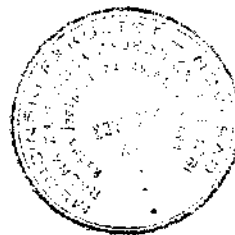


YU ISSN 0350-6843

Saopštenja

INSTITUTA ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU • SREMSKA KAMENICA
ČASOPIS ZA PULMOLOGIJU I SRODNE OBLASTI



VOLUMEN: 28,

VOLUME: 28,

BROJ:

NUMBER:

3-4

SEPTEMBAR —
DECEMBAR

SEPTEMBER —
DECEMBER

1990.

SAOPŠTENJA (COMMUNICATIONS)

IZDAVAČ (EDITOR):

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, 21204 Sremska Kamenica

ČASOPIS UREDUJE:

Stručni kolegijum Instituta

PRVI GLAVNI UREDNIK:

Akad. prof, **dr STEVAN GOLDMAN**

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK:

Prof, dr ĐORĐE TABORI

ZAMENIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA:

Doc. **dr RUŽICA BELJANSKI-ČONKIĆ**

LEKTOR I KOREKTOR

MILICA DAMJANOV-KOROŠEC

ŠTAMPA:

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu. Zavod za rehabilitaciju,
Sremska Kamenica

TIRAŽ:

600 primeraka

SADRŽAJ — CONTENTS

3-4

ORIGINALNI RADOVI — ORIGINAL WORKS

- Olga Đurić, Srboljub Sekulić, Violeta Vučinić, Vladimir Stojčić: Uticaj kortikosteroidne terapije — visoke i morbastatske doze — na opstruktivne smetnje ventilacije u sarkoidozi — The influence of high and morbastatic doses of corticosteroid therapy on airway obstruction in sarcoidosis — — — — — 105
- Biljana Vlatković, Živka Eri: Morfološke promene velikih bronhija u sarkoidozi (Analiza biopsijskog materijala) — Morphological changes of large bronchi in sarcoidosis (Analysis of biopsy specimens) — — — — — 109
- Robert Seminc, Živka Eri: Metastaze bronhogenog karcinoma u obdukcionom materijalu — Metastases of the lung cancer at necropsy — — — — — 115
- Ružica Beljanski-Čonkić, Božidar Anđelić, Piroška Šapi, Slavica Obradović, Vesna Kuruc: Korelacija vrednosti saturacije dobijene iz arterijalizovane krvi i puls-oksimetrom — Correlation between the values of oxygen saturation measured by using arterialised blood and transcutaneous with a puls-oxymeter — — — 121
- Đorđe Tabori, Gabriela Hatyan, Božidar Anđelić, Žita Major-Zoričić, Vjenčeslava Todić, Piroška Šapi, Milica Panin, Slavica Obradović-Anđelić, Dragica Subić: Sistemski efekti holinergičnih supstancija u toku nespecifičnih bronhoprovokacijskih testova — Investigations of some undesired systemic effects of cholinergic substances in the course of nonspecific bronchial challenge — — — — 125

OPŠTI PREGLED — GENERAL REVIEW

- Miroslava Trifković, Biljana Bogdanović, Darinka Gvero: Diseminovana intravaskularna koagulacija — Disseminated Intravascular coagulation — — — 133
- Siniša Dovat: Cistična fibroza — savremeni pogledi. Plućne promene — Patogeneza i terapija — Cystic fibrosis — Current opinions. Pulmonary disease — Pathogenesis and therapy — — — — — 137
- Branislav Martinov, Srđa Trifković: Neki aspekti antibiotskog tretmana cistične fibroze — Some aspects of antibiotic treatment of cystic fibrosis — — 143
- Naima Mutavelić-Arslanagić: Uloga epidermisa u imunološkom odgovoru (Epidermis kao imunološki organ) — The role of epidermis in immunologic response — — — — — 153

AKTUELNI PROBLEMI — ACTUAL PROBLEMS

- Jožef Hancko, Đorđe Považan, Đurđinka Paličko, Branislav Perin, Milan Putnik: Prva iskustva sa transtorakalnom punkcijom iglom Rotex II — First experiences with transthoracic biopsy with Rotex II needle — — — — — 159
- Gaja Pozojević: Metode merenja transfer-faktora pluća pomoću ugljen-monoksida — Carbon-Monoxide methods of measuring the lung transfer factor — — 163

Gaja Pozojević: Komparacija funkcijskih parametra hiperinflacije pluća merenih pletizmografijom celog tela i helijumskim metodom jednog udaha — Correlation of parameters of hyperinflation measured by body plethysmography and by single-breath helium dilution method — — — — —	169
--	-----

Eva Panić, Josip Rili: Pasivno pušenje i respiratorna simptomatologija kod učenika viših razreda osnovnih škola — Passive smoking and respiratory symptomatology among the older elementary school children — — — — —	177
---	-----

Ružica Beljanski-Čonkić, Slobodan Pavlović, Žita Major-Zoričić, Vesna Kuruc, Nada Žafran, Josip Rili, Eva Panić: Uticaj aerozagađenja na respiratorne simptome i funkciju pluća — Influence of air pollution, respiratory symptoms and lung function — — — — —	183
--	-----

Dragan Božović, Husnija Jusić, Gordana Stjepanović, Nada Remetić: Korelacija mjesta opstrukcije sa izgledom krive protok — volumen kod karcinoma bronha i traheje — The correlation between the site and nature of airways obstruction and the flow — volumen curve at carcinoma bronchi resp. tracheae — —	187
---	-----

Milan Gavrilović, Milana Hadnađev-Jasnić, Jožef Hancko, Julija Nad-Balla: Perikardijalna cista (povodom jednog našeg bolesnika) — Pericardiac cysts (Case report) — — — — —	195
---	-----

Branislav Perin, živka Eri, Božidar Kozić: Bronhocentrična granulomatoza (prikaz slučaja) — Bronchocentric granulomatosis (A case report) — — — —	201
---	-----

IZVEŠTAJ SA KONGRESA — CONGRESS REPORTS

Ružica Beljanski-Čonkić: Izveštaj sa XXIX savetovanja pulmologa Hrvatske, održanog u Crikvenici od 8. 11. do 11. 11. 1990. — — — — —	205
--	-----

IN MEMORIAM

Prim, dr Marija Ognjanović (Prim, dr Vera Gebauer) — — — — —	209
--	-----

Prim, dr Jovan Sivčev (Doc. dr Milan Mijatović) — — — — —	211
---	-----

UPUTSTVO SARADNICIMA — NOTE TO THE AUTHORS: PREPARATION OF THE MANUSCRIPTS — — — — —	213
--	-----

Originalni radovi — Original works

MEDICINSKI FAKULTET, BEOGRAD
MEDICINSKI FAKULTET BEOGRAD
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBEKULOZU SR SRBIJE

UTICAJ KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE — VISOKE I MORBOSTATSKE DOZE — NA OPSTRUKTIVNE SMETNJE VENTILACIJE U SARKOIDOZI

THE INFLUENCE OF HIGH AND MORBOSTATIC DOSES OF CORTICOSTEROID THERAPY ON AIRWAY OBSTRUCTION IN SARCOIDOSIS

Olga ĐURIĆ*,
Srboljub SEKULIĆ, Violeta VUČINIC, Vladimir STOJČIĆ

Sažetak

U follow-up studiji praćeno je 75 pacijenata sa plućnom sarkoidozom (stadijum I i II). Ispitivanje disajne funkcije pre započinjanja terapije ukazalo je na postojanje opstruktivnih smetnji ventilacije pluća u obolelih sa I stadijumom u 38%, a u bolesnika sa II stadijumom u 85%. Započeto je lečenje kortikosteroidima. Nakon terapije visokim dozama (prve četiri nedelje) uočeno je smanjenje broja bolesnika sa opstruktivnim smetnjama ventilacije u 14% bolesnika, a nakon 12 meseci praćenja pod morbostatskim dozama ostalo je još 5% bolesnika sa opstruktivnim smetnjama ventilacije.

Ključne reci: Opstruktivne smetnje ventilacije, plućna sarkoidoza, kortikoterapija.

Summary

In a follow-up study we observed 75 patients with pulmonary sarcoidosis (stage I and II). Pulmonary function tests before treatment indicated existence of airway obstruction in 38% of patients in the I and in 85% in the II stage. We started corticosteroid therapy. After 4 weeks of the treatment with high corticosteroid doses we noticed decrease of the airway obstruction in 14% of our patients and after 12 months of treatment under morbostatic doses in our group remained 5% of patients with airway obstruction.

Key words: Airway obstruction, Pulmonary sarcoidosis, Corticotherapy.

* Prof, dr Olga Đurić, specijalista pneumoftiziologije, direktor Klinike za pulmologiju Instituta za plućne bolesti i TBC SR Srbije, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Uvod

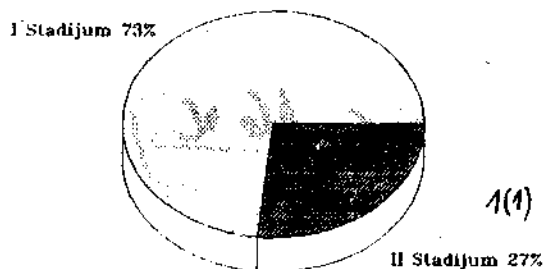
Restriktivni poremećaj ventilacije različitog stepena, kao i poremećaj difuzije do sada su najčešće ispitivani funkcionalni poremećaji u plućnoj sarkoidozi. U novije vreme, međim, mnogi autori pronalaze opstruktivne smetnje ventilacije što ukazuje na mogućnost

zahvaćenosti disajnih puteva na samom početku bolesti. Još 1974. Renzi i Dutton (1) otkrili su opstruktivnu ventilaciju u 18% svojih bolesnika; 1977. * ITY D. f. z. * er (2) ^ 1 * 2 6 * ? strukciju u 77% bolesnika, iste godine Kaneko i Sharma < > u 42% < a 1978. Radwan » Grebska (< > nailaze na 40% bolesnika sa opstruktivnim smetnjama ventilacije (treba imati u vidu či-

njenicu da su neki od njihovih bolesnika bili već tretirani kortikoterapijom).

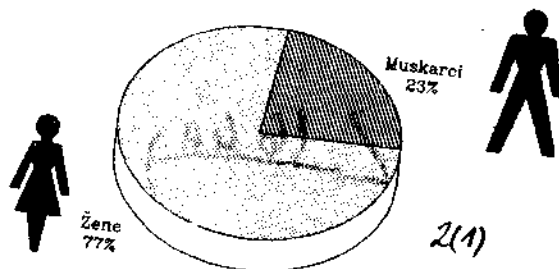
Materijal i metode

Analizirano je 75 pacijenata sa plućnom sarkoidozom. Među njima nije bilo pacijenata sa restriktivnim poremećajem ventilacije 73% pacijenata bilo je sa I stadijumom oboljenja. 27% sa II stadijumom (klasifikacija po Wurm (slika 1).



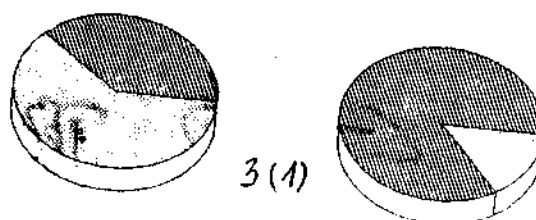
Slika 1 — Pacijenti sa plućnom sarkoidozom klasifikacija po Wurm

77% naših pacijenata bile su žene (slika 2). Ispitali smo rezultate spirometrije, krivulje protok-volumen, kao i ukupne otpore respiratornog sistema. Opstruktivne smetnje ventilacije imalo je 60% naših pacijenata. Ostalih 40% nije imalo poremećaje disajne funkcije (slika 3). Među pacijentima sa I stadijumom sarkoidoze opstruktivne smetnje ventilacije otkriven su u 38% njih, a u 85% pacijenata sa II stadijumom oboljenja.



Slika 2 — Podela bolesnika sa sarkoidozom pluća prema polu — N = 75

Prosečne vrednosti parametara disajne funkcije izražene kao procent ostvarenja predviđene vrednosti bile su (tabela 1):



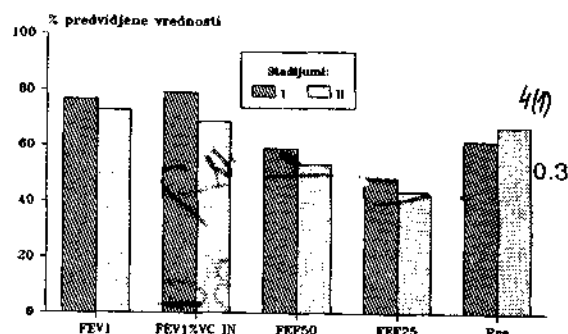
Slika 3 — Opstruktivne smetnje u pacijenata sa sarkoidozom pluća

I stadijum 38% opst. 62% norm.
II stadijum 85% opst. 15% norm.

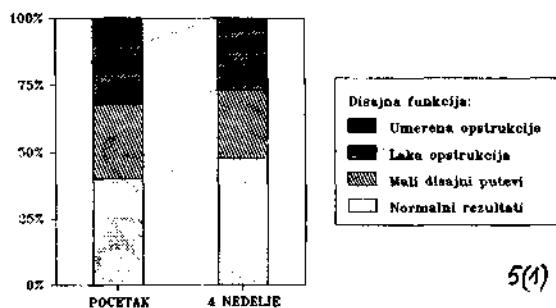
Tabela 1

	I stadijum %	II stadijum %
FEV ₁	76,7	72,7
Tifno	79,1	68,7
FEF ₅₀	59,2	53,4
FEF ₂₅	43,8	42,8
Rrs	0,31 kPa/l/sec	0,33 kPa/l/sec

Analizom ovih pacijenata (slika 4) našli smo da među njima nije bilo onih sa teškom opstruktivskom insuficijencijom ventilacije.

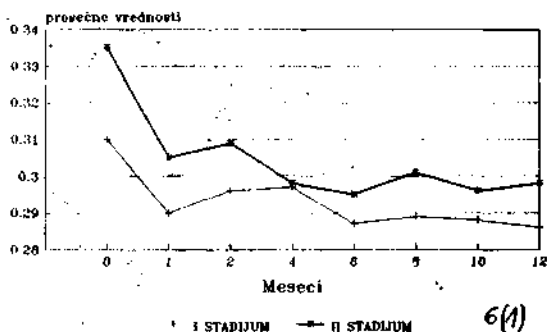


Slika 4 — Prosečne vrednosti parametara disajne funkcije pre terapije



Slika 5 — Opstruktivne smetnje ventilacije kod bolesnika sa plućnom sarkoidozom nakon 4 nedelje kortikoterapije

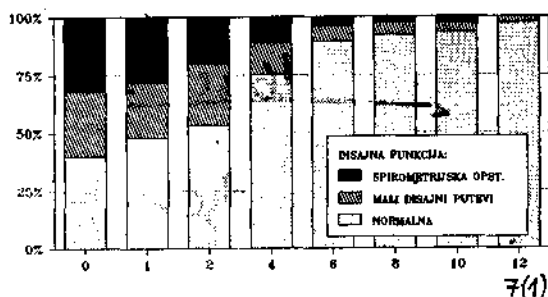
Opstruktivski poremećaji ventilacije nađeni rutinskim spirometrijskim ispitivanjem (FEVi i Tiffeneau) uočeni su u 32% pacijenata. Laka opstrukcija nađena je u 23%, srednja u 9% pacijenata. Forsirani ekspirijumski protoci pri malim volumenima pluća (FEFso i FEF25) otkrivaju nam poremećaj protoka vazduha kroz male disajne puteve u 28% naših pacijenata (slika 5). Ukupni otpori respiracijskog sistema (Rrs) bili su povišeni samo kod pacijenata sa lakom ili srednjom opstrukcijom, i to u 21% (slika 6).



Slika 6 — Prosečne vrednosti otpora (Rrs) tokom kortikoterapije

Započeta je kortikoterapija visokim dozama Pronizona (30 mg dnevno). Nakon 4 nedelje zapaženo je iščezavanje opstruktivskih smetnji ventilacije u 14% pacijenata. Statističkom analizom (χ^2 test) dokazano je signifikantno poboljšanje u I stadijumu samo za FEF25, a za sve ispitivane parametre u II stadijumu.

Nakon otpusta iz bolnice dnevne doze pronizona svedene su na morbostatske doze (15–5 mg). Pacijenti su podvrgnuti kontrolnim pregledima na svaka 2 meseca. Dva meseca posle započete kortikoterapije procent pacijenata sa opstruktivskim smetnjama ventilacije kon-



Slika 7 — Opstruktivne smetnje ventilacije u bolesnika sa plućnom sarkoidozom tokom lečenja kortikosteroidima — Meseci lečenja

stantno se smanjivao od 60–47%. Ovaj trend se nastavlja sve do 6. meseca lečenja. Nakon toga ovaj proces je nešto sporiji. Posle 12 meseci terapije kortikosteroidima zaostaje još svega 5% pacijenata sa opstruktivskim smetnjama ventilacije (u malim disajnim putevima) (slika 7).

Diskusija

Postoji nekoliko hipotetičnih razloga za pojavu opstruktivskih smetnji ventilacije kod sarkoidoze pluća:

1. strukturalne promene: Lungscope i Freeman (5), a takođe i Hadfield i Page (6) opisuju multipla suženja ili okluzije bronha granulomatoznim lezi jama u bronhijalnoj mukozi što rezultira u opstruktivnom poremećaju ventilacije. Levinson opisuje male disajne puteve okružene granulomatoznom inflamacijom.

2. hemijski medijatori: bronhijalna hiperreaktivnost u pacijenata sa plućnom sarkoidozom je utvrđena činjenica (Bethel i Passas 50% slučajeva (7); Myo, Izumi i Šarma 1988. (8) utvrđuju postojanje bronhijalne hiperreaktivnosti u 69% američkih Crnaca i 15% Japanaca.

3. komplement: izgleda da aktivirani makrofagi koji su osnovni deo sarkoidnog granuloma proizvode ne samo ACE već i anafilatoksine. Anafilatoksini C4a i C5a povećavaju vaskularnu permeabilnost dovodeći do spazma glatkih mišića u zidu bronha.

Zaključak

Analiza naših 75 pacijenata sa plućnom sarkoidozom pokazala je da je pojava opstruktivskog poremećaja ventilacije kod ovakvih bolesnika prilično česta. Kod naših pacijenata ona je nađena u 60%.

Analizirajući i radiološki nalaz (stadijum I i II), težina opstruktivskog poremećaja ventilacije kao i njihova učestalost koreliraju sa rasprostranjenošću lezija u plućnom parenhimu.

U drugom stadijumu opstruktivske smetnje ventilacije uočene su znatno češće u malim disajnim putevima.

Posle četiri nedelje kortikosteroidne terapije (30 mg dnevno) uočili smo poboljšanje parametara disajne funkcije. Tokom dvanaestomesečnog praćenja ambulantnih pacijenata pod morbostatskim dozama uočili smo veći procent normalizacije parametara ventilacije posle prvih šest meseci nego posle prve četiri nedelje tretmana visokim dozama. U drugih šest meseci normalizacija ventilatornih parametara

je mnogo sporija. Ovo se može objasniti smanjenom aktivnošću same sarkoidoze u prvih 6 meseci lečenja, to jest ubrzanim iščezavanjem sarkoidnih granuloma. Posle godinu dana terapije opstrukcija protoku vazduha kroz male disajne puteve uočena je samo u 5% pacijenata.

LITERATURA

1. Renzi G, Dutton R. Pulmonary function in Diffuse Sarcoidosis Respiration. 1974, 31: 124—136.

2. Bower JS, Danzker DR. Airway obstruction in Sarcoidosis, Annual meeting of American Lung Association and American Thoracic Society 1977.

3. Koneko K, Sharma O. Airway obstruction in pulmonary Sarcoidosis, Bull. Europ. Physiopath. Resp. 1977, 13:231—240.

4. Radwan L, Grebska E. Small airways function in pulmonary Sarcoidosis, Scand. J. Resp. Dis. 1978, 59:37—43.

5. Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous disorders. Milan, 6—11. September 1987.

6. IDEM

7. IDEM

8. Annual meeting of American Thoracic Society. Las Vegas, 1988.

MORFOLOŠKE PROMENE VELIKIH BRONHIJA U SARKOIDOZI (Analiza bioptičkog materijala)

MORPHOLOGICAL CHANGES OF LARGE BRONCHI IN SARCOIDOSIS (Analysis of biopsy specimens)

Biljana VLATKOVIĆ*, Živka ERI**

Sažetak

U radu je analizirana grupa od 73 pacijenta kod kojih je dokazana sarkoidoza pluća. Endoskopski je uočena normalna sluznica u 76,71%, pojačana vaskularna šara u 19,18%, a karakterističan nalaz (sitno sivkasti čvorići) u 2,73% slučajeva. Po radiološkom kriterijumu, svi su slučajevi klasifikovani u sledeće stadijume: u prvom 82,19%, u drugom 10,95% i u 0 stadijumu 6,84%. Kod svih je pacijenata urađena biopsija sluznice, a transbronhijalna biopsija pluća u 84,93%, kateter biopsija u 10,95%, transbronhijalna punkcija limfnog čvora u 2,73% i aspiraciona biopsija jetre u 9,58%.

Iako je transbronhijalna biopsija pluća metoda izbora u dijagnostici, nije zanemarljiv nalaz sarkoidnih granuloma u sluznici velikih bronhija dokazanih bronhijalnom biopsijom (42,46% pozitivnih rezultata), pri čemu su endoskopski nalazi ili normalna sluznica (22/31) ili nekarakteristično pojačana vaskularna šara (3/31), a radiološki se radi uglavnom o I stadijumu bolesti (28/31).

Zbog toga, uz transbronhijalnu biopsiju pluća, predlažemo i biopsiju sluznice velikih bronhija kao najadekvatnije histološke uzorke u dijagnostici, bez obzira na endoskopski nalaz kao i radiološki stadijum bolesti.

Ključne reci: Sarkoidoza pluća, sarkoidoza velikih bronhija, bronhoskopska, bronhijalna biopsija, transbronhijalna biopsija.

Summary

We analysed bronchological findings in a group of 73 patients in which sarcoidosis was proven. Bronchoscopic findings were: normal-looking mucosa in 76,71%, dilatations of mucosal vessels in 19,18% and characteristic findings (small grey nodules) in 2,73% of cases. According to radiological criteria all cases were classified in the following stages: in the first 82,19%, in the second 10,95% and in the 0 stage 6,84%. In all patients bronchial mucosa biopsy was done, transbronchial lung biopsy in 84,93%, catheter biopsy in 10,95%, transbronchial puncture of lymph nodes in 2,73% and aspiration liver biopsy in 9,58%.

Although transbronchial lung biopsy is the method of choice in diagnosis, we cannot neglect the histologic findings of sarcoid granulomas in the bronchial mucosa (42,46% positive results) where we have even normal endoscopic aspect (22/31) or uncharacteristic findings — dilatations of mucosal vessels (3/31), while radiologically it is usually stage I (28/31).

Therefore, beside transbronchial lung biopsy, we suggest also bronchial biopsy as the most adequate histological method in the diagnoses, regardless of endoscopic findings as well as that of radiologic stage of disease.

Key words: Sarcoidosis, involvement of large bronchuses, biopsy specimens, bronchobiopsy, transbronchial biopsy.

* Dr Biljana Vlatković, Institut za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

** Doc. dr sci med. Živka Eri, specijalista patolog, subspecijalista citolog, načelnik Zavoda za patologiju i dijagnostičku citologiju Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

Uvod

Sarkoidoza je multisistemska granulomatozno oboljenje još nepoznate etiologije, koje je Scadding, a kasnije i Williams, definisao kao »hronični inflamatorni odgovor, sa dominacijom mononuklearnih fagocita koji obično formiraju fokalne agregate« (1). Sarkoidni granulomi se najčešće nalaze u plućnom parenhimu, medijastinalnim limfnim čvorovima i drugim lokalizacijama, kao što su koža, oči, pljuvačne žlezde, jetra, slezina.

U plućima granulomi se histološki mogu naći po čitavom parenhimu, ali sa izraženom tendencijom da se lokalizuju oko krvnih i limfnih sudova i vazdušnih puteva (1, 4).

Granulomatozne lezije u vazdušnim putevima su čest nalaz u sarkoidozi i mogu se detektovati bronhijalnom biopsijom. U ovim slučajevima sluznica može imati tri makroskopska izgleda: karakteristični — sitno sivkasti čvorići, nekarakteristični — pojačana vaskularna šara, i normalan ((6). Karakterističan izgled se, po literaturi, najčešće sreće u II stadijumu bolesti, a verovatnoća da se nađu granulomi je dva i po puta veća kod ovakve sluznice u odnosu na normalnu (4). Takođe, verovatnoća da se nađu granulomi je manja u poodmaklom stadijumu bolesti zbog fibroze i posledične redukcije granulomskih formacija u plućnom tkivu (4).

Dijagnoza sarkoidoze je bazirana na kliničkom i radiološkom nalazu, isključenju bakterijske ili gljivične infekcije (u bioptatu, sputumu, ili drugim telesnim tečnostima), pozitivnom Kveim — testu i histološkom nalazu nekazeoznih granuloma (neophodnom kao potvrda kliničko-radiološke hipoteze) (2, 3, 6).

Cilj ispitivanja

Cilj ovog ispitivanja je da se utvrdi učestalost pojavljivanja granuloma u sluznici bronha, u zavisnosti od njenog makroskopskog izgleda i radiološkog stadijuma bolesti.

Materijal i metode

U nameri da pokažemo procenat pozitivnih (patohistoloških) nalaza epitelioidnih granuloma u bioptičkim materijalima u odnosu na endoskopski izgled sluznice bronha i radiološki stadijum bolesti, analizirali smo 73 pacijenta. Kod svih je rađena bronhoskopija u opštoj anesteziji, a u 7 pacijenata i aspiraciona biop-

sija jetre; kod svih su patohistološki dokazani granulomi u dobijenim uzorcima.

Endoskopski nalaz* je klasifikovan u sledeće tipove: normalna sluznica, nekarakteristično pojačana vaskularna šara, sitno sivkasti čvorići i pigmentna plaža.

Primenjene su sledeće dijagnostičke procedure: biopsija sluznice bronha (BB) kod svih 73 (100%), transbronhijalna biopsija pluća (TBB) u 62 (84,93%), kateter biopsija (KB) u 8 (10,95%), transbronhijalna punkcija limfnog čvora (TBP) u 2 (2,73%) i šlepa aspiraciona biopsija jetre (ABJ) u 7 pacijenata (9,58%) i to u onih gde se posle bronhoskopije nije došlo do dijagnoze.

Po radiološkom kriterijumu, svi slučajevi su klasifikovani u sledeće stadijume: stadijum I — medij astinalna limfadenopatija samo, stadijum II — medij astinalna limfadenopatija i plućna infiltracija, stadijum III — • samo promene u plućnom parenhimu, i stadijum 0 — snimak pluća okarakterisan kao normalan.

Rezultati

Sledeći radiološki kriterijum, u I stadijumu je bilo 60 pacijenata (82,19%), u II stadijumu 8 (10,95%), u III stadijumu nijedan, a u 0 stadijumu 5 slučajeva (6,84%).

Karakterističan endoskopski nalaz za sarkoidozu retko se viđa pri bronhoskopiji, a i ako se nađe, obično prati II, odnosno III stadijum bolesti. U našim rezultatima najčešći je normalan izgled sluznice, u 56 slučajeva (76,71%). U 14 pacijenata (19,17%) uočena je pojačana vaskularna šara: u 12 (85,71%) u I stadijumu, a kod jednog pacijenta (7,14%) u II stadijumu bolesti. Karakterističan nalaz, sitno sivkasti čvorići, viđen je u 2 pacijenta (2,73%), jedan u prvom, drugi u drugom stadijumu bolesti (tabela 1).

Bronhobiopsija, rađena u svih 73 pacijenata, bila je pozitivna u 31 (42,46%). Transbronhijalna biopsija, rađena u 62 pacijenta (84,93%), pozitivna u 49 (79,03%), a transbronhijalna punkcija, rađena u 2 slučaja, pozitivna u jednom (50%). Biopsija jetre je rađena u 7 pacijenata i bila je pozitivna u svih (100%) (tabela 2).

* Dugujemo zahvalnost za endoskopske nalaze i uzete uzorke svim kolegama bronhološkog kabineta Instituta, na čelu sa Prim. Dr Verom Apro, načelnikom Bronhološkog odeljenja Instituta

Tabela 1

Odnos između endoskopskog nalaza sluznice bronha i stadijuma bolesti

Makroskopski izgled sluznice bronha	Stadijum bolesti								Ukupno br (100%)
	br.	I %	br.	II %	br.	III %	br.	0 %	
Normalna sluznica	47	83,92	5	8,92	—	—	4	7,14	56
Pojačan vaskularni crtež	12	85,71	1	7,14	—	—	1	7,14	14
Pigmentna plaža	—	—	1	100,00	—	—	—	—	1
Sitno sivkasti čvorići	1	50,00	1	50,00	—	—	—	—	2
Ukupno:	60	82,19	8	10,95	—	—	5	6,84	73

Tabela 2

Procent pozitivnih nalaza u zavisnosti od vrste bioptičkog uzorka

Bronhoskopski materijal	Procent pozitivnih nalaza				Ukupno	
	Pozitivan nalaz		Negativan nalaz		broj	%
BB	31	42,46	42	57,53	73	
TBB	49	79,03	13	20,96	62	
ABJ	7	100,00	—	—	7	
KB	3	37,50	5	62,50	8	
TBP	1	50,00	1	50,00	2	

Na tabeli 3 vidi se da je bronhijalna biopsija u I stadijumu pozitivna u 28 slučajeva (46,66%), a u II stadijumu u 3 (37,5%); dakle, veći je procenat (više od 50%) negativnih rezultata. Transbronhijalna biopsija pluća pokazuje više pozitivnih rezultata — u I stadijumu u 38 (77,55%), a u II stadijumu u 7 pacijenata (87,5%).

U odnosu na endoskopski nalaz (tabela 4), transbronhijalna biopsija je pozitivna u 38 od 56, a bronhobiopsija u 22 od 56 pacijenata, pri

Tabela 3

Procent pozitivnih nalaza u zavisnosti od vrste bioptičkog uzorka i stadijuma bolesti

Bioptički materijal	Broj i % (N=73)	Procent pozitivnih nalaza po stadijumima bolesti							
		I		II		III		0	
		+	—	+	—	+	—	+	—
BB	73	28	32	3	5	—	—	—	5
	100,00	46,66	53,33	35,70	62,50	—	—	—	100,00
TBB	62	38	11	7	1	—	—	4	1
	84,93	77,55	22,44	87,50	12,50	—	—	80,00	20,00
KB	8	2	4	1	1	—	—	—	—
	10,95	33,33	66,66	50,00	50,00	—	—	—	—
TBP	2	1	1	—	—	—	—	—	—
	2,73	50,00	50,00	—	—	—	—	—	—
ABJ	7	6	—	—	—	—	—	1	—
	9,58	100,00	—	—	—	—	—	100,00	—

Tabela 4

Procent pozitivnih nalaza u zavisnosti od endoskopskog nalaza sluznice bronha i vrste bioptičkog materijala

Endoskopski izgled sluznice	Broj i %	Bioptički materijal				
		BB broj	TBB broj	ABJ broj	KB broj	TBP broj
Normalna sluznica	56	22	38	6	2	1
	76,71					
Pojačana vaskul. šara	14	6	10	1		
	19,18					
Pigmentna plaža	1	1	1		1	
	1,37					
Sivkasti čvorići	2	2				
	2,73					
Ukupno:	73	31	49	7	3	1
	100,00					

normalnom makroskopskom izgledu sluznice. U slučajevima gde je viđena pojačana vaskularna šara bronhijalna biopsija je pozitivna u 6 od 14, transbronhijalna biopsija u 10 od 14, a kod postojanja sitno sivkastih čvorića bronho-biopsija je pozitivna 100% (2/2).

Diskusija

Pozitivna bronhijalna biopsija u sarkoidozi se prvi put spominje u radovima Benedict-a i Castelman-a, 1941. god. (9). Podaci o učestalosti pozitivnog bioptičkog materijala u raznim razvojnim stadijumima bolesti različiti su od autora do autora (kreću se od 15% do 55%) (tabela 5). Huzley u 37% (od 294), Carlens u 20% (od 56), Siltzbach u 31% (od 49), Turiaf u 49% (od 71), Otte u 23% (od 57), Maassen u 28,5% (6).

Tierstein i sar. (9) su u 80% imali pozitivan nalaz (20/25), i to u I stadijumu 100% (4/4), II stadijumu 71,42% (5/7), a u III stadijumu 78,57% (11/14).

Jaković i sar. (7) su imali sledeće rezultate: biopsijom u I stadijumu 18,6%, II stadijumu 46,66%, a u III stadijumu ista negativna u 2 slučaja. Transbronhijalna biopsija u I stadijumu 49,13%, II stadijumu 77,59% a u III stadijumu 82,73%, što je manje (za II stadijum) od naših rezultata.

Đurić (6) je u I stadijumu ustanovio 18,3% (13/71) pozitivnu biopsiju bronha, što je niže, a u II stadijumu 33% (4/6), što je slično našim rezultatima.

DeRemee (5) u I stadijumu ima oko 50% pozitivnih rezultata bronhijalnom biopsijom (slično našem nalazu), a nešto niži procenat transbronhijalnom plućnom biopsijom (takođe

Tabela 5

Procent pozitivnih rezuelтата u nekim serijama

	Godina	Stadijum bolesti							
		I		II		III		0	
		BB	TBB	BB	TBB	BB	TBB	BB	TBB
Anderson i Fontana	1972.						84,00		
Đurić	1975.	18,30		33,00					
Tierstein i sar.	1986.	100,00		71,42		78,57			
Cipriani i ost.	1987.		72,00		90,00		100,00		50,00
Jaković i sar.	1990.	18,60	49,13	46,66	77,59		82,73		
DeRemee	1990.	50,00		80,00					
Naši rezultati	1990.	46,66	77,55	37,50	87,50				80,00

Prema stadijumima bolesti učestalost pozitivnih rezultata je takođe različita. Anderson i Fontana (9) imaju pozitivne rezultate u 84% u III stadijumu. Cipriani i ost. (2) u 50% (2/4) u 0 stadijumu, u 72% (34/47) u I stadijumu, u 90% (37/41) u II stadijumu, a 100% (12/12) u III stadijumu. Oni su primenjivali transbronhijalnu biopsiju u fiberbronhoskopiji, i po njihovom iskustvu potrebna su 4 bioptata (uzorka), a mesta su zavisna od radiološkog nalaza ili nakupljanja Galiuma 67. Ovi autori smatraju da je ta procedura prva metoda izbora u dijagnostici sarkoidoze (dobro tolerisana u pacijenata, ima male komplikacije, može se češće ponavljati). Upoređivanjem naši rezultati su vrlo slični, s tim što je u 0 stadijumu procenat pozitivnih rezultata viši (80%), a u II stadijumu nešto niži (87,50%). Gilman i Wang (4) su pokazali da se šansa za dobijanje pozitivnog rezultata povećava od 46% sa jednom biopsijom, do 90% sa 4 bioptata. Ovi autori predlažu da je, kada se radi transbronhi jama biopsija, potrebno 10 uzoraka u I stadijumu, a 5–6 u II i III stadijumu za sigurnu dijagnozu.

u I stadijumu), dok je u II stadijumu procenat viši (oko 80%).

Najčešći endoskopski nalaz pri bronhoskopiji je edematozna i hiperemična sluznica (4). Verovatnoća da se nađu granulomi pri ovakvom makroskopskom nalazu je oko dva i po puta veća u odnosu na normalnu sluznicu (4). Siltzbach i Cahn (4) su pronašli granulome u 44% bronhijalnih biopsija uzetih sa normalnih area, a u 82% bioptata uzetih sa izmenjenih area.

Karakteristične endoskopske promene za sarkoidozu (sitno — sivkasti čvorići) se retko nalaze, i uglavnom prate II stadijum. Literaturni podaci su različiti: Đurić (6) je od 84 pacijenata konstatovao normalnu sluznicu u 71,5% (u I stadijumu 43%, što je približno našem nalazu), nekarakteristično pojačanu vaskularnu šaru u 21,5% (najčešće u III stadijumu — u 9,5%), a karakterističan nalaz u 7% (što je znatno više u odnosu na naše rezultate).

Jaković i sar. (8) su u I stadijumu imali najčešći nalaz vaskularnih promena (lokalnih ili difuznih) — 82,78% (od 84), a karakterističan

nalaz (sarkoidni nodus ili plak) u 22,41% slučajeva. U II stadijumu najčešći nalaz su takođe bile vaskularne promene — 85,71% (od 21), a u III stadijumu iste promene u 80% (od 5).

Od 73 pacijenta, u našoj studiji, transbronhijalna punkcija limfnog čvora je rađena samo u 2 slučaja (oba u I kliničkom stadijumu), i bila je pozitivna kod jednog pacijenta. Đurić je (6) ovom metodom imao 25% pozitivnih rezultata (4/16). Šimeček je (6), koristeći ovu metodu najčešće u predelu bifurkacije traheje, citološkim pregledom dokazao sarkoidozu u 92,8% (od 183). Jaković i sar. (7) su imali sledeće rezultate transbronhijalnom punkcijom: 85,54% u I stadijumu, a 88,9% u II stadijumu.

Iako je transbronhijalna biopsija pluća metoda izbora u dijagnostici sarkoidoze pluća, nije zanemarljiva učestalost sarkoidnih granuloma u sluznici velikih bronhija (42,46%) pri čemu se endoskopski nalazi ili normalna sluznica (22/31) ili nekarakteristično pojačana vaskularna šara (3/31) a radiološki se radi uglavnom o I stadijumu bolesti (28/31). Samo u 2 bolesnika nađeni su endoskopski karakteristični



Slika 1 — Sarkoidni granulom u lamini propriji bronha HE X 320

sitni sivkasti čvorići na sluznici bronhija, a histološki u lamini propriji sliveni sferični granulomi bez kazeozne nekroze (slika 1). Radiološki oba slučaja su kvalifikovana kao I stadijum.

Stoga predlažemo i biopsiju velikih bronhija uz transbronhijalnu biopsiju pluća, kao na j adekvatni je histološke uzorke za dijagnostiku sarkoidoze bez obzira na endoskopski nalaz sluznice bronha i radiološki stadijum bolesti.

LITERATURA

1. Basset F, Soler P, Hance A. Sarcoidosis — from granuloma formation to fibrosis. XI Internat. Conf. on Sarcoidosis. Milan, 1987, 235—246.
2. Cipriani A, DiVitorio G, Fešti G, Tomasini A. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. XI Internat. Conf. on Sarcoidosis. Milan, 1987, 441—452.
3. Daddi G, Giobbi A, Miradoli E, Besozzi G. Diagnostic criteria in sarcoidosis. VI Europ. Conf. on Sarcoidosis. Sorento, 1983, 143—145.
4. Dail D, Hammar S. Pulmonary pathology. New York, 1988, 417—446.
5. DeRemee R. Clinical profiles of diffuse interstitial pulmonary disease. 1990, 47—59.
6. Đurić B. Sarkoidoza. 1975, 143—148.
7. Jaković R, Mandarić D, Dostanić D, Atanasiadis N. Acute pulmonary sarcoidosis and bronchoscopic biopsy procedures. Internat. Symp. on bronchology. Sremska Kamenica, 1990.
8. Jaković R, Dostanić D, Đurić O, Atanasiadis N, Mandarić D, Sudić E, Subotić D, Radovanović D. Classification of bronchoscopic findings in patients with acute pulmonary sarcoidosis. Internat. Symp. on bronchology. Srem. Kamenica, 1990.
9. Tierstein A, Chuang M, Miler A, Siltzbach L. Flexible-Bronchoscope biopsy of lung and bronchial wall in intrathoracic sarcoidosis. Annals of the New York Academy of Science 1986, 522—527.

METASTAZE BRONHOGENOG KARCINOMA U OBDUKCIONOM MATERIJALU

METASTASES OF THE LUNG CANCER AT NECROPSY

Robert SEMNIC*, Živka ERI**

Sažetak

Cilj ovog rada je bio da se ispita učestalost i distribucija metastaza karcinoma bronha (CaB) na 180 obdukovanih slučajeva. Analizom dobijenog materijala, rezultati su sledeći: najfrekventniji histološki tip je bio epidermoidni karcinom (CaE) a odmah iza njega adenokarcinom (AdCa). Desno pluće je češće bilo zahvaćeno, i to njegov gornji lobus. Metastaze su najčešće bile multiple, vrlo retko solitarne, a u 1/5 slučajeva nisu nađene. Multiple metastaze su davali mikrocelularni i AdCa, dok je CaE od svih histoloških tipova najčešće davao solitarne metastaze ili ih nije davao. U velikoj većini slučajeva bili su zahvaćeni limfni čvorovi, i to bronhopulmonalni i paratrahealni. U 1/3 slučajeva je bila zahvaćena jetra, pluća, a zatim nadbubreg. U ispitivanje su bili uključeni i operisani slučajevi, gde je najčešće vršena pulmektomija. Ponovo je dominirao CaE. Od izvršene operacije do momenta smrti najviše je pacijenata umrlo u toku 30 dana. Polna struktura je 6:1 u korist muškaraca, a životno doba javljanja CaB je krajem pete decenije. U polovine slučaja uzrok smrti je bio unutar respiratornog sistema a odmah sledi kardiovaskularni sistem.

Ključne reci: karcinom bronha, metastaze, obdukcijski nalaz.

Summary

The frequency and distribution of metastases of bronchus cancer (CaB) at 180 necropsies were investigated. Epidermoid carcinoma (CaE) was the most frequent histological type, followed by adenocarcinoma (AdCa). The right lung was more often involved than the left one, especially the upper lobe. The metastases were usually multiple, rarely solitary. Only in one fifth of the investigated cases metastases of the primary CaB could not be found. Multiple metastases originated mostly from microcellular and AdCa. CaE resulted usually solitary metastases or even there were no secondary deposits at all. In the greatest number of cases the lymph nodes were involved, on the first place the bronchopulmonal nodes, and than the paratracheal ones. In one third of the cases the liver was involved, followed by the lungs and adrenal glands. Between the investigated necropsies there were patients who were operated, most often pneumonectomy. The dominating type in these cases was also the CaE. The majority of the cases died within 30 days after the surgical intervention. The immediate cause of death was respiratory disturbance in the majority of cases, with cardiovascular causes on the second place.

Key words: Lung-carcinoma, metastases, necroptic findings.

* Robert Semnic, student V godine Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

** Eri dr Zivka, specijalista patolog, docent na Medicinskom fakultetu Novi Sad, načelnik Zavoda za patologiju Instituta za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Uvod

Karcinom bronha (KB) je na početku stoljeća bio vrlo retko oboljenje i Adler je sakupio samo 394 slučaja do 1912. godine objavljena u literaturi. U SAD je samo u 1981. godini registrovano između 130.000 i 140.000 novootkrivenih KB (1, 2, 3, 4).

U 1980. godini karcinom bronha čini 22% karcinoma u muškaraca i 8% svih karcinoma u žena. U ukupnom mortalitetu KB učestvuje sa 34% u muškaraca i 14% u žena. Odnos javljanja u muškaraca i žena je posljednjih godina 6:1. Rast incidence ovog karcinoma je rapidan posljednjih decenija u oba pola. Najčešće oboljevaju osobe između 50 i 60 godina dok je bolest retka pre 35. godine.

Širenje može biti direktno, per continuitatem, limfogeno, hematogeno i transpleuralno. Vrlo brzo daje metastaze, ali distribucija i lokalizacija metastaza zavise od više faktora, prvenstveno od histološkog tipa, a zatim od veličine i lokalizacije tumora (4, 5, 6, 7, 8).

Metodologija istraživanja

U radu je ispitivana učestalost i distribucija metastaza karcinoma bronha na 180 obdukovanih slučajeva u Zavodu za patologiju i dijagnostičku citologiju Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica u periodu od 1985. do 1989. godine.

Ispitivan je histološki tip i lokalizacija primarnog bronhogenog karcinoma, učestalost i lokalizacija metastaza i uzrok smrti. Posebno je analizirana grupa prethodno hirurški lečenih bolesnika, kao i grupa slučajeva sa duplim primarnim karcinomima.

Relevantni podaci su dobijeni pregledom obdukcijских zapisnika, istorija bolesti i analizom patohistoloških nalaza svih obdukovanih.

Statistički, u obradi prikupljenog materijala smo koristili relativne brojeve kao pokazatelje strukture, procenata, tabeliranje i grafičke prikaze.

Rezultati

Analiza obuhvata 180 obdukovanih kazusa sa bronhogenim karcinomom, od toga 36 operativno tretiranih.

1. Histološki tip. — Najfrekventniji histološki tip je epidermoidni karcinom (35,6%), dok je učešće adenokarcinoma neznatno niže. Svaki četvrti karcinom je bio mikrocelularni dok se ostali tipovi javljaju znatno ređe (tabela 1).

Tabela 1

Histološki tipovi karcinoma bronha (N = 180)

Tip	Broj	%
Epidermoidni	64	35,6
Adenokarcinom	60	33,3
Mikrocelularni	46	25,6
Makrocelularni	3	1,8
Adenoskvamozni	1	0,5
Karcinoid	1	0,5
Mukoepidermoidni	1	0,5
Neklasifikovani	4	2,2

2. Lokalizacija bronhogenog karcinoma — Desno pluće je bilo zahvaćeno u 103 slučaja (57,2%). i to češće gornji lobus (28,8%) nego donji (16,6%). Levo pluće je zahvaćeno u 42,78% slučajeva sa predominacijom gornjeg režnja nad donjim (tabela 2).

Tabela 2

Lokalizacija bronhogenog karcinoma (N = 180)

Rezanj	Desno		Levo	
	broj	%	broj	%
Donji	30	16,6	33	18,3
Srednji	3	1,6	—	—
Gornji	52	28,8	40	22,1
Glavni bronh	18	10,0	4	2,2
Ukupno	103	57,22	77	42,78

3. Metastaze. — Bez obzira na histološki tip karcinoma bronha, metastaze su vrlo retko solitarne — samo u 8,3% slučajeva (tabela 2). Od ukupnog broja obdukovanih u 21% slučajeva nisu nađene metastaze. Multiple metastaze daju mikrocelularni i adenokarcinom gotovo u podjednaku broju dok solitarne ubedljivo daju epidermoidni karcinom. Od 38 slučajeva bez metastaza najučestaliji je epidermoidni karcinom (22/38).

Tabela 3

Učestalost metastaza bronhogenog karcinoma u zavisnosti od histološkog tipa (N = 180)

Metastaze	Ukupno	Histološki tip			
		epidermoidni	mikrocelularni	adenokarcinom	drugi
Multiple	127 70,5%	29	47	45	6
Solitarne	15 8,3%	11	1	1	1
Bez metastaza	38 21,2%	22	1	10	5

4. Lokalizacija metastaza u odnosu na histološki tip. — Metastaze karcinoma su se javljale najčešće u limfnim čvorovima (tabela 4).

najčešća lokalizacija metastaza je bila u jetri (32%), plućima (30%), nadbubrežnim žlezdama (27,7%).

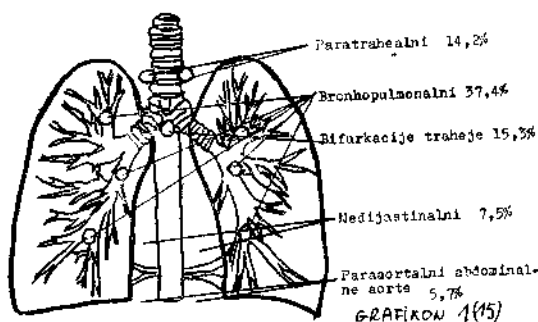
Tabela 4

Lokalizacija metastaza u odnosu na histološki tip (N = 180)

Lokalizacija metastaze	Histološki tip				Ukupno	
	M.	Ad.	Ep.	drugi	broj	%
Limfni čvor	49	41	30	8	128	71,1
Jetra	31	18	8	2	59	32,7
Nadbubrežne žlezde	16	19	10	5	50	27,7
Kosti	6	4	4	1	15	8,3
Mozak	8	9	4	4	25	13,8
Bubreg	8	7	4	2	21	11,6
Pluća	20	14	17	3	54	30,0
Pleura	10	18	6	0	34	18,8
Perikard	3	13	5	0	21	11,6

Legenda: M — mikrocelularni; Ad — adenokarcinom; Ep — epidermoidni karcinom

Od 128 slučajeva sa metastazama u limfnim čvorovima, u 37% slučajeva su bili zahvaćeni bronhopulmonalni limfni čvorovi a zatim paratrahealni (slika (1)). Osim limfnih čvorova,



Slika 1 — Učešće metastaza karcinoma bronha u pojedinim grupama limfnih čvorova u odnosu na ukupan broj metastaza u limfnim čvorovima

5. Operisani slučajevi. — Posebno su obrađeni materijali 36 autopsiranih slučajeva kojima je prethodno izvršena torakotomija i resecciran karcinom. Najčešći operativni zahvat je bio pulmektomija i to desna (tabela 5). Učesta-

Tabela 5

Vrsta hirurškog zahvata (N = 36)

Zahvat	Levo	Desno
Pulmektomija	12	18
Lobektomija	2	3
Bilobektomija	—	1
Ukupno	14	22

lost metastaza u ovoj grupi istraživanih slučajeva, kao i vreme preživljavanja nakon hirurškog lečenja prikazani su na tabeli 6. U oko trećine obdukovanih nađene su metastaze (13/36), i to su najčešće bile metastaze epidermidnog karcinoma (7/13) što se vrlo lako ob-

Tabela 6

Vreme preživljavanja i učestalost metastaza nakon hirurškog lečenja karcinoma bronha (N = 36)

Vreme preživljavanja	Ukupno		Sa metastazama						Bez metastaza					
	broj	%	Ad	Ep	Os	broj	%	Ad	Ep	Os	broj	%		
Do 30 dana	21	58	2	2	3	6	28	2	13	—	15	71		
1—5 meseci	9	25	1	3	1	5	55	1	3	—	4	44		
6—11 meseci	3	8	—	2	—	2	67	1	—	—	—	33		
12 i + meseci	3	8	—	—	—	—	—	—	~1	2	3	100		
Ukupno	36	100	13 (36%)						23 (63%)					

Legenda: Ad — adenokarcinom; Ep — epidermoidni karcinom; Os — ostali

jašnjava predominacijom ovog histološkog tipa u ukupnoj seriji operisanih (tabela 7). Što se

Tabela 7

Histološki tip tumora bronha u hirurškom materijalu (N = 36)

Tip	Broj	%
Epidermoidni	25	69,44
Adenokarcinom	6	16,67
Mikrocelularni	1	
Makrocelularni	1	
Mukoepidermoidni	1	
Neklasifikovani tumor	1	
Plazmocitom	1	
Maligni neurinom	1	

tiče vremena preživljavanja od momenta operacije do momenta smrti, zaključujemo da se radi pretežno o periodu od 30 dana (58%), dok 1/4 operisanih umire u intervalu od 1–5 meseci. U ovoj grupi, na obdukciji, metastaze su nađene u 36% slučajeva (tabela 6).

6. Polna struktura — operisanih i neoperisanih bolesnika je skoro identična podacima iz literature (6:1) i prikazana na tabeli 8.

Tabela 8

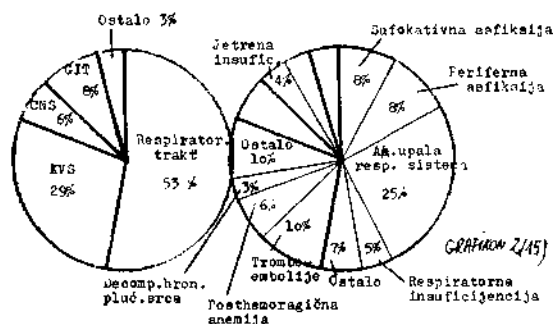
Polna struktura operisanih i neoperisanih bolesnika (N = 180)

Pol	Operisani	Neoperisani	Ukupno
Muški	31	124	155
Ženski	5	20	25
Ukupno	36	144	180

Prosečna starost žena je bila 57,9 godina a muškaraca 58,1 godina.

7. Uzrok smrti — je slikovito prikazan na grafikonu broj 1. Analizirano po sistemima — respiratorni sistem je na prvom mestu (53,3%) gde se u 49 od 96 slučajeva radilo o akutnoj infekciji (pneumonija sa ili bez pleuritisa). Odmah iza respiratornog sistema nalazi se kardiovaskularni sa učešćem od 29%.

8. Dupli karcinomi — su nađeni u 12 obdukovanih slučajeva. Najčešće su u pitanju bili sinhroni plućni karcinomi (istovremeno se nalazi u plućima) (6/12). Osim toga, bile su zastupljene različite kombinacije u kojima je pored bronhogenog karcinoma, drugi karcinom bio prisutan u larinksu, jednjaku, sigmoidu, prostati i materici. Prema histološkom tipu, i ovde je dominirao epidermoidni karcinom (11 lokalizacija) zatim adenokarcinom (6 lokalizacija).



Grafikon 1 — Uzroci smrti po organskim sistemima (levi krug) i dijagnozi smrti u okviru organskih sistema (desni krug)

Diskusija

U serijama obdukcija epidermoidni karcinom je nađen kao najučestaliji tip, i to u 35,6% slučajeva dok je kod D.H. Line-a (4) to učešće gotovo identično (38%). Od svih karcinoma ovaj histološki tip najčešće daje solitarne metastaze ili ne metastazira, što se slaže sa podacima dobijenim iz literature (4). Po učestalosti iza njega se nalazi adenokarcinom (33%) gde su naši rezultati odstupili od nalaza drugih autora (D.H. Line, 8%; W. Weiss čak 62%). Adenokarcinom najčešće daje multiple metastaze. Na trećem mestu po učestalosti je mikrocelularni karcinom sa učešćem 25% (D.H. Line, 28), koji isključivo daje multiple metastaze. Nađeno je 21,2% slučajeva bez metastaza što se razlikuje od podataka iz literature (Line, 9%). Ovu razliku u rezultatima smo našli i kod ukupnog prisustva solitarnih metastaza 8% (Line, 19%).

Najčešće primarna lokalizacija rasta tumora je bilo desno pluće — 57% i to njegov gornji režanj 28%. U levom pluću sa 42% u našem radu prema 46% iz podataka Line-a, tumor je uglavnom rastao takođe u gornjem lobusu (22%).

U vezi sa mestom metastaziranja, limfni čvorovi su na prvom mestu po zahvaćanju sa čak 71,1% a od toga najviše bronhopulmonalni 37,4% (Line, 83%) i paratrahealni 14,2% (Line, 57%). Zahvaćanje limfnih čvorova abdomena je znatno učestalije nego zahvaćanje supraklavikularnih ili cervikalnih limfnih čvorova. Što se organa tiče, jetra je bila zahvaćena u 32% slučajeva, a postotak kod Line-a je nešto viši i iznosi 40%; adrenalne žlezde u 28% (Line 33%). Bubrezi su bili sedište metastaza u 21% i to

ipsilateralno u 5% (Line, 6%), kontralateralno 3% i obostrano u 3% (1%).

Posmatrajući pojedine histološke tipove i mesta metastaziranja, možemo reći da, bez obzira na tip, svi bronhogeni karcinomi prvenstveno metastaziraju u limfne čvorove. Mikroccularni karcinom najčešće metastazira u jetru i pluća, adenokarcinom prvenstveno u adrenalne žlezde, a zatim u jetru dok epidermoidni karcinom najčešće metastazira u pluća i adrenalne žlezde, a vrlo retko u jetru.

Sumiranjem rezultata 36 resekcija pluća, uglavnom pulmektomija (83,3%) — pretežno se radilo o karcinomu desnog pluća (61,1%). Histološki su najzastupljeniji bili epidermoidni karcinom (24 slučaja) i 4 puta manje zastupljen adenokarcinom. U 1/3 bolesnika su nakon resekcije nađene metastaze. U prvih 30 dana nakon operacije umro je najveći broj obolelih — 58%. Od pacijenata koji su umrli od 30 dana od operacije, metastaze je imalo 28% što se slaže s podacima Weiss-a (8) (31%), a u intervalu od 1—5 meseci za istu grupu je udeo 55% (Weiss, 50%). Obdukcionim nalazom umrlih iz ove grupe metastaze su nađene u 36% slučajeva (Weiss, 53%).

Odnos muškaraca i žena u operisanoj grupi je identičan kao i odnos između polova u celokupnom materijalu i iznosi 6:1 dok se kod neoperisanih ovaj odnos penje na 7:1.

Prosečna starosna struktura za žene iznosi 57,9 godina a za muškarce 58,1 godina.

U uzrocima smrti dominiraju oboljenja iz grupe respiratornog sistema (53%) gde najveći deo otpada na akutna zapaljena. Slede obolje-

nja kardiovaskularnog sistema (29%), sa tromboembolijama pluća kao najčešćim uzrokom smrti u ovoj podgrupi. Oboljenja ostalih organskih sistema su znatno manje zastupljena.

Dupli karcinomi su se u određenom materijalu javili u 12 slučajeva. Najčešći parovi istovremenih lokalizacija karcinoma su bili pluća — pluća sa kombinacijom levog plućnog krila kao mesta lokalizacije. Od histoloških tipova najzastupljeniji su bili epidermoidni i adenokarcinom.

LITERATURA

1. Anderson WAD. Patologija, knjiga prva, Naučna knjiga Beograd, 1975, pp. 825—30.
2. Auerbach O. Pathology of Carcinoma of the Lung, diagnosis and treatment of Tumors the chest, Grune and Stratton, New York, 1960, pp. 132—50.
3. Fraser GR. Diagnosis of disease of the chest, Volume II: W.B. Saunders Company, Philadelphia secont ed. 1978, pp. 1002—40.
4. Line HD. The necropsy findings in carcinoma of the bronchus, British Journal Diseases Chest, London, 1971, 65:238—42.
5. Robbins LS. Patologijske osnove bolesti, Drugi svezak, školska knjiga 1 ed, Zagreb, 1979, pp. 910—14.
6. Spencer H. Pathology of the Lung, Volumen 2, Pergamon Press, Oxford 4 ed. 1985, pp. 925—75.
7. Thurlbeck MW. Pathology of the Lung, Thieme Medical Publishers Inc. New York 1 ed. 1987, pp. 356—359.
8. Weiss MDW. The Metastatic Spread of Bronchogenic Carcinoma in Relation to the Interval between Resection and Death, Chest, 1971, 71:725—28.

KORELACIJA VREDNOSTI SATURACIJE DOBIJENE IZ ARTERIJALIZOVANE KRV I PULS-OKSIMETROM

CORRELATION BETWEEN THE VALUES OF OXYGEN SATURATION MEASURED BY USING ARTERIALISED BLOOD AND TRANSCUTANEOUS WITH A PULSE-OXYMETER

Ružica BELJANSKI-CONKIC*, Božidar ANDELIĆ,
Piroška ŠAPI, Slavica OBRADOVIĆ, Vesna KURUC

Sažetak

Ispitana je vrednost saturacije krvi SaO_2 kod 202 bolesnika, istovremeno sa analizom AVL-945 u krvi i transkutanom merenjem sa puls-oksometrom firme »Ohmeda«. Bolesnici su podeljeni u četiri grupe prema veličini SaO_2 . U grupi gde je SaO_2 manja od 80%, razlika između ova dva merenja je 5,4% u korist Ohmede. U grupi gde je SaO_2 između 80% i 90% razlika u korist Ohmede je 2,1%, u trećoj grupi gde je SaO_2 između 90% i 93% razlika je svega 0,9% u korist merenja puls-oksimetrom. U grupi gde je saturacija iznad 93% postoji razlika, ali sada u korist merenja AVL-945 aparatom i iznosi 0,6%. Razlike u grupama čija saturacija prelazi 90% su minimalne i zbog toga se puls-oksimetar preporučuje u rutinskoj praksi uz povremenu kontrolu AVL aparatom.

Ključne reci: Saturacija arterijske krvi, gasna analiza, transkutano merenje saturacije, puls-oksimetar.

Summary

The oxygen saturation of blood was measured on 202 patients, using both analyser AVL-945 and pulse-oxymeter »Ohmeda«. The patients were divided into four groups according to the value of saturation. In the group with oxygen-saturation below 80%, the difference between two measurements was 5.4%, for the benefit of »Ohmeda«. In the group where saturation was between 80% and 90%, the difference was 2.1%, for the benefit of the same method, and in the third group (saturation between 90% and 93%) the difference was 0.9%. In the group where saturation was above 93% the difference was 0.6%, for the benefit of the measurement with AVL-945. As the difference between these two ways of measuring among groups with high saturation (above 90%) is minimal, the pulse-oxymeter is recommended for routine practice for continuous follow up, but combined with intermittent control with direct oxygen measurements in the blood f. eg. with AVL apparatus.

Key words: Oxygen saturation of arterial blood, blood gas analysis, transcutaneous measurement of SaO_2 , pulse-oxymeter.

* Prof, dr Ružica Beljanski-čonkić, Institut za plućne bolesti i tbc Medicinskog fakulteta Novi Sad, pomoćnik direktora Instituta, načelnik Zavoda za rehabilitaciju

Uvod

Analiza gasova u krvi se smatra jednom od standardnih ispitivanja plućne funkcije kod pulmoloških i kardijalnih oboljenja, pa, prema

tome, i procent saturacije SaO_2 . Do početka 1989. god. kontrola saturacije je isključivo rađena intermitentnim uzimanjem arterijske ili arterializovane krvi iz uske. Da bi se procenila vrednost merenja saturacije transkutano puls-

-oksimetrom, vršena su uporedna merenja kod 202 bolesnika, budući da se ovako može kontinuirano pratiti SaO_a.

Puls-oksimetar »Ohmeda Biox 3700« ima svoje karakteristike. Ima dve talasne dužine 660 nm (crvena svetlost) i 940 nm (infracrvena svetlost). Deoksigenisani hemoglobin smanjuje propustljivost infracrvene svetlosti u logaritamskoj zavisnosti od SaCh. Pulzacija arterijske krvi na mestu testiranja utiče na prolaznost svetlosti koju odaje sonda. Druga tkiva i tečnosti na mestu testiranja ne pulziraju, pa zbog toga ne utiču na oblikovanje monohromatske svetlosti iz sonde. Promena zasićenja hemoglobina kiseonikom u arterijskoj krvi, na mestu merenja, povlači za sobom promene pulsniha amplituda na pulsoksimetru. Iz ovih podataka se kompjuterski meri SaO₂.

Metod i materijal

Ispitano je 202 bolesnika koji su bolovali od raznih plućnih i kardijalnih bolesti. Bolesnici nisu posebno birani, pa je tako u grupi ispitanih bilo pušača i nepušača. Ispitanici su bili oba pola i različite starosti. Niko od ispitanih nije bio dekompenzovan. Razlog za izbor kompenzovanih bolesnika je bio taj što smo pri ispitivanju uzimali arterijalizovanu krv iz uske a ne direktno arterijsku krv. Poznato je da se u kardijalno dekompenziranih mogu javiti greške u gasnoj analizi kapilarne krvi. Kod bolesnika smo vršili istovremenu analizu SaO_a iz arterijalizovane krvi nakon hiperemizacije uske sa Finalgon masti i mefenjem BaOr sa puls-oksimetrom na drugoj uski. Dobijene vrednosti AVL-945 aparatom upoređivali smo sa dobijenim vrednostima na »Ohmeda« aparatu. Da bismo imali što jasniji uvid, sve ispitanike smo podelili u četiri grupe prema stepenu saturacije krvi dobijene na AVL-945 aparatu.

- I grupa — bolesnici sa SaO_a ispod 80%;
- II grupa — bolesnici sa SaO_a između 81—90%;
- III grupa — bolesnici sa SaO_a između 91—93%;
- IV grupa — bolesnici sa SaO_a preko 93%.

Tabela 1

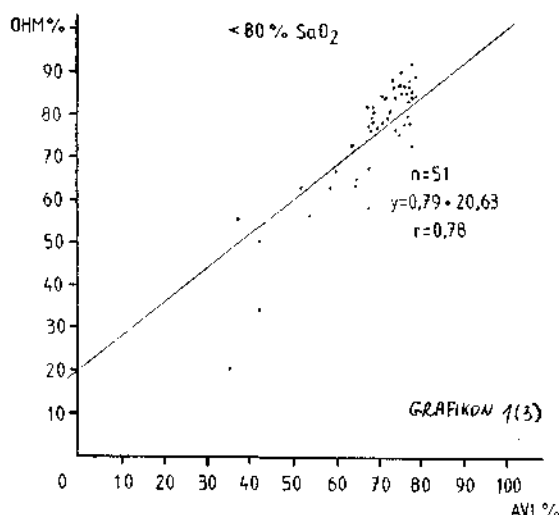
Uporedne vrednosti i razlike SaO₂ merene u krvi (AVL) i transkutano (OHM)

	<80%		80—90%		90—93%		>93%	
	AVL	OHM	AVL	OHM	AVL	OHM	AVL	OHM
$\bar{x}$	70,7	76,1	86,2	88,3	91,3	92,2	94,9	94,3
SD	±10,9	±13,8	±3,1	±4,0	±0,9	±2,9	±1,2	±2,2
D		+5,4		+2,1		+0,9		-0,6

Rezultati i diskusija

Rezultati merenja ukazuju na male razlike u dobijenim vrednostima merenim in vitro na AVL-945 aparatu i vrednostima merenim in vivo transkutano na »Ohmeda« pulsoksimetru (tabela 1).

Bolesnici iz prve grupe sa vrednostima SaO₂ između 80% imali su najveće razlike što se vidi na grafikonu 1. U ovoj grupi je razlika za 5,4 u korist pulsoksimetra.



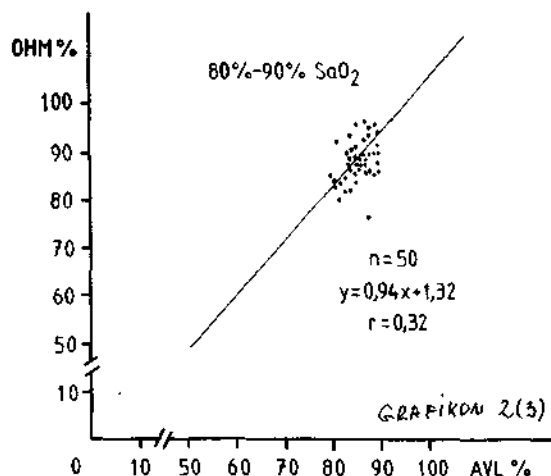
Grafikon 1

Druga grupa bolesnika čija je SaO₂ između 81—90% imala je razliku svega 2,1% ponovo u korist puls-oksimetra (grafikon 2).

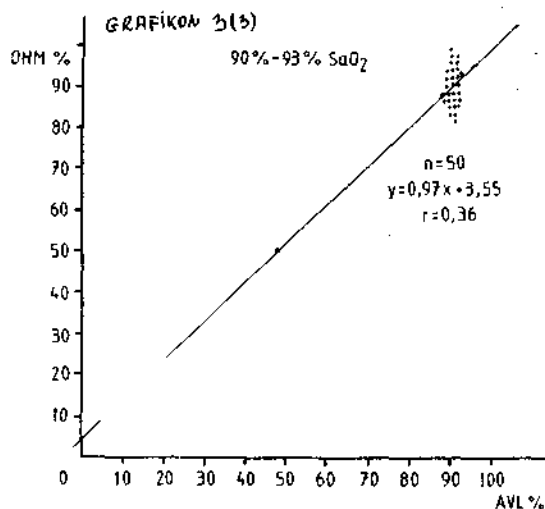
Poslednje dve grupe imaju minimalne, skoro zanemarljive razlike.

U grupi čija je saturacija 91—93% SaO₂ (grafikon 3) razlika je svega 0,9% u korist »Ohmeda« pulsoksimetra, dok je u grupi iznad 93% SaO₂ ova razlika svega 0,6%, ali sada u korist merenja metodom in vitro, na AVL-945 aparatu. Na osnovu merenja i tabelarnog prikaza za svaku grupu uočava se srazmerna povezanost ove dve vrste merenja (grafikon 4). Više vrednosti dobijene kod bolesnika sa SaO₂

ispod 93% mogle bi se tumačiti zasićenjem hemoglobina, ugljen-monoksida (SaCO) (Stewart, 1974), jer bolesnici nisu ispitivani u pravcu pu-



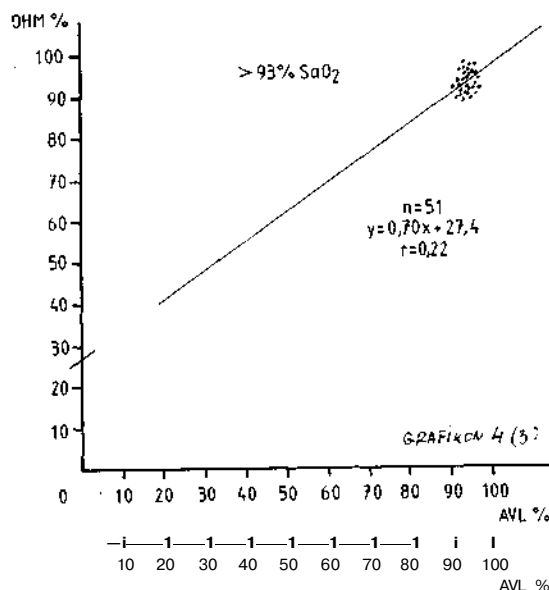
Grafikon 2



Grafikon 3

šenja, a prema Stewartu u pojedinim nepušača može SaCO da iznosi 3% i više.

Razlika između pojedinih merenja u grupi iznad 93% saturacije mogla bi se eventualno tumačiti, prema Tweedale i Douglas 1985, poremećajem perfuzije usnih školjki. Oni su u svom ispitivanju imali oko 1% odstupanja koja su bila čak 10%.



Grafikon 4

Na osnovu analize pojedinih grupa naših bolesnika vidi se da su razlike veće u grupama sa manjom SaO₂.

Vrednosti dobijene za našu drugu grupu sa SaO₂ između 81—90% iznosi 2,1% i jako se približavaju vrednosti koju su dobili Stangl i sar. 1986. god.

Slažemo se sa ispitivanjima Reis-a i sar. 1985. god. da se pulsni oksimetrom dobijaju dobri rezultati.

Zaključak

Upoređujući dobijene vrednosti SaO₂ na aparatu AVL-945 iz arterijalizovane krvi meirene in vitro i vrednosti in vivo puls-oksometrom, uočavaju se male razlike koje dozvoljavaju upotrebu puls-oksimetra. Prednost puls-oksimetra je u njegovoj transportabilnosti, a podesan je i za češće kontrole SaO₂ bez neugodnih uzimanja krvi.

LITERATURA

1. Stewart RD, Baretta ED, Platte ZR et al. Carboxyhemoglobin levels in American blood donors. JAMA 1974, 229:1187—1195.
2. Tweedal PM, Douglas NJ. Evaluation of Biox II An ear oximeter: Thorax 1985, 40:825—827.
3. Reis AJ, Farrow JT, Clausen JZ. Accuracy of two ear oximeters at rest and during exercise in pulmonary patients: Am. Rev. Respir. Dis. 1985, 132:685—689.
4. Stangl B, Bizjak M, Drinovec J, Dermič T, Stravnik B. Ocena pulsno oksimetra Biox 3700 »Ohmeda«. Pluć. bol. 1986, 38:266—269.

SISTEMSKI EFEKTI HOLINERGIČNIH SUPSTANCIJA U TOKU NESPECIFIČNIH BRONHOPROVOKACIJSKIH TESTOVA

INVESTIGATIONS OF SOME UNDESIREN SYSTEMIC EFFECTS OF CHOLINERGIC SUBSTANCES IN THE COURSE OF NONSPECIFIC BRONCHIAL CHALLENGE

Dorđe TABORI*, Gabriela HATVAN**, Božidar ANĐELIĆ,
Žita MAJOR-ZORICIĆ, Vjenčeslava TODIĆ, Piroška SAPI,
Milica PANIN, Slavica OBRADOVIĆ-ANĐELIĆ, Dragica SUBIC

Sažetak

Bronhoprovokacijski testovi se često koriste u bazičnim i kliničkim ispitivanjima bronhalne hiperreaktivnosti. U Institutu u Sremskoj Kamenici je npr. tokom dvanaestomesečnog perioda urađeno 913 bronhoprovokacijskih testova što je dokazalo bronhalnu hiperreaktivnost u 304 slučaja (33%). Većina testova je rađena farmakološkim supstancijama, među kojima se najčešće primenjivao holinergik karbahol, koji poseduje neke osobine što olakšavaju tehničku izvedbu testova. S druge strane, smatra se da je karbahol opterećen brojnim neželjenim dejstvima na kardiovaskularni i gastrointestinalni sistem, kao i na vid. U 30 ispitanika, u kojih je rađen nespecifični bronhoprovokacijski test rastućim koncentracijama karbahola posebno su praćeni efekti na pulmonalnu gasnu razmenu (PaOr, PaCO₂, BaOr), na srčanu frekvenciju (HR) gastrointestinalni trakt i vid. Merenja su vršena pletizmografijom celog tela i spirometrijom (Raw, SRaw, FEV₁, FEF), pulsoksimetrom (HR, BaOr), gasnom analizom arterijske krvi (PaOr, PaCO₂ pH, SaO₂). Ostali mogući efekti su praćeni pomnim kliničkim ispitivanjem. Od 30 ispitanika 16 je imalo pozitivnu reakciju, dok se kod 14 nije postigao očekivani bronhospazam. Karbahol je doveo u grupi reaktora do značajno većeg porasta otpora disajnih puteva nego u grupi nereaktora, koji su reagovali samo lakim povećanjem SRaw. Oksigenacija se pogoršava u obe grupe, ali svakako jače u grupi reaktora. Pogoršanje oksigenacije se može pripisati pogoršanju V/Q' odnosa usled dejstva karbahola. Suprotno očekivanjima karbahol nije doveo do usporenja srčane akcije, već je HR porastao, u proseku za +15 udara/min. Najveći porast je postignut u podgrupi »reaktora«. Aplikacija bronhospazmolitika dovodi do usporenja srčane frekvencije. Gastrointestinalne pojave, crvenilo lica ili smetnje vida nisu zabeležene u ovih ispitanika. Zaključeno je da karbahol nema posebnih neželjenih sistemskih efekata u primenjenim dozama, dok efekt na disajne puteve omogućuje prepoznavanje bronhalne hiperreaktivnosti. Pomenuti su rizici i uslovi za izvođenje BPT.

Ključne reci: bronhoprovokacijski testovi, holinergici, Karbahol, neželjeni efekti.

Summary

Bronchoprovocative tests are frequently used in basic and clinical investigations of bronchial hyperreactivity. In the Institute of Lung Diseases in Sremska Kamenica bronchial challenge is mostly used in the diagnosis of asthma. In a 12-month period 913 bronchial provocations were made, with a positive response in 33% (i. e. 304 tests). Different provocative agents and methods are applied, but the most frequent pharmacological substance used in these provoca-

tions was carbachol (carbamoylcholine) by inhalation in gradually increasing concentrations (0.1–1.0%). Beside the possible bronchoconstriction, other undesired effects (cardio-vascular — especially bradycardia, gastro-intestinal, flush, ocular disturbances) are presumed, which could represent contraindications for the applications of this substance. Special attention was paid for such undesired effects of carbachol in 30 patients. The bronchoconstrictive effect was measured with Raw, SRaw, FEV_i and FEF, the effect on the pulmonary gas-exchange with arterial blood gas analysis, heart rate (HR) and SaO₂ by a puls-oxymetar, gastro-intestinal and ocular symptoms by clinical, observation. All investigated persons had an increase of the Raw (i. e. decrease of the FEV—FEF), but 16 had a significantly higher value and they were signed as reactors, while the other 14 subject were nonreactors. PaO_a decreased (mean 15.3 mmHg in the group of reactors and 11.3 mmHg in the group of nonreactors). After the application of a bronchodilator PaO_i increased in average by +7,4 mmHg. PaCO_a decreased slightly (hyperventilation). SaO₂ was slightly decreased as well, but without clinical significance, as the changes happened on the »almost horizontal part« of the oxyhemoglobin dissociation curve. Heart rate was, contrary to the expectations, increased (+15/min. in the group of reactors) and decreased again after inhalation of a beta-agonist from a MDI (–8/min). No gastro-intestinal symptoms, flush or ocular symptoms were observed. It was concluded, that cholinergic agents, and also carbachol are suitable for nonspecific bronchial challenge, causing a good measurable increase of Raw. At the same time other undesired systemic effects are in the applied concentrations and dosage not characteristic and surely very rare. Despite of the established facts, bronchial challenge should be investigated only in well equipped and experienced lung function laboratories.

Key words: Bronchial challenge, Cholinergic substances, Carbachol, Side effects.

Istraživanja su finansirana od strane SIZ Vojvodine za naučno-istraživački rad.

Autori se zahvaljuju za pruženu pomoć.

* Prof, dr med. sci. Đorđe Tabori, Institut za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

** Gabriela Hatvan, student medicine, Medicinski fakultet, Novi Sad

Provokacijski testovi se koriste u eksperimentalnoj medicini za ispitivanje reaktivnosti organa ili organskog sistema u različite svrhe. Bronhoprovokacijski testovi se primenjuju u cilju verifikacije bronhalne hiperreaktivnosti, koja čini osnovu bronhalne astme, opstruktivnih bolesti pluća i drugih oboljenja (Ramsdell et al. 1982, 1). Bolesnici s bronhalnom astmom se posebno odlikuju hiperreaktivnošću traheo-bronhalnog stabla prema histaminu i raznim holinergijskim supstancijama, kao što su acetilholin, metaholin i karbahol, zatim prema raznim iritansima (hladan vazduh i dr.), tako da je bronhalna hiperreaktivnost uključena u većinu savremenih definicija astme (Popa i Singleton 1982, 2; Verma i sar. 1988, 3).

Bronhoprovokacijski testovi (BPT) se koriste u bazičnoj medicini za ispitivanje uzroka, učestalosti, toka, mogućnosti lečenja, i prognoze bronhalne hiperreaktivnosti i astme. U kliničkoj medicini BPT se takođe često koriste za dijagnostiku, praćenje efekata lečenja itd. Uglavnom se koriste (1) tzv. nespecifični BPT, a

u medicini rada se ponekad primenjuju i (2) tzv. specifični bronhoprovokacijski testovi.

U nespecifičnim provokacijskim testovima se koriste farmakološke supstancije kao što su pomenuti histamin, acetilholin, metaholin, karbahol i drugi iritansi i postupci, npr. udisanje hladnog vazduha (»Kaltluftprovokation« sa vazduhom na –15°C), inhalacija hipotone vode (aqua destillata) ili hipertonicnog rastvora kuhinjske soli, voljna hiperventilacija, optrećenje mišićnim radom (»exercise induced asthma«).

U kliničkoj, pa i eksperimentalnoj medicini, najčešće se upotrebljavaju pomenute farmakološke supstancije, pri čemu se smatra da između ovih materija nema signifikantnih razlika (Poe i sar. 1989, 4). Ipak, postoje mišljenja da neki od pomenutih holinergika imaju manje nespecifičnih i neželjenih sistemskih efekata od drugih (Štangl, Bizjak i Fortič, 1990, 6), a posebno se za karbahol misli da obiluje sistemskim efektima karakterističnim za učinak holinergika: bradikardije, poremećaji ritma, crevne kolike, crvenilo kože i očni simptomi (Štangl 1989, 7). Opisane su i, doduše retke, po-

jave Prinzmetal-ove angine pectoris tokom bronhoprovokacijskih testova acetilholinom (Pöhler, 1989, 8).

Provokacijski testovi se koriste veoma često u našem Institutu. Jedna analiza je pokazala da je u Institutu za plućne bolesti tokom jednogodišnjeg perioda (od 1. 6. 1988. do 31. 5. 1989.) urađeno 15.253 pregleda disajne mehanike metodom pletizmografije celog tela (100%). Od toga je urađeno 2.750 farmakodinamskih testova (bronhodilatacijskih + bronhoprovokacijskih), 18% pregleda). Bronhoprovokacijskih testova je urađeno u pomenutom periodu 952 (6,0%). Testovi su kontrolisani merenjem otpora u disajnim putevima (Raw i specifični otpor — SRaw), i malom spirometrijom sa merenjem protoka (FEV_i, FEF). Ovo praćenje je u većini slučajeva bilo vršeno primenom pletizmografije celog tela. Pri tome se nije obraćala posebna pažnja na ostale, sistemske efekte holinergika (uz primenu specifičnih merenja i posebne registracije mogućih pojava), već se bezbednost testa osiguravala samo prisustvom stručne i odgovorne osobe.

U Sremskoj Kamenici se primenjuju (1) acetylcholin (Merck) od 0,5—2,0—3,0% rastvor, zatim (2) carbachol (Sigma) 0,1—0,5—1,0%, (3) aqua destillata, (4) opterećenje mišićnim radom, a posedujemo i metacholin (Sigma) i histamin (Sigma). Najviše se koristi poslednjih godina upravo carbachol, pretežno u rastvorima od 0,25%, 0,50% i 1,00%. Rastvori carbachola su relativno stabilniji od drugih supstancija, tako da nema problema sa higroskopičnim osobinama supstancije prilikom čestih pravljenja inhalacionih rastvora.

Usmeno saopštenje rezultata Štangla i sar. na 26. Golničkom simpozijumu, posvećenom bronhalnoj hiperreaktivnosti (7) pobudilo je sumnju na veliku učestalost neželjenih, sistemskih efekata karbachola. Prema pomenutom mišljenju (7), karbachol je odgovoran u većini slučajeva testiranih osoba za razne kardiovaskularne, gastrointestinalne i očne sporedne pojave. Diskusija jednog od istraživača (Đ. T.) s uglednim autorima ukazala je na potrebu boljeg praćenja sistemskih efekata holinergijskih materija, posebno karbachola, tokom bronhoprovokacijskih testova, te je i dala podsticaj ovom istraživanju.

Cilj istraživanja

Praćenje neželjenih sistemskih efekata karbachola u toku bronhoprovokacijskih testova, posebno kardiovaskularnih dejstava, učinka na arterijske krvne gasove (PaO₂, PaCO₂, SaO₂) po-

stupcima koji ne ometaju praćenje željenih, odnosno očekivanih specifičnih dejstava na bronhijalni sistem. Upoređenje specifičnih i nespecifičnih (sistemskih) efekata. Kliničko praćenje gastrointestinalnih i očnih neželjenih dejstava. Procena bezbednosti antiholinergika (karbachola) za bronhoprovokacijske testove.

Ispitanici i metodi rada

Posebna ispitivanja specifičnih — bronhalnih i nespecifičnih — sistemskih efekata bronhoprovokacijskih testova urađena su u 30 bolesnika, upućenih radi ispitivanja plućne funkcije, u kojih se na osnovu kliničkih podataka i rezultata prethodnih ispitivanja ukazala potreba za bronhoprovokacijom (BPT). Svi ispitanici su dali usmenu saglasnost za BPT, a posebno su rado pristali na dodatna ispitivanja, jer im je objašnjeno da ti postupci povećavaju bezbednost same bronhoprovokacije.

Grupu ispitanika je sačinjavalo 20 žena i 10 muškaraca, koji su uključeni bez selekcije, tj. onim redom kako su dolazili na pregled. Prosečno životno doba je bilo 38 ($\pm 10,5$) godina. Prosečna telesna masa ispitanika je bila 72,2 ($\pm 14,3$) kg, a prosečna telesna visina 1,69 ($\pm 0,12$) metara.

Svi ispitanici su bili klinički pregledani, te se na osnovu anamneze moglo posumnjati da se radi o astmi, jer su osnovne žalbe bile u svih bolesnika dispnoja.

BPT je rađen nakon što je prethodnim pregledom plućne funkcije ustanovljeno normalno stanje. Za BPT korišćene su postepeno rastuće koncentracije karbachola. Većinom je test započet 0,25% koncentracijom, a nastavljen 0,5% i 1,0% koncentracijom. Kao raspršivač korišćen je Pary-Boy firme Paul Ritzau Werke (SR Nemačka). Pacijent je udisao raspršenu maglu dubokim udisajima (inspirijumskim kapacitetom) i to u trajanju od 1 minuta, uglavnom 14 udisaja. Procenjeno je da su verovatne deponirane količine supstance oko 0,125 mg, odnosno 0,250 mg, i 0,375, 0,500 ili 0,875 mg, zavisno od rastvora i načina disanja. Poznato je da se tačna količina neke inhalirane supstance, deponirane u bronhijalno stablo ne može odrediti ni najpreciznijim metodima (kao što je praćenje isotopom markiranih partikula) budući da depozicija zavisi od velikog broja činilaca, merljivih i nemerljivih. Zbog toga su se prvenstveno cenile koncentracije i broj (odnosno eventualno vreme) inhalacija, kao jačina — efekat provokacije. Aparat poseduje prekidač, koji omogućuje da se disperzija bronhoprovokacijskog agensa vrši samo u inspirijumskoj fari

respiracijskog ciklusa a prekida aerosol za vreme ekspirijuma.

Plućna funkcija. — Plućna funkcija i disajna mehanika je ispitana pre svakog BPT, a nakon provokacije je ponovljeno ispitivanje. U slučaju pozitivnog odgovora, tj. nastale reakcije apliciran je bronhospazmolitik (uglavnom fenoterol ili selbutamol) iz doziranog aerosola (MDI = Meter Dose Inhaler) i merenje parametara plućne funkcije je ponovljeno (bronhospazmolitički test = **BST**). U ispitanika koji nisu dali odgovor na provokaciju je takođe primenjen 1 udah bronhospazmolitika iz MDI, ali merenja nisu ponovljena treći put. Ispitivanje plućne funkcije je redovno podrazumevalo ispitivanje metodom pletizmografije celog tela, kojim je određen tzv. totalni endobronhalni otpor (Raw), torakсни gasni volumen u momentu završetka mirnog ekspirijuma (TGV) i volumno korigovani, tzv. »specifični« otpor disajnih puteva ($SRaw = Raw \times TGV$). Ovi parametri su se višestruko pokazali najpouzdanijim pokazateljima bronhalne konduktibilnosti i promena pod uticajem raznih provokacijskih ili terapijskih sredstava (Tabori, 1987. — 9). Pored toga, urađena je i spirometrija i/ili krivulja protok volumen. Kao pletizmograf celog tela služio je Bodytest firme E. Jaeger (volumno-konstantni sistem), a u cilju spirometrije korišćen je Vitalograph firme Vitalograph (Buckingham, Engleska) dok se krivulja protok volumen (i mala spirometrija) radila na instrumentu Pneumoskop, takođe firme E. Jaeger, Würzburg, (SRNemačka). Ovaj potonji snabdeven je Lilly-evim pneumotachographom i elektronskim integratorom za integraciju protoka u volumen. Aparati su redovno kalibrisani, a merenja su rađena u slično vreme tokom prepodneva, uglavnom između 9 i 13 časova. Najvažniji kriterijum za pozitivni odgovor je bio porast Raw i $SRaw$ na dvostruku vrednost gornje granične fiziološke vrednosti, tj. Raw preko 0,6 kPa L/s). Od FEV_i (forsiranog ekspirijumskog volumena u prvom sekundu ekspirijuma) u slučaju pozitivnog odgovora se očekivalo smanjenje za barem 20% ishodne vrednosti, a za brzine forsiranog ekspirijumskog protoka (FEF) redukcija od najmanje 30% ishodne vrednosti.

Na osnovu rezultata ovih ispitivanja, prvenstveno na osnovu Raw i $SRaw$ ispitanici su se mogli podeliti u grupu »reaktora« (s pozitivnim odgovorom na provokaciju) i grupu »nereaktora« (bez bronhospastične reakcije na primenjene koncentracije provokacijskog agensa).

Kardijalna funkcija (puls i ritam) praćeni su puls-oksimetrom firme AVL, Graz, Austrija tzv. »Pulsox-7«. Ovim instrumentom je, pored toga, praćena i saturacija hemoglobina kiseoni-

kom u arterijskoj krvi. Senzor instrumenta je stavljan na prst ili lobulus uske, tako da su se puls i saturacija (6aOr) mogli kontinuirano pratiti tokom celog ispitivanja. Elektrokardiografija nije bila pogodna za ovakav protokol (provokacije su rađene van kabine — box-a pletizmografa tako da se pacijent kretao između instrumenata). Svakako je posebna pažnja pokazana kliničkom praćenju eventualnih pojava, koje bi govorele za pojavu koronarnog spazma imajući u vidu opisane pojave Prinzmetal-angine (Pöhler, 8).

Krvni gasovi su praćeni takođe gasnom analizom iz arterijalizovane kapilarne krvi lobulusa uske ili arterijske krvi iz arterije radialis, uzete mikropunkcijom (v. Tabori Lidija, 1986. — 10), pri čemu je analiza rađena instrumentom AVL-945, firme AVL, Graz, Austrija, koja ima mikro elektrode za merenje PaO₂, PaCO₂ i pH, dok se saturacija automatski izračunava uzimajući u obzir pH, PaCO₂ i temperaturu (t°C) prema postupku Severinghaus-a, a isto tako se automatski izračunavaju i HCO₃ i drugi pokazatelji acido-baznog stanja, uglavnom na bazi Hasselbalch-Henderson-ove jednačine i podataka Astrupa (v. Tabori Lidija, 10). Gasna analiza krvi rađena je pre **BPT**, zatim 5 minuta nakon inhalacije određene koncentracije karbahaola, odmah nakon Drve pozitivne reakcije ili u slučaju negativnog odgovora kod najveće primenjene koncentracije (1,0% rastvor karbahaola). U ispitanika — »reaktora« gasna analiza je ponovljena i nakon primene bronhospazmolitika iz MDI (fenoterol ili salbutamol).

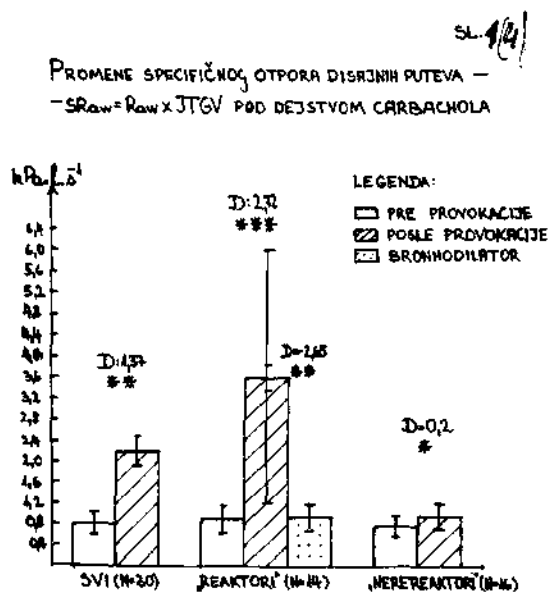
Kliničkim posmatranjem i praćenjem bolesnika ispitivane su druge više-manje subjektivne pojave, kao što su abdominalni bolovi, kolike, nagon na stolicu (defekaciju), mučnina, crvenilo lica ili smetnje vida.

Statistička obrada. — Kod numeričkih parametara računane su srednja vrednost ($\bar{x}$), standardna devijacija ($\pm SD$) i standardna greška (SE), i to za sledeće parametre: $SRaw$, PaO₂, PaCO₂, SaO₂ i puls ($P = HR$) u celoj grupi pre i posle provokacije, pri čemu su ispitanici bili sami sebi kontrolna grupa. Isti parametri su obrađeni za grupu reaktora i nereaktora pre i posle BPT, a u grupi reaktora još i posle primene bronhospazmolitika iz MDI. Upotrebljen je Student-ov t-test za određivanje značajnosti razlika, odnosno promena usled BPT u celoj grupi, a izučena je i razlika između »reaktora« i »nereaktora«.

Rezultati

BPT su doveli inhalacijom postepeno rastućih doza karbahaola do povećanja $SRaw$ pre-

ko 2,0 kPa/L/s u 14 ispitanika. To su tzv. »reaktori«. Nasuprot tome 16 ispitanika nije postiglo bronhospastičnu reakciju, odnosno porast Raw preko 0,6 kPa/L/s ili SRaw preko 2,0 kPa/L/s. Ova druga grupa se može označiti kao grupa nereaktora. Rezultati BPT na disajne puteve su predstavljeni na grafikonu 1, koji pokazuje samo SRaw, kao najosetljivijeg i najreprezentativnijeg parametra. Iz grafikona se može uočiti da je čela grupa postigla signifikantan porast SRaw ($p<0,01$). Grupa »reaktora« je postigla veoma visoke vrednosti SRaw nakon inhalacije karbakhola a u isto vreme promena je statistički visoko signifikantna ($p<0,001$). Nasuprot tome, grupa »nereaktora« pokazuje minimalan porast specifičnog otpora (SRaw), koji je, istina, statistički signifikantan na nivou $p<0,05$, ali s obzirom na obim promene nema kliničkog značaja. Ovaj grafikon pokazuje da holinergici u principu deluju konstriktivno na disajne puteve, ali da je u hiperreaktivnosti prag osetljivosti značajno snižen, dok bi se povećanjem bronhoprovokacijske doze pre ili posle postigao bronhospazam u svih ispitanika. Na grafikonu je jasno uočljivo da »reaktori« značajno prevazilaze graničnu dozu od 2,0 kPa/L/s, što nije slučaj u grupi nereaktora.



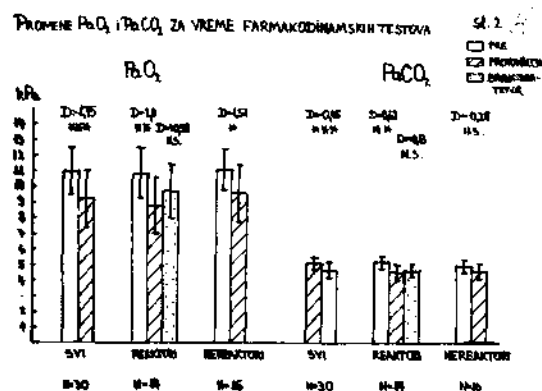
Grafikon 1

Iz grafikona se takođe može videti da aplikacija bronhospazmolitika iz MDI dovodi do normalizacije povećanog SRaw, tj. do kompletne bronhospazmolize.

Ovi rezultati su bili i očekivani, jer je poznato da inhalacija bronhokonstriktora, pa prema tome posebno holinergika dovodi u osoba s bronhijalnom hiperreaktivnošću do spazma, tj. povećanja otpora u disajnim putevima prema protoku vazduha. Predmet interesovanja ovog istraživanja su oni sistemski efekti BPT na koje se dosada obraćalo malo pažnje.

Na prvom mestu bi razmotrili uticaj BPT na gasnu razmenu u plućima (oksigenaciju i eliminaciju ugljen-dioksida), jer su ovi procesi u vezi s neposrednim efektima BPT na disajne puteve.

Promene PaOr i PaCO_r pre i posle BPT, te posle bronhospazmolitika prikazani su na grafikonu 2, i to za čelu grupu, zatim za grupu »reaktora« (s bronhospazmolitičkim testom — BST) i najzad za grupu nereaktora. Parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaOr) pada posle BPT u celoj grupi, ali najjače u grupi »reaktora«. Sve promene PaOr posle BPT su statistički značajne.



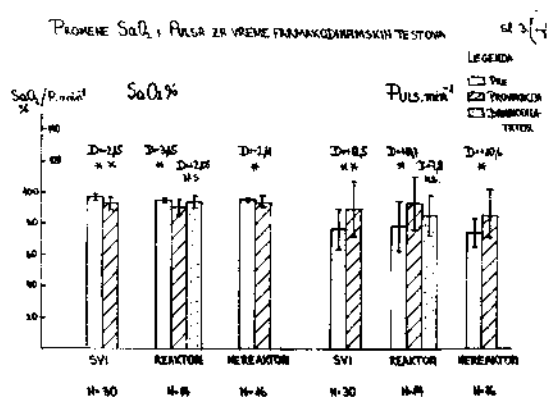
Grafikon 2

Promena PaOr je najmanje izražena u podgrupi »nereaktora«. Prosečno sniženje parcijalnog pritiska kiseonika u art. krvi »reaktora« je približno 15 mmHg (tj. 2,04 kPa ili 15,3 mmHg), dok je odgovarajuća vrednost čele grupe 1,75 kPa ili 13,125 mmHg, a u grupi nereaktora 1,51 kPa ili 11,325 mmHg. Primena bronhospazmolitika (BST) uzrokuje nakon BPT lako poboljšanje oksemije: PaOr raste +0,98 kPa ili +7,37 mmHg.

BPT uzrokuje lako sniženje kapnije (PaCO_r), koje postiže statističku signifikantnost u celoj grupi i grupi reaktora, a nije značajno u grupi nereaktora. Najjače sniženje PaCO_r se zapaža u grupi reaktora (−0,622 kPa

= 4,4 mmHg), a sasvim neznatan u grupi (za-
pravo podgrupi) nereaktora: ($-0,28 \text{ kPa} =$
 $-2,1 \text{ muHg}$).

Slika (grafikon) 3 pokazuje parametre do-
bijene praćenjem stanja puls-oksimetrom, tj.
SaOs i P/min (HR) pre, posle BPT, a u pod-
grupi reaktora i nakon BST. Registrovane su
vrednosti, koje pokazuju maksimum odstupanja
od početnog stanja, inače je praćenje uglavnom
bilo kontinuirano, a bilo je prekinuto samo
za vreme boravka ispitanika u kabini
(»box«-u) pletizmografa.



Grafikon 3

Saturacija hemoglobina kiseonikom (SaOa) pokazuje blagi pad posle BPT u celoj grupi, pri čemu se najviše snižava u podgrupi »reaktora«: $-3,65\%$. Nereaktori takođe pokazuju mali pad SaCh. Sve promene saturacije su postigle statističku značajnost, i to u celoj grupi na nivou $p < 0,01$, a u obe podgrupe (»reaktora i nereaktora«) na nivou $p < 0,05$, no promene su klinički bez značaja jer su se odigravale na »skoro horizontalnom delu« disocijacijske krivulje oksihemoglobina. U svakom slučaju u bolesnika s već izraženom hipoksemijom, koji bi se nalazio na »vertikalnom delu« disocijacijske krivulje, smanjenje PaOr od oko 15 mmHg moglo bi uzrokovati čak i fatalni pad saturacije. Takva hipoksemija bi mogla biti posledica manifestne opstruktivne bolesti, pa se tu ne bi ni indikovala provokacija. No, opasnost bi mogla da bude indikacija za BPT kod pacijenta s dispnojom i hipoksemijom usled restriktivne bolesti, koja nije na vreme pravilno shvaćena, a što se u praksi događa.

Na osnovu nekih mišljenja (7) bili smo spremni na moguće kardiovaskularne nepoželjne pojave (bradikardija, poremećaj ritma, ev. pojava angine pectoris i si.). Podaci o srčanoj

frekvenciji pokazuju da je u svim slučajevima došlo do porasta iste, tj. do tahikardije umesto bradikardije (grafikon 3). Porast frekvencije pulsa je statistički signifikantan u svim grupama i podgrupama, najveći porast frekvencije zabeležen je opet u podgrupi »reaktora«, gde se P/min tokom BPT povećao u proseku za +15 udara/minut, a smirio se nakon primene beta-2 adrenergijskog bronhospazmolitika (fenoterola ili salbutamola) putem MDI (-8 udara/min). Nisu zapaženi poremećaji ritma. Nijedan ispitanik nije imao simptome angine pectoris.

Što se tiče eventualnih gastro-intestinalnih poremećaja, bili smo upućeni na kliničko posmatranje, slično kao i s mogućim očnim simptomima. Tokom BPT s pomenutim dozama karbahaola ni u jednog bolesnika se nisu javile abdominalne kolike, mučnina ili nagon na defekciju. Isto tako, nije bilo meteorizma, flatulencije ili piroze (gorušice — žgaravice). Nijedan ispitanik se nije žalio na smetnje vida. Pojava crvenila lica (flash) nije zapažen.

Diskusija

Farmakodinamsko testiranje disajnih puteva je danas prihvaćeno kao standardni metod u dijagnostici senzitivnosti i reaktivnosti traheobronhalnog stabla. Do danas još nije postignuta standardizacija na tom važnom polju, iako su tokom 1989. god. date određene preporuke (Štangl et al. 1990. — 6) i u nas. Postoji obimna literatura, koja se bavi fizio-patofiziološkim efektima BPT na respiratornom sistemu, pretežno efektima na disajne puteve. Mnogo manje radova izučava drugu kariku u lancu respiracijskih zbivanja pod uticajem BST, tj. uticaj na gasnu razmenu, ali postojeći radovi upućuju na prolazno pogoršanje oksigenacije nakon inhalacije bronhospazmolitika zbog prolaznog pogoršanja V'/Q' odnosa. Bronhospazmolitici u početku, naime, više poboljšavaju perfuziju (Q') nego ventilaciju (V'), čime se tranzitorno pojačava efekt santa. Mnogo manje radova se bavi uticajem BPT, tj. bronhokonstriktora na gasnu razmenu. Na osnovu poznatog dejstva bronhokonstriktora, koji pogoršavaju ventilaciju, za očekivati je pogoršanje plućne ventilacije uz očuvanu ili čak i moguće pojačanu perfuziju zbog vazodilatacijskog efekta holinergika. Pogoršanje ventilacije moglo bi dovesti i do poremećaja u eliminaciji ugljen-dioksida, tj. do hiperkapnije i respiracijske acidoze akutnog (nekompenzovanog) tipa.

Prema tome, postavljena je hipoteza da BPT dovode do hipoksemije i hiposaturacije, a

moгуće i do hiperkapnije i respiracijske aci doze. Hipotetički se pretpostavljalo da do ovakvih pojava dolazi samo u osoba s pozitivnim odgovorom na provokaciju (tj. u podgrupi »reaktora«), dok se u nereaktora nisu očekivali poremećaji gasne razmene i/ili acido-baznog stanja. Neke diskusije na 26. Golničkom simpozijumu, posvećenom bronhalnoj hiperreaktivnosti, pobudile su i hipotetičku pretpostavku o drugim mogućim neželjenim sistemnim efektima holinergika, od kojih je istaknut karbahol, a što se bazira svakako na klasičnim farmakološkim saznanjima o dejstvima parasimpatikomimetika (holinergika). Posebno bradikardija i gastrointestinalni simptomi bi se mogli očekivati u toku BPT, te je na pomenutom simpozijumu rečeno da su dobrovoljci, lekari, testirani kabaholom imali mahom takve simptome i pojave, u pored toga još i smetnje vida usled poremećaja adaptacije.

Jedini nama pristupačni rad Burke-a i sar. (1989. — 11) opisuje značajan pad oksemije i lak porast PaCO₂ u toku BPT histaminom u bolesnika s blagom, stabilnom astmom (9 ispitnika).

Na osnovu velikog broja ispitivanja bolesnika i zdravih osoba BPT (preko 900 BPT godišnje) može se utvrditi da je karbahol veoma pogodna hemijska supstancija za izvođenje BPT, te da se pomenutim, rastućim koncentracijama karbahola (0,1—1,0% a retko i do 2,0%) postižu pouzdani dijagnostički rezultati bronhalne hiperreaktivnosti.

U ovom istraživanju je pouzdano dejstvo potvrđeno: od grupe 30 bolesnika sa sumnjom na bronhalnu hiperreaktivnost, ista je potvrđena u blizu 50% slučajeva (14 od 30 ispitnika). Bronhokonstriktorna reakcija je potpuno jasna i razdvaja reaktore od nereaktora.

Posebni cilj ovog istraživanja je, međutim, bio pre istraživanje drugih sistemskih efekata karbahola, kao eminentnog reprezentanta holinergijskih supstancija, pre svega na gasnu razmenu, kardio-vaskularni sistem, na gastro-intestinalni sistem i oči.

Gasna analiza i transkutana oksimetrija pokazuju da BPT dovode do značajnog pada PaO₂ od blizu 15 mmHg u grupi reaktora, ali do sniženja parcijalnog pritiska kiseonika dolazi i u nereaktora, i to u svim slučajevima bez hiperkapnije. Na osnovu te činjenice smatramo da je pogoršanje oksigenacije posledica pojačanog poremećaja V/Q' odnosa, a ne globalne hipoventilacije. Burke je u svojih 9 pacijenata zapazio jači pad PaO₂, koristeći histamin za BPT. PaO₂ se prema Burke-u i sar. snizio za 21,8 mmHg (2,9 kPa) što je više nego što smo

mi zapazili koristeći karbahol. Burke-ovi ispitnici su bili (svih 9) poznati bolesnici sa blagim i stabilnim oblikom astme, dok naši ispitnici nisu dotada imali verifikovano oboljenje, ali je njih 14 pokazalo očitu bronhalnu hiperreaktivnost, što je izraženo jasnim porastom Raw i SRaw, pa i sniženjem FEV₁ i FEF₂₅₋₇₅. Ipak, možemo tvrditi da je primenjenim koncentracijama karbahola došlo do lakše hipoksemije, nego histaminskim BPT. Svakako BPT **dovode** i u nereaktora do poremećaja V/Q' odnosa sa diskretnim poremećajem oksigenacije, tj. s padom PaO₂, ali izrazito lakog stepena, bez kliničkog značaja. Naknadna aplikacija bronhospazmolitika u pozitivnih reaktora pokazuje jasno poboljšanje PaO₂, što se ne bi moglo očekivati sa sigurnošću na osnovu literature, koja opisuje pogoršanje V/Q' odnosa i nakon beta adrenergijskih i nakon metilksantinskih bronhospazmolitika.

Saturacija hemoglobina kiseonikom pokazuje statistički signifikantan pad, ali u suštini samo lakog stepena, nešto više u »reaktora« i sasvim lako u »nereaktora«. To se, uz izraziti pad PaO₂, može objasniti činjenicom da su sve vrednosti bile na »skoro horizontalnom delu« disocijacijske krivulje oksihemoglobina, gde ni jače promene PaO₂ nisu u stanju dovesti do bitnije promene BaO₂. Prema tome, pomenuta, relativno laka hipoksemija nema neki posebni klinički značaj u inače normoksičnih bolesnika, ali bi mogla biti opasna u bolesnika gde se promene odigravaju na »strmom delu« disocijacijske krivulje. BPT se obično ne primenjuje kod manifestnih poremećaja bronhalne konduktibilnosti s mogućom hipoksemijom. No, u klinički nejasnim slučajevima dispnoičnih smetnji moglo bi doći do postavljanja indikacije za BPT u bolesnika s restriktivnim bolestima i konsekutivnim poremećajem oksigenacije, koji bi zbivanja mogao pomeriti na »strmi deo« disocijacijske krivulje, tj. u »opasno područje«. To nalaže detaljnu dijagnostiku pre BPT! U svakom slučaju, u pogledu hipoksemije karbahol ne izgleda opasniji od ostalih supstancija korišćenih za BPT, i ne uzrokuje globalnu hipoventilaciju.

Suprotno očekivanjima i nekim tvrdnjama, karbahol u ovom ispitivanju **nije** doveo do bradikardije, već je zapaženo **ubrzanje srčane** frekvencije uz očuvan ritam. Tahikardija se može objasniti izazvanim brorihospazmom, diskretnom hipoksemijom, izvesnim psihičkim stresogenim faktorima, ali ovo pitanje zaslužuje dalja ispitivanja. Nije zapažena pojava simptoma angine pectoris, kako se to može naći u literaturi, ali treba istaći da su, npr. Pöhler-ovi

bolesnici bili poznati i pre BPT po svojim anginama pektoris, dok u našim slučajevima nismo dobili takve anamnezne podatke. Zbog toga verifikovana ili suspektna angina pektoris zahteva prilikom indikovanja i/ili izvođenja BPT najveći stepen opreza, posebno kod tipa Prinzmetal-angine, jer bi holinergik mogao izazvati ne samo spazam glatke muskulature bronhija, već i spazam mišića arterija. Nisu zapažene promene krvnog pritiska.

U ovom istraživanju nisu zapaženi neželjeni gastrointestinalni simptomi, ali postojanje nekih oboljenja, npr. ulkusne bolesti nalaže tačnije oprez.

Zaključci

1. Holinergijske supstancije, među njima i karbapol, veoma su pogodni kao provokacijski agensi, dovodeći do značajnog povećanja otpora u bolesnika s bronhalnom hiperreaktivnošću, što nije slučaj u ostalih ispitanika, tako da se mogu koristiti za pouzdanu diferencijaciju hiperreaktora od nereaktora.

2. BPT karbapolom, kao i drugim provokacijskim agensima, npr. histaminom, dovode do značajnog sniženja PaO₂, prvenstveno u hiperreaktivnih osoba, ali u manjoj meri i u ostalih lica. Hiperkapnija se ne javlja tokom uobičajenih protokola BPT. Hipoksemija se može pripisati poremećajima odnosa ventilacije i perfuzije (V'/Q' poremećajima).

3. Saturacija hemoglobina kiseonikom se smanjuje, ali budući da su ispitanici u tom pogledu svi bili na skoro horizontalnom delu disocijacijske krivulje, sniženje SaO₂ u toku BPT nije klinički od bitnijeg značaja, sem u bolesnika koji su već odranije iz bilo kojih razloga bili hipoksični (strmi deo disocijacijske krivulje).

4. Karbapol ne uzrokuje bradikardiju u primenjenim dozama ni tokom niti posle BPT, a isto tako ne dovodi ni do aritmije. Nasuprot očekivanjima, BPT uzrokuje umerenu tahikardiju, naročito u bolesnika s hiperreaktivnim bronhima i provociranim bronhospazmom. Primena beta-stimulatora dovodi do usporenja srčane frekvencije, koja je pre toga ubrzana dejstvom BPT.

5. Nisu primećeni ni drugi sistemni efekti karbapola.

6. Na osnovu ranije rečenog, može se zaključiti da su holinergijske supstancije, među njima i karbapol, pogodna sredstva za BPT. BPT treba izvoditi u dobro opremljenim i uvežbanim ustanovama uz prisustvo stručnog osoblja, koje je u stanju u svakom slučaju pru-

žiti pomoć, pre svega kod prejakog bronhospazma usled prevelike hiperreaktivnosti, a eventualno i znatno ređe zbog neke druge, sistemne komplikacije. Prema tome, BPT treba raditi prvenstveno u bolničkim, kliničkim i institutskim specijalizovanim laboratorijumima za ispitivanje plućne funkcije.

7. Problem bronhalne hiperreaktivnosti i BPT ostaje i dalje neispitano područje, koje zahteva još mnogo rada za detaljno poznavanje ovog važnog poglavlja medicine. Autori se nadaju, da su dali skromni prilog boljem poznavanju nekih problema nespecifičnih bronhoprovakacijskih testova, posebno u pogledu specifičnih i ostalih sistemnih dejstava holinergičnih supstancija, korišćenih za BPT.

LITERATURA

1. Ramsdell JW, Hauer D, Nachtwey FJ. Bronchial provocation testing. In: Pulmonary function testing. Guidelines and controversies. (Clausen JL ed.) Grune-Stratton, Orlando, 1982, pp. 205—221.
2. Popa V, Singleton J. Provocation dose and discriminant analysis in histamine bronchoprovocation. Are the current predictive data satisfactory? Chest, 1988, 94:466—75.
3. Verma KV, Cocroft DW, Dosman JA. Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airways disease. Chronic bronchitis vs. emphysema. Chest, 1988, 94:457—61.
4. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. Chest, 1989, 95:723—28.
5. Štangel B, Bizjak M, Fortič M. Farmakodinamsko testiranje bronhijalnog sistema. U: Bronhijalni reaktivitet (Hahxiu MA ed.) KANU, 1979, p. 117.
6. Štangel B, Bizjak M, Fortič M. Preporuke za standardizaciju bronhijalnih provokacijskih testova nespecifičnim bronho-konstriktorskim materijama. Pluć. bol. 1990, 42:60—65.
7. Štangel B. Usmeno saopštenje i diskusija na 26. Golničkom simpozijumu, posvećenom bronhijalnom hiperreaktivitetu.
8. Pöhler E. Azetylcholin-vermittelte Auslösung von Prinzmetal-Angina und Bronchialobstruktion. Atemw.-Lungenkrk. 1989, 15/4: 138—143.
9. Tabori Đ. Evaluacija bronhopulmonalnih oboljenja s opstrukcijom disajnih puteva pomoću telesne pletizmografije. Dokt. disert. Univerzitet u Novom Sadu, 1976.
10. Tabori, Lidija. Usporedba rezultata određivanja pokazatelja acido-baznog stanja i respiratornih plinova u uzorcima arterijske i mikrokapilarne krvi. Dipl. rad. Sveučilište u Zagrebu, 1986.
11. Burke TB, Kiing M, Burki NK. Pulmonary gas exchange during histamin-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. Chest, 1989, 96/4:752—755.

MEDICINSKI FAKULTET, NOVI SAD
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU, SREMSKA KAMENICA

DISEMINOVANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

Miroslava TRIFKOVIĆ*, Biljana BOGDANOV, Darinka GVERO

Sažetak

Diseminovana intravaskularna koagulacija je uvek sekundarno oboljenje u čijoj patoanatomskoj i patofiziološkoj osnovi leže istovremeno dva procesa, s jedne strane hiperkoagulabilno stanje koje za posledicu ima taloženje tromba u mikrocirkulaciji, što dovodi do ishemije i nekroze tkiva odgovarajućih organa o čijoj se mikrocirkulaciji radi, a s druge strane, pojačane aktivnosti fibrinolitičkih procesa koji za posledicu imaju manje, ili više, obilna krvarenja. Bez obzira na sve terapijske pokušaje nema izlečenja od DIK-a ukoliko se ne odstrani osnovno oboljenje u okviru koga je i nastao; nije redak ni u našoj patologiji, ponekad može biti praćen oskudnom simptomatologijom, te svako krvarenje, bilo kakve lokalizacije, mora biti povod da se misli i na DIK. Poremećaj je ilustrovan prikazom slučaja DIK-a u toku karcinoma cekuma i plućne tromboembolije sa ekskaviranim infarktima pluća.

Ključne reci: diseminovana intravaskularna koagulacija.

Summary

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is always a secondary disease with two isochronal processes in its pathoanatomical and pathophysiological basis. On the one hand this is a state of hypercoagulability which causes the thrombus precipitation in the microcirculation and leads to ischemia and necrosis of the tissue in the corresponding organ. On the other hand, the increased activity of fibrinolytic processes causes scanty or abundant bleeding. Regardless of the therapy applied, it is not possible to cure DIC, unless the main disease within which it occurred is detached. DIC is not rare in our pathology. It is sometimes accompanied by insufficient symptomatology, but should be considered in all cases of bleeding regardless of its localization. The disorder is illustrated with a case report with DIC in the course of a coecal cancer and pulmonary thromboembolism with excavated infarcts of the lung.

Key words: Disseminated intravascular coagulation.

* Dr med. Miroslava Trifković, pneumoftiziolog. Institut za plućne bolesti i tbc Sremska Kamenica

Sinonimi za diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (DIK) su sindrom defibrinacije, potrošna koagulopatija i intravaskularna koagulacija sa sekundarnom fibrinolizom.

DIK je dinamičan patološki proces, uvek sekundaran u masi oboljenja na čiju kliničku

sliku, tok i prognozu ima znatnog uticaja. Odlikuje se poremećajem hemostaze u vidu utroška faktora koagulacije, taloženjem fibrina u mikrocirkulaciji i aktivisanjem fibrinolitičkog procesa. Prava učestalost ove pojave se ne zna, ali spada u najčešće hemoragijske sindrome (1).

Tabela 1

Etiologija diseminovane intravaskularne koagulacije

1. Infekcije bakterijama i njihovi endotoksini (sepsa Gram— i Gram + bakt.)
2. Infekcije virusima (herpes virusi, virus influence...)
3. Infekcije protozoama (malaria)
4. Infekcije gljivama (Aspergillus, Histoplazma)
5. Maligne bolesti organa
a) karcinom i metastaze (bronh, dojka, prostata, pankreas...)
b) promijelocitna i druge leukemije
6. Bolesti krvi (akutna intravaskularna hemoliza, paroksizmalna noćna hemoglobinurija...)
7. Bolesti krvnih sudova (aneurizme, valvularne mane, vaskulitisi u sklopu raznih kolagenoza, masivne venske tromboze, hipoksemija, smanjen protok krvi)
8. Bolesti jetre (ciroza, akutna nekroza jetre)
9. Komplikacije u trudnoći i porođaju (sep. abortus, ablacija placente, retencija mrtvog ploda, embolija amnionskom tečnošću, mola hydatidosa, hemolizno-uremijski sindrom...)
10. Komplikacije u hirurgiji (tokom vantelesnog krvotoka, hirurške intervencije na organima, nar. na prostati)
11. Dečije bolesti (u svim slučajevima kao i kod odraslih, intra uterine infekcije ploda)
12. Masivna oštećenja tkiva (povrede, opekotine, toplotni udar...)
13. Razna patološka stanja (acidoza, distres sindrom, amiloidoza, pankreatitis...)

Tabela 2

Patogeneza DIK-a

Intravaskularna aktivacija zgrušavanja		
Potrošnja faktora zgrušavanja	Odlaganje fibrina u mikrocirkulaciji	
Sekundarna fibrinoliza		
Krvarenje	Oštećenje ćelija i organa zbog ishemije	Microangio- patična hemolitična anemija

U osnovi DIK-a, u suštini, nalaze se dva mehanizma:

a) pojava hiperkoagulabilnog stanja, naslag prodorom velikih količina tkivnog tromboplastina (raspadanjem tkiva i organa), ili oštećenjem endotela krvnih sudova (acidoza, vaskuliti, povrede, endotoksini), pri čemu dolazi do agregacije trombocita i aktiviranjem XII, odnosno X faktora koagulacije, do spoljašnjeg, odnosno unutrašnjeg puta zgrušavanja krvi. Tom prilikom troše se veće količine II, V, VIII faktora, ponekad i IX, X i XI, kao i veće količine trombocita. Kao posledica stvaranja tromba u mikrocirkulaciji nastaje ishemija i nekroza organa o čijoj je mikrocirkulaciji reč.

Faktori koji imaju pojačano dejstvo na ovaj proces su blokada retikuloendotelijalnog sistema (RES-a), usporena cirkulacija, stimulisanje adrenergičnog sistema, snižene vrednosti antitrombina III, tj. inhibitora koagulacije, povećana količina masti u krvi, oboljenja jetre.

b) Drugi važan mehanizam je pojačana fibrinoliza kao posledica aktivacije plazminogene na u plazmin (zmijski otrovi sadrže veliku količinu aktivatora plazminogene, takođe i tkiva kao što su prostata, posteljica, pluća). Veća količina ovih materija se dobija i oštećenjem kapilara, tj. njegovog endotela. Pri pretvaranju fibrinogene u fibrin, raspadni produkti fibrinogene inhibiraju koagulaciju, delujući kao anti-trombini, sprečavaju polimerizaciju fibrina, ugrađuju se u koagulum koji nije čvrst. Jedan deo fibrinskih monomera vezuje se za fibrinogen, fibrinske degradacione produkte (FDP) i neke globuline plazme; ti kompleksi su u rastvorljivom stanju i talože se u nerastvorljiv fibrin zahvaljujući parakoagulantnim supstancama (Protamin sulfat, Etanol) koji ujedno služe i u dijagnostičke svrhe.

Nataloženi fibrin u mikrocirkulaciji dovodi do oštećenja eritrocita (izgled šljema) što dovodi do pojave intravaskularne hemolize (1, 3, 4, 5, 6).

Klinička slika

Kliničke manifestacije diseminovane intravaskularne koagulacije nastaju kao rezultat utroška pojedinih faktora koagulacije i ubrzane fibrinolize, što dovodi do najrazličitijih vidova krvarenja kako po trajanju i količini, tj. obilnosti, tako i po svojoj lokalizaciji. Istovremeno, kao posledica formiranja tromba u mikrocirkulaciji, nastaje ishemija i nekroza odgovarajućih organa. Često je ispoljena slika šoka koja je obično nesrazmerna sa veličinom krvarenja, a akutna bubrežna insuficijencija, kao posledica tubularne nekroze, gotovo je redovna pojava.

Razlikujemo akutni i hronični oblik ovog oboljenja:

1) akutni oblik: predomiraju izražena krvarenja svih oblika, a naročito su karakteristična ona na mestu operativnih rana, kao i prilikom iniciranja parenteralne terapije. U sklopu ovog oblika, najčešća je bubrežna insuficijencija, razni psihički, neurološki poremećaji, srčana slabost, respiratorni distres, nekroza kože, kao i hemolitička anemija. Oboljenje je uglavnom vezano za dečiji uzrast i javlja se u vidu purture fulminans i hemolizno-uremijskog sindroma.

2) hronični oblik: blagi, do umereno teških oblika krvarenja koji se odražavaju nedeljama i mesecima. Istovremeno su izraženi i znaci hiperkoagulabilnog stanja.

U formiranju kliničkih simptoma i znakova dominantnu ulogu igra osnovno oboljenje u sklopu kojeg je i nastao DIK (2, 3, 4).

Najvažnije je lečiti osnovno oboljenje, odstraniti malignitet, otkloniti acidozu, infekciju, hipovolemiju. U smislu supstitucije ordinirati odgovarajuće doze krioprecipitata, sveže zamrznute plazme infuzije humanog fibrinogena, odnosno koncentrovanih trombocita. Dekstran i drugi sintetski zamenici za plazmu ordiniraju se kod hipovolemije i kod pacijenata kod kojih nije moguće odmah dati transfuziju, ili odgovarajuće derivate.

Naročito u slučaju maligniteta, sepse i ginekoloških oboljenja obavezna je primena infuzije venskog heparina, i to u manjim dozama. Oralni antikoagulansi ovde ne igraju nikakvu ulogu. U slučaju jako smanjenih doza antitrombina III u plazmi nadoknađuje se u odgovarajućim količinama, a PAMBA se ordinira samo izuzetno, u slučaju veoma obilnih krvarenja (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Tabela 3

Laboratorijska procena DIK-a

Testovi	Akutni	Hronični
1. Protrombinsko vreme	produženo	normalno, ili produženo
2. Parcijalno tromboplastinsko vreme	produženo	normalno, ili produženo
3. Trombinsko vreme	produženo	normalno, ili produženo
4. Razgradni produkti fibrina	povišeni	obično povišeni
5. Protamin sulfat test	pozitivan	obično pozitivan
(>). Antitrombin III	snižen	obično snižen
7. Broj trombocita	snižen	obično normalan
8. Šizocitoza	prisutna	prisutna u 90%
9. Fibrinopeptid A	povišen	obično povišen
10. Plazminogen	nizak	obično smanjen
11. Plazmin	prisutan	obično prisutan

Ne postoji nijedan laboratorijski test isključivo patognomoničan za DIK; samo mali broj testova se može analizirati, a da se ne uzme u obzir bolesnikovo osnovno oboljenje, kao i stanje funkcije obolelih organa. U slučaju sumnje na diseminovanu intravaskularnu koagulaciju, kao i u toku praćenja efekta terapije, i po nekoliko puta na dan, prate se vrednosti trombocita, protrombinskog vremena, tt, ptt, vrednosti fibrinogena u plazmi, FDP, Protamin sulfat test, Etanolski test. Takođe se kontrolišu i količine antitrombina III, a u slučaju pojave hemolize, pojava šizocita u perifernoj krvi.

Dijagnoza: postavlja se na osnovu kliničke slike i laboratorijskih parametara.

Diferencijalna dijagnoza: teška oboljenja jetre zbog smanjenja antiplazmina, primarna fibrinoliza kod koje je broj trombocita očuvan.

Terapija: a) osnovne bolesti; b) supstituciona; c) prevencija tromboza.

Prikaz slučaja

D. I. stara 63. god iz okoline Osijeka. Tegobe u vidu malaksalosti, povremenih epizoda febrilnosti, otežanog disanja i nadražajnog kašlja u trajanju od nekoliko dana, dovele su najpre do hospitalizacije u Osiječkoj bolnici, gde je zbog obostranih difuznih promena u plućima i bronhoskopirana, svi materijali uzeti pri bronhoskopiji su bili uredni, kao i sam pregled optikom, a citologijom sputuma dobijena je PAS pozitivnost, te je pod sumnjom na alveolitis upućena u Institut.

Pri prijemu i dalje izrazito malaksala, navodi podatak da je za poslednja tri meseca izgubila oko 25 kilograma od telesne mase. U plućima obostrane trakasto-nodozne promene, SE ubrzana, u KKS izražena anemija, od osnovnih laboratorijskih metoda povišene vrednosti LDH i LDH izoenzim. Parametri disajne funkcije ukazuju na restriktivni poremećaj

ventilacije i blagu bipoksemiju u gasnoj razmeni. Nekoliko dana po prijemu javlja se bol u grudima, kašalj ovog puta postaje produktivan, hemoptizije verifikovane, a po koži evidentne ekhimoze i hematomi. U koagulacionom statusu snižen broj trombocita, produženo protrombinsko vreme, protrombinsko vreme, trombinsko vreme (tt) i parcijalno tromboplastinsko vreme (ptt), fibrinogen skoro nemerljivih vrednosti, povišeni degradacioni produkti fibrinogena. Na kontrolnoj radiografiji u plućima levo infiltracija sa raspadnim šupljinama, a perfuzionom scintigrafijom potvrđene su promene u smislu plućne tromboembolije sa infarkt-kavernama. U međuvremenu evidentirana i hepatomegalija sa okolnim ascitom, a u jedan mah i obilne melene. Zbog opšteg veoma teškog stanja bolesnice i prisustva simptoma DIK-a nikakva agresivnija dijagnostika osnovne bolesti nije dolazila u obzir.

Sve vreme lečena infuzijama humanog fibrinogena, povremeno infuzijama koncentrovanih trombocita, kortiko-preparatima, i-v infuzijama heparina u dozama od 20.000 j. dnevno uz simptomatike. Patološke vrednosti laboratorijskih parametara, sem manjih kolebanja, uglavnom su se održavale i pored primene navedene terapije. Dvadesetog dana od prijema nastupa smrtni ishod.

Obdukcijom mucinozni adenocarcinom ceka kuma koji je sem regionalnih metastaza u limfne žlezde, metastazirao u peritoneum, jetru, visceralnu i parijentalnu pleuru sa karcinomatoznom limfangiozom pluća, raspadnutim infarkt-kavernama, a neposredni uzrok smrti bio je DIK.

Zaključak

Diseminovana intravaskularna koagulacija je uvek sekundarno oboljenje u čijoj patoanatomskoj i patofiziološkoj osnovi leže istovremeno dva procesa, s jedne strane hiperkoagulabilno stanje koje za posledicu ima taloženje tromba u mikrocirkulaciji, što dovodi do ishemije i nekroze tkiva odgovarajućih organa o čijoj se mikrocirkulaciji radi, a s druge strane pojačane aktivnosti fibrinolitičkih procesa koji za posledicu imaju manje ili više obilna krvarenja. Bez obzira na sve terapijske pokušaje, nema izlječenja od DIK-a ukoliko se ne odstrani osnovno oboljenje u okviru koga je i nastao; nije redak ni u našoj patologiji, ponekad može biti praćen oskudnom simptomatologijom, te svako krvarenje, bilo kakve lokalizacije, mora biti povod da se misli i na DIK.

LITERATURA

1. Jakšić B, Labar B, Grgičević D. i sarad. »Hematologija i transfuziologija«, Zagreb 1989, 718—722.
2. Stefanović S. »Hematologija«, Medicn. knjiga Beograd—Zagreb, 1981. 815—822.
3. Stefanović S, Baklaja R. »Hemostaza i njeni poremećaji«. Beograd, 1988, 67—74.
4. Perić B, Rezaković Đ. »Hemoreologija i diseminirana intravaskularna koagulacija«. Naučni skup o trombofiliji i antitrombocitnoj i antitrombolitičnoj terapiji. Sarajevo, 1988, 167—176.
5. Kostovska S, Dejanov D, Dimoski N. »Fibrinolitički sistem kod venskih tromboza«. V Jugoslovenski simpozijum o hemostazi i trombozi. Novi Sad, 1987, 23.
6. Koprčina M, Handl S, Raić B. »Sepsa i sindrom DIK-a«. Bilten sa VI kongresa hematologa i transfuziologa Jugoslavije. Zagreb, 1990. 330.

**CISTIČNA FIBROZA — SAVREMENI POGLEDI
PLUĆNE PROMENE — PATOGENEZA I TERAPIJA**

**CYSTIC FIBROSIS — CURRENT OPINIONS
PULMONARY DISEASE — PATHOGENESIS AND THERAPY**

Siniša DOVAT*

Sažetak

Iznose se savremeni stavovi u odnosu na patofiziologiju i lečenje plućnih promena kod cistične fibroze. Cistična fibroza je gensko oboljenje; uzrok je nedostatak gena koji je lokalizovan na dugom kraku hromozoma 7 u regionu q-31. Mehanizam delovanja se izučava. U nastanku promena značajnu ulogu ima protein, koji učestvuje u regulaciji aktivnosti hloridnih kanala u epitelnim ćelijama, određuje transport hlorida kroz apikalne membrane. Promene na plućima su progresivne, odvijaju se u više faza. Data je shema po Lewinston-u, te su označene: prolog, stratifikacija, kolonizacija, infekcija, inflamacija i destrukcija. U lečenju cistične fibroze primenjuju se: antibiotici, kortikosteroidi, oksigenoterapija. Pominju se i inhibitori neutrofila, imunoglobulini i PA (Pseudomonas aeruginosa) vakcina. Pri davanju antibiotika izdvojene su faze: profilaksa kod hroničnih oblika (intermitentna ili kontinuirana terapija) i tretman akutne puknionalne egzacerbacije. Ističe se značaj kombinovane upotrebe antibiotika, te načina aplikacija. S. aureus, H. influenzae i Pseudomonas aeruginosa su najčešći uzročnici infekcije. Daju se indikacije i kontraindikacije za transplantaciju pluća, koja se opisuje kao krajnja mera u lečenju obolelih.

Ključne reci: cistična fibroza-patofiziologija, cistična fibroza terapija, PA (pseudomonas aeruginosa) vakcina.

Summary

Cystic fibrosis is a genetic disease caused by the absence of a gene localized on the long arm of the chromosome 7 in the region q-31. The mechanism of action is being studied. An important role in the pathogenesis of changes is played by protein, which participates in the regulation of the activities of chloride channels in the epithelial cells and determines the transport of chloride through the apical membrane. Changes in the lung are progressive and they develop in several stages. According to Lewinston's scheme there are prologue, stratification, colonization, infection, inflammation and destruction. Antibiotics, corticosteroids, oxygen therapy and physical therapy are applied in the treatment of cystic fibrosis. Inhibitors of neutrophils, immunoglobulins and PA — (Pseudomonas aeruginosa) vaccine are also mentioned. Two stages in the administration of antibiotics are separated: prophylaxis in chronic forms (intermittent and continuous therapy) and treatment of acute pulmonary exacerbation. The author emphasizes the importance of the combination of antibiotics as well as way of application. S. aureus, H. influenzae and Pseudomonas aeruginosa are the most frequent causes of infection. Indications and contraindications for the lung transplantation are given, that being the extreme measure in the treatment.

Key words: Cystic Fibrosis — Pathogenesis, Cystic Fibrosis — Therapy, PA — (Pseudomonas aeruginosa) vaccine.

* Dr Siniša Dovat, lekar na specijalizaciji iz pedijatrije, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta

Čistična fibroza je nasledna — metabolička bolest. Nasleđuje se autozomno recesivno. Incidenca homozigota je 1 na 1600 u indoevropskoj rasi, dok je kod pripadnika drugih rasa bolest znatno reda. Smatra se da oko 5% indoevropske populacije nosi u sebi imitirani gen.

Gen čiji nedostatak dovodi do cistične fibroze izolovan je u potpunosti krajem 1989 god. Lokalizovan je na dugom kraku hromozoma 7 u regionu q-31. Veličine je oko 6500 bp (1). Produkt ovog gena je još nepoznat. Smatra se da je to protein koji ima važnu ulogu u regulaciji aktivnosti hlornih kanala u epitelnim ćelijama (2). Usled nedostatka ili izmenjenog sastava ovog proteina dolazi do oštećenja i smanjenja transporta hlorida kroz apikalne membrane epitelnih ćelija što predstavlja ključni mehanizam u patogenezi — nastanku cistične fibroze. Kliničkom slikom cistične fibroze (CF) dominiraju poremećaji funkcije pluća, pankreasa i znojnih žlezda. U ovom članku biće izneti patofiziologija plućne bolesti obolelih od CF i njihova terapija.

Patogeneza plućne bolesti u cističnoj fibrozi

Patološke promene na plućima tokom CF odvijaju se progresivno u više faza (po N. J. Lewinstronu).

I faza: Prolog — Pre rođenja pluća su ispunjena tečnošću. Tokom ove faze ona su strukturno i funkcionalno intaktna.

II faza: Stratifikacija — Ubrzo nakon rođenja (u toku prvih nekoliko nedelja) respiratorni epitel pluća tkiva biva prekriven »mukožnim prekrivačem«. Ovaj prekrivač je sastavljen od mukopolisaharidnih vlakana. Usled defekta CF gena dolazi do promene u hidrataciji i sastavu mukusa. Slabija hidratacija sol sloja mukusa otežava dejstvo cilija u prečišćavanju respiratornih puteva. Abnormalan sadržaj mukoznog gela otežava izbacivanje sluzi i stranog sadržaja. Kao posledica kod pacijenata se javljaju teškoće u čišćenju respiratornog trakta iskašljavanjem. Ovo stanje je često udruženo sa virusnim respiratornim infekcijama. Struktura pluća je u ovom stadijumu još uvek očuvana. Funkcionalni testovi su u potpunosti normalni (pokazuju normalne vrednosti).

III faza: Kolonizacija — Iz za sada još neutvrđenih razloga mukozni pokrivač biva koloniziran od strane bakterija. Kolonizacija nastaje delom zbog tankog tečnog (sol) sloja mukusa koji omogućava naseljavanje bakterija na

epitelne ćelije, a delom zbog izmenjenog biohemijskog sastava mukusa. Samo tri vrste mikroorganizma su sposobna da izvrše primarnu kolonizaciju respiratornog trakta obolelih od CF: *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Organizam odgovara na prisustvo bakterija stvaranjem limfocitnih infiltrata. Klinički se ovo manifestuje kao akutni bronhitis ili opstruktivna bolest pluća, praćena infekcijom. U ovoj fazi najčešći uzročnik infekcije je *Staphylococcus aureus*.

IV faza: Infekcija — U ovoj fazi organizam odgovara imunološki, stvarajući antitela. Dolazi do razaranja bakterija, oslobađa se bakterijski endotoksin koji prouzrokuje oštećenje respiratornog epitela. Klinička manifestacija je u vidu blage do umerene opstruktivne pulmonalne bolesti sa hroničnim kašljem uz obilnu produkciju sputuma i uz hronični bronhitis. Opstruktivna bolest u ovoj fazi povoljno reaguje na terapiju bronhodilatatorima.

V faza: Inflamacija — Povećana količina sputuma, kao i izmenjeni biohemijski sastav njegovog matriksa štiti bakterije od lokalne odbrane respiratornog trakta. Najčešći uzročnik akutnih respiratornih egzacerbacija u ovoj fazi su bakterije soja *Pseudomonas*: — *Pseudomonas aeruginosa* i posebno, u poslednje vreme, *Pseudomonas cepacia*. Bakterije tipa *Pseudomonas* imaju sposobnost da menjaju virulentnost. Osini toga, u ovoj fazi u serumu se nalaze blokirajući faktori, kao i visok titar imunoglobulina. Vremenom, javljaju se sve češće periodi akutnih respiratornih egzacerbacija i pacijent biva hospitalizovan pod stalnim intravenoznim antibiotskim tretmanom. Funkcija pluća je značajno smanjena, a pored jake opstruktivne izražena je i restriktivna komponenta funkcionog oštećenja.

VI faza: Destrukcija — U ovoj fazi patofiziološki dominira destruktivna plućna tkiva, a klinički prisutne su posledice te destruktivne. Nakon učestalih infekcija oslobađa se C-5 komponenta koja privlači neutrofile na mesto infekcije. Razaranjem neutrofila oslobađa se enzim elastaza. Elastaza deluje destruktivno na elastične strukture pluća što rezultuje stvaranjem bronhiektazija. Važnu ulogu u oštećenju plućnog tkiva imaju promene u lokalnom imunitetu, proteinaza — antiproteinaza disbalans kao i poremećena opsoninska aktivnost. Razvija se teška opstruktivna bolest sa oštećenjem alveola i kapilara i smanjenom alveokapilarnom mrežom. Klinička slika je slična sHoi teškog emfizema pluća. Oštećenja pluća su irever-

zibilna i progredijentna i jedini relativno uspešan način lečenja u ovoj fazi je transplantacija pluća. Razvoj i osobenosti svih stadijuma razvoja plućne bolesti u cističnoj fibrozi prikazani su na tabeli 1.

— intermitentno korišćenje oralnih antibiotika sa dejstvom na *S. aureus* i *H. influenzae* koji se primenjuju u lečenju svake sledeće respiratorne infekcije u težnji da se spreči kolonizacija *S. aureusom*;

Tabela 1

Stadijumi razvoja plućne bolesti u cističnoj fibrozi

Stadijum	Bakterija	Postojanje		Oštećenje tkiva
		Infekcija	Opstrukcija	
Prolog	0	0	0	0
Stratifikacija	0	0	0	0
Kolonizacija	+	?	+/-	+/-
Infekcija	+++	+++	++	++
Inflamacija	++++	++++	++++	++++
Destrukcija	++++	++++	++++	++++

Lečenje plućne bolesti u cistične fibroze (CF)

Lečenje plućne bolesti u CF je kompleksno i obuhvata:

— antibiotike — koji se u zavisnosti od faze razvoja bolesti i kliničke slike aplikuju:

- per os
- intravenski ili
- inhalacijom (u vidu aerosola)
- kortikosteroide
- oksigenoterapiju
- fizioterapiju
- koriste se inhibitori dejstva neutrofila:

Ibuprofen i Azathioprin

- IV imunoglobulini
- PA vakoine (*Pseudomonas aeruginosa*)
- transplantacija: — srce-pluća
- oba plućna krila

Antibiotici u lečenju CF. — U dece gde je dijagnostikovana cistična fibroza, u slučaju nepostojanja plućne infekcije, antibiotici se ne primenjuju kao profilaksa. Prva plućna infekcija, kada se obično i postavlja dijagnoza, leci se na osnovu antibiograma. Nakon sanirane prve infekcije moguća su dva načina antibiotiske profilakse:

— kontinuirana supresivna antibiotska terapija gde se isti antibiotici koriste kontinuirano u cilju antimikrobne zaštite od infekcija *S. aureusom* i *H. Influenze* i akutnih pulmonalnih egzacerbacija (3).

Oralni antibiotici su usmereni na dva od tri najčešća uzročnika plućnih egzacerbacija kod obolelih od CF — *S. aureus* i *H. influenzae*. Ne postoji oralni antibiotik sa dejstvom na *Pseudomonas*. Lekovi koji se koriste u supresivnoj terapiji kao i njihove doze prikazani su na tabeli 2.

Tretman akutnih pulmonalnih egzacerbacija

— Akutne plućne egzacerbacije obolelih od CF treba lečiti u bolničkim uslovima sprovodeći agresivnu i. v. terapiju antibioticima sa dejstvom na *Pseudomonas* — koji je najčešći uzročnik akutnih pneumonija u ovih pacijenata. Danas su za tu svrhu na raspolaganju moćni lekovi kao što su aminoglikozidi, cefalosporini, polimiksini, karboksipenicilini, ureidopenicilini i drugi (4). Najčešće su korišćeni Ticarcillin i Tobramycin. U slučaju rezistentnosti na ove lekove treba primeniti cefalosporine treće generacije u zavisnosti od antibiograma. Terapija se sprovodi 14 dana, ili do ponovnog povratka plućne funkcije na nivo pre egzacerbacije. Do-

Tabela 2

Hronična supresivna antibiotska terapija (terapija primamo usmerena na agense: *S. aureus* i *H. influenzae*)

trimethoprim 10—20 mg/kg/ dan i	
sulfamethoxazole 50—100 mg/kg/dan	— oralno-podeljeno u 2—3 doze
cephalexin 25—50 mg/kg/dan	— oralno-podeljeno u 3—4 doze
ili	
dicloxacillin 25—50 mg/kg/dan	— oralno-podeljeno u 3—4 doze

ze lekova su više od uobičajenih zbog prome-
njene farmakoMnetike kod pacijenata obolelih
od CF (tabela 3).

Oksigenoterapija u lečenju CF — U studiji
Zinmana kod pacijenata obokiih od CF sa
znacima blage do umerene hipoksemije (PaOs

Tabela 3

Akutna plućna egzacerbacija — tretman
(*Pseudomonas aeruginosa*; *S. aureus* i *Enterobacteriaceae*)

tobramycin	240 mg/m ² /dan intravenozno-podeljeno u 4 doze
sa mezlocillin	500 mg/kg/dan intravenozno-podeljeno u 6 doza
ili azlocillin	450 mg/kg/dan intravenozno-podeljeno u 6 doza
ili ticarcillin	500 mg/kg/dan intravenozno-podeljeno u 6 doza
ili ceftazidime	150 mg/kg/dan intravenozno-podeljeno u 3 doze
ili cefoperazone	150 mg/kg/dan intravenozno-podeljeno u 3 doze
ili trimentin	500 mg/kg/čas intravenozno-podeljeno u 6 doza (kod izolovanih <i>S. aureus</i> i <i>P. aeruginosa</i>)
oxacillin	250 mg/kg/dan intravenozno-podeljeno u 6 doza

shema po Donati-u i sar.

U poslednje vreme u zemljama sa visoko
razvijenom zdravstvenom službom (SAD) prak-
tikuje se i. v. primena antibiotika u kućnim
uslovima u fazi akutne egzacerbaoije, naravno
pod strogom kontrolom lekara (5). Prvi rezul-
tati pokazali su da je ovakva terapija u kuć-
nim uslovima jevtinija, manje stresna za paci-
jente, a jednako efikasna kao i bolnička. Na
žalost, uprkos dobro sprovedenoj terapiji i ve-
likom izboru lekova u poslednje vreme učesta-
la je rezistentnost mikroorganizma na antibio-
tike (pogotovo soja *Pseudomonas*) što pred-
stavlja problem za uspešno lečenje CF. Noviji
pokušaji za povećanje efikasnosti lekova sa
deјstvom na *pseudomonas* učinjeni su aplikaci-
jom antibiotika u vidu aerosola. Pri aplikaciji
leka na ovaj način bolje je ikao rastvarač koris-
titi fiziološki rastvor nego destilovanu vodu
zbog bolje apsorpcije rastvorenog leka (6, 7).
Ovakav način terapije je veoma efikasan, ali i
prilično skup. Standardni lek je tobramycin u
dozi od 80 mg 3 puta dnevno. U toku je študija
gde se primenjuje 600 mg tobramycina 3 puta
dnevno. Rezultati studije se očekuju 1991. god.

KortikosteroidI u lečenju plućne bolesti
obolelih od CF — Dokazana je vrednost tera-
pije kortikosteroidima. Davanje prednizona sva-
kog drugog dana u dozi 2 mg/kg tokom 4 go-
dine imalo je za posledicu bolji rast deteta, po-
boljšanu plućnu funkciju, smanjen nivo IgG u
krvi i rede epizode pulmonarne egzacerbacije
u pacijenata obolelih od CF. Za sve vreme pri-
mene ove terapije nisu primećeni nikakvi ne-
željeni efekti (8).

60—65 mmHg) noćna primena oksigenoterapi-
je nije pokazala značajno poboljšanje PaCh u
krvi u odnosu na kontrolnu grupu (9). U pome-
nutoj studiji pacijenti su primali kiseonik to-
kom svake noći u proseku oko 7 časova. Prou-
čavanje efekta oksigenoterapije kod obolelih
od COPD — hronične opstraktivne bolesti plu-
ća — pokazala su da ovako kratak period uzi-
manja kiseonika nije dovoljan za poboljšanje
oksigenacije krvi u stadijumu umerene hipok-
semije. Stoga, smatra se da oksigenoterapiju
treba uvesti kada PaOr padne ispod 55 mmHg
(kao i kod pacijenata obolelih od COPD) i spro-
voditi je najmanje 18 sati dnevno. Sa higijen-
ske tačke gledišta najsigurnija tehnika aplika-
cije kiseonika je nazalnom kaniIom. Uvođenje
oksigenoterapije u to vreme značajno poboljša-
va opšte stanje organizma.

Inhibitori aktivnosti neutrofila u lečenju
CF — Povećan broj neutrofila, njihova aktiva-
cija, kao i oslobađanje proteinaza imaju važnu
ulogu u patogenezi plućne bolesti u CF. Konač-
ni efekat dejstva oslobođenih proteinaza je ire-
verzibilno oštećenje pluća. U cilju sprečavanja
ovog oštećenja u toku je studija gde se ispituje
lečenje lekovima koji inhibišu aktivnost neu-
trofila kao što su ibuprofen i azathinoprin. Re-
zultati ove studije očekuju se sledeće godine.

Terapija Imunoglobulinima — Pokušano je
davanje imunoglobulina intravenskim putem
kao dodatna terapija uz intravensku aplikaciju
antibiotika u toku akutne pulmonalne egzacer-

bacije. Ovaj način tečenja imao je za posledicu kratkotrajno poboljšanje pulmonalne funkcije obolelih, ali nakon 6 nedelja funkcija pluća je bila slična onoj u kontrolnoj grupi (10). Ispitivanja sa upotrebom većih doza imunoglobulina tokom dužeg vremenskog perioda su u toku.

PA vakcine u borbi protiv CF — Bakterije soja *Pseudomonas* su najveći uzročnik akutnih plućnih egzacerbacija. Osim toga, zbog njihove visoke rezistentnosti, kao i specifičnosti biološkog života, terapiju je veoma teško sprovesti, a eradicacija ovog mikroorganizma iz respiratornog trakta je praktično nemoguća. S toga se poslednjih godina ulažu veliki naponi za pronalaženje i kliničku primenu vakcine protiv *Pseudomonasa* u lečenju obolelih od CF. Do sada praktična primena vakcine protiv PA nije se pokazala uspešnom. Trenutno se istražuju vakcine koje za antigen imaju površinske delove PA:

- vakcina koja kao antigen koristi treplje *Pseudomonas-a* za sada nije pokazala zadovoljavajuće rezultate,

- polivalentna vakcina koju sačinjava polisaharidni deo *Mopolisaharida pseudomonas-a* kovalentno vezan za *pseudomonas* toxin A, pokazala se imunološki sigurnom za odrasle obolele od CF. Eksperimentima na životinjama dokazano je da antitela protiv lipopolisaharida sprečavaju nastanak infekcije kod vakcinisanih životinja. Planiraju se dalja ispitivanja na ovom polju.

- Mukopolisaharid^αalginat je takođe komponenta površine PA *pseudomonas aeruginosa* i ima važnu ulogu u adherenciji ovog mikroorganizma na epitelne ćelije respiratornog trakta u fazi kolonizacije. Vakcina protiv ovog antigena nalazi se u fazi ispitivanja.

Fizioterapija u lečenju — Dobro sproveden fizikalni tretman potpomaže izbacivanje sekreta iz respiratornog trakta čime se poboljšava disanje, te smanjuje učestalost respiratornih infekcija; sprovođenje fizioterapije je posebno značajno u fazi akutne egzacerbacije i kod pacijenata sa bronhiektazijom.

Transplantacija pluća u lečenju CF — U fazi destrukcije, kada je oštećenje plućnog tkiva ireverzibilno i masivno i kada je plućna funkcija veoma smanjena, kao jedino rešenje preostaje transplantacija pluća. Danas se izvode dve vrste transplantacija:

- a) oba plućna krila, i
- b) srce-pluća.

Prve tri uspešne transplantacije srce-pluća izvršene su u Stanford-u, Kalifornija. Od tada

preko 300 operacija ove vrste obavljeno je u SAD. Oboleli od cistične fibroze u početku, zbog povećanog rizika infekcije, nisu bili među primaocima. Godine 1983. u Pitsburg-u je izvršena prva transplantacija srce-pluća na pacijentu obolelom od CF. Do danas u Severnoj Americi je operisan 21 pacijent oboleo od CF. Period od 15 godine posle operacije preživelo ih je 9. U Engleskoj je izvršeno do sada 48 transplantacija s visokim procentom preživljavanja — 42 pacijenta. Najduže vreme preživljavanja u Engleskoj do sada je 3,5 god. Posttransplantacione komplikacije kod obolelih od CF u poređenju sa obolelim od neke druge bolesti se ne razlikuju. Dužina preživljavanja nakon operacije obe grupe obolelih je slična. Svaki transplantacioni centar poseduje sopstveni specifični spisak indikacija i kontraindikacija za ovu vrstu operacija. Za selekciju pacijenata najznačajnije su sledeće indikacije: globalna respiratorna insuficijencija (PaOr manji od 55 mmHg bez oksigenoterapije) uz postojanje teške opstruktivne bolesti pluća. Kliničko stanje pacijenata treba da je teško (Scwachman skor manji od 40) uz neophodnu kontinuiranu ili intermitentnu oksigenoterapiju; a težina mora biti iznad 5-og percentila (za standard CF pacijenata) i očekivano preživljavanje od 12—18 meseci.

Kontraindikacija: 1) pneumotoraks lečen hemijskom ili abrazionom pleurodezijom, 2) nelečene aktivne infekcije drugih organa osim pluća, 3) ireverzibilna malnutricija (težina ispod 5-og percentila za CF standard), 4) bolesti jetre ili bubrega, 5) teške psihičke krize sa podacima o nepridržavanju medicinskog režima, 6) pozitivan test na HIV antitela ili HBs antigen, 7) srčana mana sa hipohloremijskom metaboličkom alkalozom, 8) traheostoma i 9) multisistemska oboljenja. Danas se ne smatraju kontraindikacijama dobro kontrolisan dijabetes mellitus bez vaskularnih komplikacija i traheotomija bez pleurodezije. Terapija kortikosteroidima se mora zaustaviti ili smanjiti na niske vrednosti i nazalni polipi se moraju odstraniti pre operacije.

Iskustva u transplantaciji oba plućna krila kod obolelih od CF su znatno manja. Prvi rezultati ovih operacija izvedenih u Torontu (Kanada) ohrabruju.

Zaključak

— cistična fibroza je genska bolest, sa poznatim uzročnikom lokacijom gena (dugi krak hromozoma 7 u redu q-31), iako se mehanizam dejstva još uvek istražuje;

— plućno oboljenje (uz nutricionni poremećaj) je osnovni znak bolesti; promene na plućima su progresivne, prolaze kroz određene faze i vode destrukciji tkiva;

— *S. aureus*, *H. influenzae*, te *Pseudomonas aeruginosa* — pojavljuju se kao uzročnici infekcije, inflamacije i odgovorni su za određene patofiziološke promene na plućima;

— savremena saznanja o uzroku, patofiziologiji promena, te istraživanja iz oblasti terapije omogućuju efikasnije lečenje obolelih od CF;

— udružena antibiotska terapija, uz davanje kortikosteroida (u određenoj fazi bolesti), upotreba inhibitora neutrofila, PA (*Pseudomonas aeruginosa*) vakcine, oksigenoterapija, te fizikalni tretman — produžuju život bolesnika;

— transplantacija oba plućna krila ili srce pluća, uz korektnu analizu indikacija i kontraindikacija, koristi se kao krajnja mera u lečenju obolelih.

LITERATURA

1. Riordan RJ. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA, *Science*, 1989 245:1066—1073.

2. Frizzel RA, Rechkemmer G, Shoemaker RL. Altered regulation of airway epithelial cell

chloride channels in cystic fibrosis, *Science*, 1986, 233:558.

3. Loening-Baucke VA, Mischlen E, Myers MG. A placebo controlled trial of cephalixin therapy in the ambulatory management of patients with cystic fibrosis, *J. Pediatr.*, 1979, 95:630.

4. McLoughlin FJ. Clinical and bacteriological responses to three antibiotic regimens for acute exacerbations of cystic fibrosis: Ticarcillin-tobramycin, azoiofluvibromycin; azocillin-placebo, *J. Infect. Dis.* 1983, 147:559.

5. Donati MA, Guenette G, Auerbach H. Prospective controlled study of home therapy of cystic fibrosis pulmonary disease *J. Pediatr.*, 1987, 111:28.

6. Ogle JW, Vasil ML. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: Studies using DNA probes, *Ped. Pulmol. Suppl.* 1988, 2:70—72.

7. Grimwood KM, Rabin HR, Woods DE. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme expression by subinhibitory antibiotic concentrations, *Antimicrobial Ag. and Chemoth.*, 1989, 33: 41—47.

8. Auerbach H, Williams M, Kdrpatrick JA. et al. Alternateday prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis, *Lancet*, 1985, 2:686.

9. Zinman R, Corey M, Coates A. et al. Nocturnal oxygen therapy in the treatment of cystic fibrosis, *Am. Rev. Respir.* 1987, 135:A-287, 72.

10. McLusky I, McLaughlin FJ, Levison H. Cystic fibrosis Part. I. *Curr probl. pediatr.* 1985, 15:4—11.

NEKI ASPEKTI ANTIBIOTSKOG TRETMANA CISTIČNE FIBROZE

SOME ASPECTS OF ANTIBIOTIC TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

Branislav MARTINOV*, Srđa TRIFKOVIĆ

Sažetak

U ovom radu su izneti najčešći uzročnici infekcija respiratornog trakta kod bolesnika sa cističnom fibrozom (CF). Prema podacima iz literature, uglavnom su to: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Pseudomonas cepacia*. Antibiotički tretman je obrađen za svaku vrstu bakterije posebno. Prezentovano je osam slučajeva cistične fibroze koji su lečeni u Institutu za majku i dete u Novom Sadu.

Ključne reci: cistična fibroza, antibiotski tretman.

Summary

In this paper we have presented the most common microorganisms which cause respiratory infections in the patients with cystic fibrosis (CF). According to the literature these are: *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia*. Antibacterial treatment of each is discussed. Eight cases of cystic fibrosis treated in the Institute of Maternal and Childrens Health in Novi Sad, are presented also.

Key words: Cystic fibrosis, antibiotic treatment.

* Dr Branislav Martinov, lekar **Zavoda** za plućne bolesti i tbc »Dr Vaša Savić« Zrenjanin

Cistična fibroza (CF) je nasledna bolest dece, adolescenata, rede odraslih osoba, a manifestuje se poremećajem funkcije svih ili većine egzokrinih žlezda. Po proceni, incidenca CF iznosi između 1:500 do 1:3500 novorođene dece. Bolest se nasleđuje autosomno recesivno, pa se pretpostavlja da patološki gen nosi jedna od dvadeset osoba u celokupnoj populaciji. Klinička slika karakteriše se trijasom: hronična plućna bolest, insuficijencija egzokrinog pankreasa i abnormalno visok sadržaj natrijuma i hlora u znoju. Bolest se najčešće manifestuje a prvim nedeljama i mesecima života mada ni kasnije početak nije redak. Iako prvobitno opisana kao bolest pankreasa, respiratorni poremećaji u ovoj bolesti dominiraju u kliničkoj slici a zastupljeni su u oko 90% slučajeva.

Ponavljane i hronične plućne infekcije su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u pacijenata sa cističnom fibrozom. Iako se respiratornim virusima takođe mogu pripisati egzacerbacije plućnih bolesti, bakterije ostaju najvažniji mikroorganizam odgovoran za progresiju plućne patologije u CF. Najčešće izolova-

ne bakterije su: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Pseudomonas cepacia*. One uzrokuju hronične infekcije, koje je praktično nemoguće suzbiti antibiotskim lečenjem.

Intrahospitalne infekcije se smatraju rizikom, ali se mogu prevenirati poboljšanjem opštih higijenskih uslova. U toku hronične infekcije dešava se neuobičajena adaptacija *Pseudomonas aeruginose* sa produkcijom alginata i gubitkom lipopolisaharida, O-antigena i drugih površinskih antigena. Za sada još nema sigurnih odgovora kada početi antibiotsku terapiju, koje antibiotike koristiti i koje doze. Napori koji se čine ka rešavanju ovih problema komplikuju se velikim brojem parametara, kojima bi trebalo da se prate efekti terapije. U vezi s tim postavlja se pitanje:

- a) da li je pacijentu stvarno bolje kada se on subjektivno oseća bolje,
- b) kada mu se poboljša plućna funkcija, ili
- c) kada se sputum negativizira,
- d) da li treba pacijenta tretirati antibiotcima svaka tri meseca,

e) kontinuirano,

f) ili treba lečiti samo egzacerbacije?

Čak ni definicija egzacerbacije infekcije u pacijenata sa CF nije dovoljno jasno postavljena. Stoga, dalji rad usredsređen je na četiri bakterije koje igraju najprominentniju ulogu u infekciji pacijenata sa CF. Antibakterijsko lečenje obrađeno je za svaku vrstu bakterija posebno.

Po jednoj epidemiološkoj studiji iz Danske, u 55% pacijenata sa CF je nađeno da su nosioci *H. influenzae* u toku jedne godine. Ovaj podatak pokazuje, međutim, kako novu infekciju tako i reinfekciju, dok je hronična infekcija (preko 6 meseci) nađena u svega 1,4% slučajeva. Uopšte uzev, *H. influenzae* se ne uspeva dobiti više od nekoliko meseci.

Većina sojeva je nekapsulisana i biotip 1. Članovi uže porodice pacijenata sa CF su nosioci određenih biotipova, ali verovatno i održavaju, na taj način, unakrsnu infekciju. Većina sojeva *H. influenzae* proizvodi IgA-1 proteazu, ali njena uloga u patogenezi bolesti je nedovoljno razjašnjena. Za kapsularne polisaharide *H. influenzae* se misli da imaju antifagocitnu funkciju. Značaj haemophilusa *influenzae* u patologiji CF pacijenata je nesiguran, ali 14% akutnih egzacerbacija je udruženo sa ovom bakterijom. Sojevi koji proizvode beta-laktamazu nalaze se prilično često, i to u 5 do 15% pacijenata sa CF i mogu se pojaviti tokom terapije amoksicilinom i ampicilinom. Oko 75% pacijenata se oslobađa ove klice nakon antibakterijskog tretmana. Amoksicilin (od 25–50 mg/kg/24h), dat oralno lek je izbora kod većine autora. Na žalost, rezistencija prema amoksicilinu je u znatnom porastu poslednjih godina.

Kotrimoxazol u dozi od 30–60 mg/kg/24h i eritromicin 30–50 mg/kg/24h kao i tetraciklini i cefalosporini su dobre alternative, a ako je potrebno kombinuju se sa rifampicinom u dozi od 15 mg/kg/24h. Hloramfenikol se upotrebljava kod teških bolesnika. Knight upozorava na nisko doziranje amoksicilina. Po njegovom mišljenju, doziranje bi bilo po tri grama, dva puta dnevno tokom nekoliko nedelja. Ako je u isto vreme i stafilokok i *Haemophilus* izolovan iz sputuma, flukloksacilin 100 mg/kg/24h nalaziće se zajedno u terapiji. *Haemophilus* koji proizvode beta laktamazu se tretira amoksicilinom klavulanskom kiselinom.

Staphylococcus aureus je klasični patogen u CF. On se smatra odgovornim za većinu plućnog morbiditeta i mortaliteta. Najveći pomak u prognozi pacijenata sa CF je viđen nakon uvođenja penicilina u terapiju. U studiji o dan-skim pacijentima sa CF 19% akutnih egzacer-

bacija respiratornih simptoma je bilo udruženo sa ovom klicom. Oko 72% od ovih pacijenata je imalo *Staphylococcus aureus* u plućima tokom jednogodišnjih perioda, u većini slučajeva zbog infekcije i reinfekcije, a 10% slučajeva sa hroničnom kolonizacijom.

Prevalenca *Staphylococcus aureus* opada sa godinama starosti bolesnika, tako da je najveći deo iskustva zasnovan na maloj deci i novorođenčadi. Ova bakterija je ponekad pronađena kao traser za kolonizaciju ostalih bakterija. U terapeutskom pogledu, profilaktično uzimanje antibiotika protiv *Staphylococcus aureus* je u upotrebi u nekoliko centara za CF. Nijedan specifični fag tip *Staphylococcus aureus* nije udružen u CF, dok na drugoj strani tipizacijom kapsula se naznačuje uloga tipa 8.

Verovatno nijedan ljudski patogen ne stvara toliko mogućih faktora virulentnosti kao ovaj mikrob. *Staphylococcus aureus* proizvode brojne toksine, koji se mogu umešati u odbrambene mehanizme domaćina i tako učestvovati u inflamaciji. Prisustvo ove bakterije odgovorno je za visoku koncentraciju elektrolita u sputumu, promene strukture lipida, ili, pak efekt eliminacije IgG putem proteina A. Ostali faktori virulentnosti udruženi sa ovim patogenom su: endotoksini, epidermolitički toksin, peptidoglikan, protein A, leukocidin, toksin šok sindroma, koagulaze, lipaze, hemolizini i kapsularni polisaharidi. Čelijski zid većine sojeva *Staphylococcus aureus* se sastoji od teihoičnih kiselina (40% težine zida), peptidoglikana (50% težine zida) i proteina A koji je za stupljen u 5% od težine zida. Teihoične kiseline služe pri adheriranju, kao spona koja omogućuje da *Staphylococcus aureus* prijanja na receptorska mesta sluznice. Smatra se da je peptidoglikan ključni deo čelijskog zida za opsoniziranje stafilokoka i da, osim vezivanja IgG-a, može aktivirati i klasični i alternativni put komplementa. Protein A ravnomerno je raspoređen po spoljnoj površini čelijskog zida i ima posebnu sposobnost da se veže na Fc-fragment IgG-1, IgG-2, IgG-4 što stvara takozvane »pseudimunokomplekse«. Protein A može se vezati i na Fc-receptore na polimorfonuklearnim neutrofilima, ometajući opsonizaciju i fagocitiranje, ali je istovremeno i pravi antigen i reaguje sa Fab-fragmentom specifičnih antitela.

Smatra se da stafilokoki nemaju antifagocitnu kapsulu. U oko 30% pacijenata sa CF iz okoline Leeds-a (Engleska) je nađeno da imaju stafilokoknu infekciju koja ili nije tretirana ili je neadekvatno tretirana. Prema Friend-u, stafilokokne infekcije se mogu lečiti:

1. Profilaktički, uz kontinuirano administriranje antibioticima;

2. Antibioticima, čim se nađe stafilokok u sputumu, nezavisno od kliničkog stanja pacijenta;

3. Onda kada je jasna klinička egzacerbacija.

Schlesinger i saradnici su posle dvanaestomesečne kontinuirane profilakse našli svega nekoliko pozitivnih kultura *Staphylococcus aureus*, a uz to još i porast u telesnoj težini pacijenata, pad sedimentacije eritrocita i pad nivoa serumskih gama globulina.

Profilaksa se sastoji u kontinuiranom davanju kotrimoksazola, cefadroksila, dikloksacilina u ukupnom trajanju od 3 meseca tokom jedne godine. Drugi autori su našli poboljšanje plućne funkcije tokom kontinuirane terapije fluksoksacilinom i amoksicilinom. Nolan i saradnici su našli sličan efekat kada je cefaloridin davan u aerosolu zajedno sa kloksacilinom, u kontinuiranom tretmanu. Oko 23% pacijenata stalno nosi u sebi *Staphylococcus aureus* bilo da je pod terapijom cefaloridinom ili da je bez nje.

Drugi način lečenja je propisivanje antibiotika čim se *Staphylococcus aureus* nađe u sputumu, a i taj način se koristi u Danskoj. Lečenje se sastoji u administriranju oxacillin-a u dozi 50 mg/kg/24h ili dicloxacillin-a (25 mg/kg/24h) u kombinaciji sa fusidinskom kiselinom (50 mg/kg/24h) i probenecidom 10–15 mg/kg/24h tokom 14 dana. Ako stafilokok nije eradiciran u sputumu i posle 2–3 tretmana daje se isoxazolympenicillin u prolongiranoj terapiji.

Pacijenti pod antipseudomonas terapijom tretiraju se fusidinskom kiselinom jedino ako je udružen sa stafilokokom. Samo 9% pacijenata u jednoj velikoj danskoj studiji su hronični nosioci stafilokokus aureusa. Brojni precipitini protiv stafilokokus aureusa se nalaze u malom porastu tokom infekcije i nisu za nju signifikantni. Multipla rezistencija u toj studiji nije nađena.

Schlesinger i saradnici daju prednost trećem načinu lečenja, to jest tretmanu samo akutnih egzacerbacija nad kontinuiranom profilaksom, ali ipak u 36% pacijenata stafilokokus aureus i dalje perzistira. Shapera i saradnici su akutne egzacerbacije tretirali u periodu od 10–35 dana klindamicinom (20 mg/kg/24h). U 35% kliničko stanje se popravilo, a u 41% stafilokokus aureus je nestao iz sputuma. U tabeli 1 prikazana je osetljivost *Staphylococcus aureus* na pojedine antibiotike.

Pseudomonas aeruginosa je, u stvari, najvažniji patogeni mikroorganizam u pacijenata sa CF. Smatra se da je prevalenca *Pseudomonas aeruginosa* u ovih pacijenata između 70–80%. U Danskom CF-centru 57% pacijenata su nosio-

Tabela 1

Osetljivost *Staphylococcus aureus*-a na antibiotike

Citat po Duncan MG — Brompton Hospital, London	MIC.0 (mg/L)
Kloksacilin/flukloksacilin	0,25
Tetraciklini	0,12
Fusidinska kiselina	0,06
Eritromicin	0,12
Cefuroksim	1,0
Ciprofloksacin	0,09
Trimetoprim + sulfametoksazol	različit
Hloramfenicol	4,0
Klindamicin	0,1
Vankomicin	1,6
Gentamicin	0,06
Ceftazidim	4,0

Napomena: većina sojeva su sada rezistentni na Benzilpenicilin

ci ovih bakterija, dok CF-pacijenti koji se leče van centra nose u sebi 27% *Pseudomonas aeruginosa*. Iako se intermitentna kolonizacija pluća može videti mesecima i godinama kod nekih pacijenata, pojava hronične infekcije, a to znači više od 6 meseci, razvije se pre ili kasnije. 51% akutnih egzacerbacija sa respiratornim simptomima u CF-pacijenata je udružena sa infekcijom *Pseudomonas aeruginosa*. Ova bakterija je dobro poznat uzročnik intrahospitalnih infekcija i problem prenošenja infekcija među CF-pacijentima je dobro obrađen. Uzrok je najčešće u upotrebi raznih inhalacionih sredstava od kojih svako može biti kontaminirano.

Najčešće se *Pseudomonas aeruginosa* nalazi u sputumu, dok pacijenti sa CF mogu nositi ovu bakteriju i u ustima i salivi. Smatra se da pacijenti sa CF i nalazom *Pseudomonasa* nisu pretnja onim članovima porodica koje nemaju CF. Još nekoliko studija pokazuju da je taj rizik od unakrsne infekcije bio nizak ili zanemarljiv. Međutim, Kelly i saradnici su serotipizacijom i piocin-tipizacijom našli da deca pacijenata sa CF nose iste klice i smatraju da je razlog tome ili unakrsna infekcija ili kolonizacija iz prirodne okoline. Komparativni rezultati nađeni u pacijenata sa CF sa malim ili srednjim brojem međusobnih kontakata, vode ka zaključku da je prolongiran intimni kontakt neophodan za pojavu unakrsne infekcije. Ostali faktori, kao, na primer, prisustvo respiratornog sinčiči jalnog virusa, ponekad su okidač za *Pseudomonas aeruginosa* infekciju u pacijenata sa CF. U Danskom centru, za CF 0-grupisanje, fago-tipizacija i piocin-tipizacija su pokazale nekoliko različitih epidemioloških tipova

Pseudomonas aeruginosa koje su značajne za unakrsnu infekciju. Detaljna ispitivanja su pokazala da pacijenti sa CF kašljanjem mogu raspršiti *Pseudomonas aeruginosa* po vazduhu, kao i po rukama, i da ova bakterija može opstati u sasušenom sputumu i po nedelju dana. Klica istih epidemioloških tipova koje su nađene u pacijenata sa CF izolovane su takođe i po klinikama, ali nisu izolovane i u kontrolnoj grupi pacijenata bez CF.

Speert i Campbell u Kanadi su našli slične rezultate. Podudarno sa ovim iznetim Danska nacionalna studija je pokazala da je *Pseudomonas aeruginosa* najviše zastupljena u pacijenata koji se leče u centrima za CF, a da pacijenti koji se leče van centra dobijaju infekciju kasnije. Da bi se sprečilo epidemično širenje multipno rezistentnih slojeva, u Danskom CF-centru su uvedene higijenske mere uključujući i odvajanje tri grupe pacijenata sa CF:

- U prvoj grupi su pacijenti bez *Pseudomonas aeruginosa*.

- U drugoj grupi su pacijenti nosioci *Pseudomonas aeruginosa* sa normalnom antibiotskom osetljivošću.

- U trećoj grupi su pacijenti, nosioci multipno rezistentnih klica.

Pacijenti iz svake grupe bi dobili različite propusnice sa kojima bi mogli da se kreću po samo za njih određenim prostorijama, dok se laboratorijsko ispitivanje, a pre svega ispitivanje disajne funkcije, sprovodilo na aparatima posebno predviđenim za svaku pojedinačnu grupu. Naravno, pojačane su i mere dezinfekcije. Ovakav stav pokazao se efikasnim i una krsna infekcija je zaustavljena. *Pseudomonas aeruginosa* proizvodi brojne toksine i faktore virulencije kao što su egzotoksin A, egzotoksin S, alkalnu proteazu, elastazu, fosfolipazu C, lipaze, leukocidin, lipopolisaharide, alginat, pigmente i još mnoge druge supstance i svi oni mogu doprineti početnoj patogenezi infekcije pluća u pacijenata sa CF. Proteolitički enzimi, alkame proteaze i elastaze su naročito interesantni zbog toga što mogu učestvovati u obaranju odbrambenih mehanizama domaćina, razaranjem receptora neutrofilnih leukocita, razaranjem urođenih ćelija ubica, kao i T pomoćničkih ćelija, inhibiciju funkcija neutrofilnih leukocita kao što su hemotaksa, fagocitoza i metaboličko razlaganje. Ove osobine *Pseudomonas aeruginosa* su u korelaciji sa posmatranjem imunog odgovora protiv antigena ove bakterije, a on je odložen mesecima posle inicijalne kolonizacije pacijenata sa CF. Kasnije, u toku infekcije, proizvode se antitela protiv većine ovih patoloških faktora. Loša prognoza bolesti je u korelaciji sa jasnim stvaranjem an-

titela i imunih kompleksa. Interesantno je mišljenje da je preteran imuni odgovor, koji bi se ogledao u aktivaciji neutrofilnih leukocita sa oslobađanjem proteinaza i stvaranjem imunih kompleksa, delimično odgovoran za destruktiju pluća u CF. S tim u vezi, uočen je povoljan efekt kortikosteroida i metotrexata na poboljšanje plućne funkcije. Proteaze koje stvara *Pseudomonas aeruginosa* mogu se dokazati u imunim kompleksima tek u kasnim fazama bolesti. Najkarakterističniji izgled infekcije *Pseudomonas aeruginosa* je produkcija mukoidnog alginata, kao i formiranje mikrokolonija u plućima bolesnika.

Mnogi pacijenti su nosioci kako mukoidnih tako i nemukoidnih sojeva koji kasnije mogu proizvoditi alginat. U većine pacijenata sa CF nemukoidne forme iniciraju infekciju, a prelaz na infekciju sa mukoidnom varijantom je u korelaciji sa jasnim stvaranjem antitela. Ove klice su neobične i po drugim aspektima:

- često su serum senzitivne,
- često aglutiniraju,
- češće gube polisaharidne delove zida,
- nepokretna je sa izrazitom mogućnošću regulacije metabolizma gvožđa na svojoj spolnoj proteinskoj membrani i na taj način verovatno odražava neku vrstu adaptacije na uslove u plućima.

Ova začuđujuća adaptabilnost *Pseudomonas aeruginosa* je našla odraza i na visoku frekvenciju rezistencije na antibiotike, tokom istorijskog razvoja hemoterapije. Sadašnji trenutak opterećen je i multiplom rezistencijom *Pseudomonas aeruginosa*, a to je i dalje najznačajniji problem.

Važno pitanje koje se javlja u kontekstu ovog rada je: da li je *Pseudomonas aeruginosa* koja se izoluje kod pacijenata sa CF različita po svojoj osetljivosti prema antibiotcima, od onih izolovanih od drugih pacijenata koji ne boluju od mukoviscidoze. Gordts i saradnici su uporedili osetljivost 43 soja *Pseudomonas aeruginosa* od pacijenata sa CF u akutnoj plućnoj egzacerbaciji sa 55 izolovanih od bolesnika koji ne boluju od CF, a koji su sa hroničnom infekcijom ili kolonizacijom. Našli su podudarne MIC distribucije u obe populacije za karboksipeniciline, treću generaciju cefalosporina, ureidopeniciline i aztreonom. Govan je našao da je MIC za karbenicilin i tobramicin lako uvećan za mukoidne varijante u poređenju sa nemukoidnim varijantama. Thomassen i saradnici su objavili da je mukoidni varijetet češće osetljiv na karbenicilin i aminoglikozide od nemukoidnih formi *Pseudomonas aeruginosa*. U svakom slučaju nameće se zaključak da, iako postoje razlike, one su male. Tražeći odgo-

vor na pitanje: da li je antipseudomonas terapija gotovo neminovnost u akutnim respiratornim egzacerbacijama u dece sa CF, Beaudry i saradnici su 1980. god. objavili mnogo citiranu studiju u kojoj su poredili efekat karbenicilina plus gentamicina u odnosu na oksacilin. Nisu našli razlike u njihovim efektima na kliničke parametre, plućnu funkciju, radiografskim nalazima kao i nalaza *Pseudomonas aeruginosa* u sputumu. Hyatt i saradnici su poredili sisomicin i karbenicilin plus oksacilin u odnosu na oksacilin kao monoterapiju, a u jednoj drugoj studiji Vitsen i saradnici su poredili tobramicin sa placebo. Gotovo identičan je zaključak oba rada da postoji znatan učinak ovih lekova, koji se ogleda u poboljšanju opšteg stanja, poboljšanju plućne funkcije, kao i procentu negativnih nalaza *Pseudomonasa* u sputumu. Na nesreću, placebo grupa u studiji koju je provodio Vitsen isključila je teško bolesne pacijente uprkos randomizacije, i na taj način učinio je manje vrednom. Delom i zbog toga valjana antipseudomonas terapija do sada nije postavljena. Interesantno je mišljenje Beaudry-a i saradnika koji tvrde da pacijenti sa CF imaju veću korist od kiseonika, bronhodilatatora, mukolitika i fizikalne terapije.

Što se tiče antibiotskog tretmana, uobičajena je kombinacija penicilina i aminoglikozida, ali zbog porasta rezistencije na peniciline proučavaju se nove grupe antibiotika. Prema podacima za period od 1983. god. do 1988. god., rezistencija na karbenicilin je varirala između 0–68%, rezistencija na azlocilin 0–27%, rezistencija na tikarcilin 0–62%, rezistencija na cefalosporine je niža nego kod penicilina i iznosi za ceftazidim od 0–6% i cefsulodin od 0–15,2%. Nema očiglednog porasta u prevalenci rezistencije na lekove poslednjih nekoliko godina, verovatno zbog čestih promena u tretmanu.

Procent rezistentnih klica *Pseudomonas aeruginosa* nakon završene terapije široko varira bilo da je sprovedena monoterapija ili pak kombinacija antibiotika. Zajednička karakteristiku brojnih publikovanih radova o ovom problemu je da je pojava rezistencije nakon antibiotskog tretmana gotovo neminovnost. »Follow up« studije u periodu 2 nedelje do 3 meseca nakon prekida tretmana ukazuju da se procent održava na gotovo identičnom nivou. Antibiotici ili njihova kombinacija različito deluju na kliničku sliku negativizacije sputuma, leukocita ili radiografski nalaz:

— kombinacija penicilina ili aminoglikozida ili ceftazidima je uspešnija nego penicilin ili tobramicin pojedinačno što se tiče radiografskog nalaza.

— kombinacija tobramicina i ceftazidima u većem procentu poboljšavaju disajnu funkciju nego monoterapije ili ostale kombinacije lekova,

— normalizovanje sedimentacije je više izraženo kada je u terapiji ceftazidin ili kombinacija tobramicina i tikarcilina,

— kombinacija tobramicina i karbenicilina rezultuje najvećim procentom eliminacije *Pseudomonasa* iz sputuma.

Interesantna je činjenica da nema korelacije između kliničkog poboljšanja sa jedne strane i eradikacije pseudomonasa s druge. Uopšte uzevši, u upotrebi su kombinacije penicilina i aminoglikozida, zatim azlocilin u dozi od 300 do 600 mg/kg/24h, sa gentamicinom 5–9 mg/kg/24h ili sizomicin 280 mg/m²/24h, zatim karbenicilin 450–800 mg/kg/24h ili tikarcilin 300–600 mg/kg/24h. Postoji mišljenje da određivanje nivoa tobramicina u serumu i podešavanje terapije prema tim nalazima imaju značajan efekat na plućnu funkciju.

Efikasnost različitih penicilina izgleda da je slična, ali pojedini autori ističu bolji učinak karbenicilina na *Pseudomonasa* nego azlocilina. Posle piperacilina javljaju se simptomi slični serumskoj bolesti u 24–72% pacijenata. Upoređujući gentamicin sa tobramicinom i tobramicin sa netilmicinom nisu nađene razlike u efektu na plućnu funkciju, kliničko stanje ili eradikaciju *Pseudomonasa* u sputumu. Od 1983. god. ceftazidim u dozi od 40–240 mg/kg/24h i cefsulodin u dozi od 100–200 mg/kg/24h je sve više u upotrebi, a ponekad kombinovan sa tobramicinom. Efekat oba antibiotika je sličan. Poredeći kombinaciju penicilina i aminoglikozida sa ceftazidinom, uočeno je da ceftazidim može dovesti do većeg poboljšanja plućne funkcije i kliničkog stanja. Nađena je takođe i manja pojava rezistencije na lekove. 1985. god. u terapiju je uveden i ciprofloksacin u dozama od 1000–1500 mg dnevno u toku 10 dana. U 0–22% tretiranih *Pseudomonasa* je nestao iz sputuma. Poređenje ciprofloksacina sa azlocilinom (15 g/24h) i gentamicina (0,24 g/24h) pokazalo je da ciprofloksacin rezultuje boljim poboljšanjem disajne funkcije. Ovaj efekat je bio prisutan i posle 6 nedelja od prekida tretmana ciprofloksacinom za razliku od azlocilina i gentamicina. Rezistentni *Pseudomonasi* su nađeni u 10% pacijenata tretiranih ciprofloksacinom, a u 15% posle azlocilina plus gentamicin.

Što se tiče indikacija za antibiotski tretman, većina istraživača daje antibiotike protiv *Pseudomonasa* onda kada postoji egzacerbacija infekcije. Međutim, danska grupa istraživača se *zalaže* za tromesečni tretman (ponovljen svaki 3. mesec) pacijenata koji su nosioci *Pseudomonasa*.

monasa, ili one koji imaju precipitine protiv *Pseudomonasa* koji perzistiraju 14 dana ili više. Našli su poboljšanje petogodišnjeg preživljavanja sa 54% u 1975-toj godini kada su tretirane samo egzacerbacije, na 82% u 1980-toj god. posle ponovljenog tromesečnog tretmana tokom 5 uzastopnih godina. Zbog pojave brojnih rezistentnih sojeva, kao i zbog neželjenih reakcija u slučaju kada se antibiotici daju veoma često, potrebno je dogovoriti se o postavljanju principa za ovaj vid lečenja.

Aminoglikozidi osim toga što se daju parenteralno, mogu se dati i u obliku aerosola. Uopšteno uzevši, postoje nekoliko indikacija za aerosol:

1. u toku egzacerbacija infekcija u dece starije od jedne godine,
2. da se pojača efikasnost antibiotika posle njegove intravenske primene,
3. da se spreče učestale hospitalizacije koje bi trajale od nedelju dana do mesec dana,
4. da se odloži pogoršanje plućne funkcije,
5. da se spreči kolonizacija pluća sa *Pseudomonas aeruginosa*.

Posle višemesečnog tretmana ceftazidinom i karbenicilinom putem aerosola, Margaret Hodson sa saradnicima je pokazala da se plućna funkcija poboljšala i da je postojalo smanjenje broja egzacerbacija u poređenju sa rezultatima placebo terapije. Rezistentne klice su se javile u 10% slučajeva. Drugi autori smatraju da se aerosol terapija u pacijenata sa CF neće rutinski primenjivati, sve dotle dok se ne dobije veći broj podataka o poreklu porasta rezistencije, o eventualnim lošim stranama aerosol terapije kao i o dozaži i indikacijama. U tabeli 2 prikazana je osetljivost *Pseudomonas aeruginosa* na pojedine antibiotike.

Tabela 2

Osetljivost <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na antibiotike	
Citat po Duncan MG — Brompton Hospital, London	MIC ₉₀ (mg/L)
tobramicin, netilmicin	1—4
Aminoglikozidi	
— gentamicin, amikacin,	
Beta laktamski antibiotici	
— karbenicilin	64—128
— azlocilin, mezlocilin, tikarcilin	32
— piperacilin	16
— aztreonam	16—32
Cefalosporini	
— ceftazidim	2
— cefsulodin	8
— cefoperazon	16
Hinoloni	
— ciprofloksacin	0,5
— ofloksacin/norfloksacin	2
— enoksacin	4

Pseudomonas cepacia je relativno »novi« patogeni mikroorganizam po podacima Toronto centra za CF. Incidenca mu se povećala sa 9,6% u 1970-toj god. na 18,1% u 1981-voj godini.

Udružena infekcija sa *Pseudomonas aeruginosa* je viđena u većini ovih pacijenata. Prisutne su tri različite kliničke forme:

1. Hronični asimptomatski nosioci *Pseudomonas cepaciae* — bilo sama ili u kombinaciji sa *Pseudomonas aeruginosa*;
2. Progresivno pogoršanje tokom mnogih meseci sa rekurentnom temperaturom, stalnim gubitkom telesne težine i ponavljanim hospitalizacijama;
3. Brzo, često fatalno pogoršanje, obično u srednje teških bolesnika.

Za širenje ove infekcije najčešće se spominju kontaminisani spirometri i drugi aparati za ispitivanje disajne funkcije. I ovde su dekontaminacione tehnike pokazale pozitivan efekat. Za ovaj mikroorganizam je karakteristično da je rezistentan na većinu antibiotika, uključujući i one koje se koriste u lečenju *Pseudomonas aeruginosa*. Rezultati terapije su razočaravajući. Nolan i saradnici iznose podatak da 40% njihovih pacijenata imaju *Pseudomonas cepacia* u sputumu. Hardy i saradnici su našli nepromenjenu prevalencu od 20% između 1978. god. i 1985. god.

Pseudomonas cepaciae je neosetljiva na aminoglikozide u 94—100% rezistencije, amoksisicilin 97% rezistencije, tikarcilin 98% rezistencije ili sulfametoksazol 90% rezistencije. Ceftazidim je jedini antibiotik koji je ponekad efikasan. U tabeli 3 prikazana je osetljivost *Pseudomonas cepaciae* na pojedine antibiotike.

Tabela 3

Osetljivost *Pseudomonas cepacia* na antibiotike

Citat po Duncan MG — Brompton Hospital, London	MIC ₅₀ (mg/L)
Aminoglikozidi	16
Beta laktamski antibiotici	128
Cefalosporini	
— ceftazidim	2
— cefotaksim	8
Aztreonam	16
Trimetoprim	Visoko osetljivi ali varijabilno

Tabela 4

Najčešće spominjani antibiotici

Amoxicilin — Amacin, Amoksicilin, Amoxil, Hiconcil, Sinacilin u kombinaciji sa Klavulanskom kiselinom: Amoksiklav, Klavocin
Eritromicin — Eritromicin (Sumamed, Macropen, Runac) — Makrolidi

Isioxazolympenicillin — Cloxacillin, Orbenin
Fusidinska kiselina — Stanicid
Klindamycin — Dalacin, Klimicin, Klindamicin
Carbenicillin — Pyopen
Gentamycin — Garamycin, Gentamicin
Azlocillin — Securopen
Ceftazidim — Mirocef
Aztreonam — Azonam
Ciprofloxacin — Cenin, Ciprinol, Ciprocina,
Ciprocinol
Piperacillin — Akocil, Isipen
Cefadroxin — Cefadroksil, Omnidrox
Antibiotici koji se spominju u radu a nisu
registrovani u Jugoslaviji (Registar lekova)
1989. godine
Tobramycin — Cernebcin (Lilly)
Ticarcillin — Aerugipen (Bayer)
Cefsulodin — Pseudocef (Takeda)
Sisomicin — Extramicin (Bayer)
Oxacillin — Cryptocillin (Hoechst)
Stapenor (Bayer)
Flucloxacillin — Staphylex (Beecham-Wulfin)

Prikaz slučajeva

M. J. rođ. 02. 07. 1985. god. iz Gospodina-
ca. Dijagnoza CF postavljena sa dva i po mese-
ca života i od tada je pod stalnom ambulant-
nom kontrolom. U početku su roditelji odbijali
indikovanu hospitalizaciju deteta. Tokom kon-
trole evidentirano je pogoršanje plućne funk-
cije, a u više navrata izolovana je *Pseudomo-
nas aeruginosa* bez napomena o osetljivosti na
antibiotike. Vremenom slede česte pneumonič-
ne epizode. U toku jedne od njih iz aspirata
bronha je izolovana *Klebsiela ožene* i *Pseudo-
monas aeruginosa*.

Tabela 5

M. J.

Izolovan: *Pseudomonas aeruginosa*
 Osetljiv na: cefotaksim, streptomycin, genta-
 micin, amikacin, hloramfenikol
 Neosetljiv na: ampicilin, karbenicilin, cefalek-
 sin

Dete je lečeno Garamicinom i Tolikarom.
Nekoliko meseci kasnije izolovan je *Staphilo-
coccus aureus*.

Lečena je amp/linkocina.

U narednim hospitalizacijama tokom 1988.
i 1989. god. izolovan je *Pseudomonas aerugino-*

Tabela 6

M. J.

Izolovan: *Staphylococcus aureus*
 Osetljiv na: eritromicin, tetracikline, trimeto-
 prim, linkomicin
 Neosetljiv na: penicilin, ampicilin, cefaleksin
 Intermedijerna osetljivost na: karbenicilin,
 streptomycin, gentamicin, hloramfenikol

sa indentične osetljivosti. Poslednja hospitaliza-
cija je bila 1989. god. i dete je živo.

M. O. rođ. 10. 08. 1981. god. iz Srbobrana.
Odojče je primljeno na Institut za majku i de-
te u Novom Sadu zbog povremenog otežanog
disanja i kašlja, praćenog zacenjivanjem. Pri
prijemu slabo razvijenog potkožnog masnog
tkiva a velika fontanela je napeta. Za vreme di-
sanja prisutno je uvlačenje epigastriuma sa
masom bronhitičnih krkora difuzno.

Cistična fibroza dokazana je povišenim
elektrolitima u znoju. Iz bronholavata marta
1982. god. izolovan je *Staphylococcus aureus*
bez podataka o osetljivosti. Lečena je amp.
Pentreksila. Opšte stanje deteta se svakodnev-
no pogoršava te dva meseca kasnije aprila
1982. god. sa izrazitom leukocitozom i teškom
globalnom respiratornom insuficijencijom na-
stupa smrtni ishod.

K. S. rođ. 1965. god. iz Odžaka. Zbog če-
stih respiratornih infekcija više puta hospitali-
zovan u Institutu za majku i dete u Novom
Sadu gde je znojn timer testom i film testom do-
kazana CF. Godine 1980. dokazane su bronhiekt-
azije. Pod čestim je antibiotskim tretmanom,
ali bez podataka u uzročnicima. Tokom fe-
bruara 1984. god. iz bronholavata i sputuma je
izolovan *Staphylococcus pyogenes*.

Tabela 7

K. S.

Izolovan: *Staphylococcus pyogenes*
 Osetljiv na: kloksaciline, amoksiklav, ceftriak-
 son, ceftazidim, linkomicin, gentamicin,
 ofloksacin, perfloksacin, fusidinsku kise-
 linu
 Neosetljiv na: penicilin (i u visokim koncen-
 tracijama)

Lečen je Vizirenom. Sredinom juna 1989.
god. imao je bronhopneumoniju parahilarno
levo i tom prilikom je nađen *Staphylococcus*
aureus. Septembra 1989. god. iz sputuma je po-
novo izolovan *Staphylococcus pyogenes* koji je
tretiran Abaktalom. Pacijent je živ i pod kon-
trolom.

J. S. rođ. 17. 07. 1967. god. iz Kule. U tre-
ćem mesecu života zbog zapaljenja pluća hos-
pitalizovan je na Institutu za majku i dete u
Beogradu. Tom prilikom je i dokazana CF. U
međuvremenu dete slabo napreduje i česte su
respiratorne infekcije. Pri jednoj od ambulant-
nih kontrola izolovana je iz brisa grla *E. coli*,
za koju postoje oskudni podaci o osetljivosti
na Pyopen, Ampicilin i Garamycin.

Godine 1979. izolovana je *Pseudomonas aeruginosa* bez podataka o osetljivosti. Nakon 1980. god. nema podataka o ovom pacijentu i dalja sudbina je nepoznata.

M. M. rođ. 13. 10. 1975. god. iz Sente. Dete je primljeno u bolnicu nekoliko meseci po rođenju, slabije razvijeno i uhranjeno, tahipnoično, dispnoično sa oslabljenim vezikularnim disanjem i vlažnim bronhogenim šušnjevima. Iz aspirata bronha dokazana je *E. coli* hemolytica da bi se nekoliko meseci kasnije izolovala i *Klebsiella pneumoniae*. Nakon ovoga sledi jedan mirni interval u razvoju deteta i ono dostiže svoje vršnjake u psiho-fizičkom razvoju. U sedmoj godini života 1982. god. izolovan je *Pseudomonas aeruginosa* koji je pokazao slabu osetljivost na karbenicilin a na sve ostale ispitivane antibiotike bio rezistentan. Nekoliko meseci kasnije izolovana je i *Klebsiella pneumoniae*. Tokom 1983. god. u brišu grla nađena je *E. coli*, osetljiva na tetracikline i hloramfenikol, a rezistentna na sve ostale ispitivane antibiotike. Kroz ceo ovaj period od 1982. god. izoluje se *Pseudomonas aeruginosa* sa identičnom osetljivošću. Dete postaje cijenotično, tahipnoično, dispnoično, a jetra je uvećana za 4 poprečna prsta ispod rebarnog luka. *Pseudomonas aeruginosa* se i dalje izoluje da bi se dva meseca pred smrt dokazao i *Pseudomonas superficialis*. Od tada iskašlja obilan, gust gnojiv sadržaj da bi oktobra 1984. god. u devetoj godini života nastupio smrtni ishod.

P. LJ. rođ. 07. 08. 1982. god. iz Novog Sada. Zbog čestih respiratornih infekata, više puta je hospitalizovana da bi u osmom mesecu života bila dokazana CF. Pri jednoj od hospitalizacije iz aspirata bronha dokazan je *Staphylococcus aureus*.

Tabela 8

P. LJ.

Izolovan: *Staphylococcus aureus*
Osetljiv na: streptomycin, hloramfenikol, eritromicin, kanamicin, gentamicin, karbenicilin, cefaleksin, linkomicin.
Neosetljiv na: penicilin, tetracikline, sulfonamide i ampicilin

Sprovedena je fizikalna terapija (drenaža), bronhodilatatori su ordinirani a od antibiotika je korišćen Garamycin. Nakon hospitalizacije upućena je u Principovac a dalja sudbina je nepoznata.

L. V. rođ. 10. 08. 1983. god. iz Subotice. Već nakon dve nedelje života javlja se raetorizam

i pojava obilnih smrdljivih stolica. Dispnoična, tahikardična, tahipnoična sa prisutnim respiratornim uvlačenjem juguluma, epigastrijuma i interkostalnih prostora. Gasna analiza pokazuje parcijalnu respiratornu insuficijenciju. Znojni test je pozitivan. Mesec dana po rođenju prebolela je pneumoniju desno a pri tome je izolovan *Pseudomonas aeruginosa*. Dva meseca kasnije hospitalizovana je zbog pneumonije levo ali ovoga puta bez napomena o mogućem uzročniku. Januara 1984. god. urađena je bronhoskopija pri kojoj je izolovana *Klebsiella pneumoniae*

Tabela 9

L. V.

Izolovano: *Klebsiella pneumoniae*
Osetljive na: streptomycin, tetracikline, kanamicin, gentamicin
Neosetljive na: penicilin, eritromicin, cefaleksin, linkomicin, ampicilin, kloksacilin, hloramfenikol

Nakon tog otpusta dalja sudbina deteta je nepoznata.

F. D. rođ. 19. 03. 1989. god. iz Titovog Vrbasa. Dijagnoza CF je postavljena u ranom neonatalnom periodu. Zbog povraćanja, pojave mekonijalnog ileusa, kašlja i visoke temperature hospitalizovana je neposredno po rođenju. Tom prilikom iz brisa oka izolovane su gram pozitivne koke iz roda *Micrococcus* kao i *Citrobacter supefialis*. Iz brisa nosa izolovana je *Esch. coli*. Iz brisa grla izolovan je *Staphylococcus aureus*.

Tabela 10

F. D.

Izolovan: *Staphylococcus aureus*
Osetljiv na: cefotaksim, klindamicin, fusidinsku kiselinu
Neosetljiv na: penicilin, ampicilin, cefaleksin, eritromicin, trimetoprim + sulfametoksazol
Intermedijerna osetljivost: (antibakterijski efekat se postiže visokim dnevnim dozama): metacilin, gentamicin

Dete je lečeno Tolikarom, Orbeninom i Amikacinom. Loše opšte stanje perzistira, koža je suva, lošeg elasticiteta, prisutna je izuzetno teška malnutricija, dispnoična sa ugnutim međurebarnim prostorom. Sluzokoža usnica » ždrele je suva. Jezik je lepljiv, kašlje obostrano bazalno kasno inspirijumski pukoti, abdomen je napet. Atavistički refleksi se ne izazivaju. Sledi operacija i urađen je anus preater-

naturalis. Sa tri nedelje života zbog artritisa levog kolena urađena je punkcija i izolovan je enterokokus. U osmoj nedelji života hospitalizovana je zbog bronhitisa. Početkom januara meseca 1990. god. dete je u globalnoj respiratornoj insuficijenciji sa izrazitom dispnojom, leukocitozom sa infiltratima na plućima i u jednom od napada bradi-apneje dolazi do smrtnog ishoda. 15. 01. 1990. god. na dan egzitusa sa 9,5 meseci imala je 2900 gr. *

Zaključak

Najčešće izolovane klice kod bolesnika sa cističnom fibrozom su: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeru-*

ginosa i *Pseudomonas cepacia*. Još uvek nema jasnog stava u vezi sa izborom antibiotika, dužinom antibiotskog tretmana i preventivnim administriranih antibiotika van manifestnih znakova za infekciju. Zajednički je stav da u periodu sa jasno izraženom infekcijom, antibiotike treba davati prema antibiogramu. Potrebno je organizovati medicinsku službu za praćenje i lečenje bolesnika sa cističnom fibrozom radi poboljšanja njihovog kvaliteta života tako i dužine trajanja.

LITERATURA

Literatura je kod autora.

* Zahvaljujemo Prof. dr Đorđu Campragu i kolektivu Instituta za majku i dete u Novom Sadu u pomoći na odabiru slučaja.

ULOGA EPIDERMISA U IMUNOLOŠKOM ODGOVORU (Epidermis kao imunološki organ)

THE ROLE OF EPIDERMIS IN IMMUNOLOGIC RESPONSE (Immunologic Role of the Epidermis)

Naima MUTEVELIĆ-ARSLANAGIĆ*

Sažetak

U ovom radu analizirana je uloga keratinocita i Langerhansovih ćelija u imunološkom odgovoru organizma. Razmatrane su morfološke, antigene i funkcionalne sličnosti keratinocita sa timusom, te morfološke, antigene i funkcionalne osobitosti Langerhansovih ćelija. Takođe je ukratko razmotrena njihova uloga u različitim patološkim zbivanjima u koži, a naročito kod kontaktnog alergijskog dermatitisa, nekih virusnih i gljivičnih oboljenja.

Ključne riječi: Keratinociti, Langerhansove ćelije, imunološki odgovor.

Summary

In this work the role of keratinocytes and Langerhans cells in immunological response has been analysed. Some morphological antigens were analysed as well as functional similarity of keratinocytes with thymus. Also morphological, antigen and functional characteristics of Langerhans cells were analysed. Shortly was considered their part at different pathological happenings in the skin, mostly at dermatitis allergica contacta, some virus and fungus diseases.

Key words: Keratinocytes, Langerhans cells, immunologic response.

* Doc .dr sci. Naima Mutevelić-Arslanagić, Medicinski fakultet, Sarajevo

Uvod

Keratinociti, melanociti i suprabazalno mještene Langerhansove ćelije su tri glavne populacije ćelija koje su prisutne u epidermisu sisara. Keratinociti i melanociti su ektodermalnog porijekla, a Langerhansove ćelije su mezo-dermalnog porijekla. Između keratinocita i Langerhansovih ćelija, s jedne, i imunokompetentnih tkiva i ćelija, sa druge strane, postoje velike sličnosti koje će biti razmotrene u ovom radu.

Uloga keratinocita

Mada je primarna uloga keratinocita transformacija u rožnate ljuskice koje imaju protektivnu ulogu protiv različitih mehaničkih i hemijskih utjecaja, te zaštita protiv dejstva

sunca, najnovija istraživanja su pokazala da su keratinociti važni i u imunološkom odgovoru organizma. Keratinociti posjeduju neke morfološke, antigene i funkcionalne sličnosti sa ćelijama primarnog limfoidnog organa, odnosno timusa. U srži lobulusa timusa, u kojoj preovladavaju epiteloide ćelije koncentrične građe, tzv. Hassalova tjelašca, nalaze se ćelije koje liče na ćelije bazalnog sloja epidermisa. Naime, u tim ćelijama elektronsko-mikroskopski su vidljivi dezmosomi, tonofibrile i keratohijalinska zrnca (1). Pored morfološke sličnosti, između te dvije vrste ćelija postoji i antigena sličnost, jer se antitijela protiv keratinocita vežu specifično i za ćelije srži timusa i za Hassalova tjelašca (2, 3). Antigena sličnost između keratinocita i epitelijalnih ćelija rezultat je postojanja istih antigenih determinanti (molekula) na površini tih ćelija, a to su **A2 B-5**,

TE4 i p-19 (4, 5). Da između epidermisa i timusa postoji i genetska sličnost, pokazali su eksperimenti na atipičnim miševima (6). Kod tih miševa, uz nedostatak timusa, istovremeno postoji i manjak terminalne dlake. Ukrštanjem tih sojeva miševa sa miševima koji su imali timus, dobiveni su hibridi kod kojih se nije razvio timus, a istovremeno je postojao i manjak terminalne dlake (6). Na osnovu toga može se pretpostaviti da su te pojave vezane za isti gen ili grupu bliskovezanih gena na istom hromozomu.

Pored morfoloških i antigenih sličnosti, između epitelijalnih ćelija timusa i keratinocita postoje i funkcionalne sličnosti. Tome idu u prilog i eksperimenti u kojima je dokazano da keratinociti, kao i ćelije timusa, mogu donekle uticati na sazrijevanje T-limfocita (7). Inkubacijom limfocita sa keratinocitima na površini limfocita se pojavljuje enzim terminalna deoksinukleotidil transferaza (TdT) koju timociti posjeduju u ranim stadijumima razvoja, a gube je nakon prelaska u krv, limfne čvorove i slezenu (8). Tu svoju imunomodulatornu funkciju keratinociti obavljaju lučeći jedan citokin koji je sličan interleukinu 1 (IL-1) koji je u stanju da stimuliše proliferaciju limfocita, a nazvan je Epidermal Cell Thymocyte Activating Faktor (ETAF) i može se dokazati u supernatantu kulture keratinocita (9). ETAF je faktor aktivacije limfocita (LAF), pirogen je i uzrokuje akutnu fazu reakcije, mitogen je za fibroblaste i hemotraktant za neutrofile i T-limfocite. ETAF takođe podstiče oslobađanje IL-2 (10). Sve ovo ukazuje na jednu važnu činjenicu, a to je uloga epidermisa, odnosno keratinocita u posttimičnom i, što je mnogo važnije, u ekstratimičnom sazrijevanju T-limfocita. Pored IL-1, keratinociti luče i IL-3 koji je stimulirajući faktor diferencijacije granulocita i monocita (11). Keratinociti, pored toga, imaju sposobnost endocitoze i fagocitoze, pa mogu i uništiti neke mikroorganizme jer u svojoj citoplazmi sadrže i lizosome (7).

O sličnosti između timusa i epidermisa potvrđuju i eksperimenti Griscelli-a i sar. (12) na štakorima kojima su dokazali da se limfoblasti porijeklom iz perifernih limfnih čvorova, markirani radioizotopom, lokalizuju uglavnom u perifernim limfnim čvorovima i u koži. Limfoblasti migriraju u kožu u znatno većem broju ukoliko je koža nadražena, bez obzira kakve je prirode taj nadražaj (kontaktni alergen, bakterijski, virusni, svjetlosni ili mehanički) (13). Razumijevanje ovih imunoloških karakteristika keratinocita je važno da bi se razumjela brojna patološka zbivanja u koži čiji klinički iz-

gled ovisi o načinu dospijevanja nadražajnog agensa u kožu. Od posebne su važnosti za razumijevanje kutanih limfoma (granuloma fungoides, sindroma Sezary, limfomatoidne papuloze i leukemije koju karakteriše značajna infiltracija T-helper limfocitima u koži) čije se moderno tumačenje nastanka temelji na hipotezi da pomenuta limfoproliferativna oboljenja predstavljaju samo razne oblike maligne transformacije T-helper limfocita (14).

Uloga Langerhansovih ćelija

Langerhansove ćelije (LĆ) su dendritične mononuklearne ćelije koje vode porijeklo od prekurzornih ćelija koštane srži (15). Prema mišljenju nekih autora (16), one su mobilne jer su ih, sem u koži, našli u limfnim sudovima i limfnim čvorovima, dok su prema mišljenju drugih autora (17) one »sesilne« ćelije, što znači da nemaju sposobnost migracije. LĆ se razlikuju od drugih dendritičnih ćelija u epidermisu posjedovanjem granula čiji je izgled u vidu teniskog reketu vidljiv jedino elektronsko-mikroskopski. To su endocitne, fagocitne organele čije porijeklo nije sasvim razjašnjeno. Prema jednoj pretpostavci (18, 19, 20), one vode porijeklo od Golgijeva aparata, a prema drugoj (21, 22) su to derivati ćelijske membrane jer su, kao i ćelijska membrana LĆ, OKT-6 pozitivne (OKT-6+). U epidermisu su zastupljene sa 3–8% (23) i uglavnom su smještene između ćelija spinoznog sloja. To su jedine ćelije epidermisa koje imaju receptore za Fc fragment IgG, C-3 i C-4 komponentu komplemента, CD-1, CD-4 antigene, aloantigene glavnog histokompatibilnog kompleksa klase II (Ia antigeni kod miša čiji se analozi kod čovjeka nalaze u HLA-DR regiji (24). Imunoelektronskim mikroskopom, imunoperoksidaza tehnikom, dokazano je da intraepidermalne LĆ vezuju OKT-6 antitijela (CD-1 antigen) (25). To je antigen koji je prisutan kod većine nezrelih T-limfocita u timusu i koji u toku procesa sazrijevanja izgube (26). Otuda i pretpostavka da limfociti i LĆ potiču iz istih matičnih ćelija koštane srži (27). Dalje je dokazano da sve epidermalne LĆ i indeterminirane ćelije, za koje se smatra da su prekurzori LĆ, imaju više izraženu T-6 nego Ia reaktivnost, jer je nađeno da postoje Ia + T-6 + i Ia — T-6 + LĆ (28). Istovremeno je dokazano da T-6+ ćelije koje su nađene u limfnim čvorovima predstavljaju LĆ koje su migrirale u limfne čvorove.

LĆ su jedine ćelije u normalnom epidermisu koje imaju adenzintrifosfataznu aktivnost (ATP-asa +). Sem toga, sve LĆ na svojoj povr-

šini imaju antigene identične sa antigenima na površini leukocita, L-3 B-12 (29). Sauder i sar. (30) su otkrili da 97% LČ producira IL-1 (lymphocyte activating factor — LAF), IL-2, IL-3 i gama interferon.

Lokalna kortikosteroidna terapija (31, 32) i UV svjetlo (33) dovode do funkcionalnog oštećenja LČ smanjenjem ekspresivnosti površnih markera. LČ time gube osnovnu funkcionalnu aktivnost, prepoznavanje antigena, a to znači da strani antigeni, bilo tumorski, gljivični ili virusni, izbjegavši lokalnim odbrambenim mehanizmima, mogu doći u stanje ekspanzije. Dugotrajna sistemna kortikosteroidna terapija ima za posljedicu stvarni manjak LČ u koži usljed deprimiranja koštane srži.

Histoenzimatska, imunološka i elektronsko-mikroskopska istraživanja su pokazala da su LČ veoma važne imunokompetentne ćelije koje učestvuju u različitim imunološkim procesima, a utiču i na regulaciju procesa keratinizacije (34). One funkcionalno odgovaraju makrofagama (epidermalni makrofagi) čiji je za datak obrada antigena nakon čega je on pripremljen za predstavljanje T-limfocita (30). Tu funkciju LČ obezbjeđuju u prvom redu prisustvom HLA—DR (Ia) aloantigena na površini ćelijske membrane, jer se za njih vežu hapteni koji zatim budu predstavljeni T-helper limfocitima i tako započinje njihova proliferacija (35, 36). Primarna uloga LČ ipak nije u predstavljanju stranih antigena nego neoantigena vlastitog organizma, odnosno u prevenciji raka (37). LČ su odgovorne za optimalni početak kontaktne osjetljivosti (37). One selektivno prihvataju male molekule od kojih neke služe kao hapteni u kasnoj kontaktnoj preosjetljivosti. U prvih 72 sata po izlaganju kontaktnom alergenu LČ se uvećavaju, a u unutrašnjosti same ćelije dešavaju se određene ultrastrukturalne promjene koje se ogledaju naglašenim Golgijevim aparatom, pojavom kanala u endoplazmatskom retikulumu, što ima za posljedicu povećanu proteinsku sintezu. Takođe se javljaju napuknuća ćelijske membrane. U toj fazi uvijek su na površini ćelijske membrane prisutni Ia antigeni. U drugoj, kasnoj fazi, od trećeg do devetog dana po izlaganju kontaktnom alergenu, Ia antigeni se javljaju i na keratinocitima. Istovremeno senzibilisani T-limfociti produciraju limfokine što ima za posljedicu prolongirane inflamatorne promjene. Tada ćelije upalnog infiltrata dovode do kompletne eliminacije alergena iz epidermisa (35).

Pored uloge u kontaktnoj alergijskoj preosjetljivosti, LČ igraju značajnu ulogu u virusnim, bakterijskim i gljivičnim oboljenjima. Ta-

ko je u epidermisu pacijenata sa AIDS-om nađen snižen broj LČ (38, 39). Otuda i pretpostavka da su LČ ciljane ćelije za virus AIDS-a kao posljedica prisustva CD-4 molekula na njihovoj površini za koje virus HIV-a pokazuje tropizam (40). Kod 24 pacijenta sa AIDS-om je nađen signifikantno smanjen broj Ia pozitivnih i ATP-asa pozitivnih ćelija na mm² površine, dok su pacijenti sa AIDS-related complex imali znatniju redukciju Ia+ nego ATP-asa+ ćelija. Isti autori su na osnovu toga pretpostavili da funkcionalna oštećenja LČ drugih antigena predstavljajućih, i u drugim tkivima sem kože, mogu biti uključena u patogenezu AIDS-a. Na osnovu toga AIDS svrstavaju u oboljenja antigen predstavljajućeg ćelijskog sistema. Pored toga, LČ su jedine epidermalne ćelije koje kod nekih pacijenata sa AIDS-om reaguju sa monoklonalnim antitijelima protiv jezgre HIV-a, p-17 i p-24 (41). Elektronsko-mikroskopske analize kože i sluznice pacijenata sa AIDS-om pokazale su prisustvo zrelih viriona HIV-like partikula u ekstracelularnom prostoru oko LČ i u intracitoplazmatskim vakuolama LČ, kao i razvijene forme HIV-like partikula vezanih za površinu LČ. Na osnovu toga isti autori su zaključili da se HIV replicira u LČ i zatim otpušta iz LČ, odnosno da antigen predstavljajuće ćelije mogu poslužiti kao rezervoar HIV-a kod već zaraženih osoba. Druga mogućnost, koju navode ovi autori, jeste transmisija retrovirusa iz antigen-predstavljajućih ćelija u T-limfocite, uz uslov da antigen predstavljajuće ćelije napadnute HIV-om i dalje održavaju interakciju sa limfocitima. Kako gama interferon inducira ekspresiju Ir molekula na makrofagama miša, upravo njime se pokušava korigovati nedostatak jedne tako važne karike u imunološkom odgovoru kao što je ekspresija Ia molekula na površini antigen predstavljajućih ćelija.

Kod pacijenata sa vulgarnim verukama nađen je smanjen broj epidermalnih LČ (42), a kod moluska contagioza potpuno odsustvo LČ u zahvaćenoj koži, dok je njihov broj u okolnoj, perilezionalnoj koži bio potpuno normalan (43). Zaključak istraživanja ovih autora jeste da smanjenje broja LČ, odnosno njihovih površnih markera, dovodi do smanjenja inflamatornog odgovora prema ćelijama koje su inficirane virusom. Broj epidermalnih LČ u lezijama erythema nodosum leprosum kod lepromatozne lepre je smanjen u odnosu na broj LČ u lezijama tuberkuloidne lepre (44). Kod pacijenata sa diseminiranom parakokcidiomikozom nađen je signifikantno smanjenje broja LČ kao i morfološka oštećenja istih ćelija (45). Iz

svega ovoga može se zaključiti da bez obzira o kakvom oštećenju LČ se radi, ireverzibilnom ili reverzibilnom, odnosno funkcionalnom, tj. oštećenju membranske enzimske ekspresije, ono ima za posljedicu imunološku toleranciju.

Pored LČ, kao jednog oblika dendritičnih ćelija, u epidermisu miša pronađen je još jedan oblik dendritičnih ćelija, Thy-1 pozitivne dendritične ćelije, koje takođe igraju ulogu u imunološkom odgovoru (46). One na svojoj površini imaju prisutan antigen asialo-GM-1, dok su fenotipski markeri zrelih T-limfocita, kao što su Lyt-1, Lyt-2 i L-3-T-4 manje prisutni. Pa i pored toga pripadaju T-ćelijskoj liniji.

Između epidermalnih ćelija i imunokompetentnih ćelija i organa postoje veoma bliski odnosi koji ih svode pod zajednički imenitelj koji pridruženih tkiva (Skin Associated Lymphoid Tissues) (47). Pored navedenih ćelija, u epidermisu se mogu naći i T-limfociti od 1–4%. Njihov broj je povećan kod raznih patoloških stanja (kontaktnog alergijskog dermatitisa, virusnih i gljivičnih oboljenja, zatim u granulomatoznim reakcijama), a naročito je povećan broj T-helper limfocita.

Zaključak

Mada je koža kao organ anatomske locirana na periferiji organizma, ipak je, čak i njen najpovršniji dio, epidermis, jednim tako važnim mehanizmom kao što je imunološki odgovor, tijesno isprepletena fiziološkim i patološkim procesima u organizmu, pri čemu imunološki odgovor i upalne reakcije možemo smatrati oblicima istog homeostatskog mehanizma. Ovaj rad je samo djelimični osvrt na neka od tih zbivanja.

LITERATURA

1. Van Gaudecker M, Schmale EM. Similarities between Hassall's corpuscles of the human thymus and the epidermis. *Cell. Tiss. Res* 1974, 151:347–368.
2. Takigawa M, Imamura S. Experimental production of rabbit antiginea-pig epidermal cell sera. Comparison to pemphigus antibodies. *J. Invest. Dermatol.* 1977, 259–264.
3. Sun T, Shin C, Green H. Keratin cytoskeletons in epithelial cells of internal organs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1969, 76:2813–2817.
4. Bhan AK. Location of T cell and major histocompatibility complex antigens in the human thymus. *J. Exp. Med.* 1980, 152:771–782.
5. Stingl G, Tamaki M, Katz D. Origin and function of epidermal Langerhans cells. *Immunological Rev.* 1980, 53:149–174.
6. Flanagan S. »Nude« a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse. *Genet. Res.* 1976, 8:259–309.
7. Rubenfel MR, Silversone AE, Knowles DM. Induction of lymphocyte differentiation by epidermal cultures. *J. Invest. Dermatol.* 1981, 77:221–224.
8. Patterson J, Edelson RL. Interaction of T cells with the epidermis. *Brit. J. Derm.* 1982, 107:117–122.
9. Lunger TA, Stabler BM, Katz SI, Oppenheim J. Epidermal cell (keratinocyte) derived thymocyte-activating factor. *J. Immunol.* 1981, 127:1943–1998.
10. Kupper TS and McGuire J. Hydrocortisone reduces both constitutive and UV-elicited release of epidermal thymocyte activating factor (ETIF) by cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1986, 5:570–573.
11. Sauder DN. Epidermal cell production of thymocyte activating factor (ETAF). *J. Invest. Dermatol.* 1982, 79:34–39.
12. Griscelli C, Vasalli P, McCluskey RT. The distribution of large dividing lymph node cells in syngeneic recipients after intravenous injection. *J. Exp. Med.* 1969, 130:1427–1451.
13. Rose ML, Parrot D, Bruce RG. Divergent migration of mesenteric and peripheral immunoblasts to sites of inflammation in the mouse. *Cell. Immunol.* 1976, 23:36–46.
14. Edelson RL, Fing JM. La funzione immunologica della pelle. *Le Scienze* 1985, 35:48–56.
15. Silberberg I. Apposition of mononuclear cells to Langerhans cells in contact allergic reactions. *Acta Derm. Venerol. (Stockh)* 1973, 53:1–12.
16. Silberberg I, Bear RL and Rosenthal SA. Circulating Langerhans cells in a dermal vessel. *Acta Derm. Venereol. (Stock)* 1974, 54:81–86.
17. Hunziker N, Winkelmann RK. Langerhans cells in contact dermatitis of the guinea pig. *Arch. Derm.* 1978, 114:1309–1313.
18. Zelickson AS. Granule formation in the Langerhans cell. *J. Invest. Dermatol.* 1966, 47:498–502.
19. Wolff K, Winkelmann V. Quantitative studies on the Langerhans cell population of guinea pig epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 1967, 48:504.
20. Wolff K, Schreiner E. Uptake, intercellular transport and degradation of exogenous protein by Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 1970, 54:37–47.
21. Schmitt D. Recent advances of ultrastructural immunocytochemistry of epidermal Langerhans cells. *Br. J. Derm.* 1985, 113:2–9.
22. Takahashi S, Hashimoto K. Derivation of Langerhans cell granules from cytomembrane. *J. Invest. Dermatol.* 1985, 6:469–471.
23. Groh V, Tani M, Harrer A and al. Leu-3/4 expression on epidermal Langerhans cells in normal and diseased skin. *J. Invest. Derm.* 1986, 2:115–120.
24. Stingl G. New aspects of Langerhans cell function. *Int. J. Dermatol.* 1980, 19:189–213.
25. Murphy GF. A new immunologic marker for Langerhans cells. *N. Engl. J. Med.* 1982, 34:791–792.
26. Fithian E, Kung KC, Goldstein G, Rubenfeld M, Fenoglio C, Edelson RL. Reactivity of Langerhans cells with hybridoma antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981, 78:2541.

27. Takezaki S, Morrison SL, Berger CL, Goldstein G. Biochemical characterization of a differentiation antigen shared by human epidermal Langerhans cells and cortical thymocytes. *J. Clin. Immunol.* 1982, 2 (Suppl.): 3.
28. Harrist TJ. T-6 is superior to Ia (HLA-DR) as a marker for Langerhans cells and indeterminate cells in normal epidermis: A monoclonal antibody study. *J. Invest. Dermatol.* 1983, 2:100—103.
29. Wood G, Morhenn VB, Butcher EC, Kosek J. Langerhans cells react with panleukocyte monoclonal antibody: ultrastructural documentation using a live cell suspension immunoperoxidase technique. *J. Invest. Derm.* 1984, 82:322—325.
30. Sauder DN, Dinarello CA, Morhenn VB. Langerhans cell production of interleukin-1. *J. Invest. Dermatol.* 1984, 82:605—607.
31. Halliday GM, Knight BA, Muller HK. Reduction in murine Langerhans cell ATP-ase staining following topical but not systemic treatment with steroid and non-steroid immunosuppressants. *Br. J. Derm.* 1986, 114:83—89.
32. Belsito DV, Flotte TJ, Lim HV. Effect of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells. *J. Exp. Med.* 1982, 155:291.
33. Czernielewski J, Dermarchez M, Prumieras M. Human Langerhans cells in epidermal cell culture, in vitro skin explants and skin grafts on to nude mice. *Arch. Derm. Res.* 1984, 276:288—292.
34. Chen H, Yuan J, Wang Y and Silveis WK. Distribution of ATP-ase — positive Langerhans cells in normal adult human skin. *Br. J. Derm.* 1985, 113:701—711.
35. Aiba S, Aizawa H, Obata M and Tagami H. Dynamic changes in epidermal Ia-positive cells in allergic contact sensitivity reactions in mice. *Br. J. Derm.* 1984, 3:507—516.
36. Kashiwara M, Ueda M, Horiguchi Y. A monoclonal antibody specifically reactive to human Langerhans cells. *J. Invest. Derm.* 1986, 5:602—607.
37. Toews G, Bergstresser PR, Streilein JV. Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. *J. Immunol.* 1980, 124:445—453.
38. Belsito DV, Flotte TJ, Lim HV. Effect of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells. *J. Exp. Med.* 1982, 155:291.
39. Belsito DV, Thorbecke GJ. Reduced Ia-positive Langerhans cells in AIDS. *N. Engl. J. Med.* 1984, 311:857—858.
40. Klatzmann D. T-lymphocyte T-4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV.
41. Tschaller E. Epidermal Langerhans cells. A target for HTLV-111 (LAV) infection. *Br. J. Derm.* 1987, 88:233—237.
42. Chardonnet Y. Langerhans cells in human warts. *Br. J. Derm.* 1986, 115:669—675.
43. Bhavan J. Langerhans cells in molluscum contagiosum, verrucae vulgaris, plantar wart and condyloma acuminatum. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986, 15:645—649.
44. Rea TH. Epidermal keratinocyte Ia expression, Langerhans cell hyperplasia and lymphocytic infiltration in skin lesions of leprosy. *Clin. Exp. Immunol.* 1986, 2:253—259.
45. Gimenez MF. Langerhans cells in paracoccidioidomycosis. *Arch. Dermatol.* 1986, 115:669—675.
46. Granstein RD. Epidermal I—J bearing cells are responsible for transferable suppressor cell generation after immunisation of mice with ultraviolet radiation treated epidermal cells. *J. Invest. Dermatol.* 1985, 84:206—209.
47. Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J. Invest. Derm.* 1983, 80:12.

MEDICINSKI FAKULTET, NOVI SAD
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU, SREMSKA KAMENICA

**PRVA ISKUSTVA SA TRANSTORAKALNOM PUNKCIJOM
IGLOM ROTEX II**

**FIRST EXPERIENCES WITH TRANSTHORACIC BIOPSY
WITH ROTEX II NEEDLE**

Jožef HANCKO*, »orđe POVAŽAN,
Đurđinka PALICKO, Branislav PERIN, Milan PUTNIK

Sažetak

Prikazana su prva iskustva u relativno novoj dijagnostičkoj metodi transtorakalnoj punkciji iglom Rotex II. Tokom 1985, 1986. i 1987. god. načinjeno je 536 punkcija od kojih je 60,7% bilo sa pozitivnim citološkim nalazom.

Ključne reci: transtorakalna iglena punkcija.

Summary

This paper presents our experience in a relatively new diagnostic method, the percutaneous transthoracic needle biopsy with a Rotex II needle. During 1985, 1986. and 1987. we made 536 punctions with 60,7% positive citological results.

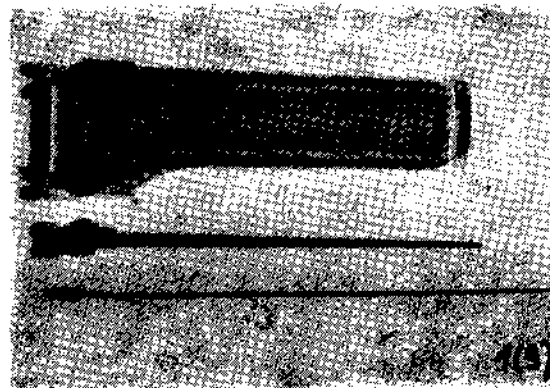
Key words: Transthoracic needle biopsy.

* Dr med. Jožef Hanco, specijalista — radiolog, načelnik Zavoda za radiološku dijagnostiku Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Pored bronhoskopije koja i dalje predstavlja suverenu dijagnostičku metodu u savremenoj pulmologiji, sve se češće pominje i transtorakalna punkcija, iglama različite izvedbe. Ova metoda je zahvaljujući retkim komplikacijama i dobroj dostupnosti perifernim lezijama u plućima takođe našla svoje zavidno mesto (1).

Od 1985. god. u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici uspešno se primenjuje ova relativno nova dijagnostička metoda (transtorakalna punkcija iglom Rotex II) koja je u rutinsku praksu uvedena po uzoru na rad i iskustva Koranyi Instituta u Budimpešti.

Punkcija se vrši iglom koja se sastoji (slika 1) od mandrena izrađenog od nerđajućeg čelika promera 0,55 X 220 mm čiji je vrh oblikovan u vidu oštre spirale (u dužini od oko 20

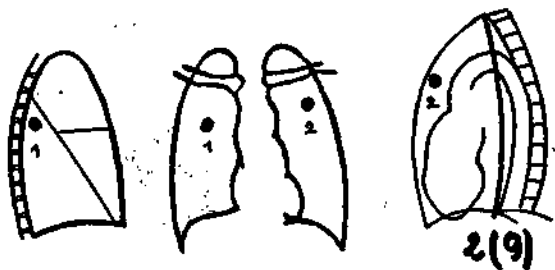


Slika 1

mm), igle (u kojoj je smešten mandren) promera oko 0,8 x160 mm na čijem kraju se na-

laži plastični valjak sa žlebovima, plastičnog držača igle sa odgovarajućim žlebom u kome je smešten plastični valjak igle. Za punkciju je neophodan i rendgen aparat sa elektronskim pojačivačem slike — za ciljano vođenje igle tokom rada. U cilju prevencije komplikacija vrši se prethodno ispitivanje plućne funkcije (spirometrija pletizmografija, gasne analize) kao i orijentacioni skreening test za procenu funkcionalnosti hemostaznog mehanizma (broj trombocita, protrombinsko vreme, aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme i trombinsko vreme). Kao priprema pre punkcije pacijentu se daje amp. Atropin sulfata i. m. i amp. Codein phosphata i. m.

Sam zahvat se izvodi tako što pacijenta postavljamo u ležeći položaj okrenutog na leđa ili stomak u zavisnosti od lokalizacije same promene koja se punktira (slika 2). Koža se

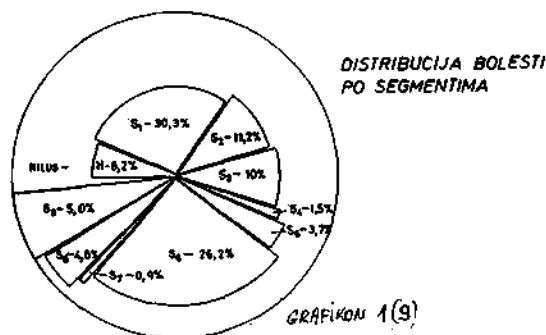


Slika 2

očisti antiseptičnim rastvorom, koji u sebi ne sadrži jod, i to u visini mesta markiranog za punkciju. Pod kontrolom rtg skopije navodi se igla na patološku promenu. Kada je igla dohvatila promenu, mandren se uvrti u leziju okretanjem u pravcu kazaljke na satu. Nakon toga se igla navlači na mandren okretanjem plastičnog valjka u smeru obrnutom od kretanja kazaljke na satu. Na taj način je materijal isečen mandrenom »zarobljen« u igli koja se zajedno sa mandrenom izvlači iz pluća. Odmah nakon toga se pravi razmaz na staklenoj pločici koja se suši i boji po Giemse-u i nakon toga je pločica spremna za citološku analizu.

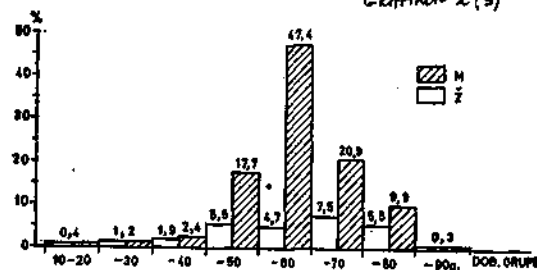
Za prve tri godine (1985, 1986, 1987) u ovom Institutu je načinjeno ukupno 536 transtorakalnih punkcija iglom. Od toga su u 65% slučajeva bile u pitanju okruglaste relativno jasno ograničene senke, a u 35% slučajeva se radilo o radiološki nepravilnim lezijama. Promene su najčešće bile lokalizovane u S-1 (30,3%), zatim u S-6 (26,2%) pa u S-2 (11,2%) S-3 (10%), hilarnom predelu (6,2%), da bi u ostalim segmentima patološke lezije bile zastupljene u manjem

procentu (3, 4, 5) (grafikon 1). Analizirajući naše bolesnike po starosnoj strukturi (grafikon 2), zapazili smo da je praktično polovina pacijenata pripadala srednjoj životnoj dobi (od 50—60 god.) i da su zastupljeni muškarci. Procenat pozitivnih nalaza se poboljšavao od 1985. do 1987. god. sa 49,80 na 78,78% (grafikon 3), tako



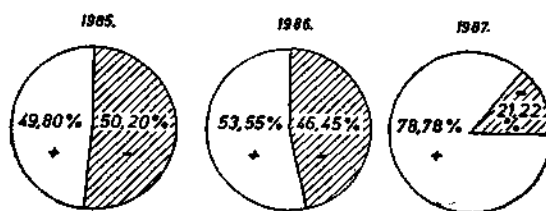
Grafikon 1

DISTRIBUCIJA BOLESTI PREMA STAROSNOJ DOBI I POLU
GRAFIKON 2 (9)



Grafikon 2

ODNOS POZITIVNIH I NEGATIVNIH NALAZA
PO GODINAMA
GRAFIKON 3 (9)



Grafikon 3

da je prosečna vrednost pozitivnih nalaza dobijenih transtorakalnom punkcijom iglom Rotex II 60,7%, što je, s obzirom na početne rezultate, zadovoljavajuće. U prvih 536 punkcija, komplikacija je bilo u 6,1% u vidu pneumotoraksa a u svega 0,9% su se javile hemoptizije (7, 8, 9, 10, 11, 12). Drugih komplikacija nismo imali (tabela 1). U poređenju sa rezultatima drugih autora, iz literature, zaključili smo da se nalazimo na zadovoljavajućem nivou u odnosu na broj pozitivnih nalaza, kao i eventualnih komplikacija (1, 2, 6).

Kako su ovo tek početna iskustva sa ovom relativno novom dijagnostičkom metodom, a ohrabreni navedenim rezultatima, smatramo da je transtorakalna punkcija iglom Rotex II našla svoju primenu i u ovom Institutu te da je treba dalje usavršavati u želji da se procenat pozitivnih nalaza poveća, a da se broj komplikacija još više smanji. Isto tako, smatramo da je ova metoda dobra dopuna svim ostalim dijagnostičkim metodama koje se danas koriste u savremenoj pulmologiji, te da je suverena u dijagnostici perifernih infiltrativnih lezi ja kod kojih je bronhoskopija često nemoćna.

Tabela 1

Stepen tačnosti i broj komplikacija kod transtorakalne punkcije pluća

Autori	Broj	% poz.	Pneumotorax	Hemoptizija	Smrtni ishod
Lauby i sar. (1965)	520	50	5,7	3,2	0,6
Dahlgren i sar. (1966)	843	87	15—20		0
Sinner i sar. (1976)	2726	64	27,2	7	0
Herman i sar. (1977)	1562	82	16,1	4,9	0,1
Forrest i sar. (1978)	847	96	24	6	0
Lalli i sar. (1978)	1223	86	24,2	1,8	0,08
Dubay i sar. (1983)	1063	76,5	6	1	0
Naši rezultati					
Hancko i sar. (1987)	536	60,7	6,1	0,9	0

LITERATURA

1. Nordenstrom B. A new technique for transthoracic biopsy of lung changes. Br. J. Radiol. 1965, 38:550—5.
2. House AJS. Biopsy techniques in the investigation of diseases of the lung, mediastinum and chest wall. Radiol. Clin. North. Am. 1979. 43:393—12.
3. Sinner WN. Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy. Cancer, 1979, 43:1540—53.
4. Chin WS, Yee IST. Percutaneous aspiration biopsy of malignant lung lesions using the Chiba needle. Clin. Radiol. 1978, 29:617—9.
5. Johnson RD, Gobien RP, Valicenti JF. Current status of radiologically directed pulmonary thin needle aspiration biopsy. Ann Clin. Lab. Sci. 1983, 13:225—39.

6. Sinner W. Complications of percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. Acta Radiol. (Diagn.) (Stockh.) 1976, 17:813—28.
7. Pearce JG, Patt NL. Fatal pulmonary hemorrhage after percutaneous aspiration lung biopsy. Am. Rev. Respir. Dis. 1974, 110:346—9.
8. Roncoroni AJ, Aguiles J. Fatal complication in percutaneous biopsy of the lung (letter) Chest, 1975, 68:388.
9. Milner LB, Ryan K, Bullo J. Fatal intrathoracic haemorrhage after percutaneous aspiration lung biopsy. AJR, 1979, 132:280—1.
10. Locke DA. Percutaneous lung biopsy. Management of tracheobronchial haemorrhage. Anesthesia, 1984, 39:888—90.
11. Kucharczyk W, Weisbrod GL, Cooper JD, Todd T. Cardiac tamponade as a complication of thin needle aspiration lung biopsy. Chest, 1982, 82:120—1.
12. Doyle T, Mullerworth M. Bleeding as a complication of thin needle lung biopsy: Thorax, 1988, 43:1013—1014.

MASTERLAB-PNEUMO



Sistem za merenje spirometrijskih parametara s prednostima najnovijeg kompjuterskog soft-ver-a. To je prvi korak u Vašoj seriji Materlab aparata.

Mogućnost dogradnje s ostalim delovima kompletnog Masterlab-a.



P. O. Box 5846
D-8700 Wiirzburg I
Federal Republic of Germany

Tel: 0931/41902-0 • Fax: 0931/4190246
Teletu: 938116 = medex
Telex: 179318116 = medex

METODE MERENJA TRANSFER-FAKTORA PLUĆA POMOĆU UGLJEN-MONOKSIDA

CARBON-MONOXIDE METHODS OF MEASURING THE LUNG TRANSFER FACTOR

Gaja POZOJEVIĆ*

Sažetak

Poremećaj kapaciteta difuzije može biti jedan od najranijih pokazatelja u dijagnostici pojedinih oboljenja pluća, naročito intersticijalnih. Pored toga, to je jedna od retkih metoda korisnih u zaživotnom postavljanju dijagnoze emfizema pluća. Prikazane su dve najviše upotrebljavane metode merenja transfer-faktora pomoću ugljen-monoksida: steady-state i single breath, način izvođenja, izračunavanje i međusobno poređenje.

Ključne reci: Transfer-faktor pluća, ugljen-monoksid, Steady-state, Single breath.

Summary

Disturbances of the transfer of gases in the lung can be one of the earliest findings important for the diagnosis of certain pulmonary diseases, especially the interstitial ones. Besides, it is one of the rare reliable parameter for the diagnosis of pulmonary emphysema intra vitam. The two mostly used methods for measurements of the carbon monoxide transfer factor are discussed in this paper, i.e. the steady state end tidal and the single breath method. Their technique, the calculations of the results and their mutual comparative relationship are presented.

Key words: Carbon monoxide, transfer factor of the lung, methods of measurement of the transfer factor.

* Dr med. Gaja Pozojević, lekar Pneumoftiziološkog dispanzera, Zrenjanin

Merenje difuzijskog kapaciteta pluća ili transfer-faktora (DL) već niz godina ubraja se među standardne preglede većih laboratorija za ocenu kardiorespiratornog sistema. To je vrlo koristan metod u zaživotnom postavljanju dijagnoze emfizema pluća, u diferencijalnoj dijagnozi opstruktivnih bolesti pluća, u ranom otkrivanju intersticijskih bolesti pluća, hroničnih plućnih vaskularnih oboljenja, kao i

praćenja efekta terapije, ocene radne sposobnosti i procene operabilnosti pluća.

Pod kapacitetom difuzije pluća (DL) podrazumeva se količina gasa u ml (mmol u SI sistemu) koja prelazi alveolokapilarnu membranu za minut, na gradijent parcijalnog pritiska gasa od 1 mmHg (kPa u SI sistemu): pri čemu je x gas koji difunduje, P je parcijalni pritisak gasa x u alveolama (A) ili u kapi-

$$D_L = \frac{V_x}{P_{AX} - P_{Cx}} \quad (\text{ml. min.}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}, \text{ Si: } (\text{mmol. min.}^{-1} \text{ kPa}^{-1}))$$

larnoj krvi (c), a V je volumen gasa u ml (ili u molima).

Totalni difuzijski kapacitet (DL) sastoji se iz dve komponente: tzv. membranska komponenta (D_m) i eritrocitne ili »krvne« komponente ($V_c \theta$):

$$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_m} + \frac{1}{V_c \theta} \quad (1)$$

gde je G (theta) konstanta koja zavisi od brzine vezivanja za hemoglobin.

Danas postoje razni metodi za merenje D_L :

- 1) Steady-state (metod stabilnog stanja) sa Or koji se danas retko koristi,
- 2) Single-breath sa CO (metod jednog udah),
- 3) Steady-state (metod stabilnog stanja) sa CO:
 - a) metod sakupljanja zadnjih porcija poje dinih ekspirijuma (end tidal);
 - b) metod fiziološkog mrtvog prostora (Filey),
- 4) Rebreathing metod sa CO (tj. metod povratnog disanja) i
- 5) Ekvilibrijski metod.

Pošto su metodi merenja DL sa kiseonikom komplikovani za izračunavanje i zahtevaju arterijsku punkciju, danas se više ne upotrebljavaju (1, 2, 3, 4). Metodi sa CO (D_L) su bitno jednostavniji. Zahvaljujući osobini CO da se gotovo potpuno vezuje za Hb, parcijalni pritisak CO u plućnim kapilarima je tako mali da se može zanemariti. Tako otpada najteže merena veličina određivanja Pečo — srednji kapilarni napon gasa. Tako se jednačina 1 pojednostavljuje (2):

$$D_{LCO} = \frac{V_{CO}}{P_{ACO} - P_{cCO}} \rightarrow \frac{V_{CO}}{P_{ACO}} \quad (2)$$

Na osnovu Graham-Henry-evog zakona odnose se brzine dva gasa koji difunduju kroz tečnu sredinu direktno proporcijalno njihovoj rastvorljivosti, a obrnuto proporcijalno kvadratnom korenu njihovih molekulskih težina (2, 5):

$$\frac{D_{LO_2}}{D_{LCO}} = \frac{\alpha_{O_2}}{\alpha_{CO}} \times \sqrt{\frac{\text{mol. tež. CO}}{\text{mol. tež. O}_2}} = \frac{0,0244}{0,0188} \times \frac{28}{32} = 1,23 \quad (3)$$

Dakle, izmerena vrednost D_{LCO} mora se pomnožiti sa faktorom 1,23 da bi se dobile vrednosti D_{LO_2} :

$$D_{LO_2} = 1,23 \times D_{LCO} \quad (4)$$

Ostaje problem određivanja P_{dCO} zbog mogućeg poremećenog odnosa ventilacije i perfuzije što je naročito često kod smetnji i anomalija distribucije ventilacije. Ako postoji sumnja na poremećaj distribucije ventilacije, potrebno ga je isključiti, npr. kapnografijom. Ova činjenica ne oduzima značaj metoda jer, videćemo, postoje razni načini da se problem prevaziđe.

Danas se u svetu najviše koriste metodi sa CO, i to Steady-state (DLCCSS), a naročito Single-breath (DLCCSB) pa ćemo se ukratko njima i pozabaviti.

Metod stabilnog stanja
Steady-state metoda (D_{LCCSS})
— end tidal po Batesu

Ovom metodom određujemo, prema definiciji, potrošnju CO i prosečnu vrednost alveolne koncentracije CO:

$$D_{LCO} = \frac{V_{CO}}{P_{ACO}} \quad (5)$$

Ispitanik udiše smesu vazduha i male količine CO (0,1—0,15%) četiri minuta. Od toga dva minuta traje »Wash in«, tj. upiranje gasa i dva minuta samo merenje u stabilnom stanju. Frakcija CO se meri pomoću infracrvenog analizatora u inspiracijskom, ekspiracijskom i alveolnom, tj. »end tidal« vazduhu. Alveolarni uzorak se dobije posebnim sistemom ventila tako što se u posebnu vreću skuplja poslednjih 100 ml izdahnutog vazduha iz svakog ciklusa respiracije. Količinu CO koja je prošla iz alveolarnog prostora u kapilarnu krv u jednoj minuti (V_{CO}) možemo da izračunamo iz disajnih volumena te njihovih koncentracija CO:

$$V_{CO} = (F_{ICO} - F_{ECO}) \times MV \quad (6)$$

Problem u metodi je određivanje prosečne koncentracije CO u alveolama. Bates je to u radio posebnim sistemom ventila. Batesova metoda daje dobre rezultate pod uslovom da ispitanik upotrebljava tako veliki disajni volumen da ispere sav anatomski prostor i mrtvi prostor aparata. Metoda je veoma osetljiva na veličinu ventilacije i na disajni volumen. Što je veća frekvencija disanja (uz dovoljno velik disajni volumen), to će biti manje ciklične varijacije PaCO i time očekujemo manje greške u sakupljanju alveolarnog uzorka, što je veći volumen, to će DLCO biti veći; da bismo dobili upotrebljive rezultate, potrebno je disati srazmerno brzo s konstantnom frekvencom i konstantnim disajnim volumenom. U miru se ovako teško diše, pa je bolje izvoditi test pod malim opterećenjem. Ovo utiče i na plućnu perfuziju i na količinu krvi u plućima (6). Premerenja bi trebalo kod ispitanika izmeriti količinu CO u plućnim kapilarima, naročito kod pušača i od vrednosti PaCO oduzeti ovaj »povratni pritisak«. Naravno, potrebno je oduzeti i pritisak vodene pare na određenom barometarskom pritisku (47 mmHg, ako je temperatura 37°C):

$$P_{ACO} = F_{ACO} \times (P_b - 47 \text{ mmHg}) \quad (7)$$

F_{ICO} frakcija CO u inspiratornom gasu, F_{ECO} u ekspiratornom gasu, MV minutni volumen, F_{ACO} frakcija CO u alveolarnom vazduhu, P_b barometarski pritisak umanjeno za 47 mmHg.

Određivanje PACO
po Filley-u i saradnicima

Činjenicu da se PACO menja u toku respiratornog ciklusa, njegovu prosečnu vrednost FILLEY i saradnici su pretpostavili da je odnos fiziološkog mrtvog prostora i disajnog volumena VD/VT jednak za CO₂ i CO (7):

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{F_{ACO_2} - F_{ECO_2}}{F_{ACO_2}} = \frac{F_{ACO} - F_{ICO}}{F_{ACO} - F_{ICO}} \quad (8)$$

$$F_{ACO} = F_{ICO} - \frac{F_{ACO_2}}{F_{ECO_2}} (F_{ICO} - F_{ECO}) \quad (9)$$

$$P_{ACO} = F_{ACO} (P_b - 47 \text{ mmHg})$$

F_{ACO2} je fraikcija gasova u alveolama, F_{ECOS} ekspirijumskom, F_{ICO} u inspirijumskom vazduhu.

Filley je pretpostavio da je arterijski pritisak CO₂ dobra zamena za prosečan alveolarni PACO₂ U gornjoj jednačini. Zato nije potrebno da se sakuplja alveolarni vazduh, ali je zato pored inspirijumskog i ekspirijumskog volumena i koncentracije CO u njima potrebno izmeriti još i koncentraciju CO₂ u ekspirijumskom uzorku i u arterijskoj krvi. Ovo ceo postupak komplikuje i za ispitanika je manje prijatno.

Vrednosti izmerene difuzije i alveolne koncentracije CO možemo proveriti matematičkim putem, preko frakcije potrošnje CO. To je u procentima izražena količina inspirijuma CO koju pluća apsorbuju u određenom vremenu (6):

$$F_{UCO} = \frac{F_{ICO} - F_{ECO}}{F_{ICO}} \times 100 \quad (10)$$

* F_{UCO} = Fractionary Uptake of CO = frakcionisani utrošak (potrošnja) CO

Iz jednačine se vidi da je frakciona potrošnja CO samo kvalitativni pokazatelj a ne i kvantitativni difuzijskog kapaciteta. Uopšte, ova je potrošnja veća ukoliko je i DLCO veći. No, mnogo zavisi od alveolne ventilacije. Ova provera se preporučuje prilikom uzimanja poslednjeg uzorka, tj. alveolarne smeše gasa. Ako je došlo do tehničke greške u uzimanju na kraju izdisaja tako da se izmeri suviše nizak DLCOSS, može se ova greška otkriti, jer frakciona potrošnja CO ostaje normalna. Vrednost F_{UCO} opada u slučaju hiperventilacije što po jednačinama dovodi do povećanja DLCO. Smanjenje F_{UCO} uz normalan DLCO ukazuje na prividno normalne vrednoseti DLCO usled hiperventilacije.

Metod jednog uđaha
Single breath
(modifikovan Kroghov metod
po Forsteru i Ogilvie-u) D_LCO_{SB}

Prema ovoj metodi ispitanik najpre izdahne do rezidualnog volumena, a zatim brzo udahne gasnu smešu (oko 02% CO, 10% He, ostatak vazduh) iz inspiratorne vreće. Posle udaha bar 90% VC (vitalnog kapaciteta) ispitanik zadrži dah i istovremeno relaksira insp. mišiće. Inspirisani volumen zabeležimo. Posle

10 sec. apnoje sledi brz izdah. Prvih 600–800 ml izdahnutog vazduha se odbacuje, jer služi za ispiranje mrtvog prostora, a sledećih 600–800 ml sakuplja se u posebnu vreću kao alveolarni uzorak za analizu. Određujemo koncentracije CO i He. Izračunavanje DLCOSB temelji se na pretpostavci da se koncentracije CO u alveolarnom vazduhu za vreme zadržavanja daha eksponencijalno smanjuje, jer je količina CO koji difunduje kroz alveolokapilarnu membranu proporcijalna koncentracijskom gradijentu koji se neprestano menja (7, 6):

$$F_{ACO_t} = F_{ACO_0} \times e^{-Kt} \quad (11)$$

F_{ACO_0} i F_{ACCH} su alveolarne koncentracije CO na početku i na kraju zadržavanja daha, t vreme zadržavanja daha su sec, V_A alveolarni volumen u litrama.

$$K = D_{LCO} \cdot \frac{P_b - 47 \text{ mmHg}}{V_A} \quad (12)$$

Zamenom konstante K u gornjoj jednačini dobijemo:

$$D_{LCO_{SB}} = \frac{V_A}{(P_b - 47) \cdot t} \ln \frac{F_{ACO_0}}{F_{ACO_t}} \quad (13)$$

F_{ACO_0} se izračunava iz inspirijumske koncentracije CO ako pretpostavimo da su početne dilucije CO i HE jednake, dakle:

$$F_{ACO_0} = F_{ICO} \frac{F_{HE_0}}{F_{IH_0}} \quad (14)$$

Preuređenjem gornjih jednačina dobijemo:

$$D_{LCO_{SB}} = \frac{V_A}{t} \ln \frac{F_{ICO} \times F_{HE_0}}{F_{ECO} \times F_{IH_0}} \quad (\text{ml CO min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}) \quad (15)$$

Prilikom merenja ovim metodom nailazimo na više problema: prvi je, pretpostavlja se da se CO u alveolarnom vazduhu za vreme zadržavanja daha eksponencijalno smanjuje. Taj uslov važi samo ako je P_{aCO} u plućnim kapilarima jednak nuli što nije uvek slučaj,

npr. kod pušača, koji već imaju u krvi izvesnu količinu karboksihemoglobina. Sledeći problem je određivanje V_A što se vrši određivanjem rezidualnog volumena gasa dilucijskom metodom sa helijumom kada dobijamo V_{nj} . Ovo se može izračunati i preko formule:

$$V_A = V_{IN} \times \frac{F_{IH_0}}{F_{EH_0}} \times BTPS \quad (16)$$

V_{IN} inspiratorni volumen.

Treći problem koji utiče na rezultate je količina gasa koji moramo izdahnuti da bi se potpuno isprao gas iz mrtvog prostora pacijenta i aparata. Problem je i kod pacijenata koji imaju veliki poremećaj u distribuciji i perfuziji, jer ekspiratorna koncentracija CO ne može dostići ravnomerni plato, budući da ta gasna smeša potiče iz raznih areala sa različitim odnosima V'/Q' .

Prednosti i nedostaci metoda

Merenje $D_{LCO_{SB}}$ obavlja se pod uslovima najbližim fiziološkim, kako u miru, tako i pod opterećenjem. Od ispitanika se traži najmanja saradnja. Potrebna je relativno jednostavna aparatura, a i izračunavanje je jednostavno. Bez obzira na ove prednosti, ipak se u praksi manje upotrebljava. Kako kod jedne, tako i druge varijante Steady state može se pogrešno odrediti prosečna alveolarna koncentracija CO, bilo zbog grešaka u merenju CO_2 u art. krvi ili zbog pogrešnog merenja koncentracije CO na kraju izdisaja. Najveća mana je nemogućnost isključivanja poremećenog odnosa nejednakomerne distribucije ventilacije u odnosu na perfuziju.

Metoda $D_{LCO_{SB}}$ zahteva skuplju aparaturu i veću saradnju pacijenta. Potrebne disajne pokrete najlakše je izvršiti u miru; no, ipak ovaj postupak se može izvršiti i pri submaksimalnom opterećenju (6). Potreban je VC veći od 1,3 L, a ispitanik mora da zadrži dah barem 5 sec. Iako se u standardnom ispitivanju zahteva VC od barem 1,5 L i zadržavanje daha od 10 sec, ostaje mogućnost i korigovanja, ali sa većom mogućnošću za grešku u dobijenom

**KOMPARACIJA FUNKCIJSKIH PARAMETARA HIPERINFLACIJE
PLUĆA MERENIH PLETIZMOGRAFIJOM CELOG TELA
I HELIJUMSKIM METODOM JEDNOG UDAHA**

**CORRELATION OF PARAMETERS OF HYPERINFLATION MEASURED
BY BODY PLETHYSMOGRAPHY AND BY SINGLE-BREATH
HELIUM DILUTION METHOD**

Gaja POZOJEVIĆ*

Sažetak

Izvršena je komparacija vrednosti rezidualnih volumena (RV), intratorakalnog gasnog volumena (ITGV) — funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) i totalnog plućnog kapaciteta (TLC) metodom pletizmografije celog tela i metodom dilucije helijuma »sigle-breath«. Ispitivana je grupa od 15 ispitanika sa fiziološkim vrednostima funkcijskih parametara i grupa od 16 bolesnika sa HOPB. Svim ispitanicima je urađena spirometrija, krivulja protok-volumen, pletizmografija celog tela i transfer faktor metodom jednog udaha. U zdravih ispitanika nisu nađene signifikantne razlike, sem za RV. U bolesnika sa HOPB nađene su signifikantne razlike za sve parametre hiperinflacije a za RV i veoma značajne. Dobijeni rezultati su u skladu sa prikazom istih iz literature.

Ključne reci: Plućna hiperinflacija, pletizmografija celog tela, metod jednog udaha D_{LCO} .

Summary

The values of residual volume (RV), intrathoracic gas volumen (ITGV) — functional residual capacity (FRC) and total lung capacity (TLC) obtained by the method of body plethysmography have been compared with values of same parameters obtained by helium dilution method-single breath method. We have investigated a group of 16 patients with COPD and group of 15 healthy volunteers. In all cases spirometry, flow volume curve, body plethysmography and helium dilution method of sigle-breath diffusing capacity were performed. In the group of healthy subjects there were no differences except for value of RV. In the group of patients with COPD we have established significant difference for all parameters of hyperinflation. The most significant difference was for the value of RV.

Key words: Lung-hyperinflation, Body-plethysmography, D_{LCO} Single breath method.

* Dr med. Gaja Pozojević, lekar Pneumoftiziološkog dispanzera u Zrenjaninu

Plućna hiperinflacija je jedna od značajnih promena ventilatorne funkcije pluća koja se javlja kao redovna pojava hronične opstruktivne plućne bolesti (HOPB). Prema nekim autorima javlja se u preko 97% u bolesnika sa HOPB (1). To je najčešće trajno, rede reverzibilno proširenje disajnih puteva distalno od

terminalnih bronhiola. Ako postoji i destrukcija pomenutih struktura, onda je to emfizem i promene su ireverzibilne.

Još početkom ovog veka Dixon i Brodie su prvi zapazili da povećani otpori protoku vazduha u disajnim putevima dovode do hiperinflacije. Oni su do tih zapažanja došli kada su

stimulisali n. vagus eksperimentalnih životinja što je izazvalo bronhokonstrikciju (2). Pojava je objašnjena kao posledica otežanog protoka vazduha u suženim disajnim cevima koji onemogućuju da se volumen vazduha, unesen udahom, sav istisne iz pluća u toku raspoloživog vremena za izdah. Ovo patofiziološko tumačenje nastanka hiperinflacije dopunjeno je razjašnjavanjem procesa alveolarne destrukcije. I imajući to u vidu, hiperinflacija se opisuje kao korisna — adaptaciona mogućnost organizma da smanji otpore protoku vazduha u disajnim cevima i time ublaži posledice otežanih uslova u kojima se odvija ventilatorna funkcija. Naime, završetak mirnog ekspirijuma se pomera prema inspirijumu čime se omogućava disanje sa raširenim plućima i sa širim lumenima, naročito malih disajnih puteva. Ovo objašnjenje nije dovoljno jer bi tada došlo jedino do uvećanja ekspiratornog rezervnog volumena (ERV), a time i funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) čiji je on sastavni deo, dok bi rezidualni volumen (RV) kao druga komponenta ovog kapaciteta, kao i totalni plućni kapacitet (TLC) ostali nepromenjeni. Praksa pokazuje drugačije: kod svih opstruktivnih bolesti, pa i kod onih sa destrukcijom plućnog parenhima, vrednosti RV i TLC su povišene. Najprihvatljivija je teorija preko tačke jednakih pritisaka prema kojoj dolazi do povećanog volumena zatvaranja u malim disajnim putevima. Volumen zatvaranja (CV-closing volume) je procent vitalnog kapaciteta zaostao u plućima ispitnika pri kojem dolazi do zatvaranja malih disajnih puteva tokom ekspirijuma, zbog porasta pleuralnog pritiska i povećanog pritiska na plućno tkivo u donjim delovima grudnog koša koje prevazilazi intrabronhijalni pritisak.

Na terenu smanjenih retraktilnih sila pluća usled destrukcije pleuralni pritisak je stoga stalno visok, a peribronhijalni pritisak nishodno od tačaka jednakih pritisaka znatno prevazilazi i nadjačava intrabronhijalni pritisak. Kada je ta razlika dovoljno velika a čvrstina zida disajnog puta nedovoljna, nastaje potpuna kompresija disajnih puteva sa zatvaranjem lumena. Tog momenta vazduh u ushodnom delu disajnih puteva ostaje »zarobljen« i više ne učestvuje u ekspirijumu — »air trapping«. Reč je o kolapsibilnosti disajnih puteva koja se manifestuje u krivulji protok-volumen o čemu su pisani mnogobrojni radovi iz oblasti patofiziologije i koji su karakteristični i za pojavu hiperinflacije a naročito u emfizemu pluća (3).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi najveće interesovanje za hiperinflaciju je u vezi sa em-

fizemom pluća, gde je ona sigurno dominantna patofiziološka promena koja daje obeležje kliničkim i drugim karakteristikama ovog teškog opstruktivnog oboljenja. Pored ovoga, veliki broj naučnih radova posvećen je i dokazivanju destrukcije emfizemskih promena u plućnom parenhimu i tumačenju njihovog nastanka. Prema novijim istraživanjima, u nastanku emfizema imaju ulogu procesi proteolize i oksidacije. Najvažniji izvor proteaza su neutrofilni granulociti, a najsnažniji proteolitički ferment neutrofila je elastaza. Nešto manji značaj imaju i druge neutrofilne proteaze: Katepsin G i Kolagenaze (4). Emfizemsku destrukciju omogućuje poremećaj ravnoteže između proteaza i inhibitora proteaza. To je posebno izraženo u osoba sa genetskim defektom najpoznatijeg inhibitora proteaza, alfa-1-antitripsina. Neutrofili, a i makrofagi su odgovorni za oslobađanje oksidanata (anion superoksida-O⁻², vodonik peroksid-H₂O₂, i hidroksilni radikal-OH⁻). Njihovu aktivnost inhibišu antioksidanti lokalizovani: intracelularno (super oksid dizmutaza, katalaza i glutationski sistem), membranski (vitamin E), ekstracelularni antioksidanti (katalaza, glutation, cerulopazmin, vitamin A, metionin, bilirubin) (4).

U praktičnom, svakodnevnom radu vlada mišljenje da je hiperinflacija značajna samo ako je udružena sa destruktivnim promenama u plućima. Ako, pak, te promene nisu prisutne, hiperinflacija se shvata kao bezazlenije oštećenje koje bitno ne ugrožava ventilaciju, već, prema nekima, svojim prisustvom pomaže u ublažavanju štetnih posledica koje izazivaju opstruktivne promene u disajnim putevima. Noviji radovi iz te oblasti negiraju takva shvaćanja. Prema tim tumačenjima (2), hiperinflacija remeti sinergizam delovanja membranoznog i muskularnog dela dijafragme, kao i spoljašnjih i unutrašnjih interkostalnih mišića što bitno oštećuje mehaniku disanja. Ona nepovoljno utiče i na energiju respiratorne muskulature, jer pri produkciji istog rada dolazi do porasta potrošnje energije i pada njegove efikasnosti. Sve to dovodi do dispnoje izazvane zamorom disajne muskulature, a zatim i do razvoja hipoventilacionog sindroma sa svim njegovim posledicama.

Imajući u vidu ovo saznanje, još se više pridaje značaj funkcijskim testovima za procenu hiperinflacije: radi dokazivanja, praćenja evolutivnog toka, procene efekta terapije, radne sposobnosti i procene operabilnosti pacijenta.

Testove plućne funkcije za procenu hiperinflacije možemo podeliti na:

rezultatu. Glavna prednost u odnosu na metodu steady state je što je uticaj nejednako-merne distribucije ventilacije sigurno manji pošto se dubokim udisanjem udahnuti vazduh ravnomernije raspoređuje po plućnim arealima. Postupak omogućava i merenje efektivnog alveolarnog volumena, te membranske i krvne komponente DLCO (8). U poređenju sa DLCOSS ovaj metod manje zavisi od CO u kapilarnoj krvi pre merenja (misli se na povratni pritisak CO). Danas se u svetu najviše koristi upravo single breath zbog toga što je brz i reproducibilan, lakše se može standardizovati te nije potrebno vađenje krvi. U odnosu na druge metode, manje je osetljiv na promene odnosa V'/Q' , a relativno visoka koncentracija CO u inspirijumskoj mešavini gasa održava dosta visok alveolo-kapilarni gradijent za sve vreme merenja.

Brojni autori (8, 9) predlažu korekciju difuzijskog kapaciteta na alveolarni volumen vazduha. Zato se kod svakog merenja izračunava i difuzijski koeficijent (K_{CO}) - Njega dobijemo kad se difuzijski kapacitet podeli sa alveolarnim volumenom vazduha pri kome smo obavili merenje:

$$K_{CO} = DLCO \times V_A^{-1} \text{ (ml/min}^{-1}\text{/mmHg}^{-1}\text{L}^{-1}\text{)} \quad (17)$$

Važno je napomenuti da se radi o »efektivnom« alveolarnom volumenu koji učestvuje u gasnoj razmeni, dobijenom helijumskim dilucionim metodom.

Ulmer i saradnici su klasifikovali oboljenja koja dovode do smanjenja DLCO (2):

- 1) Zadebljanje alveo-kapilarne membrane (blok)
 - a) Difuzne intersticijalne fibroze
 - b) Fibroze posle zračenja
 - c) Intersticijalne pneumonije
 - d) Hronična staza
 - e) Pneumokonioze
 - f) Fibro-granulomatozna oboljenja
- 2) Smanjenje difuzione površine usled
 - A) Smanjenje alveolarnog prostora:
 - a) Plućni edem, alveolarna proteinoza
 - b) Cirotični procesi na plućima
 - c) Pneumonije
 - d) Tumorozni procesi
 - e) Hronični opstruktivni bronhitis sa ventilnim stenozama
 - f) Atelektaze
 - g) Resekcije: stanja posle pneumonektomije ili lobektomije

B) Redukcija kapilarne površine

- a) Emfizem
- b) Vaskularna oboljenja (Churg-Strauss, Wegenerova gran.)
- c) Plućne embolizacije
- 3) Redukcija difuzione konstante kapilarne krvi
 - a) Anemije
 - b) Skraćenje vremena kontakta krvi i gasa.

Prilikom interpretacije rezultata poželjno je razmatrati pored DLCO i odnos DLCO prema VA (alveolarnom volumenu) dobijenom na osnovu dilucije He za vreme zadržanog daha. Takođe, treba posmatrati odvojeno komponente od kojih zavisi DLCO, a to su difuzijski kapacitet membrane D_m i volumena kapilarne krvi u plućima V_c jer ako se pokazalo da je smanjenje jedne od komponenti odgovorno za smanjenje DLCO, onda bi se moglo pretpostaviti da se njeno smanjenje može naći i u ranoj fazi bolesti pluća, pa čak i kada je vrednost ukupnog transfer faktora još uvek normalna (8). Ovo je jako važno pri otkrivanju oboljenja bez vidljivih radioloških promena na plućima i kada su ostali funkcioni testovi u granicama ref. vrednosti, a kada postoji neobjašnjena dispneja kod ranih intersticijalnih fibroza pluća.

U početnim stadijumima difuznih intersticijskih fibroza pluća imamo smanjenje DLCO, koje je značajnije od smanjenja VA a na bazi alveolitisa i stvaranja granuloma. U terminalnim stadijumima fibroze postoji kako smanjenje DLCO, tako i VA pa je odnos DLCO/VA blizu normale. U stadijumu fibroze paralelno sa zadebljanjem alveolo-kapilarne membrane imamo i zadebljanje kapilarnih zidova što vodi zatvaranju dela plućnih kapilara i istovremeno smanjuje V_c . Ranija tumačenja o dominantnom smanjenju alveolo-kapilarne membrane nekim stavovima je prećeno, već se tumači da je uzrok smanjenje alveolo-kapilarnih jedinica.

Što se tiče bolesti sa smanjenjem ukupne alveolne površine, dominantno je pretežno smanjenje D_m bez oštećenja difuzije u očuvanim delovima pluća, tako da je DLCO srazмерно smanjen restrikciji plućnog parenhima, a odnos kapaciteta i koeficijenta difuzije normalan. Primer je resekcija pluća gde imamo podjednako smanjenje V_c i VA. Isti je patohistološki mehanizam kod pneumonije, atelektaze, obimne Tbc sekvele.

Kod bolesti sa redukcijom kapilarne površine najbolji je primer emfizem, naročito panacinusni. U literaturi se nalaze autori koji opisuju dominantnije smanjenje D_m kompo-

nente što se tumači smanjenjem ukupne površine preko koje se vrši difuzija u plućima. Drugi su pak autori našli dominantno smanjenje V_c komponente, što se tumači propadanjem kapilarne mreže pluća. Najviše je onih koji se slažu da su obe komponente podjednako zahvaćene kao posledica destrukcije plućnog parenhima što i predstavlja odliku emfizema. Tumačenje nalaza DLCO kod buloznog emfizema zavisi od ventilisanosti bula. Ventilisane bule predstavljaju mrtvi prostor koji smanjuje DLCO, bez obzira da li istovremeno postoji difuzni emfizem. Ako, međutim, imamo normalne vrednosti DLCO i odnosa DLCO/VA to nam govori da se bule ne ventilišu, a da preostali parenhim nije emfizemski čak i ako postoji opstruktivan poremećaj ventilacije. U ovim bolestima imamo nizak DLCO i normalan ili povišen VA, dakle, smanjen odnos DLCO/VA.

Smanjenje DLCO je značajno kod multiplih recidivirajućih tromboembolija. V_o komponenta je smanjena zbog odsustva krvi u zahvaćenom predelu, ali krvotok može biti i očuvan kada se stvore anastomoze između bronhijalnih i pulmonalnih arterija u prekapi-larnoj zoni. Time se objašnjava da u tromboembolijama ne mora uvek da bude smanjen DLCO. Nalaz normalnog odnosa DLCO/VA govori u prilog očuvane mreže funkcionalnih kapilara ispod mesta opstrukcije (9).

U primarnoj plućnoj hipertenziji, levo-desnim šantovima, mitralnoj stenozi, raste plućna vaskularna rezistencija, a kapacitet difuzije opada. Razlog je smanjenje V_c u zonama pluća sa opstrukcijom (obliteracija ili konstrikcija) plućnih arterija (9).

Bez obzira na veliku osetljivost svih metoda merenja transfer faktora i na probleme

tumačenja rezultata, sigurno je da se ovim metodima dobija uvid o globalnoj funkciji pluća da vrši razmenu respiratornih gasova. Izmerene rezultate valja uklopiti sa anamnezom, kliničkim statusom i, naravno, sa ostalim funkcionalnim testovima kao i radiološkim statusom bolesnika.

LITERATURA

1. Comroe JH-Jr, Forster RE, DuBois AB, Briscoe WA, Carlsen E. The Lung. Year Book Med. Publish. Chicago, 1962.
2. Ulmer WT, Reichel G, Nolte D. Die Lungenfunktion, Thieme Stuttgart, 1970.
3. Zimić D, Bizjak M, Štangel B. Merenje transfer faktora pluća sa CO metodom ponovnog udisaja testne gasne smeše. Pluć. Bol. 1989, 41:199—204.
4. Tabori Đ, Conkić B, Todić V. Merenje kapaciteta difuzije pluća pomoću ugljen-monoksida. Saopštenja. 1971, 9:53—58.
5. Guyton AC. Medicinska fiziologija VII izdanje. Med. Knjiga. 1981, 537—548.
6. Bizjak M, Štangel B. Metode za merenje difuzijskog kapaciteta pluća ugljen-monoksidom. Simpozijum o dif. kapacitetu pluća. Split, 1988, 22—37.
7. Kessel AL. Pulmonary Diffusing Capacity for Carbon Monoxide. Pulmonary Function Testing. Guidelines and Controversies. A Project of the Californian Thoracic Society. Clausen H. (Edit.) 1984, 165—185.
8. Sekulić S, Miladinović D, Mitrović M. Klinički značaj merenja difuzijskog kapaciteta membrane i volumena kapilarne krvi u plućima. Simpozijum o dif. kapacitetu pluća. Split, 1988, 72—81.
9. Ayers LN. Carbon Monoxide Diffusing Capacity. Pulmonary Function Testing. Indications and Interpretations. A Project of the Californian Thoracic Society. Wilson AF (Edit.) 1985, 137—152.

1) Osnovne — za dokazivanje prisustva i stepena izraženosti hiperinflacije: RV, ERV, FRC, TLC, RV/TLCx100.

2) Dodatni testovi — za bliže određivanje prirode hiperinflatornih promena i patofiziološko objašnjenje: Transfer faktor pluća, merenje plućne popustljivosti — compliance i gasne analize art. krvi.

Za postavljanje definitivne dijagnoze treba ove testove, zajedno sa drugim testovima plućne funkcije, ukomponovati sa anamnezom, kliničkim pregledom, kompjuterizovanom tomografijom i rendgenom pluća, scintigrafskim i laboratorijskim nalazima. Veoma važan funkcijski test za dokazivanje emfizema pluća je merenje transfer faktora a naročito koeficijent difuzije.

Osnovni testovi za dokazivanje prisustva hiperinflacije mogu se odrediti trima metodama:

- 1) Pletizmografijom celog tela
- 2) Helijumskim metodama (dilucijom-wash in, ispiranjem-wash out)
- 3) Ispiranjem azota.

Ispiranje azota je »indirektna« metoda. Na kraju normalne ekspiracije ispitanik naglo prelazi s udisanja običnog vazduha na udisanje čistog kiseonika i nastavlja da diše kiseonik nekoliko minuta. Za to vreme ispere se sav azot iz njegovih pluća i pređe u ekspiratorni vazduh. Skupljajući izdahnuti vazduh i određujući ukupnu količinu azota koja se »isprala« iz pluća, može se izračunati količina vazduha u plućima na početku testa. Ta količina odgovara FRC-u i izračunava se prema formuli:

$$\text{FRC} = \text{volumen »ispranog« azota} \times \frac{100}{78}$$

Formula se zasniva na činjenici da 78% gasova u plućima čini azot a 22% kiseonik, ugljen-dioksid i vodena para. Za potpuno tačno merenje mora se izvršiti korekcija za difuziju azota iz krvi u pluća (citirano prema Gajtonu) (5).

Telesna pletizmografija je suveren metod za određivanje parametara ventilatorne funkcije pluća. Počev od pionirskih radova tokom 1868. god. Paul-a Bert-a pa do 1956. god. kada je grupa autora na čelu sa DuBois-om publikovala principe merenja ITGV i Raw-a. Princip merenja ITGV-a zasniva se na Boyle-Mariotte-ovom zakonu:

$$P \times V = \text{const, (uz izotermne uslove.)}$$

Ispitanik diše iz jedne polietilenske vreće u kojoj je vazduh pod BTPS uslovima. Kada

udahne, vazduh se u plućima dekomprimira a u kabini komprimira. Za vreme izdaha nastaje obrnuta situacija. U cevi kroz koju diše nalazi se pneumotahograf koji meri brzinu protoka. Promene pritiska u kabini registruje veoma osetljiv manometar. Drugi manometar registruje pritisak u ustima a nalazi se iza jednog elektromagnetnog ventila koji se može uključiti u željenoj fazi respiracije i prekinuti struju vazduha.

Na kraju mirnog izdaha prestaje za delić sekunde protok i tada se pritisak u plućima izjednačuje sa barometarskim pritiskom. U tom trenutku se zatvara elektromagnetni ventil i tada važi $P \times V = \text{const}$. Nasuprot prepreci ispitanik i dalje pokušava sa respiratornim pokretima i širenje grudnog koša u tom zatvorenom sistemu dovodi do promene pritiska i volumena, i u plućima i u pletizmografu:

$$P \times V = (P - dP) \times (V + dV)$$

$$P \times V = P \times V + P \times dV - dP \times V - dP dV$$

$$P \times dV - dP \times V - dP \times dV = 0$$

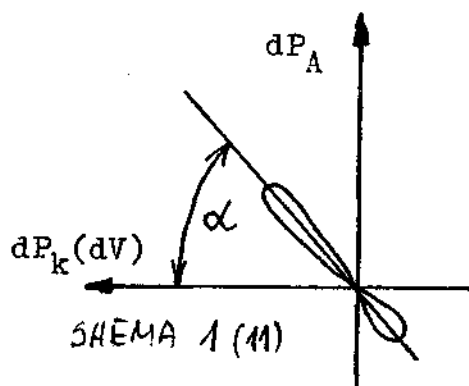
$$V = \frac{dV (P - dP)}{dP}$$

Pošto je dP veoma mali u poređenju sa P, to ga i zanemarujemo te dobijamo

$$V = \frac{dV \times P}{dP}$$

pri čemu je V-volumen vazduha u plućima (toraksu) u momentu zatvaranja ventila dV-promena volumena, dP-promena pritiska, P-pritisak koji je vladao u plućima u momentu zatvaranja ventila (barometarski pritisak umanjeno za pritisak vodene pare na 37°C = 47 mmHg), dP-merljiva promena pritiska u ustima, P-barometarski pritisak umanjeno za pritisak vodene pare na 37°C. Ostaje nepoznata promena volumena dV i tražena veličina V, tj. intratorakalni gasni volumen (ITGV).

Promena volumena pluća izaziva proporcionalnu promenu pritiska komore pletizmografa dPk koja je merljiva veoma osetljivim manometrom. Prethodno se kalibracijom odredi veličina promene Pk za jedinicu promene volumena (sinusoidnom pumpom). Preko dPk se može odrediti dV (slika 1).



Slika 1

dP_k -promena pritiska kabine, dP_A -promena alveolarnog pritiska,

$$dV (dP_k) : dP_A = \text{ctg } \alpha = \frac{1}{\text{tg } \alpha}$$

potreban za merenje V (ITGV). Odnos $dV : dP_A$ jednak je kotangensu ugla α , odnosno recipročnoj vrednosti tangensa ugla α .

$$(\text{ctg } \alpha = \frac{1}{\text{tg } \alpha})$$

Na taj način imamo sve potrebne veličine za određivanje V (ITGV). Konačna formula za izračunavanje izgleda ovako:

$$V = K_1 \times \frac{P_B - 47 \text{ (mmHg)}}{\text{tg } \alpha} \times K_2 \times \frac{\text{zapremina kabine} = \frac{\text{tel. tež. (kg)}}{1,1}}{\text{zapremina kabine}}$$

K_1 -konstanta koja se dobija iz kalibracije pritiska i faktora za preračunavanje $\text{cm H}_2\text{O}$ u mmHg (6).

Postoje tri varijante helijumskih metoda za merenje $RV-FRC$:

1) Metoda sa ispiranjem helijuma u otvorenom sistemu — »wash out« (slično ispiranju azota kod kiseoničnog metoda)

2) Dilucija helijuma pri mirnom disanju u trajanju od više minuta — »wash in«

3) Metoda dilucije helijuma pri zadržanom dahu — »single breath« — SB.

Mi ćemo se baviti ovim trećim metodom »SB«. Naime, pojedini aparati za određivanje transfer faktora omogućuju i određivanje vrednosti FRC -a. Takav je, na primer, i aparat Transfer screen II firme E. Jaeger, Würzburg, W. Germany.

TLCSB alveolarni volumen (V_A) — vrednost za pojedinačni udisaj koja se dobija kao deo merenja kapaciteta, difuzije CO (»single breath«) onako kako su to merenje opisali Ogilvie i saradnici. Osoba izdahne maksimalno, zatim se uključuje u cilju udaha iz vreće iz koje maksimalno udahne smešu 10% He , 0,3 CO , 25% O_2 , i ostatak % N_2 i zadrži dah 10 sec. Nakon odbacivanja prvih 500 ml ekspiracije (ili više), ostatak se sakuplja i analizira. TLCSB (V_A) se izračunava prema sledećoj formuli:

$$V_A = V_T \times \frac{F_{IHE}}{F_{EHE}} \times \text{BTPS faktor}$$

VC -vitalni kapacitet, F_{EHe} i F_{IHe} predstavljaju izdahnute i udahnete helijumske koncentracije. Nije uračunat gubitak helijuma u toku zadržavanja daha kao ni mrtav prostor usnika što treba imati u vidu prilikom preciznog izračunavanja. Uzimaju se srednje vrednosti dva uzastopna merenja (7, 8, 9).

Pletizmografska merenja su vršena volumno konstantnim pletizmografom pomenute nemačke firme.

Materijal i metode

Izabran je 31 ispitanik iz ambulantne prakse Dispanzera za plućne bolesti u Zrenjaninu kojima je napravljena funkcionalna obrada pluća u Kliničkoj laboratoriji Zavoda za plućne bolesti i Tbc u Zrenjaninu. Svakom ispitaniku napravljena je spirometrija, krivulja protok-volumen, i pletizmografija celog tela na pomenutim aparatima. Sve pretrage su vršene u istom danu, i to u sedećem položaju. Uslov da

ispitanici uđu u »zdravu« grupu za korelaciju funkcijskih parametara bio je potpuno uredan nalaz svih pretraga. To znači da su sledeći parametri morali imati normalne vrednosti ili odstupanja manja od 20% od norme: VC, FEV₁, Tiffeneauov indeks, PEF, FEF₅₀, Raw, SGaw (spec, konduktansa), difuzijski kapacitet za CO single-breath metodom, i koeficijent difuzije (DLCO/VA)- IZ pomenute grupe od 31 ispitanika njih 15 je bilo sa urednim nalazom funkcijskih parametara, te sa urednim Rtg nalazom pluća, sa urednim kliničkim nalazom kardiorespiratornog sistema i nisu imali tegobe u respiratornom sistemu. Preostalih 16 ispitanika čine bolesnici sa hroničnim opstraktivnim bronhitisom, s tim da u toku merenja nisu bile izražene respiratorne tegobe u jačem stepenu. Na tabeli 1 vide se neke karakteristike ispitivanih grupa: prosečna starost, prosečne vrednosti Broca indeksa.

Tabela 1

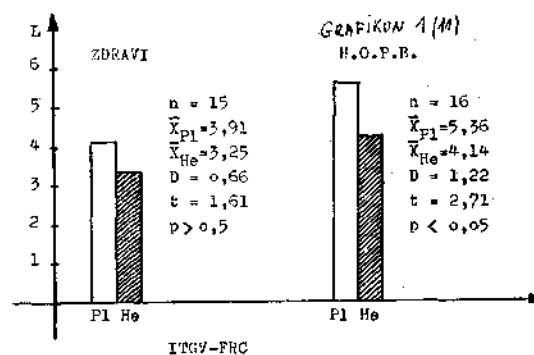
Grupa	n	♂	♀	Starost	Broca indeks
Zdravi	15	8	7	44,13 (22—61)	92,84
HOPB	16	14	2	56,69 (41—67)	106,38

U izabranim grupama bolesnika upoređivali smo apsolutne vrednosti parametara hiperinflacije u litrama određenim pletizmografskim metodom, a zatim dilucionim metodom udisanjem helijuma u pomenutim koncentracijama. Podaci su statistički obrađeni t-testom.

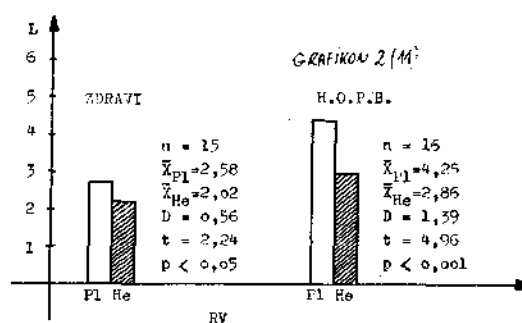
Rezultati

U zdravih ispitanika srednja vrednost ITGV-a iznosi 3,91 L, srednja vrednost FRCsE-a 3,25 L međusobna razlika 0,66 L što sve nije statistički značajno. Međutim, u opstruktivnih bolesnika sa srednjim vrednostima ITGV-a od 5,36 L, FRC-a od 4,14 L i međusobnom razlikom od 1,22 L nađena je statistička značajnost razlika (grafikon 1):

Najveće razlike u merenjima nađene su kod RV-a. Srednja vrednost pletizmografskim metodom u zdravih je 2,58 L, a helijumskom 2,02 L uz međusobnu razliku od 0,56 L što je već prvi stepen signifikantnosti. U opstruktivnih bolesnika te razlike su veoma signifikantne sa srednjim vrednostima pletizmografijom 4,25 L a helijumskim metodom 2,86 L razliku od 1,39 L (grafikon 2):

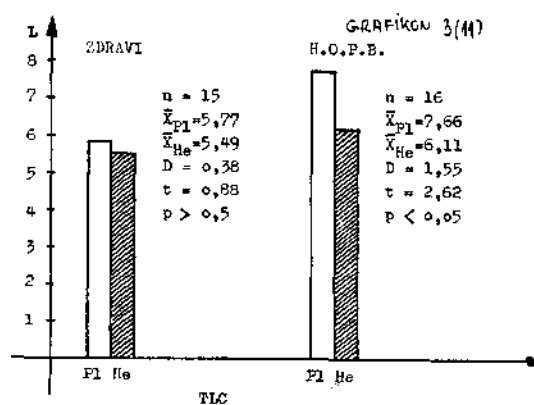


Grafikon 1



Grafikon 2

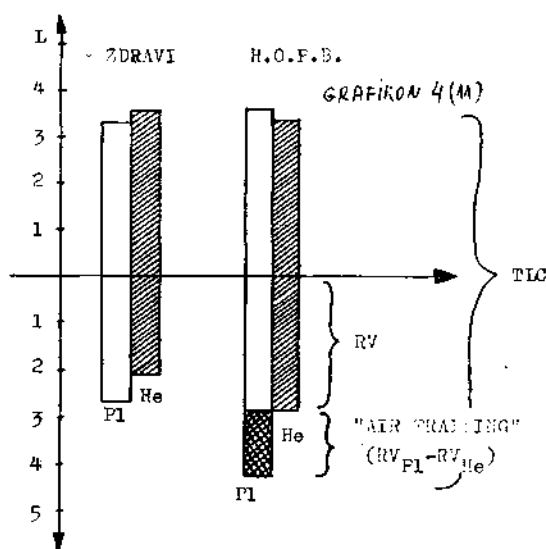
Uporednim merenjem TLC-a u zdravih osoba nije nađena signifikantna razlika. Srednja vrednost pletizmografskim metodom je 5,77 L a helijumskom 5,39 uz razliku od 0,38 L. U opstruktivnih bolesnika nađena je signifikantna razlika sa srednjim vrednostima pletizmograf-



Grafikon 3

ski 7,66 L a helij umskim metodom 6,11 L uz razliku od 1,55 L (grafikon 3):

U slučaju opstruktivnih bolesti gde je razlika izmerenih vrednosti TLC-a značajnija i to na račun RV-a govori se o zarobljenom vazduhu »air trapping« a kada TLC sadrži i »air trapping«, tada govorimo o pravom totalnom kapacitetu pluća »true total lung capacity«. Što se tiče odnosa RV/TLC, vidimo da je on povećan u opstruktivnih bolesnika, i to naročito u pletizmografskom merenju uz napomenu da je VC u obe metode približno jednakih vrednosti (grafikon 4):



Grafikon 4

Diskusija

Posmatrajući iznete rezultate merenja, može se zaključiti da se bitnije ne razlikuju od sličnih merenja autora iz literature (6, 12, 13, 14). Razlika u metodima je najmanja pri merenju TLC-a, zatim ITGV—FRC-a a najveća u merenju RV-a, što je i logično imajući u vidu da se koristi isti VC prilikom merenja sa oba metoda. Dakle, ukupni kapacitet pluća će direktno proporcionalno zavisiti od RV-a. Čak i velike razlike u RV-u u metodima dovodi do sasvim malih razlika RV/TLC (9). Razlika u izmerenim vrednostima RV-a može se objasniti na nekoliko načina. U izloženom referatu valja obratiti pažnju na starost ispitanika (41—67) sa HOPB a i na grupu »zdravih« koji su odabrani iz ambulantne prakse gde su se najčešće javljali za pregled zbog Invalidske komisije, bez obzira što nisu imali izražene tegobe sa

strane kardiorespiratornog sistema i što su imali uredan odgovarajući klinički nalaz, Rtg pluća i kompletnu disajnu funkciju.

Jedan od mogućih uzroka je i velika varijabilnost i slaba reproducibilnost veličine ekspiratornog rezervnog volumena (ERV) (Hamzagić, 1987). ERV je količina vazduha koju izdahnemo nakon mirnog ekspirijuma, a zavisi o snazi ekspiratornih mišića i o znanju i volji ispitanika da ekspirijum izvede do kraja. Pletizmografijom celog tela meri se ITGV, a dilucionom metodom FRC. Od ovih vrednosti naknadno se oduzme ERV, izmeren spirometrijom, koja je izvedena pre pretrage — pletizmografije, odnosno difuzijskog kapaciteta za CO. Glavni »krivac« za razliku u metodima je poremećaj distribucije ventilacije. Međutim, u literaturi se sreću radovi u kojima se vidi da ne postoji bitna razlika i u opstruktivnih bolesnika, naravno ne uzimajući u obzir emfizem. Ross i saradnici su našli da je vrednost FRC-a veća ako se u toku merenja prolongirano ispiraju pluća helijumom. Ulmer je pokazao da kod bolesnika sa emfizemom pluća, ponavljano udisanje VC-a svakih 20 sec. u toku merenja FRC-a helijumskim metodima pokazuje da se posle svakog merenja otvaraju novi prostori u plućima i uzimaju učešća u ventilaciji. Na taj način se vrednosti FRC-a povećavaju sve do blizu vrednosti koje se inače dobijaju merenjem toraksnog gasnog volumena telesnom pletizmografijom. Na ovaj način nastale razlike pripisuju se postojanju slabije ventilisanih prostora u plućima u koje gasovi sporije prodiru (»slow spaces«) i stoga ne dostižu istu koncentraciju kao i u drugim, bolje ventilisanim delovima pluća (9, 10, 11). Koliko god način disanja uticao na smanjenje razlika dobijenih vrednosti u slučaju sporo ventilisanih prostora, nemoguć je uticaj na zatvorene prostore koji ne komuniciraju (ciste, bule i si.). U tom slučaju je izvanredno korisno izvršiti merenje sa oba metoda čijim će se prostim oduzimanjem od veće (pletizmografske) manju (helijumsku) dobiti zapremina tog zarobljenog vazduha. To je slučaj kada sama pletizmografska metoda korisno dopunjuje drugi metod ispiranja ili »upiranja« gasa markera.

U slučaju pulmektomije (npr. zbog karcinoma), pretpostavlja se da drugo plućno krilo normalno obavlja ventilatornu funkciju (inače operacija i ne bi bila moguća). U pulmektomiranom prostoru moguće je zadržavanje vazduha duže vreme, koje svakako ima uticaja na određivanje ITGV-a pletizmografskom metodom. U ovom slučaju helijumski metod bolje određuje FRC a naročito RV. ITGV je intrato-

raksnj gas koji može biti u celosti istovremeno i intrapulmonalni gas (FRC), a kod pneumotoraksa i/ili stanj aposle pulmektomije ITGV je u toraksu, ali samo delom u plućima. Ako se nakon pneumonektomije odgovarajući hemitoraks popuni npr. izlivom, fibrinskim masama, pomerenim medij astinumom, ITGV = FRC uprkos odstranjenju jednog plućnog krila.

U svakodnevnom, rutinskom radu prilikom merenja parametara hiperinflacije prednost se daje pletizmografskom metodu; međutim, videli smo, postoje slučajevi kada je i helijumski metod koristan. Tim pre što valja iskoristiti sve moguće parametre ventilacije koji su ponuđeni, makar i kao uzgredni prilikom nekih drugih ispitivanja, npr. prilikom određivanja transfer faktora. O značaju parametara hiperinflacije već je bilo reći, ostaje samo da se oni uklupe u celokupnu kliničku sliku i sve ostale elemente dijagnostičkog mozaika i postavi konačna dijagnoza, intenzitet promena, da se sudi o toku terapije i izvrši ocena radne sposobnosti te pre i post operativno stanje pacijenta.

LITERATURA

1. Hamzagić H. Funkcioni testovi za ispitivanje hiperinflacije. Simpozijum: Bronhoopstrukcija i njeno lečenje, Beograd. Inst. pluć. bol. SRS. 1987.
2. Macklem PT. Hyperinflation. Amer. Rev. Resp. Dis. 1984, 1:1—2.
3. Mitić M. Krivulja protok-volumen i emfizem pluća. Simpozijum: Klinički aspekti emfizema pluća, Beograd, 1985.
4. Crystal RG. Respiration 50 suppl. 1986, 1:56—73.
5. Guyton AC. Medicinska fiziologija pp. 528—530.
6. Tabori Đ. Evaluacija bronhopulmonalnih oboljenja sa opstrukcijom disajnih puteva pomoću telesne pletizmografije. Dokt. disertacija. Univ. u Novom Sadu, 1976.
7. Kessel AL van. Pulmonary functional tests. Guidelines and controversies. Academic Press. Orlando, 1982, pp. 165—185.
8. Bizjak M. Metode za merenje difuzijskog kapaciteta pomoću ugljen-monoksida. Zbornik radova o Difuzijskom kapacitetu, Split, 1988. pp. 22—37.
9. Mitchel MM. Evaluation of a single breath method of measuring total lung capacity. Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, 97/4:571—580.
10. Mitchel MM. Application of the single breath method of total lung capacity measurement to the calculation of the carbon monoxide diffusing capacity. Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, 97/4:581—584.
11. Radišić M. Uticaj načina disanja na tačnost merenja FRC dilucijskim metodom helijuma kod osoba sa opstruktivnim respiracijskim sindromom. Plućna ventilacija, Simpozijum Kruševac, 1972.
12. Kandare F. Mjerenje RV i FRC tjelesnom pletizmografijom i/ili dilucijskim metodama Patofiziologija disanja, Standardizacija funkcijskih testova, Zagreb, 1988, pp. 222.
13. Popović-Grle S, Pavičić F, Bićanić V, Babić I, Lučić S, Kujundžić D, Richter D. Korelacija veličine rezidualnog volumena mjerenih pletizmografijom cijelog tijela i dilucijom helijuma metodom jednog udaha. Pluć. bol. 1989, 41:78—82.
14. Tabori Đ. Uporedna merenja ITGV, FRC, RV i TLC metodom telesne pletizmografije, dilucije helijom single breath tehnikom i ispiranja (»wash out«) helijuma u otvorenom sistemu. Saopštenja Inst. pluć. bol. 1972, 10: 34—38.

EOS SPRINT S ERGOMETROM



Kompletan, mobilan sistem za spiroergometrijska merenja, posebno primenljiv u kardiologiji, sportskoj medicini, pneumologiji, rehabilitaciji.

Mogućnost dogradnje za merenje srčanog output-a (minutnog volumena srca), bazalnog metabolizma, impulsa disajnih centara. Biciklergometar ER 900/ER 800 je medicinski biciklergometar bez ili s mogućnošću automatskog merenja krvnog pritiska.

Erich
JAEGER

P. O. Box 5846

D-8700 Würzburg 1

Federal Republic of Germany

Tel: 0931/41902-0 • Fax: 0931/4190246

Teletex: 938116 = medex

Telex: 179318116 = medex

PASIVNO PUŠENJE I RESPIRATORNA SIMPTOMATOLOGIJA KOD UČENIKA VIŠIH RAZREDA OSNOVNIH ŠKOLA

PASSIVE SMOKING AND RESPIRATORY SYMPTOMATOLOGY AMONG THE OLDER ELEMENTARY SCHOOL CHILDREN

Eva PANIC*, Josip RILL

Sažetak

Obrađeni su podaci dobijeni anketiranjem dece viših razreda osnovnih škola u Somboru i u Stanišiću. Pitanja u upitniku odnosila su se na pušenje u porodici (pušenje oca, majike, drugih ukućana), na aktivno pušenje samih učenika, na respiratornu simptomatologiju kod učenika, kao i na njihovu informisanost o štetnosti pušenja. Među većim brojem zaključaka koji se nameću iz dobijenih podataka ističemo sledeće: skoro 3/4 učenika ispitivanog uzorka predstavlja pasivne pušače; oko 3/4 dece koja žive u pušačkim porodicama izjavljuje da im smeta pušenje ukućana; učestalost respiratorne simptomatologije u ispitivanom uzorku je 10,5% i, konačno, u pušačkim porodicama često i mnogo kašlje više dece nego u porodicama gde se ne puši i ta razlika je statistički značajna.

Ključne reci: pasivno pušenje, respiratorna simptomatologija.

Summary

The results of a questionnaire among the older pupils of elementary schools in Sombor and Stanišić are analyzed. The questions were connected with smoking habits inside the family (smoking among parents and other members of the family), than the active smoking habits of the pupils themselves, questions about their respiratory symptomatology and finally how much were these schoolchildren informed about the damages of smoking on health. Among the numerous conclusions which occurred from the performed results we emphasize the following ones: about 3/4 of the schoolchildren in the investigated sample were passive smokers; about 3/4 children who live in smoking families declared that smoking of the member of the family disturbs them; the frequency of the respiratory symptomatology in the investigated sample was 10.5% and finally in smoking families there were more children who cough a lot and often, than in non-smoking families. This mentioned difference was statistically significant.

Key words: passive smoking, respiratory symptomatology.

* Dr Eva Panic, pneumofiziolog, Dispanzer za Plućne bolesti i tbc, Sombor

Uvod

Duvanski dim predstavlja jedan od najznačajnijih faktora aerozagađenja čovekove sredine. Odavno je poznat, a u poslednje vreme sve više se proučava efekat pasivnog pušenja na zdravlje ljudi (npr. pušenje u porodici) (1). Pasivna, a naročito aktivna inhalacija dima od cigarete posebno ugrožava respiratorni sistem.

Toksični efekti zavise od koncentracije dima, od dužine ekspozicije, a utvrđeno je da su na pasivnu inhalaciju duvanskog dima naročito osetljiva deca i osobe sa već postojećim oštećenjima disajnih organa. Razne studije govore u prilog tome da su deca, koja su živela u porodici gde se puši, znatno češće obolevala od respiratornih bolesti nego deca iz porodica gde se nije pušilo. Takođe je u nekim ispitivanjima

nađen viši procent respiratornih simptoma među decom čiji su roditelji bili pušači (1).

U saopštenju klinike za dečje bolesti u Marburg/Lahn (SR Nemačka) iz 1989. god. ističe se da pasivno pušenje kod dece dovodi do povećane incidence infekcije gornjih respiratornih puteva u ranom detinjstvu, do povećane incidence dečje astme i pogoršanja već postojeće astme. Ispitivanjem 80 zdrave školske dece nađen je bronhijalni hiperreaktibilitet (porast Raw-a za 50% nakon udisanja hladnog vazduha, kombinovanog sa fizičkim opterećenjem) u statistički signifikantno većem broju slučajeva u grupi dece koja su iz pušačkih porodica nego kod onih koja potiču iz porodica gde se ne puši. Zaključak je da se bronhijalni hiperreaktibilitet javlja češće kod klinički zdrave dece koja su pasivni pušači nego u kontrolnoj grupi (2).

Naravno, ne predstavlja problem samo pušenje roditelja čija su deca pasivni pušači. U uzrastu od 12–14 god. aktivno pušenje mladih sve je alarmantnija pojava koja zabrinjava i lekare, i roditelje i pedagoge (3, 4). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije iz 1989. god. objavljenim u materijalima »Pušenje ili zdravlje« saopšteno je da je sa 11 god. već 25% dece pokušalo da puši, a sa 12 god. u nekim sredinama je već 60% dece probalo prvu cigaretu. Podaci su dobijeni ispitivanjem 38000 dece u deset evropskih zemalja tokom osamdesetih godina. Oko 1/3 pomenute dece postaće aktivni pušači do osamnaeste godine starosti s tim da se trajna navika pušenja formira oko 15. godine života (4). Pored mnogih drugih uticaja, dokazano je da deca iz porodica gde se puši češće puše i sama, u odnosu na decu iz nepušačkih porodica (5).

Cilj rada

1. Da se utvrdi procenat pasivnih pušača među starijim osnovcima u jednoj gradskoj i jednoj seoskoj populaciji i da se vidi da li između te dve populacije postoje razlike;

2. Da se utvrdi koliki procenat dece živi u porodicama gde puše najmanje dva ili više članova domaćinstva;

3. Da se utvrdi koliko dece iz ispitivanog uzorka ima respiratorne simptome i da li ta deca potiču više iz pušačkih porodica;

4. Da se utvrdi koliki procenat ispitivane dece u gradu i na selu je probalo prvu cigaretu, koliko njih izjavljuje da puši povremeno a koliko njih se deklariraju kao stalni pušači (pod

povremenim pušenjem podrazumeva se pušenje manje od 1 cigarete nedeljno a pod stalnim više od jedne cigarete nedeljno) (5);

5. Da se stekne sasvim gruba informacija o tome da li učenici ispitivanog uzrasta znaju da je pušenje štetno za zdravlje a naročito za disajne organe.

Materijal i metodi rada

Sastavili smo upitnik koji sadrži 13 pitanja. Ona se odnose na pušenje u porodici (pušenje oca, majke, drugih ukućana) dalje na aktivno pušenje samih učenika (da li su probali cigaretu, da li puše stalno ili povremeno itd.) i na respiratornu simptomatologiju: da li im smeta kada neko od ukućana puši i da li često i mnogo kašlju. Poslednja dva pitanja u upitniku odnose se na informisanost učenika o štetnosti pušenja.

Anketiran je određen broj učenika viših razreda dve osnovne škole. U Somboru su to učenici od V–VIII razreda Osnovne škole »Nikola Vukićević«, a u Stanišiću učenici Osnovne škole »Ivan Goran Kovačić« istog uzrasta. Upitnik je bio anoniman i učenici su ga ispunjavali na času odeljenjskog starešine koji su posebnim cirkularnim pismom bili upoznati sa ciljem ispitivanja i bili zamoljeni da apeluju na učenike da upitnik ispunjavaju savesno, iskreno i ozbiljno i time omoguće uspešno sprovođenje ispitivanja.

Rezultati rada 1 diskusija

Rezultati su predstavljeni na tabelama koje slede:

Tabela 1

Broj anketirane dece

Mesto	Broj
Sombor	325
Stanišić	254
Ukupno	579

Tabela 2

Broj i procenat pasivnih pušača

Mesto	Broj	%
Sombor	234	74,7
Stanišić	178	70,0
Ukupno	421	72,7

* Raw = otpor disajnih puteva

Tabela 3

Pušenje u porodici		Sombor		Stanišić		Ukupno	
		Broj	%	Broj	%	Broj	%
Očevi puše		167	68,0	139	78,0	306	72,6
Majke puše		145	59,0	67	37,0	212	50,0
Puši neki drugi član domaćinstva		47	19,0	29	16,0	76	18,0

Tabela 4

Dete živi u porodici gde puši dva ili više članova domaćinstva		
Mesto	Broj	%
Sombor	65	20,0
Stanišić	56	22,0
Ukupno	121	20,8

Tabela 5

Detetu smeta što neko od ukućana puši		
Mesto	Broj	%
Sombor	184	75,5
Stanišić	122	68,5
Ukupno	306	72,6

(onih koji žive u pušač. porodicama)
(onih koji žive u pušač. porodicama)
(dece koja žive u pušač. porodicama)

Tabela 6

Učestalost respiratorne simptomatologije (dete često i mnogo kašlje)		
Mesto	Broj	%
Sombor	38	12,0
Stanišić	23	9,0
Ukupno	61	10,5

Tabela 7

Pušenje u porodici i respiratorna simptomatologija				
	Dete često i mnogo kašlje		Dete ne izjavljuje da često i mnogo kašlje	
	Broj	%	Broj	%
U porodici se puši (421 porodica)	51	12	370	88
U porodici se ne puši (158 porodica)	10	6	148	94

Tabela 8

Pušenje u porodici i respiratorna simptomatologija				
	Živi u porodici gde se puši		živi u porodici gde se ne puši	
	Broj	%	Broj	%
Dete često i mnogo kašlje (ukupno 61)	51	83,6	10	16,4

Tabela 9

Respiratorna simptomatologija kod dece u zavisnosti od broja ukućana koji puše		
	Dete često i mnogo kašlje	
	Broj	%
U porodici puši najmanje dve ili više osoba (121)	21	17,3
U porodici puši jedan član domaćinstva (300)	30	10,0

S obzirom na veću zastupljenost pasivnih pušača u somborskom uzorku, zatim da je u toj grupi procenat majka pušača veći nego u stanišićkom (a pretpostavljamo da deca ovog uzrasta u proseku provode više vremena sa majkama nego sa očevima), kao i prisustvo većeg stepena aerogagađenja u Somboru nego u Stanišiću, očekivali smo i veći procenat dece koja često i mnogo kašlju u tom uzorku. Kao što se iz tabele br 6 vidi taj procenat u Somboru iznosi 12, a u Stanišiću 9; međutim, koristeći t — test, nismo dobili očekivanu statistički značajnu razliku ($t = 1,18$, $p > 0,1$), iako je u gradskoj populaciji određen veći procenat te dece prisutan. Nadalje smo analizirali povezanost respiratornih simptoma sa pušenjem u porodici, tj. zavisnost simptoma od toga da li dete živi u porodici gde se puši ili ne i našli smo statistički značajno veći broj dece sa respiratornim simptomima, tj. onih koji izjavljuju da često i mnogo kašlju od onih koji žive u pušačkim porodicama ($t = 2,43$, $p < 0,05$) (tabela 7).

U porodicama gde puši najmanje dva ili više ukućana, takođe više dece ima ispoljenu respiratornu simptomatologiju nego u porodicama gde puši samo jedna osoba, ali ta razlika nije statistički značajna ($t = 1,01$, $p > 0,05$ ili $p < 0,1$), (tabela 9).

Analizom tebele br. 10, 11 i 12 uočava se veći procenat onih koji su probali cigaretu ili se izjašnjavaju kao povremeni ili stalni pušači u somborskom uzorku u skoro svakom od posmatranih godišta sa jednim izuzetkom, i to

Tabela 10

Pušačke navike kod učenika viših razreda osnovnih škola
u somborskom uzorku

Razred	Ne puši, ali je probao cigaretu		Puši povremeno		Puši stalno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
V	16	19,0	—	—	—	3,6
VI	10	12,0	—	—	—	—
VII	15	19,0	—	—	3	3,7
VIII	20	25,5	4	5,0	6	7,5

Tabela 11

Pušačke navike kod učenika viših razreda osnovnih škola
u stanišićkom uzorku

Razred	Ne puši, ali je probao cigaretu		Puši povremeno		Puši stalno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
V	4	5,0	—	—	2	2,5
VI	1	1,8	—	—	—	—
VII	4	6,7	—	—	—	—
VIII	7	11,0	—	—	6	9,6

Tabela 12

Pušačke navike kod učenika viših razreda osnovnih škola
u celom ispitivanom uzorku

Razred	Ne puši, ali je probao cigaretu		Puši povremeno		Puši stalno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
V	20	12,5	—	—	5	3,1
VI	11	8,0	—	—	—	—
VII	19	13,7	—	—	3	2,1
VIII	27	18,3	4	2,8	12	8,5

Tabela 13

Informisanost učenika viših razreda osnovnih škola o štetnosti duvana

	Sombor		Stanišić	
	Da	Ne	Da	Ne
Da li ti je poznato da duvan štetno deluje na zdravlje uopšte?	98,5%	1,5%	94,5%	5,5%
Da li ti je poznato da pušenje posebno štetno deluje na organe za disanje?	99,0%	1,0%	98,0%	2,0%

onih koji stalno puše u VIII razredima, a gde je taj procenat za 2,5% veći kod učenika u Stanišiću.

Posmatranjem tabele br. 13 uočava se bolja informisanost somborskih učenika o štetnosti pušenja; međutim, koristeći t — test statističke značajnosti, utvrdili smo da razlike u informisanosti učenika u Somboru i Stanišiću nisu statistički značajne ($t = 1,57$, $p > 0,1$).

Zaključak

1. Skoro 3/4 učenika ispitivanog uzorka predstavlja pasivne pušače pri čemu je njihov procenat nešto veći u gradskom uzorku nego u seoskom, ali ta razlika nije statistički značajna.

2. U obe ispitivane populacije, i gradskoj i seoskoj, očevi su oni koji najviše puše u porodici.

3. U gradskom uzorku oko 20% dece živi u porodici gde puši najmaaje dva ili više članova domaćinstva, a kod ispitivanih učenika u Stanišiću taj procenat je još veći i iznosi 22%.

4. Skoro 3/4 dece koja žive u pušačkim porodicama izjavljuje da im smeta pušenje ukućana.

5. Učestalost respiratornih simptoma u gradskom i seoskom uzorku iznosi ukupno 10,5%, pri čemu je ona u somborskom uzorku veća i iznosi 12% a u stanišićkom 9%, ali ta razlika nije statistički značajna.

6. 83,6% dece koja izjavljuju da često i mnogo kašlju žive u pušačkim porodicama.

7. U pušačkim porodicama često i mnogo kašlje više dece nego u nepušačkim (12% naspram 6%) i ta razlika je statistički značajna.

8. Nije nađeno statistički značajno više dece sa respiratornom simptomatologijom u porodicama gde puši najmanje dva ili više članova domaćinstva u odnosu na porodice s 1 pušačem.

9. U celom ispitivanom uzorku prvu cigaretu je probalo u proseku od 12,5—18,3% učenika sa tendencijom porasta od mlađih ka starijim godištim (u ovaj procent nisu uračunati oni koji se deklariraju kao povremeni ili stalni

pušači), a za stalne pušače izjašnjava se od 3,4—8,5% učenika sa istom tendencijom porasta. Pri odvojenom posmatranju gradskog i seoskog uzorka uočavaju se izrazito veće vrednosti kod gradske dece.

10. Informisanost gradske i seoske dece o štetnosti pušenja je u celini zadovoljavajuća s tim što su učenici iz Stanišića slabije informisani od učenika iz Sombora, ali ta razlika nije statistički značajna.

LITERATURA

1. Pešić V. Pasivna inhalacija duvanskog dima. Seminar — Aktuelni problemi iz pneumoftizilogije, Opatija, 1977.

2. Riedel F, Bretthauer C, Rieger CHL. Einfluß von passiven Rauchen auf die bronchiale Reaktivität bei Schulkindern. Pneumologie 1989, 43:164—168.

3. Mandić D. Mladi i pušenje, Medicinski pregled, 1989, 1—2:58

4. Reja D. Zdravstveno-vaspitani aspekti borbe protiv pušenja. Seminar: Aktuelni problemi iz pneumoftizilogije, Opatija, 1977.

5. The Female Smoker: At Added Risk, Tobacco or Health Programme, World Health Organization, Geneva, 1989.

6. Debijadi H. Psihološki i sociološki aspekti pušenja. Seminar: Aktuelni problemi iz pneumoftizilogije, Opatija, 1977.

UTICAJ AEROZAGAĐENJA NA RESPIRATORNE SIMPTOME I FUNKCIJU PLUĆA

INFLUENCE OF AIR POLLUTION, RESPIRATORY SYMPTOMS AND LUNG FUNCTION

Ružica BEUANSKI-ČONKIĆ*, Slobodan PAVLOVIC,
Žita MAJOR-ZORIČIĆ, Vesna KURUC, Nada ŽAFRAN, Josip RILL, Eva PANIC

Sažetak

Izvršena je analiza 613 osoba oba pola od 35—65 godina, prosečne starosti 53 godine. Ispitivanje je vršeno u ranim jesenjim i kasnim prolećnim danima, da bi se što više izbegla eventualna infekcija i aerozagađenje koje je u zimskim mesecima jače izraženo. Ustanovljeno je da su respiratorni simptomi na ispitivanoj grupi dosta zastupljeni. Kašalj u 24,12%, dispneja u 35,25%, dispneja sa kašljem u 25,50%. U ispitivanoj populaciji postoji opstruktivni poremećaj ventilacije u 28,31%. Ispitivana grupa puši u 44,70%, opstrukcija je kod pušača izražena u 47,63%, a kod nepušača u 25%.

Da bi se isključio uticaj pušenja, analizirani su simptomi i poremećaji plućne funkcije kod muškaraca nepušača. Ustanovljeno je da postoji jasna razlika između pojedinih mesta. U Pančevu, sa najvećim aerozagađenjem, nepušači kašlju u 22%, a u Somboru u svega 7,6%. Opstrukcija je u Pančevu zastupljena kod nepušača u 23%, a kod Somboraca nepušača u 19%. Preosetljivost na standardne inhalacione alergene je ustanovljena u 1,7%.

Ključne reci: aerozagađenje, respiratorni simptomi, pušenje.

Summary

We analysed 613 subjects of both sexes, between 35 and 65 years of age, with average age of 53 years. The study was performed in early autumn and in late spring, in order to avoid frequent infections and high air pollution during the winter months. It was found that respiratory symptoms were present in a high percentage in the investigated group (cough — 24,12%, dyspnoea — 35,25%, dyspnoea with cough — 25,50%). This population had obstructive disturbances of the ventilation in 28,31%. 44,70% of analysed subjects were smokers and 47,63% of them had obstructive disturbance, while among nonsmokers only 25% were obstructive.

We analysed the symptoms and disorders of pulmonary function in male nonsmokers in order to avoid influence of smoking. An evident difference was found between the studied towns with different air pollution. In Pančevo, where the air pollution is the highest, nonsmokers had cough in 22%, and in Sombor, in 7,6%. Airway obstruction in Pančevo was present in 23% of nonsmokers and in Sombor in 19% of them. Hypersensitivity on standard inhalatory allergens was present in 1,7% cases.

Key words: Air pollution, respiratory symptoms, smoking.

* Prof. dr med. sci. Ružica Beljanski-Conkić, pomoćnik direktora Instituta, načelnik zavoda za rehabilitaciju plućnih bolesnika

Uvod

Pluća su organ koji je pored očiju i kože najviše izložen uticaju vazduha. Količina udahnutog vazduha od oko 11500 lit. koja dopre u toku 24 časa na površinu pluća od 70 m² govori jasno o uticaju spoljne sredine na funkciju pluća. Aerozagađenje sredine je zavisno od prirodnih uslova (geografskih, hidrografskih i klimatskih i od veštačke promene spoljne sredine. Brojna saobraćajna vozila, prenaseljenost, uske, krivudave, loše ventilisane ulice, nedovoljna komunalna opremljenost naselja i visoke podzemne vode dovode do povećanog aerozagađenja.

Metod rada

Prvo ispitivanje je vršeno u aprilu i septembru. Ispitivanje su osobe oba pola od 35—65 godina, prosečne starosti 53 godine. Uslov za ispitivanje je bio da ispitanici stanuju na određenom mestu 10 godina, a da ne rade u aerozagađenoj sredini. Aerozagađenost pojedinih mesta, je dobijena na osnovu meteorološkog merenja iz Meteorološkog zavoda. Zakonom dozvoljene vrednosti aerosedimenta (1) su 300 mg/m³ na dan. Za čađ je MIC (maksimalna dozvoljena koncentracija 0,050 mg/m³ na dan.

SOa — 0,15 mg/m³/dan

CO₂ — 3,0 mg/mVdan

NO₂ — 0,085 mg/m³/dan

Olovo — 0,007 mg/m³/dan

CO — 3,0 mg/m³/dan

Respiratorne simptome smo analizirali iz upitnika, koji su preporučeni od Svetske zdravstvene organizacije za ispitivanje hroničnih opstruktivnih bolesti. Upitnike su ispunjavali lekari. Lekari su obavili i fizički pregled bolesnika. Funkcionalni pregled je vršen Vitalografom. Smatralo se da opstruktivni poremećaj ventilacije postoji u slučaju da je FEV₁ ispod 70% referentne vrednosti (CECA I).

Od ukupno analiziranih 613 osoba kod 353 ispitanika merena je još i saturacija u krvi

kutanom indirektnom metodom na uski aparatom »Ohmeda«. Kod svih ispitanika je vršeno i alergološko testiranje »Prik metodom« sa standardnim inhalacionim alergenima. Anketirano je 353 ispitanika sa dodatnim upitnikom koji je trebalo da pruži uvid o poznavanju respiratornog trakta i uticaju aerozagađenja na pojavu oboljenja. Postojala je mogućnost pozitivnog, delimičnog i negativnog odgovora. Prvo pitanje je:

1. Kako dišemo, iz kojih delova se sastoje disajni organi?
2. Kako nastaje astma, bronhitis, emfizem?
3. Da li cigareta štetno utiče na disajne organe?
4. Da li zagađeni vazduh štetno utiče na disajne organe?

Rezultati

Na osnovu dobijenih vrednosti iz upitnika ustanovili smo da postoje izraženi respiratorni simptomi u dosta velikom procentu.

Respiratorni simptomi kod ispitivanih lica, navike i opstrukcija:

Kašalj	24,12%.
Dispneja	35,25%.
Dispneja sa kašljem	25,50%.
Pušenje	44,70%.
Opstrukcija	28,31%.

Pošto smo iz meteorološke službe dobili podatak da u Pančevu tokom godine više puta aerosediment i njegovi pojedini delovi prelaze dozvoljene MIC, obavili smo ispitivanje u Pančevu kao aerozagađenoj sredini. Prototip čistog mesta smo smatrali selo Jazak koje je u Fruškoj gori bez fabrika i jakih vetrova. Ostala mesta smo izabrali prema epidemiološkim podacima, odnosno prevalenci hroničnog opstruktivnog bronhitisa i karcinoma bronha.

Uočili smo jasne razlike kako u respiratornoj simptomatologiji tako i u navikama pušenja i u dobijenim funkcionalnim parametrima pluća (tabela 1). Simptomatologija i funkcionalni parametri pluća su pod uticajem i ciga-

Tabela 1

Procentualna zastupljenost parametra u svim ispitivanim mestima

	Pančevo	Sombor	Gakovo	Jazak	Odžaci	Peron je
	N = 85	N = 86	N = 108	N = 100	N = 122	N = 111
Kašalj	18,75	42,52	31,48	9,00	20,49	22,52
Dispneja	11,76	48,27	49,07	16,00	45,90	40,54
Dispneja + kašalj	40,00	28,88	19,77	30,00	16,39	18,00
Opstrukcija	36,00	29,21	36,07	17,00	24,59	27,02
Pušenje	45,00	63,73	49,23	32,00	46,72	31,53
Alergija	5,88	3,48	—	—	0,80	—

reta. Ona se smatra velikim riziko-faktorom kako za hronična opstruktivna oboljenja tako i za karcinom bronha. Da bismo dobili samo uticaj aerozagađenja, mi smo posebno obradili simptome kod nepušača u ispitivanim mestima (tabela 2). Dobili smo interesantne podatke.

Tabela 2

Procentualno izraženi respiratorni simptomi i funkcionalni poremećaji pluća u nepušača (muškaraca) ♂

	Pančevo	Sombor	Odžaci	Jazak	Gakovo	Deronje
Kašalj	22,00	7,60	19,00	9,20	18,90	16,60
Iskašljavanje	22,00	15,00	14,20	3,80	9,00	6,50
Dispneja	33,00	23,00	14,20	16,00	30,00	22,20
Šištanje	33,00	23,00	14,20	3,80	45,40	11,11
Opstrukcija	23,00	19,00	9,50	4,20	25,00	11,11

Prema očekivanju, najčešće su respiratorni simptomi zastupljeni u Pančevu, a najmanje u Somboru od gradova. Što se tiče sela, najmanje respiratornih simptoma ima u Jazku koji je izolovan, po svojoj lokalizaciji, od uticaja jakih vetrova, pa prema tome i aerozagađenja. Za Gakovo i Deronje se može slobodno reći da na respiratorne simptome utiču i vetrovi koji se smatraju jednim od riziko-faktora u respiratornoj simptomatologiji.

Analizirali smo posebno muškarce u Pančevu, Jazku i Gakovu i ustanovili smo poražavajuće rezultate:

	Pančevo	Sombor	Jazak	Gakovo
Kašalj	45,0%	49,9%	37,7%	39,3%
Dispneja	40,0%	49,9%	28,8%	54,0%

Karakteristični respiratorni simptomi su više puta povećani kod pušača bez obzira na mesto stanovanja. Respiratorna simptomatologija i funkcionalni parametri pluća su učestaliji kod žena pušača nego kod muškaraca pušača. Uočena je jasna razlika u funkcionalnim parametrima pluća u odnosu na broj popušanih cigareta kako kod žena tako i kod muškaraca. Kod pušača sa popušanih više od 15 cigareta dnevno opstrukcija je znatno viša od onih koji puše do 15 komada dnevno.

Preosetljivost na standardne inhalacione alergene je 1,7%. Alergološka ispitivanja na standardne alergene pokazuju velika odstupanja. U Pančevu su ispitanici preosetljivi na inhalacione alergene u 5,8%, u Somboru 3,4%, a u Odžacima 0,8%. U seoskih ispitanika nije uočena alergija na standardne inhalacione alergene. U ispitivanju SaO₂% indirektnom kutanom metodom dobili smo kod 22 osobe vrednosti SaO₂% manje od 93%. Kod 2 osobe je ustanovljena opstrukcija u disajnim putevima, kod četiri prekomerna debljina. Kod 15 osoba nismo na osnovu anketiranih upitnika mogli

objasniti nižu saturaciju i zbog toga smo ih pozvali na dodatna ispitivanja. Dobijene vrednosti anketiranih (353 osobe) u vezi sa respiratornim organima i uticaju aerozagađenja ukažu (tabela 3) da naši žitelji slabo poznaju svoje telo, a još manje funkcije pojedinih or-

gana. Na sva četiri pitanja su žene bolje odgovorile.

Tabela 3

Pozitivan odgovor na anketu u procentima (N = 353)

Sombor	Gakovo	Odžaci	Deronje
17,86	15,47	18,85	19,82
15,20	19,96	22,13	11,71
91,24	49,46	95,08	94,59
91,24	47,09	97,54	96,40

Diskusija i zaključci

Povećane količine aerosedimenta negativno utiču na respiratorni sistem. Neke od njih deluju iritativno (čad, SO_s) zbog čega se javlja kašalj kao prva karika u čitavom lancu odbrambenog mehanizma.

U kasnijem stadijumu, pored kašlja, javlja se ekspektoracija i opstrukcija, zahvaljujući čitavom nizu medijatora. Veza između povećane koncentracije SO₂ i opstrukcije ne može se izolovano posmatrati (1) nego zajedno sa ostalim »riziko-faktorima«. Pod dejstvom cigarete smanjuje se alfa-1 antitripsin (2, 3) i omogućava razvoj bronhoemfizema. Prema Ulmeru (4) kod pušača je znatno češći bronhitis, a i karcinom bronha 12:1 u odnosu na nepušače. Po njemu 1,35 cigareta na dan predstavlja riziko-faktor za razvoj karcinoma. Prema dobijenim vrednostima na osnovu ispitivanja, respiratorna simptomatologija i opstrukcija u disajnim putevima zavisi od procenta aerozagađenja i od broja popušanih cigareta.

LITERATURA

1. Fricher Th, Studnicka M, Messe P, Neuman M. Wirkungen verkehrsbedingter Emissionen auf kindliche Atemwege. *Pneumologie* 1990, 44:890—891.
2. Cohen A, James HL. Reduction of the elastase inhibitor capacity of alfa-1 antitrypsin by peroxidases in cigarette, smoke: An analysis of brands and filters. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1982, 126:25—30.
3. Gazzani G, Fregnaw G, Vandoni G. In vitro protection by glucocorticoid agonist oxidative. Inactivation of alfa-1 antitrypsin by cigarette smoke. *Respiration* 1989, 55:113—118.
4. Ulmer WT. Bronchopulmonale Erkrankungen und die Umwelt. *Pneumologie: Schadenerkrankungen-Schadenbegrenzung. Pneumologie*, 1990, 4:871—874.

KORELACIJA MJESTA OPSTRUKCIJE SA IZGLEDOM KRIVE PROTOK-VOLUMEN KOD KARCINOMA BRONHA I TRAHEJE

THE CORRELATION BETWEEN THE SITE AND NATURE OF AIRWAYS OBSTRUCTION AND THE FLOW-VOLUME CURVE AT CARCINOMA BRONCHI RESPECTIVE TRACHEAE

Dragan BOŽOVIĆ*, Husnija JUSIĆ,
Gordana STJEPANOVIC, Nada REMETIC

Sažetak

U radu su obrađena 54 pacijenta muškog pola prosječne starosti 49 god. Kod svih pacijenata je urađena bronhološka obrada, a prethodno je ispitana plućna funkcija na Master-Lab-u firme »Jaeger«. Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe, u zavisnosti da li se radilo o stalnoj trahealnoj — »centralnoj« ili »perifernoj« opstrukciji glavnih i/ili lobarnih bronhobiopsija prouzrokovanoj tumorskom infiltracijom ili spoljnom kompresijom zida traheje, odnosno bronha. Pratila se korelacija mjesta opstrukcije sa izgledom krive protok-volumen. Manji broj pacijenata je bio sa karakterističnim izgledom krive protok-volumen za »centralnu« fiksnu opstrukciju. U obje grupe je bilo pacijenata sa istim izgledom krive protok-volumen, tako da je opravdaniji termin opstrukcija u velikim dišnim putevima nego »centralna«, — trahealna ili »periferna«—opstrukcija u velikim bronhima. Nađena je značajna korelacija mjesta opstrukcije sa inspirijumskim i početnim ekspirijumskim dijelom krive protok-volumen.

Ključne riječi: Karcinom bronha, opstrukcija disajnih puteva, kriva protok-volumen, karcinom traheje.

Summary

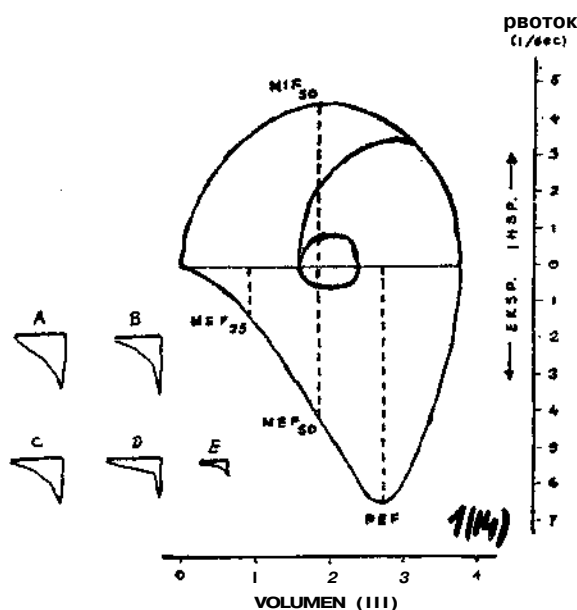
Fifty four male patients with lung cancer, mean age 49 years, were the subject of this study. First their lung function has been tested by Master-Lab — Jaeger and than bronchoscopy was performed in all of them. In dependence of tracheal »central« or »peripheric« — steam or lobar bronchus obstruction, caused by tumours infiltration or external compression on the tracheal respective bronchial wall, the patients had been divided in two groups. We wanted to see connection between the place of obstruction with the flow-volumen curve. Some of those patients (a less number) had typic flow-volumen curve for central, fixed obstruction. In both groups there were patients with very similar flow-volumen curves. So it is better to speak about tumorous obstruction in the big airways than about »central« — tracheal and »peripheric« obstruction. We also find significant correlation between the place of obstruction with the inspiratory and initial expiratory part of the flow-volume curve.

Key words: Bronchus carcinoma, airways obstruction, flow-volume curve, correlation, tracheal cancer.

* Dr Dragan Božović, specijalista za plućne bolesti i tbc, Solina C-3 ul. I Tuzla

Uvod

Maksimalnu ekspiratornu krivu protok-volumen prvi put su registrovali Hyatt, Schilder i Fry 1958. god. u Americi, a FEF 25–75% je predložen 1955. god. (Leuallen i Fowler). Oba testa su dugo bila zapostavljena, da bi tek u toku protekle decenije uvedeni u rutinsku upotrebu. Formirana ekspiratorna kriva protok-volumen dobije se tako što se istovremeno registruje volumen i protok (u litrima na sekundu). Promjene se registruju na dvoosovinskom pisaču tako što se na x osu registruje volumen, a na y protok (slika 1).



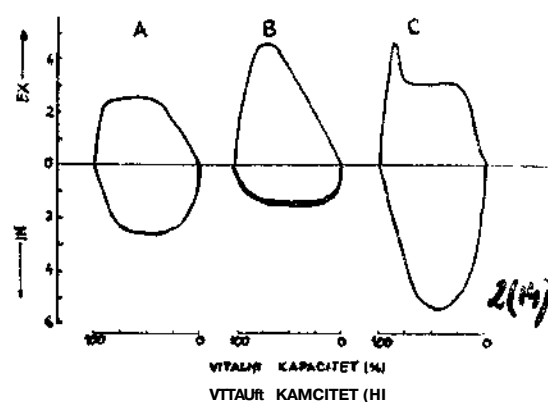
Slika 1 — Normalni izgled krive protok-volumen i ekspiratorni dio koji karakteriše različit stepen opstrukcije — N. B. Male slike ekspiratornog dijela krivulje maksimalnog protoka i volumena nalaze se kod difuzne opstrukcije dišnih putova raznog intenziteta

Protok vazduha pri forsiranoj ekspiraciji je najveći na početku ekspirijuma, tj. blizu TLC, a kako se smanjuje volumen vazduha u plućima, smanjuje se i veličina protoka sve do RV. Prvi dio krive zavisi od upotrijebljene snage ekspiratornih mišića (registruje protok i eventualne promjene u velikim dišnim putevima), a drugi dio zavisi pretežno od prohodnosti malih disajnih puteva. Cijela krivulja zavisi od udahnutog volumena vazduha. Prema tome, činioci koji određuju maksimalni ekspiratorni protok bili bi: pritisak koji se stvara kontrak-

cijom respiratornih mišića, pritisak elastične retrakcije pluća, otpor vazdušnih puteva i udahnuti volumen vazduha. Izmjerene vrijednosti upoređuju se sa referentnim npr. po Charniack-Raberu i smanjenje više od 40% smatra se patološkim. Pored registrovanja numeričkih obilježja krive pro tok-volumen, u kliničkom radu je od velike koristi promatrati oblik krive protok-volumen forsiranog inspirijuma i ekspirijuma.

Osobe sa sindromom difuzne opstrukcije dišnih puteva imaju karakterističan izgled ekspirijumskog dijela krive protok volumen (slika 1).

Opstrukcija lumena u velikim dišnim putevima intratorakalno ili ekstratorakalno odlikuje se posebnim izgledom krive protok-volumen u inspirijumu (slika 2).



Slika 2 — Karakteristični oblici krivulja protok-volumen nastali usljed lezija velikih disajnih puteva (ekspiratorni dio krive protok-volumen okrenut nagore) a) fraktura larinкса; b) ekstratorakalna lezija usljed obostrane paralize glasnih žica; c) maligne promjene na traljeji kod karine (intratorakalne promjene)

Predmet našeg rada je ispitivanje korelacije lokalizovane fiksne opstrukcije u velikim dišnim putevima kod karcinoma traheje i/ili bronha sa izgledom krive protok-volumen. Pokušali smo utvrditi sa kolikom sigurnošću se u svakodnevnom radu, preko izgleda krive protok-volumen, može postaviti sumnja na lokalizovanu ili nefiksiranu opstrukciju, u velikim dišnim putevima.

Materijal i metod rada

Obradili smo 54 ispitanika muškog pola prosječne starosti $49,2 \pm 14,5$ god. (tabela 1). U svih pacijenata je urađena bronhoskopija i registrovana je kriva protok-volumen. Bronhološko ispitivanje je vršeno fleksibilnim fiberoptičkim

bronhoskopom Olympus t-10 u lokalnoj anesteziji, a funkcionalna ispitivanja su vršena u laboratoriju za patofiziologiju disanja na Master-Lab-u firme »Jaeger«. Normalna kriva je registrovana prema programu Flow-Volume ATS (American Thoracic Society). Svi pacijenti su bili sa lokalizovanom opstrukcijom u velikim dišnim putevima (traheji, glavnim ili lobarnim bronhima) koju smo ustanovili poslije bronhološkog ispitivanja. Kod svih pacijenata je postavljena dijagnoza karcinoma bronha ili traheje.

Tabela 1

Pacijenti muškog pola prosječne starosti $49,2 \pm 14,5$ godina		
	Broj	%
Sa lokalizovanom »centralnom« trahealnom opstrukcijom	20	37
Sa lokalizovanom »perifernom« bronhalnom opstrukcijom	34	63
Ukupno	54	100

Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe od 20 i 34 pacijenta, a kriterijum za razvrstavanje je bio lokalizacija procesa. Prva grupa je bila sa lokalizovanom opstrukcijom »centralnog« tipa (koja se definiše kao suženje vazdušnih puteva između glotisa i bifurkacije traheje, tj. opstrukcijom traheje), a druga grupa sa uslovno rečeno »perifernom« lokalizovanom opstrukcijom (glavni i lobarni bronhi).

Dalji kriterijumi su bili da li je opstrukcija stalna, fiksna ili promjenjiva, varijabilna i da li se nalazi intratorakalno ili ekstratorakalno. Naši ispitanici su imali lokalizovanu fiksnu, intratorakalnu opstrukciju (slika 3). U prvoj

grupi pacijenata lokalizacija tumorskog procesa je bila na donjoj trećini traheje ili bifurkaciji, a u drugoj grupi radilo se o tumorskoj infiltraciji ili kompresiji na zid lijevog ili desnog bronha i ušća za gornji lobus.

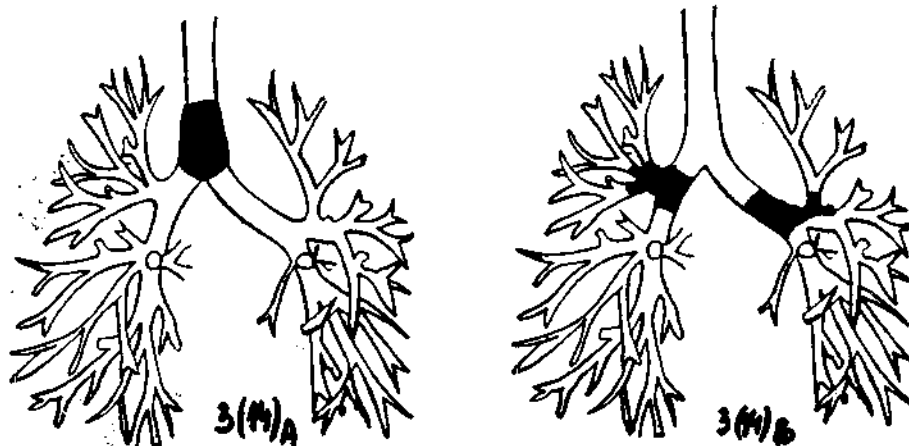
Rezultati

Nakon dobijenih rezultata ranije podijeljene grupe pacijenata po mjestu opstrukcije, podijelili smo u podgrupe zavisno od grafičkog izgleda krive protok-volumen.

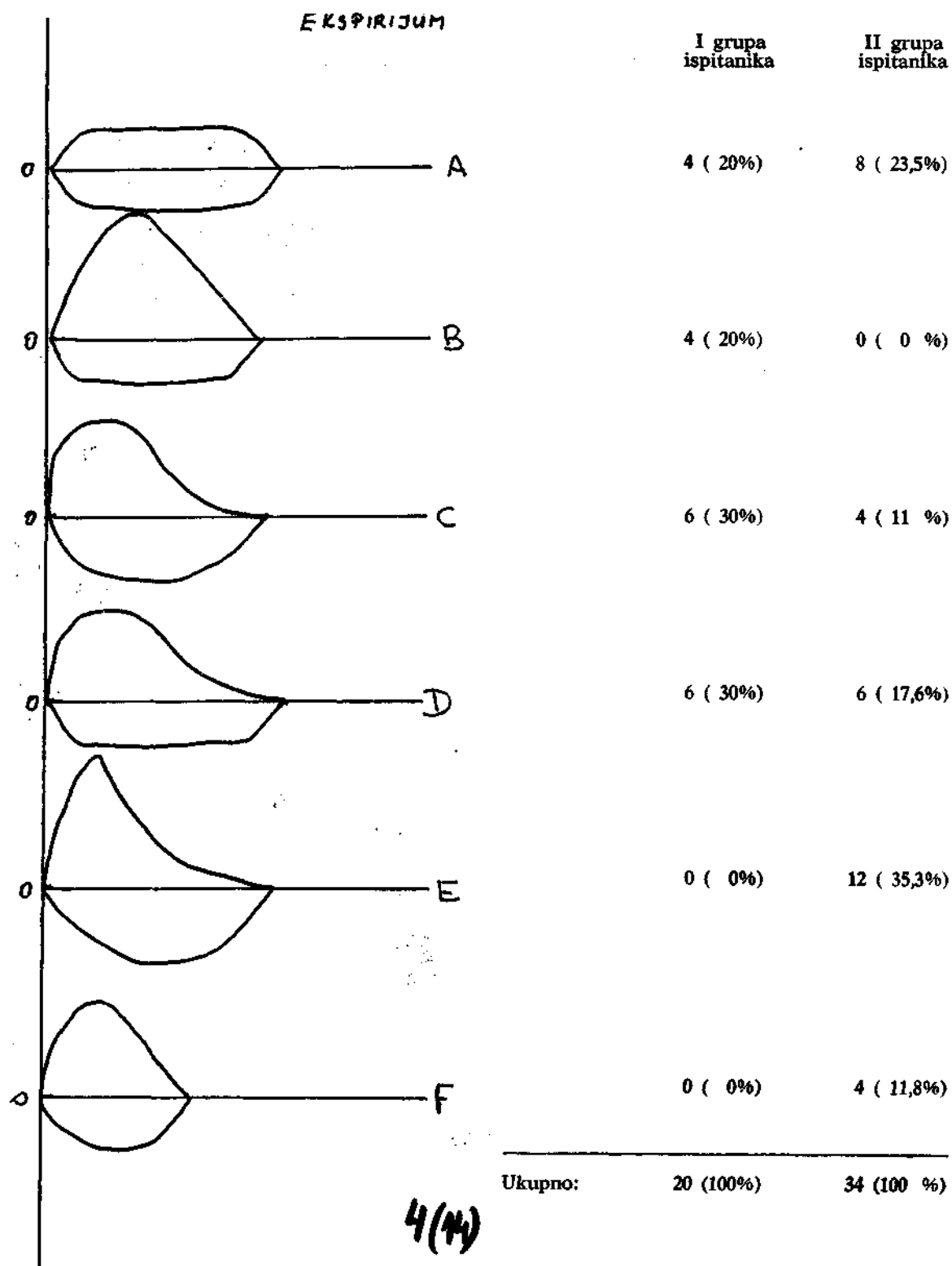
U prvoj grupi od 20 pacijenata dobili smo četiri podgrupe (A, B, C, D), a u drugoj grupi od 34 pacijenta dobili smo šest podgrupa (slika 4). Iz slike se vidi da je u prvoj grupi tipični izgled krive protok-volumen za centralnu fiksnu opstrukciju (A) bio registrovan kod 4 pacijenta, odnosno 20%. U drugoj grupi isti izgled krive protok-volumen je bio zastupljen kod 8 pacijenata, 23%, iako je opstrukcija bila više periferno — u glavnim bronhima ili ušćima lobarnih bronhija.

U drugoj podrupi (B) prve grupe sa centralnom fiksnom opstrukcijom vidi se izgled krive protok-volumen sa platoon u inspirijumskom dijelu i relativno normalnim izgledom u ekspirijumskom dijelu koji je bio zastupljen kod 4 pacijenta, odnosno 20%. U drugoj grupi nije bilo pacijenata sa ovim oblikom krive protok-volumen.

Treća podgrupa (C) prve grupe imala je normalan inspirijumski dio krive protok-volumen, dok je početni dio ekspirijumske krive bio zastupljen, odnosno PEF (peak expiratory flow — najveći ekspirijumski protok) je bio



Slika 3 — Mjesto opstrukcije u prvoj i drugoj grupi pacijenata: I grupa (lokalizovana trahealna »centralna« opstrukcija) II grupa (lokalizovana »periferna« bronhalna opstrukcija)



Slika 4 — Izgled krive protok-volumen kod ispitivanih pacijenata sa lokalizovanom »trahealnom« i »perifernom« opstrukcijom u dišnim putevima oboljelih od karcinoma bronha

smanjen. Preostali dio ekspirijumske krive je blago ulegnut. Ovakav oblik krive protok-volumen je imalo 6 pacijenata, odnosno 30%. U drugoj grupi ovaj oblik je bio zastupljen u 4 pacijenta ili 11,8%.

Četvrta podgrupa (D) prve grupe koju je reprezentovalo 6 pacijenata ili 30% imali su plato u inspirijumskom dijelu i smanjen početni ekspirijumski dio, odnosno PEF. U drugoj grupi sa istim oblikom bilo je takođe 6 pacijenata ili 17,6%.

U drugoj grupi smo imali još dvije podgrupe, sa izgledom krive za difuzne opstruktivne poremećaje u dišnim putevima (E) bilo je 12 pacijenata ili 35,3%, a sa izgledom za restriktivne smetnje (F) 4 pacijenta, tj. 11,8%. Nismo imali oblik sa intratorakalnom opstrukcijom tipičan za maligne promjene u traheji kod karine.

Iz navedenog se vidi da je u prvoj grupi manji broj pacijenata imao tipičan izgled krive protok-volumen za centralnu fiksnu opstrukciju. U obje grupe je bilo pacijenata sa istim izgledom krive protok-volumen. U drugoj grupi je bio veći broj pacijenata sa oblikom krive karakterističnim za difuzni oblik opstrukcije u dišnim putevima.

Pošto se u prvoj grupi radilo o 20 pacijenata sa frekvencom manjom od 5, radili smo Kolmogorov-Smirnov test (1 veće od 0,33 uz rizik od 5%), dobili smo značajnu razliku između opaženih i očekivanih vrijednosti za krivu protok-volumen.

Diskusija

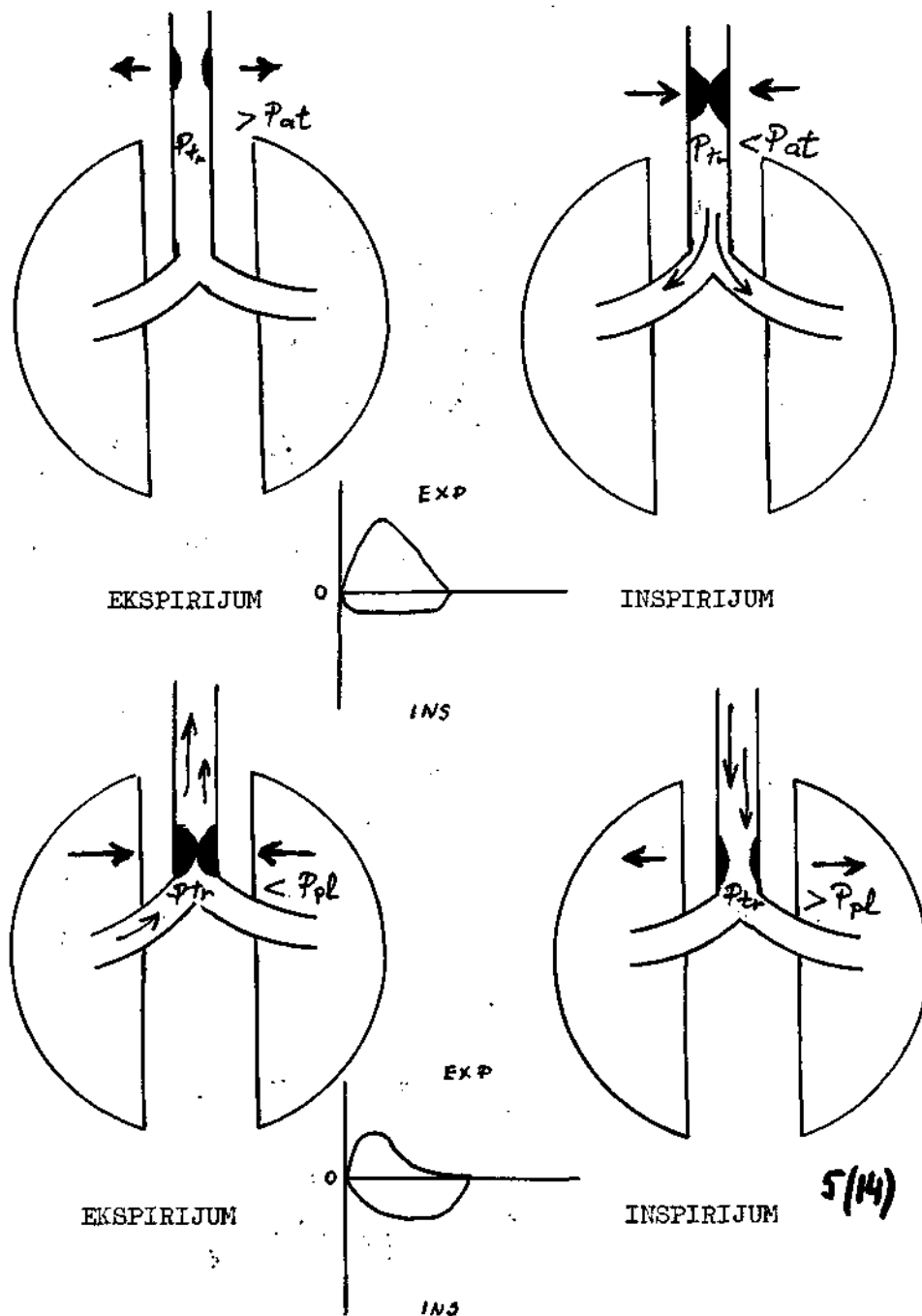
Fiziološki poremećaji ventilacije zavise od mjesta i oblika centralne opstrukcije. U fiksnoj centralnoj opstrukciji bez obzira na lokalizaciju pri forsiranom disanju maksimalni inspiratorni i ekspiratorni protok su podjednako sniženi, tako da odnos između maksimalnog ekspiratornog (V_e) i maksimalnog inspiratornog (V_i) protoka pri 50% FVC iznosi približno 0,8-1,0. U difuznoj opstrukciji, u velikim dišnim putevima,

Patofiziološki poremećaj kod varijabilne opstrukcije izvan i u torakalnoj šupljini različit su u zavisnosti da li se promjene na krivoj protok-volumen registruju u inspirijumu ili ekspirijumu (slika 5). U inspirijumu kod ekstratorakalne varijabilne opstrukcije na inspirijumskom dijelu krivulje protok-volumen registruje se plato, dok je ekspirijumski dio krive uglavnom normalan ili lako smanjen. Intraluminalni pritisak se smanjuje, povećava se atmosferski te dolazi do suženja dišnih puteva, u ekstratorakalnom dijelu, koje se registruje gore navedenim oblikom krive protok-volumen.

Kod intratorakalne varijabilne opstrukcije situacije je obrnuta. Inspirijumski dio krive protok volumen je normalnog izgleda, dok se u ekspirijumskom dijelu poslije PEF (koji je oštar i smanjen) javlja plato. U toku ekspirijuma smanjuje se intraluminalni pritisak te dolazi do suženja velikih dišnih puteva.

U svim ovim procesima učestvuje pritisak koji se stvara kontrakcijom respiratornih mišića, pritisak elastične retrakcije pluća i otpor vazdušnih puteva. Više autora, među kojima Murray i Nadel (1988.), S. Sekulić, P. Rebić, S. Slavković, navode da je inspiratorni dio krive protok-volumen važan kod registracije promjena u velikim disajnim putevima. M. A. Haxhiu i sar. navode da se analizom faktora, koji određuju MEP (maksimalni ekspirijumski protok) može dobiti uvid u mehanizam redukcije ekspiratomog protoka. Određivanjem maksimalnog ekspiratomog protoka kod osoba sa normalnom ekspiratornom snagom, može se utvrditi da li je redukcija ekspiratomog protoka prouzrokovana poremećajem funkcije velikih vazdušnih puteva. Kod naših ispitanika smo takođe registrovali oblik krive protok-volumen, karakterističan za varijabilnu opstrukciju, tako da je vjerovatno u pojedinim slučajevima bilo miješane opstrukcije s tim da je dominirala varijabilna opstrukcija.

Na našem materijalu smo takođe potvrdili navode iz literature o značaju inspiratornog dijela krive protok-volumen, i početnog ekspiratomog dijela, u difuznoj opstrukciji lokalizovane opstrukcije, u velikim dišnim putevima.



Slika 5 — Šematski prikaz promjene prohodnosti vazdušnih puteva kod ekstratorakalne i intratorakalne promjenljive stenoze traheje u odnosu na fazu disanja

Zaključak

Tipični izgled krive protok-volumen koji registruje centralnu fiksnu opstrukciju bio je zastupljen kod manjeg broja pacijenata. Nađe-

na je značajna korelacija mjesta opstrukcije sa inspirijumskim i početnim ekspirijumskim dijelom krive protok-volumen. U obje grupe je bilo pacijenata sa istim izgledom krive protok-volumen tako da je opravdaniji termin op-

strukcija u velikim dišnim putevima, nego »centralna« za trahealnu i »periferna« za bronhalnu tumorsku opstrukciju.

LITERATURA

1. Patofiziologija disanja — Standardizacija funkcijskih testova — Zavod za TBC i plućne bolesti Zagreb, 1987—1988, 171—182, 236—239.
2. Murray J, Nadel JA. Text Book of Respiratory medicine 1-WB. Saunders Company, 616—620, 666—670.

3. Pavičić F, Slavković V, štangl B, Tabori Đ. Preporuke za unifikaciju i standardizaciju testova za ispitivanje ventilacijske sposobnosti pluća, Golnik, 1985.

4. Sekulić S. Mogućnosti otkrivanja i procjene bronhoopstrukcije funkcijskih testova; Bronhoopstrukcija i njeno lečenje, Beograd, 1987, 24—26.

5. Pavičić F. Funkcionalni testovi za **rano** otkrivanje bronhoopstrukcije; Bronhoopstrukcija i njeno lečenje, Beograd, 1987, **27—29**.

6. Rebić P. Bronhodilatacijski test; Bronhoopstrukcija i njeno lečenje, Beograd, 1987, 34—36.

MEDICINSKI FAKULTET, NOVI SAD
INSTITUT ZA ONKOLOGIJU, SREMSKA KAMENICA
ZAVOD ZA RADIOTERAPIJU
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU, SREMSKA KAMENICA
ZAVOD ZA RADIODIJAGNOSTIKU

PERIKARDIJALNA CISTA
(Povodom jednog našeg bolesnika)

PERICARDIAC CYSTS
(Case report)

Milan GAVRILOVIĆ*, Milana HADNADEV-JASNIĆ,
Jožef HANCKO, Julija NAD-BALI-A

Sažetak

Zbog izvanredne retkosti, te najčešće slučajnog nalaza na postero-anteriornom radiogramu pluća, i, naročito, mogućnosti diferencijalno dijagnostičkih problema sa drugim bolestima medijastinuma, posebno tumorima, autori su se odlučili da prikažu perikardijalnu cistu kod svog bolesnika. Želja autora je da pomognu u otkrivanju ove, u osnovi benigne disembrionalne mezenhimalne cistične formacije, te ukazu na elemente dovoljne za postavljanje dijagnoze. Lokalizacija promene u desnom prednjem kardiofreničnom uglu, opacifikacije najčešće nešto veće od vaskularnih struktura gornjeg sredogruda, njena jasna oivičenost, glatkost spoljašnje konture, ovalni ili loptast oblik (što sve ukazuje na cističan karakter formacije), veličina koja obično ne prelazi 8 cm u prečniku, intimna povezanost sa srčanom siluetom i nedostatak reperkusija na jednjak ispunjen barijumom, predstavljaju radiografske i skopske znake ove formacije. Asimptomatičnost je važan znak; na osnovu ovih elemenata, najčešće je lako postaviti dijagnozu, ukoliko se na perikardijalnu cistu misli.

Ipak, u retkim slučajevima, kada postoje simptomi uzrokovani kompresijom ciste na organe medijastinuma, kao i dilatativna miokardiopatija, a naročito limfom perikardijalnog masnog jastučeta i timusna cista, potrebno je proširiti dijagnostički postupak i sprovesti eho-kardiografiju i kompjuterizovanu tomografiju, što će omogućiti postavljanje prave dijagnoze. Važno je istaći da su poslednje dve dijagnostičke metode komplementarne, i jedna nikako ne isključuje drugu. Ovo zato što denzitet »vodenog« sadržaja ciste može biti nešto viši (20–40 HU), te je nemoguće isključiti limfom. Međutim, na cistični karakter formacije ukazaće eho-kardiografija. Ovim je, dakako, izbegnuta ranije primenjena pneumoperikardiografija, kojom se istovremeno analizirala i tačnost dobijena punkcijom ciste. Iz više teoretskih razloga napominje se da se pasaža digestivnog trakta barijumskim kontrastom može koristiti radi isključenja enterogenih cista i Morgagni-eve hernije, koje su takođe lokalizovane u prednjem desnom kardiofreničnom uglu. Uspešnost lečenja perikardijalne ciste, te oslobađanje bolesnika od, istina, retko teških tegoba, obavezuje kliničara na postavljanje dijagnoze.

Ključne reci: Perikardijalna cista, mediastinum, pseudotumori.

Summary

The authors present a male patient, 55 years of age, with a pericardiac cyst, with the aim to remember to and help in discovering this mostly benign, dysembryonal mesenchymal formation. Pericardiac cysts are rare and most often accidental findings on P—A X-rays, causing differential diagnostic problems. Their localisation is, in the majority of cases, the right frontal cardiophrenic corner. The opacity is something higher than that of the vascular structures of the upper mediastinum, with smooth contour and oval or round shape. The size is mostly under 8 cm. The cyst is in close connection with the silhouette of the heart, without any influence on the filling of the oesophagus with barium.

Lack of clinical symptoms is an important sign. Echocardiography and computerised tomography may be helpful, especially in cases with symptoms due to compression, or in patients with dilatative myocardopathy, as well as in cases with suspicious other cysts (Echinococcus, dermoid thymus cysts), or benign and malignant tumors which should all be differentiated. Echocardiography and CT are complementary methods. The density of the fluid in the cyst may be sometimes higher (20—40 HU) so that it is impossible to exclude lymphomas, Echocardiography will, however show the cystic character of the suspicious formation. The passage of the digestive tract with barium can exclude an enterogenic cyst or a Morgagni's hernia. Surgery offers a successful treatment and a relief of sometimes very disagreeable symptoms and fears from other, possible malignant diseases.

Key words: Pericardiac cyst, Mediastinum, Pseudotumors.

* Dr med. Milan Gavrilović, specijalista radiolog. Institut za onkologiju, Sremska Kamenica

Uvodne napomene

Kod nas je uobičajen naziv perikardijalna cista. U literaturi pojavljuje se i pod sinonimima celomska cista, pleuro-perikardijalna cista, »Spring — Water Cysten« i serozna cista.

Epidemiološki podaci

Perikardijalna cista je izuzetno retka i obično se slučajno otkriva. Više statistika uka-

zuju upravo na to, a objašnjenje je i činjenica da je ova cista kod 3/4 bolesnika asimptomatska, te se slučajno otkriva na standardnoj radiografiji pluća, eventualno, na obdukciji (tabela 1).

Otkriva se u srednjem životnom dobu, dok je u dečijem uzrastu izuzetna, što, takođe, ukazuju studije, češća je u muškaraca nego u žena, i to u odnosu 3:2 (tabela 2).

Tabela 1

Incidenca perikardijalnih cista na 2163 primarnih tumora pluća i medijastinuma kod odraslih u periodu od 1952. do 1984. godine

Sabiston and Scott	Heimburger and Battersby	Oldham and Sabiston	Burkell et al.	Fontenelle et al.	Benjamin et al.	Rubush et al.	Vidne and Levy	Øvrum and Birkeland	Nandi et al.	Parish et al.	Incidenca %	Total
1952.	1965.	1967.	1969.	1971.	1972.	1973.	1973.	1979.	1980.	1984.	%	
2	4	24	4	2	3	10	2	7	2	72	6	132

Tabela 2

Incidenca perikardijalnih cista na 430 primarnih medijastinalnih tumora i cista kod dece u periodu od 1969 do 1977. godine

Haller et al.	Grosfeld et al.	Whittaker	Pokorny and Sherman	Fontenelle et al.	Bower and Kiesewetter	Total	Incidenca
1969.	1971.	1973.	1974.	1971.	1977.		%
1	0	0	0	0	1	2	0,465

Embriologija

Entitet predstavlja disembrionalnu formaciju koja ostvaruje intiman kontakt sa perikardom, tj. uvek je sa više ili manje traka vezana za parietalni perikard. Međutim, za razliku od perikardijalnih divertikula, nema komunikacije sa perikardijalnim kavumom. Zbog slične geneze, perikardijalna cista i divertikula se u literaturi često mešaju.

Naime, Lambert je ustanovio da se perikard formira od niza posebnih lakuna, koje se pojavljuju veoma rano u fetalnom životu. Kratko vreme, lakune predstavljaju posebne mezenhimalne šupljine i kasnije, spajanjem formiraju perikardijalni celom. Ako neka od ovih lakunarnih šupljina zaostane, može da formira komunikaciju sa perikardijalnim kavumom, te nastaje divertikulum perikarda. Ovo se dešava u oko 10% slučajeva.

Međutim, zaostala lakuna može da atrofira ili, pak, da perzistira kao izolovana šupljina — perikardijalna cista.

Anatomija

Dakle, cista je mezenhimalnog porekla, obložena mezotelom i ispunjena seroznom tečnošću koja je, u stvari, transudat. Obično u količini od 100 do 300 kubika. Sama cista najčešće meri između 3 i 8 cm u dijimetru.

Vaskularizacija ciste, razume se, potiče od perikardijalnih arterija, retko od a. mammae direktno.

Otkriva se u prednjem donjem medijastinumu u preko 80% slučajeva. Po Michailow-u lokalizovana je u 73% slučajeva u desnom kardio-freničnom uglu, dok u levom u svega 6%. Međutim, može biti i kranijalnije locirana. Opisana je cista novorođenčeta koja je bila lo-

cirana između aorte i gornje šuplje vene i tri meseca ugrožavala život deteta. Dominirali su znaci dispneje, cijanoza i smetnje gutanja. Na kon dve operacije, simptomi su se povukli.

Klinička slika

Već je rečeno da su ciste najčešće asimptomatske. Studije ukazuju na ovu činjenicu: iskazuju bezsimptomnost u opsegu od 40—75%. No, mogu se javiti simptomi uzrokovani lokalitetom ciste i kompresijom na okočne organe medijastinuma. Najčešće se navode dispneja i kašalj, stenokardije i poremećaji srčanog ritma i disfagija. Nekada cista ozbiljno ugrožava život bolesnika.

Lam je opisao izraženu dispneju i anginoz ne smetnje odrasle osobe, koji su trajali oko godinu dana. Tek nakon operativnog odstranjenja velikke perikardijalne ciste, bolesnik se oporavio.

Dijagnoza

Dijagnoza perikardijalne ciste postavlja se najčešće lako, standardnom radiografijom pluća u PA i desnom profilu ako nađemo okruglu ili ovalnu, jasno ograničenu homogenu senku u desnom prednjem kardio-freničnom sinusu, ne veću od 8 cm u promera. Gustina senke je najčešće intenzivnija od vaskularnih struktura gornjeg medijastinuma. Najčešće, nema pomeranja jednjaka ispunjenog barijumom a jed njak se nalazi u senci srčanog masiva. Znak evaluirati u odnosu na veličinu ciste, kao i na njen lokalitet.

Skopija pluća i srca je od važnosti: precizno procenjujemo oblik, veličinu i lokalitet promene, njen intiman kontakt sa srčanom siluetom (parietalnim perikardom), a konstatujemo i slabije, prenesene pulzacije srca. Takođe, zapaža se i promena oblika ciste kod promene položaja tela ispitanika.

Razume se, ciljanim snimanjem dokumentujemo skopijom dobijene podatke.

Tomografska snimanja nemaju značaja, dok punkcija ciste i insuflacija vazduha, tzv. pneumoperikardiografija, gubi značaj u diferenciranju ciste i divertikula, posebno uvođenjem eho-kardiografije i kompjuterizovane tomografije.

Analiza dobijene tečnosti značajna je pri postavljanju indikacije za operativno lečenje: većina operatora ne operiše asimptomatsku cistu koja je ispunjena seroznom tečnošću.

Diferencijalna dijagnoza

Dakle, dijagnoza perikardijalne ciste je **re**lativno laka, ukoliko na nju mislimo. Na osnovu navedenih elemenata, moguće je sa velikom preciznošću postaviti dijagnozu.

Međutim, određene teškoće mogu se pojaviti. Tako cistu treba razlikovati od bronhogennih i enterogenih cista i hernija foramen Morgagni, Hpoma, limfoma, teratoma, cista timusa, posttraumatskih perikardijalnih cista, ponekad postraumatskih perikardijalnih cista, ponekad nog karcinoma (slika 1).



Slika 1

Navedene bolesti imaju svoje metode dijagnostikovanja i lako se konstatuju. Ipak treba napomenuti mogući diferencijalno dijagnostički problem, a to su limfom perikardi jalnog masnog jastučeta i timusna cista.

Kompjuterizovana tomografija, kao što je poznato, ima vanrednu vrednost kao morfološka dijagnostička metoda, posebno zahvaljujući svojoj sposobnosti diferenciranja od drugih promena na bazi različitih apsorpcionih koeficijenata.

Međutim, treba navesti da je ponekad »vodeni« sadržaj ciste nešto višeg denziteta i do stiže 20–40 HU. Mada je ovaj opseg dovoljno iznad nule, ne može konačno isključiti limfom, koji može biti prisutan u masnom perikardijalnom jastučetu apeksa srca.

Takođe, u retkoj abnormalnosti lokaliteta perikardijalne ciste u području timusa, teško je razlikovati od timusne ciste.

Leč enje

Lečenje perikardijalne ciste je isključivo operativno. Operacija izbora je perikardiektomija ispod n. frenikusa, što daje odlične rezultate.

Prikaz slučaja

Ispitujući našeg bolesnika I. A. starog 55 godina, upućenog na Zavod za radiološku terapiju radi postoperativne teleterapije planocelularnog karcinoma penisa, proširenog na ingvinalne limfonode obostrano, uočili smo na standardnom radiogramu pluća promene koje su mogle ukazati na malignu perikardijalnu



Slika 2

efuziju. Sproveli smo i dopunska ispitivanja i naišli, srećom, na perikardijalnu cistu. Zbog njene retkosti, odlučili smo da je prikazemo.

Već smo rekli da je PA radiogram pluća našeg bolesnika pobudio sumnju na perikardijalnu efuziju (slika 2).

Rendgenoskopski zapaža se promena forme ciste kod promene položaja tela bolesnika, što sigurno zavisi i od tenzije unutar ciste. Kod našeg bolesnika skopski nije bilo promene forme. Zapažene su samo smanjene amplitude srčanih pulzacija desno.

Učinili smo ciljane snimke i desni profil pluća sa jednakom ispunjenim barijumom (slika 3). Konstatovali smo da se jednak nalazi u senci srčanog masiva, te da nema znakova utiskivanja niti potiskivanja jednjaka od strane miokarda. Tada smo zapazili da se unutar srčane senke izdvaja jedna jasno ograničena ovalna intenzivnija senka, glatkih kontura, smeštena u prednjem desnom kardiofreničnom

uglu. Senka se nije mogla izdvojiti iz srčane siluete. Posumnjali smo na perikardijalnu cistu.



Slika 3

Ehokardiografski nalaz našeg bolesnika bio je sledeći: svi parametri su u granicama normale. U ekstraperikardnom prostoru, u visini desne pretkomore i delom desne komore, registruje se šupljina (EHO slobodan prostor — cista?) (slika 4).

Uzged, EKG i fonokardiogram su bili u granicama normale.

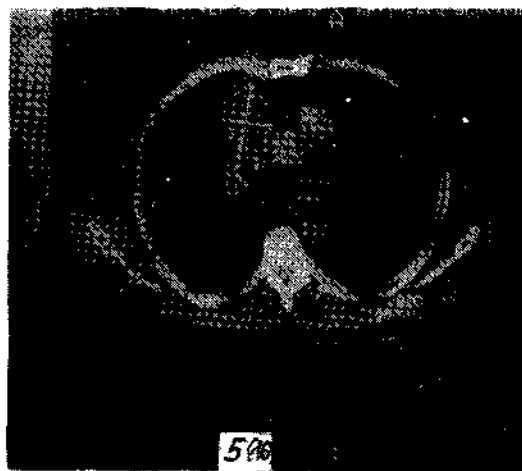
Konačno, učinili smo i kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša i dobili sledeće: na transversalnim presecima toraksa od po 10 mm vidi se u desnom kardiofreničnom uglu do



Slika 4

ispod desnog hilusa uvalna hipodenzna area, densiteta oko 10 HU, promera 7x3 cm, cistič-

nog karaktera. Najverovatnije se radi o perikardijalnoj cisti (slika 5).



Slika 5

Pneumoperikardiografiju, kojom se, pored ostalog, konstatuje i glatka unutrašnjost ciste, preporučenu od strane Michailow-a, danas retko treba izvesti, jer je metodu u potpunosti zamenila ehokardiografija, i, naročito, kompjuterizovana tomografija. Standardna tomografija, takođe, može značajno pomoći.

Pneumoperikardiografiju, razume se, nismo radili.

Zahvaljujući navedenim dijagnostičkim mogućnostima, perikardijalnu cistu lako razlikujemo od bronhogenih i enterogenih cista i hernija foramen Morgagni, lipoma, limfoma teratoma, cista timusa, postraumatskih perikardijalnih cista, ponekad i perikardijalnih efuzija i perifernog bronhijalnog karcinoma.

Iako je tvorevina benigna, većina autora se slaže da cistu treba operisati, najčešće perikardiektomijom ispod n. frenikusa, što daje odlične rezultate.

I na kraju, zahvaljujući navedenim elementima dovoljnim za postavljanje dijagnoze, isključili smo malignu perikardijalnu efuziju i, tako, sprovedi teleterijski tretman našeg bolesnika, omogućivši mu značajno viši konfor u narednom životu.

LITERATURA

1. Dedić M. Karcinom bronha i okruglaste senke. Novi Sad, 1979.
2. Reed JR. Pericardial diseases, in: Canine and Feline Cardiology, Philip R. Fox, Churchill Livingstone, New York, 1988, 495—518.

3. Mescham J, Farrer-Mescham. Roentgen signs in diagnostic imaging. Ed. II. The Chest, 1987, 720.

4. Sabiston D, Spencer F. Surgery of the Chest, 4th ed. St. Louis, 1990. Vol. II, p. 1232.

5. Lyster K, Sabiston D. Primary neoplasms and cyst of the mediastinum, in: Pulmonary

Diseases and Disorders, Fishman A. Me (Edit.) D. Graw Hill Book Company, New York, 1988, 2087—2114.

6 - Elmendorff H, Elmendorff R. Erkrankungen des Perikards, in: Herz-Chirurgie, Derra E. und Bircks W. Berlin, 1976, p. 470.

BRONHOCENTRIČNA GRANULOMATOZA (Prikaz slučaja)

BRONCHOCENTRIC GRANULOMATOSIS (A case report)

Branislav PERIN*, Živka ERI, Božidar KOZIĆ

Sažetak

Bronhocentrična granulomatoza je oblik plućne granulomatoze i angitisa gde su nekrotičnim, granulomatoznim procesom primarno zahvaćeni bronhi i bronhiole, dok je zahvaćenost krvnih sudova sekundarne prirode. Najverovatnije je u osnovi oboljenja hipersenzitivna reakcija, kako na *Aspergillus fumigatus*, tako i na nepoznati inhalacioni antigen. Kod nekih granulomatoznih infekcija patohistološki nalaz može biti identičan nalazu kod bronhocentrične granulomatoze.

Prikazan je slučaj gde je (pato-anomski) nakon obdukcije postavljena dijagnoza bronhocentrične granulomatoze. Specijalnim bojenjem histoloških preparata nisu nađeni acidorezistentni bacili niti spore i hife gljivica. Dva meseca nakon toga prispela je jedna BK pozitivna kultura na Löwenstein podlozi. Smatramo da je u pitanju bila tuberkulozna infekcija koja je dovela do promena, identičnim promenama kod bronhocentrične granulomatoze, odnosno da je došlo do neuobičajene, nekontrolisane reakcije tkiva na bacil tuberkuloze.

Ključne reci: Plućna granulomatoza i angitis, bronhocentrična granulomatoza, tuberkulozna infekcija.

Summary

Bronchocentric granulomatosis is a form of pulmonary angitis and granulomatosis in which bronchi and bronchioles are primarily affected with necrotizing granulomatous process. Vascular involvement is secondary. It seems that bronchocentric granulomatosis is a hypersensitive reaction to *Aspergillus fumigatus* as well as to an unknown inhaled antigen. In some granulomatous infections pathohistologic findings may be identical to those in bronchocentric granulomatosis.

A case where pathoanatomically after autopsy was made the diagnosis of bronchocentric granulomatosis is presented. Special stains showed neither acid-fast bacilli nor spores or hyphae of fungi. Two months later one TB positive culture on Löwenstein-Jensen media was yield. We think that it was tuberculosis infection with identical changes to those of bronchocentric granulomatosis, in other words, that it was an unusual, uncontrolled reaction to tuberculous bacillus.

Key words: Pulmonary angitis and granulomatosis, bronchocentric granulomatosis, tuberculous infection.

* Dr med. Branislav Perin, spec, pneumoftiziolog, mr. sci med. asist. Medicinskog fakulteta Novi Sad
Institut za plućne bolesti i Tbc, Sremska Kamenica

Po Fauci-u (1) vaskulitis je patološki proces koji se karakteriše inflamacijom i oštećenjem krvnih sudova. Lumen krvnog suda je obično kompromitovan što dovodi do ishemije tkiva koje se snabdeva zahvaćenim sudom. Si-

roka i heterogena grupa sindroma rezultira iz ovog procesa pošto može biti zahvaćen **krvni** sud bilo kog tipa, veličine i **lokalizacije**. **Vaskulitis** i njegove posledice mogu biti primarne i jedine manifestacije **oboljenja**, ali **isto tako**

vaskulitis može biti sekundarna komponenta drugog primarnog oboljenja. Vaskulitis može zahvatiti samo jedan organ ili istovremeno više organa, pa i sistema.

Pluća su organ koji može biti zahvaćen brojnim, različitim tipovima vaskulitisa. Bronhocentrična granulomatoza spada u grupu plućnih angitisa i granulomatoza, koju je prvi opisao Liebow (5) 1973. godine. On je ispitivao veći broj bolesnika sa plućnim angiitisom i granulomatozom, koji etiološki nisu bili povezani sa poznatim infektivnim agensima i sistemskim oboljenjima. Na osnovu histoloških i drugih odlika on je granulomatoze i angiitise u plućima podelio na sledeće:

1. klasična Wegenerova granulomatoza
2. ograničen angiitis i granulomatoza Wegenerovog tipa
3. limfomatoidna granulomatoza
4. nekrotizirajući sarkoidni angiitis i granulomatoza
5. bronhocentrična granulomatoza.

Bronhocentrična granulomatoza se razlikuje od ostalih iz grupe po tome što nekrotizirajući, inflamatorni, donosno granulomatozni proces počinje u zidu bronha i bronhiola i ostaje usredotočen na njih bez obzira na širenje nekroze u plućno tkivo. Zahvatanje krvnih sudova je sekundarno i, u stvari, nema pravog angiitisa. Bronhocentrična granulomatoza se razlikuje od ostalih i po tome što se granulomatozni proces ne javlja ekstrapulmonalno.

Bolest zahvata sve starosne grupe, ali najčešći bolesnici su između 28 i 48 godina. Javlja se u bolesnika sa astmom, ali i bez nje (4). Bolesnici sa astmom su mlađi i uglavnom imaju znake akutnog infektivnog oboljenja, kao i znake pogoršanja astmatskih simptoma uz groznicu, bolove u grudima i si. Bolesnici bez astme imaju umerene simptome sa nespecifičnim tegobama, a ponekad mogu biti i potpuno asimptomatični (3).

Radiološki nalazi mogu biti različiti. Mogu se videti unilateralne lezije manje ili veće, do zahvatanja celog lobusa, ili bilateralne migrirajuće infiltracije slične pneumonijskim. Ponekad se mogu videti i nodularne lezije i infiltracije slične tumoru, kao i uvećani hilarni limfni čvorovi.

Eozinofilija u perifernoj krvi je uobičajena u astmatičara, ali ne i u bolesnika koji je nemaju.

Kao što je već rečeno, primarno su zahvaćeni bronhi. Stvaraju se ulceracije koje su oivičene granulacionim tkivom i epiteloidnim ćelijama. Granulaciono tkivo može biti prekriveno metaplastičnim epitelom. Hrskavica je često

delimično uništena sa penetracijama granulacionog tkiva u perihondrijum. Organizacija procesa vodi ka zadebljanju perihondrijuma i bronh postaje sužen. U lumenu bronha se nalazi mukus sa nekrotičnim polimorfonuklearima i ponekad značajnim brojem eozinofila. Mase ovih ćelija su ponekad okružene gigantskim ćelijama. U subepitelu bronhija se u manjem broju pojavljuju granulomi sarkoidnog tipa. Bronhirole su takođe zahvaćene i oštećene, i to u većem obimu, promenama sličnim onima u većim bronhima. Lumen bronhiola je začepljen eksudatom i nekrotičnim materijalom u kojem se takođe mogu naći epiteloidne ili gigantske ćelije. Mogu biti zahvaćene plućne arterije i vene ali promene su uzgredne, sekundarne, za razliku od angiocentričnih lezija kod drugih granulomatoza. Promene su u vidu skoro potpune obliteracije zahvaćenih krvnih sudova granulacionim tkivom koje je bogato plazma ćelijama.

Bronhocentrična granulomatoza ima relativno benigni tok uprkos prostranstvu lezija, čak i kada su bilateralne. Mada je primarni fokus oštećenja na bronhijama, a ne na krvnim sudovima, tip oštećenja je sličan oštećenjima kod drugih granulomatoza. Sličnost se ogleda u prisustvu nekazeoznih granuloma u subepitelu velikih bronhija i u okolnom parenhimu.

Faktori koji determinišu fokus su nejasni. Pretpostavlja se da je bronhocentrična granulomatoza hipersenzitivna reakcija. Ovome ide u prilog i činjenica da su u 40–50% slučajeva identifikovane hife aspergilusa (2). Spenser (7) povezuje eozinofilnu pneumoniju i bronhocentričnu granulomatozu, odnosno smatra da je bronhocentrična granulomatoza najteži oblik alergijske bronhopulmonalne aspergiloze.

Istovremeno se misli da je, pored toga, u pitanju hipersenzitivna reakcija na još neidentifikovan inhalacioni antigen. Može biti u pitanju i nekontrolisana reakcija na bacile tuberkuloze, gljivice, histoplazmu i slične organizme koji su u početku prisutni u disajnim putevima, ali se kasnije ne mogu identifikovati. Svakako se može reći da, pored spomenutog, uzrok leži, kao i kod drugih granulomatoza, najverovatnije, u određenim poremećajima imuniteta i genetskim faktorima, mada se ne mogu zaobići ni etiološki uticaji faktora sredine.

Prisustvo bronhocentričnih granuloma samo po sebi ne znači dijagnozu bronhocentrične granulomatoze. Takvi granulomi se mogu naći i u gljivičnim i Tbc infekcijama, u reumatoidnim plućnim lezijama i u drugim plućnim angiitisima i granulomatozama (3). Astma, atopi-

ja, tkivna ili eozinofilija u perifernoj krvi idu u prilog dijagnozi. U njihovom odsustvu dijagnoza se može postaviti jedino ako se druga slična oboljenja u diferencijalnoj dijagnozi pažljivo isključuje. Prava dijagnoza se obično postavlja retrospektivno.

Prikazan je slučaj gde je nakon smrti analizom obdukcionog materijala postavljena dijagnoza bronhocentrične granulomatoze.

Radi se o bolesniku starom 67 godina, koji anamnestički daje podatke o više godišnjoj opstruktivnoj bolesti pluća zbog čega je nekoliko puta lečen bolnički u regionalnim ustanovama. Devet meseci pre prijema je počeo da malaksava, gubi apetit i mršavi. Povremeno se gušio uz kašalj bez iskašljavanja i oticanja nogu. Pri prijemu je slab, malaksao, sa osećanjem gušenja i nedostatka vazduha uz kašalj bez iskašljavanja. Svestan je, orijentisan u sva tri pravca, slabije pokretan, adinamičan, ortopnoičan, afebrilan. Disajni šum je bio normalan uz krupnija i sitnija pucketanja obostrano bazalno. Na PA snimku pri prijemu vide se difuzne mrljasto-trakaste infiltrativne promene obostrano uz okruglastu infiltrativnu promenu u donjem delu desnog hilusa promera 2 cm. Desna hemidijafagma nejasno ocrтана, a srčana senka uvećana. Iz sputuma je iskultivisana normalna flora usne šupljine. Standardni laboratorijski nalazi su bili u granicama referentnih vrednosti. Nije nađena eozinofilija u perifernoj krvi. Nalazi plućnih funkcija su ukazivali na normalan endobronhijalni otpor uz izraženu hiposaturaciju arterijske krvi kiseonikom.

Uprkos intenzivnoj terapiji antibiotikom, kardiotonikom, diuretikom, kortikosteroidom, bronhodilatatorima i ostalim simptomatcima uz infuzione rastvora sedmog dana hospitalizacije nastupa letalni ishod.

Patoanatomski i histološki nalaz nakon obdukcije govori da se radilo o bronhocentričnoj granulomatozi. Naime, vidi se vrečasto proširen lumen sitnijih bronhija sa izraženom peribronhijalnom fibrozom pluća. Ektatični bronhi su ispunjeni nekrotičnim materijalom koji slični kazeoznom, dok je lumen proksimalnih bronhija ispunjen sa sluzi. Perifernije od nekrotičnog

materijala se nalaze palisadno raspoređeni histociti i džinovske ćelije, te limfociti, plazma ćelije i eozinofilni granulociti, a nađu se i pojedinačni granulomi sagrađeni od histiocita i džinovskih ćelija. Acidorezistentnih bacila kao i spora i hifa gljivica u pregledanom materijalu nije bilo. Kao uzrok smrti navedena je dekompenzacija hroničnog plućnog srca.

Međutim, dva meseca nakon smrtnog ishoda iz sputuma datog pri prijemu prispela je jedna BK pozitivna kultura na Löwenstein podlozi.

Myers i Katzenstein (6) su takođe opisali 4 slučaja granulomatozne infekcije gde je patohistološki nalaz bio bronhocentrična granulomatoza. Nijedan od njihovih bolesnika nije imao astmu, i nije nađena eozinofilija ni u jednom slučaju. Intenzivnim traganjem u dva slučaja je nađen *M. avium-intracellulare*, u jednom *Histoplasma capsulatum* i u jednom slučaju je potvrđena blastomikoza.

Možemo reći da se u našem slučaju takođe radilo o tuberkuloznoj infekciji koja je dovela do promena identičnim promenama kod bronhocentrične granulomatoze. Najverovatnije se radilo o neuobičajenoj, nekontralisanoj reakciji tkiva na bacil tuberkuloze.

LITERATURA

1. Fauci AS. The Vasculitis Syndromes Harrison's Principles of Internal Medicine Eleventh Edition, 1987, 2:1438—1445.
2. Katzenstein A-LA. Hypersensitivity Reactions to Fungi Fishman A P — Pulmonary Diseases and Disorders Second Edition, 1988, 2: 1707—1718.
3. Katzenstein A-LA. Thurlbeck WM — Pathology of the Lung, 1988, 296—301.
4. Leavitt RY, Fauci AS. Pulmonary Vasculitis. Am. Rev. Resp. Dis. 1986, 134:149—166
5. Liebow AA. The J. Burns Amberson Lecture — Pulmonary Angiitis and Granulomatosis Am. Rev. Resp. Dis. 1973, 108:1—18.
6. Myers JL, Katzenstein A-LA. Granulomatous Infection Mimicking Bronhocentric Granulomatosis. Am. J. Surg. Pathol. 1986, 10 (5): 317—322.
7. Spencer H. Pathology of the Lung Fourth Edition, 1985, 2:765—771.

IZVEŠTAJ SA XXIX SAVETOVANJA PULMOLOGA HRVATSKE
ODRŽANOG U CRIKVENICI OD 08. 11. DO 11. 11. 1990.

Na savetovanju je učestvovalo oko 200 učesnika.

Teme su bile:

I Tuberkuloza

II Novija iskustva i spoznaje u dijagnostici plućnih oboljenja

Za prvi dan je bilo prijavljeno 17 referata, a za drugi 23. Prvi dan je održano 15, a drugi 16 referata.

Sastanak je otvorio predsednik sekcije prof, dr Zdenko Radošević.

Posle pozdravnih govora usledio je referat dr Morgan, koja je iznela epidemiološku situaciju u Hrvatskoj gde ima 102 dispanzera za plućne bolesti. Ustanovljena je incidenca za respiratornu tbc 61‰ a za vanplućnu tbc 30‰. Incidenca za decu 41‰. Najugroženija mesta su oko reka i u Zagrebu. U tim mestima su najveće imigracije. U toku 1989. god. direktno BK pozitivnih je bilo 54%. Prim, dr Pardon je u svom referatu naglasio da AT služba zastaje u Hrvatskoj i Jugoslaviji za 30 godina u odnosu na Holandiju, a što se tiče tbc, smatra, dalje, da BK pozitivne bolesnike treba hospitalizovati kako bi se kontrolisala delotvornost leka i nadzor nad uzimanjem leka i da se kao BK negativan smatra onaj ko ima 3 nedelje uzastopno negativne BK-kulture. Predlaže da se po otpustu pre zapošljavanja lece bolesnici ambulantno još 3 meseca. Zatim, da je potrebno uvesti standarde i normative i toga se pridržavati. Predloženo je uvođenje standardnih kriterijuma za lečenje i prijave, tim pre što se predviđa privatna praksa, za koju bi morala biti stroga kontrola rada od strane komisije društva lekara. U Zagrebu se uvodi radno vreme od 8—16 časova, predviđa se smanjenje zdravstvenog kadra za 30%. Planiraju se dve privatne klinike od po 100 kreveta. Predviđa se i rad u dve smene da bi se oprema u svim bolnicama koristila što bolje.

Dr Janaček je prikazala tumorske markere u dijagnostici Ca bronha. Smatra da oni zavise od veličine i tipa tumora. Ispitivani su 1. NSE neuronspecific enolazu. Kod zdravih je 12,5 ng: 1. Ispitivano je 331 lice, kod 22 mikrocelularna Ca pozitivno je u 95%, ostali su sa pogorša-

njem i poboljšanjem posle terapije. Zatim navodi da 2-CEA karcinoembrioni antigen nema značaja jer je specifičnost u samo 50%, da 3-Ca-19—9 karbohidratni antigen nema značaja za Ca pluća. 4. JAP imunosupresivni kiseli polipid je kod mikrocelularnog Ca.

Dr Pavelić smatra da pojava karcinoma u arterijskoj i venskoj krvi nije ektopični sindrom kod Ca bronha nego je značajniji oblik krivulje pri opterećenju glukozom, kao i pojava prolaktina i inzulina, odnosno pojava APUD ćelija zbog čega glikoza pada. Insulin-sicri raste rastom tumora, a nakon operacije pada. Normalno dnevna koncentracija sicri-a se povećava od 18—20 časova.

Dr Vlahović je govorio o odabiru bolesnika za transplantaciju pluća. Za ovakve operacije moraju biti i davaoci dobro odabrani i pripremljeni, a ovakve operacije se ne rade osobama iznad 60 godina. Davalac mora biti nepušač, ne dugo na aspiratoru i neastmatičar. Potrebno je vršiti odabir tako da bude 1 davalac a 3 primaoca, jer je manje unilateralnih od bilateralnih transplantacija pluća. Do sada je preživljavanje 4—6 meseci. Kao indikaciju za unilateralnu transplantaciju navodi intersticijalne bolesti i emfizem pluća. Dosada je u Torontu operisano 26 bolesnika, sa sekundarnom plućnom hipertenzijom i obliterirajućim bronhiolitisom

Dr Petrović je govorio o citogenetskoj dijagnostici pleuralnih izliva. Kod primarnog Ca pluća 1. broj homozoma znatno je veći nego kod adeno Ca bronha, a postoji i jasna strukturna promena u hromozomima kod primarnih oboljenja pluća.

Dr Ćičević je prikazao torakoskopiju u »novom ruhu«, rade je pulmolozi kod hroničnih pleuralnih izliva, kod Tu pleure i kod perifernih Tu pluća. Nakon lokalne anestezije kroz troakar se uvodi »Olimpus«. Vrš se biopsija i nakon toga se ubaci 10 ml sterilnog talka, dren se ostavlja na negativnom pritisku.

Dr Nolčev je prikazao dijagnostiku pleuralnih izliva i njihovu podelu po Letu. Obradio je 230 izliva i smatra ako je izliv bistar i pored BK 0 nalaza povišeni lizozim je tbc normalno je 15,37 ml/l. Za maligne izlive ako se ne nađu ćelije, mogu biti povišeni CEA karcinoembrionalni antigen i Ca-19—9 karbohidratni antigen.

Niske vrednosti oblik supstancije se isključuje malignitet.

Dr Agbaba-Primalac ističe mikrohematokritsku metodu u obradi sangvinolentnog i hemoragičnog izliva. Na ovaj način su obradili za 5 godina 800 izliva i postavili Dg. u 90%. Preporučuje u 100 ini. 1 ml. Heparina koji se vrti na 1500 obrtaja i posle toga se 1/2 supernatanta ponovo obrće na 1500 obrtaja i tek posle toga analizira sadržaj.

Dr Kamauf-Balabanović je pledirala na obaveznom ispitivanju usta pre davanja materijala za bakteriološku analizu jer se i normalno u ustima nalazi u 30% Streptokokus pneumonije, St. hemofilus u 30%, a u 40% Streptokokus aureus i u 6% Branchamella catarrhalis. 20% pneumonija je neutvrđene etiologije.

Dr Soldo smatra da je vrlo teško ustanoviti etiologiju pneumonija kod imunodeficientnih bolesnika. Prema njegovoj izjavi, u bolnici Masačusets od 100 pneumonija 73% su infektivne a 27% neinfektivne. Od toga su 23% bakterijske, a 25% virusne najviše citomegalovirus, često gljive, protozoe, paraziti. Nisu retke kod ovih bolesnika iradiacione pneumonije. U velikom procentu je uzročnik Toxoplazma a Pneumocistis carini javlja se u 38%.

Dr Sipuš ukazuje na brzu dijagnostiku BK. Putem radiometrijskog merenja BK kulture izrastu za 5–7 dana, a najčešće za 14 dana. Aparat staje 75.000 DM. Korist je brza Dg. a prema tome i lečenje što omogućava kraći boravak u bolnici.

Dr Čučević sa Jordanovca je opisao njihov trogodišnji rad na BAL-u. Broj BAL-a rapidno raste. Prve godine su uradili 60, a 1989. god. 160. Rade fiberbronhoskopom. Izneo je indikacije za BAL: Tbc, gljivice, citomegalovirus, histiocitoza, sarkoidoza, eozinofilni infiltrat.

Dr Vučak je objasnio da je BAL u bronhijalnoj astmi često negativan. Objasnio je to »fenomenom sante leda« gde je vidljiva samo 1/10, tj. poznata etiologija, a za 9/10 je etiologija nepoznata.

Dr D. Dimov je naveo bezbroj toksikoloških noksi koje izazivaju promene na plućima. U svom referatu je, između ostalog, naveo da na gajbu jabuka dođe 1 kg tečnog pesticida koji se zadržava ispod kore na 2 mm. U Zagrebu je uvedena radna jedinica 1970. god. koja radi 24 časa i saopštava vreme latencije i farmakološku informatiku za pojedine pesticide. Broj poziva je (041) 222-302. Postoji kartoteka, sastav, toksične doze i toksično-kinetički lanac. Prema njegovom izveštaju, evidentirano je ukupno 197.000 Jugoslovena otrovanih; tokom 1989. godine je bilo otrovanih od:

lekova	32%	320
pesticidi	32%	328
kućne potrepštine u toku 1989.	45%	141
Ukupno:	1989.	= 789

Respiratornu simptomatologiju je imalo 339 lica zbog trovanja.

Dr R. Klaić je prikazala svoje slučajeve CT sa medij astinalnim promenama uz anatomski obrazloženja pojedinih promena.

Dr Tuđman je prikazao primenu magnetne rezonance na sagitalnim, koronarnim i aksijalnim projekcijama. Metoda je dobra, ali skupa. Magnetnom rezonancom prati uspeh laserske rekanalizacije traheje. Za tri godine je autor uradio rekanalizaciju kod 69 pacijenata. Zavisno od stenoze intervencije mogu biti i više puta, od 5–7 puta. Uspeh ovakvih intervencija je do 77%. Pored magnetske rezonance, uspeh terapije je praćen funkcionalnim parametrima pluća.

Dr J. Grbac je prikazao angiografiju bronhijalnih arterija. Pored anatomskih prikaza, dao je i neke svoje slučajeve. Ustanovio je da postoji: 1) kod primarnih malignih oboljenja pluća nepravilna hipervaskularizacija; 2) kod hroničnih inflamatornih procesa hipervaskularizacije sa proširenim lumenima postojećih krvnih sudova sa anastomozama; 3) kod hroničnih opstruktivnih oboljenja postoji spazam krvnih sudova.

Dr N. Mojsoski je prikazao značaj digitalne supstrakcione angiografije u dijagnostici aplazije a. pulmonalis. Ovakvi bolesnici u 20% slučajeva imaju plućnu hipertenziju.

Dr Butković-Dimov je prikazala značaj ultrazvuka u plućima i pleuri. Kod senki koje se nalaze čak i 5 cm udaljene o periferije može se uz pomoć ultrazvuka punktirati. Mogu se punktirati izlivi, infiltrati, tumori medijastinuma. Za ove poslednje najbolji pristup za ultrazvuk je transezofagealni.

Dr Šarac je opisala invazivne dijagnostike plućne hipertenzije koja se javlja u većine hroničnih opstruktivnih bolesnika. Kod respiratorno insuficijentnih bolesnika plućna hipertenzija se javlja čak u 90%, u latentnom obliku. Značaj rane dijagnostike plućne hipertenzije je u tome što je ona tada još reverzibilna. Dopler ehokardiografija može otkriti u ranoj fazi plućne hipertenzije. Dr Šarac upozorava na značaj ultrazvuka u otkrivanju promena na srcu kod sarkoidoze. Kod ovih bolesnika se javlja tahikardija u 80%; pored toga, javljaju se promene na proksimalnom delu valvula, papilarnim mišićima, fokalne promene i promene u vidu vaskulitisa. Ustanovili su na ovaj način 44% boles-

nika sa promenama na srcu. Preporučuju ehokardiografiju kao rutinsku metodu u bolesnika sa sarkoidozom.

Dr J. Peros-Golubičić je prikazala biohemijske i serološke testove u dijagnostici proceni aktivnosti i praćenju difuznih bolesti plućnog intersticija. Kod 50 bolesnika od sarkoidoze ACE je bio povišen u 60%. Ovaj test je osetljiv ali nije specifičan, osiin kod ekstratorakalnih oblika sarkoidoze. Kalcijurija do 23,4% ne zahteva lečenje a kalcemija od 3,6% zahteva lečenje. CRP kod sarkoidoze je povišen.

Dr N. Rakušić je izneo značaj proteaze-antiproteaze u dijagnostici kod hroničnih opstruktivnih plućnih bolesti. U serumu ima 9 inhibitora proteaze. One se vrlo brzo menjaju kod hroničnih opstruktivnih bolesti već na nivou promena na ćeliji. Autor ističe da su promene kod ovih pacijenata prvo u količini inhibitora proteaze, iza toga dolazi do funkcionalnih poremećaja i tek na kraju rendgenološke promene.

Dr V. Bićanić je svojim referatom ukazao na značaj malih disajnih puteva u otkrivanju poremećaja funkcionalnih parametara. Nakon 1174 pregledana ispitanika ustanovljene su patološke vrednosti kod 641. Predložio je da se za FEF50 uzmu različiti kriterijumi za osobe ispod i iznad 50 godina. Za osobe iznad 50 godina vrednosti su patološke ako su FEFso ispod 50% norme, a za osobe ispod 50 godina vrednosti su patološke ako su ispod 60% od teoretskih vrednosti.

Dr S. Popović-Grle je analizirala difuzioni kapacitet metodom jednog udaha kod 97 asimptomatskih pušača. Ustanovljen je smanjeni difuzioni kapacitet kod osoba koje puše više od 20 cigareta dnevno, a još veće razlike kod osoba pušača starijih od 40 godina.

Dr E. Sornogy-Žalud je iznela značaj respiratornih gasova u arterijskoj krvi u fizičkom opterećenju. Vršila je submaksimalna optereće

nja na 6' kod astmatičara, bronhitičara i kar diopata.

Dr J. Vučak je u svom referatu ukazao da se astma sa urednim spirometrijskim nalazom otkriva uz alergološke kutane testove i inhalacionim alergenima provokacionim testom.

Dr V. Vrbanić je pratio pulsnom oksimetrijom SaO₂ danju i noću za vreme sna i ustanovio je da postoji jasna razlika. Danju je SaO₂ bila 90%, a noću svega 71%.

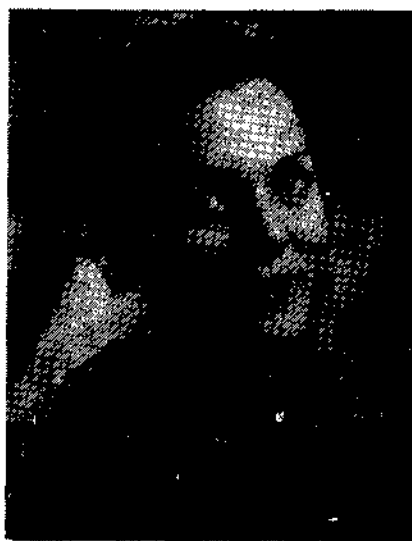
Otorinolaringolog dr V. Cvetnić je izneo patofiziološki mehanizam poremećaja kardiovaskularnog sistema pri fenomenu hrkanja. Pri ovom fenomenu dolazi u snu do apneje različito dugo. Hrkanjem, između ostalog, dolazi do kolapsa mišića ždrele u inspirijumu. Usled toga dolazi do apneje i do 10 sec. Deset ovakvih apneja u toku jednog sata dovode do pada kiseonika PaO_a ispod 50 mmHg. Dotok krvi je povećan u desno srce, dolazi do plućne hipertenzije, AV-bloka, supraventrikularnih ES.

Dr N. Pavlov je izneo razliku vrednosti dobijenih pletizmografski Raw, TGV i dr. u odnosu na norme prema Zapletalu. Vrednosti dobijene u Splitu su zapravo više od Zapletalovih i iznose 130%.

Po završetku simpozijuma skup je pozvan na obilazak talasoterapije koja predstavlja savremenu ustanovu za oboljenje gornjih i donjih delova partija respiratornog trakta. U ustanovi, koja je u besprekornom redu i sa vremenom opremom, lece se deca i odrasli. U talasoterapiji radi 11 raznih lekara, fizijatri, pulmolozi, pedijatri, internisti, otorinolaringolozi, te radi 40 sestara i 15 fizioterapeuta. Inhalacije se sprovode na 50 inhalatora raznih firmi, ali najčešće na aparatima sopstvene proizvodnje.

Prof, dr Ružica Beljanski-Čonkić

IN MEMORIAM



PRIMARIJUS Dr MARIJA OGNJANOVIĆ

Sećanje na prim, dr Mariju Ognjanović ne pripada samo nama, njenim saradnicima i kolegama, već i mnogim generacijama nekad školske dece, sada zrelim ljudima, kojima je posvetila svoje znanje, plemenitost i brigu. Od neprocenjive je vrednosti njen dragocen doprinos u zdravstvenoj zaštiti dece i stasanju zdravog podmlatka. Decenijama, iz generacije u generaciju, lečila je decu i unučad svojih sugrađana kao izvanredni stručnjak i specijalista.

Posle završetka specijalizacije 1953. god. postavljena je za lekara ftiziologa u Centralnom školskom dispanzeru. Tako je utemeljen današnji Dispanzer za plućne bolesti dece i omladine, a prim, dr Marija Ognjanović bila je njegov osnivač i prvi lekar. Tada se nazivao Školski antituberkulozni dispanzer, s obzirom na aktuelnu patologiju. Rad se odvijao u skučenom prostoru, sa brojčano malim kadrom, ali bogatim rezultatima na polju suzbijanja tuberkuloze, koja se bila rasplamsala u poratnom periodu. Njena vidovitost očituje se u tome što, pored svakodnevnih brojnih kurativnih pregleda, stiže da se posveti i preventivnim radnjama, koje u budućnosti rezultiraju smanjenjem incidence i prevalencije tuberkuloze u dece.

Među prvima u Jugoslaviji započinje imunizaciju sve školske dece BCG vakcinom, osniva patronažnu službu za obilazak tuberkuloznih bolesnika i njihovih roditelja, uvodi fluorografska snimanja sve školske dece sa ciljem ranog otkrivanja tuberkuloznih i drugih patoloških stanja u školske dece. Brine se za opremu, potrebnu za ovaj rad, pa se nabavlja rtg aparat sa mogućnošću tomografskog snimanja. Na vreme sagledava promenu patologije i uočava porast opstruktivnih bronhopulmonalnih oboljenja, pa među prvima u vanbolničkoj službi nabavlja aparat Vitalograf (1973. godine).

Radeći kao vrstan stručnjak, istakla se, isto tako, i kao vrhunski organizator službe. Vodeći celokupni Školski dispanzer kao načelnik

službe, a kasnije direktor, sagledava potrebe za celokupnom zdravstvenom zaštitom dece, pa osniva prateće službe — dijagnostički laboratorij za rutinske pretrage. Prati patologiju školske dece i uočava veliki procenat poremećaja koštano mišićnog sistema. Iz tih razloga osniva prvi kabinet za korektivnu gimnastiku u Vojvodini 1956. god. koji kasnije prerasta u Dispanzer za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju.

Njenom zaslugom i zalaganjem, brigom za stručno osposobljavanje postojećeg i primanjem novog kadra Služba za zdravstvenu zaštitu školske dece i omladine imala je u svom sastavu sledeće ambulante sa odgovarajućim specijalistima: zubnu, ginekološku, kardiološku, očnu, ušnu sa audiometrijom, kožnoveneričnu, defektološku.

Ovakvu organizaciju i zdravstvenu zaštitu školske dece nije imao nijedan grad u Jugoslaviji, osim Novog Sada, na čijem čelu se nalazila prim, dr Marija Ognjanović do svog odlaska u penziju 1977. godine. Za taj svoj rad i zasluge, kao lekara specijaliste, organizatora i rukovodioca zdravstvene službe dobila je brojna priznanja. Istovremeno je stigla da svoja saznanja iz medicinske problematike saopšti i objavi 67 stručnih radova u brojnim časopisima u zemlji i inostranstvu.

Brojna su predavanja koja je održala u okviru aktivnosti u Crvenom krstu. U ovoj humanitarnoj organizaciji njen pregalački rad došao je posebno do izražaja, dajući savete deci, starijima i svima kojima je bio potreban, pomažući ih i materijalno. Znala je sama obilaziti kuće, u toku raznih akcija Crvenog krsta, skupljajući odeću i obuću za siromašne. Isti rad je nastavila i odlaskom u mirovinu, ne štedeći sebe i svoje već narušeno zdravlje.

Po tome i po svemu što je činila, prim, dr Marija Ognjanović je dala neprocenljiv doprinos u podizanju i stasanju zdravog podmlatka tokom mnogih decenija. Još za života je postala legenda novosadskog i vojvođanskog zdravstva i ostala večno živa u našim najlepšim uspomenama.

Prim, dr Vera Gebauer

IN MEMORIAM



PRIM. DR MED. JOVAN SIVČEV

Prim, dr Jovan Sivčev preminuo je u Novom Sadu 1. 07. 1990. godine u 62-oj godini života. Rođen je u Vinkovcima, a veći deo života, od detinjstva, proveo je u Novom Sadu gde je završio srednje školovanje. Medicinski fakultet je završio u Beogradu 1958. godine, a specijalistički ispit iz mikrobiologije položio je 1963. godine takođe u Beogradu.

Zaposlio se u Institutu za tuberkulozu u Sremskoj Kamenici 1960. godine, ali je još pre toga aktivno sudeo, dok je Institut bio u izgradnji, u projektovanju, opremanju i organizacijskoj koncepciji budućeg bakteriološkog laboratorijuma. Radeći prvih godina u Institutu na bakteriološkoj dijagnostici tuberkuloze, doprineo je veoma velikom ugledu mikrobiologije u tom domenu u zemlji i inostranstvu. Ta se afirmacija održala do danas. Od 1962—1963. godine je radio na dijagnostici nespecifičnih plućnih oboljenja i tu takođe postigao uspehe i značajna priznanja.

Uložio je puno truda u svoje lično stručno usavršavanje. Proveo je više od godinu dana 1968—1969. godine u Borstelu radeći na problemu mikrobakteriofaga što je i kasnije dalje izučavao i što mu je omogućilo da o tome objavi više originalnih i vrednih radova koje je izneo na brojnim sastancima u zemlji i inostranstvu. Ali, pored toga usmerenja, i dalje je zadržao isti interes za druga područja mikrobiologije. Napisao je i objavio veliki broj stručnih radova štampanih u domaćim i stranim časopisima.

Na svom svakodnevnom poslu bio je veoma aktivan, pedantan i savestan, uvek se trudio da uvede ili usavrši neku od metoda čime je um nogom doprineo permanentnom razvoju Zavoda za mikrobiologiju. Osim radnog entuzijazma, radoznalosti i stalne stručne aktivnosti, te uspehe dr Sivčev je postigao i zahvaljujući znanju jezika: tečno je govorio engleski i nemački, a služio se francuskim i mađarskim jezikom.

Prim, dr Sivčev je fascinirao sve nas koji smo imali sreću da se sa njim družimo ili sarađujemo, svojom izuzetnom bistrinom, lucidnošću, kao i natprosečnim retkim opštim obrazovanjem i kulturom. Životne probleme i svoje fizičke nedaće podnosio je zahvaljujući u prvom redu svojoj hrabrosti i optimizmu. Njegov temperament, elokvencija i osećajnost činili su da druženje s njim bude uvek sadržajno i lepo. Voleo je svoje drugove i saradnike za koje je imao puno razumevanja i spremnosti da pomogne. Naš dr Sivčev ostaće nam uvek u najlepšoj uspomeni, a radni ljudi Instituta znaju da cene njegov veliki doprinos ugledu ustanove.

Doc. dr med. sci Milan Mijatović

UPUTSTVO SARADNICIMA

U cilju da naš časopis ispuni sve zahteve Vankuverskih pravila i tako postane ravnopravni član međunarodne zajednice naučnih časopisa, dajemo našim vrednim saradnicima ovo prošireno uputstvo, kako u pogledu budućeg izloda, tako i u odnosu na sadržinu radova.

Radi preglednosti, prvo se daje spisak rubrika, a zatim tehnička objašnjenja.

A — RUBRIKE

1. Van rubrike: To je, u stvari, uvodnik koji se pojavljuje po potrebi, a sadržava mu je neka opšta tematika koja se odnosi na celu užu ili širu našu zajednicu (jubilej, na primer), ili na tematiku međunarodnog značaja (na primer, Svetski dan zdravlja).

2. Originalni radovi: Radovi koji su rezultat sopstvenih istraživanja, a nikako ne mogu biti kompilacije. Pošto spadaju u grupu naučnih radova, moraju biti dokumentovani dovoljnim brojem slučajeva, s dužim vremenskim praćenjem, da bi bila jasna etiologija, razvoj bolesti i krajnji ishod, odnosno ocena rezultata sopstvenog rada. Tuđa iskustva mogu da se koriste samo radi upoređenja. Jedan ili mali broj slučajeva ne dolazi u obzir za ovu rubriku, son ako se radi o retkom oboljenju, ili o retkim komplikacijama.

3. Opšti pregled: U ovu rubriku dolaze radovi s tematikom informativnog karaktera, u cilju stručnog obaveštavanja čitalaca korisnog za usavršavanje zdravstvene službe.

4. Terapija: Ovde se prikazuju savremeni problemi lečenja, uz prikaz činjenica iz medicine i dodirnih nauka, na osnovu domaćih i stranih iskustava.

5. Prikazi slučajeva: Ovamo dolaze radovi koji obrađuju kazuistiku iz sopstvene prakse autora, a koji bi mogli biti korisni lekarima koji neposredno vode brigu o bolesnicima.

6. Aktuelni problemi: U ovu rubriku dolaze radovi koji obrađuju savremene teme, u cilju permanentne edukacije lekara raznim pitanjima (epidemiološkim, terapijskim, organizacijskim, tehnološkim, itd.).

7. Osvrti: Ova rubrika je namenjena raznim temama. To može biti izveštaj o radu ustanove u kojoj autor radi, za neki duži period da bi se videli uspesi, ili neuspesi (dokumentovano obrazloženo).

8. In memoriam

9. Vesti

10. Izveštaji sa kongresa

11. Prikazi knjiga

iz. Izvodi iz strane literature: Ovde se misli na medicinske časopise, prvenstveno iz inostranstva, odakle treba prevesti i ukratko izneti samo činjenice iz pneumologije i srodnih oblasti.

13. Pitanja i odgovori: Ova rubrika je uslovna, ukoliko se ukaže potreba, tj. ukoliko neki čitalac postavi neka pitanja koja bi bila interesantna za širi krug čitalaca.

Napomena: Redosled rubrika nije kategorizacija po njihovom kvalitetu i značaju. Svi radovi iz navedenih rubrika su značajni, jer oni svi treba da budu stručno i savesno obrađeni, a što je najvažnije: svi oni na određeni način služe medicini kao nauci i čovečanstvu koje je stalno ugroženo od raznih bolesti. Ovaj redosled je samo logičan, jer on od čiste nauke (originalni radovi i opšti pregled) prelazi u daljim rubrikama na aktuelno stanje, tj. na svakodnevnicu koju treba rešavati. Prema tome, ovde nema rangiranja po kome bi se ocenjivao nečiji rad po vrednosti, jer su svi oni na svoj način podjednako dragoceni.

B — TEHNIČKA UPUTSTVA

1. Hartija: Ona treba da bude pisaća, da bi se mogle mastilom ispravljati greške pri lektioisanju i davati tehnička uputstva za štampariju u pogledu slaganja. Na nekvalitetnoj hartiji se mastilo razliva.

2. Kucanje: Kucati na mašini čija su slova čista i pantljika ispravna (čitava i ne stara). Kucati s dvostrukim proredom i s margom po 3 cm levo i desno, takođe zbog tehničkih uputstava štampariji. Poslati dva primerka, original i prvu kopiju. Na jednoj strani ne treba da bude više od 25 redova kucanog teksta.

3. Priloge: (fotose, crteže, grafikone) ne treba lepiti na hartiji gde je kucan tekst rada, nego u tekstu samo naznačiti gde treba da dođe taj prilog, na primer: ... »Postoji veći broj modela modifikacija sonde.« (slika 1). Priloge treba staviti u poseban koverat, a na pozadini priloga napisati mastilom prezime autora i skraćeni naslov rada; takođe, treba na poledini strelicom naznačiti položaj priloga, ukoliko se to iz samog priloga ne vidi (ovo naročito kod histoloških i patoanatomskih snimaka), kao i redosled priloga, posebno za svaku vrstu priloga: slika 1, crtež 1, grafikon 1 itd. Tabele kucati na određenom mestu u tekstu; tabele ne davati u foto-obliku, jer se one neće kliširati, a za slog su neupotrebljive. Tabele tako sačiniti da budu za jedan stubac, zbog lakšeg preloma. Isto tako treba izbegavati i velike priloge koji će se kliširati. Sve priloge koji će se kliširati dati u crno-beloj tehnici, a posebno obratiti pažnju na to da snimci (ako se radi o fotosima) budu oštri, a crteži, grafikoni i sheme čitko izvučeni tušem. Ako prilozi predstavljaju fotose pacijenta, treba se pridržavati ovih pravila: ako je na fotosu ime pacijenta, treba ga precrtati tušem; ako je fotos lica, treba preko očiju prevući crtu tušem; ako se radi o okulističkom slučaju, onda treba izbeći ostale delove lica, kako bi pacijent ostao neprepoznatljiv. Broj priloga ograničiti na najviše 5 slika i 5 grafikona, dok broj tabela nije ograničen.

C — OBIM RADOVA

1. Radovi pod 2, 3, 6 i 7: mogu da budu kucani između 14 i 18 strana, računajući stranu prema tehničkim uputstvima pod 2.

2. Radovi pod 4, 5, 8, 10 i 11: mogu da obuhvate između 8 i 14 kucanih strana pod istim uslovima.

3. Radovi pod 9: mogu da obuhvate najviše 4 strane.

4. U ove strane uračunavaju se klišeji, kao i Sažetak i Summary.

D — KOMPOZICIJA RADOVA

1. Ustanova iz koje dolazi rad kuca se verzalom, u blok ulevo.

2. Naslov se kuca na sredini, verzalom. Prvo se kuca naslov na srpskohrvatskom, ispod njega naslov na engleskom. Naslov ne sme imati skraćenicu (na primer, ATD).

3. Imena autora pišu se punim imenom i prezimenom, ali bez titula i kucaju se u blok udesno.

4. Tekst sažetka, odnosno summary-a. Sažetak odnosno summary mora da sadrži kratko i jasno ciljeve, metode, rezultate i zaključke rada. Prvo se daje sažetak na srpskohrvatskom jeziku, najviše jedna kucana strana, na istoj strani gde je pisan i naslov rada. Posle teksta treba navesti ključne reci (npr. epidemiologija tuberkuloze, lečenje astme, dijagnostika plućne fibroze itd.). Engleski sažetak (summary) daje se na drugoj strani. Summary mora da ima kompletan naslov rada na engleskom, a na kraju key words (ključne reči na engleskom), a sadrži po mogućstvu isti tekst kao i srpskohrvatski.

5. Na kraju te treće strane treba dati adresu autora (ako ih je više, onda odabrati jednog), s punim imenom i prezimenom, ovog puta sa punom akademskom titulom.

6. Na početku treba dati kratki uvod, u kome se iznosi razlog ili povod zašto je izabrana ta tema.

7. Materijal i metodi rada je druga tema koju takođe treba kratko izneti.

8. Rezultati je deo na koji treba obratiti posebnu pažnju. U tom delu treba dati srž rada i on, prema tome, ima dominantan značaj, te zauzima najveći prostor. No, u tom delu ne treba se pozivati na tuđe radove, osim, naravno, kod opšteg pregleda, jer je to tu glavna tema.

9. Diskusija treba da zauzme mnogo kraći prostor. Pozivajući se na tuđe radove, treba samo označiti redni broj iz literature, a redni broj treba da označava redosled pominjanja (1, 2 itd.) u zagradi.

10. Zaključak treba da bude kratak i da sadrži samo najbitnije stvari, jer će sažetak biti na jednoj strani i on će dati mogućnosti da se nešto više kaže.

11. Literatura. Literatura se navodi redosledom pominjanja u tekstu.

Članak iz časopisa: (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je više od 6 navedite prva tri i dodajte: et al. Primer za navođenje: Živkov A, Nolčev S, Simonovska Lj, Talevski S. Milijarna karcinoma pluća. Saopštenja, 1988; 26: 29–32, ili Landers S, Corbet A, Cregan J, Frink J, Rudolph AJ. Effect of Aminophylline and Caffèine on Total and Surfactant Phospholipid in Fetal Rabbit Lung. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 130:204–208. (Dakle, prvo prezime, pa slova imena, ako ih ima više onda zajedno: npr. autor se zove Frank E. Speizer, tada se navodi ovako: Speizer FE,. Između autora se stavlja zapeta a posle poslednjeg tačka, iza čega sledi naslov rada i časopis, godina, volumen, strane.

Knjige i monografije: Eisen HN. Immunology: An introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row, 1974:406.

Poglavlje u knjizi: Zečević D, Simeunović S. Kateterizacija desnog srca u proceni plućne hipertenzije. U: Zečević D. (ured.) Plućna hipertenzija 2. izd. Novi sad: Medicinski fakultet, 1988.

Časopise treba prikazati skraćenicama, koja se upotrebljava u Index Medicus-u.

12. Ovo se odnosi samo na radove iz grupe 2, 3, 4, 5, 6 i 7.

E — OSTALI RADOVI

1. Vesti daje redakcija.

2. Izveštaj sa kongresa ne može se ograničiti, ali molimo saradnike da to ne zloupotrebe.

3. Prikazi knjiga. Uneti puno ime i prezime autora, naziv knjige (ako je na stranom jeziku, onda u zagradi prevod), izdavač, mesto, godina.

4. Izvodi iz strane literature. Ovo je najbolje ilustrovati jednim primerom: Murphy S, Kelly HW-Pharmacologic Therapy of Pediatric Asthma (Farmakološka terapija astme u pedijatriji). Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 130:322.

5. Važi za celu ovu grupu. Autor se potpisuje na kraju, udesno u blok, punim imenom i prezimenom, sa svim titulama. Ustanova se ne stavlja.