

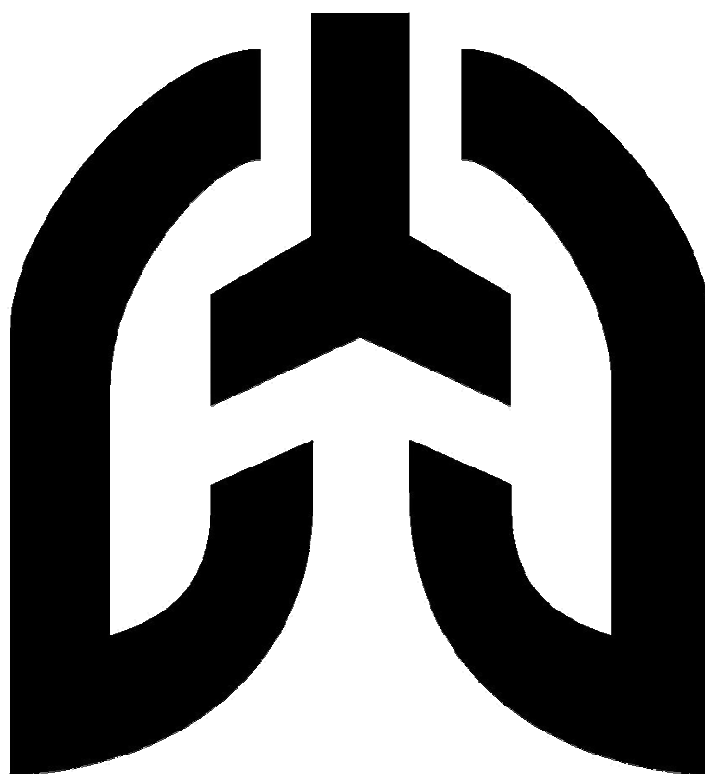
YU ISSN 1450-6688
UDK 616.24

ČASOPIS UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE
JOURNAL OF THE SERBIAN RESPIRATORY SOCIETY

PNEUMON

Vol 47 No 1-2 Jan-Dec 2010

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



2010.

Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Sremska Kamenica – Novi Sad

ČASOPIS:

- **UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE**
- **UDRUŽENJA KARDIO-TORAKALNIH HIRURGA SCG**
- **SEKCIJE GRUDNIH HIRURGA**

Izdavač:
Publisher: INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI VOJVODINE,
Sremska Kamenica, Srbija
INSTITUTE FOR PULMONARY DISEASES OF VOJVODINA,
Sremska Kamenica

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

Glavni i odgovorni urednik:
Editor in Chief: SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sremska Kamenica)

Zamenik glavnog i odgovornog
urednika:
Deputy Editor: VESNA KURUC (Sremska Kamenica)

Pomoćnik glavnog i odgovornog
urednika:
Assistant of Deputy Editor: MILORAD BIJELOVIĆ (Sremska Kamenica)

Uređivački kolegijum:
Editorial Staff: ĐORĐE POVAŽAN (Sr. Kamenica), GORDANA RADOSAVLJEVIĆ-AŠIĆ
(Beograd), SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sr. Kamenica), BOŽIDAR ANĐELIĆ (Sr.
Kamenica), BRANISLAV PERIN (Sr. Kamenica), VESNA KURUC (Sr. Kamenica),
MILOŠ KOLEDIN (Sr. Kamenica), ŽIVKA ERI (Sr. Kamenica), MILOŠ
STOJANOVIĆ (Sr. Kamenica), VERA CVETKOVIĆ (Sr. Kamenica), ANKA
VUKELIĆ (Sr. Kamenica)

Redakcijski odbor:
Editorial Board: M. ANTONIĆ (Sr. Kamenica), N. SEČEN (Sr. Kamenica), D. JOVANOVIĆ
(Beograd), G. STAMATIS (Nemačka), W. EBERHARDT (Nemačka), T. VASIĆ
(Sr. Kamenica), I. TOMIĆ (Beograd), R. JAKOVIĆ (Beograd), D. MANDARIĆ
(Beograd), V. STANIĆ (Beograd), R. DŽODIĆ (Beograd), M. PAVLIČIĆ
(Podgorica), M. STANETIĆ (R. Srpska), P. REBIĆ (Beograd), V. BOŠNJAK-
PETROVIĆ (Beograd), K. A. DIMITRIADIS (Grčka), E. PANIĆ (Sombor), D.
ŽIVKOVIĆ (Brezovik), B. SAVIĆ (Beograd), G. ROSTI (Italija); K. P.
ZAROGOULIDIS (Grčka), N. ŽAFRAN (Norveška), R. ĐUKANOVIĆ (V.
Britanija), M. KOŠNIK (Slovenija).

Sekretar redakcije: ZITA McCONNELL-DUFF (Sremska Kamenica)

Tehnički urednik: VESNA TAKOVSKI (Sremska Kamenica)

Tehnički saradnici:
Technical Associates: SREĆKO RAKOVIĆ, TATJANA BELJIN (Sremska Kamenica)

Prevodilac:
Translator: JASENKA CIGIĆ (Sremska Kamenica)

ADRESA UREDNIŠTVA:
EDITORIAL OFFICE ADDRESS: INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI VOJVODINE
21204 Sremska Kamenica, Srbija
Tel.: (021) 4805-100; Fax: (021) 527-960,
web site: www.ipb-ild.edu.rs , e-mail: ipb-pneumon@eunet.rs, ipb@eunet.rs

Kompjuterski prelom i slog: Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Sremska Kamenica, Srbija

Štampa:
Printed by: Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Sremska Kamenica

Tiraž:
Copy printing: 300 primeraka

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

OPŠTI PREGLED

Klinički pristup parapneumoničnim izlivima

Dorđe Považan, Mirna Đurić, Miloš Koledin, Dejan Đurić, Ljiljana Andrijević7

Neinvazivna ventilacija u novorođenčadi – protokol nazalne primene kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima

Gordana Vilotijević Dautović, Aleksandra Doronjski15

Tretman infekcija donjih respiratornih puteva u ambulantnim uslovima

Mirna Đurić, Dorđe Považan, Dejan Đurić, Anika Považan, Ljiljana Andrijević21

Plućna hipertenzija u bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća

Ilija Andrijević, Ljiljana Andrijević, Anika Považan, Mirna Đurić, Jovica Oros29

Prednosti spiralne CT angiografije u odnosu na perfuzionu scintigrafiju u ranom dijagnostikovanju tromboembolije pluća

Snežana Marić, Miloš Lučić, Nataša Prvulović, Silvija Lučić35

Uticaj kortikosteroida na apoptozu eozinofila u astmi

Sanja Hromiš43

Tuberkuloza u vremenu porasta rezistancije na lekove

Miroslav Ilić, Vesna Kuruc, Slobodan Pavlović, Svetlana Kašiković-Lečić49

Dijafragma: hernija – paraliza – elevacija

Sandra Peković55

Pleuralni izlivi: poseban osvrt na pleuralne izlive kod vanplućnih bolesti

Gordana Popović73

PRIKAZ SLUČAJA

Terapija Pancoast's tumorom izazvanog neuropatskog bola u poodmakloj fazi bolesti

Eržebet Patarica-Huber81

UPUTSTVO SARADNICIMA87

INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI.....91

OVERVIEW

Parapneumonic effusions: a clinical approach

Djordje Povazan, Mirna Djuric, Milos Koledin, Dejan Djuric, Ljiljana Andrijevic7

Neonatal noninvasive ventilation – nasal continuous positive airway pressure protocol

Gordana Vilotijevic Dautovic, Aleksandra Doronjski 15

Quality of life of patients with COPD exacerbation and chronic respiratory failure: evaluation

Mirna Djuric, Djordje Povazan, Dejan Djuric, Anika Povazan, Ljiljana Andrijevic21

Pulmonary hypertension in COPD patients

Ilija Andrijevic, Ljiljana Andrijevic, Anika Povazan, Mirna Djuric, Jovica Oros..... 29

Early pulmonary thromboembolism diagnosing advantages of spiral CT angiography as compared to perfusion scintigraphy

Snezana Maric, Milos Lucic, Natasa Prvulovic, Silvija Lucic35

Corticosteroid effects on eosinophil apoptosis in asthma

Sanja Hromiš43

Tuberculosis at times of drug resistance

Miroslav Ilić, Vesna Kuruc, Slobodan Pavlović, Svetlana Kašiković-Lečić49

The diaphragm: hernia – paralysis – elevation

Sandra Peković55

Pleural effusions: pleural effusions associated with extrapulmonary diseases

Gordana Popović 73

CASE REPORT

Pancoast's tumour related neuropathic pain therapy in advanced stages of the disease- A case report-

Erzebet Patarica-Huber81

INSTRUCTIONS TO AUTHORS87

INDEX OF AUTHORS AND KEY WORDS91

KLINIČKI PRISTUP PARAPNEUMONIČNIM IZLIVIMA

PARAPNEUMONIC EFFUSIONS: A CLINICAL APPROACH

Đorđe Považan¹, Mirna Đurić¹, Miloš Koledin¹, Dejan Đurić¹, Anika Považan¹, Ljiljana Andrijević²

1 Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

2 Institut za onkologiju Vojvodine, Katedra za biohemiju Medicinskog fakulteta Novi Sad

SAŽETAK

Komplikacije pneumonija mogu biti plućne i vanplućne. Među plućnim komplikacijama su pleuralni izliv (parapneumonični) i empijem pleure. Parapneumonični izliv je pleuralni izliv koji se formira u vreme kada na istoj strani postoji akutna infekcija pluća i javlja se u 36% do 57% svih slučajeva pneumonije. Parapneumonični izlivi su na drugom mestu uzroka svih pleuralnih izliva i najčešći uzroci eksudativnih pleuralnih izliva. Najčešće se resorbiraju bez sekvela, ako se primeni adekvatna antibiotska terapija. Zavisno od virulencije uzročnika, imunološkog statusa bolesnika i primenjene terapije, parapneumonični izlivi mogu da progrediraju u empijem pleure. Karakteristike pleuralne tečnosti su najpouzdaniji dijagnostički parametar za procenu karaktera pleuralnog izliva, koji određuje dalji način lečenja. Parapneumoničnih izliva po kliničkom toku mogu biti: nekomplikovani parapneumonični izlivi, komplikovani parapneumonični izlivi i empijem. Empijem pleure je gnojni pleuralni izliv. Najčešće se nadovezuje na parapneumonični izliv a bakterijska pneumonija je uzrok gnojnog izliva kod oko 50% slučajeva empijema. Terapija pleuralne infekcije je antibiotska. Ciljana antibiotska terapija se primenjuje kad god je to moguće, na osnovu bakteriološkog nalaza, a empirijska antibiotska terapija se primenjuje kada je bakteriološki nalaz negativan a antibiotici treba da pokriju najčešće uzročnike. Terapija empijema je medikamentozna, antibiotska i hirurška, koja podrazumeva torakalnu drenažu, intrapleuralnu primenu fibrinolitika, videoasistiranu torakoskopiju, dekortikaciju pluća.

Ključne reči: pneumonije, parapneumonični pleuralni izliv, empijem pleure

SUMMARY

Pneumonia complications may be pulmonary or extrapulmonary. Pleural (parapneumonic) effusion and pleural empyema are pulmonary complications of pneumonia. Parapneumonic effusion is a pleural effusion formed when there is an acute infection of the lung on the same side, and it occurs in 36-57% of all pneumonia cases. Parapneumonic effusions take the second position among all pleural effusion inducing agents and are the most common agent of exudative pleural effusions. In case an adequate antibiotic therapy is applied, these effusions are most often resorbed with no sequelae. Depending on the virulence of the inducing agent, patients' immunological status and the applied treatment, parapneumonic effusions may advance into pleural empyema. The features of the pleural fluid are the most reliable diagnostic parameter to assess the nature of the pleural effusion, which determines further therapeutic management. Depending on their clinical course, parapneumonic effusions may be uncomplicated or complicate, or empyema. Pleural empyema is a purulent pleural effusion. It usually

accompanies a parapneumonic effusion, and bacterial pneumonia accounts for a purulent effusion in about 50% of empyema cases. The pleural infection requires antibiotic treatment.. The target antibiotic treatment is applied whenever possible, based on the bacteriological assay finding, while the empirical antibiotic therapy is administered in case a negative bacteriological finding is obtained, and antibiotics should cover the most common agents. Empyema management is medicamentous, antibiotic and surgical, including a thoracic drainage, intrapleural fibrinolytics, video-assisted thoracoscopy, pulmonary decortication.

Key words: *pneumonia, parapneumonic pleural effusion, pleural empyema*

Prof. dr Đorđe Považan, Upravnik Klinike za opštu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

UVOD

Pneumonije zbog svoje učestalosti, težine bolesti, a ponekad zbog komplikacija, lošeg toka i ishoda i danas predstavljaju značajan dijagnostički, terapijski i prognostički problem u pulmologiji. Komplikacije pneumonija mogu biti plućne i vanplućne. Plućne komplikacije su: apsces pluća, pleuralni izliv (parapneumonični), empijem pleure, hidropneumotoraks. Vanplućne komplikacije su sepsa, endokarditis, miokarditis, perikarditis, meningitis-meningoencefalitis, apsces mozga, nefritis, hepatitis, artritis.

PLEURALNI IZLIVI

Pleuralni izliv predstavlja povećanu količinu tečnosti u pleuralnom prostoru, koji nastaje kao posledica poremećaja u formiranju i/ili apsorpciji pleuralne tečnosti. Posledica je nekog oboljenja (pleure, medijastinuma, organa grudnog koša ili udaljenih organa) ili povrede.

Najčešći patogenetski mehanizmi pleuralnih izliva su:

- povećana kapilarna propustljivost (inflamacija, tumori)
- povećan hidrostatski pritisak (kongestivna srčana insuficijencija)
- smanjen onkotski pritisak (hipoalbuminemija)
- povećanje negativnosti pleuralnog pritiska (atelektaza)
- smanjena limfna drenaža pleure (opstrukcija limfotoka tumorom)(1).

Pleuralni izlivi se dele na transudate i eksudate. Transudati obično nastaju pri poremećaju ravnoteže hidrostatskih sila koje utiču na formiranje i apsorpciju pleuralne tečnosti pri čemu nema poremećaja propustljivosti proteina u pleuralnim kapilarima i najčešće su odraz nekog sistemskog poremećaja. Eksudati nastaju kod povećane propustljivosti pleuralnih kapilara i uglavnom nastaju kao posledica pleuro-pulmonalnih bolesti (1).

Tabela 1. Uzroci pleuralnih izliva (Preuzeta tabela (1))

TRANSUDATI <i>Veoma česti uzroci</i>	EKSUDATI <i>Veoma česti uzroci</i>
Popuštanje leve komore	Malignitet
Ciroza jetre	Parapneumonični izlivi
Hipoalbuminemija	Tuberkuloza
Peritonealna dijaliza	
<i>Manje česti uzroci</i>	<i>Manje česti uzroci</i>
Hipotireoza	Plućni infarkt
Nefrotski sindrom	Reumatoidni artritis
Mitralna stenoza	Autoimune bolesti
Plućna embolija	Izlivi kod benigne azbestoze
	Pankreatitis
	Sy postmiokardnog infarkta
<i>Retki uzroci</i>	<i>Retki uzroci</i>
Konstriktivni perikarditis	Sindrom žutih noktiju
Urinotoraks	Lekovi
Opstrukcija gornje šuplje vene	Gljivične infekcije
Hiperstimulacija jajnika	
Meigs-ov sindrom	

Klinička slika pleuralnih izliva: Mogu postojati različite kliničke manifestacije, no najčešće su prisutni dispneja (proporcionalna veličini izliva), suv kašalj, bol u grudima (oštar, pobađajući, koji se pojačava pri pokretima grudnog koša, a porastom izliva intenzitet bola opada). Kod manjih izliva pacijenti mogu biti asimptomatični.

Fizikalni nalaz kod pleuralnih izliva zavisi od volumena izliva. Kod izliva većih od 300ml postoje asimetrični pokreti grudnog koša, perkutorna tmulost, auskultatorno oslabljeno do nečujno disanje, pleuralno trenje.

Dijagnostika pleuralnih izliva:

- Radiološki pregled (radiogram grudnog koša: postero-anteriorni (PA) i profilni snimak, snimak u lateralnom dekubitusu, rendgenoskopija) a nalaz zavisi od količine izliva.
- Ultrazvuk pruža mogućnost razlikovanja solidnih od tečnih komponenti, izliva od adhezija. Ima značaj u dijagnozi manjih i inkapsulisanih izliva, za precizniju torakocentezu i aspiraciju pod ultrazvučnom kontrolnom (2).
- Kompjuterizovana tomografija (CT) omogućuje razlikovanje pleuralnih od parenhimatoznih bolesti, bolju vizualizaciju pleure, bolji prikaz inkapsulisanih izliva, razlikovanje empijema sa nivoom od plućnog apscesa, lakše određivanje mesta za drenažu (1).
- Torakocenteza. Prisustvo pleuralnog izliva dokazuje se pleuralnom punkcijom.

Izgled izliva može biti bistar, zamućen, krvav, purulentan, žut, beličast, žuto-zelen, braon, crn, a može imati miris truleži, amonijaka i sl. Ako je hematokrit pleuralnog izliva veći od polovine vrednosti hematokrita periferne krvi radi se o hematotoraksu (1). Ponekad izgled pleuralne tečnosti može ukazati na određeno oboljenje (boja truleži na anaerobni empijem; partikule hrane na ezofagealnu rupturu; boja žuči na bilijarnu fistulu; mlečan izliv na hilotoraks/pseuodohilotoks) (1).

Laboratorijske analize pleuralnog izliva obuhvataju mikrobiološke, biohemijske i citološke analize. Biohemijske analize podrazumevaju sledeće analize: proteini; laktat dehidrogenaza (LDH) (koja je indikator stepena pleuralne inflamacije a >1000IU /l je prisutna kod komplikovanih parapneumoničnih izliva); glukoza (ako vrednost glukoze opada parapneumonični izliv ide u empijem; <3,3mmol/l je kod empijema); pH izliva (bitno je za utvrđivanje pleuralne infekcije; <7,2 je kod empijema, komplikovanih parapneumoničnih izliva); zatim adenozi

deaminaza (ADA); holesterol; trigliceridi; bilirubin; kreatinin; reuma faktori; komplement; antinuklearna antitela; amilaze; tumorski markeri. Citološke analize podrazumevaju sledeće analize: eritrociti; leukociti ($>10.000 \text{ mm}^3$ - kod para-pneumoničnih izliva); predominacija neutrofila kod parapneumoničnih izliva; predominacija polimorfonukleara ukazuje na infekciju; zatim pregled eozinofila; bazofila; limfocita; plazmocita; malignih ćelija.

Razlikovanje transudata i eksudata se omogućuje na osnovu izgleda, specifične težine, biohemijskog i ćelijskog sastava. Transudat je bistar a eksudat je žućkasto prebojen i može biti serozan, serohemoragičan, hlozan, gnojav. Značajno je određivanje proteina u pleuralnoj tečnosti (pod uslovom da su proteini seruma normalni). Vrednost proteina kod eksudata je $>35 \text{ g/l}$ a kod transudata $<25 \text{ g/l}$ ali često su vrednosti granične (oko 30 g/l) te se primenjuju Light-ovi kriterijumi, koji su najprecizniji za pouzdano i precizno diferenciranje transudata od eksudata (1). Light-ovi kriterijumi su sledeći: Pleuralni izliv je eksudat ukoliko je zadovoljen jedan ili više od sledećih kriterijuma: Odnos proteina pleuralnog izliva i seruma $>0,5$; Odnos LDH pleuralnog izliva i seruma $>0,6$; LDH pleuralnog izliva veća za više od $2/3$ od gornje granice serumskog LDH(1).

- Invazivne metode: biopsija pleure, torakoskopija, bronhoskopija. Bronhoskopiju treba raditi kada na radiogramu grudnog koša postoji promena u plućima, kod hemoptizija, kod sumnje i kod simptoma koji ukazuju na aspiraciju stranog tela, bronhoopstrukciju.

PARAPNEUMONIČNI IZLIV

Parapneumonični izliv je pleuralni izliv, koji se formira u vreme kada na istoj strani postoji akutna infekcija pluća (javlja se u 36% do 57% svih slučajeva pneumonije) (2). Parapneumonični izlivi su česta komplikacija i propratna pojava bakterijskih pneumonija i smatra se da postoje u 40-57% bolesnika koji se hospitalizuju zbog bakterijske pneumonije. Parapneumonični izlivi su na drugom mestu uzroka svih pleuralnih izliva i najčešći uzroci eksudativnih pleuralnih izliva (pneumonije su uzroci 50% svih eksudata).

Parapneumonični izlivi se najčešće resorbuje bez sekvela, ukoliko se primeni adekvatna antibiotska terapija. Zavisno od broja i virulencije uzročnika, kliničkog i imunološkog statusa bolesnika i vremena započinjanja terapije, parapneumonični izlivi mogu da progrediraju u empijem pleure (3).

Klinička slika parapneumoničnih izliva: Uz simptome osnovne bolesti (pneumonija) javlja se pleuralni bol na zahvaćenoj strani grudnog koša, koji se pojačava pri kašlju i disanju, često praćen nedostatkom vazduha uz porast temperature. Na parapneumonični izliv treba posumnjati kada posle 48 sati antibiotskog lečenja pneumonije febrilnost perzistira ili se povećava (2).

Dijagnoza parapneumoničnih izliva: Klinička procena za povećan rizik ovih izliva je teška jer nema razlike u inicijalnoj manifestaciji bolesti, starosti obolelih, broju leukocita, maksimalnoj temperaturi, učestalosti pleuralnog bola ili proširenosti pneumonije. Karakteristike pleuralne tečnosti i dalje su najpouzdaniji dijagnostički parametar za procenu karaktera pleuralnog izliva, koji određuje dalji način lečenja.

Dijagnostički postupak parapneumoničnih izliva obuhvata sledeće:

- utvrditi da bolesnik ima bakterijsku pneumoniju,
- karakterističan auskultatorni nalaz,
- kompletna krvna slika, markeri inflamacije, C reaktivni protein, fibrinogen, standardna laboratorija,
- hemokultura,
- identifikacija pleuralnog izliva,
- radiogram (PA, profilni snimak, lateralni dekubitus) grudnog koša,
- ultrasonografija,
- CT grudnog koša,
- pleuralna punkcija - Kod bolesnika sa pneumonijom, gde se prateći pleuralni izliv povlači

tokom lečenja antibioticima, nije indikovana invazivna dijagnostika, već samo rendgensko praćenje i kontrole. Parapneumonični izlivi su najčešće mali po količini bez većeg kliničkog značaja, ali u određenim uslovima pleuralna punkcija je potrebna, kao kod velikog izliva, kod porasta izliva u toku bolesti, kod pogoršanja opšteg stanja i kliničkog toka bolesti i kod sumnje na empijem(2);

- analiza pleuralnog punktata.
- a) Makroskopski izgled izliva (boja, bistrina, zamućenost, miris),
- b) Biohemijski pregledi (pH, glukoza, LDH, proteini, broj leukocita, leukocitarna formula, amilaze, trigliceridi, holesterol)(2),
- c) Bakteriološki pregledi (specifična i nespecifična flora – Bojenje po Gramu i Ziehl-Neelsenu, aerobna i anaerobna kultura, kultura na Löwenstein-Jenssenovoj podlozi, pregled na gljivice)
- d) Citološki pregled,
 - bronhoskopija.

Parapneumonični izlivi se po kliničkom toku dele na nekomplikovane para-pneumonične izlive, komplikovane parapneumonične izlive i empijem pleure.

Empijem pleure (empyema pleurae) je gnojni, purulentni pleuralni izliv. Najčešće se nadovezuje na parapneumonični izliv, a bakterijska pneumonija je uzrok gnojnog izliva kod oko 50% slučajeva empijema (2).

Infekcija pleuralnog prostora nastaje: direktnim širenjem i prodorom infektivnog agensa iz okolnih žarišta ili limfogeno i hematogeno iz udaljenih žarišta.

Izvori infekcije za razvoj empijema su:

1. Intratorakalni

Empijemi pulmonalnog porekla – infekcija se širi iz plućnog fokusa (bakterijske pneumonije, plućnog apscesa, bronhiektazija, a ređe zbog kontaminacije posle intrapleuralne perforacije hidatidne ciste, inficiranog plućnog infarkta) u pleuralni prostor. Empijemi ekstrapulmonalnog porekla – infekcija se širi iz zida grudnog koša, medijastinuma ili perikarda u pleuralni prostor

2. Ekstratorakalni (2).

Kliničke forme empijema su:

1. Akutan empijem pleure. Najčešće je parapneumoničnog porekla sa znacima bronhopulmonalne infekcije (bol u grudnom košu, suv ili produktivan kašalj, febrilnost, malaksalost, gubitak apetita i telesne mase, pojačano znojenje, eventualo dispnea i znaci intoksikacije).

2. Hroničan empijem pleure predstavlja odmaklu fazu u evoluciji gnojnog oboljenja pleure(2).

Faze u razvoju empijema pleure su: Eksudativna faza, Fibropurulentna faza, Faza organizacije (3).

Za empijem je karakterističan makroskopski nalaz gnojnog izliva a dijagnozu je poželjno potvrditi i bakteriološkim pregledom tj izolovanjem uzročnika ali je to zbog prethodne antibiotske terapije često nemoguće. Dijagnoza se postavlja na osnovu analize pleuralne tečnosti i za empijem pleure su karakteristični nalazi biohemijskih analiza:

- 1 pH smanjen ispod 7,2,
- 2 Glukoza izliva niža od 40mg/dl,
- 3 Porast pleuralne LDH preko 1000IU/l,
- 4 Porast leukocita, predominacija poli-morfonukleara (2).

U pleuralnom punktu najčešće se izoluju Gram-pozitivni mikroorganizmi (Staphylococcus aureus, Streptococcus), Gram-negativni mikroorganizmi (Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas, Haemophilus influenzae), anaerobi, gljivice, mešane infekcije (4). Uzroci empijema su: anaerobi 30-70%, Staphylococcus aureus 25-35%, Gram-negativni mikroorganizmi 20-30%, Streptococcus pneumoniae 5-15%, kulture negative 3-30%, mešane infekcije 30-70% (5).

Tok bolesti: Parapneumonični izlivi se najčešće povlače pod terapijom osnovne bolesti. Povoljan tok parapneumoničnih izliva je ako se primeni odgovarajuće lečenje osnovne bolesti, promene na pleuri se brzo smire, obično bez sekvela, a retko zaostaje zatvoren kostofrenični sinus. Nepovoljan tok parapneumoničnih izliva podrazumeva nastanak empijema (ako se bakterijska pneumonija praćena izlivom ne leči blagovremeno i adekvatno antibioticima).

Nepovoljni prognostički pokazatelji kod parapneumoničnih izliva i empijema su: Gnoj u pleuralnom prostoru; Gram pozitivne bakterije; Glukoza pleuralne tečnosti <40mg/dl; Pozitivan nalaz kulture pleuralne tečnosti; pH pleuralne tečnosti <7,00; Više od 3 puta uvećana vrednost LDH u pleuralnoj tečnosti; Lokulirana pleuralna tečnost (6).

Tabela 2. Karakteristike parapneumoničnih pleuralnih izliva (Preuzeta tabela (4))

Stadijum	Makroskopski izgled	Karakteristike pleuralne tečnosti	Komentar
Prost parapneumonični izliv	Bistar	pH > 7,2 LDH < 1000 IU/L Glukoza >2,2mmol/L <i>U kulturi ili bojenju po Gramu nema bakterija</i>	Obično se povlači pod antibiotskom terapijom. Drenaža plućnim drenom radi ublažavanja simptoma.
Komplikovan parapneumonični izliv	Bistar ili замуćen	pH < 7,2 LDH > 1000 IU/L Glukoza >2,2mmol/L. <i>Moguć pozitivan nalaz kulture i bojenja po Gramu.</i>	Potrebna drenaža plućnim drenom.
Empijem	Čist gnoj	<i>Moguć pozitivan nalaz kulture i bojenja po Gramu</i>	Potrebna drenaža plućnim drenom. Nisu potrebna dodatna biohemijska ispitivanja pleuralne tečnosti (ne meriti pH)

SMERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I TERAPIJU PARAPNEUMONIČNIH IZLIVA

Komisija Američkog koledža pulmologa (The American College of Chest Physicians) je predložila smernice za dijagnostiku i lečenje parapneumoničnih izliva na osnovu anatomije pleuralnog prostora, bakteriološkog i biohemijskog nalaza pleuralnog punktata (Tabela 3)(6).

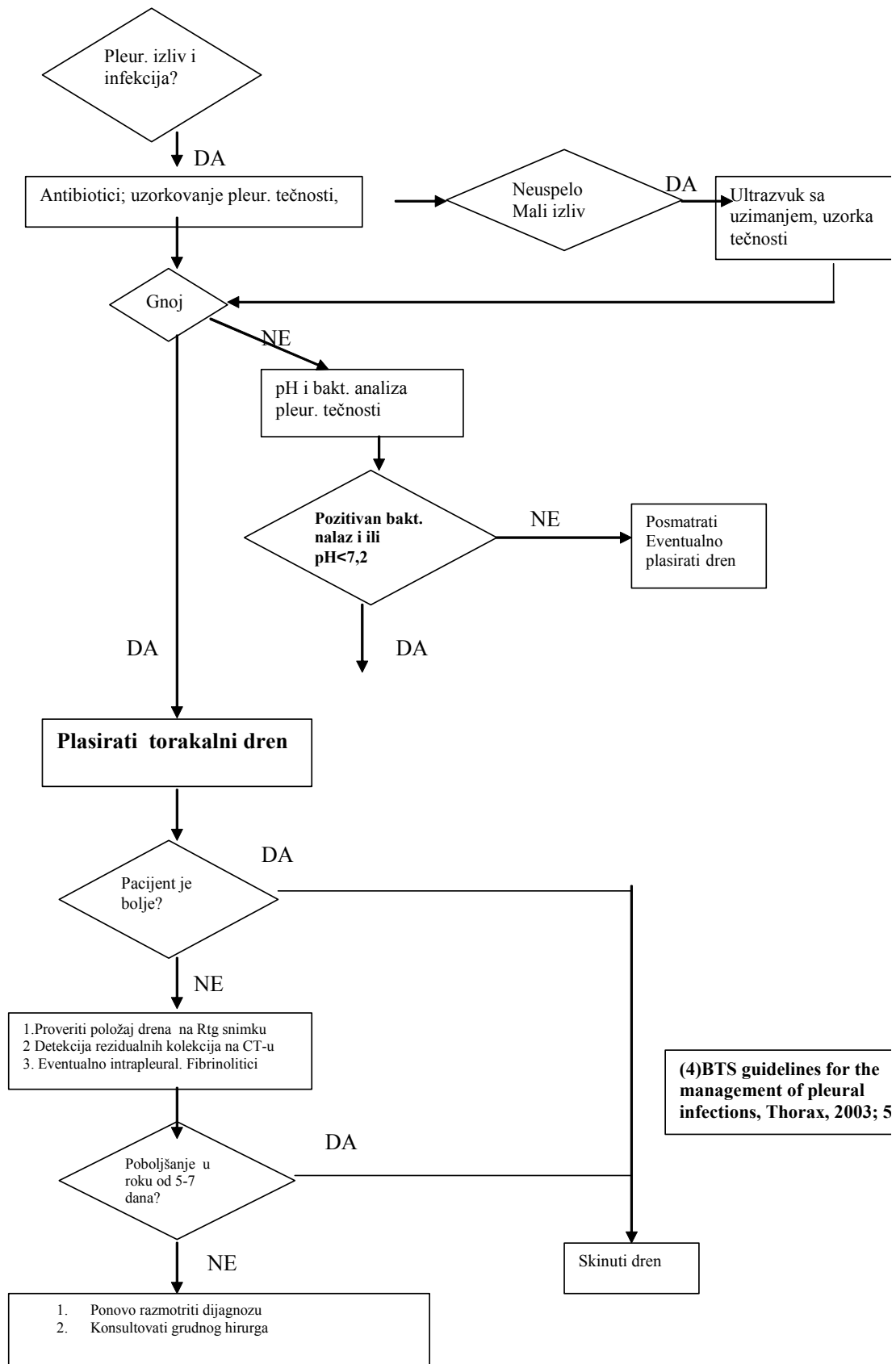
Kod svih pacijenata sa akutnom bakterijskom pneumonijom treba misliti na postojanje parapneumoničnih izliva. Odluku o drenaži parapneumoničnih izliva donosi grudni hirurg (procena i odluka na osnovu anatomije pleuralnog prostora, bakteriološkog i biohemijskog nalaz pleuralne tečnosti). Pacijenti kategorije 1 ili 2 nisu za drenažu. Drenaža se preporučuje kod pacijenata kategorije 3 i 4(6).

Tabela 3: Kategorije rizika za nepovoljan ishod parapneumoničnog izliva (Preuzeta tabela (6))

Anatomija pleuralnog prostora		Bakteriologija pleuralnog izliva		Biohemizam pleuralnog izliva	Kategorija	Rizik nepovoljnog ishoda	Drenaža
-------------------------------	--	----------------------------------	--	------------------------------	------------	--------------------------	---------

A₀ minimalni izliv koji slobodno ističe (<10 mm na lateralnom dekubitusu)	PLUS	B_x rezultati kulture i bojenje po <i>Gramu</i> nepoznati	PLUS	C_x pH nepoznat	1	Vrlo nizak	Ne
A₁ mali do umereni izliv koji slobodno ističe (>10mm i <pola hemitoraksa)	PLUS	B₀ negativna kultura i bojenje po <i>Gramu</i>	PLUS	C₀ pH $\geq 7,2$	2	Nizak	Ne
A₂ veliki izliv koji slobodno ističe (>ili =pola hemitoraksa), lokulisan izliv ili izliv sa zadebljanom parijetalnom pleurom	ILI	B₁ pozitivna kultura ili bojenje po <i>Gramu</i>	ILI	C₀ pH <7,2	3	Umeren	Da
		B₂ gnoj			4	Visok	Da

Shema 1. DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM PLEURALNE INFEKCIJE. (Preuzeta shema (4))



TERAPIJA PLEURALNE INFEKCIJE: Antibiotike treba uključiti kod svih bolesnika sa pleuralnom infekcijom. Ciljana antibiotska terapija se primenjuje kad god je to moguće, antibiotike treba davati ciljano, na osnovu bakteriološkog nalaza (bio-antibiograma). Empirijska antibiotska terapija se primenjuje kada je bakteriološki nalaz negativan a antibiotici treba da pokriju najčešće patogene uzročnike(4).

Tabela 4. Preporuke za antibiotsku terapiju-terapija pleuralne infekcije (Preuzeta tabela(4))

Antibiotski režimi za inicijalni tretman bakteriološki negativne pleuralne infekcije		
Poreklo infekcije	Intravenski antibiotici	Oralni antibiotici
Vanbolnička pleuralna infekcija sa bakterijski negativnom kulturom	-Cefuroxim <i>iv</i> + metronidazol <i>oralno ili iv</i> -Benzyl penicilin <i>iv</i> + ciprofloxacina <i>iv</i> -Meropenem <i>iv</i> + metronidazol <i>oralno ili iv</i>	-Amoxycilin + klavulonska kiselina -Amoxycilin + metronidazol -Clindamycin
Bolnička pleuralna infekcija sa bakterijski negativnom kulturom	-Piperacilin + tazabaktam <i>iv</i> -Ceftazidim <i>iv</i> -Meropenem <i>iv</i> ± metronidazol <i>oralno ili iv</i>	Ne primenjuje se
Nijedan antibiotski režim nije "idealni" izbor. Doza antibiotika se podešava u zavisnosti od prisustva insuficijencije jetre ili bubrega.		

TERAPIJA EMPIJEMA: Medikamentozna: antibiotici; Hirurška: torakalna drenaža, intrapleuralna primena fibrinolitika, videosasistirana torakoskopija (VATS), dekortikacija pluća (3,4).

ZAKLJUČAK

Brza dijagnostika i primena adekvatne terapije smanjuju stopu morbiditeta i mortaliteta kao i troškove lečenja parapneumoničnih izliva i empijema pleure.

LITERATURA

1. Maskell NA, Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. Thorax 2003;58(Suppl II):ii8-ii17.
2. Davies CWH, Gleeson F.V, Davies RJO BTS guidelines for the management of pleural infection. Thorax 2003;58(Suppl II):ii18-ii28.
3. Jaković R. Grudna hirurgija. Beograd 2004. Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu: 282-97.
4. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections. Professional Communications Inc. 1999.
5. Light RW. Management of Parapneumonic Effusions, Clin Pulm Med Vol 10 (6) November 2003:336-42.
6. Đurić D, Milovančev A, Koledin M, Ilinčić D, Bjelović M, Millošević M. Savremeni pristup lečenju empijema pleure. U: Považan Đ, Sečen N(Edts) Nespecifične infekcije u pulmologiji. Monografija. Medicinski fakultet, Novi Sad, 2008, 99-105.

NEINVAZIVNA VENTILACIJA U NOVOROĐENČADI – PROTOKOL NAZALNE PRIMENE KONTINUIRANOG POZITIVNOG PRITISKA U DISAJNIM PUTEVIMA

NEONATAL NONINVASIVE VENTILATION – NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE PROTOCOL

Gordana Vilotijević Dautović¹, Aleksandra Doronjski¹

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

SAŽETAK

Kontinuirani pozitivan pritisak u disajnim putevima putem nazalnih kanila (nCPAP) se primenjuje kod prevremeno rođene novorođenčadi u cilju prevencije reintubacija, ukoliko postoji apnea prematuriteta i u terapiji respiratornog distres sindroma, kada uz primenu surfaktanta smanjuje potrebu za primenom invazivne mehaničke ventilacije. Primenjuje se putem nazalnih nastavaka i aparata koji generišu protok. Primenjuje se profilaktički i terapijski. Prikazan je klinički protokol primene nazalnog CPAP-a u neonatalnom uzrastu.

Ključne reči: nCPAP, neinvazivna ventilacija, prematurusi, neonatalno, protokol

SUMMARY

Neonatal applications of nasal continuous positive airways pressure (nCPAP) include prevention of extubation failure, apnoea of prematurity, and as an alternative to intubation and ventilation in respiratory distress syndrome, in very preterm infants, and in exacerbations of chronic lung disease. Methods of achieving this include positive end expiratory pressure (PEEP) during mechanical ventilation, continuous positive airways pressure (CPAP) applied to the upper airway (usually nose). Continuous positive airways pressure can be used prophylactically, when the risk of an infant developing a problem is high, or as a treatment for an existing condition. This protocol will concentrate on the clinical application and management of nCPAP as use in the ventilation protocol.

Key words: nCPAP, noninvasive ventilation, premature, neonates, protocol

Mr sc. med. Gordana Vilotijević Dautović, mr sc med. pedijatar-pulmolog, Služba za plućne bolesti,
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Hajduk Veljkova 10, Novi Sad,
Dautvil@neobee.net

UVOD

Do pre dvadeset godina, pre nego što je započeta primena surfaktanta u lečenju respiratornog distres sindroma (RDS-a), kod prevremeno rođene dece je primenjivana samo invazivna

mehanička ventilacija. Svi modovi invazivne mehaničke ventilacije mogu dovesti do povrede nezrelih pluća pritiskom i volumenom, komplikacija u vidu sindroma curenja vazduha, ventilatorno zavisnih pneumonija, nastanka hronične plućne bolesti prematuriteta. Zbog toga je treba primenjivati što kraće. U cilju brzog odvajanja od respiratora i brze ekstubacije, tokom mehaničke ventilacije dozvoljene su više koncentracije ugljendioksida (CO₂) - „permisivna hiperkapnija“. Primena surfaktanta i neinvazivne ventilacije smanjuje potrebu za primenom invazivnih vidova mehaničke ventilacije (1,2).

Primena kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima (continuous positive airways pressure - CPAP-a) u novorođenčadi koja spontano dišu, predstavlja najčešće primenjivanu metodu neinvazivne ventilacije u neonatalnom uzrastu. Poslednjih godina se primenjuje i neinvazivan vid mehaničke ventilacije pozitivnim pritiskom („intermitent positive pressure ventilation - nIPPV), sa ili bez sinhronizacije, kao alternativan metod respiratorne podrške novorođene dece, najčešće nakon ekstubacije, kao alternativa nCPAP-u (1).

Primena kontinuiranog pozitivnog pritiska (CPAP-a), kao neinvazivne metode respiratorne potpore, postala je uobičajen metod u lečenju respiratornog distres sindroma (RDS-a), apenее prematuriteta i sprečavanja postekstubacionih pogoršanja u prevremeno rođene dece. Primena CPAP-a je umanjila potrebu za invazivnom ventilacijom, čime je, pored smanjenja medicinskih komplikacija (ranih i kasnih), važno i smanjenje troškova lečenja ovih pacijenata.

Neinvazivna ventilacija (NIV) putem primene nazalnog CPAP-a je prvi put primenjena u novorođene dece sa RDS-om početkom sedamdesetih godina prošlog veka (2). Od 1991-1999. godine povećana je primena nCPAP-a u razvijenim zemljama sa 36,3% na 62,5%.

Mehanizam dejstva CPAP-a

CPAP predstavlja konzistentni distenzirajući pritisak kojim se održava povećan transpulmonalni pritisak tokom ekspiratorne faze disajnog ciklusa kod dece koja spontano dišu, za razliku od IPPV ili IMV, kod kojih je disanje potpomognuto respiratorom u potpunosti, i kod kojih se povećanje pulmonalnog pritiska javlja i u inspiratornoj i ekspiratornoj fazi. Pобољшanje oksigenacije se javlja zbog otvaranja i prevencije kolapsa i/ili nestabilnosti alveola (3), čime se povećava alveolarna površina za razmenu gasova, umanjuje šantovanje krvi kroz neventilirane alveole i popravља metabolizam i produkcija surfaktanta i stabilizacija funkcionalnog rezidualnog kapaciteta. Efikasnost primene CPAP-a je zbog toga veća ukoliko se rano primeni, kada je većina alveola još uvek otvorena (3, 5, 6).

Nazalni CPAP dovodi do stabilizacije funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i pobољшavanja produkcije surfaktanta.

Oprema neophodna za primenu nCPAP-a

Za primenu nCPAP-a u neonatalnom uzrastu je neophodan **aparat za generisanje protoka** („flow-a“) i adekvatni **produžeci** za pristup disajnim putevima kroz nos. Od uvođenja nCPAP-a do danas razvijeni su i usavršeni novi modaliteti primene nCPAP-a, a najčešće se koriste „Bubble CPAP“ i „IFD“ (Infant Flow Drive) (3, 4, 5, 6, 7). Najčešće i najuspešnije se primenjuje „IFD“ (6). Najčešće se koriste nazalni produžeci („prongs“), koji se završavaju u nosnim hodnicima ili nazofarinksu (3). Ukoliko putem nazalnih nastavaka nije postignut uspeh, za „odmor“ deteta se koriste nazalne maske (6). Pojedini nazalni produžeci se mogu sterilisati, pa je njihova primena i ekonomski opravdana (3). Najveći problem tokom primene nCPAP-a predstavlja postizanje povoljne pozicije nazalnih produžetaka. Nepravilnom fiksacijom mogu nastati nazalne ekskorijacije i oštećenja septuma (7).

PROTOKOL PRIMENE nCPAP-a

Iako je od uvođenja primene NIV u neonatalnom uzrastu, u proteklih trideset godina, registrovan značajan porast primene nCPAP-a, ne postoje precizna uputstva, zbog malog broja objavljenih kliničkih ispitivanja koja se bave ovom problematikom. To se naročito odnosi na prevremeno rođenu novorođenčad niske gestacije i male telesne mase na rođenju (5).

Indikacije i kontraindikacije za primenu nCPAP-a

Tri najvažnije indikacije za primenu nCPAP-a su:

1. postekstubaciona prevencija reintubacije: primena nCPAP a i nSIMV prevenira reintubaciju 72 sata nakon ekstubacije (5). Primena endotrahealnog CPAP-a pre ekstubacije nije indikovana (1,3), dok primena nIPPV može biti efikasnija rano nakon ekstubacije od nCPAP-a (3).
2. apnea prematuriteta (AOP) Primena nCPAP uz metilksantine je efikasna (1,5). Ukoliko se i pored navedene terapije javi više od 12 epizoda apnee tokom 6 sati potrebna je reintubacija.
3. Respiratorni distres sindrom (RDS) Predstavlja najvažniju indikaciju. Postoje tri stava za respiratornu potporu RDS-a nakon rođenja (9): To su: 1. Intubacija, profilaktička primena surfaktanta neposredno nakon rođenja, postepena stabilizacija na mehaničkoj ventilaciji. 2. Rana stabilizacija na nCPAP-u, selektivna intubacija i primena surfaktanta prema kliničkim indikacijama. 3. **INSURE** metoda: Intubacija, profilaktička primena **surfaktanta** neposredno nakon rođenja, brza ekstubacija i postavljanje na nCPAP (9).

Ređe, nCPAP se primenjuje ukoliko postoji perzistentan duktus arteriozus, sindrom aspiracije mekonijuma, plućni edem, atelektaza, traheomalacija, tranzitorna tahipnea, anatomske anomalije.

Klinički kriterijumi za primenu nCPAP-a su:

- a. Respiratorni distres: tahipnea , povećan broj respiracija za 30% od normalnog, substernalna i suprasternalna uvlačenja, ječanje, lepršanje nozdrva, bledilo ili cijanza, agitacija
- b. Patološke vrednosti gasova u krvi $\text{PaO}_2 < 7 \text{ kPa}$, $\text{PaCO}_2 > 7 \text{ kPa}$, $\text{pH} < 7.25$ pri $\text{FiO}_2 \leq 0.6$
- c. Loša ekspanzija pluća ili infiltrati na radiogramu grudnog koša

Kriterijumi za primenu nCPAP-a tokom prve nedelje života su (6,11):

1. Sva deca koja su bila intubirana i na mehaničkoj ventilaciji po tipu IPPV, SIMV, nakon ekstubacije postaviti na nCPAP, uz primenu metiksantina
2. Eksubirati dete kada je:
 - a. broj zadatih respiracija manji od 10 (6)
 - b. Srednji pritisak u disajnim putevima („mean airway pressure“ MAP) $\leq 7 \text{ cmH}_2\text{O}$
 - c. $\text{FiO}_2 \leq 0.3$ (9) ili 0.35 (11)
 - d. kada su disajni pokreti normalni i ne postoji dispnea
3. Primeniti nCPAP **najmanje 5cmH₂O** neposredno nakon ekstubacije, što umanjuje rizik za pogoršanje i potrebu za reintubacijom (6)
4. Deca gestacoksle starosti ispod 29 nedelja i porođajne mase (PM) manje od 1250 g mogu se ekstubirati i postaviti na nCPAP i početi sa pritiskom **6-8cmH₂**
5. Deca gestacijske starosti iznad **29 nedelja ili porođajne mase iznad 1250g** mogu se ekstubirati i postaviti na nCPAP i može se primeniti pritisak 10cmH₂O
6. kod dece sa **RDS-om primeniti nCPAP (10):**
 - a. kod dece gestacijske starosti iznad 32 nedelje i porođajne mase iznad 1500g

- i. Ukoliko je $FiO_2 > 0.5$ za postizanje $PaO_2 > 7$, $PCO_2 < 7$ i $pH > 7.25$ u arterijskoj krvi
- ii. Rekurentne apnee
- b. kod dece gestacijske starosti između 28-32 nedelje i porođajne mase manje od 1500g
 - i. Ukoliko je mali rizik za razvoj teškog RDS i/ili postoje male promene na radiogramu grudnog koša, probati sa nCPAP-om

Kontraindikacije za primenu nCPAP-a su: kongenitalne anomalije, dijafragmalna hernija, atrezija hoana, Pierre Robin sekvenca, traheoezofagealna fistula, nazalna trauma ili deformacija, kardiovaskularna nestabilnost, česte epizode apnee i bradikardije koje ne odgovaraju na primenu nCPAP-a i kofeina (6). Kod dece sa teškim RDS-om koja su male gestacijske starosti, ispod 28 nedelja, male telesne težine na rođenju (ispod 1500g), kontraindikovana je primena nCPAP-a, najčešće je potrebno primeniti invazivnu ventilaciju (10).

Inicijalni parametri (3,10):

1. Pritisak 4-6 cmH₂O (maksimalno 7-8), povećavati postepeno za 1-2 cm do 8-10cmH₂O, postepeno povećavati FiO_2 do 0.8 (3)
2. FiO_2 0.4-0.5
3. protok gasa (vazduh ili mikstura O₂) 6-8L/min u prevremeno rođene dece (10) i 8-10 u terminske dece (3). Brzina protoka vazduha koja se primenjuje zavisi od stepena „curenja vazduha“ iz nosa i usta i obično je potreban protok 6 l /min ili više. Ako su usta otvorena, pritisak u farinksu će opadati i potrebno je povećati protok.

Praćenje deteta na nCPAP-u (10, 12)

Tokom primene nCPAP-a potrebno je pratiti kliničko stanje deteta (broj respiracija, kapilarno punjenje, temperatura, diureza), saturaciju oksihemoglobina putem pulsne oksimetrije, u intervalima od 4-6 sati analizu gasova u krvi (ili ranije ako postoje kliničke indikacije) i 30-60 min nakon promene parametara (10). Na osnovu ovih pokazatelja procenjuje se uspeh primene nCPAP-a. Dete je stabilno na nCPAP-u ako: ima stabilan broj respiracija (10), nema znakove RD (10,12), ima ružičasto prebojenu kožu (saturacija oksihemoglobina između 92-95% sa normalnim analizama gasova u krvi), ima normalno kapilarno punjenje (10), na radiogramu grudnog koša postoji optimalna ekspanzija pluća sa dijafragmama na zadnjim okrajcima 7. do 8. rebra (10). Ako je baza na 5 rebru povećati CPAP, ako je više od 8. rebra smanjivati CPAP (3).

Kriterijumi za intubaciju/reintubaciju dece koja su na nCPAP-u (9)

2. učestale apnee: više od 12 epizoda tokom 6 sati koje zahtevaju stimulaciju
3. respiratorna insuficijencija
4. $PaCO_2 \geq 8.3$ kPa, $FiO_2 \geq 0.6$ za postizanje prihvatljive saturacije kiseonikom.

Neželjeni efekti primene nCPAP-a (6)

„Curenje vazduha“ predstavlja najvažniji neželjeni efekat (3). U prevremeno rođene dece primena CPAP-a dovodi do poboljšanja respiratornog statusa i smanjuje mortalitet, ali povećava incidencu pojave pneumotoraksa. Incidenca pojave pneumotoraksa se povećava sa povećanjem gestacijske starosti, najčešće kada se popravlja komplijansa pluća i kada potrebe za kiseonikom bivaju smanjene (3). „Sindrom curenja vazduha“ može se javiti zbog progresije osnovne bolesti (alveolarna distenzija u RDS-u). Srčani „output“ može biti sekundarno smanjen zbog pritiska na vraćanje venske krvi. Retko može nastati vazdušna emolija. Često se javlja dilatacija želuca, vazduh dospeva i u želudac i creva. „CPAP belly sindrom“ je fenomen koji je dobro poznat, a

koji se klinički manifestuje dilatacijom crevnih vijuga i distenzijom abdomena, a umanjuje se plasiranjem orogastrične sonde i slobodne drenaže. Iako retko, postoji povećan rizik i od nastanka aspiracije i rupture visceralnih organa, kao i povećanog pritiska na dijafragmu, čime se kompromituju respiracije (3). CPAP retko dovodi do distenzije želuca, najčešće zbog toga što je tonus gornjeg i donjeg ezofagealnog sfinktera viši od primenjenog CPAP-a (6). Preporučuje se da se gastrična sonda drži otvorena. CPAP *belly* sindrom se retko javlja (6), ali ipak se u pojedinim jedinicama intenzivne nege, zbog toga, prolongira primena totalne parenteralne ishrane (7). Najčešće se javljaju nazalna iritacija i oštećenja nosa, kod oko 20% dece (1).

Odvajanje od nCPAP-a (6, 10)

Ukoliko je dete stabilno na niskim koncentracijama kiseonika, treba pokušati sa odvajanjem, kada ima prihvatljive nalaze gasova u krvi (cilj postizanje saturacije na pulsnom oksimetru 86-92%, pH ≥ 7.25 , PCO₂ 45-65 mmHg) (9) i kada postoji poboljšanje na radiogramu grudnog koša. Odvajanje se vrši postepenim smanjivanjem parametara (1,3), FiO₂ postepeno smanjiti do 0.4, potom redukovati pritisak za 1-2cmH₂O do pritiska od 3-4cmH₂O (7). Po odvajanju primenjivati kiseoničnu terapiju uz održavanje oksigenacije između 92-95% (7, 10), obično povećati FiO₂ za 0.1-0.2 (1,3). Ukoliko se nakon odvajanja javi tahipnea, povećana potreba za kiseonikom ili se javljaju rekurentne apnee, ponovo postaviti dete na nCPAP.

Uticaj primene nCPAP-a na neonatalni morbiditet i mortalitet

Postoji veliki broj studija koje su pokazale da određen broj prevremeno rođene dece može biti lečen bez primene endotrahealne intubacije, mada definitivni zaključak o uticaju na komplikacije još nije precizno utvrđen. Registrovano je blago opadanje učestalosti rizika od smrti i nastanka hronične plućne bolesti prematuriteta ukoliko je primenjen nCPAP (5), mada je broj objavljenih ispitivanja mali.

Drugi vidovi neinvazivne ventilacije

Kako su pokazale studije, postupci i mere za smanjivanje oštećenja pluća novorođenčeta sa RDS-om, koja nastaju primenom pozitivnog pritiska u disajnim putevima (posebno prematurnih beba, koje se sprovode od rođenja), imaju povoljan uticaj na smanjenje nastanka komplikacija. Smanjivanje trajanja arteficijalne ventilacije i rana ekstubacija se sprovode postekstubacionom primenom nCPAP-a. Poslednjih godina se primenjuje i neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom (nIPPV). Primenom nIPPV smanjena je potreba za reintubacijom za 30%, smanjuje se oštećenje pluća, učestalost pojave hronične plućne bolesti prematuriteta i učestalost apnea nakon ekstubacije (13, 14).

Tri randomizirane studije su pokazale da primena nSIMV-a smanjuje potrebu za reintubacijom i zavisnost od kiseonika kod dece koja su nakon ekstubacije postavljena na nSIMV, uz smanjen broj gastrointestinalnih komplikacija. Podaci o prednostima rane primene ovih vidova neinvazivne ventilacije u novorođenačkom uzrastu su limitirani (15).

LITERATURA

1. Millar D, Kirpalani H. Benefits of Non Invasive Ventilation. *Ind Pediatric* 2004, 41:1008/17. www.indianpediatrics.net
2. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH et al. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *New England Journal of Medicine* 1971; 284: 1333
3. Upadhyay A, Deorari AK. Continuous positive airway pressure- a gentler approach ventilation. *Indian Pediatric* 2004;41:459-69.

4. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database. Syst Rev* 2002; CD002977.
5. Goldbart AD, Gozal D. Non-Invasive Ventilation in Preterm Infants. *Pediatric Pulmonology*, 2004. Suppl 26: 158-161.
6. McKechnie E. Continuous positive airway pressure. RPA Newborn Care Protocol Book. Royal Prince Alfred Hospital. Australia. Sept 2003. Dostupno na www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/newprot/cpap
7. De Paoli A, Morley C, Davis PG. Nasal CPAP for neonates> what do we know in 2003? *Arch Dis in Child Fetal and Neonatal* Ed 2003;88:F168.
8. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
9. Ferrelli K, Soll R, Dunn M, Conner J, Klerk A. Delivery Room Management of Premature Infants At High Risk Of Respiratory Distress Syndrome. The DR Management Trial. Version 3. 2004. Dostupno na www.vtoxford.org/research/drm/protocol3.pdf
10. NHS Guidelines for use of Nasal CPAP in Respiratory Distress Syndrome in Newborn. London NHS 2004. dostupno na www.dvh.nhs.uk/downloads/documents
11. Respiratory Distress Syndrome (RDS) Intensive Care Nursery House Staff Manual. University of California San Francisco. 2004. www.ucsfhealth.org/childrens/health_professionals/manual/25_RDS.pdf
12. American Association for Respiratory Care. Application of continuous positive airway pressure to neonates prongs, nasopharyngeal tube, or nasal mask-2004 revision update. *Resp Care* 2004 Sep;49(9):1100-8. www.pediatrics.aapublications.org
13. Hutchison AA, Bignall S. Non-invasive positive pressure ventilation in the preterm neonate: reducing endotrauma and the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2008;93;64-8.
14. Goldbard A, Gozal D. Non invasive ventilation in preterm infants. *Pediatric Pulmonology*, 2004;S26:158-161.
15. N Claure, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2007;92;508-512.

TRETMAN INFEKCIJA DONJIH RESPIRATORNIH PUTEVA U AMBULANTNIM USLOVIMA

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH COPD EXACERBATION AND CHRONIC RESPIRATORY FAILURE: EVALUATION

Mirna Đurić¹, Đorđe Považan¹, Dejan Đurić¹, Anika Považan¹, Ljiljana Andrijević²

1 Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

2 Institut za onkologiju Vojvodine, Katedra za biohemiju Medicinskog fakulteta Novi Sad

SAŽETAK

*Vanbolnički stečene infekcije donjeg respiratornog trakta obuhvataju akutni bronhitis, egzacerbaciju hronične opstruktivne bolesti pluća i vanbolnički stečenu pneumoniju. Akutni bronhitis kao akutno zapaljenje sluznice bronhijalnog stabla, koje se obično završava potpunom anatomskom i funkcionalnom remisijom, najčešće zahteva samo simptomatsko lečenje. Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa je najčešće urokovana infekcijom, pri čemu je oko 70% urokovano bakterijskim prouzrokovateljima. Antibiotici se mogu dati u egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća kada postoje klinički znaci koji ukazuju na infekciju, na anamnestičke podatke o postojanju promena u kvalitetu ispljuvka tj. u izmeni boje i količine istog. Vanbolnički stečene pneumonije su nastale u uslovima normalnog životnog okruženja kod do tada zdravih ljudi. 60-80% svih pneumonija kod odraslih uzrokovano je bakterijama, a najčešći među njima je *Streptococcus pneumoniae*. Procena težine pneumonije je neophodna radi donošenja odluke o mestu (ambulantno, hospitalno, u jedinici intenzivne nege) i načinu lečenja. Terapija pneumonija je antimikrobna, empirijska i etiološka. Empirijska terapija se sprovodi odmah po otkrivanju bolesti nakon osnovne dijagnostike bez poznatog, izolovanog uzročnika oboljenja a na osnovu saznanja o najčešćem i najverovatnijem uzročniku pneumonija i primenjuje se antibiotik koji na te uzrokovace najadekvatnije deluje. Adekvatna ambulantna terapija infekcija donjih disajnih puteva sigurno da će smanjiti potrebu za hospitalnim lečenjem i smanjiti materijalne troškove društva.*

Ključne reči: *Vanbolnički stečene infekcije donjeg respiratornog trakta, akutni bronhitis, hronična opstruktivna bolest pluća, vanbolnički stečena pneumonija*

SUMMARY

Community acquired infections of the low respiratory tract include acute bronchitis, exacerbations of a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and community acquired pneumonia. Acute bronchitis, as a chronic inflammation of the bronchial tree mucosa, which is usually resolved in a total anatomical and functional remission, often requires just a symptomatic treatment. An acute exacerbation of chronic bronchitis is most commonly induced by an infection, of the bacterial origin in 70% of the cases. Antibiotic therapy of a COPD exacerbation may be

introduced when there exist the clinical signs suggesting an infection, as well as the anamnestic data about the altered sputum quality, that is its changed colour and quantity. Community acquired pneumonias develop in normal living environment, in until then healthy subjects. In a 60-80% of all adult pneumonia cases, bacterial agents are involved, Streptococcus pneumoniae being the most common one. It is necessary to assess the severity of pneumonia in order to decide about the site (out-patient clinic, hospital or intensive care unit) and way of treatment. The therapy of pneumonia is antimicrobial, empirical and etiological. The empirical treatment is initiated as soon as the diseases is discovered, just after performing the basic diagnostic procedures but before isolating the definite agent of the disease, relying upon the knowledge of the most common and probable agents of pneumonia, applying the antibiotic drug confirmed as most effective. An adequate ambulatory treatment of low respiratory tract infections will certainly reduce the need for hospital treatment and the expenses for the social community.

Key words: *community acquired infections of the low respiratory tract, acute bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, community acquired pneumonia*

Prof. dr Mirna Đurić, Načelnik Odeljenja za akutne pneumopatije, Klinika za opštu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

UVOD

Vanbolnički stečene infekcije donjeg respiratornog trakta (community acquired lower respiratory tract infections-LRTI) predstavljaju akutno oboljenje (prisutno 21 dan ili kraće), obično praćeno kašljem, kao i produkcijom sputuma, dispnejom, weezing-om i bolovima u grudima a obuhvataju sledeća oboljenja:

- 1 akutni bronhitis
- 4 egzacerbaciju hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP)
- 7 vanbolnički stečenu pneumoniju (VSP).

Tretman infekcija donjih respiratornih puteva u ambulantnim uslovima je veoma značajan jer se pravilnim pristupom i terapijom, ova oboljenja mogu uspešno ambulantno sanirati. Na taj način se sprečavaju nepotrebne hospitalizacije i veliki materijalni troškovi društva.

Veliki broj prirodnih i sintetskih antibiotika doveo je do izlečenja znatnog broja smrtonosnih infekcija. Međutim, posledica široko rasprostranjene i često nepravilne i nepotrebne upotrebe antibiotika je pojava rezistencije patogenih uzročnika na antibiotike. Problem rezistencije je glavni problem antimikrobne terapije a rešenje problema rezistencije je u sintezi novih antibiotika ali pre svega u racionalnoj primeni antibiotika uz poštovanje algoritama lečenja a uz primenu smernica utvrđenih konsenzusa i terapijskih protokola.

Postavlja se pitanje kada antibiotike primenjivati u infekciji donjeg respiratornog trakta? Antibiotike treba davati u infekciji donjeg respiratornog trakta kada postoji:

- 1 suspektna ili definisana pneumonija
- 2 egzacerbacija HOBP-a
- 3 starost >75g. i febrilnost;
- 5 srčana insuficijencija;
- 6 inzulin zavisni dijabetes melitus;
- 7 teška neurološka bolest (1).

Kod infekcije donjeg respiratornog trakta u ambulantnim uslovima preporučuju se amoxicillin ili tetracyclin ili kao alternativa co-amoxiclav ili macrolidi (1).

Antibiotike ne treba davati kod nekomplikovane infekcije donjih disajnih puteva koje nisu sumnjive na pneumoniju i kod akutnog bronhitisa. U ovim slučajevima nema indikacija za primenu antibiotika (1,2).

Veoma je značajno razlikovati pneumoniju od drugih infekcija respiratornog trakta. Pneumonija je suspektna ako pacijent ima akutni kašalj i jedan od sledećih simptoma i znakova (novi askultatorni nalaz, dispneju, tahipneju, febrilnost poslednja 4 dana). Ako je pneumonija suspektna, radiogram grudnog koša je neophodan u daljem dijagnostičkom postupku (1). Tačna i

precizna definicija pneumonije zahteva nalaz plućnog infiltrata na radiogramu grudnog koša (3,4,5). Definicija i dijagnoza VSP-a se u bolničkim uslovima postavlja na osnovu radiološkog nalaza, a van bolnice se bazira na kliničkoj slici (simptomi infekcije donjeg respiratornog trakta (kašalj) i znaci sistemskih oštećenja (febrilnost). U raznim zemljama su kriterijumi za definisanje VSP-a u bolnici različiti. Kriterijumi Britanskog torakalnog udruženja (British Thoracic Society-BTS) podrazumevaju simptome i znake akutne bolesti uz radiološki nalaz (3). Američko udruženje za infektivne bolesti (Infectious Diseases Society of America-IDSA) definiše VSP kao akutnu infekciju plućnog parenhima, sa najmanje nekoliko simptoma akutne infekcije, udruženu sa akutnim infiltratima na radiogramu grudnog koša uz auskultatorni nalaz (koji se nalazi kod pneumonije) kod pacijenata koji nisu hospitalizovani ili su bili hospitalizovani 14 ili više dana pre početka ovih simptoma (5).

AKUTNI BRONHITIS predstavlja akutno zapaljenje sluznice bronhijalnog stabla, koje se najčešće završava potpunom anatomskom i funkcionalnom remisijom. Najčešće se javlja zimi kada su respiratorne infekcije najčešće. Najčešće počinje simptomima zapaljenja gornjih disajnih puteva, koje obično prethode akutnom bronhitisu. Uzročnici akutnog bronhitisa su obično virusi, dok su *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* prisutni u manjem procentu (2).

Terapija akutnog bronhitisa je najčešće samo simptomatska. Bolesnici sa hroničnim kardio-pulmonalnim oboljenjima mogu zahtevati hospitalizaciju. Kod prethodno zdravih osoba terapija je: suzbijanje nadražajnog kašlja, adekvatna hidracija, simptomatsko lečenje povišene telesne temperature, simptomatsko lečenje opštih tegoba, bronhospazama (β -2 adrenergički inhalatorni bronhodilatatori). Vrednost antibiotika u lečenju prethodno zdravih osoba od akutnog bronhitisa nije utvrđena i antibiotici nisu indikovani (2,6).

AKUTNA EGZACERBACIJA HRONIČNOG BRONHITISA

Egzacerbacija hroničnog bronhitisa se definiše kao: pogoršanje kašlja, promena boje i količine sputuma ili pogoršanje dispneje. Uzroci su multifaktorijalni a najčešće je to kombinacija infekcije, pušenja, faktora sredine.

Oko 70% infekcija uzrokovano bakterijama, a oko 30% čine: atipični patogeni, virusi, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Najčešći bakterijski uzrokovaci infekcija donjeg respiratornog trakta u HOBP-u su: *Hemophilus influenzae* (~ 50%), *Streptococcus pneumoniae* ($\leq$ 50%), *Moraxella catarrhalis* (17%), *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella species*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* (2).

Koje su indikacije za primenu antibiotika u egzacerbaciji HOBP? Antibiotici se mogu dati u egzacerbaciji HOBP-a kada postoji: pogoršanje dispneje, povećanje količine sputuma, povećanje količine purulentnog sputuma i kod pacijenata sa teškom (egzacerbacijom) HOBP-a (1).

Preporuke za terapiju akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa su:

Penicilini, tetraciklini (Amoxycillin, Amoxycillin-cl, Doxycyclin); Peroralni cefalosporini (Cefprozil, Cefaclor, Cefixime, Cefpodoxime proxetil, Cefibuten, Cefuroxime axetil); Makrolidi (Azitromycin, Clarithromycin, Dirithromycin, Erythromycin); Kinoloni (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin ili gemifloxacin, Moxifloxacin) (2).

VANBOLNIČKI STEČENA PNEUMONIJA

Pneumonija se češće javlja kod: starijih osoba, pridruženih bolesti (HOPB-a, šećerne bolesti, bubrežne insuficijencije, srčane insuficijencije, maligniteta, hroničnog neurološkog oboljenja, hronične bolesti jetre), alkoholizma, pušača, pothranjenosti, imunodeficijencija, u infekcijama gornjih disajnih puteva, u epidemijama gripe i dr.

I pored primene brojnih antimikrobnih lekova letalni ishod kod pneumonija je 1 do 5%, kod hospitalizovanih pacijenata je 5-13% a kod ekstenzivnih pneumonija i do 50%.

Pneumonije se prema mestu sticanja dele na:

3 Vanbolnički stečene pneumonije - community acquired pneumonia (CAP) nastale u

uslovima normalnog životnog okruženja kod do tada zdravih ljudi.

- 5 Bolničke, intrahospitalne pneumonije - hospital acquired pneumonia (HAP), koje nastaju nakon više od 48 sati od prijema pacijenata u bolnicu.

Za postavljanje dijagnoze pneumonije od značaja je klinička slika. Opšti simptomi koji mogu biti prisutni kod pneumonija su malaksalost, febrilnost, glavobolja, mialgija, anoreksija, nelagodnost u stomaku, mučnina. Respiratorni simptomi su kašalj, produkcija sputuma, dispneja, pleuralni bol a među nerespiratornim simptomima mogu biti prisutni tahikardija, pogoršanje opšteg stanja, mentalna konfuzija. Od značaja su i fizikalni a svakako i radiološki nalaz pacijenta. Mikrobiološki nalaz najčešće sputuma je od velikog značaja. Identifikacija uzročnika je osnova adekvatne antimikrobne terapije i efikasnog lečenja. Međutim i pored intenzivne dijagnostike, u 30%-50%, pa i više procenata obolelih, uzročnik pneumonija ostaje neutvrđen. Faktori koji su bitni za interpretaciju i identifikaciju uzročnika su kontaminacija iz gornjih respiratornih organa, prethodni antibiotski tretman koji remeti bakteriološku floru kao i pravilno tj nepravilno davanje sputuma

Bakterijske pneumonije čine 60-80% svih pneumonija kod odraslih. Najčešći među bakterijskim pneumonijama: Streptococcus pneumoniae (20-60%), Hemophilus influenzae (4-15%), Staphylococcus aureus (2-10%) (7).

Najčešći bakterijski uzročnici vanbolničkih pneumonija u našoj sredini su: Streptococcus pneumoniae (20%(8) (37%(9)), Hemophilus Influenzae (16%(8)) (19%(9)), Pseudomonas aeruginosa (9%(8)) (15%(9)), Klebsiella pneumoniae (6%(8))(4%(9)), Staphylococcus aureus (5%(8)) (11%(9)), Enterobacter (2%(8)) (9%(9)) i Escherichia coli (2%(8)) (2%(9)).

Procena težine bolesti je neophodna radi donošenja odluke o mestu lečenja (ambulantno, hospitalno, u jedinici intenzivne nege). Oko 20% obolelih od CAP-a se hospitalizuje dok se 80% obolelih od CAP-a se može lečiti ambulantno. Procena težine bolesti, pneumonije je bitna i radi donošenja odluke o tome kako će se pacijent lečiti (da li će se primeniti antibiotik, koji antibiotik, kako proceniti odgovor na antibiotik, koja ispitivanja sprovesti ako pozitivnog odgovora nema). U tom cilju su se razvili brojni bodovni, scoring sistemi.

Shema 1: Indeks težine pneumonije (Pneumonia Severity Index) - I korak

Najčešće korišćen scoring sistem je Indeks težine pneumonije (Pneumonia severity index -PSI), koji tačno i precizno identifikuje niskorizične pacijente sa CAP-om, koji mogu biti sigurno tretirani ambulantno, smanjuje broj hospitalizacija, pod uslovom da ne postoje medicinske i psihosocijalne kontraindikacije za ambulantni tretman. PSI se bazira na podacima koji su dostupni pri pregledu pacijenta, (sa dva koraka evaluiira demografske faktore, pridružene bolesti, fizikalni nalaz, laboratorijske i radiološke podatke) i stratifikuje pacijente u 5 rizičnih grupa u kojima tridesetodnevni mortalitet varira od 0,1 do 31%, s tim da viši skor znači viši rizik od smrti. Pacijenti grupe I i II su niskorizični pacijenti i kandidati za ambulantni tretman, pacijenti grupe III su niskorizični pacijenti i kandidati za ambulantni tretman ili za hospitalnu opservaciju, tj. za kratki boravak u bolnici. Pacijenti grupe IV su srednje rizični i zahtevaju hospitalizaciju a pacijenti grupe V su visokorizični i zahtevaju hospitalizaciju u jedinici intenzivne nege, jer podležu visokom procentu smrtnosti i ozbiljnim komplikacijama (Shema1,2,3) (10,11,12).

Shema 2: Indeks težine pneumonije (Pneumonia Severity Index) Scoring sistem za vanbolnički stečenu pneumoniju - II korak

Karakteristike		Broj bodova
Demografski faktori		
Muškarci	Starost (u godinama)	
Žene	Starost (u godinama)	- 10
Bolesnici iz staračkih domova		+10
Pridružene bolesti		

Neoplastično oboljenje	+30
Oboljenje jetre	+20
Kongestivna srčana insuficijencija	+10
Cerebrovaskularno oboljenje	+10
Oboljenje bubrega	+10
Fizikalni nalazi	
Izmenjen mentalni status	+20
Respiratorna frekvenca ≥ 30 min.	+20
Sistolni krvni pritisak < 90 mmHg	+20
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ ili $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Puls ≥ 125 otkucaja/min.	+10
Laboratorijski i radiološki nalazi	
pH $< 7,35$	+30
Urea $> 30\text{mg/dl}$ (11 mmol/l)	+20
Natrijum $< 130\text{ mmol/l}$	+20
Glukoza $> 250\text{mg/dl}$ (14mmol/l)	+10
Hematokrit $< 30\%$	+10
PaO ₂ $< 60\text{mmHg}$ ili SaO ₂ $< 90\%$	+10
Pleuralni izliv	+10

Shema 3: Stratifikacija ukupnog skora rizika: Ukupan broj poena ubraja pacijente u jednu od 5 rizičnih grupa, sa rastućim rizikom za mortalitet te su tako pacijenti klasifikovani po riziku smrtnosti

Stratifikacija ukupnog skora rizika			
Rizik	Rizične grupe	Skor	Mortalitet
Nizak	I	Na osnovu algoritma	0,1%
Nizak	II	≤ 70 bodova	0,6%
Nizak	III	71-90 bodova	0,9%
Umeren	IV	91-130 bodova	9,3%
Visok	V	> 130 bodova	27,0%

Terapija pneumonija je antimikrobna i ona može biti empirijska (primenjuje se odmah po postavljanju dijagnoze) ili etiološka (primenjuje se prema izolovanom uzročniku).

Inicijalna, empirijska terapija sprovodi se odmah po otkrivanju bolesti nakon osnovne rutinske dijagnostike bez poznatog, izolovanog uzročnika oboljenja. Izbor leka u inicijalnoj terapiji se vrši na osnovu očekivanog uzročnika, na osnovu saznanja o najčešćem i najverovatnijem uzročniku pneumonija i primenjuje se antibiotik koji na te uzrokovace najadekvatnije deluje. Izbor leka u inicijalnoj terapiji zavisi od: starosti pacijenta, kliničkog i radiološkog nalaza, laboratorijskih nalaza, uslova pod kojim je pneumonija nastala, pridružene bolesti, epidemioloških parametara, komplikacija.

Antibiotici se mogu primeniti peroralno i parenteralno. Peroralno se primenjuju uvek kada je moguće, a parenteralno kada se ne može sprovoditi peroralna terapija (oslabljena svest, gubitak refleksa gutanja, poremećaj digestivnog trakta) i kada je to težak oblik pneumonije, koji zahteva intenzivnu terapiju.

Prelazak sa parenteralne na peroralnu terapiju: se sprovodi kada postoji kliničko poboljšanje (poboljšanje kašlja i dispneje), pad leukocita, i kada je telesna temperatura normalizovana 24h, a bez kontraindikacij za oralnu terapiju.

Najnovije preporuke o dužini antibiotske terapije ističu da kod povoljnog toka bolesti (ambulantne i hospitalne lakše pneumonije) terapija treba da traje 5-7 dana, kod težih oblika bolesti (hospitalne teške pneumonije) 10 dana i duže a u slučaju da su uzrokovane legionelom, gram negativnim uzročnikom, stafilokokus aureusom, 14-21 dan (1,5,10).

Američko torakalno udruženje (*American Thoracic Society*) daje smernice za lečenje vanbolnički stečenih pneumonija kod odraslih. Istaknuto je da su glavni faktori koji utiču na spektar etiologije i na inicijalni pristup terapiji, težina bolesti na inicijalnoj prezentaciji, prisustvo

pridruženih bolesti i prisustvo kliničkih riziko faktora koji povećavaju rizik od infekcije određenim patogenima. **Faktori koji povećavaju rizik od infekcije pneumokoka rezistentnog na penicilin i lekove** su: starost preko 65 godina, beta laktamska terapija tokom poslednja 3 meseca, alkoholizam, imunosupresivne bolesti uključujući primenu kortikoterapije, multiple pridružene bolesti. **Faktori koji povećavaju rizik od infekcije Gram-negativnih enteritičnih uzročnika** su: boravak u stacionaru, staračkom domu, kardiopulmonalna bolest, multiple pridružene bolesti i nedavna antibiotska terapija. **Faktori koji povećavaju rizik od infekcije za *Pseudomonas aeruginosa*** su: strukturne promene pluća - bronhiektazije, primena kortikoterapije (više od 10 mg Prednisona na dan), hronična ili produžena primena antibiotika širokog spektra više od 7 dana poslednjeg meseca, malnutricija (10).

Koristeći navedene faktore svi pacijenti su tako svrstani u jednu od 4 grupe, a svaka grupa je sa verovatnim uzročnikom i sugestijom za empirijsku terapiju.

- I Ambulantni pacijenti bez kardio-pulmonalnih bolesti i bez modifikujućih faktora (Tabela 1);
- II Ambulantni pacijenti sa kardio-pulmonalnim bolestima (kongestivna srčana slabost ili HOPB) i/ili sa modifikujućim faktorima (faktori rizika za rezistentan pneumokok ili Gram negativne bacile)(Tabela 2);
- III Hospitalni pacijenti koji nisu za jedinicu intenzivne nege:
 - A) sa kardipulmonalnim bolestima i/ili drugim modifikujućim faktorima (uključujući boravak u staračkom domu);
 - B) bez kardipulmonalnih bolesti i bez modifikujućih faktora;
- IV Pacijenti primljeni u jedinicu intenzivne nege:
 - A) bez rizika za *Pseudomonas aeruginosu*;
 - B) sa rizikom za *Pseudomonas aeruginosu* (10).

Tabela 1. Najčešći uzročnici i terapija izbora u ambulantno lečenih bolesnika sa vanbolničkom pneumonijom bez kardipulmonalnih bolesti i bez modifikujućih faktora(1,2,7,10)

Organizam	Terapija
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Novija generacija makrolida
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(azitromicin, klaritromicin)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Ili
<i>Haemophilus influenzae</i>	Doksiciklin
respiratorni virusi	Ili
<i>Legionella</i> spp.	Oralni β -laktam (amoksicilin, amoksicilin- klavulan. kis.)

Tabela 2. Najčešći uzročnici i terapija izbora u ambulantno lečenih bolesnika sa vanbolničkom pneumonijom, sa kardipulmonalnim bolestima i/ili sa modifikujućim faktorima (1,2,7,10)

Organizam	Terapija
-----------	----------

-1 Streptococcus pneumoniae (uključujući rezistentne sojeve)	Dvojna antimikrobna terapija: β-laktam (oralno cefpodoxim, cefuroksim, cefprozil, amoksicilin, amoksicilin/klav. ili ceftriakson parenteralno a nastaviti cefpodoximom oralno) + makrolid ili doksiciklin ili monoterapija fluorhinolonom
-4 Mycoplasma pneumoniae	
-5 Chlamydia pneumoniae	
-6 mešana infekcija (bakterije+atipični patogen ili virus)	
-8 Haemophilus influenzae	
gram-negativne enterobakterije,	
-9 respiratorni virusi,	
-10 Legionella spp.	
-11 Moraxella catarrhalis	
-12 Anaerobi (aspiracija)	

Etiološka antimikrobna terapija pneumonija se primenjuje prema izolovanom uzročniku a u odnosu na: njegovu osetljivost prema antibioticima, opšte stanje pacijenta, ekstenzivost promena na plućima, prethodnu terapiju i alergiju na lekove.

ZAKLJUČCI

- 1) Adekvatna ambulantna terapija infekcija donjih disajnih puteva sigurno da će smanjiti potrebu za hospitalnim lečenjem kao i materijalne troškove društva.
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

LITERATURA

1. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, Heijden G, Verheij T.J.M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005;26:1138-1180.
2. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2008.
3. British Thoracic Society: Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax dec 2001; 56 (Suppl 4):1-64.
4. Halm EA, Teirstein AS. Management of Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med December 2002; No 25, Vol 347: 2039-45.
5. John GB, Scott FD, Lionel AM, Thomas MF, JR, Daniel MM, Michael JF. Guidelines from the infectious diseases society of America. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults In: Clinical Infectious Diseases 2000;31:347-82.
6. Woodhead M. GRACE. www.ersnet.org/guidelines. Workshop, Prague, october, 2007.
7. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, 2007:44 (Supp 2).
8. Považan Đ. Značaj invazivnih dijagnostičkih postupaka kod pneumonija sa osvrtnom na imunodefitarne bolesnike. Doktorska disertacija. Novi Sad. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski

fakultet, 1997.

9. Đurić M. Faktori koji utiču na ishod lečenja pneumonija i mogućnost njihove stratifikacije. Doktorska disertacija. Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. 2004.
10. American Thoracic Society: Guidelines for the Mangement of Adults with Community Acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med; Vol 163, No 7, June 2001, 1730-54.
11. Bartlett J, Breiman R, Mandell L, File Th. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. 1998; 26:811-38.
12. Mandell L, Bartlett J, Dowell S, File Th, Musher D, Whitney C. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. 2003; 37:1405-33.

PLUĆNA HIPERTENZIJA U BOLESNIKA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA

PULMONARY HYPERTENSION IN COPD PATIENTS

Ilija Andrijević¹, Ljiljana Andrijević², Anika Považan¹, Mirna Đurić¹, Jovica Oros²

1. Institut za plućne bolesti Vojvodine
2. Medicinski fakultet Novi Sad, katedra za Biohemiju

SAŽETAK

Glavna kardiovaskularna komplikacija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP) je plućna hipertenzija (PH) koja je udružena sa razvojem hroničnog plućnog srca (HPS) i lošom prognozom, odnosno manjim preživljavanjem. Smatra se da je plućna hipertenzija rezultat kombinovanog dejstva hipoksije, inflamacije i redukcije plućne vaskularne mreže. Prevalenca PH u HOBP zavisi od ispitanika, definicije PH kao i metoda procene PH. Rezultati više studija ukazuju da anatomske status pluća ne ili slabo korelira sa PH. FEV1 i Body index takođe ne koreliraju sa PAP. PAP korelira sa IL 6 ali ne i sa drugim citokinima. Teška plućna hipertenzija povećana je sa IL-6 GG genotipom dok MCP-1 ili IL 1b nije povezan sa težinom PH. Ovo potvrđuje koncept da genski polimorfizam utiče na razvoj PH u HOBP. U dijagnostici PH u HOBP najveći značaj imaju: određivanje moždanog natriuretskog faktora (BNP i NT-pro BNP), Doppler ehokardiografija i kao „zlatni standard“ ostaje kateterizacija desnog srca. Nema dovoljno dokaza da su lekovi trenutno odobreni za lečenje PH dovoljno efikasni i bezbedni u lečenju PH povezane sa HOBP ali kad god je moguće terapiju ovim bolesnicima treba prilagođavati sa rezultatima kliničkih trajala.

Ključne reči: Plućna hipertenzija, HOBP, biohemijski markeri, genotip, dijagnostika PH, lečenje

SUMMARY

A major cardiovascular complication of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is pulmonary hypertension, accompanied by the chronic pulmonary heart (CPH) and bad prognosis, i.e. a low survival rate. Pulmonary hypertension is considered to be due to synergistic effects of hypoxia, inflammation and reduced pulmonary vascular network. The PH prevalence in COPD depends on the examined subjects, PH definition and its evaluation. The results of our study suggest that the anatomic status of the lungs only poorly or does not at all correlate with PH. Neither do the FEV1 and Body Index correlate with PAP. PAP correlates with IL6, but not with other cytokines. The risk of severe pulmonary hypertension is increased with the IL-6 GG genotype, confirming the thesis that the gene polymorphism contributes to the genesis of PH in COPD. To establish the diagnosis of PH in COPD, it is crucial to determine the brain natriuretic factor (BNP and NT-pro BNP), and perform Doppler echocardiography and the right heart catheterization as "the golden standard". There is no sufficient evidence to establish the currently approved drugs for the treatment of PH are sufficiently effective for the treatment of COPD-

associated PH, but the therapy of these patients should, whenever possible, be adjusted to the clinical trials' results.

Key words: *pulmonary hypertension, COPD, biochemical markers, genotype, PH diagnosis, treatment*

Pneumon 2010; 47 (1-2): ...

Doc. dr Ilija Andrijević, načelnik Odeljenja na Klinici za urgentnu pulmologiju, Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

UVOD

Prema aktuelnim stavovima hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) se više ne može smatrati isključivo plućnim oboljenjem. Podaci iz literature ukazuju da HOBP ima značajne sitemske komponente i da klinička procena HOBP uključuje ispitivanje sitemskih efekata koji su od velike važnosti za nove terapijske strategije koje će rezultirati boljim lečenjem i boljom prognozom ovih bolesnika. Glavna kardiovaskularna komplikacija u HOBP je plućna hipertenzija (PH) koja je udružena sa razvojem hroničnog plućnog srca (HPS) i lošom prognozom, odnosno manjim preživljavanjem. Smatra se da je plućna hipertenzija rezultat kombinovanog dejstva hipoksije, inflamacije i redukcije plućne vaskularne mreže, odnosno gubitka kapilara u HOBP tj. emfizemu pluća (1).

Za razliku od mnogih vaskularnih oboljenja HOBP preovladava u mnogim zemljama i očekuje se da postane treći uzrok mortaliteta u svetu 2020 godine. S toga se može očekivati da plućna hipertenzija kod HOBP postane najčešći uzrok plućne hipertenzije u budućnosti.

Prevalenca PH u HOBP zavisi od ispitanika, definicije PH kao i metoda procene PH. Većina studija urađena je s pacijentima u uznapredovaloj formi HOBP odnosno ispitanici su bili u IV stadijumu HOBP po GOLD-u.

U studiji sprovedenoj među 120 pacijenata sa teškim emfizemom gde je PH definisana kao srednji pritisak u pulmonalnoj arteriji – mPAP > 20 mmHG, 91% ispitanika je imalo PH. Kod većine bolesnika (86%) PH je bila blagog do umerenog stepena (mPAP 20-35 mmHg). Samo 5% ispitanika je imalo mPAP > 35 mmHg. Korelacija između PAP i plućne funkcije je bila slaba. (FEV₁ r₂ = 0,11, PaO₂ r₂ = 0,03). PAP je bolje korelirao sa plućnim kapilarnim pritiskom – wedge (PCWP r₂ = 0,32) koji je bio blago povišen kod većine pacijenata i ukazivao na prisusvo dijasolne disfunkcije leve komore u bolesnika sa HOBP. Povišen rezidualni volumen (RV) i intratorakalni gasni volumen (ITGV) može biti objašnjenje za povećanje PCWP (2).

U studiji sa 215 bolesnika koji su bili kandidati za operaciju pluća (*volume reduction surgery*) ili transplantaciju pluća, pri čemu je PH definisana kao mPAP > 25 mmHG, PH je bila prisutna u 50% ispitanika. Najveći broj ispitanika je imao blagu (26-35 mmHg) 9,8% ispitanika je imalo umerenu PH (36-45 mmHg) a 3,7% tešku PH (mPAP > 45 mmHg). Analizom je identifikovana i grupa bolesnika sa umerenom HOBP (FEV₁ 50%) ali sa ozbiljnom hipoksijom i teškom PH (3).

Ako bi se kao parametar za PH uzela vrednost mPAP > 20 mmHg, obzirom na prevalencu HOBP u svetu broj pacijena sa PH u HOBP bi bio u rasponu od 100-150 miliona.

Patogeneza PH u HOBP

Osnovni mehanizmi razvoja PH u HOBP još uvek nisu dovoljno jasni. Nekoliko faktora može igrati ulogu u patogenezi HOBP:

Anatomske - destrukcija plućnog parenhima što dovodi do smanjenja plućnog vaskularnog korita, hiperinflacija – koja dovodi do kompresije plućnih vaskularnih struktura hipoksičnog plućnog vazokonstrikcija može takođe imati ulogu u nastanku PH, ali nedovoljan terapijski odgovor na oksigeno-terapiju ukazuje na strukturalne promene krvnih sudova pluća kao glavni faktor plućne hipertenzije u HOBP. Ekstenzivno remodelovanje krvnih sudova praćeno zadebljanjem intime, hipertrofijom medije i muskularizacijom malih arteriola obično se viđa u bolesnika sa HOBP, iako su mehanizmi odgovorni za strukturalne promene i dalje nedovoljno jasni. U ovom trenutku nije u potpunosti jasno koji od ovih faktora doprinosi razvoju PH.

U cilju identifikacije faktora koji najviše doprinosi pojavi PH u HOBP ispitivano je 148

bolesnika sa HOBP kod kojih je urađena kateterizacija desnog srca. Prvo pitanje je bilo: da li su anatomske i mehaničke faktori povezani sa PH? Korišćenjem DLCO/CT indeksa kao dobrog pokazatelja smanjenja plućnog vaskularnog korita ustanovljeno je da anatomske status pluća ne ili slabo korelira sa PH, odnosno da ne postoji povezanost između ovih varijabli. FEV1 i Body index takođe nisu korelirali sa PAP (4).

Nasuprot tome nađen je blizak odnos (dobra korelacija) između težine hipoksije, PAP i PVR što potvrđuje najznačajniju ulogu alveolarne hipoksije u nastanku PH.

Bolesnici sa policitemijom imaju češće PH nego oni sa normalnim nivoom hemoglobina. Ovi mehanizmi nisu jasni u potpunosti ali se mogu tumačiti sekundarnim efektom hipoksemije posredovanim povećanom viskoznošću krvi (4).

Pored hipoksemije inflamacija može doprineti PH u HOBP. Ovakva mogućnost je verovatna kod bolesnika sa remodelovanjem krvnih sudova koji imaju blagu do umerenu HOBP a nisu imali hroničnu hipoksiju. U odnosu na pušenje, utvrđeno je da HOBP pušači imaju veće vrednosti različitih citokina. PAP korelira sa IL 6 ali ne i sa drugim citokinima.

Teška plućna hipertenzija povećana je sa IL-6 GG genotipom. MCP-1 ili IL 1b nije povezan sa težinom PH. Zanimljivo je da pacijenti sa GG ili CC genotipom ne razlikuju u odnosu na većinu fizioloških parametara. Samo je vrednost PAP bila veća kod pacijenata sa IL-6 GG genotipom u odnosu na one sa CG i KZ genotipom. Ovo potvrđuje koncept da genski polimorfizam utiče na razvoj PH u HOBP(4).

U studiji objavljenoj pre nekoliko godina dokazano je da polimorfizam serotonina je povećan sa PH i da pacijenti sa LL genotipom kod kojih postoji visok nivo ekspresije 5-HTT imaju više vrednosti PAP. Homozigoti LL-6 i 5-HTT imali su dodatni efekat na rizik za PH (4).

Na osnovu svega navedenog, savremeno shvatanje patogeneze PH izazvane hipoksijom kao što je slučaj kod HOBP objašnjava se na sledeći način:

Hipoksemija preko K⁺ i Ca kanala inhibira izlazak K⁺ iz ćelije što uzrokuje depolarizaciju membrane glatkih mišićnih ćelija u plućnoj arteriji a što za posledicu ima otvaranje Ca kanala. Ulazak Ca uzrokuje vazospazam.

Hipoksemija stimuliše alfa 1 receptore što aktivira glatke mišićne ćelije preko specifičnog G-proteina koji pojačava ulazak Ca što dovodi do vazospazma.

Hipoksemija menja odnos između vazokonstriktornih PGF 2, PGA 2 i vazodilatatornih PGE2 i PGI2 prostaglandina, koji se sintetišu u endotelnim ćelijama. Potencira se oslobađanje PGF2, PGA2 i tromboksana koji je antagonist agregacije trombocita i dolazi do rasta glatkih mišićnih ćelija plućne arterije.

Hipoksemija stimuliše sintezu endotelina koji je jak vazokonstriktor (5).

Dijagnostika plućne hipertenzije u HOBP:

U dijagnostici PH u HOBP najveći značaj imaju:

- 1 određivanje moždanog natriuretskog faktora (BNP i NT-pro BNP)
- 2 Doppler ehokardiografija
- 3 Kateterizacija desnog srca

Teoretski BNP i NT-pro BNP trebalo bi da imaju ograničenu korist u skriningu asimptomatskih pacijenata sa lakom i umerenom PH koja ne utiče na funkciju desne komore. U pilot studiji koja je uključivala 49 bolesnika sa sklerodermom vrednosti NTproBNP od 395 pg/ml imale su senzitivnost od 69% i specifičnost 100% u otkrivanju PH.

U drugoj studiji kod 68 pacijenata sa sistemskom sklerozom kod kojih je PH dijagnostikovana kateterizacijom desnog srca, nivo NT-pro BNP 395 pg/ml imao je snizivnost od 56% i specifičnost 95%. Iako BNP i NT-pro BNP koreliraju sa težinom disunkcije desne komore, cut-off vrednosti koje bi bile značajne u kliničkom stejdžingu PH nisu utvrđene.

Postoji visoka individualna varijabilnost koncentracije natriuretskih peptida, verovatno usled genetski determinisane sekrecije BNP. Koncentracija BNP raste sa godinama, gojaznošću, veći je kod žena i renalne insuficijencije. Izgleda da je BNP pogodniji za dugoročno praćenje PH, a ne za

inicijalni skrining pacijenata.(6)

Dopler ehokardiografija je najčešća neinvazivna metoda koja se koristi za procenu sistolnog pritiska plućne arterije i za dijagnozu plućne hipertenzije, Ograničen je broj podataka koji se odnose na korist ehokardiografije u bolesnika sa uznapredovalom i teškom HOBP.

U grupi od 374 ispitanika, kandidata za transplantaciju pluća upoređivane su vrednosti PAP dobijene ehokardiografski i kateterizacijom desnog srca. Ehokardiografska procena PAP bila je moguća kod 166 (44%) pacijenata. Korelacija između PAP procenjenog ehokardiografski i kateterizacijom bila je dobra ($r=0,69$, $p<,0001$). Kod 52% ispitanika uočene su razlike za više od 10 mmHg a 48% pacijenta je ehokardiografski pogrešno klasifikovano kao plućna hipertenzija (7).

Na sledećoj tabeli prikazana je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost doppler ehokardiografije u dijagnostici plućne hipertenzije.

Tabela 1. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost doppler ehokardiografije u dijagnostici plućne hipertenzije

Grupa	Nalaz	Senzitivnost	Specifičnost	PPV	NPV
	sPAP	85%(73-93%)	55%(45-64%)	52%(41-62%)	87%(76-94%)
	RV	82%(73-89)	57%(51-62)	39%(32-48%)	90%(85-94)
	sPAP	76%(50-93%)	65%(54-75%)	32%(18-48%)	93%(83-99%)
	RV	84%(67-95%)	56%(47-65%)	22%(9-39%)	96%(91-99%)
	sPAP	85%(68-95%)	67%(53-81%)	60%(44-74%)	44%(30-59%)
	RV	70%(61-77%)	53%(40-67%)	57%(43-69%)	74%(61-86%)

5

8

-86%) Stopa napredovanja PH u HOBP je spora i mPAP se povećava od 0,4-0,7 mmHg godišnje. Bolesnici sa PH i HOBP često razvijaju dijastolnu disunkciju desne komore, što otežava punjenje desne komore, dovodi do zadržavanja tečnosti i pojave edema, naročito u fazi egzacerbacije

ije HOBP. Brojne studije su pokazale da je prisustvo čak i blage PH loš prognostički znak kod bolesnika sa HOBP. U studiji s petnaestogodišnjim praćenjem 200 pacijenata, prisustvo ili odsustvo PH je bio najznačajniji prediktor mortaliteta (8) Više studija uključujući i studiju koja je pratila i 84 pacijenata na režimu dugotrajne oksigenoterapije u kućnim uslovima (DOT) zaključeno je da je mPAP najbolji prediktor mortaliteta. Petogodišnje preživljavanje je kod pacijenata sa mPAP > 25 mmHg iznosilo 36% a kod pacijenata sa mPAP < 25 mmHg

g

62%(9). Tabela 2. Faktori od značaja za preživljavanje kod bolesnika sa

P

u HOBP Dobra	proгноза Određivanje	proгноза Loša
gno	za Klinički evidentan	lab
DK da	Spora Progresija	simp
Br	za N	e S
pa da		I,
HO IV Duže	od 5	00 m 6MWT Krać
300m Maksimalna rošnja O ₂ >15/	ml/min/kg Kardio-pulmonalno	cestriranje Maksimalna potrošnja O ₂ >12 /
in/kg	normalan BNP/	NT-pro
Vitalni Parametri	SE	2 cm FHO Parilna

UMESTO ZAKLJUČKA

PREPORUKE RADNE GRUPE ZA PLUĆNU HIPERTENZIJU U HOBP

(Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension: Am Coll Cardiol, 2009; 54:85-96, doi:10.1016/j.jacc.2009.04.008

© 2009 by the American College of Cardiology Foundation).

Dijagnoza i procena PH u HOBP

1. Kada kod pacijenata sa HOBP postoje simptomi teži nego što bi se očekivalo na osnovu parametara plućne funkcije, ili kada su prisutni znaci disfunkcije desnog srca, treba posumnjati na prisustvo PH. Teška hipoksija, hiper-ventilacija i nizak DLCO mogu biti indikatori prisustva PH (E/A).
2. Doppler ehokardiografija ostaje najkorisnija neinvazivna metoda za procenu prisustva PH u HOBP uz napomenu da lažno pozitivni i lažno negativni rezultati nisu retki.
3. Ulogu biomarkera BNP i NT-pro BNP treba i dalje procenjivati. Korisni su uskriningu PH u HOBP ali je specifičnost i senzitivnost nedovoljna.
4. Ako je prisustvo PH značajno za tretman i praćenje pacijenata sa HOBP preporučuje se kateterizacija desnog srca.
5. Pacijenti sa HOBP i teškom PH (mPAP>35 mmHg) i/ili prisustvom insuficijencije desnog srca trebalo bi da budu upućeni u centre sa iskustvom u lečenju PH.
6. Kateterizacija desnog srca se preporučuje u kliničkim studijama pacijena sa HOBP u cilju identifikacije subpopulacije pacijenata koji će imati koristi od tzv ciljane terapije (target therapy) (10).

Lečenje Ph u HOBP

1. HOBP (osnovno oboljenje pluć2. a) treba optimalno tretirati u skladu sa odgovarajuć3. im smernicama (GOLD) uključ4. ujuć5. i i DOT u bolesnika sa hronič6. nom hipoksijom.
7. Nema dovoljno dokaza da su lekovi trenutno odobreni za leč8. enje PH dovoljno efikasni i bezbedni u leč9. enju PH povezane sa HOBP.
10. Kad god je moguć11. e terapiju ovim bolesnicima treba prilagođavati sa rezultatima klinič12. kih trajala.
13. PH u različ14. itim pluć15. nim bolestima treba odvojeno prouč16. avati jer efekat terapije na PH u HOBP može biti različ17. it nego u PH kod IBP.
18. Neophodni su registri za bolesnike sa PH u HOBP.(10)

LITERATURA

1. Pulmonary hypertension associated with COPD. Elwing J, Panos RJ. Int J Chron. Obstr. Pulmon. Dis. 2008; 3(1): 55-70 V.
2. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema Am J Respir Crit Care Med 2002;166:314-22.
3. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation Chest 2005;127:1531-36.

4. Adnot S, Chaouat A. Pulmonary hypertension with COPD, *Chest*, 2009, PVRI Review 2010; 2-75-9.
5. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ESC and ERS endorsed by ISHLT. *Eur Heart J*. 2009;ehp 297.
6. Anna Fijalkowska and Adam Torbicki: Role of cardiac biomarkers in assessment of RV function and prognosis in chronic pulmonary hypertension. *European Heart Journal. Supplements* (2007) H41-H47
7. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation *Chest* 2005;127:1531-36.
8. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:895-902.
9. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-98).
10. Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension: *Am Coll Cardiol*, 2009; 54:85-96, doi: 10.1016/j.jacc. 2009.04.008 © 2009 by the American College of Cardiology Foundation).

PREDNOSTI SPIRALNE CT ANGIOGRAFIJE U ODNOSU NA PERFUZIONU SCINTIGRAFIJU U RANOM DIJAGNOSTIKOVANJU TROMBOEMBOLIJE PLUĆA

EARLY PULMONARY THROMBOEMBOLISM DIAGNOSING ADVANTAGES OF SPIRAL CT ANGIOGRAPHY AS COMPARED TO PERFUSION SCINTIGRAPHY

Snežana Marić, Miloš Lučić, Nataša Prvulović, Silvija Lučić

Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Rana i adekvatna dijagnostika plućne embolije je važna da bi se smanjilo obolevanje od ove bolesti koja ima nespecifične simptome. Ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća je dugi niz godina korišćena kao osnovna neinvazivna metoda za dijagnostikovanje plućne embolije. Razvojem spiralne kompjuterizovane tomografije (CT), pružena je nova mogućnost u evaluaciji pacijenata sa sumnjom na tromboemboliju pluća. U našoj studiji upoređivali smo kompjuterizovanu tomografiju i ventilaciono-perfuzionu scintigrafiju kao osnovni dijagnostički metod u dijagnostikovanju tromboembolije pluća. Tokom 24-mesečnog perioda, 60 pacijenta kod kojih je bila postavljena sumnja na emboliju pluća, evaluirano je spiralnom CT angiografijom i ventilaciono-perfuzionom scintigrafijom. Analizom dobijenih tomograma i daljom evaluacijom potvrđena je statistički signifikantna razlika u senzitivnosti i specifičnosti spiralne CT angiografije u odnosu na ventilaciono-perfuzionu scintigrafiju pluća (91,6 prema 66,6 % i 66,6 prema 50,0 %, respektivno). Na osnovu dobijenih rezultata zaključili smo da spiralna CT angiografija može da zameni ventilaciono-perfuzionu scintigrafiju kao inicijalni dijagnostički metod kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na tromboemboliju pluća.

Ključne reči: embolija pluća, kompjuterizovana tomografija, ventilaciono-perfuziona scintigrafija

SUMMARY

Accurate diagnosis of pulmonary embolism is important in reducing the morbidity and mortality of this disease, because clinical diagnosis is difficult because the symptoms of pulmonary embolism are vague and nonspecific. The ventilation-perfusion radionuclide lung scan has been used for many years as a noninvasive study for pulmonary embolism. The development of helical computed tomographic (CT) angiography provides another option in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. In our study we compared helical CT angiography and ventilation-perfusion radionuclide lung scanning as initial tests in the diagnosis of acute pulmonary embolism. During an 24-month period, 60 consecutive patients suspected of having acute pulmonary embolism were evaluated by helical CT angiography and ventilation-perfusion radionuclide lung scan. We proved that there was a statistically significant improvement in diagnosing pulmonary embolism with the use of helical CT angiography compared with

ventilation-perfusion radionuclide lung scan. Helical CT angiography was more sensitive and specific than the ventilation-perfusion radionuclide lung scan (91.6 versus 66.6 percent and 66.6 versus 50.0 percent, respectively). We conclude that helical CT angiography could replace ventilation-perfusion radionuclide lung scanning as the initial test in patients suspected of having pulmonary embolism.

Key words: lung embolism, computed tomography, ventilation-perfusion lung scanning

Pneumon 2010; 47 (1-2): ...

Mr. sci. med. dr. Snežana Marić specijalista radiologije, Centar za dijagnostički imidžing Instituta za Onkologiju Vojvodine, Institutski put 4, 21204 Sremska Kamenica, tel. 021/4805607, e-mail snezanastep@yahoo.com

UVOD

Plućna embolija je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta pacijenata. Adekvatna dijagnoza je važna zato što je stopa mortaliteta kod nelečenih pacijenata visoka, čak do 30% (1,2). Tromboembolija pluća se može adekvatno dijagnostikovati plućnom angiografijom, koja predstavlja zlatni standard sa senzitivnošću i specifičnošću od oko 95%. Međutim, plućna angiografija je invazivna metoda i dokazano je da ima morbiditet od 6% i mortalitet od 0,5 (3). Stoga je klinička upotreba klasične angiografije u većini ustanova ograničena. Ventilaciono-perfuziona scintigrafija je najčešće izvođena neinvazivna dijagnostička metoda u dijagnostikovanju tromboembolije pluća. Studije su pokazale da se klinička slika i skenovi ventilaciono-perfuzione scintigrafije poklapaju u samo 34% slučajeva, dobijeni skenovi su nespecifični i pozitivan nalaz je prisutan i kod velikog broja drugih oboljenja pluća (4). U Institutu za plućne bolesti Vojvodine, pre uvođenja spiralne CT angiografije, bilo je uobičajeno da se kod pacijenata sa sumnjom na tromboemboliju pluća izvodi ventilaciono-perfuziona scintigrafija i Doppler sonografija donjih ekstremiteta. Od kako je razvojem kompjuterizovane tomografije osamdesetih godina prošlog veka uočena vrednost ove dijagnostike metode u dijagnostikovanju tromboembolije pluća dramatično je poboljšan kvalitet evaluacije plućnih arterija. Zahvaljujući uniformnoj opacifikaciji plućnih arterija promera od 2 do 3 mm u dijametri i mogućnosti analize periferne plućne cirkulacije sa više anatomskih detalja nego što je bilo moguće konvencionalnim studijama CT angiografija, postaje široko prihvaćena metoda za dijagnostikovanje tromboembolije pluća. CT angiografija pruža i mogućnost utvrđivanja alternativnih dijagnoza u slučajevima kada nalaz embolije nije potvrđen, ili ukoliko postoji udruženo drugo oboljenje pluća, takođe ona nam pruža i mogućnost prikaza indirektnih znakova tromboembolije pluća dominantno u plućnom parenhimu. Cilj prospektivne studije načinjene u Institutu za plućne bolesti Vojvodine bio je da procenimo vrednost (senzitivnost i specifičnost) spiralne CT angiografije u vizualizaciji plućne tromboembolije u odnosu na perfuzionu scintigrafiju, da dokažemo vrednost merenja dijametra plućne arterije kao pokazatelja postojanja plućne hipertenzije, te na mogućnost spiralne CT angiografije da prikaže indirektne znakove postojanja tromboembolije pluća u parenhimu i otkrije alternativne dijagnoze u slučajevima kada nije dokazana embolija pluća.

METODE

Tokom dvogodišnjeg perioda, kod 90 pacijenata je načinjena spiralna CT angiografija pluća. Pacijenti su bili podeljeni u tri grupe: kontrolnu grupu je činilo 30 pacijenata kod kojih je načinjena CT angiografija ali kod kojih nije postojala klinička sumnja na tromboemboliju pluća, drugu grupu je činilo 30 pacijenata sa sumnjom na tromboemboliju pluća kojima je načinjena CT angiografija i perfuziona scintigrafija, a treću grupu 30 pacijenata kod kojih je načinjena samo perfuziona scintigrafija. Iz studije su isključeni pacijenti kod kojih je postojala kontraindikacija za primenu jodnih kontrastnih sredstava (bubrežna insuficijencija, podatak o alergiji na kontrastna sredstva), nestabilan hemodinamski status pacijenta i trudnoća. Studija je odobrena od strane

lokalnog etičkog komiteta Ustanove i Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Studija je uključivala 62 muškarca i 28 žena u starosnoj dobi od 23 do 76 godina (prosečna vrednost, 52 godine). Klinički lekari su, na osnovu laboratorijskih nalaza, EKG i radiografije pluća klasifikovali stepen sumnje na postojanje tromboembolije pluća (niska, srednja i visoka verovatnoća). Svim pacijentima je načinjena perfuziona scintigrafija i kontrastna spiralna CT angiografija u prvih 48 sati od pojave simptoma. Dobijeni rezultati su interpretirani i tabulirani.

Spiralna CT angiografija

CT skeniranje je vršeno sa monospiralnim HiSpeed CT/e (GE Healthcare, United States) skenerom. Kontrastno CT snimanje plućnih arterija je vršeno od nivoa luka aorte do 2cm ispod nivoa plućnih vena. Skeniranje je vršeno tokom suspendovanih respiracija ili plitkog disanja kod pacijenata koji nisu mogli da zadrže disanje tokom akvizicije. Tehnički parametric su uključivali kolimaciju na 3-mm, pitch 2.0, 120 kV, 180-320 mA. Dobijene slike su rekonstruisane na 2-mm upotrebom standardnog algoritma i sa poljem gledanja zavisno od veličine pacijenta. Kontrast je aplikovan brzinom od 3–4 ml/sec sa injektorom (Medrad, Pittsburgh, PA) kroz 18- do 20-gauge kateter u antekubitalnu fosu. Ukupno je aplikovano 100–120 ml nejonskog kontrastnog materijala Optiray 350 (Loversol, Tyco Healthcare Dutschland GmbH). Bolus tajming nije korišćen, skeniranje je započeto 18–20 sekundi nakon započinjanja aplikacije kontrasta. Slike su analizirane u “prozorima” za analizu plućne vaskulature (window width, 350–400 H; window level, 50 H) i plućnog parenhima (window width, 1200 H; window level, –700 H). Ceo pregled je analiziran na radnim stanicama.

Ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća

Perfuziona scintigrafija je vršena nakon IV aplikacije 3–5 mCi (111–185 MBq) ^{99m}Tc -označenim makroagregatima serumskog albumina. Perfuzione slike su prikazane u šest standardnih projekcija. Ventilaciono-perfuziona studija je izvršena na gama kameri Siemens e-Cam u Institutu za Onkologiju Vojvodine. Svim pacijentima je istog dana načinjena radiografija pluća. Nalazi ventilaciono-perfuzione scintigrafije su interpre-tiranih od strane specijaliste nuklearne medicine, a rezultati su tumačeni u skladu sa originalnim i revidiranim kriterijumuma Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)(5).

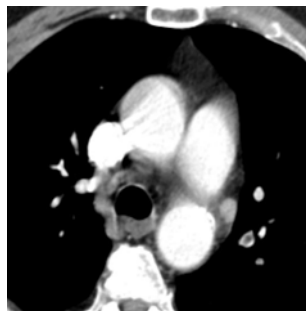
Interpretacija nalaza

Nalaz spiralne CT angiografije je smatran pozitivnim ukoliko je dijagnostikovao plak, negativan ukoliko plak nije prikazan u lumenu krvnog suda, i intermedijaran ukoliko je interpretacija bila otežana neadekvatnim prebo-javanjem krvnog suda ili prisustvom artefakata. Akutna tromboembolija pluća je dijagnostikovana ukoliko je plućna arterija normalnog ili povećanog volumena bila kompletno ili parcijalno opstruisana trombom koji ne pokazuje postkontrastno prebojavanje ili trombom koji je lokalizovan centralno u krvnom sudu, ili sa zidom krvnog suda zaklapa oštar ugao.

Tokom interpretacije nalaza spiralne CT angiografije mogu se javiti greške kao posledice nedovoljnog znanja radiologa koji ih interpretira ili artefakata koje se mogu javiti. Artefakti koji su posledica tehničkih parametara najčešće se odnose na neodgovarajući izbor parametara aplikacije kontrastnog sredstva, kao što su protok, koncentracija kontrasta, odlaganje kao i neadekvatan izbor dužine apnee, zavisno od stanja pacijentovog respiratornog sistema. Artefakti nastali disanjem rezultuju nehomogenom opacifikacijom lumena plućnih arterija i neoštrim prikazom kontura krvnog suda.



a



b

Slika br.1(a i b). Centralno lokalizovan masivan hipodenzni material u lumenu leve glavne plućne arterije (a) i centralno prikazan tačkasti hipodenzni material u vidu karakterističnog “polo mint” znaka u segmentnoj grani plućne arterije levo (b) ukazuju na akutnu tromboemboliju

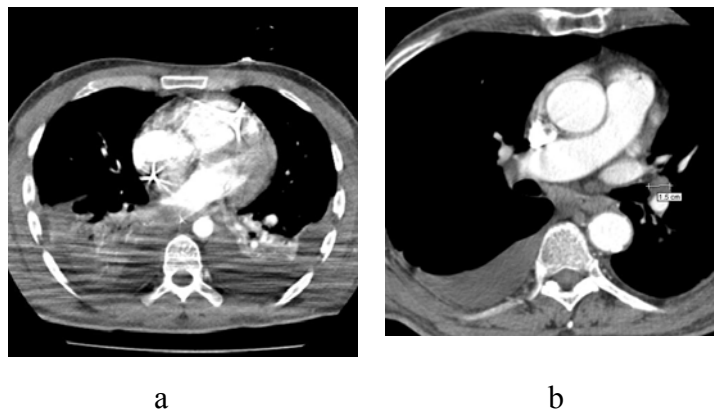


Slika br. 2. Aksijalni tomogram u “plućnom ” prozoru prikazuje karakterističnu trouglastu kondenzaciju širom bazom vezanu za pleuru, CT odlika malog plućnog infarkta kao posledice tromboembolije pluća

Statistička analiza:

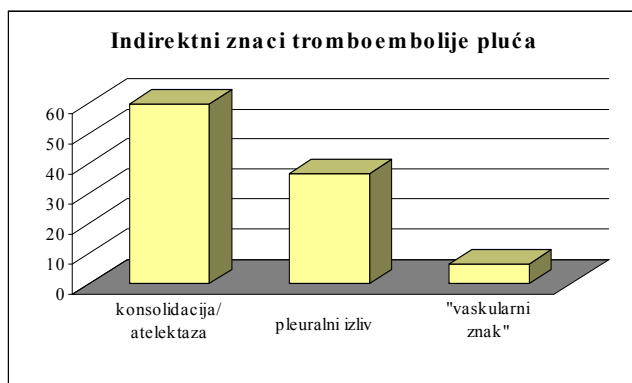
Nakon završenog istraživanja dobijeni podaci su grupisani a rezultati istraživanja prikazani tabelarno i grafički. U statističkoj obradi podataka korišćenja su sledeća izračunavanja: aritmetička sredina, medijana, koeficijent varijacije, standardna devijacija, koeficijent varijacije, X2 test i McNemar-ov test uz stepen slobode koji je uvek bio $ss=1$. Ovim testom poređeni su parametri dobijeni CT angiografijom i perfuzionom scintigrafijom. Značajne razlike između senzitivnosti i specifičnosti različitih metoda postoje ako je p vrednost manja od 0,05 ($p < 0,05$).

(6)



Slika br. 3. (a i b) Artefakti kod CT angiografije a) “Image noise” b) limfni čvor

REZULTATI:



Grafikon br. 1. Indirektni znaci tromboembolije pluća

U 60% pacijenata bila je prisutna konsolidacija plućnog parenhima, najčešće prikazana u vidu klasične «trouglaste» konsolidacije. Kod 36% bio je prisutan pleuralni izliv kao druga najčešća indirektna manifestacija tromboembolije. U svega dva slučaja uočen je proširen lumen segmentnih grana plućne arterije koje se pružaju prema infarciranoj zoni plućnog parenhima. Kod 10 pacijenata bile su udružene promene i to najčešće u vidu pleuralnih izliva koji su pratili konsolidaciju plućnog parenhima. Kod 9 (30%) pacijenata nisu bile prisutne pleuro-parenhimske promene na CT pregledu.

Tabela br. 1. Širina dijametra plućne arterije

RB.	GRUPA PACIJENATA KOD KOJIH JE URAĐENA CTPA	UKUPAN BROJ	SREDNJA VREDNOST	MEDIJANA	STANDARDNA DEVIJACIJA	KOEFICIJENT VARIJACIJE %
1	SA SUMNJOM NA PTE	30	29,23	29	3,66	12,52
2	BEZ SUMNJE NA PTE	30	25,41	25	2,54	10,00

Postoji statistički značajna razlika u širini lumena glavne pulmonalne arterije kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovana tromboembolija pluća u odnosu na grupu pacijenata kojima je urađena CT angiografija ali zbog drugih kliničkih indikacija.

Kod dva pacijenta (50,0%), kod kojih nije bila dokazana tromboembolija pluća CT angiografijom, mogućnost spiralne kompjuterizovane tomografije da prikaže plućni parenhim je omogućila je postavljanje alternativnih dijagnoza i to u jednom slučaju postojanje intersticijalne bolesti pluća, odnosno fibroze, dok je u drugom slučaju konsolidacija plućnog parenhima bila inflamatornog porekla.

Tabela br. 2. Rezultati scintigrafije u dijagnostikovanju tromboembolije pluća

	olije pluća □ □ ć	
ćos	luća □ □ ć	je pluća
ć	e p	lu
□ ć	ća	
		ć

I

ije pluća □ □ ć Tromboembolija pluća □ □ □ □ □ □ Potvrđena Nije dokazana □ □ □ □
 □ □ VELIKA □ 16 □ 1 □ □ □ □ INTERMEĐIJERNA □ 8 □ 2 □ □ □ □ MALA, NEGATIVNA □ 0 □ 3 □ □ Poz
 ografije je bio opisan kod 22 pacijenata od 24 kojima je dokazana tromboembolija pluća (sen
 zitivnost 91,66%). CT angiografija je bila negativna u smislu tromboembolije pluća u 4 slu
 čaja od 6 pacijenata (specifičnost 66,6%) kojima nije dokazana tromboembolija pluća ni nakon
 određenog perioda. Tri (10%) nalaza CT angiografije su bila neodređena, inkonkluzivna i to
 zbog prisustva artefakata, pri čemu je u jednom slučaju lažno pozitivnog nalaza, nalaz tromboem
 bolije bio negativan jer je prisustvo limfnog čvora bilo interpretirano kao prisustvo tromba u krv
 nom sudu, dok u preostala dva slučaja nalaz nije mogao biti adekvatno interpretiran zbog a
 rtefakata nastalih nesaradnjom, lošim opštim stanjem pacijenta n
 ajčešće u vidu nesuspendovanih respiracija. Spiralna CT angiografija je dokazala tačnos
 t dijagnoze kod 26 od 30 pacijenata kojima je načinjena (86,66%). □ McNemarovim testom je d
 okazano da postoji statistički zn

ačajna razl

ika u senzitivnosti angiografije kompjuterizovanom tomografijom u odnosu na perfuzionu scint
 igrafiju u ranom otkrivanju tromboembolije pluća. **DISKUSIJA** Tromboembolija pluća predst
 avlja glavni uzrok smrti kod hospitalizovanih pacijenata. Dok se kod drugih oboljenja u m
 edicini smanjuje broj umrlih, kod

plućne embolije se održava na konstantnom nivou. Rana dijagnostika je neophodna radi pr
 avovremene dijagnostike i brzog započinjanja adekvatne terapije. □ Cilj našeg istraživ
 anja je bio da utvrdimo vrednost CT angiografije u dijagnostikovanju tromboembolije pluća i upo
 redimo ovaj savremeni dijagnostički metod sa perfuzionom scintigrafijom koja da
 nas zauzima značajno mesto u protokolu za dijagnostikovanje ove bolesti. Važan problem u ranom
 otkrivanju tromboembolije pluća je nedostatak referentnog dijagnostičkog algoritma. On zavisi kak
 od individualnog pristupa kliničkog lekara, tako i od raspoloživih dijagnostičkih metoda u datoj
 zdravstvenoj ustanovi. Brojna istraživanja su pokušala da odrede referentni dijagnostički metod, o
 dnosno najadekvatniji odnos kvaliteta i cene pregleda. Tako su rezultati pet studij
 a koje su posmatrale najadekvatniji odnos najniže stope mortaliteta u tromesečnom period
 u ovih pacijenata, i troškove, pokazali da je najidealniji model dijagnostikovanja tromboembol

većina smrti uzokovana rekurentnim embolijama javlja unutar 2 nedelje od postavljanja dijagnoze. (8) Perfuziona scintigrafija se u našoj Ustanovi redovno primenjuje kod pacijenata sa sumnjom na tromboemboliju pluća. Iako ova metoda ne pruža direktan dokaz postojanja ove bolesti i može dati lažno pozitivan nalaz, obzirom da se ispadi perfuzije, koji predstavljaju indirektan znak postojanja tromboembolije pluća, mogu javiti i kod drugih bolesti, kao napr. pneumonija, hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, itd. Razlog ovome leži u relativno dostupnom ovom dijagnostičkom modalitetu i navici naših lekara da ga primenjuju, obzirom da je početak primene CT angiografije započeo relativno skoro, tj. sa početkom izrade ovog magistarskog rada u našem Institutu. Za razliku od drugih dijagnostičkih modaliteta, spiralna CT plućna angiografija nam pruža mogućnost direktnog prikaza endoluminalnih tromba. Trombi se prikazuju kao centralno lokalizovani intravaskularni defekt u senci kontrasta, zatim kao ekscentičan parcijalni defekt ili zidni tromb okružen kontrastnim materijalom koji formira oštar ugao sa zidom krvnog suda. Kada je lumen u potpunosti ispunjen trombnim materijalom nemamo prikaz kontrastnog sredstva. Odgovarajuća arterija je često proširena u poređenju sa istom granom na suprotnoj strani. Ovi znaci su očigledni i u najvećem broju slučajeva nedvosmisleni za postavljanje dijagnoze tromboembolije u plućima. Obzirom da je u današnje vreme spiralna CT angiografija dostupna u većini ustanova tokom čitavog dana i da je ona prisutna u značajno većem procentu u odnosu na nuklearno medicinska ispitivanja, smatra se metodom prvog izbora u dijagnostikovanju tromboembolije pluća u većini zdravstvenih ustanova. Pored ovih razloga, CT angiografija nam pruža i mogućnost otkrivanja indirektnih znakova tromboembolije pluća, kao i mogućnost postavljanja alternativnih i dodatnih dijagnoza koje mogu biti odgovorne za simptome prisutne kod pacijenta a koje se ne mogu pretpostaviti drugim dijagnostičkim metodama, kao što su perfuziona scintigrafija, klasična plućna angiografija ili ultrazvučne metode pregleda. (9) Spiralna CT plućna angiografija je prikazala alternativne dijagnoze u 11-85 % slučajeva (10,11). U našem istraživanju alternativne dijagnoze smo otkrili u dva slučaja od 30 načinjenih CT angiografija kod pacijenata kod kojih je postavljena sumnja na tromboemboliju pluća, odnosno kod 2 pacijenta (50%) od 4 kod kojih nije dokazana tromboembolija pluća, što odgovara opsegu gore pomenutih istraživanja. Nađene alternativne dijagnoze su pneumonija i intersticijalna bolest pluća, što odgovara najučestalijim bolestima koje se javljaju prema istraživanju Shah-a i Davis-a kod bolesnika kod kojih nije dokazana tromboembolija pluća. Kao što je gore pomenuto, kompjuterizovana tomografija nam pruža i mogućnost prikaza indirektnih znakova tromboembolije pluća koji su u našem istraživanju bili zastupljeni u 60% pacijenata kao konsolidacija plućnog parenhima, najčešće prikazana u vidu klasične «troughlaste» konsolidacije. Ovaj nalaz se poklapa sa literaturnim podacima u kojima zastupljenost ove promene iznosi od 25 do 62% (12). U 36% nalaza bio je prisutan pleuralni izliv kao druga najčešća indirektna manifestacija tromboembolije, koja je čest, ali nespecifičan znak (12,13). U svega dva slučaja uočen je proširen lumen segmentnih grana plućne arterije koje se pružaju prema infarciranoj zoni plućnog parenhima. Odsustvo indirektnih znakova ne isključuje tromboemboliju pluća, a u studiji Johnson i saradnika 29% pacijenata sa tromboembolijom nije imalo pleuroparenhimske promene na CT pregledu. Ovaj procenat se poklapa sa našim rezultatima, gde 30% pacijenata nije imalo pleuroparenhimske promene na CT-u.

CT angiografija nam pruža i mogućnost merenja dijametra plućne arterije. Poznato je da proširenje lumena glavne pulmonalne arterije veće od 33mm ukazuje na plućnu hipertenziju. (14) Ovaj radiološki nalaz se često viđa kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom uzrokovanom tromboembolijskom bolesti pluća. (15) U našem istraživanju smo takođe dokazali da postoji statistički značajna razlika u širini lumena glavne pulmonalne arterije kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovana tromboembolija pluća u odnosu na grupu pacijenata kojima je urađena CT angiografija ali zbog drugih kliničkih indikacija. Dobra interpretacija nalaza CT angiografije zahteva i poznavanje određenih grešaka i artefakata koje se mogu javiti. Ove greške mogu biti uzrokovane tehničkim, anatomskim parametrima kao i onim uzrokovanim opštim stanjem samog pacijenta. (16,17) Artefakti koji su posledica tehničkih parametara najčešće se odnose na neodgovarajući izbor parametara aplikacije kontrastnog sredstva, kao što su protok, koncentracija

kontrasta, odlaganje kao i neadekvatan izbor dužine apnee, zavisno od stanja pacijentovog respiratornog sistema. Artefakti nastali disanjem rezultuju nehomogenom opacifikacijom lumena plućnih arterija i neoštrim prikazom kontura krvnog suda. U našem istraživanju 3 (10%) nalaza CT angiografije su bila neodređena, inkonkluzivna i to zbog prisustva artefakata, pri čemu je u jednom slučaju lažno pozitivnog nalaza, nalaz tromboembolije bio negativan jer je prisustvo limfnog čvora bilo interpretirano kao prisustvo tromba u krvnom sudu, što Remy-Jardin navodi kao jedan od češćih uzoka lažno pozitivnih nalaza, dok u preostala dva slučaja nalaz nije mogao biti adekvatno interpretiran zbog artefakata nastalih nesaradnjom, lošim opštim stanjem pacijenta najčešće u vidu nesuspendovanih respiracija. Procenat inkonkluzivnih nalaza je u studiji Perrier-a i saradnika manji i iznosi oko 4% (17). Smatramo da će se ovaj nedostatak u budućnosti prevazići većim iskustvom u radu i korišćenjem bržih multidetektorskih aparata, povećanjem pitch-a bez gubitka na kvalitetu i mogućnošću bolje procene respiratorne rezerve pacijenta.

ZAKLJUČAK

1) U našem istraživanju dokazali smo veću senzitivnost CT angiografije u odnosu na perfuzionu scintigrafiju i to 91,6% i 66,6% i specifičnost 66,6% i 50,0% za perfuzionu scintigrafiju. CT angiografija nam je pružila tačnu dijagnozu kod 26 od 30 pacijenata kojima je načinjena (86,6%), dok je procenat potvrđenih nalaza kod perfuzione scintigrafije bio manji (63,3%). Perfuzionu scintigrafiju je dala i veći broj intermedijernih nalaza 10 (30%) od CT angiografije. Naši rezultati podržavaju mišljenje da je CT angiografija bolji inicijalni dijagnostički metod od perfuzione scintigrafije u dijagnostikovanju rane trombo-embolije pluća obzirom da nam daje direktni prikaz prisustva tromba u kontrastom ispunjenom krvnom sudu, te manji broj inkonkluzivnih nalaza i veći procenat tačnih i preciznijih dijagnostičkih informacija.

LITERATURA

1. Kelley MA, Carson JL, Paleversusky HI, Schwartz Diagnosing pulmonary embolism: new facts and strategies. *Ann Intern Med* 1991;114:300–306
2. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240–1245
3. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85: 462–468
4. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. *J Nucl Med* 1995; 36:2380–2387
5. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/ perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism. *JAMA* 1990;263:2753–2759
6. Dawson- Sounders B, Trapp RG. *Basica and Clinical Biostatistics*. Lange Medical Book, Nortwalk com 1994;249-267.
7. Van Rossum AB, Pattynama PM, Tjin A, Ton ER et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996;201:467–470
8. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-1245
9. Remy-Jardin M, Duyck P, Remy J et al. Hilar lymph nodes: identification with spiral CT and histologic correlation. *Radiology* 1995;196:387–394
10. Gotway MB, Nagai BK, Reddy GP, Patel RA, Higgins CB, Webb WR Incidentally detected cardiovascular abnormalities on helical CT pulmonary angiography: spectrum of findings. *Am J Roentgenol* 2001;176:421– 427
11. Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate-probability at ventilation– perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1997;205:453–458
12. Chintapalli K, Thorsen K, Olson DL, Goodman LR, Gurney J Computed tomography of pulmonary thromboembolism and infarction. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:553–559

13. Coche EE, Müller NL, Kim KI, Wiggs BR, Mayo JR Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT. *Radiology* 1998; 207:753–758
14. Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol* 1998;71:1018-1020
15. Tardivon AA, Musset D, Maitre S, et al. Role of CT in chronic pulmonary embolism: comparison with pulmonary angiography. *J Comput assist Tomogr* 1991;17:345-351
16. Hansell DM Spiral computed tomography and pulmonary embolism: current state. *Clin Radiol* 1997;52:575–581
17. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135:88-97.

UTICAJ KORTIKOSTEROIDA NA APOPTOZU EOZINOFILA U ASTMI

CORTICOSTEROID TREATMENT OF EOSINOPHIL APOPTOSIS IN ASTHMA: MECHANISM AND EFFECTS

Sanja Hromiš¹, Vesna Kuruc¹, Igor Mitić², Zoran Gojković³, Biljana Zvezdin¹, Senka Milutinov¹

¹ Institut za plućne bolesti Vojvodine

² Klinika za nefrologiju Kliničkog centra Vojvodine

³ Klinika za ortopediju Kliničkog centra Vojvodine

SAŽETAK

Eozinofili igraju važnu ulogu u razvoju i održavanju inflamacije disajnih puteva u astmi. Apoptoza ili programirana smrt ćelije omogućava uklanjanje oštećenih i suvišnih ćelija iz inflamiranog tkiva. Poremećaji u procesima apoptoze eozinofila utiču na razvoj i održanje alergijske inflamacije. Apoptoza eozinofila je usko regulisana različitim stimulansima, uključujući citokine, lipidne medijatore i faktore rasta koji se oslobađaju iz okolnih ćelija i samih eozinofila. Kortikosteroidi su najefikasniji antiinflamatorni lekovi koji se koriste za lečenje astme, a njihov pozitivan efekat se ogleda u stimulaciji eozinofilne apoptoze. Rezistancija na kortikosteroidnu terapiju, koja se može videti kod određenog broja pacijenata, se može objasniti nemogućnošću kortikosteroida da stimulišu apoptotični signal i omoguće smanjenje eozinofilne inflamacije.

Ključne reči: *apoptoza, eozinofili, kortikosteroidi, astma*

SUMMARY

Apoptosis or programmed cell death allows elimination of dangerous or redundant cells from inflamed tissues. A defect in eosinophil apoptosis would participate in the development and persistence of allergic inflammation in asthma. Eosinophil apoptosis is closely regulated by various stimuli, including cytokines, lipid mediators and growth factors released by various cell types and by the eosinophil itself. Corticosteroids are the most effective anti-inflammatory drugs used in the treatment of bronchial asthma, and their beneficial effects result from the induction of eosinophil apoptosis. A failure of steroids to propagate the apoptotic signal and to promote eosinophil clearance may explain the corticosteroid resistance in a proportion of asthmatic patients.

Key words: *apoptosis, eosinophils, corticosteroids, asthma*

Dr Sanja Hromiš, Klinika za opštu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

UVOD

Uprkos konstantnoj izloženosti spoljašnjim i auto-antigenima imuni sistem ima tendenciju održanja uravnoteženog stanja koji mu omogućava da efikasno odgovori novim antigenim izazovima. Nakon stimulacije imunog sistema i razvoja inflamacije dolazi do vraćanja u stanje mirovanja, a imuni odgovor se završava apoptozom ekspandirane ćelijske populacije.

Apoptoza ili programirana smrt ćelije je važan fiziološki proces održavanja homeostaze tkiva, koji omogućava da se oštećene i suvišne ćelije uklone bez oštećenja okolnog tkiva(1). Složen proces apoptoze je usko regulisan brojnim endogenim činiocima koje oslobađa apoptotična ćelija, ali i spoljnim stimulansima.

Alergijske bolesti i astma se odlikuju inhibicijom apoptotičnih procesa u inflamatornim ćelijama što dovodi do njihovog produženog preživljavanja i nakupljanja, uz razvoj hronične inflamacije(2). Antiinflamatorni lekovi, naročito kortikosteroidi, smanjuju preživljavanje inflamatornih ćelija stimulišući njihovu programiranu smrt i fagocitozu (3). Na ovaj način se smanjuje inflamacija i ostvaruje bolja kontrola bolesti.

Programirana ćelijska smrt

Apoptoza je programirana genska aktivacija ćelijske smrti. Za razliku od nekroze ili slučajne ćelijske smrti, koja dovodi do oslobađanja proinflamatornih medijatora i enzima i oštećenja tkiva, apoptoza se odvija unutar intaktne ćelijske membrane na kontrolisan i bezbedan način (2). Svakoga dana, između 50 i 80 biliona ćelija podleže procesu apoptoze.

Apoptotična ćelija podleže karakterističnim morfološkim promenama; citoplazmatska membrana se uvlači i razdvaja, ćelija se smanjuje, jedro fragmentiše u manje nukleosome, hromatin se kondenzuje i nakuplja ispod jedarne membrane, dovodeći do stvaranja apoptotičnih telašaca (3). Ovako izmenjene ćelije i telašca se uklanjaju iz tkiva aktivnim procesom fagocitoze.

Proces apoptoze kontrolišu različite vrste ćelijskih signala koji mogu biti spoljašnji i unutrašnji. U većini slučajeva ovi signali dovode do aktivacije kaspaza (CASP) koje imaju ključnu ulogu u procesu apoptoze(3). Kaspaze pripadaju porodici cistein proteaza koju čini 14 članova. One se nalaze u inaktivnom, pro-kaspaza (proCASP) obliku i mogu se rapidno aktivirati pod uticajem inicijalnog signala. Inicijalni signal aktivira tzv. inicijalne kaspaze (CASP2, CASP8, CASP9 i CASP10) koje aktiviraju efektorne kaspaze (CASP3, CASP6 i CASP7) što dovodi do degranulacije organela i smrti ćelije(4).

Kaskadna aktivacija kaspaza može biti započeta na različite načine (slika1);

I Spoljašnji put aktivacije kaspaza

Apoptotični signal mogu inicirati različiti spoljašnji stimulansi kao što su faktori rasta, citokini, toksini, hormoni i drugi. Ovi signali, koji mogu biti pozitivni (stimulišu apoptozu) i negativni (inhibiraju apoptozu) ili prolaze kroz ćelijsku membranu ili aktiviraju membranske receptore. Membranski receptori tzv. receptori smrti (Fas-receptor, TNF-R1, TNF-R2, DR3 i DR4) pripadaju grupi tumor nekroze faktor receptora (TNFR). Receptori imaju karakterističnu spoljnu cisteinsku strukturu za koju se vezuju ligandi i unutrašnji „citoplazmatski rep“ nazvan domen smrti (DED) za koga se specifično vezuje signalni, regulatorni proteini. Aktivirani receptori preko domena smrti i signalnog molekula dovode do konverzije neaktivnih proCASP u aktivne CASP8 i CASP10(5). Aktivirane kaspaze deluju na izvršne kaspaze CASP3, CASP6 i CASP7 ili dovode do aktivacije unutrašnjeg puta

II Unutrašnji put aktivacije kaspaza

Intacelularni ili unutrašnji apoptotični signal nastaje kao odgovor na stres. Kortikosteroidi, toplota, radijacija, virusi, hipoksija i drugi faktori dovode do oštećenja ćelije i oslobađanja intracelularnih apoptotičnih signala. Ovi signali deluju na mitohondrijalnu membranu koja na svojoj površini sadrži proapoptotične (BAX, BAK, BAD, BID) i antiapoptotične (Bcl-2, Bcl-XL)

proteine. Apoptotični proteini menjaju permabilnost mitohondrijalne membrane što dovodi do njenog bubrenja ili do otvaranja mitohondrijalnih permabilnih tranzicionih pora (MPTP). Povećana permabilnost dovodi do oslobađanja različitih intermembranskih proteina. Sekundarni mitohondrijalni aktivator kaspaza (SMAC) se oslobađa u citosol i vezuje za inhibitorni protein apoptoze (IAP), koji snažno suprimira aktivnost kaspaza. Citohrom c se takođe oslobađa iz mitohondrija i to preko posebnog MAC kanala (apoptozom indukovani mitohondrijalni kanal). Oslobođeni citohrom c, zajedno sa apoptotičnim proteaza aktivirajućim faktorom (Apaf-1) i adenozin-5-trifosfatazom (ATP) formira apoptozoma kompleksa koji aktivira CASP9(6), a zatim i izvršne kaspaze, CASP3, CASP6 i CASP7. Izvršne kaspaze deluju na proteine citoskeleta, citoplazmatskih organela i nuklearnog matriksa dovodeći do DNA fragmentacije, gubitka potporne uloge citoskeleta i ekspozicije fosfolipida na spoljašnjoj površini ćelijske membrane.

Shema 1. Aktivacija kaspaza. FasL (Fas ligand), TNF (tumor nekroza faktor), ROS (produkti oksidativnog stresa), TNFR (TNF- receptor), FADD (Fas aktivirani domen smrti), TRADD (TNFR udružen domen smrti), TNF-alfa (tumor nekroza faktor-alfa), APAF1 (apoptotični proteaza aktivirajući faktor-1), Bcl-2 i Bcl-XI (anti-apoptotični proteini mitohondrijalne membrane), Bak, Bax, Bim (pro-apoptotični proteini mitohondrijalne membrane)

III Kaspaza nezavisni apoptotični put

Proces apoptoze se može odvijati i bez učešća kaspaza, najčešće preko indukcionog faktora apoptoze (AIF). AIF se nalazi iza mitohondrijalne membrane, a u slučaju oštećenja mitohondrija dolazi do njegovog pomeranja u citosol i jedro što dovodi do DNA fragmentacije i kondenzacije hromatina (7).

Ukoliko je ćelija domaćima inficirana ili maligno transformisana, citotoksični limfociti sekretuju perforin, protein koji pravi pore u ćelijskoj membrani inficirane ćelije, kroz koje serinska proteaza –granzyme B napada ćeliju i indukuje apoptozu (6).

Uklanjanje apoptotičnih ćelija i telašaca

Tokom celog procesa apoptoze, ćelijska membrana ostaje polupropustljiva i funkcionalna, dok na samoj membrani dolazi do bitnih strukturnih promena. Ove promene se ogledaju u ispoljavanju takozvanih „pojedi me“ signala koje prepoznaju makrofagi i drugi fagociti. Fagocitoza je neophodna u procesu apoptoze, naročito ako se radi o ćelijama koje sadrže visoko toksične proteine i proinflamatorne citokine. Poremećaj fagocitoze može dovesti do nakupljanja apoptotičnih ćelija koje zatim mogu podleći sekundarnoj nekrozi što dovodi do pucanja ćelijske membrane, izlivanja ćelijskog sadržaja u okolno tkivo i razvoja inflamacije. Fagocitoza je složen proces koji zavisi od prepoznavanja apoptotičnih ćelija, interakcije fagocita i liganda koji se nalaze na umirućim ćelijama i sposobnosti fagocita da pretrpe morfološke promene neophodne za proces fagocitoze (8).

Pored toga što uklanjaju apoptotične ćelije, fagociti oslobađaju i anti-inflamatorne citokine kao što su tumor nekroza faktor beta (TGF-beta), interleukin 10 (IL-10) i prostaglandin-E2 (PGE2) što dovodi do nishodne regulacije pro-inflamatornih citokina TNF-alfa, IL-1 i IL-13 i indirektnog

smanjenja inflamacije.

Ekvilibrijum između pro- i anti-apoptotičnog signala

Ključan enzim u preživljavanju ćelije je fosfatidilinozitol-3 kinaza (PI3K). Ovaj enzim aktivira TNFR nakon vezivanja TNF-alfa. To znači da isti ćelijski membranski receptor indukuje apoptotični i anti-apoptotični signal. PI3K aktivira, preko intracelularnih medijatora, protein kinazu B (PKB) koja aktivira nuclear factor kB (NFkB) koji je važan transkripcioni faktor jer promoviše ekspresiju proteina A1 i Bcl-XL i prevenira gubitak citohroma c iz mitohondrija i na taj način omogućava preživljavanje ćelije.

Kortikosteroidi i apoptoza eozinofila

Tokom alergijske reakcije dolazi do povećane produkcije Th-2 citokina, kao što su IL-3, IL-5 i GM-CSF. Ovi citokini dovode do nakupljanja i produženog preživljavanja eozinofila u plućima (9). Tačna uloga eozinofila u alergijskim reakcijama je još uvek sporna, ali je dokazana njihova uloga u razvoju i održanju inflamacije disajnih puteva (10). Aktivirani eozinofili oslobađaju iz svojih granula potentne medijatore inflamacije kao što su eozinofilni katjonski protein (ECP), eozinofilna peroksidaza (EPO), glavni bazni protein (MBP) i eozinofilni neurotoksin (EDN). Oslobađanje ovih proteina dovodi do oštećenja okolnog tkiva, respiratornog epitela i razvoja oksidativnog stresa.

Kortikosteroidi predstavljaju najznačajnije antiinflamatorne lekove u terapiji astme jer smanjuju nakupljanje i aktivaciju eozinofila. Nekoliko studija je ispitivalo efekat kortikosteroida na apoptozu eozinofila kod ljudi. Kod pacijenata lečenih kortikosteroidima dokazano je postojanje velikog broja apoptotičnih eozinofila u bronhoalveolarnom lavatu (BAL) i bronhijalnom bioptatu, kao i povećanje fagocitoze apoptotičnih ćelija od strane makrofaga (11). Studija koja je ispitivala pacijente lečene kortikosteroidima u odnosu na pacijente koji nisu lečeni kortikosteroidima je pokazala da u kortikosteroidnoj grupi postoji veći broj apoptotičnih eozinofila (12). Takođe je pronađena pozitivna korelacija između broja apoptotičnih ćelija u sputumu i težine astme (13). Kod teških oblika astme udruženih sa perzistentnom eozinofilijom, može postojati poremećaj kaspaza-indukovane apoptoze (14). Kod ovih pacijenata je pronađena i povećana ekspresija anti-apoptotičnih proteina Bcl-2 (15).

Smatra se da kortikosteroidi mogu da stimulišu apoptozu na indirektan i direktan način (slika 2).

Indirektno, kortikosteroidi dovode do:

2. inhibicije produkcije i efikasnosti faktora preživljavanja kao što su IL-3, IL-5 i GM-CSF (8) koji se oslobađaju iz limfocita, epitelnih ćelija i fibroblasta kao i samih eozinofila
 6. povećanog oslobađanja apoptotičnog faktora (Fas-ligand) ili povećanja njihove efikasnost
- Direktno dejstvo kortikosteroida se ostvaruje:
2. stimulacijom intracelularne apoptotične kaskade i
 9. povećanjem fagocitnog kapaciteta makrofaga, monocita i epitelnih ćelija. Povećanje fagocitnog potencijala se ostvaruje stimulacijom monocitne diferencijacije u pravcu sazrevanja i stvaranja mladih makrofaga (8). Mladi makrofagi imaju veći fagocitni potencijal od zrelih ćelija, zbog čega su efikasniji. Ovaj efekat kortikosteroida je dozna i vremenski zavisna (8).

Shema 2. Shema preuzeta iz (4). Kaskada kortikosteroid-indukovane apoptoze eozinofila. KS (kortikosteroidi), GKR (glukokortikoidni receptor), ROS (produkti oksidativnog stresa), JNK (Jun N-

terminal kinaza), X-IAP (X posredovan inhibitor apoptoze proteina), MPTP (mitohondrijalne permabilne tranzicione pore), AIF (faktor indukcije apoptoze)

Kortikosteroidi indukuju apoptozu eozinofila (12) delujući preko glukokortikoidnog receptora (GCR) genomskim i negenomskim putem. Rani-negenomski efekat nastaje 15-40 minuta nakon primene kortikosteroida, a kasni-genomski nakon 16 sati (17). Kod rane, negenomske aktivacije, stimulacija GCR dovodi do povećanja jona kiseonika i peroksidaze (ROS) koji dovodi do JNK aktivacije i započinjanja mitohondrijalne faze apoptoze. Stimulacija mitohondrijalne membrane dovodi do otvaranja mitohondrijalnih permabilnih tranzicionih pora (MPTP) i gubitka transmembranskog mitohondrijalnog potencijala što može uzrokovati kaspaza zavisnu i kaspaza nezavisnu apoptozu. U kaspaza zavisnoj reakciji dolazi do oslobađanja citohroma C u citosol, stvaranja apoptozoma kompleksa i aktiviranja kaspaza. Kaspaza nezavisna apoptoza odvija se preko oslobađanja faktora indukcije apoptoze (AIF) i endonukleaze G koji dovode do DNA fragmentacije. Kortikosteroidi najverovatnije deluju preko kaspaza nezavisnog mehanizma. Kasni-genomski efekat se ostvaruje nishodnom regulacijom ekspresije X-IAP (protein X-posredovanog inhibitora apoptoze) i aktivacijom Jun N-terminal kinaze (JNK). Ovakva aktivacija apoptotične kaskade eozinofila je kortikosteroid zavisna i nije uočena kod sponatne apoptoze eozinofila (11,18).

ZAKLJUČAK

U alergijskim bolestima i astmi dolazi do inhibicije i oštećenja apoptoze inflamatornih ćelija, što dovodi do njihovog povećanog nakupljanja i aktivacije, a njihovo prolongirano preživljavanje omogućava razvoj i održanje hronične inflamacije. Kortikosteroidi predstavljaju najznačajnije antiinflamatorne lekove, a njihova efikasnost se zasniva i na sposobnosti da utiču na procese apoptoze i fagocitoze inflamatornih ćelija. Podsticanje apoptoze kod većine pacijenata dovodi do smanjenja eozinofilne infiltracije, kliničkog poboljšanja i uspostavljanje kontrole bolesti.

LITERATURA

1. Bianchi SM, Dockrell DH, Renshaw SA, Sabroe I, White M. Granulocyte apoptosis in the pathogenesis and resolution of lung disease. *Clinical Science* 2006; 110:293-304.
2. Druilhe A, Letuve S, Pretolani M. Eosinophil apoptosis in asthma. *Pathologie-biologie* 2000; 48 (6): 566-73.
3. Drakopanagiotakis F, Xiferti A, Polychronopoulos V, Bouros D. Apoptosis in lung injury and fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 32: 1631-8.
4. Fesik SW, Shi Y. Structural biology. Controlling the caspases. *Science*. 2001; Nov 16;294 (5546):1477-8.
5. Fesik SW, Shi Y. Controlling the caspases. *Science* 2001; 294 (5546): 1477-8.
6. Dejean LM, Martinez-Caballero S, Manon S, Kinnally KW. Regulation of the mitochondrial apoptosis-induced channel, MAC, by BCL-2 family proteins. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1762 (2): 191-201.
7. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature* 1999; 397 (6718): 441-6.
8. Wang X; Wu, YC; Fadok, VA; Lee, MC; Gengyo-Ando, K; Cheng, LC; Ledwich, D; Hsu, PK et al.. Cell corpse engulfment mediated by C. elegans phosphatidylserine receptor through CED-5 and CED-12. *Science* 2003; 302 (5650): 1563-6.
9. Spinozzi F, de Benedictis D, de Benedictis FM. Apoptosis, airway inflammation and anti-asthma therapy: From immunobiology to clinical application. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:287-95.
10. Lambrecht BM, Hammad H. Taking our breath away: dendritic calls in the pathogenesis of asthma. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 994-1003.
11. Foresi A, Teodoro C, Leone C, et al. Eosinophil apoptosis in induced sputum from patients with

seasonal allergic rhinitis and with asymptomatic and symptomatic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 411-6.

12. Druilhe A, Letuve S, Pretolani M. Glucocorticosteroid-induced apoptosis in human eosinophils: Mechanisms of action. *Apoptosis* 2003; 8: 481-95.
13. Duncan CJ, Lawrie B, Blaylock MG, Douglas JG, Walsh GM. Reduced eosinophils apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity. *Eur Respir J* 2003; 22: 484-90.
14. Walsh GM, Sexton DW and Blaylock MG. Corticosteroids, eosinophils and bronchial epithelial cells; new insights into the resolution of inflammation in asthma. *J. Endocrinol* 2003; 178, 37-43. (novo)
15. Jang AS, Choi IS, Lee S, Seo JP, Yang SW and Park CS. Bcl-2 expression in sputum eosinophils in patients with acute asthma. *Thorax* 2000; 55: 370-4.
16. Sexton DW, Blaylock MG, Walsh GM. Human alveolar epithelial cells engulf apoptotic eosinophils by means of integrin-and phosphatidylserine receptor- dependent mechanism: A process upregulated by dexamethasone. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 962-9.
17. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S21-S27.
18. Letuve S, Druilhe A, Grandsaigne M, Aubier M, Pretolani M. Critical role of mitochondria, but not caspases, during glucocorticosteroid-induced human eosinophils apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 565-71.

TUBERKULOZA U VREMENU PORASTA REZISTANCIJE NA LEKOVE

INCREASING DRUG RESISTANCE AND TUBERCULOSIS

Miroslav Ilić, Vesna Kuruc, Slobodan Pavlović, Svetlana Kašiković-Lečić

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Rana dijagnostika i uspešno lečenje zaraznih tuberkuloznih (TB) pacijenata jeste jezgro kontrole tuberkuloze. Cilj kontrole TB je da se smanji transmisija bacila među stanovništvom, tako što bi se unapredila brza identifikacija bacila TB i sprovedo uspešno lečenje svih sputum pozitivnih pacijenata. Rezistencija na antituberkulotike je isključivo veštački fenomen, nastao zbog neadekvatne primenjene antituberkulotske terapije, potom transmisije tih rezistentnih oblika bacila kao i uticaja socijalnih okolnosti.

SZO je 2007. godine formulisala plan za globalnu kontrolu MDR-TB i XDR-TB („Procena i monitoring MDR/XDR TB”) koji se bazira na sprečavanju dalje mutacije i stvaranja drugih oblika rezistencije, kao i boljoj, organizovanijoj, ranoj detekciji tih bacila i potom uspešnom lečenju ovih pacijenata. Najveći problem sa ovim rezistentnim oblicima bacila imaju zemlje istočne Evrope i zemlje bivšeg Sovjetskog saveza. Naša zemlja je veoma uspešno sprovedla predložene mere za kontrolu TB prema planu SZO, započete 2004. g. Incidencija se smanjila sa 37 (2005. g.) na 23 na 100.000 stanovnika 2009. g., sa nastavkom dalje kontrole TB i planom da se do 2015. g. smanji na 19, čime bi se ispunio i Milenijumski cilj zadat od strane SZO. U sklopu ovog programa daje se poenta intenzivnijem ispitivanju osetljivosti bacila na antituberkulotike kao i jačanju kontrole TB u rizičnim populacijama. Na osnovu rezultata osetljivosti na lekove, kod MDR i XDR oblika TB, određuju se režimi lečenja. Preporuka SZO je da se na prostoru jedne države ili oblasti, stručno telo predloži lečenje za svakog pojedinačnog pacijenta, a sve u sklopu smanjivanja mogućnosti za dodatno stvaranje rezistencije. Naša zemlja to sprovodi od 2009. g. u saradnji sa „Green Light” komiteta SZO (GLC). Latentna TB dobija sve više na značaju a sve u sklopu pronalaska ovih pacijenata i sprečavanja razvoja bolesti i potom transmisije. S tim u vezi intenzivira se korišćenje imunoloških testova za njihovu detekciju: T-SPOT TB, QuantiFERON-TB Gold. Dalje postizanje što intenzivnije kontrole bolesti u Srbiji postiže se aktivnim skriningom među rizičnim populacijama (zatvori) a sve u skladu sa preporukama SZO.

Ključne reči: tuberkuloza, rezistencija, latentnost, kontakt

SAŽETAK

Early diagnosis and successful treatment of infectious tuberculosis (TB) patients is the core control tuberkuloze. The goal of TB control is to reduce transmission of germs in the population, so as to enhance the rapid identification of TB bacilli and implemented the successful treatment of all sputum-positive patients.

Resistance to antituberculosis drugs is only an artificial phenomenon caused by nonadequatae. Applied antituberculosics, followed by transmission of resistant forms of bacilli and the influence of social status. WHO formulated a plan for global control of MDR-TB and XDR-TB (MDR assessment and monitoring / XDR TB), which is based on prevention of further mutations and creating other forms of resistance, and better, earlier detection of these germs and then successfully treatment of these patients, in 2007. The biggest problem with these resistant forms of bacilli are the countries of Eastern Europe and the former soviet republics. Our country has successfully implemented the proposed measures to control TB by the WHO plan, started in 2004. The incidence decreased from 37 (2005) to 23 per 100,000 population for 2009, with an extension on TB control and plan to until 2015 reduced to 19, which would meet the Millennium Goal by WHO. As part of this program provides a point of intense testing susceptibility of mycobacterium tuberculosis and strengthening of TB control in high-risk populations. Based on results of drug susceptibility, the MDR and XDR forms of TB, treatment regimes are determined. WHO recommendation is that the space of one country or region, the professional body for the proposed treatment of individual patients, all in the reduction of opportunities for further creation of resistance. Our country is carried out in 2009. in cooperation with the Green Light Committee (GLC) of the WHO. Latent TB is gaining in importance all in the discovery of these patients and prevent disease development and then transmission. In this regard, intensify the use of immunological tests for detection of T-SPOT TB, QuantiFERON-TB Gold. Still achieving the inenzivnije disease control in Serbia achieved by the active screening among high-risk populations (close) all in accordance with WHO recommendations.

Key words: tuberculosis, resistance, latent, contact

Ass. mr sc. dr Miroslav Ilić, Poliklinička služba Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

UVOD U PROBLEMATIKU

U poslednjim decenijama epidemiologija tuberkuloze u Evropi je promenjena, širenje HIV-pandemije, povećanje imigracije (iz oblasti visokog opterećenja tuberkulozom-TB) i socijalni slom u bivšim komunističkim zemljama istočne i centralne Evrope bile su glavna determinanta. Uticaj svakog od ovih faktora varira u zavisnosti od široko specifičnosti svake zemlje. Različite karakteristike, epidemiološka heterogena slika i ogromne varijacije u stopama incidence tuberkuloze u Evropi (1).

Tokom 2010, 15 država članica Evropske unije (EU) je prijavilo manje od 10 obolelih na 100.000 stanovnika. U nekoliko bivših sovjetskih zemalja, međutim, stope incidencije su preko 100 na 100.000 stanovnika, dostižući vrednosti i do 231 na 100.000 u Tadžikistanu (2). U stvari, najviše stope incidencije od tuberkuloze u Evropi su registrovani u istočnoj Evropi. Većina slučajeva TB, tokom poslednjih pet godina (73%) je prijavljeno u 12 bivših sovjetskih republika. Inače 17 od 18 prioriternih zemalja u Evropskom regionu SZO pripadaju bivšim sovjetskim republikama. Ruska Federacija je jedanaesta među 22 visoko opterećenje TB zemlje, sa 157.000 obolelih svake godine (3).

Tri različite epidemiološke situacije postoje u Evropi. U zapadnoj Evropi incidenca TB i MDR-TB su niske, tuberkuloze se uglavnom javlja kod starijih koji su rođeni u ovim zemljama ali je prisutna osobama sa rizikom (imigranti iz visoke zemalja sa visokom incidencijom TB, HIV pozitivne osobe, narkomani, registrovani alkoholičari, beskućnici, itd). Prevalenca HIV infekcije je generalno niska u ovim zemljama. Procenat slučajeva TB među imigrantima se postepeno povećava u većini zapadnih evropskih zemalja. U Centralnoj Evropi incidenca se generalno smanjuje na nivo uporediv sa zapadnim zemljama (sa izuzetkom Rumunije i Bugarske), a prevalenca HIV-a i MDR-TB je, uopšte, niska. U Istočnoj Evropi incidencija je i dalje visoka, HIV infekcija je znatno povećana poslednje dve decenije, kao i prevalenca od MDR-TB (npr do 10% od novodijagnostikovanih slučajeva) (4,5).

Uslov nastanka rezistencije

Pojava rezistencije na antituberkulotike je isključivo vezana za čoveka posmatrano iz tri ugla. Neodgovarajući terapijski režimi u svetlu neodgovarajućih smernica za lečenje, potom nepoštovanje ili nepostojanje istih zajedno sa lošom obukom zdravstvenog kadra i lošom organizacijom službe. Kratkotrajna hemoterapija za bolesnike zaraženesojevim rezistentnim n alekove može dovesti do još veće rezistencije n alekove koji se već koriste. Drugi aspekt nastanka je povezan sa neodgovarajućim snabdevanjem odnosno lošim kvalitetom lekova. To se odnosi i na loše čuvanje istih sa pogrešnim dozama ili kombinacijama. Treći uzrok nastanka rezistencije je od strane pacijenta u vidu slabe i/ili nikakve saradnje, nedostatak informacija, nedostatak transporta, neželjeni efekti delovanja lekova, malapsorpcija ili bolesti zavisnosti (6,7).

Od kada je pre skoro 70 godina uveden prvi antituberkulotik u upotrebu (lečenje TB), incidencija na ove lekove je u porastu. Sredinom 90-tih, međunarodna zajednica postaje svesna opterećenja koju TB predstavlja kod zemljama u razvoju a potom i problema rezistencija. Pored prisutnih mono-rezistencija i polirezistencija u svetloj javnosti su se pojavile dve nove vrste rezistencija, multirezistentna i ekstremno rezistentna tuberkuloza (MDR-TB i XDR-TB). MDR TB krajem XX veka, a vrlo brzo na početku III milenijuma i XDR TB. XDR-TB je novi, težak oblik tuberkuloze i definiše se kao rezistencija na najmanje rifampicin i izoniazid (što je definicija MDR-TB), pored svih fluorohinolona, kao i na najmanje jedan od sledeća tri injekciona leka, koji se koriste protiv TB: kapreomicin, kanamicin i amikacin. MDR-TB i DR-TB su snažni indikatori TB neuspeha programa kontrole. Njihova epidemiologija ukazuje na ključne globalne izazove kontrole TB i eliminacije (Slika 1.) (7-9).

Globalni plan

SZO i partneri formulisali su politiku, globalno, u cilju borbe protiv novih pretnji, MDR-i XDR-TB 2007. godine (10). Glavne preporuke su bile da se poboljša opšta kontrola tuberkuloze na globalnom nivou u cilju sprečavanja pojave MDR-i XDR-TB, sa boljom organizacijom rane dijagnoze i efikasnim tretmanom postojećih slučajeva. SZO je razvila širi pristup, nastavak DOTS strategije, kao elemenat kontinuiteta, nova Stop TB strategija je pripremljena u cilju postizanja tuberkuloze u vezi Milenijumskih ciljeva. Strategija se sastoji od 6 elemenata: 1) sprovesti kvalitetno DOTS, 2) pronalaziti HIV/TB, MDR-TB i druge oblike bolesti, 3) da se doprinese jačanju zdravstvenog sistema; 4) angažovati sve zdravstvene resurse; 5) osnažiti osobe sa TB i zajednica, i 6) omogućiti i promovisati istraživanja (11).

Svake godine oboli oko 9.3 miliona od tuberkuloze, a umre 1,7 miliona. Od MDR TB svake godine se razboli 511.000 a umre oko 150.000, dok od XDR TB se razboli oko 50.000, umre oko 30.000. Lečenje pacijenta sa novootkrivenom TB (šestomesečni režim) košta oko 15 američkih dolara. Kod MDR TB standardno lečenje traje od 18 do 24 meseca i iznosi oko 2000 američkih dolara, dok kod XDR TB trajanje terapije nije vremenski ograničeno a cena lečenja id ei do 150.000 američkih dolara (1, 12,13).

Svaka zemlja koja se nađe pred izazovom lečenja pacijenata sa MDR-TB i XDR-TB prvo se zapita odakle će naći finansije. U zapadnim zemljama su vrlo brzo shvatili ovaj problem i zbog toga su u saradnji sa SZO 2000. g. formirali „*Green light committee*“ (GLC) sa ciljem da pruži tehnički pomoć DOTS programima, unapredi racionalnu upotrebu lekova druge linije u celom svetu i poboljša pristup lekovima druge linije proverenog kvaliteta po nabavnim cenama. Do kraja 2009, 55 zemalja je prijavilo slučajeve XDR tuberkuloze. Na sastanku zemalja koji su visoko opterećeni sa MDR tuberkulozom ili XDR, bilo je dogovoreno je da se postigne cilj postavljen u globalnom planu za zaustavljanje TB. Lečenje od 1,4 miliona slučajeva MDR tuberkuloze i XDR biće potrebna u 27 zemalja, sa najvišom incidencijom, između 2009 i 2015. U tim zemljama procenjeno je da će za lečenje utrošiti blizu 16,2 milijardi američkih dolara (12).

Mere za otkrivanje i lečenje kod nas

Naša zemlja je veoma uspešno sprovedla predložene mere za kontrolu TB prema planu SZO, započete 2004. g. Incidencija se smanjila sa 37 (2005. g.) na 23 na 100.000 stanovnika 2009. g, sa nastavkom dalje kontrole TB i planom da se do 2015. g. smanji na 19, čime bi se ispunio i Milenijumski cilj zadat od strane SZO. U sklopu ovog programa daje se poenta intenzivnijem ispitivanju osetljivosti bacila na antituberkulotike kao i jačanju kontrole TB u rizičnim populacijama. U rizične populacije spadaju pacijenti koji su bili u kontaktu sa MDR TB pacijentom, potom neuspešno lečeni pacijenti sa novootkrivenom tuberkulozom ili nisu postigli konverziju ispljuvka u 2./3. mesecu terapije. Ovde takođe spadaju pacijenti koji su boravili u ustanovama ili zajednicama gde je bilo više MDR TB pacijenata kao i u područjima sa visokom incidencom MDR TB (6, 7).

Zlatan standard za postavljanje dijangoze do sada je bila kultivacija na čvrstim podlogama. Međutim, zbog dugog vremena potrebnog za postavljanje dijagnoze a potom čekanja na rezultate rezistencije na lekove sada se sve više pažnje posvećuje tečnim podlogama za kultivaciju bacila tuberkuloze: BACTEC MGIT 960 (7-10 dana, zajedno sa rezultatima osetljivosti), ranije BACTEC 460TB, a odnedavno Xpert MTB (2 h.) (2,3,7).

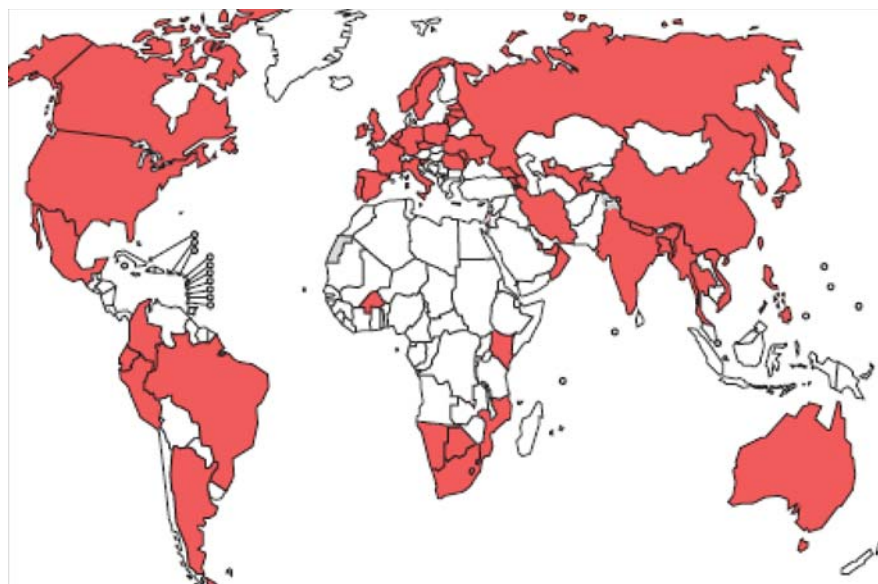
Značaj latentne TB

Latentna TB (LTB) dobija sve više na značaju a sve u sklopu pronalaska ovih pacijenata i sprečavanja razvoja bolesti i potom transmisije. U većini slučajeva infekcija sa *Mycobacterium tuberculosis*, imuni sistem je odbranio domaćina i infekcija ostaje latentna. SZO je procenila da je oko trećina svetske populacije zaražena *M. tuberculosis*, većina sa latentnom TB infekcijom. Bacili TB, kod imunokompetentnih osoba sa LTB, mogu da se aktiviraju i izazivu aktivnu TB kod oko 10% inficiranih (1). Ciljana ispitivanja i lečenje LTB u populacijama sa visokim rizikom je ključna komponenta za kontrolu TB u visoko razvijem zemljama. Potrebno je sprovoditi efikasne skrining programe u populacijama sa visokim rizikom, gde bi se identifikovale osobe sa LTB i potom lečili da bi se sprečila aktivna bolest (14).

Do sada kao suverena metoda za dijagnostikovanje LTB (u sklopu pridruženih bolesti, radiološkog nalaza i riziko faktora) umesto kožnog „PPD”-ja (merenje hipersenzitvnog odgovora na tuberkulinski test, purifikovani proteion derivat) dolaze različite imunodijagnostike. S tim u vezi intenzivira se korišćenje imunoloških testova za njihovu detekciju: T-SPOT TB, QuantiFERON-TB Gold. Na mnogim stručnim sastancima u svetu i kod nas postavljaju se tačne indikacije za primenu hemioprolifakse kod ovih osoba (na primer kod reumatoidnog artritisa postoji tačno indikovana hemoprofilksa u slučaju primene biološke terapije). Trenutno, to je teško tačno predvideti kada i kod koga će se (iz latentno inficirane osobe) razviti bolest (7,14).

Buduće aktivnosti

Na osnovu gore navedenog na prostoru naše zemlje se započelo sa intenzivnim skriningima u visoko rizičnim populacijama u saradnji sa Institutom za plućne bolesti Vojvodine i Crvenim krstom Srbije. Obilaze se svi zatvori na prostoru države, sprovodi obuka kako zatvorenika tako i zaposlenih u ovim ustanovama o potrebi kontrole TB te potom i fluorografisanje istih. Takođe na prostoru Autonomne Pokrajine Vojvodine, nastavlja se akcija fluografisanja stanovništva radi kontrole tuber-kulozne infekcije. Time se utiče i na svest građana o ovoj bolesti kao i na podizanje svesti o svom zdravstvenom stanju, što predstavlja takođe jedna od ciljeva kontrole TB u od strane SZO.



Slika 1. XDR-TB u svetu (bar jedan prijavljen) – Januar 2010

Preuzeto iz WHO, Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response, Geneva, 2011.

LITERATURA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva: WHO, 2009, 121.
2. WHO, Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response, 2011, 71-3.
3. World Health Organization. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008
4. Wright A, Zignol M, Van Deun A et al. For Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Lancet. 2009; 373 (9678):1861-73.
5. Matteelli A, Migliori GB, Cirillo D et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis: epidemiology and control. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5(5):857-71.
6. Radosavljević-Ašić G, Rebić P, Pavlović S. et al. Stručno - metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2009.
7. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Smernice za programsko lečenje tuberkuloze rezistentne na lekove, SZO, Beograd, 2007, 24-41.
8. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. Emerg Infect Dis. 2007;13(5):780-2.
9. Matteelli A, Migliori GB, Cirillo D et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis: epidemiology and control. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5(5):857-71.
10. Wright A, Zignol M, Van Deun A. For global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Lancet. 2009, 373, 1861-73.
11. WHO Global plan to stop TB 2006-2015, Stop TB Partnership and WHO, Geneva, WHO, 2006.35.
12. Marwar A, Shaker A, Palawan H, Ranjith M. S., Shankar G. Extensively drug resistant tuberculosis

(XDR-TB): A potential threat, Journal of Basic and Clinical Pharmacy, Vol-002 Issue-001 February 2011, 27-31.

13. Migliori GB, Sotgiu G, Jaramillo E. et al. Development of a standardized MDR/XDR TB assessment and planning tool. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(10):1-4
14. Kašiković-Lecić S, Pavlović S, Kuruc V, Ilić M. Imunološki testovi za dijagnostiku tuberkulozne infekcije na početku 21. veka. Srp Arh Celokup Lek. 2010 Jul-Aug;138 (7-8):515-7.

DIJAFRAGMA: HERNIJA - PARALIZA - ELEVACIJA

THE DIAPHRAGM: HERNIA – PARALYSIS - ELEVATION

Sandra Peković

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

Dr Sandra Peković, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

UVOD

Dijafragma je tanka mišićno-tetivna opna koja u anatomsom smislu odvaja grudnu od trbušne duplje, a u funkcionalnom predstavlja glavni inspiratorni mišić.

Naziv potiče od grčkih reči: **dia** - kroz ili preko **fragma** - pregrada

Dijafragma je poseban organ koji ima svoj oblik, položaj, pokretljivost i funkciju. Kupolastog je oblika, ispupčena prema grudnoj duplji, a izdubljena prema trbušnoj duplji.

Građena je iz srednjeg tetivnog dela (centrum tendineum) i perifernog dela koga čine 3 grupe mišićnih snopova (*pars lumbalis, pars costalis et par sternalis*).

U funkcionalnom smislu dijafragma se deli na dva dela, odnosno na desnu i levu hemidijafragmu. Svaka hemidijafragme je zaseban mišić čija funkcija može da se poremeti bez značajne promene druge polovine dijafragme.

Osnovna fiziološka uloga dijafragme je u ventilaciji. Ona predstavlja glavni inspiratorni mišić i drugi po važnosti mišić ljudskog tela, posle srca. S obzirom da se ljudsko telo, u obavljanju respiratorne funkcije u velikoj meri oslanja na dijafragmu, razumevanje različitih poremećaja koji uzrokuju njenu disfunkciju je od vitalnog značaja.

Sa pojavom poremećaja funkcije dijafragme, posledično se javlja i respiratorna disfunkcija. Iako organizam raspolaže mnogim mehanizmima koji kompenzuju smanjenu dijafragmalnu funkciju, ni jedan od njih nije dovoljno uspešan da prevenira nastanak respiratornog poremećaja.

Funkcija dijafragme može da bude oštećena usled urođenih anomalija, zapaljenja, traume, nervno-mišićnih poremećaja, bolesti vezivnog tkiva i skeletnih deformacija (kifoskolioza).

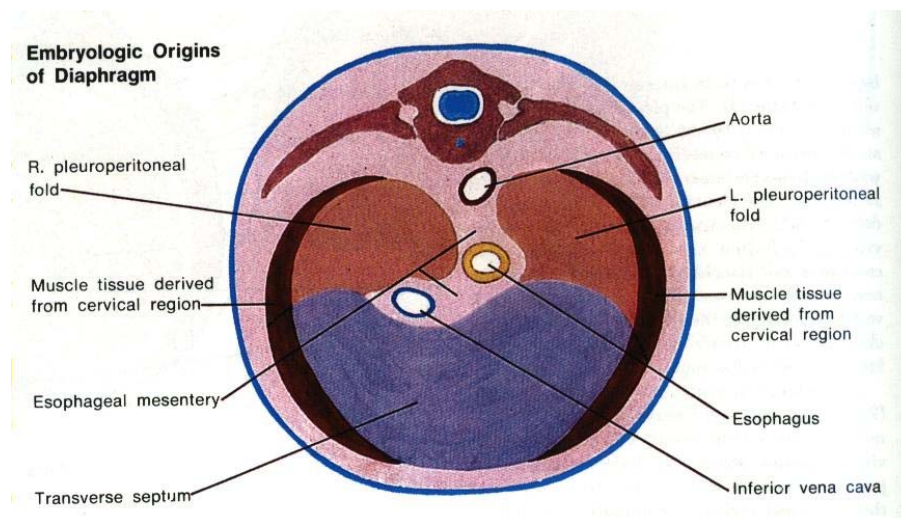
EMBRIOLOGIJA

Tokom embriogeneze u formiranju dijafragme učestvuju 4 komponente: septum transversum, dva pleuroperitonealna nabora, cervikalni miotom i dorzalni mezenterijum.

Najveći deo dijafragme nastaje od septum transversuma koji je mezenhimalnog porekla. Njegovom kaudalnom migracijom stvaraju se 2 pleuroperitonealna nabora, sa svake strane primitivnog medijastinuma, u kojima će se razviti pluća.

Razvoj počinje tokom 3 gestacijske nedelje i potpuno se završava u 8 gestacijskoj nedelji, kada se

pleuroperitonealni nabori zatvaraju jednom membranom. Na ovaj način dolazi do razdvajanja pleuroperikardne od peritonealne šupljine.



ANATOMIJA

Dijafragma ima oblik kupole (ili svoda), koja je ispupčena prema grudnoj duplji a izdubljena prema trbušnoj šupljini. Svojom spoljašnjom ivicom je pričvršćena za rubove donje torakalne aperture. Kupola je nepravilna, prednja padina je blaga, dok je zadnja padina ukošena i pada skoro uspravno na kičmeni stub. Sredina kupole je potisnuta srcem, te je kupola dijafragme jasno razdvojena na dva dela: desnu i levu hemidijafragmu.

Na dijafragmi se razlikuju 2 dela:

- 1 središnji – **centrum tendineum**
- 3 periferni – **mišićni deo**

Mišićni deo okružuje tetivno središte i čine ga mišićna vlakna, koja su prema mestu pripoja grupisana u 3 snopa: *pars lumbalis, pars costalis et pars sternalis*.

- 3 *Lumbalni deo* je snažan i masivan i sastoji se iz 2 tetivno-mišićna stuba spoljašnjeg- *crus laterale* i unutrašnjeg- *crus mediale*, čija se vlakana pripajaju na prva 3 lumbalna pršljena.
- 6 *Kostalni deo* je tanji i znatno duži, predstavlja mišićni snop pripojen na unutrašnjoj strani rebarnih hrskavica i rebara počev od VII rebarne hrskavice do vrha XII rebra.
- 8 *Sternalni deo* je kratak i uzak mišićni snop koji se napred pripaja na ksifoidnom nastavku sternuma.

Sva vlakna konvergiraju ka centrum tendineum-u, koji je središnji, aponeurotični deo dijafragme. To je svetla, sedefasta ploča (*Van Helment*-ovo ogledalo) i oblika je lista deteline.

Na dijafragmi postoje 2 vrste otvora:

- 1 stalni
- 3 nestalni (koje predstavljaju manje ili veće pukotinaste prostore).

Stalne otvore predstavljaju 3 glavna hiatusa (otvora) kroz koje iz obe šupljine prolaze krvni i

limfni sudovi i organi.

1. *Hiatus venae cave inferior* - smešten u centralnom tendinoznom delu, nešto udesno od srednje linije, u visini donje ivice Th8 pršljena. Potpuno ga ispunjava VCI (*vena cava inferior*), ali prolaze i ogranci desnog *n. phrenicus*a, promera je 3-3,5 cm i nije rastegljiv.
2. *Hiatus aorticus* - je postavljen neposredno ispred kičmenog stuba u nivou Th12 pršljena. Kroz otvor, koji je fibrozne građe, prolaze aorta i ductus thoracicus, a ponekad i *v. azygos* i *v. hemiazygos*.
3. *Hiatus oesophageus* - nalazi se ispred i ulevo od aortalnog otvora, u nivou Th10 pršljena. Smešten je između mišićnih snopova dijafragme i prilagođen je funkciji sfinktera. Kroz njega osim jednjaka prolaze oba *n. vagus*-a (desni iza a levi ispred jednjaka). Vezivno tkivo koje spaja jednjak za otvor hijatusa je frenoezofagealni ligament ili membrana (FEM), čiji najjači deo potiče od donje dijafragmalne fascije, proširuje se nešto iznad dijafragme i pripaja za jedanjak.

Nestalne pukotinaste otvore - koji nastaju usled nedostatka ili nespajanja samih mišićnih snopova dijafragme (slabe tačke) čine:

1. *trigonum sternocostale s. foramen Morgagni s. hiatus Larrey*
2. *trigonum lumbocostale s. foramen Bochdaleki*

Vaskularizacija dijafragme potiče od donjih freničnih arterija, koje su prve bočne grane abdominalne aorte ili od muskulofreničnih arterija, grana unutrašnje mamarne arterije. Kao varijacije, mogu poticati od *truncus coeliacus*-a, gornje mezenterične arterije ili renalnih arterija.

Donje frenične arterije obično se granaju blizu kupole dijafragme, u 2 završne grane- zadnju i prednju duž ivica *centrum tendineuma*, gde se anastomoziraju sa granama perikardifreničnim arterijama. Manje posterioarne grane u blizini lumbokostalnog spoja se anastomoziraju sa poslednjih 5 interkostalnih arterija.

Venska drenaža dijafragme se odvija preko *v. cave inferior* i *v. azygos*- desno, i suprarenalne, renalne i *v. hemiazygos* sa leve strane.

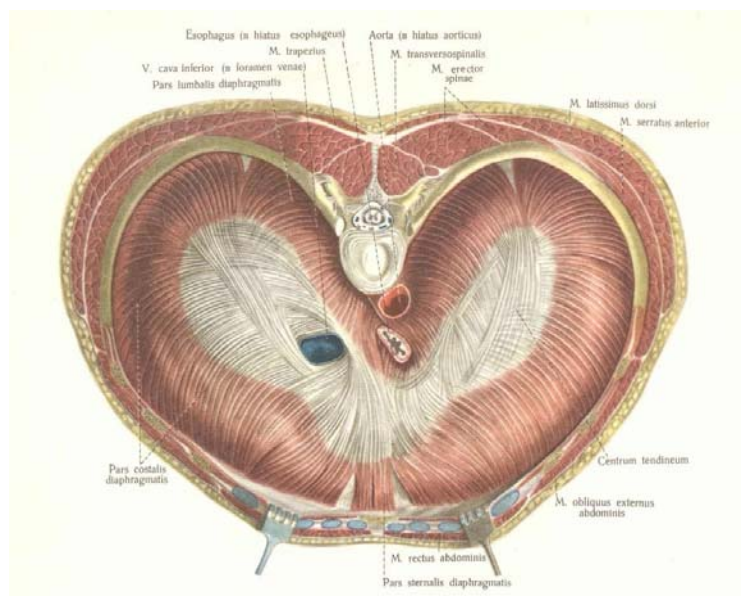
N. phrenicus je grana plexus *cervicalis*-a namenjena motornoj inervaciji dijafragme. Potiče iz prednje grane 4 vratnog živca (C4), kao i dopunskih korenova iz prednjih grana C3 i C5. Promera je 1.5 mm i njegov početak se nalazi kod gornjeg kraja spoljašnje ivice *m. scalenus anterior*.

U pogledu odnosa razlikuje se vratni i grudni deo. Vratni deo se nalazi u donjem unutrašnjem delu nadključnog predela, ispred prednjeg skalenskog mišića. Spušta se koso i naniže preko prednje strane *m. scalenus*-a prema donjem kraju njegove unutrašnje ivice. Živac je urastao u prednji list fascije ovog mišića (*fascia colli profunda*). Na ulazu u grudnu duplju živac prolazi između *a. subclavie* koja je iza njega i *v. subclavie* koja je ispred. Potom silazi prednjim medijastinalnim prostorom između perikarda i odgovarajuće pleure. U grudnoj duplji odnos levog i desnog *n. phrenicus*-a je različit. Desni je unutra u odnosu sa desnom brahiocefaličnom venom, VCS (*vena cava superior*) i desnom stranom perikarda, spolja sa medijastinalnom pleurom, napred sa prednjom ivicom pluća, pozadi sa desnim plućnim korenom. Levi *n. phrenicus* je unutra sa levom *a. carotis communis*, lukom aorte i levom stranom perikarda. *N. phrenicus* daje pobočne i završne grane:

- 2 pobočne grane se uglavnom nalaze u grudnoj duplji i namenjene su inervaciji medijastinalne pleure, perikarda (*nn. pericardiaci*) i VCS i VCI (*vena cava inferior*)
- 3 završne grane; desni *n. phrenicus* pristupa dijafragmi u predelu *centrum tendineum*-a uz desnu ivicu vene cave, dok je levi nešto ventralniji i lateralniji i pristupa dijafragmi malo ispred i ulevo od prednjeg lista *centrum tendineum*-a.

Tek uzgrad dijafragma prima nekoliko grančica od *truncus sympathicus*-a i poslednjih nn. intercostales. Ovi međurebarni živci nemaju nikakvog motornog dejstva na dijafragmu, već predstavljaju senzitivne grane za dijafragmatični deo pleure i peritoneuma.

Iznad dijafragme ili u njoj samoj, *n. phrenicus* se grana na 4 glavna ogranka, ili što je češće na 3: anteromedijalni, posterolateralni i kruralni. Antero-medijalni ogranak se naknadno grana na 2 grane: sternalnu i anterolateralnu.



PATOFIZIOLOGIJA

Osnovna fiziološka uloga dijafragme je u disanju. Ona predstavlja glavni inspiratorni mišić i drugi po važnosti mišić ljudskog tela posle srca. Osim što je glavni inspiratorni mišić, dijafragma učestvuje i u smejanju, zevanju, štucaju, kašljanju, povraćanju, mokrenju, defekaciji i porođaju. Kratkotrajan klonički grč dijafragme ogleda se u štucaju (singultus).

Prilikom mirnog disanja, vertikalno pomeranje dijafragme je 1-2 cm i kontrakcije dijafragme čine oko 75-80% disajnog rada, dok u ležećem položaju dijafragma je zaslužna za 60% minutnog disajnog volumena.

Prilikom forsiranog disanja, vertikalno pomeranje dijafragme je 6-7 cm, a svaki cm vertikalnog pomeranja u inspirijumu dovodi do udisanja 300-400 ml vazduha.

Kontrakcija mišićnih vlakana dijafragme dovodi do njenog spuštanja ka abdomenu, čime dolazi do širenja grudnog koša.

Ovaj proces se odvija putem 3 osnovna mehanizma:

2. spuštanjem dijafragme se povećava kranijalno- kaudalni dijametar toraksa,
3. rebarni pripoji kostalnih dijafragmalnih vlakana svojom kontrakcijom šire donje delove grudnog koša,
7. spuštanjem dijafragme povećava se intra-abdominalni pritisak koji bočno deluje na donja rebra, šireći time donje partije toraksa.

Ovo povećanje zapremine toraksa dovodi do smanjenja intrapleuralnog pritiska i intraalveolarnog pritiska čime započinje inspirijum. Na kraju inspirijuma relaksiraju se mišićna vlakna dijafragme, čime se kupola podiže ka gore, smanjuje zapreminu toraksa i započinju fazu ekspirijuma.

De Troyer i saradnici (1982) kao i *Rochester* (1985) su posmatrali mišićnu masu dijafragme kao da je sačinjena od 2 funkcionalno različita dela - kostalni i kruralni deo. Kostalni mišići su tanki, a kruralni su gušći. Obe grane fibrila su inervisane *n. phrenicus*-om, ali kao rezultat stimulacije frenične aktivnosti, opisivane su dve različite aktivnosti na zid grudnog koša: kontrakcije kostalnog dela dovode do zaravnjivanja kupole dijafragme i podizanja donjih rebra, što uvećava zapreminu grudnog koša. Kruralni deo dijafragme kontrakcijom dovodi do manjeg pomeranja kupole, tako da je uloga u disanju značajno manja. Tokom maksimalnog napora, aktivnost dijafragme se zadržava i na kraju ekspirijuma, čime sprečava kolaps pluća.

U odnosu na svoju funkciju dijafragma se može posmatrati kao eliptični cilindar zatvoren kupolom. Cilindrični deo dijafragme odgovara delu koji je u direktnoj vezi sa unutrašnjom stranom donjih rebara – ZONA APOZICIJE. Kupola dijafragme odgovara *centrum tendineum*-u. Njegov oblik i veličina su relativno konstantni za vreme disanja. S obzirom da nema direktnog dodira sa koštanim strukturama, njegovo kretanje zavisi od relativnog otpora kretanju od strane abdominalnog sadržaja i donjih rebara. Kada se pri inspirijumu kostalna vlakna skrate, dužina dela koji odgovara zoni apozicije se skraćuje i kupola dijafragme se spušta u odnosu na kostalne pripoje. Najvažnija promena u obliku dijafragme, koja je odgovorna za promenu volumena, je aksijalno pomeranje kupole, u vidu klipa, što je povezano sa skraćivanjem mišićnih vlakana. Ovaj fenomen ima 3 važne posledice:

3. Smanjenje intratorakalnog pritiska i u zavisnosti od toga da li su disajni putevi otvoreni ili ne, povećava plućni volumen ili smanjuje intraalveolarni pritisak.
9. Gura abdominalni sadržaj kaudalno, što rezultira povećanjem intraabdominalnog pritiska i pomeranjem ka napolje prednjeg trbušnog zida. Pri ovoj kontrakciji, dijafragma koristi sadržaj abdominalnih organa kao oslonac na koga naleže. Ako bi sadržaj abdominalnih organa bio veoma popustljiv (opušten stomak, slabi mišići) dija-fragma bi se pomerala nadole, bez rezultirajućeg porasta abdominalnog pritiska. Konveksnost dijafragme prema gore dovodi do stvaranja tangencionalnih sila pri kontrakciji mišića. Te sile stvaraju razliku pritiska između torakalne i abdominalne površine dijafragme. Taj transdijafragmalni pritisak (P_{di}) je povezan sa tangencionalnim pritiskom koji se razvija u mišićima (P_{di}) i sledi **LA PLACE**-ov zakon:

$$P_{di} = T_{di} / r$$

r- prečnik dijafragmalne krivine. Što je dijafragma više zakrivljena, manjeg radijusa, efekat prenosa transdijafragmalnog pritiska je veći, a što je dijafragma zaravnjenija, P_{di} je manji.

3. Pomeru se grudni koš. Postoje 3 sile kojima dijafragma pomera grudni koš:

2. **I sila** je u vezi sa smanjenjem pleuralnog pritiska, koji po sebi teži da redukuje veličinu grudnog koša.
9. **II sila** je u vezi sa povećanjem abdominalnog pritiska koji preko zone apozicije ima tendenciju da proširi grudni koš i to njegov donji deo. Ova komponenta dijafragmalne akcije je nazvana «APOZICIONA SILA» i zavisi od stepena povećanja abdominalnog pritiska za vreme inspiracije i od veličine «zone apozicije». Apoziciona sila je veća kada je abdominalna komponenta redukovana i kada je zona apozicije veća, kao pri malim plućnim volumenima.
12. **III sila** kojom dijafragma pomera grudni koš je u vezi sa njenim pripojem na donjim rebrima- SILA INSERCIJE. Pošto se kostalna mišićna vlakna pripajaju na donjim rebrima i upravljena su kranijalno, paralelno sa osom grudnog koša, njihova kontrakcija mora proizvesti silu koja teži da podigne gornja rebra, pomerajući ih u polje.

Svemu tome potpomaže i zglobna veza sa pršljenovima. Ukupna akcija dijafragme na donji deo grudnog koša, zavisi od balansa između pada pleuralnog pritiska, koji teži da suzi grudni koš, i apozicionih i pripojnih sila, koje teže da ga prošire.

Sa druge strane, akcija dijafragme na gornji deo grudnog koša predominantno je određena efektom pada pleuralnog pritiska. Ako je dijafragma inhibirana, teže pokretna ili je narušena precizna koordinirana šema aktivacije respiratornih mišića, grudni koš je iskrivljen i mirno disanje se više ne odvija pri relaksiranoj konfiguraciji grudnog koša.

Respiratorni mišići se kontrahuju ritmično i naizmenično. Ova funkcija može biti voljno kontrolisana ili automatski vođena od strane nižih respiratornih centara. Oni savladavaju elastični otpor (zid grudnog koša i pluća) i otpor u disajnim putevima. Stimulacija mišićnih vlakana prouzrokuje depolarizaciju membrane, što vodi promenama u unutrašnjem jonskom sastavu ćelije. Krajnji rezultat je skraćivanje mišićnih vlakana. Jednom stimulirano mišićno vlakno može da razvije silu i da se skрати (izotonična kontrakcija) ili da razvije tenziju bez skraćivanja (izometrijska kontrakcija). Sila kontrakcije koju mišićno vlakno može da proizvede, zavisi od prekontrakcione dužine vlakna. Postoji dužina vlakna na kojoj je proizvedena sila kontrakcije maksimalna. Ta dužina je poznata kao optimalna dužina (L_0). Pravilo je da, što je duži snop mišićnog vlakna pre kontrakcije, jača je rezultirajuća kontrakcija. Ovo objašnjava zašto se

maksimalna ekspiratorna snaga postiže na TLC-u (totalni plućni kapacitet), kada su ekspiratorni mišići najviše istegnuti i zašto se maksimalna inspiratorna snaga postiže na RV-u (rezidualnom volumenu), kada su inspiratorni mišići najviše istegnuti. Iz analize dužina-tenzija, može se videti da smanjenje dužine dovodi do pada kapaciteta stvaranja snage. Međutim, preterano istezanje mišića može rezultirati u padu sposobnosti stvaranja snage. Dijafragma je u stanju da proizvede snagu na dužini od 40% od dužine mirovanja. Maksimalna snaga je proizvedena na dužini za 25% većoj od dužine mirovanja.

Postoje dve osnovne grupe respiratornih mišića:

- I. inspiratorni
- II. ekspiratorni

Inspiratorni mišići su aktivni za vreme inspiracije i time obezbeđuju najveći deo rada potrebnog za disanje u normalnim, fiziološkim uslovima. U esencijalne inspiratorne mišiće spadaju:

- 1 dijafragma
- 2 *mm. intercostales interni (pars transversalis)*
- 3 *mm. intercostales externi*
- 4 *mm. scaleni*

Pomoćne inspiratorne mišiće čine;

- | | |
|---|-------------------------------|
| <i>mm. serrati posteriores superiores et inferiores</i> | <i>mm. levatores costae</i> |
| <i>mm. sternocleidomastoideus</i> | <i>mm. rhomboidei</i> |
| <i>mm. pectorales minores</i> | <i>mm. levatores scapulae</i> |
| <i>mm. serrati anteriores</i> | |

Ovi pomoćni respiratorni mišići imaju jedan ekstratorakalni pripoj i ako je fiksiran, njihova kontrakcija može pomoći inspiraciji, povlačenju upolje i prema gore grudnog koša.

U grupu ekspiratornih mišića spadaju abdominalni mišići (*mm. bliqui externi et interni abdominalis, mm. ecti abdominalis*) i

- 1 *mm. intercostales interni*
- 2 *mm. latissimus dorsi*

RESPIRATORNI MIŠIĆNI ZAMOR

Respiratorni mišićni zamor se definiše kao gubitak kapaciteta mišića da stvara silu koja je rezultat mišićne aktivnosti. Zamor dijafragme nastaje kada ona svojom maksimalnom kontrakcijom ne može da postigne više od 40% svoje maksimalne snage. Kada nametnuto opterećenje prevazilazi kapacitet mišića da ga savlada, razvija se ventilatorni poremećaj. Uopšteno, respiratorni mišićni zamor se smatra relativnim aktivnim gubitakom kontraktilne snage, od kojeg se mišići obično oporave spontano.

Osnovni fiziološki mehanizmi koji dovode do respiratornog mišićnog zamora su:

- 1. inhibicija neuralnog sprovođenja
- 2. narušena transmisija putem neuromuskularne veze
- 3. prekomerna snaga ili trajanje kontrakcije
- 5. smanjeno snabdevanje mišića krvlju
- 6. smanjen odnos ekscitacije-kontrakcije

Mišićni zamor, takođe može biti posledica mišićne distrofije ili atrofije, usled neupotrebe. Sa kliničke tačke gledišta, stanja koja predisponiraju respiratornom mišićnom zamoru se mogu podeliti na 2 tipa:

- c. stanja koja povećavaju respiratorno opterećenje
- e. stanja koja uzrokuju mišićnu slabost

Hiperinflacija, karakteristična za bolesnike sa HOBP (hronična opstruktivna bolest pluća) ima brojne nepovoljne efekte na respiratornu mišićnu funkciju. Hiperinflacija vodi skraćivanju respira-ornih mišića, naročito dijafragme. Ove promene su udružene sa povećanim respiratornim opterećenjem, zbog povećanog otpora u disajnim putevima i padom complianse pluća. Zona apozicije između dijafragme i grudnog koša je kod hiperinflacije smanjena što dovodi do smanjene efikasne ekspanzije zida grudnog koša. U stanjima sa povećanim kardio-pulmonalnim potrebama, respiratorni mišići u naporu troše veliku količinu energije, koja onda nije dostupna drugim vitalnim organima. Tako nastala relativna hipoksija, dovodi do anaerobnog metabolizma u mnogim tkivima, sa posledičnom produkcijom laktata i metaboličke acidoze. Kao posledica toga nastaje zamor u respiratornim mišićima.

Klinički znaci: dispneja, izmenjen disajni šum, loš san, plućno srce, oslabljen kašalj i aspiracije. Karakteristična je pojava tahipneje, paradoksalnog kretanja abdomena prema unutra tokom inspiracije (respiratorni paradoks) i povećanje PaCO₂.

Respiratorna mišićna slabost je uobičajen problem kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege, posebno kod onih koji zahtevaju mehaničku ventilaciju duže vreme. VC (vitalni kapacitet) je indeks respiratorne mišićne snage koji je lako merljiv, ali nespecifičan. Vrednost VC je redukovana kod pacijenata sa dijafragmalnom slabošću. Za preciznije merenje mišićne snage se koristi određivanje maksimalnog inspiratornog pritiska i ekspiratorni pritisak, koji respiratorni mišić može da stvori (MIP ili *Pimax*). Normalne vrednosti *Pimax* iznose oko 100 mm H₂O. *Pimax* se koristi kao indikator za odvajanje od mehaničke ventilacije, ali je njegova upotreba ograničena zbog nesposobnosti teških pacijenata da naprave maksimalan inspiratorni napor. Detaljnija evaluacija dijafragmalne snage podrazumeva merenje Pdi i odgovora dijafragme na stimulaciju *n. phrenicus*-a, kao i pletizmografska merenja. Zamor se može i veštački proizvesti i pratiti stimulacijom nerva odgovarajućeg mišića, različitim frekvencama i merenjem stvorene mišićne snage. Respiratorni mišićni zamor koji se razvija na visokim frekvencama, odraz je promena na neuro-mišićnom spoju ili promenama u balansu jona Na⁺ i K⁺, on brzo nastaje ali se brzo i povlači. Mišić se oporavi za 30 minuta. Tip zamora koji je od najvećeg kliničkog značaja, je zamor na niskim frekvencama (*low frequency fatigue*- LFF). Nastaje kao posledica poremećaja odnosa ekscitacije-kontrakcije, nastaje sporo i gubi se nakon više-časovnog odmora.

Terapija: Prilikom regulisanja mišićnog respiratornog zamora prvo treba, ukoliko je moguće, otkloniti uzrok. Potrebno je korigovati određen elektrolitski disbalans i adekvatno tretirati odgovarajuća stanja koja dovode do povećanih metaboličkih potreba. Takođe je važno, smanjiti respiratorno opterećenje redukovanjem bilo koje abnormalnosti u plućnom mehanizmu (bronho-spazam).

Odmaranje respiratornih mišića (mehanička ventilacija) je jedina zadovoljavajuća metoda za regulisanje respiratornog mišićnog zamora. Smatra se da trajanje odmora respiratornih mišića treba da je najmanje 24 h. Međutim, prolongirani odmor može dovesti do atrofije respiratornih mišića.

U cilju sprečavanja respiratornog mišićnog zamora potrebno je poboljšati kontraktilne sposobnosti i izdržljivost respiratornih mišića pomoću:

- a. oksigeno terapije
- b. ishranom
- c. korekcijom elektrolitskog disbalansa (serumski fosfati)

d. lekova koji povećavaju kontraktilnost

Ranije korišćeni, Aminophyllin, danas se ne preporučuje zbog sporednih efekata, toksičnosti leka i minimalnog napretka u ventilatornoj izdržljivosti. Sa ograničenim uspehom danas se koriste: blokatori kalcijumskih kanala, digitalis i vazopresori.

Rehabilitacijom, odnosno fizikalnom terapijom, se poboljšava koordinacija respiratornih mišića i uključuje: relaksaciju, posturalnu drenažu, dijafrag-malno disanje i regulaciju ritma disanja.

PATOLOGIJA DIJAFRAGME

1. HERNIJE DIJAFRAGME

Dijafragmalna hernija porazumeva prodor abdominalnih organa kroz neki od prirodnih, postojećih, urođenih otvora na dijafragmi (tzv. slaba mesta na dijafragmi) ili kroz patološki stvorene otvore i njihovu pojavu u grudnom košu.

Dijafragmalne hernije se dele:

- | | |
|---------------------|------------------------------|
| I. prema genezi na: | II. prema poreku na: |
| a. netraumatske | a. urođene
(kongenitalne) |
| b. traumatske | b. stečene |

KONGENITALNE DIJAFRAGMALNE HERNIJE (CDH)

Urođene hernije postoje pri rođenju i nastaju zbog izostanka spajanja pojedinih delova iz kojih se razvija dijafragma, odnosno njihovim potpunim nedostatkom.

KONGENITALNA POSTEROLATERALNA DIJAFRAGMALNA HERNIJA BOCHDALEK-ova HERNIJA

Godine 1848. *Victor Aleksander Bochdalek*, profesor anatomije u Pragu, opisao je posterolateranu kongenitalnu herniju. CDH predstavlja perzistentni pleuoperitonealni kanal koji se nije zatvorio u 8 gestacijskoj nedelji. U 80% slučajeva se nalazi na levoj strani. Veličina defekta varira od malog cirkularnog, prečnika 1-2 cm do potpunog nedostatka dijafragme. Vraćanjem abdominalnih organa iz žumančane kese u abdomen, tokom 10 gestacijske nedelje, može doći do hernijacije creva, želuca, jetre, slezine i omentuma u toraks. Posledica toga je ometan razvoj pluća, tako da je ipsilateralno pluće hipoplastično i za 20-50% manjeg volumena od kontralateralnog. Plućna hipoplazija se sastoji u smanjenju broja bronhiola i arteriola, kao i u broju i veličini alveola.

Incidenca CDH je 0.08-0.45 slučajeva na 1000 novorođenčadi. Stopa preživljavanja je 55-65%.

Klinička slika: CDH je praćena dramatičnom kliničkom slikom koja može ugroziti život novorođenčeta. Manifestuje se u vidu napada izražene dispneje, cijanoze i povraćanja i predstavlja urgentnu indikaciju za hiruršku intervenciju u prvih 6h života. CDH može proći asimptomatski, ako je defekt dovoljno mali, te može ostati ne dijagnostikovani i nekoliko godina. Postoji korelacija između stepena arteriolarne muskularizacije i kliničkog toka kod novorođenčadi sa CDH. Novorođenčad sa prisutnom muskularizacijom u interacinusnim arteriolama imaju nekomplikovan postoperativni tok. Dok novorođenčad koja imaju muskularizaciju samo do preacinusnih arteriola pokazuju period označen kao «medeni mesec» u

toku prvih 6-24 h, kada je moguća adekvatna oksigenacija. Nakon perioda «medenog meseca» dolazi do razvoja hipoksemije, povećanja plućne vaskularne rezistencije i reverzije fetalnog krvotoka sa desno-levim šantom kroz foramen ovale i *patent ductus-a arteriosus-a*. Nastaje *circulus vitiosus* koji pogoršava hipoksiju i acidozu i vodi u smrt.

Anomalije rotacije i fiksacije intestinum su uvek prisutne, dok u 22-40% novorođenčadi egzistiraju i hromozomske aberacije, kongenitalna srčana oboljenja, urogenitalne anomalije.

Dijagnoza:

Prenatalna dijagnoza CDH obuhvata ultrasonografske (UZ) i laboratorijske pretrage. UZ ispitivanje je standard za dijagnozu CDH «in utero». Na UZ nalazu može se videti pomeranje medijastinuma i srca suprotno od hernije; odsustvo ili intratorakalno prisustvo želučnog mehura; polihidroamnion i retko fetalni hidrops.

Laboratorijskim nalazom vrednosti serumskog AFP (alfa feto protein) mogu biti snižene, ali nisu specifične. Takođe je smanjen odnos lecitin/ sfingomijelin u amnionskoj tečnosti.

Klinička dijagnoza može biti rana i kasna.

- d. Rana dijagnoza podrazumeva nalaz slabijih srčanih tonova na desnoj strani, smanjen disajni šum na zahvaćenoj strani, skafoidni abdomen i auskultacije crevne peristaltike u toraksu. Prvi znak koji ukazuje na ovu anomaliju je pojava respiratornog distresa i/ili cijanoze, ubrzo posle presecanja pupčanika.
- j. Kasna dijagnoza podrazumeva radiogram grudnog koša i nalaz «mase» (gastrocnog volvulusa, volvulusa slezine i/ili obstrukcija creva) i uočavaju se brojne hidroaerične kolekcije u projekciji torakalne šupljine. Plasiranjem nazogastrične sonde, moguće je da se ona nađe u toraksu.

CDH Bodchalek može da se dijagnostikuje i kod odrasle dece, a povod za dijagnostički postupak su respiratorne i gastrointestinalne tegobe i radiološki nalaz.

Terapija:

Konzervativna terapija: Hitne mere, koje su neophodne kod novorođenčadi i često se sprovode još u porođajnoj sali podrazumevaju plasiranje nazogastrične sonde, orotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju. Prognoza ove novorođenčadi je loša, a mortalitet je i do 80% kod urgentno operisanih. Danas se smatra da je uspeh hirurške intervencije zagarantovan tek posle stabilizacije stanja novorođenčeta i primene mehaničke ventilacije i ECMO (extracorporal membrane oxygenation).

Hirurška terapija:

U neonatalnom periodu indikovana je subkostalna incizija, a u latentnoj fazi hirurški pristup torakotomija ili laparotomija. Ranije se smatralo da je terapija hitna hirurška intervencija, a danas prvo preoperativna stabilizacija koja dovodi do poboljšanja u plućnoj komplikaciji. Pluća novorođenčeta sa CDH su biohemijski nezrela i kod nekih je potrebna promena surfaktanta kao terapija tokom stabilizacijskog perioda. Hirurško lečenje podrazumeva reponiranje kilnog sadržaja, a kada je defekt veći zatvara se PTFE membranom (politetrafluoroetilenska proteza). Pristup je kroz paramedijalnu laparotomiju koja dozvoljava korekciju anomalije rotacije i fiksacije abdominalnih organa.

KONGENITALNA RETROSTERNALNA DIJAFRAGMALNA HERNIJA MORGAGNI-jeva HERNIJA (PREDNJA ILI PARASTERNALNA)

Godine 1761. Giovanni Battista Morgagni je opisao klasičnu prednju dijafragmalnu herniju.

Kongenitalna retrosternalna hernija nastaje kroz foramen *Morgagni* ili *Larrey-ev* prostor, retro-sternalno na mestu pripoja sternalnih i kostalnih dijafragmalnih mišića. Kroz ovaj trouglasti otvor prolaze aa. mammae internae od kojih nastaju aa. epigastricae superior i mogu hernirati abdominalni organi, ukoliko su mišićna vlakna dijafragme insuficijentna. Hernija se češće javlja

na desnoj strani (90%) jer je levi prostor zaštićen perikardom i obično sadrži kilnu kesu koju čine delovi omentuma, ali je moguće i prisustvo kolona ili tankog creva.

Incidenca: Retka *Morgagni*-jeva hernija čini svega 5-10% CDH, a kod novorođenčadi i dece je opisana u 3% slučajeva svih CDH.

Klinička slika: U zavisnosti od veličine defekta, javljaju se i varijeteti u kliničkoj slici. Mali defekt je obično neprepoznat i asimptomatski kod male dece, dok veliki defekt može dovesti do ozbiljnog respiratornog distresa. Kliničke manifestacije CDH su češće u starije dece, adolescenata i odraslih, sa tupim bolom u epigastrijumu i pod desnim rebarnim lukom. Akutna i subakutna simptomatologija postoji kod potpune opstrukcije, inkarceracije ili strangulacije i nekroze visceralnih organa koji su u sadržaju hernije. Od kardiorespiratornih simptoma javljaju se dispneja i palpitacije, ali su one ređe od gastrointestinalnih simptoma.

CDH se češće javlja kod žena i gojaznih osoba, a vežbanje (fizička aktivnost) može precipitirati pojavu simptoma.

Dijagnoza:

Radiogram grudnog koša na kome se jasno uočava zasenčenost kardiofreničnog prostora (češće na desnoj strani), koja se dobro uočava na profilnom snimku (prednji kardiofrenični sinus). Senka hernije je homogena, ali mogu se uočiti i hidroaerične kolekcije koje odgovaraju sadržaju creva. U malim hernijama opisivan je «*sign of the cane*».

Kompijuterizovanom tomografijom (CT) jasno se diferencira sadržaj masnog tkiva i prisustvo šupljih organa što kod najvećeg broja slučajeva isključuje potrebu za kontrastnim snimanjem. Ranije se koristio dijagnostički pneumoperitoneum (u slučaju komu-nikacije između kilne kese i peritoneuma, vazduh ulazi u kesu i potvrđuje dijagnozu).

Diferencijalna dijagnoza: U prednjem kardio-freničnom sinusu mogu se pojaviti perikardijalna cista, masno jastuče većih dimenzija, lokalizovani pleuralni izliv ili empijem, karcinom pluća ili medijastinalni tumor.

Terapija:

Konzervativna terapija podrazumeva stabilizaciju bolesnika (princip je isti kao i kod *Bochdalek*-ove hernije)

Hirurška terapija ako je postavljena dijagnoza preoperativno, hirurški pristup za reparaciju hernije je subkostalna laparotomija. Torakotomija je indikovana u slučaju sumnje na primarne medijastinalne procese. Korekcija zahteva redukciju kilnog sadržaja, resekciju kilne kese i reponiranje kile vrši se rekonstrukcijom otvora, odnosno njegova plastika. Reparacija se može izvesti pojedinačnim šavovima dijafragme za zadnju *laminu sternuma* i *fasciju rectusa*. Rezultati hirurškog lečenja su odlični, a recidivi neznatni.

HIJATUS HERNIJA

Hijatus hernija predstavlja netraumatsku stečenu dijafragmalnu herniju, odnosno stalan ili privremen prodor dela i/ili celog želuca kroz ezofagealni dijafragmalni otvor u grudnu duplju.

Hijatus hernije su najčešće dijafragmalne hernije (preko 70%) češće se javljaju kod žena i incidenca raste signifikantno sa godinama starosti i pojavljuje se u 10% adultne populacije.

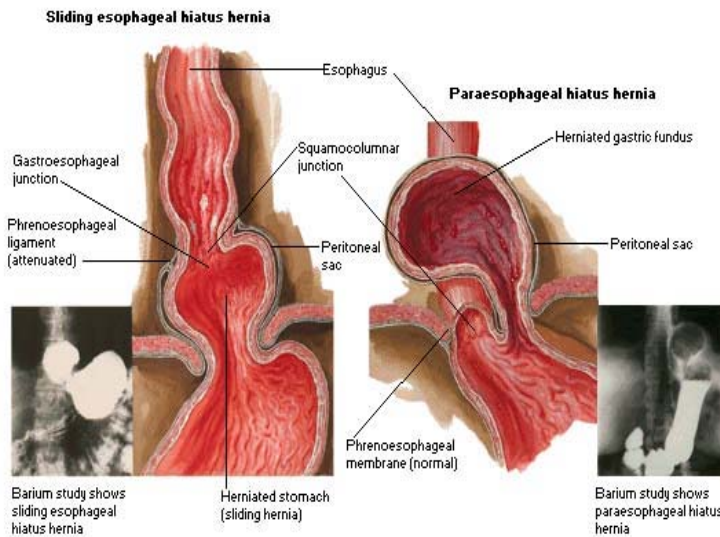
Embriološki razvoj dijafragme je kompleksan i brojni defekti dozvoljavaju varijetete dijafragmalne hernije. Frenikoezofagealna membrana (FEM), koju formiraju endotoracična i endoabdominalna fascija, normalno okružuje donji ezofagealni sfinkter (DES) i fiksira ga, čime se prevenira gastrična hernijacija kroz ezofagealni hiatus u toraks. Kada je FEM deficijentna

(gubitak elastičnosti) razvija se aksijalna gastrična hernijacija. Pod uticajem razlike intratorakalnog i intraabdominalnog pritiska, želudac se uvlači u hiatus ezofagusa i postepeno rasteže FEM i druge fascijalne strukture. Elastična funkcija FEM-a ogleda se u činjenici da se ona isteže i kontrahuje u zavisnosti od akta gutanja i faze respiracije.

Strukturu hernije čine peritonealna kilna kesa i kilni sadržaj. Kod većine je kilni sadržaj želudac (deo ili ceo), ponekad se mogu naći i drugi organi kao što su jetra, kolon, omentum i slezina.

Faktori koji doprinose u nastanku hijatus hernije su gojaznost, smanjenje mišićnog tonusa u starosti, gubitak vezivnog tkiva između jednjaka i peritoneuma, naglo povećanje intraabdominalnog pritiska pri kašlju, opstipaciji i meteorizmu.

Hijatus hernije se klasifikuju na 4 osnovne grupe, a podela je izvršena prema poziciji gastroezofagealnog spoja (GE spoj) i okolnih organa u odnosu na dijafragmu



©Hovortis

Tip I - KLIZAJUĆA HIJATUS HERNIJA - (SLIDING HERNIJA):

Tip I predstavlja proksimalnu hernijaciju donjeg dela ezofagusa, GE spoja i dela želuca, u zadnji medijastinum kroz hijatus jednjaka.

Ovaj tip je najčešći jer čini 86-90% svih hijatus hernija i češći je kod žena.

Patoanatski poremećaj koji prethodi i omogućava nastanak hernije je proširenje samog hijatusa i istanjenost i izduženost FEM, odnosno cirkumferencijalno slabljenje FEM-a. Uzdužno pomeranje nagore i nadole dozvoljava klizanje GE spoja i DES-a u grudni koš, dok se gubi abdominalni deo jednjaka i *Hissov* ugao. Nekada se smatralo da je ovaj tip hernije glavni uzrok

nastanka gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB), ali danas je poznato da postoji veliki broj pacijenata sa hijatus hernijom bez endoskopskih, ezogafo-metrijskih i pH-metrijskih pokazatelja tipičnih za GERB i obrnuto. Klizajuće hernije nisu udružene sa rizikom inkarceracije i opstrukcije.

Klinička slika: mučnina, nadimanje, podrigivanje, štućanje, tahikardija, ekstrasistole i bolovi promenljivog karaktera koji se šire proksimalno u toraks, leđa i rame. Najizraženiji simptomi potiču od gastroezofagealnog refluksa (GER) u vidu retrosternalnog bola, regurgitacije i disfagije. Može se javiti i intermitentno povraćanje. U slučajevima kada se aspirira regurgitirani želudačni sadržaj javlja se kašalj, a potom često se razvija i aspiraciona pneumonija (Mendelsonov sindrom).

Dijagnoza: Dijagnostičke metode se mogu klasifikovati kao strukturalne (endoskopija i kontrastna radiografija barijumom) i funkcionalne (u specijalizovanim ezofagealnim laboratorijama).

Radiografija: na RTG snimku vide se ograničene kolekcije ispunjene tečnošću i vazduhom koje su u nivou i iznad dijafragme lokalizovana retro-kardijalno.

Ultrasonografija: je senzitivno sredstvo u dijagnostici GER i favorizovano je za mlađu populaciju jer je neinvazivno i ne zahteva primenu jonizujućeg zračenja.

Kontrastna radiografija barijumom: potvrđuje dijagnozu u 90% slučajeva. Tokom izvođenja kontrastnog snimanja u stojećem i ležećem (Trendelenburgovom) položaju, da se proceni fiksiranost klizajuće hernije.

Endoskopija: je korisna u stepenovanju morfoloških promena izazvanih refluksom.

Ezofagomanometrija: za klizajuću hijatus herniju tipičan je manometrijski nalaz – «znak dvogrbošti» i sa sigurnošću se može odrediti lokalizacija DES-a.

24h pH-metrija: kvantitativno određivanje ukupnog vremena u kome je mukoza ezofagusa izložena dejstvu želudačne kiseline.

Terapija: Dijagnostika i lečenje hijatus hernije su usmereni prvenstveno na posledice GERB-a, a ne samo redukciju hernije.

Konzervativan tretman: promena životnih navika (redukcija telesne težine, prestanak pušenja i konzumiranja alkohola, izbegavanje masne i začinjene hrane, podizanje uzglavlja). Blokatori H₂ receptora su se koristili ranije, dok se danas preporučuje primena blokatora protonske pumpe (pantoprezol) i prokinetika (motilium, cisaprid) koji podstiču pražnjenje ezofagusa i želuca.

Hirurški tretman: Indikacija za hirurško lečenje je nepovoljna evolucija oboljenja kod 20% bolesnika. Indikacije za antirefluksnu proceduru su:

- 2 Perzistentni ili rekurentni simptomi posle 8-12 nedelja intenzivne antirefluks terapije
- 5 pH-metrijski dokazano povećano izlaganje jednjaka hlorovodoničnoj kiselini
- 7 Manometrijski dokazan mehanički nefunkcionalni DES
- 9 Komplikacije GERB-a (krvarenje, peptičke stenoze, ulcus jednjaka, Barretov jednjak)
- 11 Erozivni gastritis sa duodenogastričnim refluksom.

Najčešće primenjivana antirefluks procedura je *Nissen*-ova fundoplikacija, kojom se obezbeđuje pozicioniranje intraabdominalnog jednjaka, pojačavanje bazalnog pritiska DES-a, korišćenje samo fundusa za plikaciju, reparacija krusa i čuvanje vagusnih nerava. Ova procedura se može primeniti transabdominalno i transtorakalno, u zavisnosti od veličine hijatus hernije i postojanja udruženih komplikacija GERB-a. Kod gojaznih bolesnika sa peptičkim stenozama, apsolutno je indikovano transtorakalni pristup *Nissen*-ove fundoplikacije uz prethodno mobilisanje jednjaka od nivoa hiatusa do novoa arcusa aorte.

Pored totalne *Nissen*-ove fundoplikacije danas se primenjuju i druge vrste operacija tzv. parcijalne antirefluksne procedure kod kojih se fundoplikacijom izvrši samo delimično obmotavanje distalnog dela jednjaka i kardije. Komplikacija ovih procedura, u vidu disfagije su

rede i smatraju se metodama izbora kod osoba sa dokazanim hipomotilitetom jednjaka. *Belsey-Mark IV* fundoplikacija se takođe izvodi kroz transtorakalni pristup. Posle suture kruseva dijafragme fundoplikacija se obmotava oko jednjaka. Od parcijalnih fundoplikacija transabdominalnim pristupom najčešće se primenjuje Toupetova operacija, kojom se fundoplikacija postavlja retro-ezofagealno. Od manje značajnih antirefluks procedura koje se retko rade, postoje prednja parcijalna fundoplikacija (Dor), ezofago-fundo-frenopeksija (*Lortat-Jacobs*) i zadnja kardiopeksija (Hill). Sve navedene antirefluks procedure se obavljaju veoma uspešno laparoskopskom metodom.

Tip II - PARAEZOFAGEALNA - ROLLING HIJATUS HERNIJA

Kotrljajuća hijatus hernija predstavlja hernijaciju fundusa želuca pored jednjaka u grudni koš, bez obzira na činjenicu da je GE spoj u normalnoj anatomskoj subdijafragmalnoj poziciji (zahvaljujući fiksaciji za preaortalnu fasciju i ligamentum arcuatum medianum).

Incidenca pravih paraezofagealnih hijatus hernija je između 3,5-5,1%.

Patoanatomski poremećaj: je prisutno fokalnog slabljenja FEM-a sa prednje ili bočnih strana i dovodi do hernijacije fundusa želuca. Intratorakalna migracija želuca se naziva organoaksijalna rotacija. Rotacija se vrši oko duge osovine koju čine 3 tačke koje fiksiraju malu krivinu. Tri fiksne tačke su- leva gastrična arterija i retroperitonealna fiksacija pilorusa i duodenuma. Velika krivina želuca je mobilna i kako se povećava kilini otvor, *corpus* i *antrum* prate *fundus* u protruziji u toraks, dok kardija ostaje ispod hijatusa. Želudac se rotira u desni hemitoraks «*upside-down stomach*», sa velikom krivinom okrenutom prema desnom ramenu. Rotacija dovodi do tenzije na veliki omentum koji povlači transverzalni kolon naviše. Pomenuta rotacija zatvara pilorus i dovodi do zastoja želudačnog sadržaja, venske i limfne kongestije, što rezultira nastankom erozivnog gastritisa. Komplikacije su krvarenje, inkarceracija, volvulus, opstrukcija, strangulacija i perforacija.

Klinička slika: mučnina, osećaj punoće u epigastrijumu i tup bol u sredogruđu nakon obroka. Disfagija se može javiti kao posledica kompresije i angulacije jednjaka zbog hernijacije fundusa želuca.

Tip II hernije može se komplikovati razvojem stanja koja direktno ugrožavaju život bolesnika. Kod 20% slučajeva u pitanju je nastanak akutne opstrukcije zbog torzije ili volvulusa želuca. Progutani vazduh izaziva distenziju želuca i zbog toga duž ivica dijafragmalnog hijatusa nastaje izražena kompresija koja kompromituje vaskularizaciju tog dela intratorakalnog želuca. Kao rezultat dugotrajne i sve izraženije kompresije razvijaju se ishemija i konsektivne perforacije. Klinički trijas ili **Borchardt**-ova **trijada** podrazumeva:

- bol u epigastrijumu
- nadimanje uz nemogućnost povraćanja
- stanje kada nije moguće plasirati nazogas-tričnu sondu

ukazujući na volvulus želuca, kada je indikovana hitna endoskopska ili operativna dekompresija.

Dijagnoza: Najčešće se postavlja na osnovu:

Radiografije gde se vide gasno-tečne kolekcije, retrokardijalno. Diferencijalna dijagnoza uključuje medijastinalne ciste, apscese, dilatirani opstruirani ezofagus i ahalaziju u terminalnom stadijumu.

Kontrastni pregled jednjaka i želuca je dija-gnostički standard.

Ezofagomanometrija i endoskopija su potrebne za procenu položaja GE spoja i diferencijaciju prema tipu III hijatus hernije.

Terapija: Plasiranje nazogastrične sonde je urgentna mera u prisustvu volvulusa i opstrukcije želuca. Hirurški pristup je transtorakalni ili transabdominalni. Kod transtorakalnog pristupa olakšana je disekcija kilne kese i njenog sadržaja, ali je povećan morbiditet. Abdominalni pristup rešava istovremeno i postojeću abdominalnu patologiju i dozvoljava postavljanje gastrostomije, ali nije uvek moguće disecirati kilni sadržaj i reponirati ga u abdomen. Obimna disekcija tokom reparacije može oštetiti DES, kao i trakcija jednjaka i može dovesti do GERB-a postoperativno. Recidivi se kreću od 4-10%, zavisno od tipa operacije i iskustva i veštine hirurga.

Tip III – MEŠANA- MIXT FORMA HIJATUS HERNIJE

Tip III predstavlja kombinaciju tipa I i II hijatus hernije. To je velika hernija koju karakteriše proksimala hernijacija GE spoja i fundusa želuca kroz široko otvoren hijatus ezofagusa na dijafragmi. Venter reversus, upside-down stomach, intra-torakalni želudac ili organoaksijalni volvulus želuca- predstavlja krajnji stadijum razvoja hernija I i II, odnosno veliku herniju tipa III koja se javlja kada ceo želudac migrira u grudni koš. Tom prilikom se želudac rotira za 180° oko svoje longitudinalne osovine, a GE spoj i pilorus ostanu fiksirani u svojim anatomskim tačkama.

Terapija: U operativnom lečenju je bolji transtorakalni pristup, a korekcija mora obuhvatati repoziciju abdominalnih organa, resekciju kilne kese, reparaciju hijatusa ezofagusa i antirefluks proceduru.

1. B. d. Tip IV –HIJATUS HERNIJE

Hernije tipa IV su izuzetno retke i nastaju iz tipa III hijatus hernije. Hijatalni defekt je toliko širok pa je omogućen prodor intraabdominalnih organa u grudni koš- najčešće omentum i transversalni kolon, a moguće je i prisustvo tankog creva, slezine ili pankreasa u kilnoj kesi.

Terapija: Operativno lečenje je neophodno.

TRAUMATSKE DIJAFRAGMALNE HERNIJE

Traumatske hernije nastaju kao posledica povrede dijafragme različitim mehaničkim uzrocima.

Osnovnu ulogu u etiologiji traume dijafragme ima delovanje:

- a. direktne
- b. indirektne sile

Direktne ili otvorene povrede nastaju penetrirajućim delovanjem hladnog ili vatrene oružja.

Indirektne ili zatvorene povrede mnogo su češće u kliničkoj praksi, koje nastaju dejstvom tupe sile tokom saobraćajne nezgode, pada sa visine ili kompresije na grudni koš ili gornji deo abdomena. Javljaju se u 75% slučajeva, dok rupture dijafragme kao rezultat penetrirajućih povreda se javljaju u 25% slučajeva.

Dijafragma se može povrediti na bilo kom mestu, međutim najveći broj ruptura se javlja na levoj strani, u 69% slučajeva, dok se desnostrane povrede javljaju u 24% slučajeva usled zaštitnog prisustva jetre. Češća pojava levostranih ruptura takođe može biti rezultat embriološke

slabosti. Bilateralne rupture su znatno ređe i prisutne su u 15 % slučajeva. Ruptura dijafragme je retko izolovana povreda, a visok mortalitet od 10-30 % je posledica udruženih trauma. Udružene povrede su prelomi dugih kostiju, neurotrauma, povrede srca, pluća, jetre i slezine.

U mehanizmu nastanka rupture uključuju se tri procesa:

- cepanje rastegljive membrane
- avulzija dijafragme od tačke pripoja
- prenošenje iznenadne sile kroz visceru koja deluje kao viskozna tečnost.

Kroz stvoreni rasep ili otvor na dijafragmi dolazi do hernijacije abdominalnih organa u pleuralnu šupljinu: želuca, omentuma, tankog i debelog creva i slezine. Najčešći organ koji hernira je debelo crevo. Hernirani organi takođe mogu biti oštećeni delovanjem uzročne sile, ili kasnije usled stran-gulacije a zatim i infarkcije. Što je uži otvor na dijafragmi, češća je strangulacija creva. Mehanizam hernijacije želuca je isti kao kod paraezofagealne hijatus hernije, sa organoaksijalnom rotacijom, volvulusom, opstrukcijom i dilatacijom.

Patofiziologija: Uključuje cirkulatornu i sekundarnu respiratornu depresiju, kompresiju pluća i pomeranje medijastinuma.

Klinička slika:

Akutna faza se manifestuje abdominalnim bolom, udruženim povredama, respiratornim distresom i kardijalnom disfunkcijom.

Latentna faza uključuje simptome od strane gastrointestinalnog trakta, bol u levom gornjem kvadrantu abdomena ili toraksu, bol u levom ramenu, dispneju i ortopneju.

Hronična, gastrointestinalno-opstruktivna, faza se manifestuje mučninom i povraćanjem, upornim abdominalnim bolom, prostracijom i respiratornim distresom. Hernijacija može da se ne javi u vreme rupture, te je u takvim situacijama i dijagnoza zakasnela.

Dijagnoza:

Radiogram grudnog koša na kome se uočava abdominalni sadržaj, elevirana hemidijafragma i nazogastrična sonda u toraksu, kao i izliv u pleuri. Nalaz frakture donjih rebra uvek treba da pobudi sumnju na postojanje povrede dijafragme.

Fluoroskopijom se vide paradoksalni pokreti dijafragme, međutim do 6% zdrave populacije ima paradoksalne pokrete hemidijafragme pri dubokom inspirijumu sa zatvorenim vazdušnim putevima kao normalan nalaz. "*Sniff test*" se smatra pozitivnim ako je prisutno pomeranje za 2 ili više cm.

Kontrastnom radiografijom želuca se dokazuje njegova protruzija u toraks dok je kod sumnje na hernijaciju kolona indikovana irigografija.

CT toraksa povećava mogućnost otkrivanja malih traumatskih ruptura.

Testovi plućne funkcije kao sto su maksimalan inspiratorni pritisak, merenje Pdi i VC takođe pomažu kliničaru u utvrđivanju disfunkcije dijafragme.

Terapija: Pacijenti sa traumatskom rupturom dijafragme često imaju udružene povrede, te inicijalno zahtevaju preoperativnu resuscitaciju i stabilizaciju.

Hirurška terapija: hirurški pristup zavisi od vremena postavljanja dijagnoze.

U akutnoj fazi traume (manje od 2 nedelje) se preporučuje abdominalni pristup, s obzirom da 89% pacijenta, ima druge udružene abdominalne povrede.

U latentnoj fazi (2-3 nedelje) i hroničnoj fazi traume (više od 3 nedelje), često je potreban transtorakalni pristup zbog stvaranja adhezija. Kada je korigovan anatomski defekt, neophodno je periodično praćenje plućne funkcije i radiogram grudnog koša.

Prognoza: Traumatska ruptura dijafragme je povezana sa prisustvom udrženih povreda. Moguće postoperativne komplikacije su dehiscencija šava, infekcija operativne rane, respiratorna insuficijencija usled paralize dijafragme, empijem pleure, subfrenični apsces i drugo.

EVENTRACIJA DIJAFRAGME

Eventracija dijafragme - karakteriše se abnorm-alno visokim položajem dijafragme uz relaksaciju i atrofiju njenih mišićnih vlakana.

Eventracija može biti :

- I. totalna
- II. parcijalna

Totalna eventracija se češće javlja na levoj strani, a parcijalna na desnoj strani.

Obično je kongenitalnog porekla po čemu se razlikuje od paralize nastale oštećenjem *n. phrenicus*.

Embriologija: prisutno je potpuno ili parcijalno odsustvo razvoja mišića u septum transversum. Zahvaćena hemidijafragma ili njen deo se sastoji od membrane fascije, parijetalne pleure i peritoneuma. Ove dve membrane mogu biti u juxtapoziciji ili mogu biti razdvojene samo tankim fibroznim listom.

Patoanatomske: - odsustvo ili smanjenje dijafragmalnih mišića koji postaju fibrozni, tanki i abnormalno elevirani.

Incidenca: 0,5-2,1% i predstavlja retko oboljenje koje se često otkriva slučajno radiogramom grudnog koša.

Klinička slika: simptomatologija je u korelaciji sa stepenom mišićne hipoplazije. Kod novorođenčeta tegobe su minimalne ili je prisutan različit stepen respiratornog distresa. Kod novorođenčeta kongenitalna paraliza dijafragme povezana sa traumom *n. phrenicus*, obično je udružena sa Erbovom paralizom. Kod mlađe dece su obično prisutna: dispneja, tahipneja i cijanoza, dok kod starije dece dominiraju povraćanje, disfagija, kašalj i ponavljane pneumonije. Digestivne tegobe su rezultat dislokacije abdominalnih organa pri čemu je želudac visoko položen i u obliku obrnutog slova C.

Fizikalni nalaz karakteriše odsustvo ili oslabljen disajni šum iznad zahvaćene hemidijafragme kao i prisustvo skafoidnog abdomena (uvučen abdomen).

Dijagnoza: radioskopija i radiografija toraksa su neophodne u dijagnostici.

Radiogram grudnog koša pokazuje vrlo tanku senku visoko postavljene hemidijafragme ispod koje se na levoj strani ističe vazdušni mehur želuca. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi posterolateralna dijafragmalna hernija i paraliza *n. phrenicus*, a takođe i tumori, ciste, pleuralne efuzije, Morgagnijeva hernija, kongenitalni lobarni emfizem i adenoidne cistične malformacije. Za diferencijalnu dijagnozu između paralize i eventracije značajno je odsustvo ma kakvog intratorakalnog ili cervikalnog oboljenja koje bi oštetilo *n. phrenicus*, kao i pokreti dijafragme

koji su sinhroni sa respiracijom (kod paralize dijafragme prisustvo paradoksalnih pokreta). Radi razlikovanja eventracije od bazalnih zasenčenja grudnog koša kao što su apscesi i ciste, ponekad je potrebna i primena pneumoperitoneuma.

Terapija: kod dece sa blagim tegobama dovoljna je supurativna terapija. Kod dece sa dispnejom i cijanozom indikovana je endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija, a potom hirurška reparacija. Kod uspešne plikacije mortalitet je nizak, a respiratorni distres se sanira i plućna funkcija se normalizuje.

PARALIZA DIJAFRAGME

Paraliza dijafragme nastaje usled prekida transmisije nervnog impulsa kroz *n.phrenicus* nekim patološkim procesom.

Paraliza dijafragme može biti:

- a. unilateralna
- b. bilateralna.

Unilateralna paraliza je mnogo češća, najčešće izazvana invazijom *n. phrenicus*-a malignim tumorom, obično karcinomom pluća, malignim timomom, malignim teratomom i non Hodgkin limfomom.

Bilateralna paraliza nastaje usled povrede kičmene moždine u cervikalnom delu, traume u grudnom košu, uključujući kardijalnu operaciju primenom površne hipotermije kristalom leda (učestalost je 2-9%, pojava je prolaznog karaktera ali može ostati i stalna), multiple skleroze, mišićne distrofije, bolesti prednjih korenova kičmene moždine. Osim toga postoje i brojni drugi uzroci paralize *n.phrenicus*a kao što su: pneumonija, medijastinitis, aneurizma aorte, pleuritis, infekcija herpes zoster, cervikalna spondiloza, diabetes mellitus, vaskulitisi i dr.

Klinička slika:

Unilateralna paraliza dijafragme se dobro toleriše kod dece i odraslih, ventilacija sa zahvaćene strane se delimično održava prenošenjem pritiska sa suprotne strane uz pojavu klaćenja medijastinuma. Restrikcija VC je oko 20-30%, prilikom ležanja je restirkcija veća i pacijenti zauzimaju bočni ili polubočni položaj sa obolelom stranom na dole. Pacijenti su često asimptomatski u miru, dok se dispneja javlja u naporu. Ukoliko pacijent ima već postojeće plućno oboljenje, dispneja se može javiti u miru. Neki pacijenti mogu razviti ortopneju, ali je ona manjeg intenziteta nego u slučaju bilateralne paralize.

Fizičkim pregledom se nalazi potmulost pri perkusiji i odsustvo disajnog šuma iznad zahvaćene hemidijafragme. Pokreti zahvaćenog hemitoraksa su smanjeni u poređenju sa zdravom stranom.

Bilateralna paraliza dijafragme se toleriše kraće vreme, dok je restriktivni poremećaj ventilacije ozbiljniji i vrednosti VC i TLC su ispod 50% prediktivnih vrednosti. Pomoćna respiratorna muskulatura je maksimalno angažovana. Pacijenti tipično imaju prisutnu respiratornu insuficijenciju ili dispneju koja se pogoršava u ležećem položaju. Pacijenti su anksiozni sa simptomima insomnije, jutarnje glavobolje, inverzije sna i zamora.

Fizikalnim pregledom pluća nalaze se ograničeni pokreti dijafragme i bilateralna tmulost sa odsustvom disajnog šuma. Prilikom inspiracije javljaju se paradoksalni pokreti abdomena.

Gasna analiza ukazuje na hipoksemiju kod bilateralne paralize koja se razvija kao posledica atelektaze i poremećenog odnosa V/Q (odnosa ventilacije i perfuzije). Progresijom bolesti razvija se i hiperkapnija. Ukoliko se operativno ne interveniše, a ne dođe do spontanog povlačenja paralize razvija se hronična respiratorna insuficijencija.

Dijagnoza:

Radiološki snimak pluća je obično dovoljan za dijagnozu unilateralne paralize na kome se vidi elevirana hemidijafragma, mali volumen pluća i atelektaza.

Fluoroskopija «sniff testom» kod koga se paradoksalna elevacija paralisane hemidijafragme

posmatra pri inspirijumu, može se potvrditi dijagnoza.

CT toraksa je indikovano kod sumnje da je uzrok paralize postojanje medijastinalne patologije.

MRI vrata indikovana je u slučajevima postojanja patoloških stanja koja zahvataju kičmenu moždinu ili nervne korenove.

EMG ima ograničenu ulogu u dijagnozi unilateralne paralize u zavisnosti od etiologije. EMG može otkriti neuropatske ili miopatske promene koje se zatim diferenciraju stimulacijom *n.phrenicusa*.

Terapija: Tretman paralize dijafragme zavisi od etiologije.

Konzervativni tretman: unilateralne paralize zahteva lečenje osnovnog oboljenja, a bilateralne paralize zahteva primenu mehaničke ventilacije. Može se koristiti neinvazivna ventilacija pod pozitivnim pritiskom. Pacijenti kod kojih je nazalna ili oralna ventilacija pod pozitivnim pritiskom neuspešna, zahtevaju druge forme neinvazivne ventilacije. Kod kritičnih bolesnika indikovana je traheostoma sa intermitentnom ili permanentnom ventilacijom pod pozitivnim pritiskom.

Hirurški tretman: Ako je VC smanjen više od 40% i nema znakova spontanog oporavka, indikovana je plikacija dijafragme. Najbolji pristup je niska posterolateralna torakotomija i plikacija od centrum tendineuma ka bočnom zidu toraksa, upotrebom nabirajućih pojedinačnih šavova.

ELEKTROSTIMULACIJA-PACING DIJAFRAGME

Pacing dijafragme je postupak kojim se vrši stimulacija dijafragme u cilju podrške ventilacije, kada je intaktna funkcija *n. phrenicus*-a. Primenom patinga omogućeno je disanje bez respiratora.

Indikacije:

- centralna alveolarna hipoventilacija (kod pacijenata obolelih od encefalitisa, CVI (cerebro vaskularnog infarkta), intrakranijalnih tumora)
- visoka povreda vratne kičme – kvadriplegija

Kontraindikacije:

- pridruženi primarni mišićni poremećaji - *Myasthenia gravis* ili mišićna distofija
- hronična respiratorna insuficijencija

INFLAMATORNA OBOLJENJA DIJAFRAGME

Inflamatorna oboljenja dijafragme nastaju uglavnom širenjem infekcije sa susednih organa, iz peritonealne supline ili pleure.

SUBDIJAFRAGMALNI (SUBFRENIČNI) APSCES

Subfrenični apsces predstavlja gnojnu kolekciju u ograničenom prostoru između dijafragme i organa gornje polovine abdomena. Češće je lokalizovan na desnoj strani. Inflamatorni procesi u jetri mogu penetrirati ka subfreničnom prostoru desno i ako se ne leče adekvatno, može se stvoriti komunikacija sa pleurom i disajnim putevima. Širenje infekcije može nastati i u slučaju perforacije apendiksa ili ulkusa, prodora infekcije od bubrega, pankreasa i dr ili hematogeno sa udaljenih septičnih žarišta. Kao etiološki činioci navode se i traume gornjeg abdomena.

Klinička slika: Dominira bol ispod rebarnog luka sa obolele strane, koji iradi u rame ili u lumbalnu ložu.

Mogu postojati i opšti simptomi u vidu povišene telesne temperature, groznice, malaksalosti i inapatencije.

Fizikalnim pregledom uočava se smanjena pokretljivost dijafragme, bolna osetljivost lumbalne lože.

Dijagnoza: Na radiološkom snimku se često uočava pleuralni izliv, a ukoliko apsces sadrži i gas, može da imitira prisustvo lokalizovanog pneumo-toraksa i hidropneumotoraksa.

Punkcija apscesa potvrđuje dijagnozu i omogućava identifikaciju etiološkog uzročnika.

Laboratorijske analize: ubrzana sedimentacija eritrocita i leukocitoza.

Komplikacije: Komplikacije apscesa mogu biti veoma ozbiljne. Postoji opasnost od izlivanja gnojne kolekcije u pleuru sa nastankom empijema, pa čak i sepse kao i razvoj peritonitisa.

Terapija: Osnovnu terapiju predstavlja adekvatna drenaža uz primenu antibiotika, a po potrebi i hirurška intervencija.

TUMORI DIJAFRAGME

Tumori dijafragme su obično mezenhimskog porekla i mogu biti:

- a. primarni
- b. sekundarni

Primarni tumori su veoma retki i mogu biti:

- a. benigni
- b. maligni

Među benignim tumorima su najčešći: lipomi, neurofibromi, mezenterične i bronhogene ciste.

Maligni tumori su mišićnog, nervnog ili vaskularnog porekla, dok su fibrosarkomi retki.

Sekundarni tumori su češći od primarnih, oni vrše infiltraciju dijafragme iz okolnih struktura kao što su pluća, medijastinum, zid grudnog koša, jednjak i drugo. Sve ove sekundarne infiltracije dijafragme su većinom znak inoperabilnosti primarnog malignog tumora.

Klinička slika: Primarni tumori dijafragme se razvijaju u tzv. "nemoj zoni" tako da je 50% bolesnika asimptomatsko. Ispoljavanje simptoma zavisi od veličine, lokalizacije, vrste i tendencije lokalnog invazivnog rasta tumora. Najčešće se javlja bol tokom disanja, osećaj punoće i težine u subkostalnom predelu ili refleksni bol u ramenu. Kada tumor dostigne znatne dimenzije, simptomi potiču od kompresije okolnih organa. Simptomatologija je uglavnom prisutna kod maligniteta, dok su benigni tumori u većini slučajeva asimptomatski.

Dijagnoza: U dijagnozi tumora dijafragme se koriste standardni Rtg i Rtg-skopija, a kao pouzdanije metode CT, UZ i MRI. Dijagnoza se postavlja patohistološkim nalazom uzorka dobijenog nekom endoskopskom metodom (pleuroskopija, VATS, laparoskopija). Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze hematomi, kongenitalne anomalije ili hernije, kao i specifične infekcije.

Terapija: Konzervativna terapija: podrazumeva hemioterapiju i radioterapiju.

Hirurško lečenje: podrazumeva resekciju dela dijafragme i rekonstrukciju odnosno interpoziciju protetičkog materijala. Nakon operacije primarnog malignog tumora česti su recidivi.

ZAKLJUČAK

1. Dijafragma je glavni inspiratorni mišić.
2. Pozicija i oblik dijafragme na radiogramu grudnog koša se rutinski koristi kao indikator normalnog volumena pluća.
3. Nalaz frakture donjih rebara treba uvek da pobudi sumnju na postojanje povrede dijafragme.
4. Elevirana hemidijafragma je posledica eventracije ili paralize.
5. Razumevanje različitih poremećaja koji uzrokuju disfunkciju dijafragme je od vitalnog značaja.

LITERATURA

1. Armstrong, Peter et al. Imaging of Diseases of the Chest, 3 rd edition. Baltimore. Mosby, 2002.
2. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 2002. Feb: 47 (2):256-64 (Medline)
3. Bogdanović D. Anatomija grudnog koša Torax, Treće izdanje, Savremena Administracija, Beograd, 1992.
4. Cameron JL. Diaphragmatic injury. In: Current Surgical Therapy. 7 th ed. St. Louis, Mo. Mosby. Year Book: 2001. 1095-100.
5. Fell SC. Surgical anatomy of diaphragm and the phrenic nerve. Chest Surg Clin N Am 1998 May: 8 (2): 281-94 (Medline)
6. Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. Mc Graw Hill, New York, 1998.
7. Fraser RS, Muller NL, Colman NC, Pare PD. Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest, 4 th edition, Volume IV. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1999, pp. 2989-93.
8. Gerzić BZ. Hirurgija jednjaka, Dijafragma, Vežalpress, Beograd, 1998: 897-902.
9. Gibson GJ. Diaphragmatic paresis. pathophysiology, clinical features and investigation. Torax 1989 Nov: 44 (11): 960-70 (Medline).
10. Gierada DS, Slone RM, Fleishman MJ. Imaging evaluation of diaphragm. Chest Surg Clin N Am 1998 May: 8 (2): 237-80 (Medline).
11. Gurgun C, Yavuzgil O, Akin M. Images in cardiology. Paraesophageal hiatal hernia as a rare cause of dyspnoea. Heart 2002. Mar: 87 (3): 275 (Medline).
12. Harrison. Principi Interne Medicine, Prvo Hrvatsko izdanje 1997; Placebo d.o.o. (1078)
13. Jaković R, Stanić V, Ercegović M. Grudna hirurgija, I izdanje, Medicinski fakultet, Beograd, 2004, 245-62.
14. Kuruc V. Značaj i uloga rehabilitacije u poboljšanju respiratorne muskulature bolesnika sa pleuralnim izlivom tuberkulozne etiologije. Magistarski rad. Medicinski fakultet, Novi Sad, 1988, 17-31.
15. Langer JC. Congenital diaphragmatic hernia. Chest Surg Clin N Am 1998 May: 8 (2): 295-314 (Medline).
16. La Rosa DV Jr, Eshman RH, Morgan SL. Diaphragmatic hernia of Morgagni. South Med J. 1999 Apr: 92 (4): 409-11 (Medline).
17. Mansour KA. Trauma of the diaphragm. Chest Surg Clin N Am 1997 May: 7 (2): 373-83 (Medline).
18. Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine Philadelphia, Pa: WB Saunders and co, 1997.
19. Parsons PE, Heffner JE, Pulmonary Respiratory Therapy Secrets. Diaphragmatic function and associated disorders, 2 nd ed, Hanley Belfus, Inc, Philadelphia, 2002, 476-81
20. Petković S, Bukurov S i sar. Hirurgija. Medicinska knjiga, Beograd Zagreb, 1980.
21. Scheidler MG, Keenan RJ, Maley RH, et al. «True» paraesophageal hernia. a rare entity radiologic presentation and clinical management. Ann Thorac Surg 2002. Feb: 73 (2): 416-9
22. Shields TW, Lo Cicero JIII., Ponn BR, General Thoracic Surgery, Section X. The Diaphragm, 5 th ed, Vol 1. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2000, 607-53

PLEURALNI IZLIVI POSEBAN OSVRT NA PLEURALNE IZLIVE KOD VANPLUĆNIH OBOLJENJA

PLEURAL EFFUSIONS PLEURAL EFFUSIONS ASSOCIATED WITH EXTRAPULMONAL DISEASES

Gordana Popović

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Pleuralni izlivi nastaju zbog poremećaja ravnoteže između hidrostatskog i onkotskog pritiska u sistemske i plućne cirkulacije. Osim u bolestima pluća i pleure izlivi mogu da se jave i kod raznih sistemskih oboljenja. Cilj je postaviti dijagnozu minimalno invazivnim postupkom. U diferencijaciji transudata i eksudata najpreciznijim su se pokazali Light-ovi kriterijumi. Analize pleuralnog punktata su često nespecifične, osim u slučaju pozitivnog bakteriološkog ili citološkog nalaza. Prisustvo pleuralnog izliva ne mora da bude indikacija za sve analize. Invazivnim ispitivanjima pribegavamo samo onda kada se manje invazivnim metodama ne utvrdi etiologija. Ukoliko je reč o izlivima u sklopu ekstrapulmonalnih oboljenja potrebno je etiološki pristupiti njihovom lečenju.

Ključne reči: pleuralni izlivi, etiopatogeneza, sistemska oboljenja

SUMMARY

Pleural effusions are result of the balance disruption between hydrostatic and colloid-osmotic pressures in systemic and pulmonary circulation. Many pleuropulmonary and systemic diseases can cause pleural effusions. The goal is to establish the diagnosis by less invasive method. For differentiation of transudates and exudates the Light's criteria are the most accurate. Pleural fluid analyses are nonspecific in the most of the cases except for positive bacteriological and cytological examination. Presence of pleural fluid is not always an indication for all pleural fluid analyses. Invasive methods should be used only if less invasive approaches do not rich the diagnosis. Ethiological treatment should be used if there is an effusion due to extrapulmonary disease.

Ključne reči: pleural effusion, etiopathogenesis, systemic diseases

Pneumon 2010; 47 (1-2): ..- ..

Dr Gordana Popović, Klinika za onkološku pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

UVOD

Pleuralni izliv podrazumeva nakupljanje tečnosti u pleuralnom prostoru usled poremećaja ravnoteže između dve pleuralne membrane, odnosno poremećaja u formiranju i/ili apsorpciji pleuralne tečnosti. Transudati su obično manifestacija nekih sistemskih oboljenja, dok se eksudati stvaraju u sklopu pleuropulmonalnih oboljenja. Sa obzirom da pleuralni izlivi mogu da se jave u oboljenjima drugih organa, značajno je obratiti pažnju na celokupnu kliničku sliku i pridružena stanja od čega zavisi i terapijski pristup. Cilj je postaviti dijagnozu primenom najmanje invazivnih metoda. (1,2)

ETIOPATOGENEZA PLEURALNIH IZLIVA

Nakupljanje izliva u pleuralnom prostoru se objašnjava nekim od sledećih mehanizama:

1. Povećano stvaranje:
 - a. porast hidrostatskog pritiska (hronična srčana insuficijencija)
 - b. pad koloid-osmotskog pritiska (ciroza, nefrotski sindrom)
 - c. povećanje kapilarne permeabilnosti (infekcija, neoplazme)
 - d. prelazak tečnosti iz peritonealne duplje kroz otvore na dijafragmi (ciroza jetre sa ascitesom)
 - e. smanjenje intrapleuralnog pritiska (atelektaza)
2. Smanjeno uklanjanje/apSORpcija:
 - a. opstrukcija limfotoka
 - b. porast sistemskog venskog pritiska sa posledičnim poremećajem limfne drenaže (sindrom gornje šuplje vene).

PLEURALNI IZLIVI KOD VANPLUĆNIH OBOLJENJA

PLEURALNI IZLIVI KOD KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA

Izlivi kod hronične srčane insuficijencije

Pleuralni izlivi se kod hronične srčane insuficijencije stvaraju zbog intersticijskog edema pluća. Povišen pritisak u plućnim kapilarima izaziva prelazak tečnosti u plućni intersticijum i porast intersticijskog pritiska. U oblastima pluća bliskim pleuri ovakav gradijent pritisaka dovodi do prelaska tečnosti iz intersticijuma preko visceralne pleure u pleuralni prostor. Stvaranju izliva doprinosi i poremećaj limfne drenaže zbog povećanog sistemskog venskog pritiska. Pleuralni izlivi su najčešće posledica slabosti levog srca. Pojava izliva kod bolesnika sa hroničnim plućnim srcem govori u prilog pridružene slabosti leve komore ili nekog drugog procesa koji može da izazove izliv (pneumonija, plućna embolija ili malignitet). Izlivi su uglavnom mali (58-88%), unilateralni (češće desno) ili bilateralni i transudati. Na radiogramu grudnog koša mogu da se vide zasenčeni kostofrenični uglovi, kardiomegalija i intersticijski edem pluća (Kerley-B linije). (3)

Pseudotumori: U pojedinim slučajevima se pleuralni izliv u sklopu srčane insuficijencije lokalizuje interlobarnoj incizuri kada podseća i često se pogrešno tumači kao tumorska masa. Ovakvi pseudotumori imaju oštre margine i bikonveksan oblik, obično nastaju u predelu male incizure desno (80%). Najbolje se vide na profilnom radiološkom snimku. Brzo se povlače uz adekvatan tretman osnovne bolesti (11).

Važno je napomenuti da kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom diuretska terapija menja osobine pleuralnog izliva u pravcu eksudata (pseudoeksudat). U tom slučaju su Light-ovi kriterijumi manje pouzdani, te se preporučuje merenje odnosa albumina u serumu i

izlivu (gradijent ispod 1.2 g/dL → eksudat; gradijent iznad 1.2 g/dL → transudat). (3)

Tretman izliva u sklopu srčane insuficijencije podrazumeva lečenje osnovne bolesti. U retkim slučajevima diuretska terapija i ostali medikamenti koji se ordiniraju u cilju poboljšanja srčane funkcije ne dovode do rezolucije izliva. To se dešava kod masivnijih izliva koji kompromituju plućnu i srčanu funkciju, te je u tim slučajevima indikovana torakocenteza. (4,5)

Izlivi koji se javljaju kod oštećenja miokarda

Sindrom koji nastaje posle povrede miokarda u osnovi ima autoimuni mehanizam. Javlja se nekoliko dana, nedelja ili meseci posle različitih povreda miokarda i perikarda (kardiohirurške operacije, infarkt miokarda (Dressler-ov sindrom), povrede grudnog koša, implantacija pacemaker-a i angioplastika). Manifestuje se perikarditisom praćenim povišenom telesnom temperaturom i leukocitozom, a na radiogramu grudnog koša plućnim infiltratima i pleuralnim izlivom. Dressler-ov sindrom ili sindrom posle infarkta miokarda nastaje u oko 1-7% bolesnika kod kojih su pleuralni izlivi prisutni u oko 40% slučajeva. Pleuralni izlivi se posle kardiohirurških operacija sreću u 47%-68% bolesnika. Mehanizam nastanka izliva nije potpuno razjašnjen. Mogući uzroci su prolazno opterećenje volumenom, atelektaza levog donjeg režnja ili srčana slabost. Ostali mehanizmi su najverovatnije imunološki povezani sa oštećenjem perikarda. Većina bolesnika dobro reaguje na tretman salicilatima i nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i kortikosteroidima. Kod bolesnika sa Dressler-ovim sindromom izlivi se povlače 1-5 nedelja od početka lečenja, dok se izlivi posle kardiohirurških operacija spontano povlače u periodu do 2 meseca. (3,4,6,)

Izlivi nakon koronarnog bypass-a

Pleuralni izlivi se registruju posle koronarnog bypass-a u 42-75% bolesnika. Potencijalni uzroci nastanka izliva su srčana slabost, atelektaza, perikarditis, povrede pleuralnih limfatika i unutrašnje mamarne arterije. Ovi izlivi su obično mali, asimptomatski i levostrani. Spontano se povlače posle nekoliko nedelja. Kod manjeg broja operisanih (1%) mogu da se jave masivni izlivi. Light je ove izlive podelio u dve kategorije: one koji se javljaju prvih 30 dana od operacije i izlive koji se stvaraju posle 30 dana. Prvi su krvavi, eozinofilni sa visokim sadržajem LDH, obično se lako zbrinjavaju torakocentezom. Masivni izlivi koji se javljaju posle 30 dana su bistri, žuti sa predominacijom limfocita i relativno niskim sadržajem LDH, teže se tretiraju, često su rekurentni i mogu da zahtevaju pleurodezu. Za razliku od izliva koji se javljaju u sklopu hronične srčane slabosti, izlivi nakon koronarnog bypass-a su eksudati. (2,3,4,7)

PLEURALNI IZLIVI KOD AUTOIMUNIH OBOLJENJA

Reumatoidni pleuritis

Pleuralni izlivi se javljaju u 5% obolelih od reumatoidnog artritisa, češće kod muškaraca sa aktivnim artikularnim oboljenjem. Izlivi su eksudativnog karaktera i obično nastaju u prvih pet godina. Klinički mogu da budu asimptomatski ili sa simptomima parapneumoničnih izliva. Radiološki su to obično mali do umereno veliki unilateralni izlivi. Mogu da budu serozni, zamućeni, žuto-zeleni, mlečni, ili hemoragični. U akutnoj formi u izlivu dominiraju neutrofilni granulociti, a u hroničnoj limfociti. Hronični reumatoidni pleuritis se za razliku od akutnog odlikuje trijadom: nivo glukoze <29 mg/dL, LDH >700 IU/L i pH <7.30. Definitivna dijagnoza reumatoidnog pleuritisa se postavlja na osnovu citološke analize izliva. Tipičan nalaz predstavljaju okrugle ili ovalne, gigantske, multinuklearne ćelije, zatim krupne, elongirane ćelije u obliku punoglavca ili komete i granulisan nekrotični materijal. Ovakva citološka slika nastaje eksfolijacijom inflamatornih ćelija u pleuralni prostor.

Reumatoidni pleuralni izlivi mogu da traju kraći ili duži period, većina se povlači za 3 do 4 meseca. Oko 50% bolesnika imaju protrahovani tok bolesti (7-5 meseci) koji u nekim slučajevima vodi stvaranju pleuralnih priraslica i sindromu zarobljenih pluća. Kortikosteroidi (sistemska i intrapleuralna) mogu da budu efikasni u smanjivanju simptoma akutne bolesti, ali nemaju

značajniji efekat u sprečavanju pleuralnih priraslica. U cilju prevencije fibroze preporučuje se aspirin, NSAIL ili Pronizon u ranoj fazi bolesti. U slučaju refrakternih izliva treba razmotriti intrapleuralnu primenu kortikosteroida. (2,4,8)

Lupusni pleuritis

Izlivi se javljaju u 50% bolesnika sa sistemskim lupusom, češće kod žena i kao kasna manifestacija bolesti. Najčešći simptom je bol u grudima. Nalaz LE ćelija u pleuralnoj tečnosti je od dijagnostičkog značaja. Titar antinuklearnih antitela (ANA) je sličan serumskom, te se njegovo određivanje ne preporučuje. Ovi izlivi pokazuju bolji odgovor na kortikosteroidnu terapiju u odnosu na reumatoidne pleuralne izlive.

Kod bolesnika sa SLE treba razmotriti i druge uzroke pleuralnih izliva kao što su nefrotski sindrom, hronična srčana insuficijencija, plućna embolija, pneumonija, uremija i lekovima izazvan lupusni pleuritis. Retko lupusni izlivi mogu biti masivni i refrakterni na lečenje kortikosteroidima, u tim slučajevima je preporučljivo dodati drugi imunosupresivni lek kao što su ciklofosamid i azatioprin. Alternativne metode lečenja uključuju imunoglobuline, pleurodezu i pleurektomiju. (2,4)

PLEURALNI IZLIVI KOD OBOLJENJA DIGESTIVNOG SISTEMA

Ruptura jednjaka

Ruptura jednjaka može da nastane spontano posle povraćanja (Boerhaave-ov sindrom), kod jatrogene ili perforacije stranim telom, traumatske rupture i kod opekotina. Simptomi su iznenađan bol u grudima ili epigastrijumu i dispneja. Na radiogramu grudnog koša se može videti potkožni i medijastinalni emfizem, pleuralni izliv (unilateralan ili bilateralan zavisno od mesta rupture) i pneumotoraks. Izliv je zamućen ili purulentan, a biohemijske analize pokazuju povišenu vrednost amilaze (pljuvačna izoamilaza) i nizak pH (oko 6.00). Bakterijska kontaminacija pleuralnog prostora dovodi do povećanog metabolizma glukoze u leukocitima i bakterijama sa posledičnim nakupljanjem krajnjih produkata - lakтата i CO₂. Tretman je hirurški i podrazumeva drenažu sa zatvaranjem defekta uz obavezne antibiotike širokog spectra. (9,10)

Hepatični hidrotoraks

Hepatični hidrotoraks nastaje prelaskom ascitesne tečnosti kroz otvore na dijafragmi u pleuralni prostor i to obično na desnu stranu. Ascites se kreće kroz otvore na dijafragmi duž gradijenta pritiska, a brzina kretanja tečnosti korelira sa veličinom razlike pritiska i veličinom defekata. Otprilike 80% svih ascitesa je posledica alkoholne ciroze jetre i/ili portne hipertenzije. Pleuralni izlivi se stvaraju u oko 5% bolesnika sa kliničkom slikom ascitesa. Klinička slika i biohemijska podudarnost (nizak ćelijski sastav, dominantni limfociti, glukoza u referentnim vrednostima >60 mg/dL) između pleuralne i peritonealne tečnosti pomažu u postavljanju dijagnoze. Tretman hepatičnog hidrotoraksa podrazumeva restrikciju unosa soli, diuretsku terapiju i intermitentnu terapijsku torakocentezu. Refrakterni izlivi mogu da se tretiraju intrahepatičnim portalnim šantom ili VATS-om (reparacija dijafragmalnih defekata i pleurodeza). Pleuralna drenaža je kontraindикована u slučajevima hepatičnog hidrotoraksa jer dovodi do gubitka protein. (5,8)

Pleuralni izlivi kod pankreatitisa

Pleuralni izlivi su česta komplikacija oboljenja pankreasa. Njihova klinička prezentacija, tretman i prognoza su različiti kod akutnog i hroničnog pankreatitisa.

Akutni pankreatitis

Pleuralni izlivi se javljaju u 4-20% obolelih od akutnog pankreatitisa. Mehanizam nastanka se

objašnjava direktnim uticajem pankreasnih enzima na dijafragmu i kretanjem pankreasne ascitesne tečnosti kroz dijafragmalne otvore u grudnu duplju. Izlivi su mali, levostrani i eksudati. U kliničkoj slici dominiraju bolovi u stomaku, a u biohemijskim analizama je odnos amilaze u pleuri i serumu iznad 1. Ovi izlivi ne zahtevaju specifičan tretman, povlače se nakon smirivanja inflamacije pankreasa. Do rezolucije u većini slučajeva dolazi za 2 nedelje, najduže dva meseca. Pleuralnu aspiraciju treba izvesti kada bolesnik ima povišenu telesnu temperaturu i izliv ne pokazuje regresiju nakon 3 nedelje. U ovim slučajevima treba isključiti formiranje pankreasnog apscesa i pseudociste. (4)

Hronični pankreatitis

Izlivi su retka manifestacija hroničnog pankreatitisa. Formiranje pankreasno-pleuralne fistule (rezultat rupture pankreasnog duktusa) dovodi do akumulacije tečnosti u grudnoj duplji sa visokim sadržajem amilaze (i do 10.000 IU/L) i albumina (>3 g/dL). Bolesnici su muškarci koji imaju "alkoholnu" bolest pankreasa (90%). Tretman podrazumeva nazogastričnu sukciju, prevođenje na totalnu parenteralnu ishranu i torakocentezu. U pojedinim slučajevima je neophodno endoskopsko zbrinjavanje rupturiranog pankreasnog duktusa. (4)

PLEURALNI IZLIVI KOD OBOLJENJA URINARNOG SISTEMA

Izlivi kod hronične bubrežne insuficijencije (Uremični pleuralni izlivi)

Bubrežna insuficijencija je često komplikovana generalizovanim serozitisom, između ostalog i pleuralnim izlivima. Na radiogramu grudnog koša se nalaze unilateralni, umereno veliki pleuralni izlivi, mada mogu da se vide i masivni, kao i bilateralni izlivi. Izgled izliva može da bude krvav, a u ćelijskom sastavu dominiraju mononukleari. Nivo kreatinina je povišen, ali je niži od serumskog što pomaže u razlikovanju ovih izliva od onih nastalih kao posledica bubrežne opstrukcije ili retroperitonealne akumulacije urina. Do rezolucije uglavnom dolazi nakon kontinuirane dijalize (80%) za 4-6 nedelja, međutim ovi izlivi su često rekurentni. (4)

Nefrotski sindrom

U nefrotskom sindromu, za koji je karakteristična hipoproteinemija, prevalenca pleuralnih izliva je oko 20%. Važno je napomenuti da se u ovom hiperkoagulabilnom stanju, nastalom usled gubitka gubitka inhibitora koagulacije urinom (protein S, protein C i antitrombin III) uz hipovolemiju i abnormalnosti trombocita, često javljaju trombotične komplikacije. Stoga kod ovih bolesnika nalaz masivnih, unilateralnih izliva, praćenih bolom u grudima i akutno nastalom dispnejom može da ukaže i na plućnu tromboemboliju. (8)

Urinotoraks

Urinotoraks nastaje kao retka komplikacija opstrukcije bubrega. Smatra se da urin prelazi kroz retroperitoneum u pleuralni prostor. Pleuralni izliv malinastog izgleda i mirisa urina se obično lako povlači nakon uklanjanja opstrukcije. Dijagnoza urinotoraksa se potvrđuje merenjem kreatinina u pleuralnom izlivu koji je viši od serumskog nivoa. Odnos kreatinina u izlivu i serumu > 1 potvrđuje urinotoraks. Pleuralni izliv je transudat sa niskom pH vrednošću. (2,10)

PLEURALNI IZLIVI MALIGNNE ETIOLOGIJE

Pleuralni izlivi u neoplastičnim bolestima su češće posledica metastatskih karcinoma nego primarnog tumora pleure. Izlivi se nekada javljaju kao prva manifestacija maligniteta ili su znak recidiva bolesti. Najčešće se javljaju kod karcinoma bronha (adenokarcinom) i dojke, ređe kod hematoloških malignih bolesti (limfomi i leukemije), karcinoma ovarijuma i gastrointestinalnih karcinoma.

Maligne ćelije se retko nalaze u pleuralnom punktu. Takvi izlivi se nazivaju paramaligini i nastaju kao posledica lokalnih (opstrukcija limfnih puteva, bronhoopstrukcija, atelektaza,

hilotoraks, sindrom gornje šuplje vene, pneumotoraks) i sistemskih (plućna tromboembolija, snižen onkotski pritisak plazme) efekata tumora ili kao komplikacija lečenja (zračenje, citoterapija).

Pleuralni izlivi maligne etiologije mogu da budu seroznog, serosangvinoznog i snagvinoznog izgleda. Uglavnom su neinflamatornog karaktera sa predominacijom limfocita (50-70%) uz makrofage i mezotelne ćelije. U 95% slučajeva to su eksudati, dok transudati (5%) mogu da nastanu kao posledica atelektaze, poremećene limfne drenaže ili pridruženih bolesti (hronična srčana insuficijencija). 30% ovih izliva ima nisku pH vrednost (< 7.30) i koncentraciju glukoze nižu od 60 mg/dL (odnos glukoze u izlivu i serumu < 0.5) što je loš prognostički znak. Koncentracija amilaze je povišena u oko 10% malignih izliva. Citološke analize pleuralnog izliva su pozitivne u oko 60% slučajeva. Određivanje tumorskih markera nije dovoljno specifično i ne preporučuje se u rutinskoj dijagnostici. Imunohistohemijske analize su od značaja u razlikovanju benignih od malignih mezotelnih ćelija, kao i u razlikovanju adenokarcinoma od mezotelioma.

Tretman pleuralnih izliva maligne etiologije je palijativnog karaktera, pri čemu treba uzeti u obzir opšte stanje bolesnika, simptomatologiju i očekivano preživljavanje. Kod bolesnika kod kojih je procenjeno vreme preživljavanje kraće mogu da se sprovedu povremene terapijske torakocenteze. Najefikasniji pristup je svakako sklerozacija pleuralnog prostora, odnosno pleurodeza. Neki od alternativnih pristupa su pleuralna abrazija, parcijalna pleurektomija i pleuroperitonealni šant. Pojava pleuralnog izliva u malignim oboljenjima je loš prognostički znak. Očekivano trajanje života nakon dijagnostikovanja pleuralnog izliva iznosi u proseku od 3–6 meseci. Najkraće preživljavanje imaju bolesnici sa karcinomima pluća i gastrointestinalnog trakta. (1,2,11)

HILOTORAKS I PSEUDOHILOTORAKS

Pravi hilozni izlivi nastaju posle rupture torakalnog duktusa ili njegovih ogranaka. Do rupture dolazi u 50% slučajeva zbog maligniteta (limfomi), 25% traume (jatrogeno), dok su ostali slučajevi rezultat različitih oboljenja kao što su tuberkuloza, sarkoidoza i amiloidoza.

Hilotoraks treba razlikovati od pseudohilotoraksa ili "holesterolskog pleuritisa" koji nastaje usled akumulacije holesterolskih kristala u hroničnim izlivima. U prošlosti se pseudohilotoraks najčešće javljao kod tuberkuloze, dok se danas reumatoidni pleuritis smatra najčešćim uzrokom. Klinički i radiološki nalaz nisu od velike pomoći u dijagnostici hilotoraksa. Dijagnoza je u osnovi zasnovana na biohemijskim analizama pleuralnih lipida. Pravi hilotoraks ima visok sadržaj triglicerida, obično iznad 1.24 mmol/l (110 mg/dL) i hilomikrona, dok u citološkom nalazu dominiraju limfociti. Hilotoraks može da se isključi kod izliva sa koncentracijom triglicerida manjom od 0.56 mmol/l (50 mg/dL). Kod pseudohilotoraksa je sadržaj triglicerida manji, nivo holesterola je ispod 5.18 mmol/l (200 mg/dL), nema hilomikrona, a pod mikroskopom se često vide holesterolski kristali. Empijem mlečnog izgleda može da imitira hilotoraks.

Centrifugiranjem empijema supernatant ostaje bistar posle odvajanja ćelijskog debris, dok će u slučaju hilotoraksa usled visokog sadržaja lipida, ostati zamućen.

Tretman zavisi od uzroka, podrazumeva mirovanje kako bi se sprečio porast intratorakalnog ili intraabdominalnog pritiska, održavanje elektrolitskog balansa, adekvatnu nutritivnu i torakocentezu u slučaju masivnijih izliva. Definitivan tretman kod rupture torakalnog duktusa je hirurški. (2,10)

HIPOALBUMINEMIJA

Snižena koncentracija albumina u serumu kao izolovan uzrok retko dovodi do stvaranja pleuralnog izliva. Pad onkotskog pritiska plazme dovodi do povećanog nakupljanja tečnosti (filtracije) u pleuralnom prostoru, ali u odsustvu hipervolemije ovakva povećana produkcija pleuralne tečnosti se zbrinjava rezervnim kapacitetom pleuralnih limfatika. Kada je permeabilnost pleuralnih kapilara očuvana, pad serumskog albumina na 3 g/dL povećava pleuralnu filtraciju tri puta. Sa obzirom da limfna drenaža pleuralnog prostora može da se poveća i do 10 puta (u

odsustvu venoopstrukcije), ovako umeren porast filtracije je u okviru resorptivnog kapaciteta pleuralnih limfatika. Ipak, pad onkotskog pritiska plazme zbog hipoalbuminemije može da izazove pojavu pleuralnog izliva u nekim drugima stanjima. (5,12)

HIPOTIREOZA

Hipotireoza može da bude udružena sa stvaranjem izliva na mnogim seroznim opnama (pleuralnoj, peritonealnoj ili perikardnoj). Izlivi koji se javljaju kod ovih bolesnika su transudati koji se formiraju usled smanjene limfne drenaže sa posledičnim nakupljanjem pleuralne tečnosti. Uzrok smanjenja limfne drenaže je nepoznat. Pretpostavlja se da smanjena kontraktilnost limfatika nastaje zbog depozicije mukopolisaharida, što je osobina težih oblika hipotireoze (miksedom).(5)

SINDROM „ZAROBLJENIH PLUĆA“

Sindrom zarobljenih pluća nastaje kada naslage fibrina oblože visceralnu pleuru otežavajući disajne pokrete. „Zarobljena pluća“ mogu da budu posledica empijema, reumatoidnog pleuritisa, maligniteta, uremičnog pleuritisa, benigne azbestoze, hemotoraksa, izliva nastalih nakon koronarnog bypass-a i mnogih drugih stanja. Dispneja se javlja samo ukoliko je zahvaćena velika površina pleure. Mehanizam nastanka izliva kod zarobljenih pluća se objašnjava smanjenom ekspanzijom pluća što vodi povećanju negativnog intrapleuralnog pritiska i stvaranju vakuma, te dolazi do akumulacije tečnosti sve dok se ne uspostavi balans hidrostatskih pritisaka. Volumen izliva je proporcionalan veličini zarobljenog pluća.

Izliv je serozan i obično na granici između transudata i eksudata. Ukoliko je inflamacija uklonjena, izliv je najčešće transudat, dok u akutnim stanjima nastaju eksudati. Dijagnozu zarobljenih pluća treba razmotriti kod izliva koji perzistiraju nekoliko meseci ili duže i kada nakon torakocenteze ne dolazi do reekspanzije pluća (u odsustvu endobronhijalne opstrukcije). Dekortikacija je efikasan tretman, treba da se izvede kod simptomatičnih bolesnika sa masivnim pleuralnim izlivima i očuvanim plućnim parenhimom. (5,8)

LEKOVIMA IZAZVANI PLEURALNI IZLIVI

Pleuralni izlivi mogu da se jave kao komplikacija upotrebe različitih medikamenata. Među najčešćim uzročnicima se spominju Amiodaron, Nitrofurantoin, Fenitoin i Metotreksat, ređe su to Karbamazepin, Dantrolen, Prokainamid, Propiltiouracil, Penicilamin, GCSF (Neupogen), Ciklofosamid i Bromokriptin. (2)

LITERATURA

1. Maskell NA, Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. Thorax 2003; 58 (Suppl II):8-17.
2. Rubins J, Colice G. Pleural Effusion. December 2001; <http://www.emedicine.com/med/topic1843.html>.
3. Johnson JL. Pleural effusions in cardiovascular disease. Postgraduate medicine, april 2000; Vol.107 No4.
4. Cohen M, Sahn SA et al. Resolution of Pleural Effusions. Chest 2001; 119:1547-62.
5. Broaddus VC. Transudative pleural effusions. Eur Respir Mon 2002; 22:157-76.
6. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Cleofe F, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative Pleural Effusions? Chest 2002; 122:1524-9.
7. Light RW, Rogers JT, Cheng D, Rodriguez RM. Large Pleural Effusions Occurring after Coronary Artery Bypass Grafting. Ann Intern Med 1999; Vol.130 Issue 11: 891-6.

8. Chionglo MB, Dweik R. Pleural Disease. In: The Cleveland Clinic Disease Management Project, reviewed june 12, 2003;
9. Nehoda H, Hormont K. Boerhaave's Syndrome. N Engl J Med 2001; 344:138-139
10. Stark DD, Shanes JG, Baron RL, Koch DD. Biochemical features of urinothorax. Arch Intern Med 1982; Vol. 142 No.8.
11. Sahn SA. Diseases of the Pleura-Best Practice of Medicine. November 05, 2001.
12. Eid A, Keddissi JI, Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a Cause of Pleural Effusions. Chest 1999; 115:1066-9. Abdominal Pain. N Engl. J Med 2003; 349:486-94.

TERAPIJA PANCOAST'S TUMOROM IZAZVANOG NEUROPATSKOG BOLA U POODMAKLOJ FAZI BOLESTI

PANCOAST'S TUMOUR RELATED NEUROPATHIC PAIN THERAPY IN ADVANCED STAGES OF THE DISEASE- A CASE REPORT-

Eržebet Patarica-Huber

Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Kancerski bol predstavlja veliki medicinski problem. Kod 70-90% pacijenata sa uznapredovanim, terminalnim stadijumom bolesti je neizbežno prisutan. Koliko god se incidenca bola povećava u poodmakloj fazi oboljenja, neki maligniteti dovode do bola od samog početka bolesti. Bol je prvi znak oboljenja, i prisutan je i pre postavljene dijagnoze. Kao primer nam služi Pancoast's tumor, neoplazma pulmonarnog porekla čija je učestalost svega 5% od svih primarnih karcinoma pluća, ali je vodeći simptom, izuzetno neprijatan, neuropatski bol prisutan kod 90-100% obolelih. Lokalizacije tumora, u vrhu pluća, uzrokuju kancerski bol mešovitog tipa (nociceptivni i neuropatski), sa predominacijom neuropatske komponente (1). Uobičajena terapija Pancoast's tumora podrazumeva preoperativnu zračnu terapiju koju sledi blok resekcija i hemioterapija. U poodmaklim stadijumima, kada hirurški zahvat nije indikovano, terapijski izbor je palijativna iradijacija, hemioterapija i farmakološka antidolorozna terapija. Dok se nociceptivni bol dobro kontroliše NSAID lekovima i opioidima, neuropatski bol je rezistentan na opioide ili je odgovor, u najboljem slučaju, relativno slab. Često se lečenje svodi na centralno delujuće lekove, antikonvulzante, antidepresive i antiaritmike. Ovi lekovi su inače u terapiji kancerskog bola poznati kao adjuvantni. Kliničko iskustvo sa antikonvulzantima je izuzetno dobro. Prikaz slučaja govori u prilog uspešnom tretmanu Pancoast's tumorom izazvanog, neuropatskog bola gabapentinom u sklopu multimodalne farmakološke terapije, kada su već svi drugi terapijski modaliteti isključeni.

Ključne reči: gabapentin, multimodalna terapija, neuropatski bol, Pancoast's tumor

SUMMARY

Cancer pain represents a great medical problem in 70-90% of patients with the advanced, terminal stadium of the disease, and it is always unavoidably present. However the incidence increases in the advanced stages of the disease, some tumors cause pain since their onset. Pain is the first sign of the disease, and it is present even before the diagnosis is set. As an example, we have taken the Pancoast's tumour, a neoplasm of pulmonary origin, the incidence of which is only 5% of all the primary lung cancers. The leading symptom, extremely distressing neuropathic pain is present in 90-100% of patients with the disease. The locality of the tumour, at the apex of the lung, causes cancer pain of a mixed type (nociceptive and neuropathic), with the

predominance of the neuropathic component. The usual therapy of the Pancoast's tumour implies preoperative radiation therapy followed by surgical block resections and chemotherapies. In the advanced stadium, when a surgical therapy is not indicated, the therapy of choice is palliative radiation, chemotherapy and pharmacologic anti-dolorous therapies. While nociceptive pain is usually well controlled with NSAID's and opioids, neuropathic pain is opioid resistant or its responsiveness is, at best, relatively low. Usually treatment consists of centrally acting drugs, anticonvulsants, antidepressants and antiarrhythmics. These drugs are known in cancer pain therapy as adjuvant drugs. The clinical experience with anticonvulsants is exceptionally favorable. The case study speaks in favor of a successful treatment of Pancoast's tumour caused neuropathic pain with gabapentin within the scope of a multimodal pharmacological therapy, when all the other modalities of treatment have been excluded.

Key words: multimodal therapy, neuropathic pain, Pancoast's tumour

Mr sc. med. dr Eržebet Patarica-Huber, Odeljenje intenzivne terapije i nege i terapije bola Instituta za onkologiju Vojvodine

UVOD

Pancoast's tumori zbog svoje lokalizacije u vrhu plućnog polja izazivaju jak bol kao posledicu invazije tumora u brahijalni pleksus ili u njegov produžetak u susednu parietalnu pleuru, prvo ili drugo rebro, u kičmene pršljenove (2, 3). Ipsilateralna ptoza, mioza i anhidroza Hornerovog sindroma mogu se pridružiti, a nastaju širenjem tumora u paravertebralni simpatički lanac i donju cervikalnu gangliju. Velika većina pacijenata ima bol u ramenu na oboleloj strani kao svoj početni simptom. Mnogi se leče od osteoartritisa ili upale zgloba (bursitis), time je dijagnoza superiornog sulcus tumora često odložena za 5 do 10 meseci. Zbog toga što tumor zahvata periferni deo pluća, pacijenti se retko javljaju sa pulmonalnim simptomima. Kašalj, hemoptiza i dispnea mogu se pojaviti kasnije u poodmaklom stadijumu bolesti, kada je palijativna terapija jedini prihvatljiv način za ublažavanje tegoba i poboljšanje kvaliteta života (4, 5). Ovaj neuropatski bol može da bude izuzetno neprijatan za pacijenta i veliki izazov za kliničara.

Prikaz slučaja

Bolesnik ima 58 godina, i prvi put se javlja u ambulantu za terapiju bola Instituta za onkologiju Vojvodine. Žali se na bolove u leđima i ramenom pojasu sa desne strane. Anamnestički se dobijaju podaci da su se tegobe pojavile pre šest meseci, stalno se intenziviraju, i pojavljuju se nove neprijatne senzacije. Pre dva meseca, urađen je RTG pregled cervikalnog i torakalnog dela kičme. Nalaz na torakalnom delu bio je uredan, a na cervikalnom delu su se uočila srednje izražena suženja C5-6 i C6-7 međupršljenskog prostora sa osteofitičnim suženjima otvora nervnih korenova C5-6 sa desne strane. Postavljena dijagnoza osteoartritisa cervikalnog dela kičme lečena je Paracetamolom 3x500mg, Diklofen forte 2x75mg i amp VitB12 jednom mesečno. Perzistirajući bolovi sputavali su pacijenta da se javi na preporučen CT pregled vratne kičme i konsultativni pregled neurologa. Na preporuku poznanika uradio je radiogram grudnog koša. Na posteroanteriornom snimku vidi se zasenčenje gornjeg pola desnog plućnog krila, asimetrija plućnih vrhova i koštana destrukcija medijalnog okrajka drugog desnog rebra.



Slika 1. Radiogram grudnog koša

Pacijent je upućen na bolničko lečenje.
U toku hospitalizacije, CT grudnog koša potvrđuje tumorsku masu u desnom plućnom vrhu.



Slika 2. CT snimak grudnog koša

Transkutanom biopsijom se dijagnostikuje skvamozni karcinom apikalnog dela desnog plućnog krila. Postavljena je dijagnoza Pancoast's tumora.

Pacijent nije bio kandidat za hirurški zahvat zbog tumorske invazije donjeg vratnog i gornjih torakalnih pršljenjskih tela kao i drugog i trećeg rebra sa posteriorne strane. Započeta je palijativna zračna i hemioterapija, koja se posle prve serije prekida zbog nastale pancitopenije. Iz priložene dokumentacije se vidi da je preporučena simptomatska terapija.

Pacijent se žali konstantan bol u vidu pečenja. Jačina bola je u proseku NRS=8/10 (0=nema bola, 10=najjači bol), intenzivira se noću, pacijent ne može da spava, stalno traži neki položaj, čini mu se da je bez jastuka na podu najprihvatljivije. Bol je lokalizovan u ramenom pojasu i spušta se unutrašnjom stranom nadlaktice i podlaktice sve do srednjeg, domalog i malog prsta. Pacijent navodi da je desna ruka utrnuta. Trnjenje se povremeno delimično povlači, često se smenjuje sa neugodnom senzacijom koju opisuje kao ubode na stotine igala. Unazad mesec dana primetio je smanjenu pokretljivost desne ruke.

U toku fizikalnog pregleda uočava se da bolesnik sedi neuobičajeno uspravno, ponekad ječi na najmanji pokret, vrat je rigidan, osetljiv, kao i rameni pojas sve do donjeg pola desne lopatice. Prisutna je alodinija, smanjena osetljivost na dodir duž cele desne ruke. Pri pregledu pacijent je afebrilan, orijentisan u sva tri pravca, normokardičan, P=76/min, normotenzivan, TA=125/75mmHg, broj respiracija je 15/min. Negira bilo kakve tegobe po organskim sistemima, kao i ranije traume. Priloženi laboratorijski nalazi, ŠUK, elektroliti, urea, kreatinin, jetrene funkcije u referentnim su granicama. Hematološki nalaz pokazuje sniženje vrednosti leukocita $2,9 \times 10^9/l$,

eritrocita $3,02 \times 10^9/l$ sa propratnim smanjenjem vrednosti Hgb, 69 g/l.

Pacijent je pušač 25 godina. Od ranijih bolesti navodi da je pre desetak godina operisao slepo crevo. Takođe daje podatak da unazad pet godina zna da ima gastritis i povremeno uzima Ranisan tbl. Appetit mu je oslabljen, i u poslednja dva meseca izgubio je na težini oko 10kg.

Dosadašnja analgetska terapija nije davala očekivane rezultate. Pacijent navodi da je unazad dva meseca koristio razne analgetike. Bio mu je uključen i Duragesic TTS fentanyl u dozi od 50-250mcg ali je ukinut zbog nastalih neželjenih efekata, opstipacije i mučnine. Diklofen forte tbl sam je prekinuo da pije jer se pojavila krvava stolica nakon višemesečne primene. Sada uzima samo Paracetamol $3 \times 500mg$ i Lorazepam tbl a $2,5mg \times 1$.

Na osnovu dobijenih podataka o bolu uključuje se sledeća muldimodalna analgetska terapija. Gabapentin (Neurontin) $3 \times 300mg$, Fentanyl (Jurnista) $1 \times 16mg$, Oramorph sol a 2% (IR-kratkodelujući opioidni analgetik) u slučaju proboja bola po 15mg, Paracetamol $3 \times 1000mg$ i Lorazepam $1 \times 2,5mg$ pre spavanja. Na kontrolnom pregledu, nakon nedelju dana, opšte stanje blago je poboljšano. Jačina bola bila je po NRS=7/10, u toku noći se intenzivira, trnjenje je i dalje bilo prisutno. Pacijent je u proseku koristio $3 \times 15mg$ IR medikaciju (Oramorph sol). Terapija je korigovana po novonastaloj situaciji: Gabapentin 1500mg, podeljeno u tri dnevne doze ($300+600+600mg$), Jurnista $24mg \times 1$, kratkodelujući opioidni analgetik, Oramorph sol pp po 20mg pri proboju bola, Paracetamol $3 \times 1000mg$, Lorazepam $1 \times 2,5mg$. Preporučeno je i laksativ u cilju prevencije opstipacije. Nakon četiri dana obavljen je telefonskom kontakt. Intenzitet bola je bio po NRS=6/10 u večernjim časovima i noću, a u toku dana u proseku nije prelazio jačinu od NRS=5/10. Neželjenih efekata pacijent kaže da nije bilo. Doza Gabapentina se povećala na 2100mg, podeljena u tri dnevne doze ($600+600+900mg$) uz ostale već korišćene analgetike u nepromenjenoj količini. Na zakazanom kontrolnom pregledu nakon tri dana, tj. dve nedelje od početka terapije pacijent dolazi zadovoljan. Konačno je nakon dva meseca prespavao noć, jednom se samo budio, ali je odmah i zaspao. Jačina bola sada je bila po NRS= 3-4/10. Pomoćnu medikaciju, IR opioid korisio je samo $2 \times 20mg$. Ne žali se na mučninu, i stolica mu je uredna. Appetit mu se poboljšao. Pacijentu je savetovano da nastavi sa terapijom, i da se javi za dve nedelje na kontrolni pregled. U međuvremenu, trebalo je da uradi kontrolne laboratorijske pretrage krvne slike, šećera, jetrenih funkcija. Mesec dana od započete antidolorozne terapije, bolesnikovo opšte stanje je poboljšano, bolovi su bili smanjenog intenziteta, NRS=3/10. Trnjenje je još uvek bilo prisutno u prstima. Opisuje i novu senzaciju, kao kratkotrajnu električnu struju koja mu prođe kroz ruku. Unazad par dana žali se na suv kašalj. Laboratorijski nalazi: L= $3,9 \times 10^9/l$ Ery= $3,6 \times 10^9/l$ jetrene funkcije su uredne. Preporučuje se da nastavi sa dosadašnjom analgetskom terapijom, da uradi kontrolni radiogram grudnog koša i da se javi na pulmološki konsultacioni pregled. Na zakazanom kontrolnom pregledu nakon dve nedelje, pacijent je bio bez bitnijih promena. Na pulmološkom pregledu odbio je predloženu ponovnu palijativnu antienoplastičnu terapiju, i rešio je da nastavi samo sa antidoloroznom terapijom.

DISKUSIJA

Neuropatski bol je poznata i česta komplikacija kod maligniteta. Opioidni analgetici su se do nedavno smatrali jednim lekovima prve linije u lečenju umerenog i teškog neuropatskog bola maligne etiologije. Sveobuhvatnim razumevanjem molekularne biologije i patofizioloije složenih mehanizama nastanka bola, ukazuje nam se mogućnost primenjivanja i novih medikamenata, pored uobičajenih, konvencionalnih analgetika koji se već poodavno koriste u terapiji malignog bola. Sve je veći naglasak na antikonvulzantima novije generacije, kao lekovima izbora u kontroli neuropatskog bola (6). Preporučuje se multimodalna terapija, koja podrazumeva kombinaciju više analgetika u manjim terapijskim dozama, ali dovoljnim za postizanje željenog analgetičkog efekta uz minimalne neželjene efekte. Terapijski algoritam neuropatskog bola je veliki izazov za buduća istraživanja.

Pomoćni analgetici, neopioidi zauzimaju sve značajnije mesto. Delotvornost Gabapentina, antikonvulzanta novije generacije, ustanovljena je kod dijabetične neuropatije (7) i postherpetične

neuralgije (8). Istraživanja Caracenia i Lossignola sa sar. ukazuju na povoljnu aktivnost, dobar bezbedni profil i brz početak analgetičkog dejstva gabapentina kod neuropatskog bola sa direktnim tumorskim uplitanjem (9,10). Danas se opiodi zajedno sa gabapentinom predlažu za prvolinijski tretman neuropatskog bola (11). Maksimalna tolerantna doza ovih lekova, datih kao monoterapija, smanjuje intenzitet bola za samo 26-38% usled nepotpune delotvornosti i/ili zbog doze zavisnih sporednih efekata. Kombinacija gabapentina i morfina, po mehanizmu dejstva različitih analgetika, može imati aditivni ili sinergetski efekat, poboljšati delotvornost manjih doza sa umerenijim sporednim efektima u odnosu na primenu samo jednog od ova dva medikamenta ponaosob. Analgetički efekat gabapentina je neosetljiv na opiodni antagonizam, njegovo ponovno davanje ne dovodi do analgetičke tolerancije (12). Predkliničke studije govore u prilog da se može javiti aditivna interakcija između gabapentina i morfina i opiodna tolerancija se može prevenirati upotrebom gabapentina. Poznati sporedni efekti vezani za opioide su respiratorna depresija, sedacija, mučnina, povraćanje, opstipacija i svrab, a za gabapentin sedacija, vrtoglavica, suvoća usta i nesiguran hod. Izuzev sedacije većina neželjenih efekata vezanih za morfin retko se javljaju kod terapije gabapentinom što govori u prilog da se većina sporednih efekata neće poklopiti ako se kombinuju ova dva leka. Iako se sedacija (isključivo supraspinalnim posredovanjem) vezuje za oba medikamenta, analgetički efekat i morfina i gabapentina je i supraspinalnog, spinalnog pa čak i perifernog porekla. S toga se smatra da kombinacija gabapentina i morfina obezbeđuje jači analgetički nego sedativni efekat (11,12).

ZAKLJUČAK

Uprkos relativno niskoj incidenci Pancoast's tumor treba da nam je na umu kad god pacijent ima bolove u ramenu ili donjem delu vrata sa ili bez neuroloških znakova u ipsilateralnom gornjem ekstremitetu. Detaljna evaluacija grudnog koša, visok indeks sredovečnih osoba sa anamnestičkim podatkom o dugoj istoriji pušenja i gubitak telesne težine samo smanjuje sumnju i potvrđuje realnost. Učestalost i obična observacija cervikalne spondiloze ili kalcifikovanog bursitisa, ili oba, trebalo bi da nas navede na obazrivost kada simptome pripisujemo nekim drugim bolestima.

LITERATURA

1. Gofeld M, Bhatia A Title. Alleviation of Pancoast's tumor pain by ultrasound-guided percutaneous ablation of cervical nerve roots. *Journal: Pain Pract* 2008; 8(4):314-19.
2. Arcasoy, SM, Jett, JR. Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337:137.
3. Lee JD, Ginsberg RJ. The multimodality treatment of stage III A/B non-small cell lung cancer: the role of surgery, radiation, and chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:279-301.
4. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM. et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19:31-36.
5. Attar S, Krasna MJ, Sonett JR, et al. Superior sulcus (Pancoast's) tumor: experience with 105 patients. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:193-98.
6. Cleeland CS, Farrar JT, Hausheer FH. Assessment of cancer related neuropathy and neuropathic pain. *The Oncologist* 2010;15(suppl 2):13-18.
7. Backonja M, Bezdown A, Edwards KR. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patient with diabetes mellitus: a randomized control trial. *JAMA* 1998;280:1831-36.
8. Rowbotham M, Harden N, Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized control trial. *JAMA.* 1998;280:1837-42.
9. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:441-45.
10. Lossignol SA, Mancini I, Pleihers, Obiols M, Body JJ. Successful treatment of neuropathic pain with gabapentin. *Support Care Cancer* 2000;8:245.
11. Matthews EA, Dickenson AH. A Combination of gabapentin and morphin mediates enhanced

inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Anesthesiology* 2002;96:633-40.

12. Dickenson AH. Where and how opioids act. *Progress in pain research and management*. Vol 2 Seattle: IASP press 1994.

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 svakodnevnih 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 pisaćom mašinom ili štampati na belom bezdrvnom papiru, formata A-4, samo s jedne strane papira, koristeći **dvostruki prored**. Stranice označiti brojevima počev od strane s naslovom. Margine: levo 4 cm, desno najmanje 2,5 cm. Na jednoj strani ne treba da bude više od 25-30 redova kucanog teksta.

NASLOVNA STRANICA U zaglavlju navesti ustanovu iz koje dolazi rad (puni naziv), nešto niže, centrirano jasan i kratak naslov rada (bez skraćenica). Ispod naslov napisati imena i prezimena autora, ne skraćujući imena, ali bez titula. Broj autora u proseku ne bi trebalo da bude veći od 5. Na dnu prve - naslovne strane, se stavlja ime i prezime prvog autora sa titulama i punom adresom, i ev. zahvale, obaveštenja za fusnote.

Molimo koautore da prilože vlastoručno potpisanu izjavu o saglasnosti za tekst a sve autore za izjavu da rad do sada nije nigde štampan.

KRATAK SADRŽAJ rada na srpskom ("SAŽETAK") i engleskom ("SUMMARY") treba

otkucati na sledećoj, drugoj stranici. Sažetak, ne duži od 200 (izuzetno 250) reči, **treba da sadrži suštinu rada (cilj, metodi, rezultati) i zaključak** (slično panel-u). Autori bi trebalo da znaju, da od kvaliteta Sažetka zavisi da li će se potencijalni čitalac upustiti u detaljno čitanje dotičnog rada, a da je Summary većinom jedini mogući pristup radu od strane većine čitalaca izvan Jugoslavije. Zbog toga bi autori trebali posvetiti punu pažnju prilikom sastavljanja Sažetka, odn. Summary-a.

KLJUČNE REČI. Ispod srpskog i engleskog sažetka treba napisati 3-10 ključnih reči odn. "key words" koji će pomoći u svrstavanju i traženju članka (po mogućstvu koristiti spisak "Medicinski predmetni nazivi" - "Medical Subject Headings" (MeSH).

TEKST saopštenja, naročito istraživačkog, deli se obično (ali ne i obavezno) u poglavlja: Uvod. Metod (i Ispitanici, odn. materijal), Rezultati, Diskusija i Zaključak. Na kraju se piše spisak korišćene Literature (Bibliografija). Druge vrste radova (Pregledni članak, Prikaz slučaja, i dr.) mogu imati drugi oblik i podelu.

UVOD donosi razloge rada i njegove ciljeve u kratkim crtama, bez iznošenja vlastitih rezultata i zaključaka.

METODI (i ispitanici, odnosno materijali) opisuje način izbora predmeta ispitivanja, njihovo ev. grupisanje, zatim metode ispitivanja, upotrebljene uređaje i aparate (naziv proizvođača u zagradi), literaturne podatke o korišćenim metodama. Ovamo spadaju i upotrebljeni statistički metodi i etički metodi (da li su ispitivanja ili eksperimenti u skladu sa Helsinškom deklaracijom).

REZULTATI se prikazuju u logičnom redosledu tekstem, 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 controled 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, Dustri, 1991, 22-9.

Poglavlje u knjizi ili zborniku: Autori i naslov poglavlja na gore opisan način. Sledi "In:" ili "U: ", pa prezime i prvo slovo autora (editora) knjige ili zbornika što se označava sa (Edt) ili (Edts) (u zagradi), naslov knjige odn. zbornika, a dalje sledi sve što je navedeno pod primerom knjige. Ako se ne radi o Zborniku podaci završavaju paginacijom (pp) a kod Zbornika se navodi naziv, mesto i vreme održavanja sastanka.

Primer-knjiga: Daves GS. Transition to extrauterine life. In: Oliver TK (Edt). Respiratory adaptation. US Public Health Service Publication 1432, Washington DC 1988, 1158-60.

Primer-Zbornik: Ulmer WT. Akute respiratorische Insuffizienz bei obstruktiven Syndrom. U: Tabori Đ, Čonkić B, Lazić D (Edts), Simpozium o akutnoj respiratornoj insuficijenciji, Sremska Kamenica, 1-3. aprila 1971, 19-24.

PRILOZI Fotografije, crteži, grafikoni se ne lepe na hartiji gde je kucan tekst, već se označeni prilažu u posebnoj koverti s posebno priloženim tekstom uz slike - legendama. Umesto originalnih crteža, radiograma i sl. treba poslati oštre, sjajne crno-bele fotografije (127 x 173mm). Legenda se ne nalazi na ilustracijama već na posebnom prilogu. Svaka slika mora biti označena na poledini nalepnicom: broj slike, ime autora i oznaka za položaj tj. gornji rub slike odgovarajućom strelicom. Fotografija bolesnika mora biti takva da se osoba ne može prepoznati (ime, lice). Broj ovih priloga ne bi trebalo da bude veći od 5. Mesto priloga označiti u tekstu.

Tabele ne davati u foto-obliku već se kucaju posebno ili u sam tekst. Ako su posebno priložene, njihovo mesto mora biti označeno u tekstu. U priloženim legendama treba objasniti znake, skraćenice. Grafički prilozi i tabele moraju imati nazive (naslove).

MERNE JEDINICE Dužine, visine, težine - mase i zapremine se izražavaju u metričkim jedinicama (m, kg, l) ili njihovim delovima. Temperatura: stepeni Celzijusa. Krvni pritisak u kPa ili mmHg, ostalo u SI sistemu.

SKRAĆENICE I ZNACI Koristiti standardne skraćenice: kod prve pojave

skraćenice prvo ispisati pun naziv i odgovarajuću skraćenicu - simbol u zagradi. Dalje se može koristiti samo skraćenica. U slučaju većeg broja skraćenica treba ih prikazati sa objašnjenjima u posebnoj tabeli na početku rada posle Sažetka a pre teksta ili nakon bibliografije.

Rukopisi u elektronskoj formi

Ukoliko se rad podnosi u elektronskoj formi potrebno je:

- priložiti štampani tekst rada
- priložiti flopi disketu (ili CD) na kojoj se nalazi fajl sa navedenim radom (bez bilo kog drugog fajla)

Radovi koji ne odgovaraju navedenim uputstvima će se morati vratiti na ispravku i dopunu što znatno odgađa publikaciju i otežava rad Redakcije. Molimo stoga da se podnose tehnički što besprekorniji rukopisi.

REGISTAR AUTORA

A

Andrijević Ilija	29
Andrijević Ljiljana	7, 29,

D

Dautović Vilotijević Gordana	15
Doronjski Aleksandra	15

Đ

Đurić Mirna	7, 21,29
Đurić Dejan	7,21

G

Gojković Zoran	43
----------------	----

H

Hromiš Sanja	43
Huber-Patarica Eržebet	81

I

Ilić Miroslav	49
---------------	----

K

Kašiković Lečić Svetlana	49
Koledin Miloš	7
Kuruc Vesna	43, 49

L

Lučić Miloš	35
Lučić Silvija	35

M

Marić Snežana	35
Mitić Igor	43

Milutinov Senka	43
Maksimović Olivera	43

O

Oros Jovica	29
-------------	----

P

Pavlović Slobodan	49
Peković Sandra	55
Považan Anika	7, 21, 29
Považan Đorđe	7, 21
Popović Gordana	73
Prvulović Nataša	35

Z

Zvezdin Biljana	43
-----------------	----

REGISTAR KLJUČNIH REČI

A

apoptoza	43
akutni bronhitis	21
astma	43

B

biohemijski markeri	29
---------------------	----

D

dijagnostika PH	29
-----------------	----

E

embolija pluća	35
empijem pleure	7
eozinofili	43
etiopatogeneza	73

G

gabapentin	81
genotip	29

H

HOBP	29
hronična opstruktivna bolest pluća	21

K

kompjuterizovana tomografija	35
kontakt	49
kortikosteroidi	43

L

latentnost	49
lečenje	29

M

multimodalna terapija 81

N

nCPAP 15

neinvazivna ventilacija 15

neonatalno 15

neuropatski bol 81

P

parapneumonični pleuralni izliv 7

Pancoast's tumor 81

pleuralni izliv 7,73

plućna hipertenzija 29

pneumonije 7

prematurusi 15

protokol 15

R

rezistencija 49

S

sistemska oboljenja 73

T

tuberkuloza 49

V

vanbolnički stečene infekcije donjeg respiratornog trakta 21

ventilaciono-perfuziona scintigrafija 35

vanbolnički stečena pneumonija 21

INDEX KEY WORDS

A

acute bronchitis	22
apoptosis	43
asthma	43

B

biochemical markers	30
---------------------	----

C

chronic obstructive pulmonary disease	22
computed tomography	36
community acquired pneumonia	22
contact	50
COPD	30
corticosteroids	43

E

ethiopatogenesis	73
eosinophils	43

G

gabapentin	81
genotype	30

L

latent	50
lung embolism	36

M

multimodal therapy	82
--------------------	----

N

nCPAP	15
-------	----

neuropathic pain	82
neonates	15
noninvasive ventilation	15

P

pneumonia	8
parapneumonic pleural effusion	8
pulmonary hypertension	30
PH diagnosis	30
premature	15
protocol	15
Pancoast's tumour	82
pleural effusion	73
pleural empyema	8

S

systemic diseases	73
-------------------	----

R

resistance	50
------------	----

T

treatment	30
tuberculosis	50

V

ventilation-perfusion lung scanning	36
-------------------------------------	----