebi lokalna zračna terapija.

MALIGNI TUMORI MEKIH TKIVA GRUDNOG ZIDA su sarkomi i navedeno po redu pojavljivanja srećemo maligni fibrozni histiocitom, rabdomiosarkom, liposarkom, neurofibrosarkom. Druge tumore srećemo samo sporadično. Zajednička odlika im je da se brzo lokalno šire i da su veoma otporni na polihemioterapiju i zračenje, tako da je rana dijagnoza i radikalna resekcija optimalna metoda lečenja.

LIMFOMI porekla limfnih žlezda aksile mogu se širiti napred i dizati m. pectoralis major, tako da imponuju kao tumori grudnog zida. Poznate su opšte pojave i laboratorijski nalazi u sklopu limfoma, tako da se u ovom prikazu nećemo zadržavati na njihovom opisu. Hirurška biopsija je indikovana radi dijagnostike i precizne tipizacije limfoma.

LOKALNO INFILTRATIVNI TUMORI DRUGIH ORGANA mogu zahvatiti strukturu grudnog zida. Na prvom mestu nalazi se karcinom bronha, gde propagacijom iz pluća tumor zahvata parijetalnu pleuru, rebra i interkostalne mišiće. Ukoliko tumor nije proširen u medijastinalne limfne žlezde i distalne organe, potpuna hirurška "en bloc" resekcija tumora daje pacijentu šansu za izlječenje. Tumori dojke mogu primarnim rastom zahvatiti i mišiće pektoralne

grupe. U tim slučajevima proširena mastektomija sa resekcijom pektoralnih mišića i limfadenektomijom aksile je najbolje rešenje. Mnogo je češći slučaj lokalnih recidiva nakon mastektomije. Te pacijentkinje zbog nepoznavanja hirurških postupaka od strane nadležnog onkologa dobijaju polihemioterapiju i lokalno zračenje u visokim dozama, čak i kada nema udaljenih metastaza. Rezultat je privremena kontrola rasta tumora, ali sa trajnim ulceracijama i nekrozama na torakalnom zidu. Česte su postiradijacione nekroze grudnog zida sa nesnosnim bolom. Tumor ponovo počinje da raste, raspada se, izaziva bol i ogromne psihičke patnje pacijentkinje. Kod svih lokalnih recidiva karcinoma dojke, gde nije potvrđeno postojanje udaljenih metastaza, hirurška resekcija zida grudnog koša uz adjuvantnu polihemioterapiju je postupak koji pacijentkinji daje najbolje šanse za izlječenje ili bar dobru palijaciju (6, 7).

METASTATSKI TUMORI GRUDNOG ZIDA mogu predstavljati dijagnostički problem kada nije poznato postojanje primarnog tumora. Karcinom bubrega, debelog creva, prostate, ginekološki karcinomi i sarkomi mogu u rebrima dati solitarne metastaze pre postavljanja dijagnoze primarnog tumora. Osnovni simptom je veoma jak bol, koji ne prolazi ni nakon davanja narkotika. Veliki metastatski tumori pokazuju sklonost nekrotiziranju i ulcerisanju, sa lezijama koje krvare ili secerniraju gnoj. Iz tog razloga, resekcija tumora daje najbolju palijaciju. U većini slučajeva, neposredno nakon operacije, pacijenti uopšte ne traže analgetike i spavaju prvi put nakon više nedelja. Dovoljno je videti samo nekoliko pacijenata sa metastatskim tumorima grudnog zida pre i posle operacije, da bi se stekla prava mera u proceni da li pacijent dobija neku korist resekcijom tumora. Praktično svaki pacijent kome je primarni tumor kompletno odstranjen i nema znakova lokalnog recidiva, a ima solitarnu metastazu u rebrima, mora biti hirurški lečen. Takav pristup daje nekim pacijentima šansu za višegodišnje preživljavanje, a drugima znatno poboljšava kvalitet života (6). Kod pacijenata koji imaju metastaze u više organa, palijativna resekcija je indikovana ako to opšte stanje dozvoljava i ukoliko je očekivano trajanje života 6 meseci ili više sa adekvatnom onkološkom terapijom.

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK KOD TUMORA GRUDNOG ZIDA

Kod pojave tumefakta na grudnom zidu neophodno je uzeti kompletnu anamnezu, naročito podatke o urođenim deformitetima, povredama, infekcijama i eventualno ranije lečenim tumorima. Poznavajući prirodu tumora, naročito treba obratiti pažnju na starosnu dob pacijenta. Posebno kod dece i adolescenata svaku novu, brzo rastuću promenu, treba smatrati za tumor, dok se ne dokaže suprotno. Ovo je bitno, jer se kod dece i adolescenata javljaju naročito maligne forme primarnih tumora grudnog zida - osteosarkom, Ewingov sarkom i Askinov tumor.

Podatak o povišenoj telesnoj temperaturi, malaksalosti i leukocitozi nema dijagnostičku vrednost i ne ukazuje na infektivno poreklo promene. Ovi znaci se javljaju i kod empijama pleure nakon traume i pneumonije, osteomijelitisa rebara, eozinofilnog granuloma, ali i kod Ewingovog sarkoma i Askinovog tumora (8, 9) kod mladih pacijenata, a kod starijih kod mijeloma. Isto tako, hronične infekcije sa lokalizovanim otokom ne moraju dati leukocitozu, bol, niti febrilnost. Mi smo operativno lečili pacijente sa invazivnom aspergilozom i granulomatoznom upalom (atipične mikobakterije) grudnog zida bez ovih znakova oboljenja.

Kod pregleda pacijenta pažnju treba obratiti na lokalni nalaz - da li je promena lokalizovana na skeletnim strukturama ili u mekim tkivima, da li je pokretna u odnosu na okolne strukture. Izgled kože - da li je inflamirana, postoje li znaci patološke vaskularizacije, postoje li znaci lokalnog celulitisa? Postoje li druge satelitske promene u okolini? U opštem pregledu pažnju treba obratiti na druge duge kosti, na postojanje uvećanih limfnih žlezda i kardiorespiratorni status.

Od radioloških metoda odmah treba načiniti konvencionalni PA i profilni radiogram grudnog koša sa tvrdim kondicijama i ciljani snimak rebara i orijentisati se o lokalizaciji i odnosu prema skeletnim strukturama. Kada je promena lokalizovana u gornjoj aperturi toraksa ili jugulumu i supraklavikularnim jamama, kao i kod paravertebralnih tumefakata, obavezan je CT pregled grudnog koša i vrata. Ultrazvučni pregled abdomena potvrđuje ili isključuje tumor

bubrega kao osnovno oboljenje i eventualne sekundarne depozite u jetri.

Kod starijih bolesnika, gde postoji sumnja na mijelom, potrebno je još uraditi pregled urina na Bence Jonesove belančevine i elektroforezu proteina, dok ostalim pacijentima treba uraditi standardnu laboratorijsku obradu sa dodatkom određivanja nivoa serumskog kalcijuma i alkalne fosfataze. Sa navedenim nalazima pacijenta je najbolje uputiti grudnom hirurgu.

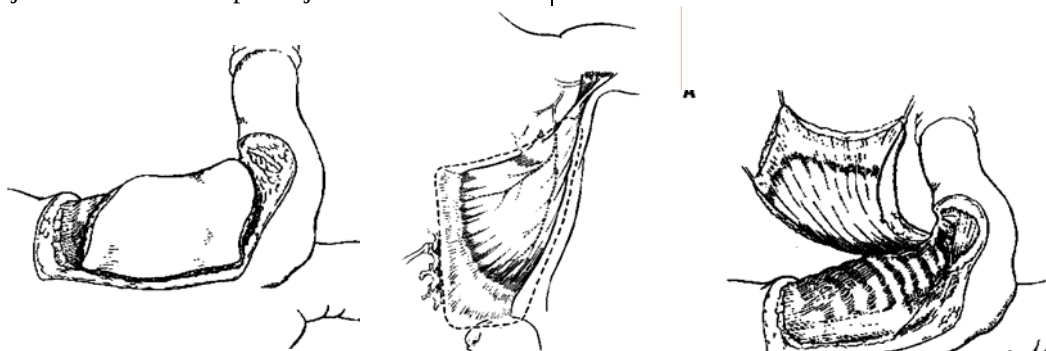
Svaki tumefakt na grudnom zidu koji raste i koji je konzistencije mekih tkiva potrebno je punktirati. Ukoliko se dobije gnoj, jasno je da je u pitanju infekcija i da je indikovana drenaža lože. U suprotnom, aspirirani materijal treba poslati na citološki pregled. Punkciona biopsija tumora mekih tkiva obično je dovoljna za postavljanje dijagnoze. Međutim, punkcija skeletnih tumora obično nije moguća.

Kada je tumor mali po dimenzijama ili tako lokalizovan da nije potrebna kompleksna rekonstrukcija grudnog zida, i dijagnostika i terapija se sastoje u hirurškoj eksciziji tumora. Nakon dobijanja ex tempore nalaza intraoperativno se donosi odluka o obimu eventualne dalje resekcije. Međutim, kada je tumor veliki i za njegovo odstranjenje je potrebna kompleksna rekonstruktivna procedura, racionalan je pristup da se u lokalnoj ili opštoj anesteziji načini hirurška biopsija tumora (10). Rez treba planirati tako da se ožiljak koji će nastati nakon biopsije u celosti ekscidira tokom kasnije radikalne operacije. Zavisno od

situaciji hirurg nema dovoljno parametara za odluku u širini resekcije, pa je moguće da se operacija završi bez dovoljne sigurnosne margine kod malignog tumora ili nepotrebno širokom resekcijom. Drugi razlog za prethodnu hiruršku biopsiju pre definitivnog odstranjenja tumora je mogućnost da se radi o tumoru koji se ne leči hirurški (multipli mijelom) ili zahteva preoperativnu radioterapiju i polihemioterapiju (Ewingov sarkom).

HIRURŠKO LEČENJE TUMORA GRUDNOG ZIDA

Odstranjivanje tumora u celosti obično nije težak hirurški problem. Ali, rekonstrukcija velikog defekta grudnog zida svakako jeste. Nakon resekcija manjih tumora, bilo da se radi o celoj debljini grudnog zida ili samo pojedinim slojevima (do dva rebra), moguće je mobilizacijom okolnih anatomskih struktura defekt zatvoriti primarno. Ako su resecirana dva rebra ili sternum, neće nastati značajan pokretni kapak grudnog zida i pacijent nije respiratorno kompromitovan. Međutim, ako se resecira u bloku segment grudnog zida duži od 15cm sa najmanje tri rebra, gubitak mehaničke potpore potrebno je nadoknaditi čvrstom osnovom. To je moguće postići transpozicijom preostalih rebra ili postavljanjem proteze (alenteze). U upotrebi su različite vrste mreža, koje, kada se fiksiraju zategnute, obezbeđuju mehaničku potporu. U praksi se najbolje pokazala polipropilenska



Slika 3. Priprema i mobilizacija mišićno - kožnog reznja m. latissimus dorsi

histološkog nalaza, donosi se odluka o operativnom lečenju, pravi plan operacije i daljeg lečenja. U praksi smo se susretali sa situacijama da krenemo u operaciju bez preoperativne dijagnoze i da nakon resekcije tumora, patolog ne može na ex tempore pripremljenom preparatu da nam da odgovor o vrsti patološkog procesa, odnosno da za dijagnozu treba pregled trajno fiksiranih patohistoloških preparata. U toj

mreža (Marlex®, Prolen®, Surgipro®) i teflonska folija (Goretex®). U upotrebi su i metalne alenteze u vidu metalnih špatula ili Kiršnerovih igala.

Preduslov za postavljanje pomenutih proteza je očuvan sloj kože i podkožnog masnog tkiva. Ukoliko je potrebno odstraniti celu debljinu grudnog zida sa kožom i podkožom, rekonstrukcija se izvodi rotacionim mišićno -

kožnim režnjevima m. pectoralis majora, m. latissimus dorsi, m. rectus abdominis (11, 12). Navedeni režnjevi se formiraju na peteljci koja sadrži glavni arterijski sud mišića, iz koga se hrane mišić, podkožno masno tkivo i preko perforantnih grana i koža koja pokriva mišić. Čvrstina mišićno - kožnog reznja je obično dovoljna da obezbedi stabilnost grudnog zida; ukoliko to nije dovoljno, moguća je kombinacija sa protetskim materijalom.

Veoma veliki defekti nakon resekcije tumora grudnog zida se rekonstruišu kombinovanim protezama. U "sendvič" mreže se postavlja metalna proteza ili dvokomponentni polimer metil metakrilat, koji se intraoperativno modelira prema obliku grudnog koša i nakon polimerizacije (učvršćivanja) ugrađuje na mesto reseciranog dela grudnog zida. Obavezno je prekrivanje proteze mišićno - kožnim reznjem ili reznjem omentum majusa, koji je pak potrebno dodatno prekriti kožnim transplantatom (3).

Nakon korektno izvedene rekonstrukcije, kod većine pacijenata nema značajnog respiratornog kompromisa i oporavak je brz i potpun. Sa napretkom hirurške tehnike i savremenim anesteziološkim postupcima, resekcije i rekonstrukcije grudnog zida su postale bezbedne procedure, što značajno povećava šanse za lečenje pacijenata sa tumorima grudnog zida.

LITERATURA

1. Anderson BO, Burt ME. Chest Wall Neoplasms and Their Management. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1774-81.
2. Chowdhury SK, Kumara S, Muthuraman N, Agrawal K. Primary Neoplasm of the Chest Wall: Surgical Management. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2000;8:249-52.
3. Martini N, McCormack P, Bains M. Chest Wall Tumors: Clinical Results of Treatment. In *International Trends In General Thoracic Surgery*, vol 2: Major Challenges. Saunders, 1987; 284-91.
4. Kabiria EH, Aziza SA, Maslouta AE, Benosmanb A. Desmoid tumors of the chest wall. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:580-83.
5. Pairolero P. Chest Wall Tumors. In Shields T.: *General Thoracic Surgery* 4th ed. Williams & Wilkins, 1994. pp 579-88.
6. Warzelhan J, Stoelben E., Imdahl A, Hasse J. Results in surgery for primary and metastatic chest wall tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19 584-88.
7. Downey RJ, Rusch V, Hsu I, Leon L, Ginsberg R, et al. Chest Wall Resection For Locally Recurrent Breast Cancer: Is It Worthwhile? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:420-28.
8. Christiansen S, Semik M, Dockhorn-Dworniczak B, Rötter J, Thomas M, Schmidt C, et al. Diagnosis, Treatment and Outcome of Patients with Askin-Tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 311-15.
9. Brunelli A, Al Refai M, Fianchini A. Malignant Small Cell (Askin) Tumor of the Thoracopulmonary Region Originating From Phrenic Nerve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:373-74.
10. Athanassiadia K, Kalavrouziotisa G, Rondogiannib D, Loutsidisa A, Hatzimichalisa A, Bellenisa I. Primary chest wall tumors: early and long-term results of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:589-93
11. Graeber G, Langenfeld J. Chest Wall Resection and Reconstruction. In Franco K, Putnam J. *Advanced Therapy in Thoracic Surgery*, BC Decker Inc., 1998. pp 175-85.
12. Harris JB. Chest Wall Reconstruction *Jacksonville Medicine/November* 1997.



PROMENE KARAKTERISTIKA TUBERKULOZE TOKOM POSLEDNJIH ČETRNAEST GODINA U VOJVODINI (1987-2000.)

ALTERED FEATURES OF TUBERCULOSIS IN VOJVODINA (YUGOSLAVIA) OVER THE RECENT 14-YEAR PERIOD (1987-2000)

Miroslav Ilić, Vesna Kuruc, Slobodan Pavlović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Devedesete godine prošlog veka na prostoru bivše Jugoslavije su vezane za destabilizovani period, ratovi, izbeglice, sankcije, teško funkcionisanje zdravstvene službe. Cilj istraživanja je bio utvrditi promene karakteristika tuberkuloze tokom poslednjih 14 godina u Vojvodini kod 393 bolesnika koji su lečeni u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, posmatrajući preseke 1987, 1993. i 2000. godine. Prisutan je porast obolevanja među nezaposlenim i penzionerima - za 450% odnosno 100%. Period od pojave prvih simptoma bolesti do hospitalizacije je značajno produžen zbog kasnijeg javljanja bolesnika lekaru (sa 50.8 na 60.1%) ali i zbog kasnijeg upućivanja bolesnika na RTG pregled pluća od strane ordinirajućeg lekara (pad za 25.3%). Značajno je smanjen broj bolesnika otkrivenih u asimptomatičnom stanju (sa 12.3 na 4.1%) zbog nepostojanja monitoringa-fluorografije, smanjenog obima sistematskih pregleda i kontrole kontakata. Dolazi do porasta broja i učestalosti tuberkulotoksičnih simptoma: 1987. dominantan simptom je bio suv kašalj - 65.7%, kao i 1993. ali sa приметnim porastom inapetencije i mršavljenja dok je za 2000. bilo mršavljenje sa 65.7%.

Prisutan je izrazit porast direktno BK+ bolesnika od skoro 240%. Takođe dolazi do porasta obostranih formi bolesti - 200% i kavernoznih (dve i više šupljina) - 240%. U značajnom su porastu teške forme tuberkuloze kod starijih od 40 godina - obostrane plućne promene za 260%, a kaverne za 250%. Smrtnost je porasla za skoro 300%. U riziko faktore i dalje se ubraja diabetes mellitus (5.9 - 9.5%), alkoholizam (37.6 - 54.1%) i konzumiranje cigareta (60.3% - 73.3%). Adekvatna borba protiv tuberkuloze zahteva što ranije otkrivanje i pravilno lečenje, a dati cilj se ne može postići bez značajnog poboljšanja zdravstvene zaštite kao i socijalnih i ekonomskih uslova života stanovništva.

Ključne reči: tuberkuloza, direktna pozitivnost, teške forme bolesti

SUMMARY

In Yugoslavia the 90s of the 20th century represent the period characterized by great instability - wars, migrations, refugees, sanctions and great difficulties in providing health care services. The objective of this investigation was to define the altered characteristics of tuberculosis that have emerged over the recent 14-year period, as they were registered in 393 patients with tuberculosis treated at the Institute of Lung Diseases in Sremska Kamenica. A cross-analysis was made for the years 1987, 1993 and 2000. A 450% and 100% increase rate of the number of new TB patients was registered among the unemployed and the retired respectively. The interval between the initial symptoms' appearance and admission to

hospital has been considerably prolonged due either to the fact that patients ask for the doctor's help later (from 50.8 to 60.1%) or the doctors themselves delay sending their patients for a chest X-ray (a 25.3% decrease registered). The number of patients discovered at the asymptomatic stage of the disease has been significantly decreased (from 12.3% to 4.1%) due to abandoning the chest X-ray screening of the population (fluorography), reduced general health check-ups and contact controls. The number and frequency of tuberculotoxic symptoms has been elevated; dry cough was a dominant symptom in 1987 (65.7%) as well as in 1993, but with a noticeable increasing trend of inappetence and weight losing, the latter having become the dominant symptom in 2000 (65.7%). A significant increase of almost 240% in the number of direct positive TB patients has been evidenced, as well as in bilateral (200%) and cavernous (two or more cavernas) forms of the disease (240%). Severe forms of tuberculosis in the over 40 yr-age group patients have also increased -bilateral lung changes have exhibited an increase of 260% and cavernas the one of 250%. Mortality has increased for almost 300%. Diabetes (5.9-9.5%), alcoholism (37.6-54.1%) and cigarette smoking (60.3-73.3%) still range among the most common risk factors of tuberculosis. Affective struggle against tuberculosis requires the diseases is discovered as early as possible and adequately treated. This, however, cannot be achieved unless the health care service, as well as social and economic living conditions are significantly improved.

Key words: tuberculosis, smear positivity, severe tuberculosis forms

Pneumon, 2001; 39 (1-4):45-52

dr Miroslav Ilić, Bronhološko odeljenje, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Tuberkuloza (TB) je jedna od najstarijih bolesti u svetu, prati čovečanstvo od samog njegovog početka. Ona danas, kao i nekada u prošlosti, predstavlja veliki zdravstveni i socijalno-ekonomski problem širom sveta, bez obzira što postoje efikasne mere i programi kontrole.

TB je zarazna, potencijalno smrtonosna infekcija najčešće prouzrokovana bakterijom *Mycobacterium tuberculosis*.

Najstariji dokazi da je TB bila prisutna u prošlosti su nađeni na ljudskim skeletima iz kamenog doba, na mumijama iz faraonskog perioda Egipta, a antički Grci (Hipokrat) su joj dali ime "ftiza" (sušica, jektika) zbog manifestacije bolesti (telesno propadanje, inapatencija, mršavljenje, kašalj, iskašljavanje). O samoj TB se počelo više pričati i pisati tokom industrijske revolucije i perioda urbanizacije u 17. i 18. veku jer je postala veliki problem u Evropi, prouzrokujući najmanje 20% od svih smrti u Engleskoj i Velsu 1650.g. Pred kraj 18. veka u Londonu je od TB umiralo 1000/100000 stanovnika, u istočnom delu SAD godišnja smrtnost je bila 400/100000 početkom 19. veka. Industrijska revolucija je u naše krajeve stigla sa zakašnjenjem te je tako najteža epidemija bila pred kraj 19. i početkom 20. veka (područje današnje Hrvatske). (1-4)

Poboljšanjem socioekonomskih uslova života kao i izolacijom bolesnika sa aktivnom TB u sanatorijumima početkom 20. veka dovelo je do

laganog pada epidemije. Smrtnost od TB je počela da opada (Evropa, SAD) deceniju pred otkrivanje prvog antituberkulotika (AT).

Početak osamdesetih godina prošlog veka počela je da raste incidenca TB i to u zemljama (SAD, Zapadna Evropa) gde je došlo do eksplozije HIV pandemije, ali i u Aziji, Južnoj Americi i subsaharskoj Africi. Međutim pored toga što HIV ubrzava širenje TB, sada postoje i drugi faktori koji su takođe veoma važni u najnovijoj epidemiji. Nedoslednost u lečenju TB (došlo je do prelaska sa monorezistencije na AT, do nastanka multirezistencije na veći broj AT) i nastanak novog vida TB – "Multidrag resistant TB – MDR-TB". Migracije ljudi, povećan broj izbeglica i raseljenih, a nelečena TB se brzo širi u prepunim izbegličkim kampovima i skloništima. Otprilike 50% izbeglica u svetu je zaraženo bacilom TB. Ljudi bez doma (beskućnici) u industrijskim zemljama su takođe rizik (oko 30% beskućnika u San Francisku i 25 % u Londonu su oboleli od TB tokom 1995 godine). (5)

Zbog svega toga je 1993. godine Svetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila TB opštom opasnošću za svet i svetskim zdravstvenim problemom, a razlozi za to su sledeći:

- 8 miliona ljudi oboli od TB svake godine;
- TB ubija oko 2 miliona godišnje;
- Svake sekunde neko u svetu se inficira bacilom TB;
- Jedna trećina svetske populacije je inficirana bacilom TB;
- 5-10% stanovništva koji su inficirani bacilom oboleće od TB u nekom budućem periodu;

- Prognoza je da će 30 miliona ljudi umreti od TB u narednih 10 godina.

Svetski epicentar TB je Azija (preko 50% obolelih) sa 4,5 miliona od 8 miliona novih slučajeva u Kini, Bangladešu, Pakistanu, Indoneziji i Filipinima. Broj obolelih od TB se povećava godišnje za preko 25% od 1994. do 1996. u Istočnoj Evropi i Rusiji. Ovde raste i broj obolelih od MDR-TB. SZO je izvestila da je incidenca u Rusiji, Aziji i delu subsaharske Afrike 100-250/10⁵, dok u preostalom subsaharskom delu i jugoistočnoj Aziji incidenca raste na preko $\geq 250/10^5$. (6-9,11-13)

Stoga je SZO predložila da glavni zadatak borbe protiv TB u prvoj dekadi 21. veka bude smanjivanje smrtnosti, incidence i dužine bolesti za 50%. (14)

Ratovi u bilo kom delu sveta dovode do velikih problema po normalan život ljudi, pojavljuju se izbeglice, živi se po skloništim, podrumima, porodice se rasturaju, dolazi do drastičnog pada socijalnog i ekonomskog statusa. Između 1975. i 1995. u svetu je bilo zabeleženo zvanično 36 sukoba različitog intenziteta. Tamo gde se mogla TB registrovati pre sukoba i pratiti posle sukoba primećeno je da je došlo do porasta broja obolelih (81,9 na 105,1 ‰/oooo). (18)

Devedesete godine prošlog veka na prostoru bivše Jugoslavije su vezane za izrazito destabilizovani period života, nekoliko ratova, izbeglice, sankcije, izgubljena materijalna dobra, ekomija srušena, prelazak srednje klase u nižu, funkcionisanje zdravstvene službe u veoma teškom i smanjenom obimu. Od 1993. do 1995. godine incidenca TB na području Vojvodine je porasla za oko 13,5% (sa 27 ‰/oooo na 33 ‰/oooo). Hospitalizuju se bolesnici sa veoma teškim, obostranim, multikavernoznim formama. SZO je izvestila da je bilo 1702 obolela od TB u Jugoslaviji za 1997.g. sa procenjenom incidencom od 50-99/10⁵. (1,16,17)

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se utvrde promene karakteristika tuberkuloze tokom poslednjih četrnaest godina u Vojvodini (epidemioloških, kliničkih, bakterioloških i radioloških) kod bolesnika lečenih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici (od 1987.-2000.).

METOD I MATERIJAL

Studija je bazirana na analizi podataka kod 393 bolesnika koji su lečeni od tuberkuloze u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Relevantni

podaci su dobijeni iz otpusnih lista, istorija bolesti i bakterioloških kartona.

Analizirane su tri godine iz četrnaestogodišnjeg perioda: 1987, 1993. i 2000. godina. Bolesnici iz prve dve godine su izabrani metodom slučajnog izbora, a poslednja posmatrana godina je išla prospektivnom metodom.

Kod bolesnika su se posmatrali sledeći parametri: socio-ekonomski status, dužina trajanja simptoma, način postavljanja dijagnoze, radiogramski status grudnog koša, vrsta primenjene terapije i pridružene bolesti.

Svi podaci su statistički obrađeni, tabelarno i grafički prikazani.

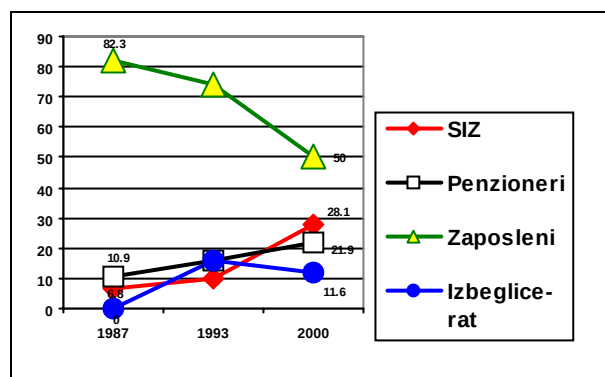
REZULTATI

Studija je bazirana na analizi podataka kod 393 bolesnika (iz 1987. g. je obuhvaćeno 146, 1993.g. 101 i 2000.g. 146 bolesnika).

U analiziranoj grupi je 1987.g. bilo 66,4% muškaraca, a 33,6% žena; 1993.g. 67,3% muškaraca i 32,7% žena; 2000.g. 70,6% muškog pola i 29,4% ženskog. (Grafikon 1.) Najmlađi bolesnik je u 1987. imao 16 godina, 1993. troje je imalo 16 godina, a 2000. najmlađi bolesnik je imao 18 godina starosti. Najstariji bolesnik 1987.g. je imao 76 godina, 1993. 83 godine kao i 2000.

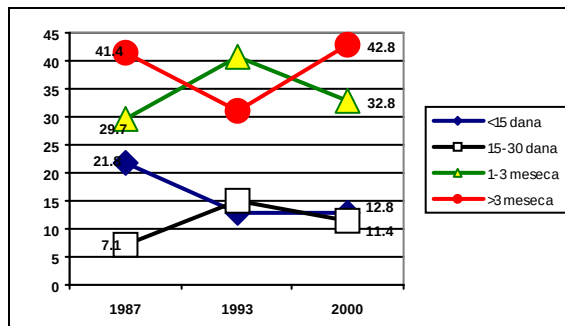
Starosna struktura bolesnika se kretala: **1987.** – ispod 20 godina starosti je bilo 6,2%, od 20-39g. 44,5%, od 40-59g. 36,3% i ≥ 60 godina 13,0%. Tokom **1993 g.** – ispod 20 godina starosti je bilo 5,9%, od 20-39g. 35,6%, od 40-59g. 38,6% i ≥ 60 godina 19,9%. Za **2000.** – ispod 20 godina starosti je bilo 4,1%, od 20-39g. 24,6%, od 40-59g. 45,9% i ≥ 60 godina 25,4%. (Grafikon 2.)

Bolesnici koji su bili nezaposleni (registrovani pri SIZ-u) tokom 1987.g. je bilo 6,8%, 1993. – 9,9% i 2000. – 28,1%. Penzionera je bilo 1987. – 10,9%, 1993. – 15,8% i 2000. – 21,9%; a izbeglica, odnosno osoba koje su bile sa područja zahvaćenih ratom 1993.g. je bilo 25,7% i 2000. – 11,6% (grafikon 1.)



Grafikon 1. Socijalna struktura (%)

Trajanje simptoma kod bolesnika (od početka do dolaska u Institut) je tokom **1987.g.** izgledalo: <15 dana je imalo 21,8% bolesnika, 15-30 dana 7,1%, 1-3 meseca 29,7% i >3 meseca 41,4%; **1993.g.** - <15 dana je imalo 12,9% bolesnika, 15-30 dana 15,1%, 1-3 meseca 40,8% i >3 meseca 31,2% i **2000.g.** - <15 dana je imalo 12,8% bolesnika, 15-30 dana 11,4%, 1-3 meseca 32,8% i >3 meseca 42,8% (grafikon 2).



Grafikon 2. Trajanje simptoma (%)

Po pojavljivanju prvih simptoma lekaru se „odmah“ javilo 5,4% bolesnika **1987.g.**, simptomi koji su trajali ispod 30 dana do javljanja lekaru je imalo 43,8%, od 1-3 meseca 22,6% a duže od 3 meseca 28,2%. Tokom **1993.g.** „odmah“ se javilo lekaru 4,3%, <30 dana 41,9%, od 1-3 meseca 32,3% i duže od 3 meseca 21,5%. **2000.g.** lekaru se „odmah“ javilo 1,4%, do 30 dana 38,5%, od 1-3 meseca 29,4% i >3 meseca 30,7% bolesnika.

Nakon prvog javljanja lekaru tokom **1987.g.** u Institut je „odmah“ upućeno 54,6% bolesnika, do 30 dana od prvog obraćanja 35,2%, od 1-3 meseca 8,6% a 1,6% bolesnika je došlo u Institut nakon više od 3 meseca. Za **1993.g.** se može reći da je „odmah“ upućeno 44,1% bolesnika, do 30 dana 33,3%, od 1-3 meseca 17,3% a >3 meseca 5,3% bolesnika. Tokom **2000.g.** „odmah“ je upućeno 29,3%, do 30 dana 50%, od 1-3 meseca 15,7% a duže od 3 meseca 5%. (Grafikon 6.)

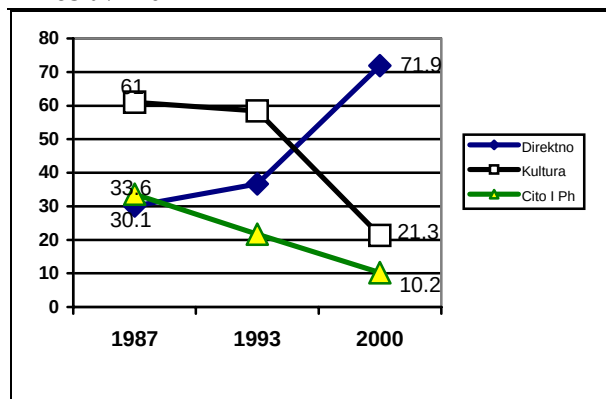
Bolesnici koji su hospitalizovani bez simptoma je 1987.g. bilo 12,3% dok je taj broj 1993.g. i 2000.g. bio 7,9% i 4,1%. (Grafikon 7.) Radiofotografijom je otkriveno 8,2% bolesnika 1987.g. dok za 1993. i 2000. nije bilo nijednog bolesnika koji je otkriven na taj način. Sistematskim pregledom je 1987.g. otkriveno 2%, 1993.g.-3,9% i 2000.g.-0,6%. Putem kontakta je bilo otkriveno 2,7% bolesnika 1987.g., 0,9% - 1993.g. i 0,6% - 2000.g. Povodom boravka u drugoj zdravstvenoj ustanovi je otkriveno 1987.g. 3,4% bolesnika, 1993.g.-2,9% i 2000.g.-2,7%. Jedan bolesnik je otkriven povodom standardne kontrole u nadležnom ATD-u zbog toga što je bolovao od diabetis mellitus-a 1987.g.-0,68%. (Grafikon 8.)

Tegobe koje su postojale prilikom dolaska u Institut tokom 1987. g. su bile sledeće: povišena temperatura, malaksalost, slabost, smanjen apetit, mršavljenje, preznojavanje, nedostatak vazduha, suv kašalj, iskašljavanje, krv u ispljuvku i bolovi u grudnom košu. Najčešći simptom je bio suv kašalj (65,5%), zatim povišena temperatura (46,5%) i malaksalost (45,9%). Tokom 1993.g. pored gore navedenih tegoba bile su još zastupljene: promuklost, glavobolja i peckanje prilikom mokrenja; ali dolazi i do porasta broja bolesnika sa većim brojem tegoba. I te godine najčešća tegoba je bila suv kašalj (69,3%), zatim malaksalost (53,4%) i smanjen apetit (42,5%). Takođe i 2000.g. je došlo do pojave novih tegoba: crne stolice, povraćanje i pečenje pri defekaciji; ali dolazi i do porasta broja bolesnika sa većim brojem tegoba. Međutim vodeći simptom je sada postao gubitak na telesnoj težini (65,7%), zatim suv kašalj (64,4%) i malaksalost (58,8%) (tabela 1).

Tabela 1. Tuberkulotoksični simptomi

Tegobe	1987. (%)	1993. (%)	2000. (%)
T ^o C	46.5	40.6	43.2
Malaksalost	45.9	53.4	58.9
Slabost	12.3	26.7	29.5
Smanjen apetit	31.5	52.5	55.5
Smanjenje težine	22.6	51.5	* 65.7
Znojenje	31.5	28.7	33.6
Nedostatak vazduha	10.3	16.8	27.4
Suv kašalj	* 65.7	* 69.3	64.4
Iskašljavanje	39.0	43.5	43.2
Krv u ispljuvku	14.4	19.8	19.1
Bol u grudima	27.4	31.6	36.9
Promuklost	0	4.9	6.1
Glavobolja	0	0.9	2.1
Peckanje pri mokrenju	0	0.9	1.3
Crne stolice	0	0	1.3
Povraćanje	0	0	0.6
Pečenje pri defekaciji	0	0	0.6

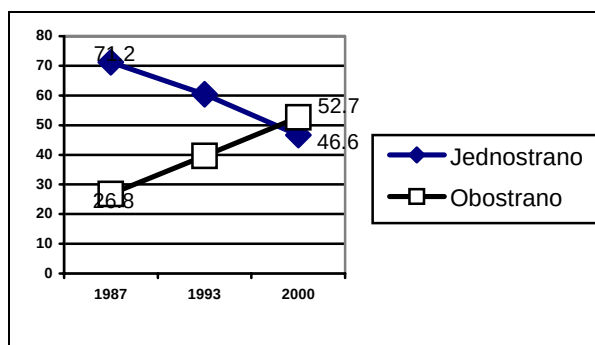
Direktnom baciloskopijom sputuma acidorezistentni bacili su nađeni 1987. g. kod 30,1% bolesnika, 1993.g. 36,7% a 2000.g. 71,9%. Postavljanje dijagnoze porastom kultura (iskultivisan M. Tuberculosis) 1987.g. je bilo kod 61% bolesnika, 1993.g. 58,4% i 2000.g. 21,3%. Citologijom i patohistologijom je 1987.g. dijagnostikovana tuberkuloza kod 33,6%, 1993.g. 21,7% i 2000.g. 10,2% (grafikon 3).



Grafikon 3. Način postavljanja dijagnoze (%)

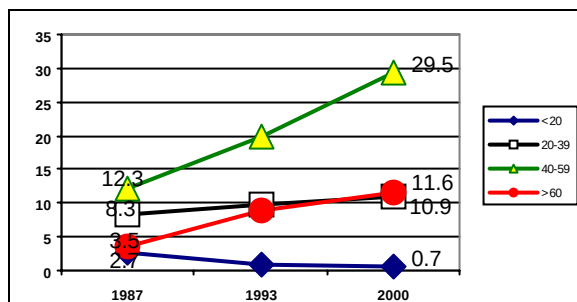
Patohistologijom i citologijom je 1987. g. dijagnoza TB postavljena kod 33,6%, 1993. g. je bilo kod 21,7% i 2000.g.10,2%. (Tabela 2.)

Jednostrane promene na rendgenskim snimcima (posterioro-anteriorni snimak, PA) bile su kod 71,2% bolesnika za 1987.g., za 1993.g. 60,4% i 46,6% tokom 2000.g.; dok obostrane promene za 1987.g. su bile kod 26,8%, 39,6% tokom 1993.g. i 52,7% za 2000.g. (grafikon 4).



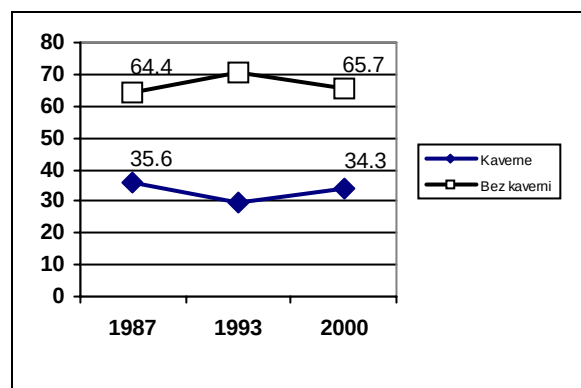
Grafikon 4. RTG nalaz na plućima (%)

Posmatrajući odnos promena na plućima (jednostrane i obostrane) i starost pacijenata dolazi do pojave opadanja broja bolesnika sa jednostranim promenama u svim dobnim grupama, sem u dobnj grupi starijih od 60 godina. Porast obostranih promena je prisutna kod svih dobnih grupa osim u najmlađoj.

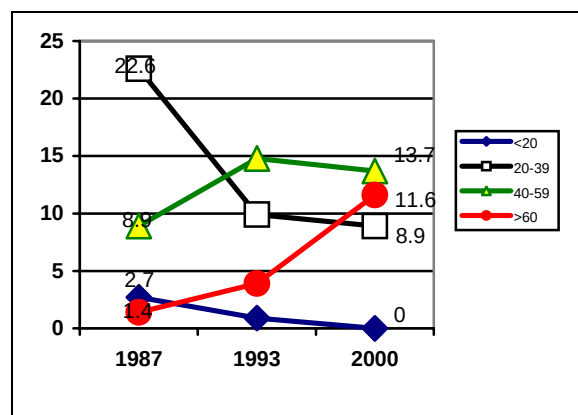


Grafikon 5. Poređenje životne dobi i lokalizacije plućne TB (obostrane pl. promene)

Na PA snimcima kaverne su bile zastupljene 1987.g. kod 35,6% bolesnika, 1993.g. 29,7% i 2000.g. 34,3%. (Grafikon 5) Po jedna kaverna je 1987.g. bila kod 28,7% bolesnika, 1993.g. kod 18,8% i 2000.g. kod 17,8%. Dok po dve kaverne i sistem šupljina je porastao: „dve kaverne“ u 1987.g. sa 2,7% na 6,8% 2000.g.; „sistem šupljina“ sa 4,1% za 1987.g. na 9,6% za 2000.g. (Grafikon 14.). Posmatrajući odnos dobnih grupa bolesnika sa kavernama dolazi do pada prisutnosti kaverni kod mlađih od 39 godina, a porasta prisutnosti kaverni kod starijih od 40 godina. (Grafikon 15.) Najveća šupljina je za 1987.g. bila 10x10 cm, za 1993.g. 8x7 cm i 2000.g. 14x8cm. (Tabela 4.)



Grafikon 6. Proširenost plućne TB



Grafikon 7. Poređenje životne dobi i proširenosti plućne TB (%)

Zahvaćenost pleure na PA snimcima grudnog koša je bila 13,0% za 1987.g., 13,8% za 1993.g. i 13,0% u 2000. g.

Ekstrapulmonalna dijagnostikovana TB (sa normalnim RTG snimkom – PA) nađena je kod 3 bolesnika 1987.g i 2 bolesnika 2000.g (Tabela 4.)

Antituberkulotska terapija koja se sprovodila bila je u kombinaciji sa 3-5 lekova i mešano sa kortikosteroidima. Najviše korišćena je bila trojna AT terapija u analiziranom periodu, a zatim četvorna. Rezistencija na najjače AT (izonijazid-H i rifadin-R) je bila kod 2,7% bolesnika 1987.g. kao

i 2000.g., dok za 1993g. je bila kod 0,9% bolesnika. (Tabela 5.)

Tabela. 5. Primenjena terapija (%)

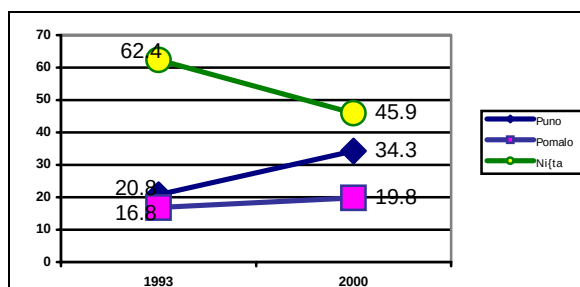
Terapija	1987. (%)	1993. (%)	2000. (%)
Trojna	62.3	79.2	62.3
Četvorna	18.5	7.9	25.3
Pet	4.8	1.9	3.4
Sa kortiko	10.3	9.9	6.1
Rezistencija	2.7	0.9	2.7
Bez Th	1.4	0	0

Procenat umrlih od tuberkuloze, a imali su dijagnostikovanu bolest, tokom ovog perioda se povećala sa 1,4% (1987.g) preko 1,9% (1993.g.) na 4,1%(2000.) (Grafikon 17.)

Najčešće pridruženo obolenje je bilo diabetes mellitus: 9,5% (1987.g), 5,9% (1993.g.) i 8,2% (2000.g.). Odmah iza ove bolesti su bili bolesnici koji su bili pod dugotrajnom kortiko terapijom (Dg. Kollagenosis) i bolesnice koje su dobile tuberkulozu posle porođaja.

Konzumiranje alkohola među obolelima od tuberkuloze se povećao sa 37,6% (1993.) na preko polovinu – 54,1% (2000.). (Grafikon 18.) Broj pušača se povećao sa 60,3% (1993.g.) na 73,3% bolesnika (2000.). (Grafikon 19.)

Za 1987.g. nije se moglo doći do relevantnih podataka o ovom zbog toga što istorije bolesti iz te godine ne postoje više u arhivi Instituta, a iz otpusnih lista se ne može sa sigurnošću utvrditi da li je bilo konzumiranja alkohola i cigareta od strane bolesnika.



Grafikon 8. Konzumiranje alkohola (%)

DISKUSIJA

Ukupno je analizirano 393 bolesnika iz tri godine (1987, 1993, 2000.) koji su bili hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti, Sremska Kamenica, zbog sumnje na specifični proces u plućima. Struktura po polu se nije menjala tokom ovog perioda tako da je odnos ostao skoro isti, a na račun muškog.

Najveći broj bolesnika je bio u dobnoj grupi od 20-39 godina u 1987.g dok se to promenilo u naredna dva perioda, prešlo u stariju dobnu grupu

(40-59) i imalo trend porasta u istoj grupi. To je od velikog socioekonomskog značaja jer sem što utiče na zdravlje samih ljudi već predstavlja i problem zbog toga što su te osobe u najproduktivnijem životnom dobu. Loši uslovi života i pad standarda dovelo je do porasta obolelih u najstarijoj dobnoj grupi (≥ 60 godina), i pored toga što su stariji podložniji obolevanju od drugih bolesti. To se takođe može pratiti i u populaciji penzionera gde je 2000. godine skoro svaki peti bolesnik pripadao toj grupi, a 1987.g. je to bio deseti.

Pogoršanje uslova života, pritisak sankcija, pad proizvodnje u privredi su se odrazili na strukturu bolesnika koji su bili nezaposleni, odnosno registrovani pri SIZ-u, došlo je do povećanja njihovog broja za skoro 4,5 puta, sa početnih 6,8% na 28,1%. Ljudi iz ratom zahvaćenih područja, a neka su bila i na samo nekoliko desetina kilometara od Novog Sada i Sremske Kamenice, izbeglice, raseljena lica su činili 1993. godine četvrtinu obolelih, a 2000. desetinu. Broj obolelih od TB se uvek povećava u takvim područjima, zemljama gde ljudi tada žive po skloništim, podrumima, dakle nezdravim uslovima, izloženi su stresogenim uticajima, uz lošu i neadekvatnu ishranu. Registrovano je u nekim zemljama gde je bilo rata (različitog intenziteta) da je došlo do porasta broja obolelih (81,9 na 105,1 ‰/oooo) (18).

Dužina trajanja tuberkulotoksičnih simptoma je veoma različita, bolesnici se ne javljaju odmah po pojavi prvih tegoba jer ne pridaju tome veliku važnost, ali takođe i zbog loših uslova života, malih primanja, nemanja finansijskih sredstava da se uopšte ode do najbližeg lekara. Zbog toga je evidentan pad onih koji su se javili lekaru i odmah bili upućeni u Institut u prvih 15 dana od početka tegoba za polovinu (sa 21,8% na 12,9% i 12,8%) u vreme nemaštine. To se može videti i na primeru onih koji su se „odmah“ javili svom lekaru (sa 5,4% na 1,4%). Kada je kod nekog bolesnika u ranijim godinama bila ambulantno dokazana tuberkuloza ili se sumnjalo na nju bolesnici su morali odmah da se upute u nadređenu zdravstvenu ustanovu, Institut radi lečenja i zaustavljanja daljeg širenja infekcije. Ako to ne bi ispoštovali bili bi podložni zakonskim represivnim merama, međutim zbog propadanja celokupnog sistema države, nemogućnošću zdravstvene službe da to sprovede (nagovori bolesnika) to se nije poštovalo. To se najočitije vidi kod onih bolesnika koji su se „odmah“ javili u Institut (pad sa 54,6% na 29,3% 2000. godine).

Radiofotografijom bilo je otkriveno 8,2% bolesnika 1987.g., dok za 1993. i 2000. to nije bio slučaj. Sve je to nastalo zbog loše ekonomske situacije u zemlji gde se nije mogla od nadležnih institucija izdvojiti finansijska sredstva i sprovesti

ovakav vid monitoringa na području cele Vojvodine i pokriti kompletno stanovništvo kako je teklo ranije. Takođe je zbog lošeg stanja u zdravstvu značaj sistematskog pregleda opao te i broj onih koji su otkriveni na ovaj način značajno smanjen (sa 2,0% na 0,6%). Bolesnici koji su bili u kontaktu sa obolelom osobom, a ne odazovu se na poziv zdravstvene službe da moraju otići u bolnicu takođe su bili podložni zakonskim represivnim merama. Međutim zbog svega gore navedenog opao je i broj kontakt osoba koji su se javljali u Institut (2,7% na 0,6%).

Najčešći tuberkulotoksični simptomi su bili kašalj sa iskašljavanjem, subfebrilne temperature praćene noćnim prenojanjem, malaksalošću i slabošću, smanjenim apetitom i mršavljenjem sa povremenim bolovima u grudima. Kako je došlo do pada životnog standarda i svega ostalog u životu bolesnika tako su se oni kasnije javljali lekaru, a to je istovremeno pratilo i porast broja simptoma kod njih kao i pojavu novih tegoba u vidu promuklosti, glavobolje itd. Dakle što se kasnije jave lekaru imaju više izražene tuberkulotoksične simptome. Zbog toga bolesnici primete da su uglavnom smršali i da nemaju vazduha kao „ranije“ dok kašalj, iskašljavanje uglavnom povezuju za pušenje, težak fizički posao kojim se bave, da su nedavno preležali grip i tome slično (većina njih su fizički radnici 67,8%: zidar, kopač, najamni radnik, zemljoradnik). Tako se mršavljenje povećalo čak trostruko (sa 22,6% na 65,7%), a nedostatak vazduha dva i po puta (sa 10,3% na 27,4%).

Težina TB se indirektno može proceniti kliničkom slikom, ali takođe i samim bakteriološkim načinom dijagnostike. Direktnom baciloskopijom (acidorezistentni bacili nađeni u sputumu) dijagnoza se postavila 1987.g u 30,1% slučajeva dok se 2000.g. skoro dva i po puta ta brojka povećala (71,9%), dok postavljanje dijagnoze samo iskultivisanjem *M. tuberculosis*, kao i patohistologijom, odnosno citologijom smanjilo trostruko. Takođe je registrovano i u Pekingu da je došlo do porasta broja bolesnika kod kojih je TB dijagnostikovana metodom direktne baciloskopije sputuma (sa 10%-1978.g. na 90%-1990.g.) Te godine (1978.) Kina je počela da sprovodi metodu, preporučenu za suzbijanje TB – „Directly observed treatment, short-course – DOTS“ (10,19). Zbog toga što se bolest dijagnostikuje skoro na samom dolasku u Institut nije bilo potrebno raditi drugu vrstu dijagnostike u smislu bronhoskopije, transtorakalne iglene punkcije i drugih kao prethodnih godina. Dakle i ovi parametri ukazuju na samu težinu bolesti.

Kod većine bolesnika je bolest bila lokalizovana u plućima 98,7% (388 bolesnika) dok

je kod ostalih bila nađena ekstrapulmonalna tuberkuloza prilikom biopsije limfnih žlezda vrata (3/5), medijastinuma (1/5) i abdomena (1/5). Analiziranjem rendgenskog nalaza na plućima 1987.g su kod najvećeg broja bolesnika promene bile lokalizovane jednostrano (71,2%), međutim do 2000.g. taj broj je opao na 46,6%, dok obostrano verifikovane promene su narasle za 100% (26,8-52,7%). Takođe kao što je došlo do porasta starije populacije obolele od TB (iznad 40 godina starosti) tako je i među njima došlo do porasta obostranih promena u plućima.

Težina TB se takođe procenjuje postojanjem kaverni na RTG snimcima grudnog koša gde se vidi da je došlo do smanjivanja onih sa jednom kavernom, a dvostrukog i trostrukog povećanja onih sa dve šupljine i sistemom šupljina, kao i desetostrukog povećanja prisutnosti kaverni kod dobne grupe starije od 60 godina u praćenom periodu. Smrtnost od tuberkuloze se skoro trostruko povećala, sa 1,4 na 4,1%. Svi ovi parametri ukazuju na povećanje teških formi bolesti. Registrovano je u Bukureštu da je došlo do razvoja izrazito teških vidova TB (obostrane plućne promene sa kavernama su porasle sa 28% na 36%), ali i smrtnosti od TB u periodu od 1989.g. do 1994.g. a sve se to povezuje sa lošim socijalnim i ekonomskim faktorima nakon što se zemlja naglo otvorila prema svetu i stanovništvo nesporno prešlo iz jednog sistema društva u drugi. (15)

Zahvaćenost pleure bila je konstanta u ovom periodu i kretala se oko 13%.

Najčešće korišćena terapija je bila trojna i četvorna s tim da terapija sa 4 i 5 lekova je bila manje zastupljena 1993.g. zbog nedostatka medikamenata tih godina usled izrazitog pada standarda, hiperinflacije i nesnalaženjem u novonastaloj situaciji u zemlji. Rezistencija na glavne antituberkulotike (AT) - (H,R) nije se menjala u ovom periodu bez obzira što u jednom periodu (1993.g.) nije bilo medikamenata da se kombinuju AT u cilju boljeg lečenja. Tako je broj bolesnika koji su rezistentni ostao nizak (0,9-2,7%) čak i niži od procene SZO (4%) i nije došlo do razvoja MDR-TB, kao što je to slučaj u Istočnoj Evropi i zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza. (9,10,12)

Od drugih bolesti koje mogu doprineti pojavi TB najčešće su bile diabetes mellitus (od 5,9 do 9,5%), imunosupresivna stanja – dugotrajna kortikosteroidna terapija (od 5,5-12,8%), trudnoća i puerperijum (1,4%).

Na pojavu i težinu tuberkuloze takođe utiču i štetne životne navike (konzumiranje alkohola i cigareta). Skoro svaki četvrti bolesnik je konzumirao alkohol 1993.g. dok je 2000. skoro

svaki drugi to radio (sa 38,2 na 54,1%). Svega 39,7% bolesnika nije konzumiralo cigarete 1993.g. dok je ta brojka pala na skoro svakog četvrtog bolesnika. Takođe i u svetu je primećeno (SAD) da je pušenje cigareta riziko faktor za obolevanje kao i umiranje od TB. (20)

ZAKLJUČAK

Na osnovu analize 393 bolesnika iz četrnaestogodišnjeg perioda (1987, 1993, 2000.) mogu se izneti sledeći zaključci:

1. Češće obolevaju osobe starije dobne gupe, nezaposleni i penzioneri;
2. Period od pojave prvih simptoma bolesti do hospitalizacije je značajno produžen: Zbog kasnijeg javljanja bolesnika lekaru; Zbog kasnijeg upućivanja bolesnika na RTG pregled pluća od strane ordinirajućeg lekara;
3. Značajno je smanjen broj bolesnika otkrivenih u asimptomatičnom stanju zbog nepostojanja fluorografije, smanjenog obima sistematskih pregleda i kontrole kontakata;
4. U značajnom su porastu teške forme tuberkuloze, naročito kod starijih dobnih grupa a na to ukazuje:
Porast broja i učestalosti tuberkulotoksičnih simptoma;
Porast broja direktno BK+ bolesnika;
Porast obostranih i kavernoznih formi bolesti;
Porast broja umrlih od tuberkuloze;
5. U značajne i sve učestalije riziko faktore i dalje spada diabetes mellitus, alkoholizam i pušenje;

Tuberkuloza u našim krajevima i dalje predstavlja tešku, a nekada i smrtonosnu bolest. Adekvatna borba protiv nje zahteva što ranije otkrivanje i pravilno lečenje. Ovaj cilj se ne može postići bez značajnog poboljšanja zdravstvene zaštite kao i socijalnih i ekonomskih uslova života stanovništva.

LITERATURA

1. Pavlović S, Kuruc V, Kosjerina Z, Vukelić A, Radaković Đ, Kašiković-Lečić S. Tuberkuloza u praksi-savremena dijagnostika, terapija i preventiva; Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica; Novi Sad, 1997.

2. Popovac D. Tuberkuloza pluća, Bolesti pluća, Medicinska knjiga Beograd, 1994; 238-43.
3. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis, Harrison's plus, Harrison's CD-ROM, 14th Edition, 1995; chapter 171.
4. The Merck Manual: Tuberculosis, The Merck Manual-Home Edition, Section 17, Chapter 181; (www.merck.com).
5. WHO: Tuberculosis, Fact Sheet N°104; Revised April 2000; www.who.org.
6. Global tuberculosis control 1998. – Summary, WHO, 1998.; www.who.org
7. Global tuberculosis control 1999.– Summary, WHO, 1999.; www.who.org.
8. Global tuberculosis control 2000. – Summary, WHO, 2000.; www.who.org.
9. DOTS, Use DOTS more widely, WHO, updated March 2000.; www.who.org.
10. WHO: DOTS-Plus, updated 20 November 2000.; www.who.org.
11. WHO: Asia is "epicenter" of world's tuberculosis emergency, Press Release WHO/87; 23 November 1998; www.who.org.
12. WHO report: Sharp Rise in Tuberculosis Strikes Eastern Europe, WHO Regional office for Europe; Copenhagen, 2000.; <http://www.who.dk/cpa/cpa01.htm>
13. WHO: WHO Report on the Tuberculosis Epidemic 1996, Executive Summary, 1997; www.who.org.
14. Dye C. Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination, Int J Tuberc Lung Dis 2000 Dec;4 (12 suppl 2):S146-52.
15. Modreanu G. et others: Disability in pulmonary tuberculosis in the city of Bucharest, Pneumoftiziologia, 1997, Jul-Sep.; 46 (3):179-85.
16. WHO: Estimated TB incidence rates-1997, Worlds Maps, Annex 4, WHO Report 2000, 2000, 167.
17. WHO: Comparasion of cases notified and registered for treatment in 1997, Annex 5, WHO Report 2000, 2000, 173.
18. Drobniewski FA, Verlander NQ. Tuberculosis and the role of war in the modern era, Int J Tuberc Lung Dis 2000;4 (12): 1120-25.
19. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. Impact of DOTS on the epidemiology of tuberculosis in Beijing, Int J Tuberc Lung Dis 2000;4 (10): 904-910.
20. Yach D. Partnering for better lung health: improving tobacco and tuberculosis control, Int J Tuberc Lung Dis 2000;4 (8): 693-97.



UZROČNICI PARAPNEUMONIČNOG EMPIJEMA PLEURE I TERAPIJSKE IMPLIKACIJE

PARAPNEUMONIC THORACIC EMPYEMA: INDUCING AGENTS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Aleksandar Milovančev, Milorad Bijelović, Branko Miličević, Dejan Sakač

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Kao česte komplikacije bakterijske pneumonije javljaju se parapneumonični izlivi. Zavisno od kliničkog statusa, vremena započinjanja antibiotske terapije i virulencije uzročnika, kod 5-50% pacijenata razvija se izliv u pleuralnom prostoru. Terapija empijema pleure zahteva evakuaciju gnoja, reekspanziju pluća i upotrebu odgovarajućih antibiotika. Uzimanje uzoraka za mikrobiološke analize je rutinska radnja, ali do dobijanja mikrobiološke kulture i antibiograma prođe do 5 dana. Zbog toga je istraživanje mikrobiološkog profila pacijenata u regionu koji pokriva određena zdravstvena ustanova neophodno za formiranje preporuka za empirijsku antibiotsku terapiju. U ispitivanoj seriji od 162 pacijenta obolelih od parapneumoničnog empijema pleure, retrospektivno su analizirani podaci o dužini prehospitalnog lečenja, bakteriološkom nalazu inicijalno uzetih materijala sa antibiogramom, kliničkom toku i ishodu bolesti. Kombinacija Amoksicilina i inhibitora B - laktamaza klavulanske kiseline) sa Amikacinom ili Ciprofloksacinom uz Metronidazol, predstavlja, u našoj populaciji, najefikasniju empirijsku terapiju. Kod pacijenata alergičnih na penicilinske preparate, kombinacija Klindamicina sa Amikacinom ili Ciprofloksacinom predstavlja odgovarajuću alternativu. Neophodne mere za kontrolu i lečenje pleuralne infekcije su hirurška drenaža i reekspanzija pluća.

Ključne reči: empijem pleure, terapija

SUMMARY

A parapneumonic effusion commonly develops as a complication of bacterial pneumonia. Depending on the clinical status, the moment of antibiotic therapy initiation and virulence of the agents, 5-50% of the patients develop an effusion in the pleural space. The treatment of thoracic empyema includes the pus content evacuation, reexpansion of the lungs and adequate antibiotic administration. The sampling for the culture microbioassay is routinely performed, but the result is obtained in up to five days. It is therefore necessary to study the microbiological profile of the examined series of patients in order to define recommendations for empirical antibiotic treatment. In our series of 162 patients with parapneumonic thoracic empyema we retrospectively analysed the information on the prehospital treatment duration, initial microbioassay findings, clinical course and outcome of the disease. It has been revealed that in our series the most efficient empirical antibiotic regimen included amoxicillin and B-lactamase inhibitor in combination with amikacin or ciprofloxacin, accompanied with metronidazole. In patients allergic to penicillin medicaments, a combination of clindamycin and amikacin or ciprofloxacin is an adequate alternative. Surgical drainage and reexpansion of the lungs are obligatory measures to control and treat infections of the pleura.

Key words: thoracic empyema, therapy

Pneumon, 2001; 39 (1-4):53-58

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

UVOD

Kao česte komplikacije bakterijske pneumonije javljaju se parapneumonični izlivi. Zavisno od težine postojeće pneumonije, vremena započinjanja antibiotske terapije i virulencije uzročnika, kod 5-50% pacijenata razvija se izliv u pleuralnom prostoru (1). Odluka da se drenira pleuralni prostor zavisi od brojnih kliničkih, laboratorijskih i radioloških faktora. Odložena drenaža dovodi do lokuliranja, produžene hospitalizacije i povećanog mortaliteta.

Zbog vrlo velike varijabilnosti u prirodnom toku bolesti i dijagnostičkom postupku, neophodno je odrediti da li je tok bolesti komplikovan ili nekomplikovan.

Nekomplikovani parapneumonični izliv se resorbuje ukoliko je pravovremeno započeta odgovarajuća antibiotska terapija. U 15% slučajeva bolest se komplikuje i razvija se empijem pleure (2). Empijem pleure prolazi kroz eksudativnu, fibrinopurulentnu i fazu organizacije. Radi lakšeg izbora odgovarajuće terapije za svakog pacijenta ponaosob, potrebno je odrediti fazu razvoja bolesti. Terapija varira od evakuacije izliva torakocentezom do agresivnih hirurških procedura kod multilokulirane hronične bolesti (3).

Brojni su uzročnici empijema pleure: Gram-pozitivne i negativne aerobne bakterije, anaerobne bakterije i gljivice. Upotreba antibiotika je neophodna u svim fazama razvoja empijema pleure i znatno je promenila terapijske mogućnosti i ishod lečenja. Uz antibiotsku terapiju rizik izvođenja hirurških procedura je nizak, što omogućava potpuno izlečenje većine pacijenata. Da bi bila svrsishodna, antibiotska terapija treba da je strogo specifična. Uzimanje uzoraka za mikrobiološki pregled i izrada antibiograma jedini je ispravan način određivanja antibiotske terapije. Nažalost, tehnološke mogućnosti za izradu antibiograma su u velikoj meri ograničene potrebnim vremenom i uslovima u ustanovi u kojoj se pacijent leči. U našim kliničkim uslovima potrebno je 2-3 dana za izradu mikrobiološke kulture. Pacijenti oboleli od empijema pleure primaju se u hiruršku ustanovu vikendom i praznicima, što dodatno produžava vreme potrebno za određivanje ciljane antibiotske terapije. Bolesnici sa pridruženim bolestima i stariji od 65 godina su pod visokim rizikom od letalnog ishoda (4). Zbog toga je izbor empirijske antibiotske terapije do dobijanja nalaza mikrobiološke kulture jedna od osnovnih mera za poboljšanje rezultata lečenja i prognoze empijema pleure.

CILJ RADA

Cilj rada je da se odrede najčešći uzročnici parapneumoničnog empijema pleure u našim uslovima, kao i njihov uticaj na tok i ishod bolesti i da se da preporuka za empirijsku antibiotsku terapiju kao deo integralnog lečenja empijema pleure.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su podaci o pacijentima lečenim od parapneumoničnog empijema pleure na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u periodu 01.01.1997–30.09.2000. godine. U periodu od 45 meseci, u našoj Klinici lečeno je 162 bolesnika sa kliničkim, laboratorijskim i radiološkim nalazima odgovarajućim za parapneumonični empijem pleure. Iz studije su isključeni pacijenti sa dokazanim karcinomom bronha, drugim diseminovanim malignim oboljenjem, tuberkulozom pluća, postraumatskom i postoperativnom etiologijom.

Analizirani su podaci o dužini lečenja pre prijema na Kliniku za grudnu hirurgiju, bakteriološkom nalazu inicijalno uzetih materijala (punktata pleure i brisa drenova), osetljivosti uzročnika na antibiotike, dužini lečenja i ishodu bolesti zavisno od uzročnika.

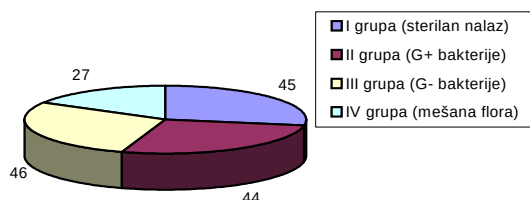
Pacijenti su podeljeni u 4 grupe ispitanika prema nalazima kulture inicijalno uzetih materijala. Prvu grupu ispitanika čine pacijenti kod kojih je mikrobiološka kultura ostala sterilna. U drugu grupu ispitanika svrstani su pacijenti kod kojih su izolovane Gram-pozitivne bakterije, u trećoj grupi izolovane su Gram-negativne bakterije, dok četvrtu grupu čine pacijenti kod kojih je kultivacijom dobijena mešana Gram-pozitivna i negativna kultura i/ili anaerobne bakterije i gljivice.

Podaci su obrađeni primenom relevantnih statističkih metoda za parametrijska i neparametrijska izračunavanja, uz upotrebu komercijalnog softvera. Za adekvatan nivo poverenja smatrana je vrednost od $p < 0,05$.

Na osnovu analize bakterioloških nalaza dat je predlog za empirijsku antibiotsku terapiju do dobijanja nalaza antibiograma.

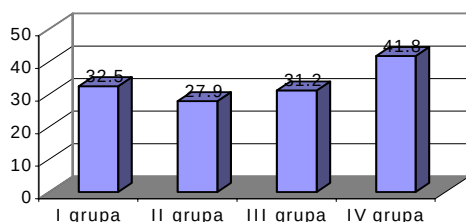
REZULTATI

U periodu 01.01.1997-30.09.2000. na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici lečeno je 162 pacijenta sa dijagnozom parapneumoničnog empijema pleure. U I grupi kod 45 pacijenata mikrobiološki nalaz inicijalno uzetih materijala bio je negativan. U II grupi od 44 pacijenta izolovane su Gram-pozitivne bakterije, u III grupi od 46 pacijenata Gram-negativne bakterije, dok se u IV grupi od 27 pacijenata sreće polimikrobna flora. Struktura pacijenata po grupama u ukupnom broju lečenih prikazana je na grafikonu 1.



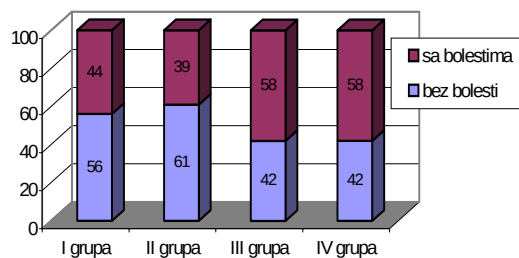
Grafikon 1. Struktura pacijenata po grupama

Prosečna dužina lečenja pre prijema na Kliniku za grudnu hirurgiju iznosila je 32,2 dana (SD=21,17), od čega su antibiotici aplikovani tokom 22,1 dana (SD=14,12). U I grupi prethodno lečenje iznosilo je 32,9 dana (SD=19,89), u II grupi 27,9 (SD=17,38), u III grupi 31,2 (SD=21,55) i u IV grupi 41,8 (SD=28,07) dana. T-testom je dokazano da nema statistički značajne razlike između grupa ($p>0,05$) u dužini prethodnog lečenja (grafikon 2).



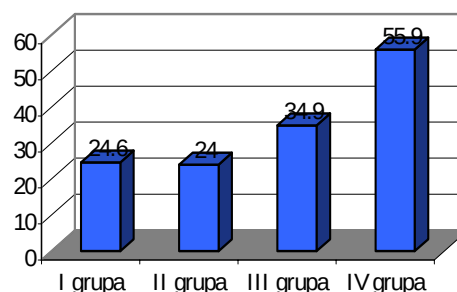
Grafikon 2. Dužina lečenja pre prijema na Kliniku za grudnu hirurgiju

Zastupljenost teških pridruženih bolesti kod pacijenata u svakoj grupi je prikazana na grafikonu 3. χ^2 testom je dokazano da nema statistički značajne razlike među grupama ($p>0,05$).



Grafikon 3. Zastupljenost pacijenata sa pridruženim bolestima

Dužina drenaže grudnog koša (ne računajući letalne ishode) iznosila je prosečno 31,1 dan (SD=22,4). Podaci o prosečnoj dužini drenaže po grupama prikazani su na grafikonu 4. Za prve tri grupe ispitanika nema statistički značajne razlike u dužini drenaže ($p>0,05$) u odnosu na sve lečene pacijente, dok za IV grupu ispitanika postoji statistički značajna razlika u dužini drenaže ($p<0,05$) u odnosu na ukupan broj pacijenata u prve tri grupe. To ukazuje na činjenicu da je nalaz polimikrobne kontaminacije u pleuri nezavisna varijabla koja dovodi do produženja lečenja.



Grafikon 4. Dužina drenaže grudnog koša

Ukupni mortalitet serije iznosio je 11,1%. U I grupi nije bilo smrtnih ishoda, u II grupi je bilo 2 slučaja (5,3%), u III grupi 12 slučajeva (20%), a u IV grupi 4 slučaja (21%). Statistički značajna razlika postoji u distribuciji smrtnosti među grupama ($p<0,05$). Zanimljiv je podatak da je kod 10 pacijenata izolovana *Escherichia coli*, od čega je 5 imalo letalan ishod (50%). Broj bakterioloških izolata po pacijentu i smrtnost po grupama prikazana je u tabeli 1.

Tabela 1. Broj bakterioloških izolata po pacijentu i smrtnost po grupama pacijenata

Grupa	Broj izolata po pacijentu	Smrtnost u grupama (%)
I grupa	0	0
II grupa	1,04	5,3
III grupa	1,30	20
IV grupa	3,33	21

Zastupljenost Gram-pozitivnih uzročnika (ukupan broj izolata) i osetljivost na antibiotike prikazani su u tabeli 2. U našoj seriji najčešće su izolovani *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* i *Streptococcus*

pneumoniae. Najviši procenat osetljivosti Gram-pozitivnih uzročnika među ispitivanim antibioticima pokazali su Amoksicilin sa klavulanskom kiselinom i Klindamicin.

Tabela 2. Senzitivnost Gram-pozitivnih izolata (u %) na najčešće korišćene antibiotike u našoj sredini i ukupan broj izolata kod pacijenata u seriji

	Penicilin	Amoksiklav	Eritromicin	Vankomicin	Linkomicin/ Klindamicin	Ceftriakson	Ofloksacin	Gentamicin	broj izolata (Σn)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	35	¹	100	60	30	35	20	20
<i>Streptococcus pyogenes</i>	100	100	76	82	93	71	53	47	1
<i>Enterococcus</i>	29	100	36	¹	¹	57	29	29	14
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	78	100	78	¹	100	55	44	44	9
<i>Streptococcus Viridans</i>	62	100	62	¹	100	62	25	25	8
<i>Streptococcus b Haemolyticus</i> grupa B	66	100	100	¹	100	66	66	33	3
<i>Streptococcus b Haemolyticus</i> grupa F	66	100	100	¹	100	66	66	66	3

¹ Antibiotogram nije rađen (po internom protokolu za izradu antibiograma nije predviđeno ispitivanje na dati antibiotik)

Zastupljenost Gram-negativnih uzročnika (ukupan broj izolata) i osetljivost na antibiotike prikazani su u tabeli 3. Najčešći izolati su *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas species*,

Enterobacter i *Klebsiella pneumoniae*. Među ispitivanim antibioticima, najvišu stopu osetljivosti Gram-negativnih uzročnika pokazali su ceftazidim, amikacin i ciprofloksacin.

Tabela 3. Senzitivnost Gram-negativnih izolata (%) na najčešće korišćene antibiotike u našoj sredini

	Ceftriakson	Cefoperazon	Ceftazidim	Ciprofloksacin	Amikacin	Gentamicin	Imipenem	Amoksiklav	broj izolata
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33	47	89	61	69	30	¹	¹	36
<i>Pseudomonas species</i>	76	76	81	76	81	43	¹	¹	21
<i>Enterobacter</i>	66	60	87	80	80	26	¹	¹	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	92	92	91	92	100	92	¹	75	12
<i>Escherichia coli</i>	100	80	90	80	100	60	¹	80	10
<i>Acinetobacter</i>	¹	¹	33	33	¹	¹	100	¹	6
<i>Citrobacter species</i>	100	100	100	100	100	75	¹	¹	4
<i>Morganella morganii</i>	100	100	¹	100	100	66	¹	¹	3
<i>Providencia rettgeri</i>	100	100	¹	100	66	33	¹	33	3
<i>Haemophyllus influenzae</i>	100	100	¹	100	100	50	¹	100	2

¹ Antibiotogram nije rađen (po internom protokolu za izradu antibiograma nije predviđeno ispitivanje na dati antibiotik)

DISKUSIJA

Širenje infekcije iz plućnog parenhima u pleuralni prostor može biti pritajeni klinički događaj, ali izaziva teške promene u morbiditetu i mortalitetu obolelih od pneumonije. Inflamatorni odgovor i konsolidacija tokom pneumonije često rezultiraju nakupljanjem izliva u pleuri, tzv. parapneumonični izliv. Kada se on kontaminira bakterijama, nastaje empijem pleure. Prepoznavanje razvoja empijema često je otežano zbog maskiranja kliničke slike upotrebom antibiotika tokom lečenja pneumonije (5).

Svi pacijenti kod kojih je postavljena sumnja na pneumoniju moraju se klinički i radiološki ispitati na prisustvo izliva. Neophodna je hitna dijagnostička torakocenteza čim se primeti razvoj izliva (6). Nalaz izliva sa biohemijskim karakteristikama empijema u razvoju, bakterijskim porastom ili prisustvo gnoja u pleuri nameću obaveznu drenažu grudnog koša. I pored savremene terapije mortalitet zbog parapneumoničnog empijema pleure je visok i premašuje 20%. Kod osoba starijih od 65 godina mortalitet dostiže stopu od 42% (4). Empijem pleure se ne može izlečiti antibioticima i ovde naročito dolazi do izražaja hirurški aksiom "Ubi pus, ibi evacuo". Terapija empijema pleure zahteva evakuaciju gnoja, reekspanziju pluća i upotrebu odgovarajućih antibiotika. U slučaju lokulacije gnoja, terapijske opcije su uzastopne redrenaže, upotreba fibrinolitika, videotorakoskopsko odvajanje pleuralnog prostora i rana dekortikacija pluća. U fazi organizacije, terapija izbora je dekortikacija pluća, a terapijske alternative su transpozicija skeletnih mišića, torakoplastika i fenestracija grudnog koša.

Bakteriološki nalaz kod empijema pleure zavisi od etiologije pneumonije (vanbolnička ili bolnička), populacije u kojoj se istražuje (uzrast pacijenta, socioekonomski status) i prisustva imunosupresije. Kod dece obolele od parapneumoničnog empijema pleure najčešće se nalazi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Klebsiella* (7). Kod HIV pozitivnih lica nalaze se dominantno Gram-negativni bacili i *Staphylococcus aureus* (8). Kod odraslih, prethodno zdravih osoba, nalaze se podjednako Gram-pozitivne i negativne, kao i anaerobne bakterije (9).

Davanje odgovarajućih antibiotika, uz neophodne hirurške mere za uklanjanje gnoja, sprečava sistemsku propagaciju infekcije, lokalno širenje na okolna tkiva i omogućava sanaciju infekcije. Uzimanje uzoraka za mikrobiološke

analize je rutinska radnja, ali do dobijanja nalaza kulture i antibiograma prođe i do 5 dana. Zbog toga je istraživanje mikrobiološkog profila pacijenata u regionu koji pokriva određena zdravstvena ustanova neophodno za formiranje preporuka za empirijsku antibiotsku terapiju.

U našoj seriji od 162 pacijenta sa parapneumoničnim empijemom pleure, 45 slučajeva imalo je negativan nalaz. Ti podaci su uporedivi sa nalazima drugih autora (5,9) i potiču prvenstveno od prethodne aplikacije antibiotika, pre prijema u hiruršku ustanovu, ali i tehničkih grešaka u uzimanju materijala, čuvanju, zasejavanju na podloge i inkubaciji. Može se pretpostaviti da su pacijenti sa negativnim nalazom prethodno lečeni adekvatno i da su uzročnici parapneumoničnog empijema pleure bakterije osetljive na uobičajene antibiotike, u prvom redu na penicilinske preparate. Gram-pozitivne bakterije, među kojima su najčešće *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* nađene su kod 44 pacijenta, Gram-negativne kod 46, dok je kod 27 pacijenata dobijen nalaz polimikrobne infekcije Gram-pozitivnim, Gram-negativnim, anaerobnim bakterijama i gljivicama, sa prosečno 3,3 mikroorganizma po kulturi. U odnosu na rezultate drugih autora imali smo malo anaerobnih izolata (5). Razlog je neadekvatno uzorkovanje, čuvanje i izdvajanje uzročnika, pre nego mogućnost da ih u našoj populaciji nema. Uzorke ne čuvamo i ne transportujemo u striktno anaerobnim uslovima i to je mogući razlog malog broja pozitivnih anaerobnih izolata, što nikako ne bi smeo da bude razlog da rutinski ne pokrivamo i anaerobni spektar u empirijskoj antibiotskoj terapiji. Kada razmatramo terapiju za najčešće anaerobne patogene, nalazimo da je kombinacija Amoksisilina i klavulanske kiseline sa Metronidazolom terapija izbora, a kao alternativa kod pacijenata alergičnih na navedene lekove preporučuje se Klindamicin.

Gram-pozitivna flora se tradicionalno empirijski pokriva prirodnim penicilinima. Stopa neuspeha, koja se kreće do 67% za Gram-pozitivnu floru dovodi u pitanje svrsishodnost upotrebe prirodnog penicilina. Kombinacija Klindamicina sa Gentamicinom je znatno efikasnija terapija u populaciji gde dominira *Staphylococcus* i anaerobne bakterije (10). U našoj seriji najčešći Gram-pozitivan mikroorganizam je *Staphylococcus* rezistentan na penicilin, a dva izolata *Streptococcus pneumoniae* takođe su rezistentni na penicilin. Zbog toga smatramo da je kombinacija polusintetskih penicilina i inhibitora beta laktamaza (Amoksisilin sa klavulanskom kiselinom) optimalna terapija. U slučaju alergije na

penicilinske preparate, odgovarajuća alternativa je Klindamicin. Takođe, dolazi u obzir upotreba makrolida, ali sa njima nemamo dovoljno iskustva u lečenju teških infekcija. Cefalosporini prve i druge generacije mogu se razmatrati, dok cefalosporini III generacije imaju nezadovoljavajuće dejstvo na Gram-pozitivne patogene.

Gram-negativna flora je sve češći nalaz kod parapneumoničnog empijema pleure. U našoj seriji nalazimo ih u većem broju u odnosu na Gram-pozitivne bakterije, a prognoza ovih empijema je statistički značajno lošija. Stopa mortaliteta od 20% je zabrinjavajuća. Podatak da je od 10 pacijenata kod kojih smo izolovali *Escherichiu coli* 5 imalo letalan ishod, ukazuje na potrebu za vrlo energičnim lečenjem sa dva, pa čak i tri odgovarajuća antibiotika. Takođe, mortalitet pacijenata sa polimikrobnom infekcijom blizak je napred navedenom (21%), što ukazuje na doprinos Gram-negativnih bakterija ovakvom ishodu. Gram-negativne bakterije zbog prisustva endotoksina brzo dovode do nastanka septičnog šoka, a terapija septičnog šoka u Gram-negativnoj sepsi antagonistima interleukinskih receptora i anti-tumor necrosis faktorima nije dala očekivane rezultate. U našoj seriji dominiraju *Pseudomonas aeruginosa* i *Pseudomonas species*. Izrazita je rezistencija ovih bakterija na antibiotike (11). Najbolje rezultate pokazao je Ceftazidim, ali njegova visoka cena onemogućava standardnu upotrebu. Zadovoljavajući rezultati postignuti su Amikacinom, Ciprofloksacinom, Ceftriaksonom i Cefoperazonom. U empirijskoj terapiji Amikacin i alternativno Ciprofloksacin predstavljaju naš prvi izbor. Gentamicin sa svega 30% dejstva na *Pseudomonas* i 60% na *Escherichiu coli* u našem materijalu, nikako ne može biti odgovarajući antibiotik za Gram-negativni spektar.

Konačno, gljivice smo izolovali u 5 slučajeva, i to kvasnice. Svi pacijenti sa ovim nalazom su imunosuprimirane osobe na produženoj antibiotskoj terapiji i sa polimikrobnom kontaminacijom u pleuri. Dva pacijenta su imala letalan ishod, dok je kod preostalih nalaz negativizovan upotrebom Ketokonazola. Smatramo da upotreba sistemskih antimikotika nije indikovana u empirijskoj terapiji parapneumoničnog empijema pleure, pre svega zbog njihove toksičnosti, ali i male mogućnosti primarne infekcije.

ZAKLJUČAK

Svi pacijenti sa kliničkom slikom i radiološkim nalazom pneumonije moraju biti pažljivo ispitivani na prisustvo izliva u pleuri. U slučaju nastanka parapneumoničnog izliva, promptna torakocenteza i evakuacija izliva uz odgovarajuće antibiotike predstavlja najbolju prevenciju nastanka empijema pleure sa posledičnim morbiditetom i mortalitetom. Kombinacija Amoksicilina i klavulanske kiseline sa Amikacinom (ili Ciprofloksacinom) i Metronidazolom predstavlja u našim uslovima najbolju empirijsku terapiju do dobijanja nalaza bakteriološke kulture i antibiograma. U slučaju alergije na peniciline i sumnje na stafilokoknu ili anaerobnu etiologiju kombinacija Klindamicina i Amikacina predstavlja odgovarajući izbor.

LITERATURA

1. Heffner JE. Diagnosis and management of thoracic empyemas. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2(3):198-205.
2. 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.
3. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997;10(5):1150-6.
4. Milovančev A, Bijelović M, Đurić D, Koledin M, Miličević B. Parapneumonični empijem pleure i pridružene bolesti; *Pneumon* 2000;38(3-4):145-50.
5. Robinson L, Moulton A, Fleming W, Alonso A, Galbraith T. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Thorac Surg* 1994;57:803-14.
6. Deegan P, Macfarlane J. Intrapleural streptokinase: the answer to community acquired pleural infection? *Thorax* 1997;52:403.
7. Sarihan H, Cay A, Aynaci M, Akyazici R, Baki A. Empyema in children. *J Cardiovasc Surg* 1998;39(1):113-6.
8. Hernandez J, Alfageme M, Munoz J, Campos R, Pena G, Villagomez R. Thoracic empyema in HIV infected patients: microbiology, management and outcome. *Chest* 1998;113(3):732-8.
9. Ali I, Unrah H. Management of empyema thoracis. *Ann Thorac Surg* 1990;50:355-9.
10. Mandal A, Thadepalli H, Mandal A, Chettipally U. Outcome of primary empyema thoracis: therapeutic and microbiological aspects. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1782-6.
11. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Review of medical microbiology; Chapter 18: *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Aeromonas* & *Plesiomonas* 1987;233-46, Appleton & Lange.



INFLUENCA TIP A KOD PACIJENATA LEČENIH NA ODELJENJU INTENZIVNE TERAPIJE

INFLUENZA PATIENTS TREATED AT THE INTENSIVE CARE UNIT

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

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Tokom zime 1999-2000. godine je po izveštaju Svetske zdravstvene organizacije, a i u okvirima naše zemlje, dominirao gripozni sindrom izazvan virusom Influenca A. Cilj našeg rada je bio da se utvrdi broj pacijenata obolelih od gripa, kao i uticaj te infekcije na dalji tok lečenja. Ispitivanjem smo obuhvatili sve pacijente lečene na Odeljenju intenzivne terapije od decembra 1999. godine, kada su se pojavili prvi slučajevi obolelih od gripa, pa do kraja februara 2000. godine. Prisustvo bolesti je dokazano serološkom metodom. Praćeni su parametri gasne analize pri prijemu, klinička slika koja bi ukazivala na prisustvo infekcije, kompletna krvna slika, sedimentacija, radiogram grudnog koša i obdukcioni nalaz, ukoliko je došlo do smrtnog ishoda i obdukcije. Od ukupno 133 bolesnika lečenih na Odeljenju u tom periodu, 90 je imalo neki od znakova infekcije. Od toga je simptome gripa imalo 40 bolesnika (44,44%). Svi bolesnici su u najvećem procentu u krvnoj slici imali leukocitozu, ubrzanu sedimentaciju, vrlo tešku i tešku hipoksemiju i hiperkapniju, kao i poremećaj acidobazne ravnoteže iste težine. Iz sputuma su izolovane Gram negativne bakterije i kvasnice. Od ukupnog broja obolelih od gripa je umrlo 52,2%, odnosno svaki drugi bolesnik. Svi umrli pacijenti su bili starije životne dobi, imali su hroničnu opstruktivnu bolest pluća i hronična srčana oboljenja, a umrli su u najvećem procentu u prvoj nedelji hospitalizacije.

Ključne reči: Influenca A, grip, pridružene bolesti

SUMMARY

As it has been reported by the World Health Organization, the winter of 1999 - 2000 was worldwide dominated by flu syndrome induced by the type A strain of influenza virus. This was quite true for our country as well. This study is therefore aimed at determining the number of flu patients and the impact of the disease on the further treatment course. The investigation included all the patients treated at the Intensive Care Unit of the Institute since the first flu symptoms appeared at the end of December 1999, to the end of February 2000. The following parameters were examined: blood gas findings on admission, clinical symptoms of an infection, total blood cell count, sedimentation rate, chest X-ray finding and autopsy finding in case of a lethal outcome. Of the total of 133 patients treated at the IC Unit in the analysed period, 90 patients were presented by some infection symptoms, 40 of them (44.44%) by flu symptoms. The major symptoms present in all patients were leukocytosis, an increased sedimentation rate, excessive or severe hypoxemia and hypercapnia and the acid-base imbalance similar in intensity. Gram negative bacteria and yeast were isolated from the sputum. Of the total number of the patients with infection, 52.2% died of flu, that is every second patient. All the deceased were older aged patients with a chronic obstructive pulmonary diseases and a cornice cardiac disorder who mostly died in the first week after admission.

Key words: influenza A, flu, concomitant disease

Pneumon, 2001; 39 (1-4):59-63

Mr sci. med. dr Dušica Stanojev-Jovanović, Odeljenje astmi i ARI, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Krajem novembra, sa prvim hladnijim danima, povećava se broj obolelih od respiratornih infekcija, a pretpostavlja se da je njihov uzročnik Influenca A. Prema izveštajima Svetske zdravstvene organizacije tokom zime 1999-2000. godine dominirao je gripozni sindrom izazvan istim uzročnikom.

Virus influence tipa A izaziva najčešću bolest savremenog sveta zbog veoma promenljivog antigenskog sastava, pa lako nastaju novi podtipovi, a prisutan je kod nekih životinja i ptica. Njihovim rekombinovanjem sa humanim virusima dolazi do pojave novih podtipova virusa. Zahvaljujući tome, svakih 10-15 godina, kada nastane novi podtip virusa, prema kome ne postoji imunitet u populaciji, dolazi do pandemije ovog oboljenja, kao što je bila npr. 1918. godine španska groznica (umrlo je oko 20 miliona ljudi), 1975. godine to je bio azijski grip, 1968. izazvan podtipom Hong Kong, a 1977. uzročnik je bio ruski influenza virus (1).

Virus Influence A pripada porodici *Orthomyxoviridae* i loptastog je oblika. Na osnovu površinskog hemaglutininskog i neuroaminidaznog antigena deli se na podtipove. Sojevi se označavaju prema mestu porekla, godini izolacije i podtipu. Osetljivi su na organske rastvarače, UV zrake, a infektivnost gube za nekoliko minuta zagrevanjem na 50°C. Hladnoća ne uništava njihovu infektivnost, jer se na 0°C zadržavaju više nedelja.

Karakteristike epidemija gripa su da izbijaju naglo, vrhunac dostižu nakon 2 do 3 nedelje, traju oko 2 do 3 meseca i isto tako naglo prestaju, a javljaju se uglavnom tokom zimskih meseci (2).

MATERIJAL I METODE

Istraživanjem smo obuhvatili sve pacijente lečene na Odeljenju intenzivne terapije od decembra 1999. godine, kada su se javili prvi slučajevi obolelih od gripa, pa do kraja februara 2000. godine. U pomenutom periodu na Odeljenju je boravilo 133 pacijenta. U decembru je primljeno 25 bolesnika, a otpušten je 41 bolesnik, u januaru 46 i isto toliko je otpušteno, a u februaru je primljeno 26 pacijenata, a 31 je otpušten. S obzirom na to da je kapacitet Odeljenja 22 bolesnika i da je u tom periodu umrlo 29 bolesnika, od toga 14 (67%) tokom prvih dana boravka. Praćeni su parametri gasne analize pri prijemu, titar antitela na virus Influence A, klinička slika koja bi ukazivala na prisustvo gripa, febrilnost, KKS, sedimentacija, radiogram grudnog koša, a ukoliko je došlo do smrtnog ishoda i obdukcije, i obdukcioni nalaz.

REZULTATI I DISKUSIJA

Izdvojeno je ukupno 90 bolesnika kod kojih je bio povišen titar antitela na Influenca A, što čini 67,7% ukupno lečenih u tom periodu, odnosno 57 muškaraca (63,3%) i 33 žene (36,7%). Od ukupnog broja lečenih simptome gripa imalo je 40 pacijenata (30,1%), ili 22 muškarca (55%) i 18 žena (45%). Osim pet pacijenata (12,5%), koji su ovo oboljenje dobili tokom boravka u Institutu, svi ostali (87,5%) su simptome gripa osetili nekoliko dana ranije ili neposredno pred prijem. Od ukupnog broja bolesnika sa vidljivim znacima respiratorne infekcije svaki drugi bolesnik je imao simptome gripa (44,44%). Pacijenti su bili prosečne starosti 59 do 65, odnosno od 19 do 85

Tabela 1. Broj obolelih i umrlih pacijenata sa distribucijom po polu

	BROJ	%	DISTRIBUCIJA PO POLU	%	BROJ UMRLIH	%	POL	%
Bolesnici sa znacima infekcije	90	67,67	M 57	63,33	29	21,8	M 16	55,17
			Ž 33	36,66			Ž 13	44,83
Bolesnici sa gripom	40	30,07	M 22	55	21	15,79	M 9	42,86
			Ž 18	45			Ž 12	57,14

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se utvrdi broj pacijenata hospitalizovanih na Odeljenju intenzivne terapije u zimskom periodu 99/2000. Godine koji su oboleli od gripa, kao i uticaj ove infekcije na dalji tok lečenja.

godina.

Prvi oboleli na Odeljenju bio je astmatičar srednjih godina, hospitalizovan 16. XII, sa simptomima gripa od početka decembra. Prvi bolesnik, koji je zbog toga umro 24. XII bio je dugogodišnji opstruktivni bolesnik.

Izvor infekcije je obolela osoba, čiji se nazofaringealni sekret prenosi kapljičnim putem, a ulazna vrata su gornji respiratorni putevi. Širi se *per continuitatem*, a može da dovede i do primarne virusne pneumonije (intersticijalne pneumonije ili bronhopneumonije sa karakterističnim krvavim ispljuvkom) (1). Oštećenje epitela dovodi do sekundarne bakterijske infekcije i akutnog bronhiolitisa, najčešće izazvanog *Staphylococcus aureusom*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* (3).

temperature, grebanja u grlu, suvog nadražajnog kašlja nezavisno od stepena opstrukcije kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, isključivo zbog oštećenja respiratornog epitela. Sve ove tegobe bile su prisutne kod obolelih (4). Ukoliko ne dođe do komplikacija, pacijent ozdravi za 5 do 7 dana. Među našim pacijentima povišenu temperaturu imalo je 19 bolesnika (47,5%). U kompletnoj krvnoj slici leukocitoza je bila prisutna kod 25 bolesnika (62,5%), normalan broj leukocita kod 12 bolesnika

Tabela 2. Datumi smrti pacijenata obolelih od gripa

broj bolesnika	DATUMI SMRTI																	
	DECEMBAR				JANUAR										FEBRUAR			MART
	24	25	26	31	3	7	8	10	11	12	13	18	19	21	2	24	26	21
	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1

Tabela 3. Osnovna oboljenja kod pacijenata obolelih od gripa

osnovna oboljenja	broj bolesnika	%
akutno plućno oboljenje	1	4,76
HOPB	20	95,24
bronhopneumonija	13	65
stara tuberkuloza	4	19,05
bronhiektazije	3	14,29
kifoskolioza	1	4,76
pleuralni izliv	1	4,76
srčane bolesti	20	95,24
gastrointestinalna oboljenja	3	14,29
dijabetes melitus	3	14,29

|

Tabela 4. Parametri gasne analize

parametri	normalan	vrlo težak poremećaj	težak poremećaj	lak poremećaj
PaO ₂	2 (5%)	17 (42,5%)	14 (35%)	7 (17,5%)
PaCO ₂	15 (37,5%)	20 (50%)	1 (2,5%)	4 (10%)
pH	0	0	13 (32,5%)	18 (45%)

|

Tabela 5. Radiološka slika grudnog koša

vrsta promene	broj	%
trakastomrljaste promene lokalizovane ili difuzne	29	72,5
hiperinflacija pluća	13	32,5
uvećana srčana senka ili hilusi	10	25
pojačana bronhovaskularna šara	10	25
stare specifične promene	6	15
adhezije	3	7,5
homogena senka	2	5
saćaste forme	1	2,5
pleuralni izliv	1	2,5
bez snimka	2	5

Nakon inkubacije od 1 do 3 dana, zavisno od količine unetog virusa, dolazi do nagle pojave malaksalosti, glavobolje, bolova u zglobovima i mišićima u vidu pečenja iza grudne kosti, visoke

(30%), a leukopenija kod 3 bolesnika (7,5%). Ubrzana sedimentacija je bila kod 26 bolesnika (65%), od toga srednje ubrzana kod 19 bolesnika (47,5%), a jako ubrzana kod 7 bolesnika (17,5%).

Kod imunokompromitovanih bolesnika, dece ili starijih osoba, naročito sa hroničnim oboljenjima srca i pluća dolazi i do fatalnih virusnih pneumonija, koje se karakterišu visokom temperaturom, progrediranjem dispnoičnih tegoba, cijanozom, a na radiogramu grudnog koša javljaju se difuzno rasute sitnomrljaste infiltracije tipa akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).

Od ukupnog broja bolesnika kod kojih je verifikovana infekcija serološkim metodama, umrlo je 29 bolesnika, od toga zbog gripa 21, (9 muškaraca i 12 žena), što čini 15,79% svih lečenih bolesnika u tom periodu, 23,33% svih lečenih sa infekcijom, 72,41% svih umrlih bolesnika sa infekcijom, ili 52,5% svih obolelih od gripa, što je u stvari svaki drugi bolesnik. Prosečna starost umrlih bila je 65,86 godina, (od 41 do 79 godina). Najveći broj pacijenata, njih 14 (66,66%) umrlo je prve nedelje boravka u Institutu (pri prijemu 2 bolesnika, prvog dana 3 bolesnika, drugog dana 2 bolesnika, trećeg dana 4 bolesnika, četvrtog, šestog i sedmog dana po 1 bolesnik). U prvoj polovini druge nedelje letalno je završilo još 2 bolesnika (9,52%) osmog i desetog dana. Ostali pacijenti umrli su nakon preležanog gripa od zaostalih komplikacija u trećoj, četvrtoj i sedmoj nedelji po 1 bolesnik. U petnaestoj i dvadeset šestoj nedelji hospitalizacije umrle su dve pacijentkinje, koje su bile u terminalnoj fazi hronične opstruktivne bolesti pluća, više puta hospitalizovane, sa dekompenzovanim hroničnim plućnim srcem. One su nakon Influence A i pored intenzivnog lečenja postepeno telesno propadale.

Gledano po datumima, najveći broj umrlih se poklapa sa najvećim prilivom obolelih, tj. od 24. XII, kada je umro prvi pacijent, pa do kraja januara. Poslednji bolesnik, koji je grip imao početkom februara, umro je 21. marta.

Pet pacijenata je obdukovano i kod svih je nađen akutni traheitis, bronhitis i bronhiolitis.

Od dvadeset i jednog umrlog bolesnika, osim jednog, sa akutnim plućnim oboljenjem, svi ostali su bolovali od hronične opstruktivne bolesti pluća (95,24%). Bronhopneumoniju je imalo 13 bolesnika (65%). Stare specifične promene bile su prisutne kod 4 bolesnika (19,05%), bronhiektazije kod 3 (14,29%). Kifoskoliozu i pleuralni izliv imao je po jedan pacijent (4,76%). Hronična srčana oboljenja je imalo 20 pacijenata (95,24%). Pridružena oboljenja u vidu dijabetesa, imalo je 3 bolesnika (14,29%), gastrointestinalna oboljenja, kao hronični ulkus duodenuma, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta i holecistitis imao je po jedan bolesnik (4,76%).

Virus ima afinitet prema ćelijama respiratornog trakta, gde razlaže mukus i vezuje se za njihovu površinu. U respiratornim putevima dolazi do

povećane propustljivosti zidova krvnih sudova, edema, infiltracije polimorfonuklearnim granulocitima i dolazi do fagocitoze degenerisanih, izmenjenih ćelija. Gripozni sindrom čine nazofaringitis, traheobronhitis, bronhiolitis i pneumonija (1). Sve ovo dovelo je do pogoršanja gasne analize, koja je inače bila patoloških vrednosti kod većine bolesnika.

Parcijalni pritisak kiseonika u krvi bio je normalan kod 2 bolesnika (5%). Ostali pacijenti su bili hipoksemični i to sa vrlo teškom hipoksemijom 17 bolesnika (42,5%), teškom 14 (35%) i lakom 7 (17,5%).

Parcijalni pritisak ugljen-dioksida u krvi bio je normalan kod 15 bolesnika (37,5%). Vrlo teška hiperkapnija bila je prisutna kod 20 bolesnika (50%), laka kod 4 bolesnika (10%), a teška kod jednog (2,5%). Sve je ovo dovelo do respiratorne acidoze ili alkalozе kod 18 bolesnika (45%) i do teškog poremećaja acidobaznog statusa kod 13 (32,5%) bolesnika.

Radiološka slika grudnog koša odgovarala je hiperinflaciji pluća u 13 (32,5%) i pojačanoj bronhovaskularnoj šari u 10 (25%) bolesnika. Bronhiolitis izazvan Influencom A doveo je do trakastomrljastih promena, difuzno rasutih ili lokalizovanih kod 29 bolesnika (72,5%). Ostalo su bile stare specifične promene kod 6 (15%), adhezije kod 3 (7,5%), homogena senka kod 2 bolesnika (5%), sačaste formacije i znaci za pleuralni izliv kod po jednog pacijenta (2,5%). Pratećoj hroničnoj srčanoj bolesti odgovara slika uvećane srčane senke i voluminoznih hilusa kod 10 bolesnika (25%).

Nakon preležane influence najčešće nema posledica, ali mogu se javiti neurološki simptomi (polineuritis), što je i bilo prisutno kod jedne mlađe bolesnice, u vidu poliradikuloneuritisa encefalitičnog oblika, a potvrđeno je EMG i EEG nalazima i mišljenjem konzilijarnog neurologa. Druge posledice mogu biti miozitis, mioglobinurija i Reyov sindrom (encefalopatija i masna degeneracija jetre). Reyov sindrom može imati fatalni završetak u 40 do 50% slučajeva, a javlja se nakon davanja salicilata u toku infekcije Influencom A i češća je pojava kod dece do 18 godina života (5).

Dijagnoza bolesti je postavljena na osnovu prisustva određenih simptoma i serološkim metodama. Može se postaviti i izolovanjem virusa iz brisa grla, nosa i sputuma, ispirka ždrela. Kod naših bolesnika je bila prisutna i bakterijska infekcija i to *Pseudomonas species* kod 4 bolesnika (10%), *Enterobacter species* kod 2 bolesnika (5%) i isti broj bolesnika je imao u sputumu i *Haemophylus influenzae*, a kvasnice su iskultivisane kod jedne bolesnice (2,5%).

U današnjim uslovima terapija nekomplikovane influence je simptomatska, uz izbegavanje davanja acetilsalicilne kiseline. Antibiotici se daju u terapiji sekundarnih bakterijskih infekcija ili za njihovu prevenciju. U slučaju pojave primarne virusne pneumonije i ARDS-a prvi lek izbora su kortikosteroidi. Pri virusnoj infekciji dolazi do akutnog oštećenja epitela disajnih puteva, aktivirani T-limfociti oslobađaju citokine kao interferon Gama, koji zajedno sa Fas-APO-1 proteinom izaziva apoptozu oštećenih ćelija epitela. Kortikosteroidi su najpotentniji inhibitor IFN-gama i IFN Gama+anti Fas indukovane apoptoze, a istovremeno utiče na ekspresiju humanog inhibitora apoptoze (hIAP-1), poznatije kao cl AP2. Na taj način kortikosteroidi inhibiranjem ćelijske apoptoze smanjuju inflamatorni odgovor (6).

Hemioterapeutik Amantadin je sintetski preparat koji sprečava razmnožavanje virusa Influence A. Najefikasniji je ako se daje preventivno pre izlaganja dejstvu virusa, kada sprečava razvoj oboljenja kod 70% ljudi ili u fazi inkubacije, kada ublažava težinu kliničke slike. Rimantadin je drugi lek sa istim dejstvom, i sa retkim štetnim nuzefektima (7). Ribavirin je sintetsko jedinjenje koje se aplikuje u vidu aerosola. Dobro se podnosi, ali se smatra da deluje imunosupresivno i zbog toga se ne primenjuje.

Najefikasnije sredstvo u prevenciji oboljenja je godišnja vakcinacija protiv virusa influence tipa A (8). Pošto se radi o vakcini mrtvim virusima može se dati u stanjima imunosupresije, a preporučuje se njihova aplikacija osobama starijim od 65 godina, zdravstvenom osoblju, pacijentima sa hroničnim oboljenjima srca i pluća, dijabetes melitusom, bubrežnim bolestima, hemoglobinopatijama, imunosupresivnim pacijentima, osobama koje žive u kolektivnom smeštaju.

ZAKLJUČAK

Na osnovu seroloških metoda došli smo do zaključka da je influencu tipa A imalo 44,44% bolesnika u zimskom periodu 1999-2000. godine, i to pretežno od kraja decembra do kraja januara. Svi bolesnici su u najvećem procentu imali u krvnoj slici leukocitozu, ubranu sedimentaciju, vrlo tešku i tešku hipoksemiju i hiperkapniju, kao i poremećaj acidobazne ravnoteže iste težine. Iz sputuma su im izolovane Gram-negativne bakterije i kvasnice. Od svih obolelih od gripa 52,2% je umrlo, odnosno svaki drugi bolesnik. Svi umrli pacijenti bili su starije životne dobi, imali su hroničnu opstruktivnu bolest pluća i hronična srčana oboljenja, a umrli su u najvećem procentu tokom prve polovine prve nedelje hospitalizacije.

LITERATURA

1. PatiĆ-Jerant Vera. Medicinska virusologija; Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1995;204-20.
2. Tichtahl H, Bucmaster N, Pertnikors E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for COPD. Chest. 1997; Sep 112(3):591-6.
3. Dakhama A, Vitalis TZ, Hegele RG. Persistence of respiratory syncytial virus (RSV) infection and development of RSV-specific IgG1 response in a guinea-pig model of acute bronchiolitis. Eu-Respir-J.1997;Jan;10(1):20-6.
4. Shimitzu T, Mochizuki H, Morikawa A. Effect of influenza A virus infection on acid induced cough response in children with asthma. Eur-Respir-J.1997; Jan 10(1):71-4.
5. Levy-M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. Drug-Saf.1997;16(1):1-8.
6. Wen LP, Madani K, Fahrni JA, Duncan SR, Rosen GD. Dexamethason inhibits lung epithelial cell apoptosis induced by IFN-gamma and Fas:Am-J-Physiol. 1997;Nov;273(5 Pt 1):L 921-9.
7. Influenza i druge virusne respiratorne bolesti 66:273-5 by Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al. Harisonovi Osnovi interne medicine, Ateneum, Beograd 1998.
8. Refabert L, Mahut B, de-Blic-J et al. Acuteviral respiratory infections and asthma. Rev-Prat. 1996; Nov 1;46(17):2077-82.



REZISTENCIJA SOJEVA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* KOD BOLESNIKA SA PLUĆNOM TUBERKULOZOM

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS STRAINS RESISTANT TO ANTITUBERCULOTICS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Anka Vukelić, Tatjana Kurucin, Vesna Kuruc, Darinka Gvero, Đurđica Radaković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Retrospektivnom analizom obolelih od tuberkuloze pluća za period od 1996-2000. godine utvrdili smo učestalost rezistentnih sojeva na antituberkulotike. Od 1438 bolesnika lečenih u Institutu, iz čijih su sputuma izolovani sojevi *M. tuberculosis*, analizirali smo 87 (6,1%) bolesnika sa tuberkulozom rezistentnom na lekove. U ovoj grupi bolesnika bio je 61 muškarac i 26 žena, prosečne starosti 49 ± 14 godina. Najučestalija rezistencija nađena je na jedan lek (kod 79,3% bolesnika) i to najčešće na streptomycin i isoniazid. Primarna rezistencija na streptomycin takođe je registrovana u visokom procentu kod 31,1% bolesnika. Rezistencija na rifampicin nađena je kod malog broja bolesnika (5,7%), a rezistencija na pyrazinamid i ofloxacin nije uočena. Multipla rezistencija bila je prisutna kod 17,3% bolesnika i to je bila uglavnom stečena rezistencija. Na osnovu analize testova osetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike zaključili smo da su sojevi *M. tuberculosis* veoma osetljivi na lekove (93,9%), te rezistencija od 6,1% u našoj sredini ne predstavlja veći problem, a efikasno lečenje novootkrivenih tuberkuloznih bolesnika najbolja je preventiva za nastanak rezistentnih bacila.

Cljučne reči: *Mycobacterium tuberculosis*, rezistencija, antituberkulotik

SUMMARY

The patients affected by tuberculosis over the period 1996-2000 were submitted to a retrospective analysis to establish the frequency of resistance to antituberculotics (AT) exhibited by *Mycobacterium tuberculosis* strains. The study included 87 (6.1%) patients with tuberculosis resistant to AT, selected from 1,438 patients treated at the Institute for Pulmonary Diseases in Sremska Kamenica whose sputum sample was presented by *M. tuberculosis* finding. The examined series included 61 males and 26 females, at the mean age of 49 ± 14 yrs. The resistance to only one drug, mostly to streptomycin or isoniazid, was most commonly registered - in 79.3% of the patients. Primary resistance to streptomycin was involved in a high percentage in 31.1% of the patients. Resistance to rifampicin was registered in a small number of the patients (5.7%) and no resistance to pyrazinamide or ofloxacin. 17.3% of the patients were presented by multiple resistance, in most cases the acquired one. Based on the test findings of *M. tuberculosis* sensitivity to AT drugs, it is concluded *M. tuberculosis* strains are highly sensitive to AT drugs (93.9%), so the resistance of 6.1% registered in our examined series doesn't represent a major problem, so an efficient treatment on new TB cases is the best measure of preventing the resistant bacilli to develop.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, resistance, antituberculotics

Pneumon, 2001; 39 (1-4):65-70

Mr sci. med. dr Anka Vukelić, Zavod za kliničku mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Smatra se da će tuberkuloza i u ovom veku biti svetski zdravstveni problem. U svetu se povećava broj obolelih od tuberkuloze, te je pojava rezistentnih i multirezistentnih sojeva *M. tuberculosis* na antituberkulotike (ATL) uticala na veće aktivnosti Svetske zdravstvene organizacije u cilju uspešnijeg suzbijanja ove bolesti.

Važnost poznavanja proširenosti i vrste rezistencije *M. tuberculosis* na ATL je od velikog značaja za planiranje lečenja bolesnika u okviru Nacionalnog programa za kontrolu tuberkuloze (1).

CILJ RADA

Cilj rada je da na našem bolesničkom materijalu prikazemo učestalost rezistentnih sojeva *M. tuberculosis* izolovanih iz sputuma bolesnika sa plućnom tuberkulozom lečenih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici.

MATERIJAL I METODE

U periodu od 1996-2000. godine u Zavodu za medicinsku mikrobiologiju ovog Instituta ispitana je osetljivost sojeva *M. tuberculosis* na ATL kod 1438 bolesnika od plućne tuberkuloze. Ispitivanje osetljivosti na ATL rađeno je na UIT podlozi kombinacijom dva metoda: metod odnosa rezistencije, koji kao odnos uzima MIK ispitivanog soja i MIK istog leka na H37Rv i metod proporcije kako je opisao Canetti i sar. (2), a vodi računa o broju rezistentnih bacila prisutnih u svakom soju (primarno rezistentnog mutanta). Ispitivanje je vršeno na streptomycin(S), isoniazid (H), PAS(P), rifampicin(R), ethambutol(E), ofloxacin i trekator ili etionamid. Iz istorija bolesti proučeni su podaci o prethodnom lečenju tuberkuloze, starosti i polu bolesnika.

Pod primarnom rezistencijom se podrazumeva rezistencija na jedan ili više ATL kod bolesnika koji nikada ranije nisu primali lekove.

Pod stečenom rezistencijom se podrazumeva rezistencija na jedan ili više ATL kod bolesnika koji su lečeni najmanje mesec dana.

Polirezistencija je rezistencija na dva ili više ATL, a njen specifičan oblik je multipla rezistencija, koja je definisana kao rezistencija na isoniazid i rifampicin, sa ili bez rezistencije na drugi ATL (3).

REZULTATI

U posmatranom periodu lečeno je 1438 bolesnika iz čijih je sputuma izolovan *M. tuberculosis*.

Sojevi *M. tuberculosis* bili su osetljivi na ispitivane lekove kod 1351 (93,9%) bolesnika, a 87 (6,1%) bolesnika imalo je rezistentne sojeve na jedan ili više lekova (tabela1).

Tabela 1. Prikaz osetljivosti na ATL bolesnika sa nalazom *M. tuberculosis*

GODINA	1996 - 2000	
BOLESNICI	BROJ	%
S (senzibilno)	1351	93,9
R (rezistentno)	87	6,1
UKUPNO	1438	100

U ovoj grupi od 87 bolesnika sa rezistentnom tuberkulozom bio je 61 muškarac i 26 žena, prosečne starosti 49±14 godina.

Na jedan lek nađena je rezistencija kod 69 (79,3%) bolesnika ili 4,8% od ukupnog broja lečenih bolesnika, dok je na dva leka bilo rezistentno 13 (14,9%) bolesnika, odnosno polirezistencija je nađena kod 18 (20,7%) bolesnika ili 1,3% (tabela 2).

Tabela 2. Struktura rezistencije na ATL kod bolesnika sa nalazom *M. tuberculosis*

Sojevi <i>M. TBC</i> rezistentni na	BOLESNICI			
	broj	%	% od 1438	
1 ATL	69	79,3	4,8	polirezistencija
2 ATL	13	14,9	1,0	
3 ATL	3	2,3	0,1	
4 ATL	2	3,5	0,2	
Ukupan broj bolesnika	87	100	6,1	1,3

U tabeli 3 prikazana je struktura rezistencije na pojedine ATL. Najčešća rezistencija na S nađena je kod 35 (40,2%) bolesnika, zatim na H kod 29 (33,3%) bolesnika, dok je rezistencija na dva leka, najčešća na H i R nađena kod 10 (11,5%) bolesnika.

Tabela 3. Struktura rezistencije na pojedine antituberkulotike

REZISTENCIJA NA ATL		BOLESNICI	
		BROJ	%
1 lek	S	35	40,2
	H	29	33,3
	R	5	5,7
2 leka	H + R	10	11,5
	H + S	3	3,5
3 leka	H + R + S	2	2,3
	H + R + E	1	1,2
4 leka	H + R + E + S	2	2,3
Ukupan broj bolesnika		87	100

Tabela 4. Struktura multiple rezistencije

REZISTENCIJA NA ATL	BOLESNICI		
	BROJ	%	% OD 1387 BOLESNIKA
H + R	10	11,5	1,0
H + R + S	2	2,3	
H + R + E	1	1,2	
H + R + E + S	2	2,3	
UKUPAN BROJ BOLESNIKA	15	17,3	

Tabela 5. Distribucija bolesnika na osnovu ranijeg primanja ATL

Ranija terapija sa ATL	BOLESNICI	
	BROJ	%
DA	43	49,4
NE	44	50,6
Ukupno	87	100

Tabela 6. Prikaz primarne i stečene rezistencije

PRIMARNA REZISTENCIJA NA		BOLESNICI	
		N	%
1 lek S		27*	31,1*
	H	10	11,5
	R	4	4,5
2 leka H + R		1	1,2
	H + S	2	2,3
		44	50,6
STEČENA REZISTENCIJA NA			
1 lek S		8	9,1
	H	19*	21,8*
		1	1,2
2 leka H + R		9	10,3
	H + S	1	1,2
3 leka H + R + S		2	2,3
	H + R + E	1	1,2
4 leka H + R + S + E		2	2,3
		43	49,4

Multipla rezistencija je prisutna kod 15 (17,3%) bolesnika ili 1,0% od ukupnog broja lečenih bolesnika (tabela 4).

Primarna rezistencija nađena je kod 44 (50,6%) bolesnika, a stečena rezistencija kod 43 (49,4%) bolesnika (tabela 5).

Najveća učestalost primarne rezistencije bila je na jedan lek, i to na S kod 27 (31,1%) bolesnika, sledi rezistencija na H kod 10 (11,5%) bolesnika.

Stečena rezistencija na jedan lek (H) bila je zastupljena kod 19 (21,8%) bolesnika, a 15 (17,3%) bolesnika bilo je rezistentno na dva ili više lekova (tabela 6).

DISKUSIJA

Osnovni principi lečenja tuberkuloze dati su još 40-tih godina prošlog veka. Rezistencija na lekove koji se upotrebljavaju u lečenju tuberkuloze ubrzo se javila nakon uvođena ATL (4).

Do ranih 90-tih godina prošlog veka ova rezistencija nije predstavljala veći problem, sve dok se nisu pojavili multirezistentni sojevi izolovani kod HIV inficiranih bolesnika u SAD i Evropi (5).

Populacije mikobakterija koje nikada nisu bile u kontaktu sa antituberkulotikom sastoje se od velikog broja osetljivih bacila i vrlo malog broja prirodno rezistentnih mutanta. Rezistencija nastaje putem selekcije rezistentnih mutanta posle kontakta sa lekom koji zaustavlja rast osetljivih bacila, a broj rezistentnih bacila se umnožava, te nastaje promena sastava populacije mikobakterija. Ako je populacija bacila mala, onda ona ne sadrži ove mutante. Ukoliko je populacija veća, utoliko je i broj rezistentnih mutanta veći, kao i stepen rezistencije pojedinih mutanta. U kavernoznim i mekim kazeoznim žarištima nalazi se veliki broj bacila 10^7 – 10^9 , dok je u čvrstim kazeoznim lezijama manji broj bacila (oko 10^5), a njihova deoba je sporadična. Mutanti rezistentni na lekove postoje sa različitim frekvencama za dati lek. Oni imaju selektivnu prednost u uslovima monoterapije. H, zajedno sa S, E i PAS-om, ima sličnu verovatnoću za pojavu rezistencije koja je 10^{-6} , dok je kod R 10^{-8} . Stoga je verovatnoća za pojavu rezistentnog mutanta istovremeno na dva leka proizvod individualne verovatnoće (3).

Poslednjih godina, zahvaljujući razvoju molekularne biologije, postignut je napredak u razumevanju mehanizama rezistencije na ATL. Do sada je poznato 11 gena odgovornih za rezistenciju na ATL. Ovi geni rezistencije nalaze se u hromozomima, a ne u plazmidima.

Tačkaste mutacije u 81-bp regiji gena (*rpoB*) koji kodira beta-subjedinice RNA polimeraze odgovorne su za rezistenciju na rifampicin kod 96% sojeva *M. tuberculosis*. Mutacije u *katG*, *inhA* i *ahpC* genu nalaze se kod 90% izolata rezistentnih na H.

Mehanizam rezistencije na S povezuje se sa mutacijama unutar *rrs* ili *rpsL* gena koji kodira ribozomalne proteine. Rezistencija na E je u vezi sa mutacijama u genu *embA* i *embB* i nađena je kod 47-65% izolata, a rezistencija na Z sa

mutacijama u *pncA* genu kod 72-97% sojeva *M. tuberculosis*. Multipla rezistencija nastaje usled postepene pojave mutacije u genima za različite lekove (6,7,8).

Veličina problema rezistencije u svetu još nije dovoljno poznata. Objavljeni podaci u prošloj dekadi ukazuju na visok procenat rezistentnih sojeva u nekim područjima sveta. Međutim, mnoge od ovih studija nisu bazirane na reprezentativnom uzorku, zatim postoji poteškoća u razlikovanju bolesnika sa ranijim lečenjem i bez lečenja, kao i to da mnogi laboratorijski rezultati nisu standardizovani. SZO i IUATLD (International Union against Tuberculosis and Lung Disease) pokrenula je 1994 godine projekat za kontrolu rezistencije na ATL (9).

Rezistencija na ATL različita je u raznim delovima sveta. Prevalenca rezistencije je znatno viša u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama, a kreće se od 2% u Češkoj Republici do 30% u Dominikanskoj Republici.

Naši rezultati ispitivanja testa osetljivosti na ATL pokazali su da je kod 93,9% bolesnika nađena osetljivost na sve ATL, a 6,1% bolesnika imalo je rezistentne sojeve *M. tuberculosis* na jedan i više lekova. U grupi bolesnika sa rezistentnom tuberkulozom bio je 61 muškarac i 26 žena, prosečne starosti 49 ± 14 godina.

Najčešće je bila zastupljena monorezistencija, tj. rezistencija na jedan lek kod 79,3% bolesnika i to rezistencija na S i H (lekovi koji su uvedeni kao prvi lekovi u terapiji tuberkuloze ranih pedesetih godina prošlog veka), dok je polirezistencija nađena kod 20,7% ili 1,3% bolesnika.

Kod tuberkuloze se razlikuju dva tipa rezistencije, primarna i sekundarna, odnosno stečena rezistencija. Kod primarne rezistencije bolesnik nije ranije primao ATL, a inficirao se sojevima od drugog bolesnika koji je stekao rezistenciju, bilo usled neadekvatne terapije ili usled infekcije primarno rezistentnim sojevima. Stečena rezistencija nastaje u toku terapije kao rezultat neodgovarajuće terapije ili neadekvatnog uzimanja lekova. Teško je razlikovati primarnu od stečene rezistencije, s obzirom da je veoma često teško dobiti anamnestičke podatke o prethodnom lečenju (10).

Učestalost primarne rezistencije na jedan ili više lekova je oko 5% u nerazvijenim zemljama, dok je u zemljama u razvoju oko 15% (možda i više), a stečena rezistencija kreće se od 5,3% u Novom Zelandu do 100% u Ivano Oblasti u Rusiji (3,11).

Kod naših bolesnika je podjednaka učestalost primarne i stečene rezistencije, 50,6%, odnosno 49,4% bolesnika.

Primarna rezistencija na S može se pojaviti, ali nije česta i kod naših bolesnika nađena je u većem procentu (31,1% bolesnika). Nastanak ove rezistencije možemo objasniti češćom upotrebom ovog antibiotika u lečenju infekcija izazvanih Gram-negativnim bakterijama. Kod 33,3% bolesnika nađena je rezistencija na H, sa većim procentom stečene rezistencije kod 21,8% bolesnika.

Primarna rezistencija na R nađena je kod svega 4,5% bolesnika, a rezistencija na Z i ofloxacin nije otkrivena.

Multipla rezistencija nađena je kod 17,3% bolesnika, i to uglavnom stečena rezistencija, a radi se o bolesnicima sa hroničnom tuberkulozom.

Rezistencija na H i R, sa ili bez rezistencije na druge lekove, predstavlja značajan terapijski i epidemiološki problem, zato što su to dva najjača antituberkulotika, pa lečenje traje znatno duže sa lekovima koji su manje efikasni, a imaju više neželjenih dejstava (12).

Cohn i saradnici (9) su objavili podatke o multirezistentnim sojevima u Nepal 48%, Gujarat u Indiji 34%, u New Yorku 30%, u Boliviji 15%, u Koreji 15% kod ranije lečenih bolesnika.

Prevalenca multirezistentnih sojeva *M. tuberculosis* veoma je visoka u Istočnoj Evropi, a verovatno je posledica slabog Nacionalnog programa za kontrolu tuberkuloze (11,13). U zemljama Zapadne Evrope, gde je incidenca tuberkuloze mala, prevalenca multirezistentnih sojeva je manja od 1%, čak i u Barceloni gde je 28% bolesnika sa tuberkulozom imalo HIV infekciju, pa je prevalenca samo 0,5% (14).

Ispitivanje *in vitro* osetljivosti na lekove sojeva *M. tuberculosis* je osnovni i najpouzdaniji test za detekciju rezistencije na lekove. Međutim, u novije vreme razvijaju se molekularne tehnike koje će omogućiti brzu detekciju gena rezistencije na određeni lek, te efikasniju prevenciju bolesti i izbor leka (15).

ZAKLJUČAK

Na osnovu analize testova osetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike zaključujemo:

- da su sojevi *M. tuberculosis* izolovani iz sputuma kod naših bolesnika pokazali visoku osetljivost (93,9%), dok je 6,1% rezistentno na jedan ili više lekova, te ova rezistencija u našoj sredini ne predstavlja veći problem;
- najučestalija rezistencija dokazana je na jedan lek kod 79,3% bolesnika, sa najčešćom rezistencijom na S i H;

- rezistencija na R nađena je u malom procentu (5,7%), dok rezistencija na Z i ofloxacin nije uočena;
- zapaža se viši procenat primarne rezistencije na S kod 31,1% bolesnika, a kako je to lek izbora u kombinaciji lekova za lečenje masivne kavernozne tuberkuloze, ne treba ga upotrebljavati za lečenje ostalih bakterijskih infekcija nego ga treba čuvati za strogo indikovane slučajeve tuberkuloze;
- multipla rezistencija nađena je kod 17,3% bolesnika i kod većine je bila prisutna stečena rezistencija;
- infekcije izazvane multirezistentnim sojevima *M. tuberculosis* predstavljaju veliki terapijski i epidemiološki problem;
- ispitivanje osetljivosti *in vitro* sojeva *M. tuberculosis* na antituberkulotike osnovni je i najpouzdaniji test za detekciju rezistencije na lekove;
- poznavanje rezistencije na lekove koristan je parametar u efikasnoj kontroli nacionalnog programa tuberkuloze;
- pravilan tretman i dobro vođenje bolesnika najbolje su mere u kontroli rezistentne tuberkuloze.

LITERATURA

1. Long R. Drug resistant tuberculosis. CMAJ 2000;163(4):425-8.
2. Canetti G, Rist N, Grassiet J. Mycobacteria laboratory methods of testing drug sensitivity and resistance. Bull WHO 1963;29:565.
3. Vareldzis BP, Grosset J, deKantor I, Crofton J, Laszlo I, Felten M, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. Tuberc Lung Dis 1994;75:1-7.
4. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. BMJ 1948;2:1009-15.
5. Alland D, Kalkut GE, Moss AR. Transmission of tuberculosis in New York City; an analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. N Engl J Med 1994;330:1710-16.
6. Telente A. Genetics of drug resistant tuberculosis. Torax 1998;53:793-7.
7. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. Clin Microbial Rev 1995;496-514.
8. Fang Z, Doig C, Rayner I, Kenna DT, Watt B, Forbes KJ. Molecular evidence for heterogeneity of the multiple-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis population in Scotland. J Clin Microbiol 1999;37:998-1003.
9. Cohn DL, Bustero F, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 1):S121-S130.

10. Van-Ric-A, Warren R, Richardson M, Gic RP, Enarson DA. Clasification of drug resistant tuberculosis in epidemic area. Lancet 2000;356(1):22-5.
11. Mendez ND, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL et al: Global surveillance for antituberculosis-drug resistance 1994-1997. N Engl J Med 1998;23:1641-9.
12. Iseman MD. Menagement of multidrug-resistant tuberculosis. Chemotherapy 1999;45 (suppl 2): 3-11.
13. Thomsen V, Baner J, Lilleback T, Gusmann S. Remets from 8 yrs of susceptibility testing of clinical Mycobacterium tuberculosis Isolates in Denmark. Eur Respir J 2000;15:203-8.
14. Rusch-Gerdes S. Epidemiology of resistant tuberculosis in Europe. Infection 1999;27(suppl 2): S 17-8.
15. Cockerill FR. Genetic metods for assessing antimicrobial resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:199-212.



POTPUNA RADIOLOŠKA REGRESIJA MASIVNIH OBOSTRANIH ZASENČENJA KOD SARKOIDOZE

COMPLETE RADIOLOGICAL REMISSION OF MASSIVE BILATERAL SHADOWS IN SARCOIDOSIS

Mirna Đurić, Đorđe Považan

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu je prikazan slučaj pacijenta starog 30 godina, čije tegobe počinju suvim kašljem, otežanim disanjem pri naporu, uz bolove u zglobovima. Na radiogramu grudnog koša uočavaju se masivna, obostrana, difuzna, konfluirana, mrljasto-trakasta zasenčenja. Transbronhijalnom biopsijom pluća iz desnog gornjeg režnja, kao i transbronhijalnom punkcijom limfnog čvora, kroz bifurkaciju traheje, dokazana je granulomatozna upala. Primenjena terapija dovela je do potpune regresije radiološkog nalaza.

Ključne reči: sarkoidoza pluća, obostrane masivne senke

SUMMARY

This is a case report of a thirty-year old male patient who had dry cough, laboured breathing on exertion and joint pains for the initial symptoms of the disease. His chest radiogram was presented by massive, bilateral, diffuse, confluent, stain-striped shadowing. Transbronchial biopsy sampling of the right upper lobe and transbronchial aspiration sampling of the lymph node confirmed a granulomatous inflammation involved. The treatment applied resulted in a complete remission of both the radiologic and clinical symptoms.

Key words: pulmonary sarcoidosis, bilateral massive shadows

Pneumon, 2001; 39 (1-4):71-73

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

UVOD

Postoje različite klasifikacije sarkoidoze u zavisnosti od radioloških karakteristika. Wurm (1967. g.) je torakalnu sarkoidozu podelio na tri stadijuma na osnovu njenih radioloških elemenata (1,2). Danas je u literaturi prisutna novija klasifikacija ove bolesti. D. J. James i W. J. Williams (1999. g.) torakalnu sarkoidozu na osnovu radiološkog nalaza prilikom prvog pregleda pacijenta, klasifikuju na sledeći način:

stadijum- za koji je karakterističan uredan radiološki nalaz grudnog koša,

I stadijum - koji je prepoznatljiv po hilarnoj limfadenopatiji (najčešće je bilateralna),

II stadijum - u kome se javljaju hilarna limfadenopatija i plućna infiltracija,

III stadijum - u kome se ispoljava plućna infiltracija bez hilarne limfadenopatije (3).

Nekada je vrlo teško tačno i precizno klasifikovati sarkoidozu po stadijumima, zbog relativno brzog nestajanja radioloških karakteristika ili usled pogoršanja istih, kao i zbog raznovrsnih preklapanja radioloških znakova.

Neki autori navedenu klasifikaciju proširuju uvođenjem IV stadijuma u kome dominira fibroza pluća, sa uništenom arhitektonikom pluća, uz postojanje eventulanih šupljina i posledičnog hroničnog plućnog srca (3).

Sarkoidoza kao sistemska bolest vrlo često zahvata plućni parenhim, pa je procenat pozitivnih transbronhijalnih biopsija (TBB) znatan (do 90%), čak i u slučajevima kada je radiološki nalaz na plućima minimalan ili negativan. Međutim, obostrana, izrazito masivna, radiološki vidljiva zasenčenja u početku bolesti, u fazi otkrivanja, vrlo su retka (4,5).

CILJ RADA

Cilj rada je da prikazemo slučaj pacijenta obolelog od sarkoidoze sa uspešnom regresijom obostranih masivnih plućnih promena.

PRIKAZ SLUČAJA

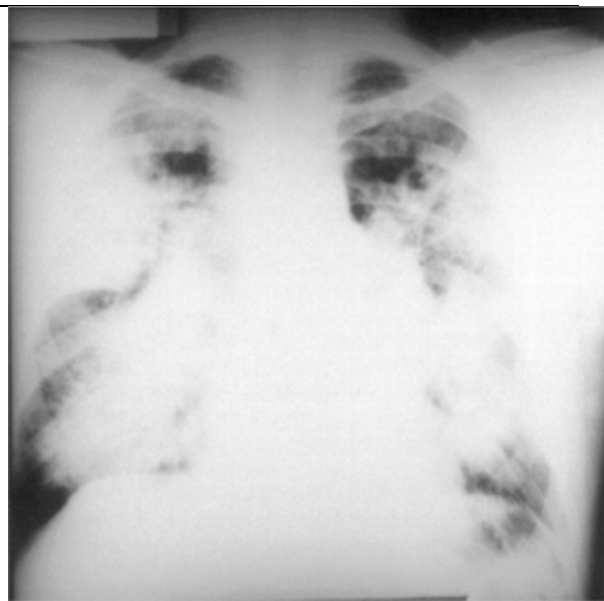
Prikazan je slučaj pacijenta starog 30 godina, mašinovođe iz Zrenjanina.

Tri meseca pred prijem postepeno se javljaju tegobe u vidu suvog kašlja, otežanog disanja pri naporu, uz brzo zamaranje i bolove u svim velikim zglobovima. I pored ambulantne antibiotske terapije tegobe progrediraju, te je upućen u Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici radi ispitivanja.

Pri prijemu je svestan, orijentisan, pokretan, afebrilan, eupnoičan u miru, kardijalno kompenzovan sa prisutnim suvim kašljem, otežanim disanjem pri naporu, brzim zamaranjem, uz podatak da je za 3 meseca izgubio oko 10kg telesne težine.

Na radiogramu grudnog koša pri prijemu uočavaju se masivna, obostrana, difuzna, konfluirana, mrljasto-trakasta zasenčenja, sa obostrano uvećanim limfnim čvorovima (slika 1).

Bronhoskopski nalaz ukazuje na znakove ektramuralne kompresije obostrano, a transbronhijalnom biopsijom iz desnog gornjeg reznja, kao i transbronhijalnom punkcijom kroz bifurkaciju traheje dokazana je granulomatozna upala (bez kazeozne nekroze). U bronhoalveolarnom lavatu iz srednjeg reznja utvrđeno je 82% makrofaga i 18% limfocita.



Slika 1. Radiogram grudnog koša pri prijemu

Plućna funkcija ukazuje na restriktivni poremećaj ventilacije ($VC=3,52l$ (67,5%), $FEV_1=2,68l$ (61,4%)), dok je gasna analiza uredna ($PaO_2=13,7$ kPa, $PaCO_2=4,67$ kPa, $SaO_2=98\%$, $ph=7,43$).

Sedimentacija eritrocita je lako ubrzana (19/31), a krvna slika, kao i standardne laboratorijske analize su u granicama referentnih vrednosti.

Tuberkulinska proba je negativna. Druge lokalizacije sarkoidoze nisu nađene.

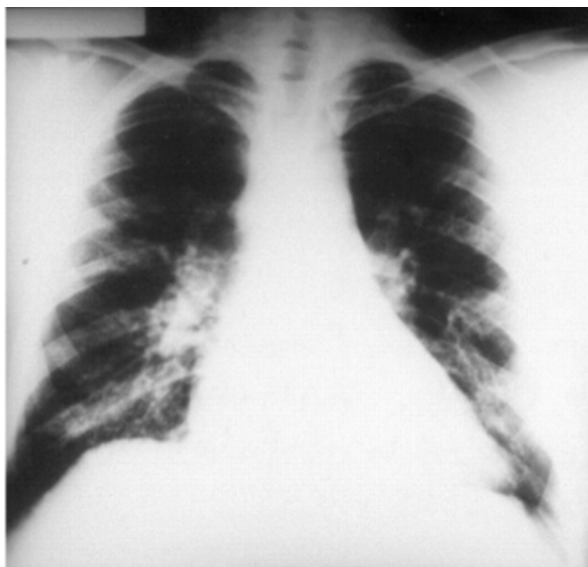


Slika 2. Prvi kontrolni radiogram grudnog koša

Pacijent je lečen Pronisonom (60mg prvog meseca, sa sukcesivnim smanjenjem u toku drugog meseca). Usled primenjene terapije dolazi do postepene, ali uočljive regresije radiološkog nalaza (slika 2).

Kontrolna sedimentacija eritrocita je mirna, a kontrolna krvna slika i standardni laboratorijski nalazi su uredni. Takođe je i kontrolna gasna

analiza uredna u mirovanju i pri opterećenju, a kontrolni radiogram grudnog koša pri otpustu je uredan (slika 3).



Slika 3. Drugi kontrolni radiogram grudnog koša

Pacijent se u dobrom opštem stanju, asimptomatičan, otpušta sa smanjenom dozom kortikosteroida (20 mg Pronisona na dan), da bi se nakon mesec dana doza smanjila na 10 mg, a terapija potpuno ukinula nakon 6 meseci.

ZAKLJUČAK

Sarkoidozu, granulomatoznu i multisistemsku bolest, najčešće otkrivamo u stadijumu uvećanih limfnih žlezda ili sa minimalnim zasenčenjima plućnog parenhima. Međutim, vrlo se retko u početnoj fazi bolesti otkrivaju masivne, difuzne, obostrane plućne promene, koje nemaju fibrozni karakter, kao što to je u prikazanom slučaju. Primenjena terapija dovela je do potpune regresije obostranih, masivnih plućnih infiltrata, a pacijent je više od tri godine u remisiji.

LITERATURA

1. Popovac D. Bolesti pluća, peto izdanje, Data status, Beograd, 1999;386-93.
2. Danilović V. Plućne bolesti, Beograd-Zagreb, Medicinska knjiga, 1984;83-514.
3. James DG, Williams WJ. Sarcoidosis. In: James DG, Zumla A. (Edts), The Granulomatous Disorders, 1 ed, Cambridge, University Press, 1999; 299-320.
4. Đurić B, Sarcoidosis, Institut za grudne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, Novi Sad, 1975.
5. Bergin CJ, Bell DY, Coblentz D, Chiles C, Bamsu G, MacIntyre NR, Coleman RE. Sarcoidosis: correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function test. Radiology, 1989;171:619-24.



DISEMINOVANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA U KLINIČKOJ PRAKSI

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

Jadranka Vučićević-Trobok, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) se ne javlja često. U mnogim patološkim stanjima zbog hiperkoagulabilnosti stvaraju se sitni trombi unutar mikrocirkulacije u venulama i kapilarima, a u isto vreme aktivira se proces fibrinolize i krvarenje u organima. U ovom radu je prikazano šest bolesnika lečenih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici od 1995. do 1998. godine kod kojih se razvio DIK. Svi pacijenti, četiri žene i dva muškarca su bili starije životne dobi. Kod tri bolesnika uzrok diseminovane intravaskularne koagulacije je bila masivna tromboza vena donjih ekstremiteta, jedan bolesnik je bio u teškoj hipoksemiji i acidozi, nastaloj zbog hronične opstruktivne bolesti. Jedna bolesnica je u osnovi imala malignu bolest. Kod bolesnika, koji je imao dominantnu gastrointestinalnu simptomatologiju, sumnjali smo na tumor u abdomenu. Kod svih pacijenata trombociti su bili niži u koagulacionom statusu, aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i tromboplastinsko vreme (TT) produženo, fibrinogen u padu, a degradacioni produkti fibrina (FDP) povećani. Od šest bolesnika koje smo lečili, troje je umrlo. Dva su obdukovana i kod njih su nađeni brojni sitni trombi u mikrocirkulaciji, a zbog fibrinolize uočena su krvarenja u pojedinim organima.

Ključne reči: tromboza, fibrinoliza, faktori koagulacije, diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK)

SUMMARY

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a relatively rare disorder. In many pathological conditions, due to hypercoagulability, tiny thrombi are formed within the micro circulation vessels, veins and capillaries, simultaneously accompanied by fibrinolysis and bleeding in a number of different organs. This is a case report of six patients treated at the Institute for Pulmonary Diseases in Sremska Kamenica over the period 1995-1998, who developed DIC. All were the older-aged patients, four females and two males. In three patients DIC was induced by a massive thrombosis of the lower limbs, one patient had a severe hypoxemia and acidosis due to a chronic obstructive pulmonary disease and one female had an underlying malignant disease. The patient with predominant gastrointestinal symptoms was suspected for an abdominal tumor. The coagulation status of all the patients was characterized by a decreased thrombocyte count, prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) and thromboplastin time (TT), decreasing fibrinogen level and increased fibrinogen degradation product (FDP). Three of the six treated patients died. Two of them were autopsied, at autopsy presented by abundant tiny thrombi in the micro circulation and fibrinolysis induced hemorrhages in a number of organs.

Key words: thrombosis, fibrinolysis, coagulation factors, disseminated intravascular coagulation (DIC)

Pneumon, 2001; 39 (1-4):75-79

dr Jadranka Vučićević-Trobok, IV pulmološko odeljenje, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) se karakteriše poremećajem homeostaze, pri čemu se aktiviraju i troše faktori koagulacije. Usled taloženja fibrina u mikrocirkulaciji se stvaraju sitni trombi, koji je kompromituju, pa nastaje ishemija i nekroza u većem broju organa. Zbog potrošnje faktora koagulacije i aktiviranja fibrinolitičkog procesa nastaje i krvarenje (1).

Dva osnovna mehanizma mogu započeti DIK. Prvi koji nastaje delovanjem raznih faktora koji aktiviraju zgrušavanje krvi.

U DIK-u postoje tri glavna puta aktivacije zgrušavanja:

1. Oslobođanjem tkivnog tromboplastina usled masivnih ozleda, nakon raspadanja tumorskih ćelija, naročito adenokarcinoma, kod akutne leukemije - razgradnjom leukemičnih ćelija, a kod septičnog stanja otpuštanjem tkivnog tromboplastina iz monocita. Tkivni tromboplastin aktivira XII i X faktor, započinje proces koagulacije, pri čemu se troše veće količine II, V, VIII, IX, X i XI faktora, kao i veće količine trombocita (8). Iz monocita i makrofaga se može oslobađati inhibitor plazminogen aktivatora (PAI-1') koji sprečavajući fibrinolizu vodi ka ubrzavanju tromboze.
2. Oštećenje endotela, taloženjem imunih kompleksa (kod lupus erythematodes i drugih bolesti imunog sistema, potom u acidozi, anoksiji (u šoku se aktivira faktor XII i tzv. unutarasnji put zgrušavanja) (8). U septičnom stanju endotoksini indukuju oslobađanje tumor nekrosis faktora (TNF), Interleukina 1 (IL-1), Interleukina 6 (IL-6), koji udruženo, takođe, oštećuju endotel (6).
3. Treći put aktivacije zgrušavanja u DIK-u je direktna aktivacija protrombina i faktora X, koja nastaje kod ugriza nekih zmija (enzimi), nakon embolije amnionskom tečnošću i kod akutnog pankreatitisa (8).

Pojačana fibrinoliza je drugi važan mehanizam u DIK-u koji se dešava istovremeno, a nastaje kao posledica aktivacije plazminogena i njegove transformacije u plazmin. Plazmin efektivno razlaže V, VIII, IX i XI faktor koagulacije i deluje na fibrinogen, koga cepa na degradacione produkte (X, Y, D i E) (6). Raspadni produkti fibrinogena inhibiraju koagulaciju, sprečavaju polimerizaciju fibrina, ugrađuju se u koagulum, imaju afinitet prema trombocitima (fragmenti D i E), smanjujući njihovu funkciju. Fragmenti X i Y stupaju u

reakciju sa fibrin monomerom pri čemu nastaje solubilni fibrin monomer, a njegova prisutnost u cirkulaciji se dokazuje na osnovu parakoagulacionih reakcija (pozitivnog protamin sulfat testa i etanol testa). D-Dimer je specifični fibrin degradacioni produkt koji se pojavljuje u cirkulaciji. Sklonost ka krvarenju, sem sekundarne fibrinolize, prouzrokuje smanjena sposobnost zgrušavanja koja se kasnije razvija zbog povećane potrošnje faktora koagulacije.

Etiologija DIK-a

Uzročnici DIK-a su:

1. Sepsa (infekcija Gram-negativnim i Gram-pozitivnim bakterijama čiji endotoksini izazivaju oštećenje endotela krvnih sudova);
2. Infekcije (virusima, protozoama, gljivama); Najčešći virusi su HIV, hepatitis, varicella, cytomegalovirus;
3. Maligne bolesti (karcinom bronha, dojke, prostate, pankreasa, leukemija itd.);
4. Bolesti krvi (akutna intravaskularna hemoliza, paroksizmalna noćna hemoglobinurija, leukemije - posebno promijelocitna);
5. Bolesti jetre (ciroza, akutna nekroza jetre);
6. Komplikacije u trudnoći i na porođaju (abortus, eklampsija, odlublivanje placente, embolija amnionskom tečnošću);
7. Komplikacije nakon hirurške intervencije;
8. Masivna oštećenja tkiva (povrede, opekotine, toplotni udar);
9. Razna patološka stanja pri kojima nastaje usporena cirkulacija, hipoksija i acidoza (šok, dijabetes, uremija);
10. Intravaskularne hemolize (masivne transfuzije, hemolitička reakcija kod transfuzije);
11. Kardiovaskularne bolesti (akutni infarkt miokarda zbog hipoksije, šoknog stanja i moguće acidoze, urođene valvularne mane, kolagene bolesti krvnih sudova, masivne venske tromboze);
12. Mnoge druge bolesti mogu biti komplikovane DIK-om (alergijski vaskulitis, Henoch Schonlein purpura, amiloidoza, AIDS, hronične inflamatorne bolesti) (6).

Klinička slika DIK-a

Kliničke manifestacije DIK-a nastaju usled utroška faktora koagulacije i ubrzane fibrinolize. Tako dolazi do formiranja tromba u mikrocirkulaciji i najrazličitijih vidova krvarenja. U stvaranju kliničkih simptoma dominantnu ulogu ima osnovno oboljenje koje izaziva nastanak

DIK-a, uz disfunkciju organa u kome nastaju tromboze i krvarenja. Prema kliničkom toku razlikujemo akutni, subakutni i hronični oblik DIK-a (1).

- a) Akutni oblik DIK-a se često manifestuje kliničkom slikom šoknog stanja, koje je udruženo sa bubrežnom insuficijencijom, respiratornim distres sindromom, hemolitičkom anemijom, raznim psihičkim i neurološkim poremećajima sa fudroajantnim tokom i neretko završava letalnim ishodom.
- b) Subakutni oblik DIK-a je sporijeg toka od akutnog, sa manje dramatičnom kliničkom slikom.

- c) Hronični oblik DIK-a se karakteriše blagim do umerenoteškim krvarenjima koja se održavaju nedeljama i mesecima i obično je udružen sa malignim oboljenjima.

Dijagnozu postavljamo na osnovu kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Testovi kojima se dokazuje aktivacija homeostaze i potrošnja faktora koagulacije su: protrombinsko vreme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, parakoagulacijski testovi (etanol-želatinski test, protamin sulfat test) i broj trombocita. Testovi kojima se dokazuje fibrinoliza su: trombinsko vreme, koncentracija razgrađenih produkata fibrinogena u serumu (8).

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza DIK-a (6)

	Povećanje nivoa FDP ili D-dimer	Produžetak protrombinskog vremena	Opadanje broja trombocita	Opadanje nivoa fibrinogena	Opadanje nivoa ATIII ili antiplazmina	Fibrin solubilni
DIK	Da	Promenljivo	Uobičajeno	Promenljivo	Promenljivo	Uobičajeno
Deficit K vitamina	Ne	Da	Ne	Ne	Ne	Ne
Trombocitopenija u sepsi	Ne	Ne	Da	Ne	Ne	Ne
Bolesti jetre	Promenljivo	Da	Da	Da	Da	Ne
Lokalizirana koagulacija	Da	Retko	Retko	Retko	Retko	Retko
Mikroangiopatija	Promenljivo	Ne	Da	Ne	Ne	Ne
Hemodilucija	Ne	Da	Da	Da	Da	Ne

Kod diferencijalne dijagnoze posebno mesto zauzima primarna fibrinogenoliza. Klinički je teško odvojiva od DIK-a, mada postoje laboratorijske razlike. Primarna fibrinogenoliza nastaje aktivacijom plazminogena. U plazmi se nalaze veće količine plazmina, što dovodi do razgradnje fibrinogena, V i VIII faktora koagulacije. Broj trombocita je normalan, pod uslovom da je pre fibrinogenolize bio u fiziološkim vrednostima. Primarna fibrinogenoliza je relativno česta pojava kod teške jetrene insuficijencije, kod nekih hirurških intervencija (pluća, srce i prostata), u toku metastaziranja tumora pankreasa i prostate (4).

Lečenje DIK-a se zasniva na lečenju osnovne bolesti, supstitucionoj terapiji i prevenciji tromboze. Prevencija mikrotromboza se postiže manjim dozama Heparina, preporučuje se davanje 5-15 i.j./kg/h u sporoj infuziji. Zbog potrošnje faktora koagulacije i trombocita neophodno je dati supstitucionu terapiju - krvnu plazmu, koncentrate trombocita i fibrinogen.

Prognoza DIK-a zavisi od:

- a) osnovne bolesti,
- b) stepena intravaskularne koagulacije,
- c) opsega fibrinolize.

PRIKAZ BOLESNIKA LEČENIH OD DIK-a

Od 1995. do 1998. godine na Odeljenju za vaskularne bolesti Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici lečeno je šest pacijenata sa diseminovanom intravaskularnom koagulacijom. Svi pacijenti, četiri žene i dva muškarca su bili starije životne dobi. Troje je preživelo, a od troje sa letalnim ishodom, dva bolesnika su obdukovana čime je potvrđena dijagnoza.

Različita je etiologija DIK-a kod naših pacijenata. Kod troje je bila uzrok masivna tromboza vena donjih ekstremiteta. Jedna bolesnica je operisana od karcinoma dojke i nekoliko godina ranije lečena je kod nas od plućne tromboembolije. Jedan bolesnik je bio u teškoj hipoksemiji i acidozi, što je posledica hronične opstruktivne bolesti. Kod jednog bolesnika dominirala je gastrointestinalna simptomatologija i najverovatnije se radilo o nedijagnostičiranom tumoru u abdomenu.

Sem respiratornih tegoba, kašlja, hemoptizija i dispneje, većina pacijenata je imala i kardijalne tegobe. Četvoro je bilo sa znacima popuštanja srca, pretežno su to pacijenti sa letalnim ishodom. Zbog potrošnje faktora koagulacije javljala su se petehijalna krvarenja po koži ekstremiteta, a nekoliko pacijenata je imalo hematuriju. U koagulacionom statusu trombociti su imali tendencu pada, uobičajeno je bilo produženo aPTT

i TT, fibrinogen u padu uz rast degradacionih produkata fibrina i D-dimera. Kod dva pacijenta je rađen i protamin sulfat test, koji je bio u oba slučaja pozitivan. Radiološki nalaz ovih pacijenata je bio različit: elevirana desna hemidijafagma, kod jednog bolesnika, kod drugog uredan nalaz, potom pločaste atelektaze i trouglasta senka levo, da bi kod tri pacijenta bio sličan nalaz sa obostrano mrljastim promenama, delimično konfluente, uz širu srčanu siluetu.

Tabela 2.

Starost i pol bolesnika	72g., muško	69g., muško	68g., žensko	70g., žensko	60g., muško	65g., muško
Etiologija	acidoza	masivna venska tromboza	stanje nakon operacije Ca l. dojke	duboka flebotromboza	nedokazan tumor abdomena	masivna venska tromboza
Simptomi	kašalj, otežano disanje	hemoptizije, dispneja	hemoptizije, kašalj	hemoptizije, kašalj	petehije po koži ekstrem. dispneja	kašalj, dispneja
Postojanje PTE	ne	ne	obostrani ispadi perfuzije	recidivi PTE	obostrani ispadi perfuzije	ne
PLT PV PTT TT Fibrinogen FDP Protamin sulfat test Etanol test D Dimer	sniženi produženo u granicama u granicama snižen povišeni nije rađen nije rađen	veoma sniženi produženo dva put duže u granicama nemerljiv povišeni pozitivan	sniženi lako produženo veoma produženo na donjoj granici nije rađen nije rađen povećan	snženi produženo u granicama u granicama ispod norme povišeni nije rađen nije rađen	sniženi produženo tri puta duže dva puta duže nemerljiv povišen pozitivan	snižen produženo produženo u granici snižen povišeni nije rađen
EKG	sinusna tahikardija, dekstogram, bifascikularni blok	tahikardija, VES, znaci opterećenja desnog srca	S1Q3T3	blok desne grane	tahiaritmija	S1Q3T3
Gas analiza	PaO ₂ 4,51 PaCO ₂ 8,17 pH 7,21 SaO ₂ 50%	PaO ₂ 6,99 PaCO ₂ 3,43 PH 7,46 SaO ₂ 80,5%	PaO ₂ 7,35 PaCO ₂ 3,64 PH 7,43 SaO ₂ 89%	PaO ₂ 4,5 PaCO ₂ 5,36 PH 7,41 SaO ₂ 68%	PaO ₂ 6,68 PaCO ₂ 7,4 PH 7,35 SaO ₂ 90,7%	PaO ₂ 6,7 PaCO ₂ 4,59 PH 7,35 SaO ₂ 90%
Radiološki nalaz	obostrano parakardijalno, mrljaste promene, delom slivene, srčana silueta proširena	infiltracija levo, senka srca šira	trakaste promene desno, supra-dijafragmalno	elevirana d. dijafragma, proširena srčana senka	obostrano trouglaste promene, lako proširena srčana senka	
Dužina lečenja	dve nedelje	deset dana	dvadeset dana	mesec dana	sedam dana	dve nedelje
	umro	umro	preživeo	preživeo	umro	preživeo
Nalaz obdukcije	sitna mikroskopska krvarenja u mozgu i gastroint. traktu, tromboze art. pulm.	hemoragijski infarkt levo, obostrano u granama pl. art. trombi, masivna tromboza u obe femoralke			nije obdukovano	

Ovi poslednji su bili klinički kardijalno dekompenzovani. Lečeni su simptomatskom terapijom, uz manje doze Heparina i uporedo infuzijama plazme obogaćene trombocitima.

Pacijenti koji su preživeli imali su kliničke i laboratorijske znake DIK-a i imali su njegovu subakutnu formu u jednom slučaju, a dva su

hroničnog toka. Umro je bolesnik sa masivnom venskom trombozom, lečen dvadesetak dana. Obdukcijom su nađeni trombi u obe femoralne vene, kao i u ilijačnim venama, obostrano u glomerulima su nađeni sitni trombi, kao i krvarenja u oba nadbubrega. U plućima je viđen hemoragijski infarkt. Drugi bolesnik je bio u

acidozi, dugogodišnji hronični opstruktivni bolesnik, koji je nakon nekoliko dana lečenja umro. Obdukcijom su nađena sitna mikroskopska krvarenja u mozgu i gastrointestinalnom traktu i sitni trombi u brojnim granama plućnih arterija.

U tabeli 2 su prikazani najznačajniji parametri na osnovu kojih smo kod naših bolesnika postavili dijagnozu DIK-a.

ZAKLJUČAK

Možemo konstatovati da nema izlečenja od DIK-a bez lečenja osnovnog oboljenja. U slučaju kada je osnovna bolest neizlečiva, diseminovana intravaskularna koagulacija može biti osnovni uzrok mortaliteta. Stoga veliki procenat bolesnika usled nastanka ovakvog stanja završava letalno.

LITERATURA

1. Cotran, Robbins. Diseminirana intravaskularna koagulacija, Basic pathology, 5th edition, by Kumar, Philadelphia Pennsylvania, 1992;378-90.

2. Trifković M, Bogdanov B, Gvero D. Diseminirana intravaskularna koagulacija, Saopštenja, Sremska Kamenica 3-4 1990;133-6.
3. Stefanović S. Diseminirana intravaskularna koagulacija Hematologija, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1981;733.
4. Stefanović S, Baklaja R. Hemostaza i njeni poremećaji, Beograd 1988;67-74.
5. Varagić VM, Stevanović M. Farmakoterapija u pulmologiji, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1990.
6. Loscalzo J, Schafer AI. Disseminated intravascular coagulation. Thrombosis and haemorrhage, Williams, Wilkins, Baltimore, 1998;963-67:971.
7. Rodger L, Bick B, Arun E, Frenkel P., Disseminated intravascular coagulation: clinical and pathophysiological mechanisms and manifestations, Edited by Orhan N. Utlun Antaiya Turkiye 1998;15th international thrombosis 209-13: 223.
8. Jakšić-Boris B. Labar congress on-damir Grgičević i sar, Diseminirano intravaskularno zgrušavanje, Hematologija i Transfuziologija, Jugoslovenska medicinska naklada-Zagreb 1989;718-22.



TUBERKULOZA PLUĆA KOD IMUNOKOMPROMITOVANIH BOLESNIKA OBOLELIH OD KARCINOMA DRUGIH ORGANA

PULMONARY TUBERCULOSIS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH LUNG CANCER

Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković, Anka Vukelić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Nije redak slučaj da se plućna tuberkuloza javi kod imunokompromitovanih bolesnika obolelih od karcinoma na drugim organima. U ovom radu su prikazana dva takva slučaja. Jedan pacijent je operisan od karcinoma mokraćne bešike nakon čega je lečen imunoterapijom. Lečenje se sastojalo u lokalnoj aplikaciji BCG vakcine. Sedam meseci od početka aplikacije urađen je snimak pluća zbog tuberkulotoksičnih simptoma. Na snimku se video milijarni rasip. Patohistološkim pregledom materijala dobijenog bronhoskopijom dokazana je tuberkuloza. Drugoj bolesnici urađena je obostrana adnektomija zbog karcinoma, nakon čega je primila jedan ciklus polihemioterapije, po protokolu Endoxan i Cysplatin. Dva meseca nakon sprovedene terapije zbog bola u grudima levo, temperature i suvog kašlja, urađen je snimak pluća na kome se video manji pleuralni izliv levo, kao i raspadne promene levo bazalno. Bronhoskopskim i patohistološkim pregledom biopsijskog materijala dokazana je granulomatozna upala sa nekrozom uz prisustvo bacila koji su se bojili po Ziehl-Neelsenu. Oba pacijenta su kao imunodeficijenti bolesnici oboleli od tuberkuloze pluća.

Ključne reči: tuberkuloza, karcinom, imunodeficijencija

SUMMARY

Pulmonary tuberculosis is not a rare occurrence in immunocompromised patients with an extra pulmonary carcinoma. This is a case report of two patients like this. One of them, a male, was operated for a carcinoma of the urinary bladder and then submitted to immunotreatment, including a local BCG vaccine application. Seven months later a chest X-ray was indicated by tuberculotoxic symptoms. The radiogram revealed a miliary spread in the lungs. Bronchoscopic and histopathologic essays confirmed tuberculosis. Another female patient had a bilateral adnexectomy due to a carcinoma, followed by one course of chemotherapy according to the protocol with Endoxan and Cisplatin. Two months later she developed chest pains on the left, fever and dry cough. The chest X-ray was performed, revealing a smallish pleural effusion on the left and decaying basal lesions on the left. The histopathologic essay of the bronchoscopy obtained biopsy sample confirmed a granulomatous inflammation with necrosis in the presence of the bacilli readily staining on Ziehl-Neelsen. Both patients developed pulmonary tuberculosis due to their immunodeficiency.

Key words: tuberculosis, carcinoma, immunodeficiency

Pneumon, 2001; 39 (1-4):81-84

dr Jadranka Vučićević Trobok, IV pulmološko odeljenje, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Tuberkuloza je bila vodeći uzrok smrtnosti u Evropi do dvadesetog veka. Epidemiološka situacija se menjala sa poboljšanjem socio-epidemioloških uslova. U bivšoj, kao i u sadašnjoj Jugoslaviji najpovoljnije stanje bilo je u Vojvodini. Međutim, ratovi na ovim područjima, migracije stanovništva i opadanje životnog standarda pogoršavaju epidemiološku situaciju. Zajedno sa tuberkulozom povećava se i broj obolelih od karcinoma. Udruženost ove dve bolesti nije više tako retka. Oboleli od karcinoma bilo koje lokalizacije imaju smanjen imunitet, a kao takvi više su podložni svim infekcijama. Kod takvih bolesnika reč je sekundarnoj imunodeficijenciji sa kompromitovanim ćelijskim imunitetom.

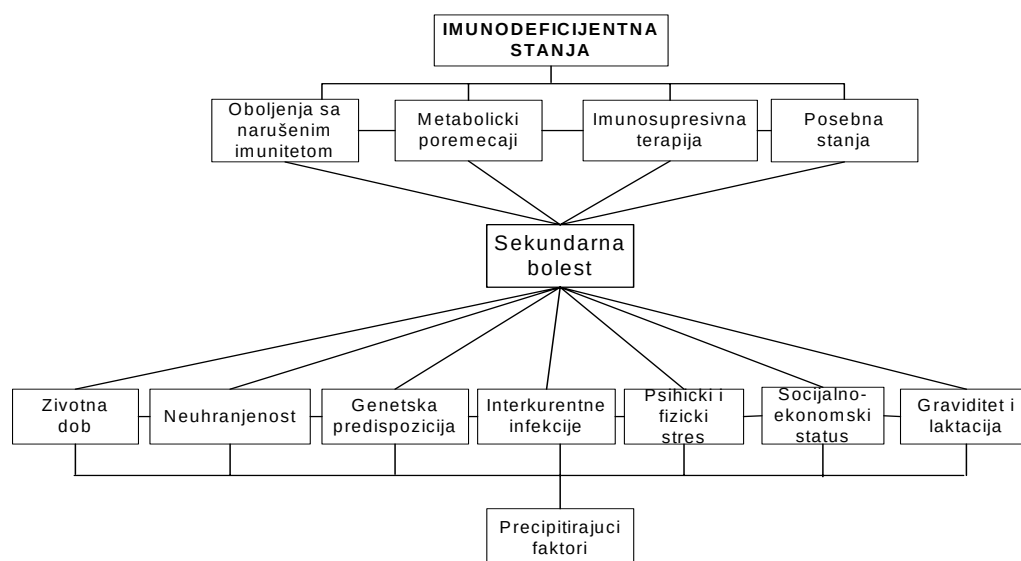
U odbrani organizma od napada virusa, bakterija, gljivica i drugih agensa učestvuju četiri glavna imunosistema (1): antitelima posredovana (B-ćelijska) imunost, ćelijska (T-ćelijska) imunost, fagocitoza i komplement.

Svaki navedeni sistem može delovati samostalno ili udruženo. Deficijencija jednog ili

više tih sistema može biti primarna ili sekundarna. U ovom radu biće govora o sekundarnim imunodeficijencijama. Neke od njih nakon uspešnog lečenja primarne bolesti mogu nestati, a neke su ipak trajne, kao što je imunokompromitovanost koja se javlja kod maligniteta. Smanjenost otpornosti prouzrokuje sam tumor, terapija (citostatici, zračenje) ili malnutricija. Kod sekundarno imunodeficientnih pacijenata česte su infekcije sa oportunističkim bakterijama (1).

Oboljenja kod kojih je primarno narušen ćelijski ili ćelijsko-humoralni imunitet predstavljaju predisponirajući faktor za reaktivaciju tuberkuloze. Kao primer mogu se navesti maligniteti različitih sistema, granulomatoze, fibroze, bolesti vezivnog tkiva itd. (2). Imunodeficijenciju prouzrokuju i poremećaji metabolizma (dijabetes, etilizam, hronična bubrežna insuficijencija, hronična oboljenja jetre i pankreasa, malnutricija).

Na šemi 1 prikazani su najčešći faktori rizika koji utiču na smanjenje otpornosti, a time je povećano obolevanje od tuberkuloze (2).



U već navedenim stanjima sekundarne imunodeficijencije, tuberkuloza predstavlja jednu od najozbiljnijih komplikacija, a često je uzrok mortaliteta kod ovih bolesnika. U ovim stanjima tuberkuloza protiče nekarakteristično, sa izmenjenom kliničkom i radiološkom slikom, a

zbog dominiranja simptoma osnovne bolesti postoje poteškoće u njenom prepoznavanju. Zato je veoma važno proučavanje tuberkuloze kod imunodeficientnih bolesnika.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazan je slučaj bolesnika starog 62 godine kome je u ranom detinjstvu operisan levi skočni zglob zbog specifičnog procesa. Devet meseci pre prijema dijagnostikovao je i operativno tretiran karcinom mokraćne bešike. Odmah po operativnom zahvatu započeta je imunoterapija lokalnom instilacijom BCG vakcine, u početku češće, svakih sedam dana, zatim petnaest, a potom jednom mesečno. BCG vakcina ima za cilj podizanje celularnog imuniteta, uz izazivanje snažnih upalnih reakcija mokraćne bešike i prostate. Zbog bržeg zamaranja, preznojava, subfebrilnih temperatura u popodnevrim satima urađen je snimak pluća na kome se video milijarni rasip (slika 1).



Slika 1. Milijarni rasip na PA snimku pluća pri prijemu

PPD proba je bila negativna. Bolesnik je bronhoskopiran, a patohistološkim pregledom dobijenog uzorka utvrđena je granulomatozna upala bez kazeozne nekroze, što bi išlo u prilog milijarnoj tuberkulozi. BCG vakcine su obustavljene jer su kontraindikovane kod aktivne tuberkuloze, a lečenje je započeto trojnom antituberkuloznom terapijom (H, R, PZA) uz kortikosteroide.

U toku terapije došlo je do porasta jetrenih enzima, što je protumačeno kao posledica hepatotoksičnosti datih lekova, a delom i oštećenosti jetre nakon BCG aplikacije. Nakon dvomesečne terapije radiološki nalaz je bio poboljšan (slika 2), tuberkulotoksični simptomi su se izgubili i bolesnik je upućen na dalje ambulantno lečenje.

Drugi je slučaj bolesnice stare 35 godina, koja je operisana dva meseca pre prijema u našu ustanovu. Urađena joj je totalna adneksihisterektozija zbog karcinoma oba jajnika. Nakon operativnog lečenja započeta citostatska terapija Cisplatinom i Endoxanom. Ubrzo nakon

operacije bolesnica je počela intenzivnije da kašlje, osećala je bolove u grudima levo i imala je povišenu temperaturu.

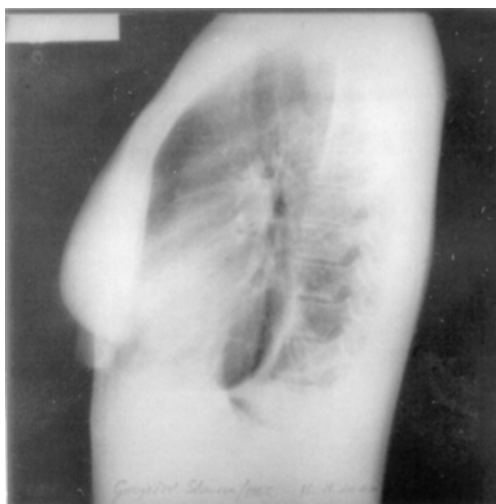


Slika 2. Poboljšan radiološki nalaz nakon terapije

Urađen je snimak pluća (slika 3 i 4), na kome se levo bazalno video tup frenikokostalni sinus i mrljaste promene iznad.



Slika 3. Tup frenikokostalni sinus i milijarne promene pri prijemu



Slika 4. Zasenčen posteriorni f.c. sinus

Nakon toga bolesnica je lečena ambulantno antibioticima. S obzirom na to da promene nisu regresirale primljena je na pulmološko odeljenje. Pleuralnom punkcijom dobijen je hemoragičan sadržaj, a citološkim pregledom nađeni su neutrofilni granulociti i limfociti u pleuralnom punktu. PPD proba je bila 14mm. Pri bronhološkom pregledu, patohistološki pregled kateter biopsije ukazao je na granulomatoznu upalu sa kazeoznom nekrozom. Uzeti materijali su bojeni po Ziehl-Neelsenovoj metodi, pri čemu su nađeni acidorezistentni bacili. Započeto je lečenje trojnom antituberkuloznom terapijom (H, R, PZA), a zbog hepatotoksičnosti navedenih lekova terapija se sprovodila vrlo oprezno, uz češće kontrole hepatograma. Polihemioterapija nije nastavljena zbog mogućnosti oštećenja jetrene funkcije, te je lečenje osnovne bolesti nastavljeno lokalnim zračenjem. Na kontrolnom snimku posle dvomesečne terapije antituberkuloticima vidljivo je znatno poboljšanje (slika 5).



Slika 5. Kontrolni PA snimak nakon terapije

Lokalni ginekološki nalaz je zadovoljavajući. Bolesnica je bez respiratornih tegoba.

DISKUSIJA

U stanju sekundarne imunodeficiencije nalaze se osobe kod kojih je u toku života pod uticajem izvesnih bolesti, terapije i precipitirajućih imunosupresivnih faktora došlo do slabljenja odbrambenih mehanizma organizma. Najčešće se manifestuje supresijom ćelijskog imuniteta, te su takvi bolesnici podložni tuberkulozi. Kod sekundarno imunokompromitovanih stanja, u sredinama sa visokom prevalencom i incidencom

tuberkuloze, kao što je slučaj u našim epidemiološkim uslovima, reaktivacija TBC je 6,3-16% (Škodrić) (2).

Naši pacijenti su postali imunodeficientni zbog osnovne maligne bolesti, a delom i zbog polihemioterapije u drugom slučaju. Prvi bolesnik je u mladosti lečen zbog specifičnog osteomielitisa, a nakon postavljene dijagnoze karcinoma mokraćne bešike i operacije, lečen je i imunoterapijom sa BCG vakcinom. Lečenje ovom terapijom može dovesti do komplikacija: u 3% od pneumonitisa, a u 0,7% od hepatitisa (6). To treba imati na umu jer su i antituberkulotici hepatotoksični. I naš bolesnik je imao porast transaminaza, te su antituberkulotici morali biti povremeno isključivani iz terapije. BCG vakcinu treba prekinuti kod aktivne tuberkuloze i HIV infekcije (6).

ZAKLJUČAK

Sve imunokompromitovane osobe moraju biti pod pojačanom kontrolom lekara uz strogo poštovanje indikacija za primenu imunosupresivne, polihemio ili radioterapije. Njihovo praćenje je neophodno radi blagovremenog otkrivanja neželjenih efekata ove terapije i otkrivanja eventualne pojave sekundarnih oboljenja, koja su često maskirana simptomima osnovne bolesti, a komplikuju i tok i ishod lečenja osnovne bolesti (2).

LITERATURA

1. Daniel P, Stiters, John D, Stole I, Vivian Welles. Imunost i infekcija, Osnovna i klinička imunologija, Savremena administracija Beograd 1991;165-75.
2. Đurić O. sa saradnicima, Tuberkuloza pluća u imunodeficientnim stanjima-Non AIDS, Tuberkuloza, Savremena administracija Beograd 1996;517-19.
3. Varagić V, Stefanović M. Farmakoterapija bronhopulmonalne infekcije u imunodeficientnim stanjima, Farmako terapija u pulmologiji, Medicinska knjiga Beograd- Zagreb 1990;289-94.
4. Feld R, Gerald P, Bodey, Gröschel D, Mycobacteriosis in Patients with malignant disease; Mycobacteriosis in cancer patients, Feld et al, vol 136,1976;67-70.
5. David W. Ortbals and J. Joseph Marr, A comparative study of tuberculous and other mycobacterial infections and their associations with malignancy, American review of respiratory disease,1978;39-45.
6. Onkologie empfehlungen zur therapie, onkologische arbeitsgemeinschaft saar-pfalz-mosel-ev, 1998-99; 92



TIMOM ILI TIMOLIPOM - RADIOLOŠKA DILEMA

THYMOMA OR THYMOLIPOMA – A RADIOLOGICAL DILEMMA

Olga Supić, Miloš Stojanović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Najčešće patološke promene porekla timusnog tkiva su prospektivno: timom, hiperplazija timusa, timusna cista, timolipom, neuroendokrini tumor timusa. Postoje određeni radiološki kriterijumi za procenu karaktera uočene promene ali se tačna priroda neoplazme ne može utvrditi samo na osnovu radioloških pregleda. Diferencijalno-dijagnostička dilema u prikazanom slučaju bila je: timom ili timolipom?

Ključne reči: timom, timolipom, diferencijalna dijagnoza

SUMMARY

Prospectively, the most common pathological entities originating from the thymus may be thymoma, thymic hyperplasia, thymic cyst, thymolipoma and thymic neuroendocrine tumors. Different radiological criteria are used to estimate the nature of various thymic masses, but the definite diagnosis can not be achieved by radiological examinations only. The reported case required diagnostic differentiation between thymoma and thymolipoma.

Key words: thymoma, thymolipoma, differential diagnosis

Pneumon, 2001; 39 (1-4):85-87

dr Olga Supić, specijalista rendgenolog, Zavod za rendgen dijagnostiku, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

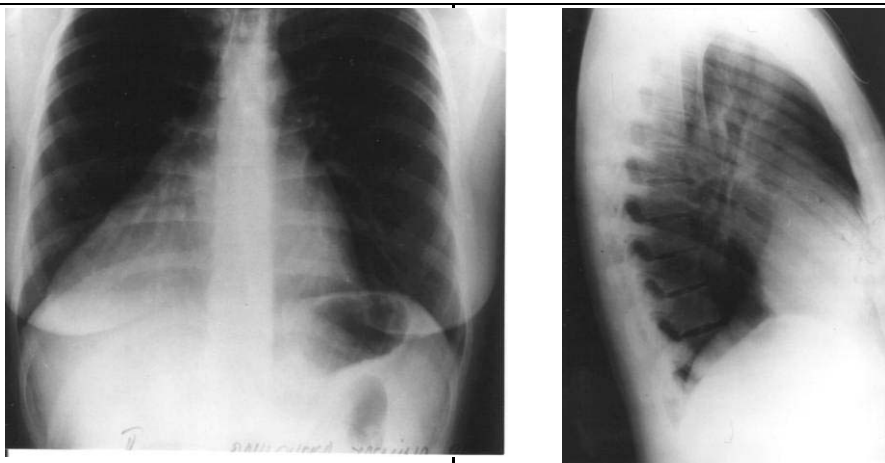
UVOD

Većina timoma je locirana u prednjem medijastinumu, ali oni takođe mogu biti ektopično locirani u zadnjem medijastinumu ili vratu, mada retko. Timom predstavlja neoplazmu sastavljenu od limfoidnog i epiteloidnog tkiva u različitom odnosu (2). Tumor može biti inkapsulisan (neinvazivan) ili lokalno invazivan. Veličina tumora je najčešće od 5-10cm. Oni su, po pravilu, manji kod pacijenata sa mijastenijom gravis, najverovatnije zbog ranije detekcije.

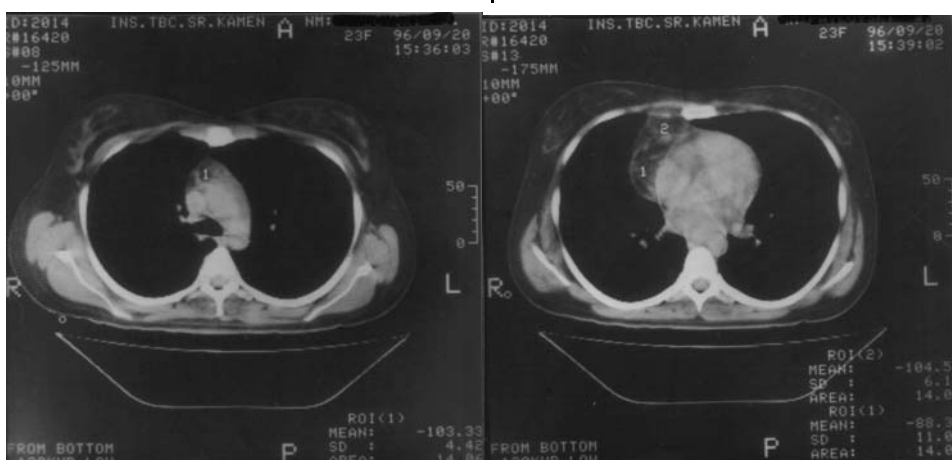
1. Inkapsulisani tumor retko recidivira nakon hirurške resekcije. Oko jedne trećine timoma su invazivni, probijaju kapsulu šireći se u okolno

masno tkivo. Tumor može da zahvati okolne medijastinalne strukture (veliki krvni sudovi, medijastinalna pleura, perikard), a može da se proširi i u pleuralni prostor. Širenje tumora je obično ograničeno na jednu stranu toraksa. Invazivni timom retko daje udaljene metastaze. Opšte je stanovište da je timektomija indicirana kod pacijenata sa mijastenijom gravis zbog mogućeg terapijskog efekta, ili da bi se sprečilo širenje promene.

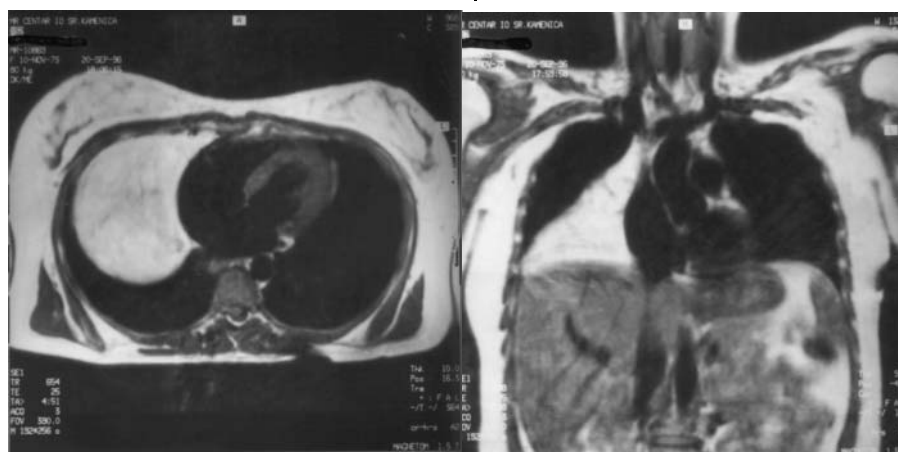
PRIKAZ SLUČAJA: Pacijent je bila ženska osoba stara 23 godine kod koje je prilikom rutinskog RTG snimanja (PA pluća) otkrivena promena koja se sa desne strane sliva sa srčanom senkom ispunjavajući kardiofrenični ugao sa te strane. Profilni snimak je pokazao promenu u



Slika 1. PA i profilni snimci pluća



Slika 2. CT snimci grudnog koša u nivoima luka aorte i srčanih komora



Slika 3. Aksijalni i koronarni preseki grudnog koša

projekciji srednjeg mediastinuma. Fizikalnim pregledom nisu nađeni znaci bolesti. Ispitivanjem plućne funkcije dobijeni su rezultati u granicama normalnih vrednosti. Bronhoskopski nalaz bio je uredan.

2. CT nalaz je pokazao da se radi o promeni 11x9cm, denziteta 90-130 HU, nehomogenog izgleda. Mediastinalne limfne žlezde nisu bile

uvećane. Promena je bila dobro demarkirana od mediastinalnih struktura, nisu se uočavali znaci kompresije naležućih struktura iako je promena impozantne veličine.

Koronarni i aksijalni skenovi (T1W sekvenca) su potvrdili dobru ograničenost i pretežno lipidnu strukturu opisane mediastinalne mase. Intenzitet signala pomenute promene odgovarao je masnom

tkivu, prožetom trakastim gredicama solidnog tkiva.

Radiološki pokazatelji (slivanje senke tumora sa srčanom senkom - imitacija kardiomegalije na PA snimku) (1), denzitet promene na CT-u, odsustvo kompresije okolnih struktura, morfološki izgled, intenzitet signala T1W sekvence) ukazivali su da se najverovatnije radi o timolipomu. Odsustvo kliničkih simptoma i starosna dob pacijenta su dodatno upućivali na dijagnozu timolipoma. Urađena je dijagnostičko-terapijska torakotomija desno i tumor je u celosti izvađen. Patohistološki nalaz je ukazao da se radilo o neinvazivnom timomu.

DISKUSIJA

Timomi se najčešće javljaju između pete i šeste decenije života, retko se viđaju kod dece. Jedna trećina pacijenata sa timomom ima mijasteniju gravis. Oko 25% timoma se ne vidi na PA snimku toraksa. CT je visoko senzitivna metoda za otkrivanje timoma. Međutim, specifičnost je niska budući da nije moguće u potpunosti razgraničiti druge patološke entitete. Timomi su obično homogenog denziteta i pokazuju postkontrastno pojačanje signala.

Kalcifikacije se viđaju sporadično (3). Sačuvana granica prema masnom tkivu ukazuje da je promena neinvazivne prirode. Međutim, odsustvo masnog tkiva između mase i susednih struktura medijastinuma nije dokaz invazivnosti. Snimci magnetne rezonance pokazuju da su timomi na T1 sekvencama srednjeg intenziteta signala, višeg od mišićnog ali nižeg od masnog tkiva. Usled cistične degeneracije moguća je umerena nehomogenost promene.

U prikazanom slučaju radiološki kriterijumi su upućivali na dijagnozu timolipoma, što pokazuje da je moguća atipična radiološka prezentacija timoma.

LITERATURA

1. Lee J, Sagel S, Stanely R. Computed body tomography, New York, 1994, 261 –285.
2. Dail D, Hammar P. Pathology, New York, 1987, 921 –923.
3. Sikdar T, Redla S, Strickland N. *Thymoma case report*, London, 2002, www.eurorad.org



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 sprskom ("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 Hearj 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, Distri, 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 173mm). Legenda se ne nalazi na ilustracijama već na posebnom prilogu. Svaka slika mora biti označena na poleđini 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 priloz 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 2001. GODINU

REGISTAR AUTORA

A	
Andrijević I, Anđelić B,	Major-Zoričić Z, Maksimović O, Miličević B, Milovančev A,
B	P
Bijelović M, Bogdanov B,	Pavlović S, Petrović M, Považan Đ,
Đ	R
Đurić M,	Radaković Đ,
G	S
Guša N,	Sakač D, Stanojev-Jovanović D,
Ilić M,	T
J	Trifković M,
Jarić D,	V
K	Vučičević-Trobok J, Vukelić A,
Kopitović I, Krčo M, Krunić S, Kukavica D, Kuruc V, Kurucin T,	Ž
M	Žikić T,

REGISTAR KLJUČNIH REČI

A	Antituberkulotik,
Alergijska astma, Antibiotik,	Atopija,

D Diseminovana intravaskularna koagulacija, Direktna pozitivnost, E Empijem pleure, F Faktori koagulacije, Fibrinoliza, G Genetska predispozicija, Grip, H Haemophilus influenzae, I Imunodeficijencija, Incidenca Influenca A, K Karcinom, Karcinom bronha,	M Mortalitet, Mycobacterium tuberculosis, N Neinvazivna ventilatorna potpora, O Obostrane masivne senke, P Plućna funkcija, ppoFEV₁, Pridružene bolesti, Posebna stanja, R Radiofotografija, Radiološki nalaz, Resekcija pluća, Rezistencija, S Sarkoidoza pluća, Solitarna periferna plućna lezija, Status asthmaticus, T Terapija, Terapijski režimi, Tromboza, Tuberkuloza
INDEX KEY WORKS	
A Allergic asthma, Antibiotic, Antituberculotics, Atopy, B Bilateral massive shadows,	C Carcinoma, Coagulation factors, Concomitant disease, D Disseminated intravascular coagulation (DIC)

E

Exceptional states,

F

Flu,

G

Genetic predisposition,

H

Haemophilus influenzae,

I

Immunodeficiency,

Incidence,

Influenza A,

L

Lung cancer,

Lung function,

Lung resection,

M

Mortality

Mycobacterium tuberculosis,

N

Non-invasive ventilatory support,

P

ppoFEV₁

Pulmonary sarcoidosis,

R

Radiological finding,

Radiophotography,

Resistance,

S

Smear positivity,

Solitary peripheral lung lesion,

Status asthmaticus,

T

Therapy,

Thoracic empyema,

Thrombosis,

Treatment regimens,

Tuberculosis