

YU ISSN 0350--684S

UDK 616.24

PNEUMON

Raniji naziv:

»SAOPSTENJA INSTITUTA ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU«,
Sremska Kamenica — Novi Sad
ČASOPIS ZA PULMOLOGIJU I SRODNE BOLESTI

»COMMUNICATIONS OF THE INSTITUTE OF LUNG DISEASES
AND TUBERCULOSIS«, Sremska Kamenica — Novi Sad
PERIODICAL OF CHEST DISEASES AND RELATED DOMAINS

VOLUMEN: 31

VOLUME: 31

BROJ:

NUMBER:

3-4

SEPTEMBAR —

DECEMBAR

SEPTEMBER —

DECEMBER

1993.

PNEUMON, 1993; 31 (3-4)

IZDAVAČ:
PUBLISHED BY:

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU,
Sremska Kamenica, SR Jugoslavija
THE INSTITUTE OF LUNG DISEASES AND TUBERCU-
LOSIS, Sremska Kamenica, FR Yugoslavia

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

**GLAVNI I
ODGOVORNI UREDNIK:**

DORĐE TABORI (Sremska Kamenica)

EDITOR IN CHIEF:

ZAMENICI GLAVNOG UREDNIKA:

RUŽICA BELJANSKI-ČONKIC (Sremska Kamenica),
SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sremska Kamenica)

DEPUTY EDITORS:

TEHNIČKI UREDNIK:

RUŽICA BELJANKI-ČONKIĆ (Sremska Kamenica)

TECHNICAL EDITOR:

UREĐIVAČKI KOLEGIJUM:

ŽIVKA ERI (Sremska Kamenica), DORĐE POVAŽAN (Srem-
ska Kamenica), NADA ŽAFRAN (Sremska Kamenica), NE-
VENA SEČEN (Sremska Kamenica), VESNA KURUC (Srem-
ska Kamenica), ŽITA MAJOR-ZORIČIĆ (Sremska Kamenica),
BRANISLAV PERIN (Sremska Kamenica).

EDITORIAL STAFF:

REDAKCIONI ODBOR:

DRAGIŠA ATANACKOVIĆ (Sremska Kamenica), VLADI-
MIR BALTIC (Sremska Kamenica), VESNA BOŠNJAK-PE-
TROVIC (Beograd), TOMISLAV ĐOKIĆ (Priština), DRAGAN
ĐORĐEVIĆ (Ndš), OLGA ĐURIC (Beograd), BRANISLAV
ĐURIC (Sremska Kamenica), JOZEF HANCKO (Sremska
Kamenica), SVETOZAR KORDIĆ (Zrenjanin), VIDOJE KU-
LIC (Sombor), BORISLAVA LOVODIĆ-SIVČEV (Sremska
Kamenica), MIOMIR MAKSIMOVIC (Nikšić), STAVRE
NOLCEV (Skopje), MIROSLAVA PETROVIC (Sremska Ka-
menica), DUŠAN POPOVAC (Beograd), BILJANA PRAŽIĆ
(Sremska Kamenica), NINOSLAV RADOVANOVIĆ (Srem-
ska Kamenica), UUBOMIR STEFANOVIĆ (Sremska Kame-
nica), DOBRIVOJE ZEČEVIĆ (Sremska Kamenica), TAMA-
RA ŽIKIĆ (Sremska Kamenica)

EDITORIAL BOARD:

TEHNIČKI SARADNIK:

BRANISLAVA VUJAKLIJA (Sremska Kamenica)

TECHNICAL ASSOCIATE:

SEKRETAR

REDAKCIJE I KOREKTOR:

JASENKA CIGIĆ (Sremska Kamenica)

EDITORIAL

SECRETARY AND PROOFREADER:

ADRESA UREDNIŠTVA:

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU
21204 Sremska Kamenica, Yugoslavia
Tel.: (021) 27-077; Fax: (021) 27-960

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

ŠTAMPA:

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU,
Zavod za rehabilitaciju, Sremska Kamenica

PRINTED BY:

TIRAŽ:

300 primeraka

COPY PRINTING:

SADRŽAJ — CONTENTS

3-4

ORIGINALNI RADOVI — ORIGINAL WORKS

- Tinka Labrović, Branislav Perin, Vesna Kuruc: »P-pulmonale« u elektrokardiogramu bolesnika s hroničnim opstruktivnim plućnim bolestima — »P-pulmonale« in the Electrocardiogram of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases 121
- Zdravko Kosjerina: Histomorfologija tuberkuloze i sarkoidoze u brohobiopsijama — Histomorphology of Tuberculosis and Sarcoidosis in Bronchobiopsy Samples 125
- Zdravko Kosjerina, Vesna Kosjerina: Morfologija granuloma kod egzogenog alergijskog brohnioloalveolitisa — Granuloma, Morphology in Extrinsic Allergic Bronchioloalveolitis — — — — — 131
- Zdravko Kosjerina, Vesna Kosjerina: Histologija pluća u mitralnoj stenozi — Histology of the Lung in Mitral Stenosis — — — — — 135
- Nevena Gačić, Tomislav Jovanović, Vesna Škodrić, Randel Petrović, Marica Bašić, Dragana Vujadinović: Rane postoperativne plućne komplikacije kod bolesnika sa i bez prethodnog plućnog oboljenja — Early Postoperative Pulmonary Complications in Patients with and without Previous Lung Disease — — — — — 139
- Ružica Beljanski-Čonkić, Vesna Kume: Značaj vršnog protoka (peak flow-a) u terapiji hroničnih opstruktivnih bolesnika — Significance of the Peak Expiratory Flow (PEF) in the Therapy of Chronic Obstructive Lung Diseases — — — — — 143
- Slavica Obradović-Andelić, Nada Aranicki, Božidar Andelić, Biljana Bogdanov Đurđica Radaković, Stoj a Krnić, Svetlana Jovanović: Klinički i radiološki aspekti pneumonija lečenih tokom 1992. godine u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica — Clinical and Radiological Aspects of the Pneumonias Treated in the Institute of Lung Diseases and Tb, Sremska Kamenica in 1992 — — — — — 147
- Đurđica Radaković, Mirjana Dickov, Vesna Kuruc, Borislava Lovodić-Sivčev, Vesna Kosjerina: Tuberkuloza pluća i diabetes mellitus lečenih u Institutu 1992. godine — Lung tuberculosis and Diabetes Mellitus in Patients Treated in the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica in 1992 — — — — — 151
- ## OPŠTI PREGLED — GENERAL REVIEW
- Jelena Stanić, Živka Eri, Branislav Perin: Radijacioni pneumonitis — Radiation Pneumonitis — — — — — 157
- Božidar Kozić, Branislav Perin: Patofiziologija i farmakoterapija bola kod malignih oboljenja — Pathophysiology and Pharmacotherapy of Pain in Patients with Malignant Diseases — — — — — 163
- Ružica Beljanski-Čonkić, Vesna Kuruc: Autonomni nervni sistem i neurotransmiteri u bronhijalnoj astmi — Autonomic Nervous System and Neurotransmitters in Bronchial Asthma — — — — — 171
- Dorđe Tabori: Uticaj gojaznosti na disajne organe — Effects of Obesity on the Respiratory System — — — — — 177
- Eva Panic: Epidemija Q groznice u Stapani 1991/1992. godine — The epidemic of Q Fever in the Village of Stapar in 1991/1992 — — — — — 183

PRIKAZI SLUČAJEVA — CASE REPORTS

Nada Vasić, Gordana Radosavljević, Dragana Jovanović, Vesna Kačar, Luoiija Rajner: Kardiomiopatija izazvana antitumorskim antibioticima — Cardiomyopathy Caused by Antitumor Antibiotics — — — — — 189

Nada Vasić, Olga Đurić, Dragica Pešut, Svetlana Krstić: Sarkoddoza mokarda (Prikaz slučaja) — Myocardial Sarcoidosis (A case report) — — — — — 193

Biljana Zvezdin, Živka Eri, Jelena Stanić: Herpes simpleks pneumonija (Prikaz slučaja) — Herpes Simplex Pneumonia (A case report) — — — — — 199

Slavica Obradović-Anđelić, Nada Aranica, Aleksandar Milovančev, Živka Eri, Svetlana Jovanović: Tuberkulodna forma aspergiloze pluća s metastatskim apscesom u malom mozgu — Tuberculoid Form of Aspergillosis of the Lungs with Metastatic Cerebellar Abscess — — — — — 203

AKTUELNI PROBLEMI — ACTUAL PROBLEMS

Milica Dautović, Gaja Pozojević: Epidemiologija astme u opštini Zrenjanin od 1980. do 1993. godine — Epidemiology of Asthma in the Community of Zrenjanin in the Period between 1980—1993 — — — — — 209

Zdravko Kosjerina, Vesna Kosjerina: Morfologija granuloma kod granulomatoznih oboljenja — Morphology of Granulomas in Granulomatous Diseases — — — — — 213

IZVEŠTAJ SA KONGRESA — CONGRESS REPORTS

Olga Đurić: Prvi miting menadžera za tuberkulozu za istočnu Evropu i bivši Sovjetski Savez održan u Varšavi juna 1994. godine — The first meeting of managers for Tuberculosis for East European Countries and Former Soviet Union, Warsaw, June, 1994 — — — — — 215

UPUTSTVO AUTORIMA — PREPARATION OF THE MANUSCRIPT — — — — — 217

**»P PULMONALE« U ELEKTROKARDIOGRAMU BOLESNIKA
SA HRONIČNIM OPSTRUKTIVNIM PLUĆNIM BOLESTIMA****»P PULMONALE« IN THE ELECTROCARDIOGRAM OF PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES**

Tinka Labrović*, Branislav Perin, Vesna Kuruc

Sažetak

Za vreme dispnoičnog napada kod bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bolestima pluća (HOPB), kada je povećan endobronhijalni otpor a smanjen parcijalni pritisak kiseonika i saturacija kiseonika u arterijskoj krvi, dolazilo je do pojave »P pulmonale« talasa u elektrokardiogramu. Ova pojava je bila reverzibilna, tj. posle adekvatne terapije »P pulmonale« je nestajao.

Ključne reči: dispneja, elektrokardiogram, »P pulmonale«.

Summary

»P pulmonale« wave has been evidenced in the electrocardiogram of patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) during a dyspneic attack, when endobronchial resistance is increased and partial oxygen pressure and oxygen saturation in the arterial blood are decreased. The phenomenon was reversible, i.e. after an adequate therapy, the »P pulmonale« wave disappeared.

Key words: dyspnea, electrocardiogram, »P pulmonale«.

* Dr med. univ. mr sci med. Tinka Labrović, lekar specijalista pneumoMziolog — subspec. kardiolog, šef Oseka pulmološkog odeljenja Instituta za plućne bolesti i TBC, Sremska Kamenica

Uvod

P talas u elektrokardiogramu (EKG-u) visok preko 2,5 mm u normalnom trajanju od 0,10 sec. odraz je hipertrofije ili dilatacije desne pretkomore u bolesnika sa hroničnim plućnim srcem (HPS) ili akutnog opterećenja desnog srca, i naziva se »P pulmonale« (1).

U toku egzacerbacije HOPB ili interkurentne pneumonije pogoršanje alveolarne hipoksije dovodi do akutnog povećanja pritiska u plućnoj arteriji. Ovo se reperkutuje na istovremeno povećanje pritiska u desnoj komori i pretkomori što se manifestuje pojavom »P pulmonale« u EKG-u (2).

Još su Einthoven 1906. god. i Pardee 1917. god. zapazili da su nenormalnosti P talasa na EKG-u odražavale promene depolarizacije pretkomora. Berliner i Master 1938. godine su referisali da su visoke i šiljaste P talase u D2 i D3

našli često kod proširenja desne pretkomore. Kahn je 1972. godine prvi zabeležio da se takvi P talasi nalaze kod pacijenata sa hroničnim plućnim oboljenjima i bronhijalnom astmom. Nekoliko drugih ranih studija su to potvrdile (3).

Bolesnici i metod rada

Analizirali smo EKG promene i plućnu funkciju kod 50 bolesnika koji su bolovali od hroničnog bronhitisa, bronhijalne astme i plućnog emfizema za vreme egzacerbacije dispnoičnih tegoba. Pomenuti bolesnici sačinjavali su oglednu grupu. U kontrolnoj grupi bilo je 30 bolesnika koji su bili pod dezopstruktivnom terapijom i nisu imali dispneju a parametri plućne funkcije su im u momentu ispitivanja bili u granicama referentnih vrednosti.

Svi su lečeni u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici tokom 1988—1990. godine. Mereni su sledeći plućni parametri kod ispitanika: endobronhijalni otpor (Rt), parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaOa), parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO_r) i saturacija arterijske krvi kiseonikom (SaO₂). Plućna funkcija je ispitivana u Zavodu za kliničku patofiziologiju disanja pomenutog Instituta (4).

Znaci za opterećenje desnog srca su određivani prema preporukama Komiteta stručnjaka Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO) (5).

Snimanje EKG-a je vršeno na aparatu HELIGE 300i-c-Ei a čitanje je vršeno po kriterijumima Minnesota Code (6).

Visina amplitude P talasa je korelirana sa vrednostima parametara plućne funkcije kod bolesnika ogledne grupe. Korelacija je urađena programom STATGRAPHICS ver. 4.0 na personalnom kompjuteru.

Rezultati rada

Svi bolesnici ogledne grupe su imali povećan endobronhijalni otpor, hipoksemiju i sniženu saturaciju arterijske krvi kiseonikom, dok su kod bolesnika u kontrolnoj grupi nalazi plućne funkcije bili u referentnim vrednostima (tabela 1).

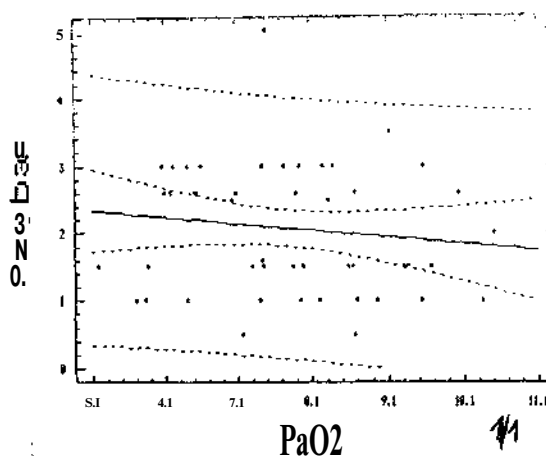
Od 50 bolesnika ogledne grupe, njih 38 (76%) su imali na EKG-u »P pulmonale«. U 27 bolesnika (54%) se »P pulmonale« javio samostalno a u 11 (22%) u sklopu HPS. U kontrolnoj grupi ni kod jednog bolesnika nije evidentiran »P pulmonale«, što je statistički značajno ($p < 0,001$).

Korelacijom visine amplitude P talasa sa parametrima plućne funkcije u bolesnika Ogledne grupe se vidi da postoji međusobna zavisnost ovih pokazatelja, odnosno da se sa povećanjem vrednosti PaO_r i SaO₂ smanjuje amplituda P talasa na EKG-u, a da sa povećanjem PaCO₂ amplituda P talasa raste (grafikon 1, 2 i 3).

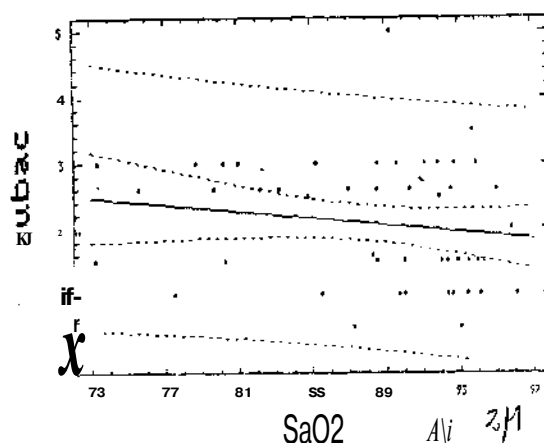
Tabela 1.

Srednje vrednosti parametara plućne funkcije (X) sa standardnom devijacijom (SD)

	Bronchitis chr.	Asthma bronchiale	Emphysema pulmonum	Kontrolna grupa
Rt	1,08±0,38	1,18 ±0,54	1,10±0,58	0,24± 0,10
PaO _s	7,59±1,34	8,11 ±1,44	7,52 ±1,16	9,80± 1,47
PaCO _r	5,83 ±0,68	5,93±1,3	6,18 ±1,45	5,18 ± 0,60
SaO _a	87,62 ± 6,07	88,50±7,07	87,63 ±6,30	94,1 ±3,51



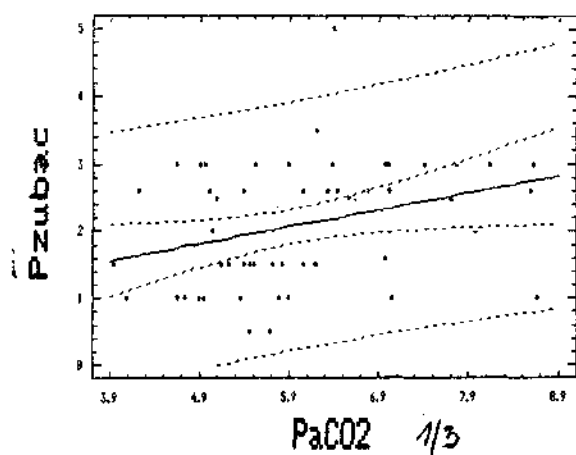
Grafikon 1 — Opadanje amplitude P talasa u odnosu na povećanje PaO_r



Grafikon 2 — Opadanje amplitude P talasa u odnosu na SaO₂

Diskusija

U jednom od eksperimenata izvršenih u ovoj ustanovi ispitivan je EKG u zdravih osoba. Posle zadržanog dubokog inspirijuma, izvođen



Grafikon 3 — Povećanje amplitude P talasa u odnosu na povećanje PaCO₂

je forsirani ekspirijum zatvorenih usta i nosa, pri čemu se povećao intraalveolarni pritisak. Za to vreme na EKG-u su registrovane povećane amplitude P talasa, koji je postajao šiljast i imao je izgled pravog »P pulmonale«. Po završetku ekspirijuma P talas se normalizovao (7).

Poznato je da u toku napada dispneje dolazi do povećanja endobronhijalnog otpora i intraalveolarnog pritiska, čime se povećava rezistancija u plućnom krvotoku i pritisak u plućnoj arteriji a samim tim u desnoj pretkomori i komori (8).

Calataynd sa saradnicima je ispitivao EKG promene kod bolesnika koji su bolovali od HOPB. Našli su da je »P pulmonale« imalo 55% bolesnika kod kojih je plućna funkcija bila znatnije oštećena (9).

Rezultati našeg ispitivanja se slažu sa ovim rezultatima.

Zaključak

»P pulmonale« se javljao u 76% ispitivanih bolesnika u toku egzacerbacije HOPB kao posledica nastale endobronhijalne opstrukcije, smanjenja vrednosti PaO₂ i povećanja vrednosti PaCO₂.

LITERATURA

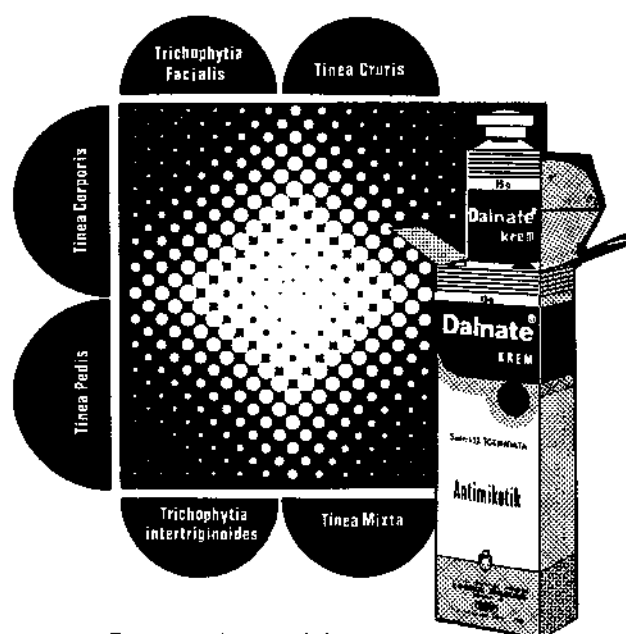
1. Barić Lj. Elektrokardiograma u praksi. Libelli medici 1976; 5:23—31.
2. Sokolow M, Mc Ilroy MB. Klinička kardiologija. Beograd, Savremena administracija 1989; 596—603.
3. Philiphs JH, Burch GE. Problems in the diagnosis of cor pulmonale. Am Heart J 1963; 66:818—823.
4. Ulmer WT, Reichel G, Nolte D. Die Lungenfunktion. TMeme Stuttgart 1970.
5. Dorđević BS. Hronično plućno srce. U: Danilović V. (Edt). Plućne bolesti. Beograd, Medicinska knjiga, 1982; 574—586.
6. Standards and procedures for measurement and classification. University of Minnesota. 1982.
7. Zečević D, Mijatović M, Mirković S, Tabori Đ, Conić B. Kardijalne promene u toku statusa astmatikusa. Saopštenja 1975; oct: 29—33.
8. Daum S, Keine H, Hornyh A, Wong D, Steger A. New aspects in the aethiology of the hipoxic pulmonary vasoconstriction. Saopštenja 1989; 1—2:8—9.
9. Calataynd JB, Abad MJ, Khoi NB. P-wave changes in chronic obstructive pulmonary disease. Am Heart J 1970; 79:444—453.

Rad je primljen 10. 11. 1993. god.

Dalnate[®] / Tolindat /

1% krem i rastvor

Visoko aktivan antimikotik



Brzo i efikasno deluje na
površinske dermatomikoze

Izvanredno se podnosi



Proizvodi: Hemijska industrija
ZORKA SABAC
u saradnji sa USV
Pharmaceutical Corp., USA

HISTOMORFOLOGIJA TUBERKULOZE I SARKOIDOZE U BRONHOBIOPSIJAMA

HISTOMORPHOLOGY OF TUBERCULOSIS AND SARCOIDOSIS IN BRONCHOBIOPSY SAMPLES

Zdravko Kosjerina*

Sažetak

U radu je semikvantitativnom metodom analizirano 36 bronhobiopsija uze-
tih od tuberkuloznih i sarkoidoznih bolesnika. Infiltrati inflamatornih i imuno-
kompetentnih ćelija u lamini propriji bronha kod tuberkuloze su najčešće obilni
(72,22%), a kod sarkidoze najčešće oskudni (83,33%), sa predominacijom limfocita
kod oba oboljenja. Epitel kod tuberkuloze pokazuje metaplaziju (33,33%), a kod
sarkidoze je uvek pseudostratifikovani cilindrični. Granulomi su kod tuberkuloze
najčešće lokalizovani neposredno ispod bazalne membrane (32,14%), a kod sarko-
idoze u srednjoj trećin lamine proprije (31,42%). U centralnom delu granuloma
dominiraju epitelioidne ćelije kod oba oboljenja, a na periferiji granuloma su plaz-
ma ćelije znatno brojnije kod tuberkuloze.

Ključne reci: tuberkuloza, sarkoidoza, bronhobiopsije, patohistologija.

Summary

There are 36 bronchobiopsy samples obtained from patients with tubercu-
losis and sarcoidosis analyzed in this paper by a semiquantitative method. Rich in-
filtrates of immunocompetent and inflammatory cells in the lamina propria of the
bronchus are most frequently found in cases with tuberculosis (72,22%), while in
sarcoidosis they are poor in the majority of cases (83,33%), with lymphocytes as
the prevailing cell type in both disorders. In tuberculosis, epithelium of the bron-
chus exhibits metaplasia (33,33%) and in sarcoidosis it is always of the pseudo-
stratified cylindrical structure. Granulomas are most often localized just below
the basal membrane in cases with tuberculosis (32,14%), while in sarcoidosis they
occupy the middle third of the lamina propria (31,42%). Epithelioid cells are do-
minant in the central part of granulomas in both diseases and to the periphery
plasma cells are considerably larger in number in tuberculosis.

Key words: tuberculosis, sarcoidosis, bronchobiopsy, pathohistology.

* Zdravko Kosjerina, dr sci med. šef odseka za plućnu patologiju, Institut za plućne bolesti
i tuberkulozu, Sremska Kamenica, Yugoslavia

Tuberkuloza je kronična infektivna bolest koju izaziva *Mycobacterium tuberculosis* (1), dok je sarkoidoza multisistemska granuloma-
tozno oboljenje nepoznate etiologije (2).

Zajednička karakteristika oba oboljenja je prisustvo granuloma u histološkoj slici. Granu-
lomā su građeni od epitelioidnih ćelija, džinov-
skih ćelija, makrofaga i limfocita (3). Tuberku-
lozni granulomi (tuberkuli) mogu u centru i-
mati kazeoznu nekrozu, a sarkoidozni granulo-
mi fibrinoidnu nekrozu. Histološka slika tuber-
kuloze i sarkidoze može biti veoma slična, a

u nekim slučajevima skoro istovetna, pa se pa-
tolog nalazi pred teško rešivom zagonetkom di-
ferencijalne dijagnoze tuberkuloze i sarkoido-
ze. Zbog toga smo odlučili da analiziramo i
kompariramo histološke karakteristike ova dva
oboljenja, a dobijene rezultate iskoristimo za
poboljšanje diferencijalne dijagnoze. Ovo bi, u-
jedno, bio i osnovni cilj rada.

Materijal i metode

Materijal za ispitivanje predstavlja 18 bron-
hobiopsija urađenih kod tuberkuloznih bolesni-

ka* i 18 bronhobiopsija urađenih kod sarkoidoznih bolesnika*. Svi bolesnici su lečeni na Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici, od 1991. do 1992. godine. Od 18 tuberkuloznih bolesnika, 8 (44,44%) su bili muškarci, a 10 (55,55%) žene, starosti od 21 do 66 godina, prosečne starosti 42,38 godina. Svi bolesnici su bili BK pozitivni (17 u kulturi, a 1 direktnom baciloskopijom). Od 18 bolesnika obolelih od sarkoidoze, 4 (22,22%) su bili muškarci, a 14 (77,78%) žene, starosti od 26 do 62 godine, prosečne starosti 42,1 godina. Nijedan bolesnik nije bio BK pozitivan.

Uzeti materijal je perfundovan 10% formalinom, ukalupljen u parafin, a parafinski rezovi su bojani metodama: HE, alcian blau PAS, PAS, po Zeihl Neelsen-u i po Mallory-ju.

Količina, sastav i distribucija pojedinih ćelijskih elemenata su određivani semikvantitativno. U odnosu na količinu ćelijskih, odnosno vezivnih elemenata, razlikovali smo 3 stepena:

a. oskudan (malo, lako) — kada su ćelijski i vezivni elementi umnoženi manje od 1/3 u odnosu na normalan nalaz;

b. srednje obilan (umeren) — kada su ćelijski i vezivni elementi umnoženi više od 1/2 u odnosu na normalan nalaz i

c. obilan (puno, jako) — kad su ćelijski i vezivni elementi umnoženi više od 1/2 u odnosu na normalan nalaz.

Količina, sastav i distribucija pojedinih ćelijskih elemenata u granulomu su analizirani takođe semikvantitativnom metodom. U odnosu na količinu ćelijskih elemenata, razlikovali smo 4 stepena:

a. retko — kada je nađen po koji ćelijski element u granulomu;

b. malo — kada ćelijski elementi zauzimaju manje od 1/3 površine granuloma;

c. umereno — kada ćelijski elementi zauzimaju manje od 1/2, a više od 1/3 površine granuloma.

Rezultati istraživanja

U segmentu udaljenom od granuloma, epitel bronha je u 11 (61,11%) biopsija tuberkuloze pseudostratifikovani cilindrični, u 6 (33,33%) biopsija delom metaplastični pločasto-slojeviti i jedanput (5,55%) većim delom deskvamovan sa očuvanim slojem bazalnih ćelija; kod sarkoidoze je epitel u svih 18 biopsija pseudostratifikovani cilindrični. Neposredno iznad granuloma epitel je kod tuberkuloze 5 (27,77%) puta metaplastičan pločasto-slojeviti i 3 (16,66%) puta delimično deskvamovan.

Peharaste ćelije su kod tuberkuloze umnožene u 15 biopsija: 10 (55,55%) puta lako, 3 (16,66%) puta umereno i 2 (11,11%) puta jako. Kod sarkoidoze su peharaste ćelije u svim biopsijama umnožene: 10 (55,55%) puta u lakoj i po 4 (22,22%) puta u srednjoj i jakoj meri.

Bazalna membrana bronha je kod tuberkuloze zadeljala u 14 (77,77%) slučajeva: 2 (11,11%) puta lako, 5 (27,77%) puta umereno i 7 (38,88%) puta jako; kod sarkoidoze je bazalna membrana 12 (66,66%) puta zadeljala u lakom i 3 (16,66%) puta u umerenom stepenu.

Infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha su u svim slučajevima tuberkuloze difuzni: jedanput (5,55%) oskudni, 4 (22,22%) puta srednje obilni i 13 (72,22%) puta obilni; kod sarkoidoze su navedeni infiltrati 15 (83,33%) puta oskudni i 3 (16,66%) puta srednje obilni. Od svih inflamatornih i imunokompetentnih ćelija kod oba oboljenja su neuporedivo najbrojniji limfociti, zatim plazma ćelije, dok je makrofaga, neutrofilnih i eozinofilnih granulocita daleko manje (tabela 1).

Pored inflamatornih i imunokompetentnih ćelija, kod tuberkuloze su u lamini propriji bronha nađeni lako unoženi fibroblasti u 2 (11,11%) biopsije i lako umnoženo vezivo u 4

Tabela 1.

Infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha (izraženo u %)

	Oskudni		Sred. obilni		Obilni	
	Tbc	Sar.	Tbc	Sar.	Tbc	Sar.
1. limfociti	5,55	88,88	44,44	11,11	50,00	—
2. Plazma ćelije	38,88	94,44	27,77	5,55	33,33	—
3. Makrofagi	66,66	16,66	—	—	—	—
4. Neutrofilni granulociti	50,00	5,55	—	—	—	—
5. Eozinofilni granulociti	11,11	5,55	—	—	—	—

* TBC — SarkoidoHt

(22,22%) biopsije; kod sarkoidoze su lako umnoženi fibroblasti i fibrociti u jednoj (5,55%) biop-

šiji, a lako umnoženo vezivo u 3 (16,66%) biopsije.

Hipertrofija bronhijalnih žlezda je prisutna u 16 (88,88%) biopsija tuberkuloze: 6 (33,33%) puta laka, 5 (27,77%) puta umerena i 5 (27,77%) puta jaka. Kod sarkoidoze je hipertrofija žlezda nađena u 12 (66,66%) biopsija: 4 (22,22%) puta laka, 3 (16,66%) puta umerena i 5 (27,77%) puta jaka.

Između bronhijalnih žlezda su kod oba oboljenja prisutni infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija. Kod tuberkuloze su 14 (77,77%) puta oskudni, 3 (16,66%) puta srednje obilni i jedanput (5,55%) obilni. Kod sarkoidoze su ovi infiltrati 7 (38,88%) puta oskudni, a srednje obilni i obilni infiltrati nisu nađeni. Od navedenih ćelija su kod oba oboljenja najbrojniji limfociti, zatim plazma ćelije. Između bronhijalnih žlezda je u 2 (11,11%) biopsije tuberkuloze i u jednoj (5,55%) biopsiji sarkoidoze prisutno lako umnoženo vezivo.

Histološke promene kapilara u lamini propriji bronha su prikazane u tabeli 2.

U pregledanim biopsijama je nađeno ukupno 28 tuberkuloznih i 35 sarkoidoznih granuloma.

Granulomi su kod tuberkuloze najčešće lokalizovani neposredno ispod bazalne membrane, a kod sarkoidoze u srednjoj trećini lamine proprije. Ostale lokalizacije su prikazane u tabeli 3.

Granica granuloma prema periferiji je kod tuberkuloze najčešće nejasna — 20 (71,42%) puta, zatim relativno jasna — 5 (17,85%) puta i jasna — 3 (10,71%) puta. Kod sarkoidoze je granica granuloma prema periferiji najčešće jasna — 21 (60,00%) put, relativno jasna — 10 (28,58%) puta i nejasna — 4 (11,42%) puta.

Kod oba oboljenja su u centralnom delu granuloma nađene epitelioidne ćelije, džinovske ćelije, makrofagi, limfociti i plazma ćelije (tabela 4).

Tabela 2.

Histološke promene kapilara u lamini propriji bronha				
	Tuberkuloza		Šarkoidoza	
	broj	%	broj	%
1. Prošireni kapilari	3	16,66	3	16,66
2. Nabubrele endotelne ćelije	6	33,33	2	11,11
3. Neutrofilni i eoznofilni granulociti u lumenu kapilara	5	27,77	2	11,11
4. Redukcija kapilara	6	33,33	—	—

Tabela 3.

Lokalizacija granuloma u lamini propriji bronha				
	Tuberkuloza		Šarkoidoza	
	broj	%	broj	%
1. Neposredno ispod bazalne membrane	9	32,14	2	5,71
2. Spoljna trećina lamine proprije	4	14,28	10	28,57
3. Srednja trećina lamine proprije	7	25,00	11	31,42
4. Unutrašnja trećina lamine proprije	8	28,58	4	11,42
5. Između bronhijalnih žlezda	—	—	8	22,85

Tabela 4.

Ćelijski elementi u centru granuloma								
	Retko		Malo		Umereno		Puno	
	Tbc	Sar.	Tbc	Sar.	Tbc	Sar.	Tbc	Sar.
1. Epitelioidne ćelije	—	22	2	3	12	15	14	17
2. Džinovske ćelije	22	23	—	—	—	—	—	—
3. Makrofagi	15	32	4	3	—	—	—	—
4. Limfociti	13	7	13	24	2	4	—	—
5. Plazma ćelije	8	12	1	—	—	—	—	—
6. Neutrofilni granul.	2	—	—	—	—	—	—	—

U odnosu na smer duže osovine jedra, epiteloidne ćelije su kod oba oboljenja najčešće bez posebne orijentacije: kod tuberkuloze 24 (85,71%) puta, a kod sarkoidoze 33 (94,28%) puta. U palisadnom rasporedu epiteloidne ćelije su nađene u 3 (10,71%) tuberkulozna i jednom (2,85%) sarkoidoznom granulomu, dok su u koncentričnom rasporedu epiteloidne ćelije prisutne u po jednom granulomu tuberkuloze, odnosno sarkoidoze.

Od 28 pregledanih tuberkuloznih granuloma, džinovske ćelije su nađene u 22 (78,57%), granuloma, i to ukupno 47 ćelija tipa Langhans. U citoplazmi džinovskih ćelija je 3 puta prisutno konhoidalno telo. U 3 biopsije su nađene pojedinačne džinovske ćelije u lamani propriji, a van granuloma. Kod sarkoidoze je u 35 granuloma nađeno ukupno 114 džinovskih ćelija, od čega 112 (98,24%) tipa Langhans i 2 (1,75%) tipa »oko stranog tela«. U citoplazmi džinovskih ćelija je 2 puta nađena krupna vakuola i 3 puta konhoidalno telo.

Na periferiji granuloma su kod oba oboljenja nađeni sledeći ćelijski elementi: limfociti, plazma ćelije, makrofagi, fibroblasti i fibrociti (tabela 5).

plastični pločasto-slojevit, kako iznad granuloma, tako i u segmentu udaljenom od granuloma. Kod sarkoidoze je epitel uvek pseudostratifikovani cilindrični. Strukov (4) analizira 273 bronhobiopsije bolesnika obolelih od tuberkuloze i nalazi pločasto-slojevit metaplaziju, a u retkim slučajevima i ćelijsku atipiju. Kod dugotrajne sarkoidoze je moguća pločasto-slojevit metaplazija bronhijalnog epitela (5).

Peharaste ćelije su kod oba oboljenja umnožene najčešće u lakom stepenu. Bazalna membrana je kod tuberkuloze najčešće zadebljala u jakom stepenu, a kod sarkoidoze u lakom stepenu. Kod tuberkuloze Strukov (4) nalazi povećanje broja peharastih ćelija kao prvi znak hipersekrecije, a Morgenroth (6) opisuje metalastičan epitel kod sarkoidoze. Isti autor (6) nalazi da je bazalna membrana kod tuberkuloze 6 do 8 puta deblja nego u normalnom bronhu.

Infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha su u svim biopsijama tuberkuloze difuzni, najčešće jakog intenziteta (13/18 puta). Kod sarkoidoze su ovi infiltrati najčešće oskudni (15/18 puta). Kod oba oboljenja limfociti su najbrojniji i najčešće

Tabela 5.

Ćelijski elementi na periferiji granuloma

	Retko		Malo		Umereno		Puno	
	Tbc	Sar.	Tbc	Sar.	Tbc	Sar.	Tbc	Sar.
1. Limfociti	3	1	5	7	6	12	14	15
2. Plazma ćelije	16	10	9	2	1	—	—	—
3. Makrofagi	18	19	—	—	—	—	—	—
4. Fibroblasti	3	12	1	—	—	—	—	—
5. Fibrociti	2	10	1	—	—	—	—	—

Umnoženo vezivo oko tuberkuloznih granuloma je nađeno 9 (32,14%) puta u lakoj meri. U centru 4 (14,28%) granuloma je prisutna kazeozna nekroza. Acidorezistentni bacili su nađeni u 4 biopsije, a mali broj partikula koje dvolome svetlost u 2 (11,11%) biopsije.

Umnoženo vezivo oko sarkoidoznih granuloma je nađeno 4 puta u maloj količini. Jedan (2,85%) granulom je bio lako edematozno rastresen, a u centru 2 (5,71%) granuloma je nađena fibrinoidna nekroza. Ni u jednoj biopsiji nisu nađeni acidorezistentni bacili niti partikule koje prelamaju svetlost u polarizacionom mikroskopu.

Diskusija

Epitel bronha je kod tuberkuloze najčešće pseudostratifikovani cilindrični, zatim meta-

zastupljeni, slede plazma ćelije, dok je makrofaga, neutrofilnih i eozinofilnih granulocita znatno manje. U lamini propriji bronha kod tuberkuloze Strukov (4) nalazi ćelijski infiltrat različitog intenziteta i lokalizacije. Od upalnih infiltrata preovlađuju limfociti i granulociti.

Bronhijalne žlezde su kod oba oboljenja hipertrofične: kod tuberkuloze 16/18 puta, najčešće u lakom stepenu, a kod sarkoidoze 12/18 puta, najčešće u jakom stepenu. Povećanje dimetra bronhijalnih žlezda sa hipersekrecijom opisuje i Strukov (4) kod tuberkuloze, a Kollerstrom (7) kod sarkoidoze.

Tuberkulozni granulomi su lokalizovani najčešće neposredno ispod bazalne membrane, a sarkoidozni najčešće u srednjoj trećini lamine proprije. U 8 biopsija sarkoidoze granulomi su nađeni između bronhijalnih žlezda, dok kod

tuberkuloze ovakva lokalizacija nije nađena. Grujić (8) navodi da se tuberkulozni čvorići uglavnom nalaze u sluzokoži bronha, a po Buriću (9) sarkoidozni granulomi su pretežno u dubljim partijama, tj. između bronhijalnih žlezda.

Kod oba oboljenja najveći deo površine centralnog dela granuloma zauzimaju epiteloidne ćelije. Pored njih se nalaze i džinovske ćelije, makrofagi, limfociti i plazma ćelije. Hadžić (10) navodi da su epiteloidne ćelije osnovni element tuberkuloznog granuloma, a po Katzenstein-ovoj (11) su često aranžirane u palisadnom rasporedu. Većina autora smatra da su epiteloidne ćelije osnovni sastavni element sarkoidoznih granuloma (12).

Na periferiji granuloma kod oba oboljenja, neuporedivo najčešći i najgušći su infiltrati limfocita. Plazma ćelija, makrofaga, fibroblasta i fibrocita ima znatno manje. Frazer (13) navodi da su tuberkulozni granulomi okruženi limfocitima, a Grčević (14) da se na periferiji tuberkuloznih granuloma nalazi sloj stastavljen od limfocita i nešto plazma ćelija. Đurić (9) navodi da se limfociti obično nalaze na rubu samog granuloma u vidu venca, ali ih ima i između epiteloidnih ćelija, što je u skladu sa našim nalazima.

Zaključci

1. Promene u epitelu bronha su kod tuberkuloze raznovrsnije i intenzivnije.
2. Bazalna membrana bronha je kod tuberkuloze češće zadebljala u jakom stepenu.
3. Infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha su kod tuberkuloze znatno intenzivniji. Limfociti su najbrojniji kod oba oboljenja, a plazma ćelije su brojnije kod tuberkuloze.
4. Bronhijalne žlezde su kod oba oboljenja najčešće hipertrofične, a između bronhijalnih žlezda su česti infiltrati, pre svega limfocita.
5. Granulomi su kod tuberkuloze najčešće lokalizovani neposredno ispod bazalne membrane, a kod sarkoidoze u srednjoj trećini lamine proprije.
6. Granica granuloma prema periferiji je kod tuberkuloze najčešće nejasna, a kod sarkoidoze najčešće jasna.

7. Najveći deo površine centralnog dela granuloma kod oba oboljenja zauzimaju epiteloidne ćelije, a na periferiji granuloma su najbrojniji limfociti.

8. Za postavljanje decidirane dijagnoze tuberkuloze i sarkoidoze potrebno je i poznavanje relevantnih kliničkih podataka.

LITERATURA

1. Grange JM. Tuberculosis. In: Grange JM. (Edt). *Mycobacterial Diseases*. London: Edward Arnold, 1980; 67–79.
2. Thomas PD, Hunninghake GW. Current Concepts of Pathogenesis of Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 135:747–760.
3. Crystal RG, et al. Interstitial Lung Disease of Unknown Etiology: Disorders Characterized by Chronic Inflammation of the Lower Respiratory Tract. *N Engl J Med*, 1984; 310:154–156.
4. Strukov AJ. Osobennosti legocnogo i unleoocnogo tuebrkuleza v sovremennih usloviah. In: Strukov AJ, Solveva AP. (Eds). *Morfologia tuberkuleza v sovremennih usloviah*. Moskva: Medicina, 1986; 85–161.
5. Trap BF, et al. The Respiratory Epithelium. Hystiogenesis of Epidermoid Metaplasia and Carcinoma in Situ in the Human. *J Natl Cancer Inst*, 1978; 61:563–575.
6. Morgenroth K, Newhouse MT. Bronchitis. München: P.V.G. 1983.
7. Kollerstrom N, Lord PW, Whimster WF. Distribution of Acid Mucus in the Bronchial mucous Gland. *Thorax*, 1977; 32:160–162.
8. Grujić M. Anatomopatološke odlike tuberkuloznog tkiva i razvoj tuberkuloznih promena kod čoveka. U: Grujić M. (Edt). *Tuberkuloza pluća*. Beograd: Naučna knjiga, 1967; 103–154.
9. Đurić B. Sarcoidosis. Monografija. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1978.
10. Hadžić M. i sar. Praktikum iz patološke histologije. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1985; 242.
11. Katzenstein AL. Mycobacterial Infections and Fungal and Protozoal Disease. In: Thurlbeck MW. (Edt). *Pathology of the Lung*. New York: Thieme, M. P. 1987; 221–232.
12. Ferluga D. Histomorfološki aspekti sarkoidoze različitih organa. *Pluć Bol Tuberk*, 1973; 1–2:40–54.
13. Fraser and Pare. *Diagnosis of Disease of the Chest*, Vol II. Philadelphia: Saunders Company, 1978; 731–671.
14. Grčević N, Hirtzler R, Kopač Z, Nikulin A, Zimolo A. Opća patološka anatomija. Zagreb: Medicinski fakultet, 1976.

Rad je primljen 18. 11. 1994. god.

Alfacet[®]
(cefaklor)

kapsule, sirup

- ALFACET je prvi oralni cefalosporin druge generacije
- ALFACET ima baktericidno dejstvo na najznačajnije respiratorne patogene mikroorganizme, posebno na *Haemophilus influenzae*
- ALFACET se izuzetno dobro podnosi
- ALFACET ne stupa u interakciju sa drugim lekovima
- ALFACET se koristi i u bolničkim i u kućnim uslovima lečenja

Kontraindikacije

Alergija na cefalosporine

Za detaljnije informacije obratite se proizvođaču

 GALENIKA

Beograd - Zemun

u saradnji sa Eli Lilly and Company, U.S.A.

MORFOLOGIJA GRANULOMA KOD EGZOGENOG ALERGIJSKOG BRONHILOALVEOLITISA

GRANULOMA MORPHOLOGY IN EXTRINSIC ALLERGIC BRONCHIOALVEOLITIS

Zdravko Kosjerina*, Vesna Kosjerina**

Sažetak

U radu su analizirane morfološke karakteristike granuloma nađenih u 19 transbronhijalnih biopsija pluća uzetih od bolesnika obolelih od egzogenog alergijskog bronhioloalveolitisa. Granulomi su uglavnom lokalizovani u međualveolarnim pregradama i perdvaskularno. U centralnoj zoni granuloma se nalaze epiteloide ćelije, džinovske ćelije, makrofagi, limfociti i plazma ćelije. U perifernoj zoni granuloma su prisutni limfociti, plazma ćelije, makrofagi i fibroblasti. U citoplazmi džinovskih ćelija (koje su uglavnom tipa Langhans) se nalaze retke inkluzije.

Ključne reči: egzogeni alergijski bronhioloalveolitis, morfolologija granuloma.

Summary

Morphologic characteristics of the granulomas obtained from 19 patients with extrinsic allergic bronchioloalveolitis by transbronchial biopsy are analyzed in the paper. Granulomas were primarily localized in linteralveolar septa and perivascularly. The following cells were found in the central granuloma region: epithelioid cells, giant cells, macrophages, lymphocytes and plasma cells. In the peripheral granuloma region the following cell types were present: lymphocytes, plasma cells, macrophages and fibroblasts. Occasional inclusions were observed in the cytoplasm of giant cells (mostly Langhans ones).

Key words: extrinsic allergic bronchioloalveolitis, granuloma morphology.

* Zdravko Kosjerina, dr sci med, patolog, šef odseka za plućnu patologiju, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

** Vesna Oštrić-Kosjerina, dr med. pulmolog, Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Egzogeni alergijski bronhioloalveolitis (EABA) je klinički sindrom uzrokovan ponavljanim inhalacijama raznih organskih materija, pre svega gljivičnih produkata i proteina životinjskog porekla (1). Karakteriše se prisustvom specifičnih precipitinskih antitela, granulomskih formacija u akutnom stadijumu i restriktivnim poremećajem disanja (2). U većini slučajeva je posledica profesionalnog udisanja organskih alergena (3).

Histološki se kod EABA nalazi alveolitis, granulomi, intraalveolarni pupoljci, intersticijalna fibroza, kao i promene na krvnim sudovima i bronhiolama. Granulomi su prisutni u 2/3 pacijenata.

Cilj ovoga rada je detaljna analiza histoloških karakteristika granuloma kod EABA, a do-

bijeni rezultati se mogu iskoristiti u postavljanju dijagnoze i diferencijalne dijagnoze EABA.

Materijal i metode

Materijal za ispitivanje predstavlja 19 transbronhijalnih biopsija pluća uzetih od 19 pacijenata obolelih od EABA, 11 (57,9%) muškaraca i 8 (42,1%) žena, prosečne starosti 43,5 godina. Uzeti materijal je fiksiran, inkludovan u parafin, a parafinski rezovi su bojeni metodom HE i po MaUory-ju.

Količina, sastav i distribucija ćelijskih i vezivnih elemenata u granulomu su analizirani semikvantitativnom metodom, pri čemu smo razlikovali 4 stepena intenziteta promena:

a. retko — kada je nađen po koji ćelijski element u granulomu,

b. malo — kada ćelijski elementi zauzimaju manje od 1/3 površine granuloma,

c. umereno — kada ćelijski elementi zauzimaju manje od 1/2, a više od 1/3 površine granuloma, i

d. puno — kada ćelijski elementi zauzimaju više od 1/2 površine granuloma.

Rezultati rada

U 19 pregledanih biopsija pluća nađeno je ukupno 25 granuloma (od jednog do 4 po biopsiji), i to 23 pojedinačna i 2 slivena granuloma. Lokalizacija granuloma unutar lobulusa je bila sledeća: u intraalveolarnim septama 11 (44%) granuloma, perivaskularno 5 (20%) granuloma, peribronhiolarno 4 (16%), peribronhijalno 2 (8%), u lumenu bronhiole 2 (8%) i u lumenu alveole 1 (4%) granulom.

Granica granuloma prema periferiji je bila jasna kod 3 (12%) granuloma, relativno jasna kod 7 (28%) i nejasna kod 15 (60%) granuloma.

U centralnoj zoni granuloma su nađeni sledeći ćelijski elementi: epiteloidne ćelije, džinovske ćelije, makrofagi, limfociti i plazma ćelije (tabela 1).

U perifernoj zoni granuloma su nađeni sledeći ćelijski elementi: Mmfoiti, plazma ćelije, makrofagi i fibroblasti (tabela 2).

Epiteloidne ćelije su nađene u centralnom delu svih pregledanih granuloma: 10 granuloma je sadržalo puno epiteloidnih ćelija, 9 gra-

nuloma umereno, 5 granuloma malo, a jedan granulom je imao retke epiteloidne ćelije.

Pored epiteloidnih ćelija, u centralnom delu: 14 granuloma nađene su džinovske ćelije, a 11 granuloma ne sadrži džinovske ćelije. Od 14 granuloma sa džinovskim ćelijama, jedan je imao istovremeno džinovske ćelije Langhans-ovog tipa i tipa »oko stranog tela«, dok je 13 granuloma sadržalo isključivo džinovske ćelije tipa Langhans.

Broj džinovskih ćelija se kretao od jedne do osam, a ukupno je u 14 granuloma nađena 41 džinovska ćelija. U citoplazmi jedne džinovske ćelije je nađeno konhoidalno telo, a u citoplazmi 3 ćelije su nađena translucetna nebirefrigentna vlakna. Ostale džinovske ćelije su bile bez inkluzija.

Limfoiti su nađeni u svih 25 granuloma, kako u centralnoj, tako i u perifernoj zoni granuloma. U centralnoj zoni granuloma su nađeni retki limfociti 5 puta, malo limfocita 13 puta, i umereno 7 puta. U perifernoj zoni granuloma je nađeno malo limfocita 4 puta, umereno 9 puta, i puno limfocita 12 puta.

Plazma ćelije su u centralnoj zoni granuloma nađene 8 puta: 7 puta retko i jedanput malo. Na periferiji granuloma plazma ćelije su znatno češće i brojnije: retke su nađene 9 puta, malo 12 puta, umereno 3 puta i puno plazma ćelija jedanput.

Makrofagi su prisutni u centralnom delu 16 granuloma: retki 13 puta i malo makrofaga 3 puta.

Tabela 1.

Ćelijski elementi u centralnoj zoni granuloma

	Retko		Malo		Umereno		Puno	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
1. Epiteloidne ćelije	1	4,0	5	20,0	9	36,0	10	40,0
2. Džinovske ćelije	—	—	41	—	—	—	—	—
3. Makrofagi	13	81,3	3	18,7	—	—	—	—
4. Limfociti	5	20,0	13	52,0	7	28,0	—	—
5. Plazma ćelije	7	87,5	1	12,5	—	—	—	—

Tabela 2.

Ćelijski elementi u perifernoj zoni granuloma

	Retko		Malo		Umereno		Puno	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
1. Limfociti	—	—	4	16,0	9	36,0	12	48,0
2. Plazma ćelije	9	36,0	12	48,0	3	12,0	1	4,0
3. Makrofagi	9	75,0	3	25,0	—	—	—	—
4. Fibroblasti	6	60,0	3	30,0	1	12,0	1	—

Na periferiji 6 granuloma su prisutni retki fibroblasti. Malo fibroblasta je nađeno 3 puta, a umereno jedanput. U centralnom delu granuloma fibroblasti nisu nađeni.

Diskusija

Granulomi su kod EABA najčešće lokalizovani u interalveolarnim septama, a njihova granica prema periferiji je najčešće nejasna. Seal (4) analizira 5 slučajeva EABA i nalazi granulome lokalizovane peribronhiolarno i perivaskularno, a Sutinen (5) u 14 biopsija EABA opisuje granicu granuloma prema periferiji kao nejasnu, što je u skladu sa našim nalazima.

U granulomima se najčešće nalazi puno epitelioidnih ćelija, dok su džinovske ćelije nađene u 56% granuloma. Znatno su brojnije Langhansove džinovske ćelije od džinovskih ćelija tipa »oko stranog tela«. Inkluzije u otoplazmi džinovskih ćelija su retke. Reyes (6) u 42 biopsije EABA nalazi ukupno 65 granuloma, od kojih je 46% sadržalo džinovske ćelije. Granulomi su bili građeni od nakupina epitelioidnih ćelija i džinovskih ćelija tipa Langhans i tipa »oko stranog tela«. Ovi naazi su u skladu sa našim nalazima.

U centralnom delu granuloma najčešće ima malo ili umereno limfocita, a na periferiji granuloma najčešće ima puno limfocita. Sutien (5) je u svih 14 slučajeva EABA našao limfocite u granuloma, a Kawanami (7) ih nalazi razbacane po granulomu.

Plazma ćelije su u centralnom delu granuloma retke, a na periferiji su nešto brojnije. Sutien (5) je našao plazma ćelije u 100% granuloma, a Kawanami (7) u granulomima EABA ne opisuje plazma ćelije.

Makrofagi su i u centru i na periferiji granuloma najčešće retki, a retki fibroblasti su nađeni samo na periferiji granuloma. Kawanami (7) ne opisuje makrofage u granulomima EABA, dok Sutien (5) nalazi makrofage u svim pregledanim granulomima EABA.

Zaključci

1. Granulomi su kod EABA najčešće lokalizovani u interalveolarnim septama, a njihova granica prema periferiji je najčešće nejasna.

2. Najveći deo površine centralne zone granuloma zauzimaju epitelioidne ćelije.

3. Džinovske ćelije su prisutne u više od polovine granuloma, najčešće su Langhans-ovog tipa i retko imaju inkluzije.

4. Limfociti su najzastupljeniji ćelijski element u perifernoj zoni granuloma, dok su u centralnoj zoni znatno redi.

5. Makrofagi, plazma ćelije i fibroblasti nisu prominentni ćelijski elementi u granulomima.

LITERATURA

1. Mornex JF, Cordier G, Pages J, Vergnon JM, Lefebvre P. Activated lung lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1984; 74:718–728.

2. Arango AT. et al. Pigeon breeder's lung, a follow-up survey. In: XIV International Conference on Sarcoidosis, Los Angeles, 1993; pp. 56.

3. Kosjerina Z. Analiza i komparacija patološko-histoloških pramenova kod idiopatskog fibrozirajućeg alveolitisa, egzogenog alergijskog bronhioloalveolitisa i sarkoidoze pluća. Magistrski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989; pp:29–31.

4. Seal RN. et al. The pathology of the acute and chronic stages of farmer's lung. *Thorax*, 1968; 23:469–489.

5. Sutien S, Reijula K, Huhti E, Karakola P. Extrinsic allergic bronchioloalveolitis: serology and biopsy findings. *Eur J Respir Dis*, 1983; 64:271–282.

6. Reyes CN, Wenzel MB, Lawton BR, Emanuel DA. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest*, 1982; 81:142–146.

7. Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique J, Ferrans VJ, Crystal RG. Hypersensitivity pneumonitis in man. *Am J Pathol*, 1983; 110:275–289.

Rad je primljen 6. 03. 1994. god.

HISTOLOGIJA PLUĆA U MITRALNOJ STENOZI

HISTOLOGY OF THE LUNGS IN MITRAL STENOSIS

Zdravko Kosjerina*, Vesna Kosjertna

Sažetak

U radu su analizirane morfološke promene u plućima 33 obdukovana slučaja mitralne stenoze. U mišićnim arterijama je nađena hipertrofija medije i nešto rede fibroza intime sa suženjem lumena. Siderofagi u lumenu alveola su prisutni u svim slučajevima, hronični alveolarni edem 9 puta, intraalveolarni edem 21 put i siderotični noduli 19 puta.

Ključne reci: mitralna stenoza, plućna hipertenzija, plućna histologija.

Summary

Morphologic lung changes are analyzed in 33 autopsies of cases with mitral stenosis. Hypertrophy of the media and in fewer cases fibrosis of the intima are detected in the muscular arteriae. Siderophages are found to be present in the alveolar lumen of all the cases while chronic alveolar edema is detected in 9 cases, intraalveolar edema in 21 and siderotic nodules in 19 cases.

Key words: mitral stenosis, pulmonary hypertension, lung morphology.

* Zdravko Kosjerina, dr sci med. patolog, šef odseka za plućnu patologiju, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Sremska Kamenica

Mitralna stenoza najčešće nastaje srastanjem mitralnog zaliska na komisurama u toku isceljenja endokarditisa. Zbog pojačanog rada, leva pretkomora tonogeno dilatira i zatim ubrzo hipertrofiše. Plućne vene imaju proširen lumen, a mišićne arterije u plućima pokazuju karakteristične znake za plućnu hipertenziju. U lumenu alveola se nalazi edematozna tečnost, a kasnije i siderofagi (čelije srčane mane). U odmaklim slučajevima se javlja intersicijalna fibroza i umnožavanje glatkog mišića u zidu bronhdola (1).

Cilj rada je analiza histoloških promena u plućima kod mitralne stenoze.

Materijal i metode

Ovo istraživanje je sprovedeno na Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici u periodu od 1991. do 1993. godine. Materijal za ispitivanje predstavljaju isecci pluća uzeti od 33 obdukovana bolesnika čija je osnovna bolest bila mitralna stenoza. Od 33 obdukovana kazusa, 15 (45,45%) su bili muškarci a 18

(54,55%) žene, starosti od 39 do 77 godina, prosečne starosti 50,5 godina.

Količina, sastav i distribucija čelijski elemenata su određivani semikvantitativnom metodom, pri čemu smo razlikovali tri stepena intenziteta promena:

a. oskudan (malo, lako) — kada su čelijski i vezivni elementi umnoženi manje od 1/3 u odnosu na normalan nalaz;

b. srednje obilan (umereno) — kada su čelijski i vezivni elementi umnoženi više od 1/3, a manje od 1/2 u odnosu na normalan nalaz; i

c. obilan (puno, jako) — kada su čelijski i vezivni elementi umnoženi više od 1/2 u odnosu na normalan nalaz.

Rezultati rada

Osnovna bolest kod svih obdukovanih je bila mitralna stenoza, i to 4 (12,12%) puta lakog, 19 (57,57%) puta umerenog i 10 (30,30%) puta jakog stepena.

Uzroci smrti su biH sledeći: hipertrofija i dilatacija miokarda leve srčane komore 12 (36,39%) puta, akutni edem pluća 6 (18,18%)

puta, poremećaj ritma 3 (9,09%) puta i po 2 (6,06%) puta infarkt miokarda, akutna bronhopneumonija, posthemoragična anemija i tromboembolija pluća.

Intervalveolarne pregrade su u okolini nakupina siderofaga zadebljale kod 31-og slučaja: 20 (60,60%) puta lako, 8 (24,24%) puta umereno i 3 (9,09%) puta jako. U delovima pluća udaljenim od nakupina siderofaga, septa su 20 (60,60%) puta lako i jedanput (3,03%) umereno zadebljala.

U intervalveolarnim septama su najčešće nađeni u lakoj meri umnoženi limfociti, kao i vezivo. Značajno je i prisustvo siderofaga u septama, kao i siderotičnih nodula koji su nađeni u 57,57% slučajeva. Inkrustacija septa solima kalcijuma i intersticijski edem su prisutni u po jednom (3,03%) slučaju.

U tabeli 1 je dat ćelijski i vezivni sadržaj međualveolarnih pregrada.

U lumenu alveola je nađen niz ćelijskih i nećelijskih elemenata, od kojih su najbrojniji siderofagi i eritrociti, kao i blede-acidofilni materijal koji odgovara intraalveolarnom edemu (tabela 2).

Pored akutnog edema, prisutan je i hronični alveolarni edem, i to 9 (27,27%) puta. Kuboidizacija alveolarnih ćelija je nađena 21 put.

Tabela 1.

Umnoženi ćelijski i vezivni elementi u međualveolarnim pregradama

	Malo		Umereno	
	broj	%	broj	%
1. Limfociti	19	57,57	3	9,09
2. Plazma ćelije	2	6,06	—	—
3. Makrofagi	11	33,33	—	—
4. Glatki mišić	3	9,09	—	—
5. Fibroblasti	11	33,33	—	—
6. Fibrociti	11	33,33	—	—
7. Vezivo	25	75,75	2	6,06
8. Siderofagi	19	57,57	—	—

Krvni kapilari pokazuju sledeće histološke promene: aneunizmalnu dilataciju (10 puta laka i po jedanput umorena i jaka), kongestiju (22 puta laka, 8 puta umerena i 2 puta jaka) i nabubrele endotelne ćelije (5 puta u lakom stepenu).

Histološke promene mišićnih arterija su date u tabeli 3:

Plućna hipertenzija je nađena u svim slučajevima. Najčešće je prisutna plućna hipertenzija prvog stepena — 19 (57,57%) puta, za-

Tabela 2.

Sadržaj u lumenu alveola

	Malo		Umereno		Jako	
	broj	%	broj	%	broj	%
1. Makrofagi	24	72,72	6	18,18	3	9,09
2. Limfociti	16	48,48	1	3,03	—	—
3. Plazma ćelije	5	15,15	—	—	—	—
4. Neutrofilni granulomi	7	21,21	1	3,03	—	—
5. Eritrociti	23	69,69	5	15,15	—	—
6. Siderofagi	18	54,54	11	33,33	4	12,12
7. Fibrin	7	21,21	—	—	—	—
8. Sluz	2	6,06	—	—	—	—
9. Aniloidna telašca	5	15,15	—	—	—	—
10. Edemska tečnost	21	63,63	—	—	—	—

Tabela 3.

Histološke promene mišićnih arterija

	Malo		Umereno		Puno	
	broj	%	broj	%	broj	%
1. Hipertrofija medije	29	87,87	4	12,12	—	—
2. Fibroza intime	11	33,33	2	6,06	—	—
3. Hijalinizacija intime	1	3,03	—	—	—	—
4. Perivaskularni upalni infiltrati	25	75,75	2	6,06	—	—
5. Perivaskularno umnoženo vezivo	27	87,81	2	6,06	—	—
6. Organizovani tromboemb. u lumenu	7	21,21	—	—	—	—
7. Suženje lumena	19	57,57	7	21,21	4	12,12
8. Potpuna obstrukcija lumena	3	9,09	—	—	—	—

tim drugog stepena — 13 (39,39%) puta, a naj-rede trećeg stepena — jedanput (3,03%).

U bronhiolama je umnožen glatki mišić 30 (90,90%) puta, umnoženo peiibronhiolarno ve-zivo 22 (66,66%) puta, peribronhiolarni upalni infiltrati 19 (57,57%) puta i umnožene peharaste ćelije 9 (27,27%) puta. Sve promene u bronhio-lama su lakog stepena.

Diskusija

Kroz suženi mitralni otvor leva pretkomo-ra ubacuje krv u levu komoru, pri čemu, pri svakoj sistoli, zaostaje mala količina krvi u le-voj pretkomori.. Zbog toga plućne vene ne mo-gu da se isprazne u potpunosti, te u njima sve više zaostaje krv. Usled stajanja i pridolaska nove krvi iz plućnih kapilara, plućne vene se pune većom količinom krvi i u njima se pove-ćava krvni pritisak. Povećani krvni pritisak se prenosi na plućne kapilare, zbog čega se oni dilatiraju (2). U lumenu normalnih plućnih ka-pilara se nalaze do dva eritrocita, a u aneuriz-matski dilatiranim kapilarima na desetine eri-trocita (3). Pod povećanim pritiskom iz kapilara izlazi tečnost u lumen alveola, pri čemu nastaje intraalveolarni plućni edem, koji vremenom može preći u hronični. Izlaskom tečnosti u me-dualveolarne pregrade nastaje intersticijski e-dem. Eritrociti napuštaju proširene krvne ka-pilare i nakupljaju se u titeralveolarnim sep-tama i lumenu alveola. Alveolarni makrofagi fagocituju i destruišu eritrocite, pri čemu se nagomilavaju siderofagi u alveolama i septa-ma. Oslobođeni ferijoni mogu biti deponovani na retikularna i elastična vlakna alveolarnih septa, gde mogu provocirati gigantocelularni odgovor (4). Alveolarne ćelije mestimično po-kazuju kuboidizaciju, a u interalveolarnim septama se umnožava vezivo, što vodi ka inter-sticijskoj fibrozi. U zidu bronhiola se umno-žava glatki mišić.

Promene se dešavaju i na sitnijim arterij-skim krvnim sudovima. U prvom stadijumu plućne hipertenzije, po Heath-Edwards-u, na-staje hipertrofija medije u arterijama, dijamet-ra do 1000 mikrona. Ovoj promeni se pridru-žuje fibroza intime (drugi stadijum), kao i hi-jalinizacija intime sa suženjem lumena krvnog suda (treći stadijum). Promene intenzivnije od trećeg stadijuma se skoro nikada ne nalaze kod mitralne stenoze (5).

U našem materijalu su nađene sve gore na-vedene promene: siderofagi u lumenu alveola u svim slučajevima, inkrustacija septa solima kalcijuma jedanput, hronični alveolarni edem 9 puta, intraalveolarni edem 21 put, intersticijski edem jedanput, siderotični noduli 19 puta, in-tersticijska fibroza 27 puta i kuboidizacija al-veolarnih ćelija 21 put. Krvni sudovi pokazuju znake za plućnu hipertenziju, najčešće stepena I.

Zaključci

1. Medualveolarne pregrade su znatno in-tenzivnije i češće zadebljale u okolini nakupi-na siderofaga nego u delovima alveolarnog tkiva gde nema siderofaga. Zadebljanje je nasta-lo kako zbog umnoženosti veziva, tako i zbog pojačanih infiltrata upalnih ćelija u septama.

2. Siderofagi su prisutni u lumenu alveola u svim slučajevima, a siderotični noduli se na-laze u oko 60% slučajeva mitralne stenoze.

3. Intraalveolarni edem je čest (63% sluča-jeva), dok su hronični alveolarni edem i inter-sticijski edem relativno retki.

4. Kongestija kapilara je prisutna u 97% slučajeva, a aneurizmalna dilatacija u 36%. Nabubrele endotelne ćelije kapilara i mikro-trombi se nalaze znatno ređe.

5. Hipertrofija medije mišićnih arterija je prisutna u svim slučajevima, kao i suženje lu-mena arterija. Fibroza intime je nađena u 40% slučajeva. Perivaskularni upalni infiltrati i pe-rivaskularno umnoženo vezivo su česti nalazi. Histološki je najčešće prisutan prvi stepen plućne hipertenzije.

6. Hipertrofija glatkog mišića u bronhiola-ma je nađena u preko 90% slučajeva, a kuboidi-zacija alveolarnih ćelija u 63% slučajeva.

LITERATURA

1. Anderson WAD. Patologija. Beograd, Na-učna knjiga, 1985.
2. Ignjačev Z. i sar. Specijalna patološka anatomija. Beograd—Zagreb, Medicinska knji-ga, 1988.
3. Spencer H. Pathology of the Lung. Ox-ford, Pergamon Press, 1985.
4. Zečević D. i sar. Plućna hipertenzija Novi Sad, Medicinski fakultet, 1988.
5. Thurlbeck WM. Pathology of the Lung. New York, Thieme Medical Publishers, 1988.

Rad je primljen 6. 03. 1994. god.

RANE POSTOPERATIVNE PLUĆNE KOMPLIKACIJE KOD BOLESNIKA SA I BEZ PRETHODNOG PLUĆNOG OBOLJENJA

EARLY POSTOPERATIVE PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH AND WITHOUT PREVIOUS LUNG DISEASE

Nevena Gačić*, Tomislav Jovanović**, Vesna Škodrić***, Randel Petrović****, Marica Bašić, Dragana Vujadlinović

Sažetak

Rane postoperativne plućne komplikacije su veoma česte, naročito kod bolesnika sa hroničnim plućnim oboljenjima. Mi smo ispitali njihovu pojavu kod 20 prethodno zdravih i 20 bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) koji su bili u remisiji, a podvrgnuti su elektivnoj abdominalnoj operaciji u opštoj endotrahealnoj anesteziji (OETA). Uočili smo da je došlo do pada vrednosti pH, pOr i SaOa i povećanja vrednosti pCO_r neposredno posle ekstubacije, i to kod svih bolesnika. Pola sata kasnije su svi praćeni parametri (pH, pCO_r, pOr i SAT) bili u granicama referentnih vrednosti, ali je grupa bolesnika sa prethodnom HOBP, koja je postoperativno oksigenirana, imala brži i potpuniji oporavak. Ključne reci: opšta endotrahealna anestezija, hronične opstruktivne bolesti pluća, postoperativne komplikacije.

Summary

Early postoperative pulmonary complications frequent especially in patients with chronic lung diseases. We examined the appearance of complications in 20 patients without and in 20 patients with a COLD in remission. All the patients, undergoing an elective abdominal surgery in general anaesthesia, as we observed, had a decrease in pH, pOr and SaOs values and an increase in pCO_s values immediately after extubation. Half an hour later, all investigated parameters (pCO_r, pOr, SAT) were within normal limits, but the postoperatively oxygenated group (patients with a preexisting COLD) had faster and better recovery than the other one.

Key words: general endotracheal anaesthesia, chronic obstructive lung disease, postoperative complications.

* Mr. Sci. Nevena Gačić, spec, anesteziolog, Urgentni Centar KCS, Beograd

** Prof. Dr. Sci. Tomislav Jovanović, Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta, Beograd

*** Mr. Sci. Vesna Škodrić, spec, pneumofiziolog, Institut za plućne bolesti i Tbc KCS, Beograd

**** p. Randel Petrović, spec, za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zavod za prevenciju i lečenje plućnih bolesti, Soko Banja

Uvod

Prilikom pripremanja bolesnika za operaciju, mora se misliti na intraoperativne i postoperativne efekte anestezije na plućnu funkciju (1, 7, 13), tim pre što nekada i samo hirurško oboljenje i hirurška intervencija, naročito

u gornjem spratu abdomena, utiču na nju, najčešće u negativnom smislu (4), čime se ostva-

raju **pre** duslovi za razvoj *postopevativnih* **pm**.

nm komplikacija. Kategorije bolesnika koje su **više** sklone njihovom razvoju, označene kao »rizične grupe«, su svakako: pušači, gojazni,

stariji i bolesnici sa prethodnim hroničnim plućnim oboljenjem (2, 3, 5, 6).

Rane postoperativne plućne komplikacije odnose se na period neposredno posle ekstubacije. Tu spadaju: hipoksemija, koja je najčešća (12, 21), retencija sputuma, koja je više svojstvena pušačima i bolesnicima sa prethodnim respiratornim oboljenjem (hronični opstruktivni bronhitis), a takođe i atelektaze koje se javljaju neposredno posle uvođenja u anesteziju i perzistiraju nekoliko sati posle anestezije (8, 9, 15). Jedino ketamin hlorid ne daje atelektaze (16).

Ove komplikacije se povlače najkasnije 24 sata posle operacije. Ukoliko i dalje perzistira, što je naročito izraženo kod hirurških intervencija u gornjem spratu abdomena, onda se ove iste komplikacije mogu svrstati i u kasne, u koje još spadaju: pruruktivni kašalj, egzacerbacija hroničnog bronhitisa, bronhopneumonija i respiratorna insuficijencija (1, 2, 9, 11, 12, 21).

Cilj rada

Cilj rada je bio da se utvrdi pojava, učestalost i trajanje ranih postoperativnih plućnih komplikacija kod bolesnika sa i bez prethodnog plućnog oboljenja koji su podvrgnuti elektivnoj abdominalnoj operaciji u opštoj endotrahealnoj anesteziji (OETA), kao i efekti postoperativne oksigenacije.

Bolesnici i metod rada

A. BOLESNICI

Tabela 1

Karakteristike grupe

Karak. grupe	Bolesnici bez HOBP	Bolesnici sa HOBP
Br. bolesnika	20	20
Pol	10m + 10ž	10m + 10ž
Životna dob	51,3 god.	55,6 god.
Telesna masa	72,5 kg.	78,1 kg.
Hb (g/dl)	12,8	12,1

Imali smo 40 bolesnika podeljenih u dve grupe. Prvu grupu sačinjavali su bolesnici bez prethodnog plućnog oboljenja i pripadali su, po ASA-klasifikaciji (American Society of Anaesthesiologists), prvoj ili drugoj grupi, tj. osim aktuelnog hirurškog oboljenja nisu imali drugih oboljenja, ili su imali neki lak ili umeren

sistemijski poremećaj. Drugu grupu sačinjavali su bolesnici koji su bolovali od hroničnih opstruktivnih bolesti pluća (HOBP) i pripadali su drugoj grupi, po ASA-klasifikaciji. Važno je napomenuti da su svi bili u remisiji.

Bilo je podjednako muškaraca i žena u obe grupe, približno jednakog životnog doba. Iz istraživanja su bili isključeni bolesnici stariji od 65 godina i anemični (Hb je kod svih bio veći od 10 g/dl), s obzirom da su to faktori koji dodatno doprinose razvoju postoperativnih plućnih komplikacija.

B. METOD RADA

Svi bolesnici su premedicirani na isti način: 0,5 mg Atropin-a i 0,15 mg/kg/TT Midazolam-a; uvođeni u anesteziju na isti način: 5 minuta preoksigenacije 100% kiseonikom sa protokom 10 l/min, na masku, Tiopenton 4 mg/kg/TT, Succinil-holin 1 mg/kg/TT, intubacija, artefijelna ventilacija. Takođe su za održavanje anestezije, analgeziju i mišićnu relaksaciju korišćeni isti agensi: azot-oksidul i kiseonik u odnosu 2:1, uz dodatak 0,5 vol. % halotana, Fentanyl, Pancuronium-bromid. Obezbeđen je standardni monitoring (arterijska tenzija, puls, EKG). Pre ekstubacije svi su 5 minuta udisali 100% O₂, sa protokom 10 l/min; a ekstubirani su pri minutnom volumenu ventilacije od 5–7 l/min; kada više nisu tolerisali endotrahealni tubus. Rizična grupa (grupa II) je još 15 minuta oksigenirana u sobi za buđenje, preko maske sa protokom 6 l/min. Radi praćenja gasnih analiza svima je, pre premedikacije, uvođena kanila u a. radialis posle izvođenja Allen-ovog testa. Uzorak krvi za gasne analize uziman je tri puta: pre premedikacije (početna, bazična vrednost), 5 min. posle ekstubacije i pola sata posle ekstubacije. Praćena je dinamika unutar grupa u pomenutim vremenima, kao i među-grupna razlika.

Rezultati i diskusija

Početne, bazične vrednosti parametara koji ukazuju na stanje respiratorne komponente acido-baznog statusa bile su u granicama referentnih vrednosti kod obe grupe bolesnika sa zanemarljivom međugrupnom razlikom, sem pO_a, koji je bio statistički značajno niži kod druge grupe.

Merenja istih parametara, izvršena 5 min. posle ekstubacije, pokazuju pad vrednosti pH, pO₂ i SaO₂ i povećanje, vrednosti pCO₂ kod obe grupe bolesnika, usled hipoventilacije koja je posledica depresivnog dejstva primenjenih narkotika i anestetika na respiratorni centar.

Tabela 2.

Dinamika oscilacija ispitivanih parametara za obe grupe bolesnika u posmatranim vremenima

	I grupa			II grupa		
	I mer.	II mer.	III mer.	I mer.	II mer.	III mer.
pH	7,41	7,31	7,33	7,37	7,30	7,35
pCO ₂	4,92	5,99	5,90	4,60	6,12	5,80
pO ₂	13,1	10,5	11,3	11,2	9,60	11,6
SAT	97,1	96,2	96,6	96,7	95,9	97,1

Polu sata kasnije, u sobi za buđenje, kod I grupe (koja nije postoperativno oksigenirana) dolazi do korekcije vrednosti posmatranih parametara, tako da su vrednosti pH, pO₂ i SaO₂ više, a vrednosti pCO₂ niže u odnosu na prethodne, ali još uvek nisu jednake početnim. Kod druge grupe, koja je kao rizična grupa, 15 min. postoperativno oksigenirana, došlo je do potpune korekcije vrednosti praćenih parametara, tako da je, npr. vrednost parametra pO₂ (11,6 kPa) čak nešto viša u odnosu na početnu vrednost (11,2 kPa) i u odnosu na isto merenje u kontrolnoj grupi (11,3 kPa) koju su sačinjavali prethodno zdravi ispitanici.

Svi bolesnici su bili dobro dekurarizovani posle anestezije, imali su očuvane reflekse kašlja i gutanja, tako da retencija sputuma nije zapažena. Rentgenska snimanja nisu vršena, tako da eventualnu pojavu atelektaza u neposrednom postoperativnom toku nismo pratili.

Nalaz postoperativne hipoksemije opisuju mnogi autori (12, 21). Ona je u mnogo manjoj meri izražena kod regionalne anestezije (18), kod mladih osoba, a zavisi i od vrste i doze upotrebljenih anestetika (19), kao i od prirode hirurškog oboljenja (4) i intenziteta postoperativnog bola (10). Postoperativna oksigenacija zauzima značajno mesto u prevenciji i terapiji hipoksije (10, 17, 22).

Zaključak

Svi naši bolesnici su neposredno posle ekstubacije imali pad vrednosti parametara pH, pO₂ i SaO₂ kao i povećanje vrednosti pCO₂. Drugih ranih postoperativnih plućnih komplikacija nije bilo. Pola sata posle ekstubacije došlo je do poboljšanja koje je bilo značajnije kod rizične grupe zahvaljujući postoperativnoj oksigenaciji.

LITERATURA

1. Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Preoperative evaluation. In: Nadel JA, Murray JF. (Eds). Textbook of respiratory medicine. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988; 32:683–98.

2. Milledge JS. Assessment for surgery of patients with respiratory disease. In: Brevis JL. (Edt). Respiratory medicine II ed. London, W.B. Saunder Company, 1990; 46:1458–66.

3. Nunn JF. Anaesthesia for patients with respiratory disease. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (Edts). General anaesthesia 5-th ed; London, Butterworths 1989; 57:696–703.

4. Campbell IT. Anaesthesia for abdominal surgery. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (Edts). General anaesthesia 5-th ed. London, Butterworths 1989; 70:823–33.

5. Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI. Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans. Anest. Analg. 1991; 72:89–93.

6. Vaughan RW, Vaughan MS. Anaesthetic management of patients with massive obesity. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (Edts). General anaesthesia 5-th ed. London, Butterworths 1989; 63:749–59.

7. Nunn JF. Effect of anaesthesia on respiration. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (Edts). General anaesthesia 5-th ed. London, Butterworths 1989; 14:185–98.

8. Bewan DR. Acid-base balance in relation to anaesthesia. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (Edts). General anaesthesia 5-th ed. London, Butterworths 1989; 22:294–309.

9. Cormack RS. Postoperative recovery. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (Edts). General anaesthesia 5-th ed. London, Butterworths 1989; 93:1113–22.

10. Dodson ME. Postoperative pain relief. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (Edts). General anaesthesia 5-th ed. London, Butterworths 1989; 94:1123–40.

11. Spence AA. Postoperative pulmonary complications. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (Edts). General anaesthesia 5-th ed. London, Butterworths 1989; 96:1149–59.

12. Nunn JF, Payne JP. Hypoxemia after general anaesthesia. London, Lancet 1962; p:631.

13. Nunn JF, Milledge JS, Chen D, Dore C. Respiratory criteria of fitness for surgery and anaesthesia. Anaesthesia 1988; 43:543.

14. Milledge JS, Nunn JF. Criteria of fitness for anaesthesia in patients with chronic obstructive lung disease. Br J Anaesth 1982; 54:819.

15. Matthews HR, Hopkins RB. Treatment of sputum retention. Br J Surg 1984; 71:147.

16. Brismar B, Hendenstierna H, Strandberg A, Svensson L, Tokic L. Pulmonary desaturation during anaesthesia with muscular relaxants.

tinon — a proposal of atelectasis. *Anaesth* 1985; 62:422—428.

17. Fairley HB. Oxygen therapy for surgical patients. *Am Rev RespDis* 1980; 122 (Suppl):37—44.

18. Ravin MB. Comparison of spinal and general anaesthesia for abdominal surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anaesth* 1971; 35:319—22.

19. Boutros AR, Weisel M. Comparison of effects of three anaesthetic techniques on patients with severe pulmonary obstructive disease. *Can Anaesth Soc J* 1971; 18:286—92.

20. Bay J, Nunn JF, Prys-Roberts C. Fac-

tors influencing arterial pO₂ during recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth* 1968; 40:398—407.

21. Marshall BE, Wyche MC. Hypoxemia during and after anaesthesia. *Anesthesiology* 1972; 37:178—209.

22. Fairley HB, Ker JH, Laws AK, Sellery GR. The avoidance of postoperative hypoxemia. An assessment of three techniques for use during anaesthesia. *Can Anaesth Soc* 1968; 15:152—62.

Rad je primljen 25. 12. 1993. god.

ZNAČAJ VRŠNOG PROTOKA (PEF) U TERAPIJI HRONICNIH OPSTRUKTIVNIH BOLESNIKA

THE SIGNIFICANCE OF PEAK EXPIRATORY FLOW IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PATIENTS

Ružica Beljanski-čonkić* i Vesna Kuruc

Sažetak

Ispitivane su vrednosti ekspiratomog vršnog protoka (PEF) kod 70 bolesnika s opstruktivnim bolestima. Procentualne vrednosti PEF-a upoređivane su sa procentualnim vrednostima FEV_i, IGV-a te vrednostima Rt i SRt, kao i vrednostima PaO₂ i SaO₂. Dobijeni rezultati ukazuju na visoku korelaciju PEF i FEV_i sa $r = 0,85$, dok su sa Rt $r = -0,67$ a sa SRt je $r = -0,62$ korelacije značajne, ali nešto manje. Dobra korelacija je sa PaO₂ $r = 0,69$. Slabija je korelacija sa IGV $r = -0,46$ i sa SaO₂ $r = 0,50$.

Praćene su vrednosti PEF-a i ostalih parametara nakon desetodnevne terapije klasičnom dezopstruktivnom terapijom i laserskom biostimulacijom kod 20 bolesnika. Ustanovljeno je poboljšanje PEF-a za 92,28% $p < 0,001$. Poboljšanje FEV_i je bilo 66,7% $p < 0,01$, poboljšanje Rt je 56,26% $p < 0,001$, poboljšanje SRt-a je 62,2% $p < 0,001$, dok se IGV smanjio samo za 20,45%.

Ključne reci: vršeni ekspiratorni protok, laserska biostimulacija, opstruktivne bolesti pluća.

Summary

Peak expiratory flow (PEF) was examined in 70 patients with an obstructive pulmonary disorder. Its percentual values were compared to the values of FEV_i, IGV, Rt, SRt, PaO₂. Obtained results show that there exists a high correlation between PEF and FEV_i with $r = 0.85$. A significant correlation with PaO₂ was also noted ($r = 0.69$). Less significant correlation has been detected with IGV ($r = -0.46$) and with SaO₂ ($r = 0.50$).

The values of PEF and other parameters were analyzed in 20 patients after a ten-day treatment with a usual disobstructive therapy combined with laser biostimulation. An improvement of the following parameters was registered: PEF for 92.26%, ($p < 0.001$), FEV_i for 66.7% ($p < 0.01$), Rt for 56.26%, ($p < 0.001$), SRt 62.2% ($p < 0.001$) while IGV decreased for only 20.45%.

Key words: peak expiratory flow, laser biostimulation, obstructive pulmonary diseases.

* Prof. dr med. sci Ružica Beljanski-čonkić, načelnik Zavoda za rehabilitaciju plućnih bolesnika
Institut za plućne bolesti i TBC, Sremska Kamenica

Uvod

Značajan metod u ispitivanju i praćenju kako dispozičnih tegoba, tako i efekta terapije u hroničnih opstruktivnih bolesnika je merenje vršnog ekspiratomog protoka (PEF) (1, 2). »Peak expiratory flow«, ili sračen PEF, se može registrovati na krivulji protok-volumen, kada

se izražava u L/sec; ili pomoću džepnih priručnih aparata, koji se zovu »Peak flow metri«, kada se izražava u L/min, i kojih ima više vrsta (Wright) iz Engleske, Assensen Healthscan N.J. iz SAD-a i Pocket J.R. iz Frankfurta). Za svaki od ovih aparata postoje tabele iz kojih se, na osnovu pola, visine, težine i starosti pacijenta, izračunavaju i njegove norme. Promene PEF-a u

smislu smanjenja njegovih vrednosti se javlja-ju kod hroničnih opstruktivnih bolesnika, ali je isto tako uočena i njegova dnevna promena, odn. prisutan je cirkadiani ritam veličine PEF-a, kako kod opstruktivnih bolesnika, tako i kod zdravih osoba.

Cilj rada

U cilju potvrđivanja efikasnosti PEF-a kao kriterijuma u praćenju veličine bronhoopstrukcije i efekta terapije, najpre smo uporedili vrednosti PEF-a sa veličinom otpora u disajnim putevima, kako totalnim tako i specifičnim, kao i sa forsiranim ekspiratornim protokom u prvoj sekundi (FEVi), intratorakalnim gasnim volumenom (IGV), saturacijom kiseonika i parcijalnim pritiskom kiseonika.

Radi utvrđivanja efikasnosti primenjene terapije (dezopstruktivne, kineziterapije i laserske biostimulacije), vršeno je poređenje ispitivanih parametara pre i po završetku desetodnevnog tretmana.

Materijal i metod rada

Ispitivanjem je obuhvaćeno 70 pacijenata koji su zbog hronične opstruktivne bolesti lečeni u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici. Kompletно ispitivanje plućne funkcije (vitalografsko, pletizmo-grafsko i merenje gasne razmene), uz merenje PEF-a pomoću mini Wright-ovog floumetra, rađeno je pre započinjanja i po završetku terapije i dobijene vrednosti su poređene pomoću Hi kvadrat testa, uz određivanje statističke značajnosti. Određivanje PEF-a je rađeno tri puta uzastopno i uzimana je najbolja vrednost. Sva ispitivanja su rađena u jutarnjim časovima.

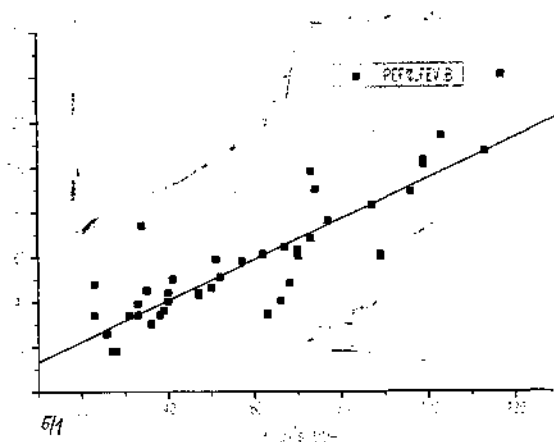
Rezultati rada

Poređenjem vrednosti PEF-a i ostalih ispitivanih parametara plućne funkcije i gasne razmene, uočeno je da postoji najveća korelacija između PEF-a i FEVi, koja je pozitivna i visoka, $r = 0,853$. Visoka i negativna korelacija je nađena između PEF-a i SRT-a ($r = 0,627$) (grafikon 1 i 2).

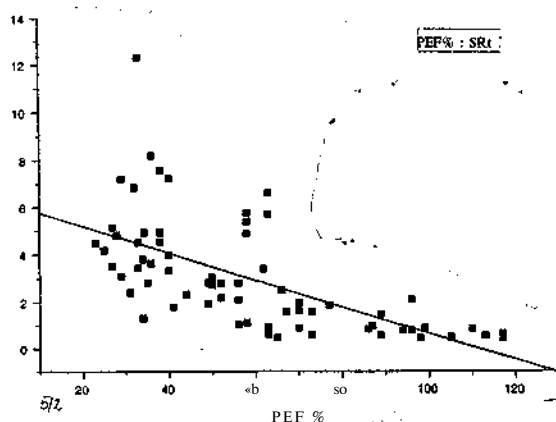
Poređenjem vrednosti PEF-a i parametara gasne razmene, dobijena je dobra, ali nešto niža korelacija. Kod vrednosti PaOr ona je pozitivna i $r = 0,692$, a kod SaCh je takođe pozitivna, $r = 0,506$ (grafikon 3).

Najniža korelacija je dobijena za vrednosti PEF-a i IGV-a, i to negativna, a $r = 0,462$.

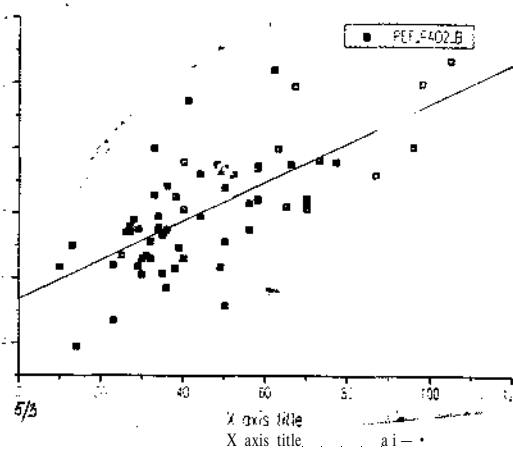
U drugom delu ispitivanja smo poredili vrednosti merenih parametara pre i po zavr-



Grafikon 1



Grafikon 2

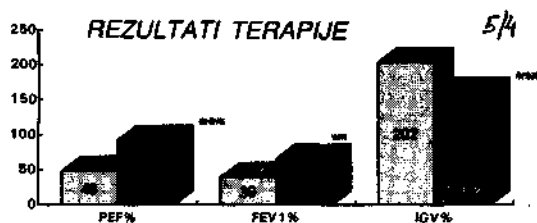


Grafikon 3

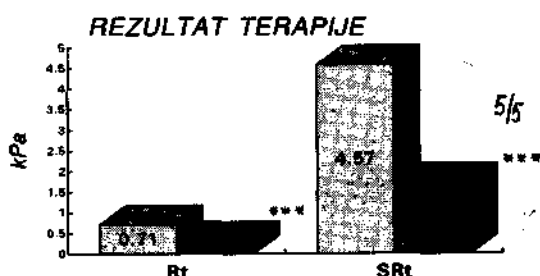
šetku terapije i dobili sledeće rezultate: vrednosti PEF-a su se popravile za 92,28%, što je

statistički veoma značajno na nivou $p < 0,001$, a takođe je uočeno i kolebanje vrednosti PEF-a merenog neposredno pre i posle biostimulacije, sa poboljšanim vrednostima posle tretmana, kao i njegovo dnevno kolebanje.

Vrednosti FEVi su se popravile za 66,7%, što je značajno na nivou $p < 0,01$, vrednosti IGV-a su se smanjile za 20%, što je statistički takođe značajno na nivou $p < 0,001$, a isti je nivo statističke značajnosti za smanjenje Rt-a sa (0,71 na 0,31 kPa/s), kao i SRt-a sa (4,57 na 1,72 kPa/s) (grafikon 4 i 5).



Grafikon 4



Grafikon 5

Diskusija

Veličina vršnog protoka je u korelaciji sa ostalim parametrima plućne funkcije (3, 4, 5). Naši rezultati su slični onima koje su dobili Kleine i sar. (6), kod kojih je koeficijent korelacije između PEF-a i FEVi $r = 0,84$. Clough (3) je utvrdio da se merenje PEF-a može koristiti za praćenje veličine bronhopstrukcije kod dece između 7 i 9 godina. Prema ovom autoru PEF je kod dece neatopičara smanjen za 15% od norme, a u atopičara za 26% od norme. Deca astmatičari su imali smanjenje za 57% od norme.

Hetzel je uočio jasno smanjenje PEF-a u jutarnjim časovima u odnosu na vrednosti dobijene kasnije u toku dana (oko 14 časova). Zbog postojanja tog cirkadijanog ritma vrednosti PEF-a, Magnussen i sar. (7) su predložili kontrolu PEF-a više puta u toku dana. Kelkel

i sar. (8) su pratili vrednosti PEF-a pre i posle bronhodilatatora na 2, 8 i 10 časova od dobijanja terapije. Osterman i sar. (9) su pratili rezultate lečenja Brikanilom pomoću PEF-a punih 6 nedelja. Henneberger i sar. (10) su merili PEF 15 dana kod 70 ispitanika pod sumnjom da boluju od profesionalne astme, vršeći merenja pre početka rada, po njegovom završetku, kao i u dane odmora.

Zaključak

S obzirom na visoku korelaciju vrednosti PEF-a sa ostalim parametrima plućne funkcije kao i na njegovo veoma signifikantno poboljšanje nakon primene bronhodilatatorne terapije, određivanje ovog parametra nam može veoma korisno poslužiti u praćenju efekta terapije opstruktivnih bolesnika. S obzirom na veličinu džepnih priručnih aparata i jednostavnost rukovanja, ovo može biti veoma koristan metod, naročito u praćenju stanja bolesnika koji se lece ambulantno, jer se svaki pacijent može veoma brzo obučiti da sa njim sam rukuje i postignute vrednosti upisuje u za to predviđene tabele, na osnovu kojih se može pratiti efekt i vršiti korekcija primenjene terapije.

LITERATURA

1. Pistelli R, Fuso L, Bevignani G, Patalano F, Ciappi G. Comparison of the performance of two mini peak flow meters. *Resp* 1989; 56: 103–109.
2. Murray AB, Hardwick DF, Kirie GE, et al. Assessing severity of asthma with Wright peak flow meter. *Lancet* 1977; 2:708.
3. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms. Peak respiratory flow and bronchial responsiveness in 7 and 8 year-old children with cough and wheeze. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 755–760.
4. Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35:732–738.
5. Hetzel MR, Clark TJH, Houston K. Physiological patterns in early morning asthma. *Thorax* 1979; 32:418–423.
6. Kleine-Tebbe J, Siebert B, Mexsel U, Müller R, Kuwkel G. Vergleichende Untersuchung vom drei Peak-flow Metern. *Atemw Lungenerkrankh A* 1991; 17, 9:458–463.
7. Magnussen H, Litt M. Selbstkontrolle der Lungenfunktion beim Asthma bronchiale. Das Peak-flow-Meter. *Dtsch med Wschr* 1984; 109:1533–1537.
8. Kelkel E, Pison C, Pin J, Paramelle B, Brambilla C. Effects du Salbutamol nebulisé chez 26 subjects hospitalisés pour attaque d'asthme. *Rev Mai Resp* 1990; 7:135–140.
9. Osterman K, Stahl E, Källén A. Bricanyl Turbuhaler in the treatment of asthma: a six week multi-centre study carried out in Sweden,

the United Kingdom, Denmark, Norway and Finland. Eur Resp J 1991; 4:175—179.

10. Henneberger PK, Stanbury MJ, Trim-bath LS, Kipen HM. The use of portable peak

flow meters in the surveillance of occupational asthma. Chest 1991; 100:1515—21.

Rad je primljen: 02. 10. 1994. god.

**KLINIČKI I RADIOLOŠKI ASPEKT PNEUMONIJA LECENIH TOKOM
1992. GODINE U INSTITUTU ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU,
SREMSKA KAMENICA**

**CLINICAL AND RADIOLOGICAL ASPECTS OF PNEUMONIAS TREATED
AT THE INSTITUTE OF LUNG DISEASES AND TUBERCULOSIS
IN SREMSKA KAMENICA DURING THE YEAR 1992**

Slavica Obradović-Andelić*, Nada Aranicki, Božidar Andelić

Sažetak

Pneumonije su još uvek često oboljenje, uprkos antibiotskoj eri, ali oboljenje menja svoj lik, što je uslovljeno i patogenim osobinama mikroorganizama. Zbog toga je ovim ispitivanjem obuhvaćena čela 1992. godina, tokom koje je praćen klinički i radiološki aspekt obolelih. Značajno je napomenuti da je više od polovine bolesnika imalo neku pridruženu hroničnu bolest koja je mogla biti predisponirajući faktor. Međutim, konačan ishod bolesti, i pored energične antibiotske terapije rezultirao je visokom smrtnošću koja odgovara statistikama drugih evropskih zemalja.

Ključne reci: pneumonija, mikroorganizam.

Summary

Although we live in the era of antibiotics, pneumonia is still a frequent disease that is, however, changing its appearance depending on the host organism and pathogenic characteristics of microorganisms. This investigation includes all the patients with pneumonia treated in 1992, analyzing both the clinical and radiologic aspects of the disease in each patient. It is important to point out that more than a half of the examined patients had a coexisting chronic disease of some kind which might be a predisposing factor. In spite of a prompt and adequate antibiotic treatment, the disease had a high mortality rate, correlating to similar tendencies in the European countries.

Key words: pneumonia, microorganism.

* Doc. dr med. sci Slavica Obradović-Andelić, načelnik Drugog pulmološkog odeljenja,
Institut za plućne bolesti i Tbc, Sremska Kamenica

Uvod

Danas živimo još uvek u euforiji antibiot-ske ere i skloni smo i pneumonije uvrstiti u ona oboljenja izazvana mikroorganizmima koja polako nestaju, odumiru, prestaju da predstavljaju značajan medicinski, a još manje socijalni problem. Mora se priznati da su antibiotici izvršili izvesnu selekciju među mikroorganizmima, odnosno promenila se biološka ravnoteža među njima, tako da se sve više susrećemo s ranije manje virulentnim mikroorganizmima, pa čak i sa izrazitim saprofitima, kao uzročnicima pneumonija, a koji su često rezistentni na uobičajene antibiotike (1).

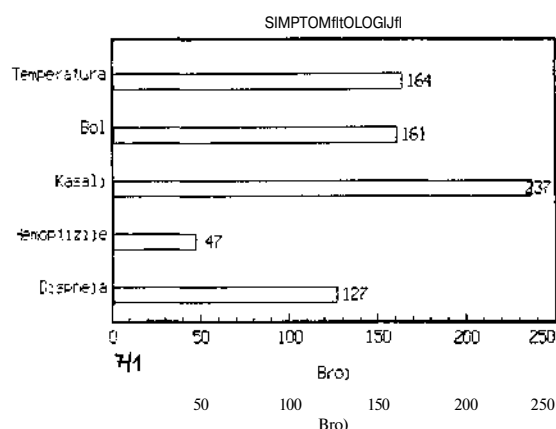
Svakako da i stanje domaćina diktira nastanak, tok i ishod oboljenja, pa je vredno pomena da je sve veći broj obolelih regrutovan iz starijeg životnog doba kada je već organizam svakako »opterećen« nekom pratećom hroničnom bolešću, ili pak tretiran kortikosteroidima, citostaticima, diureticima, i imunosupresivnim lekovima koji opet značajno utiču na imunološki sistem obolelog, što se reflektuje na klinički, pato-anatomske i radiološki »odgovor« organizma (2).

Naša ispitivanja

Kada smo pristupili obradi naših pneumonija, nismo imali nikakvih predrasuda u pogl-

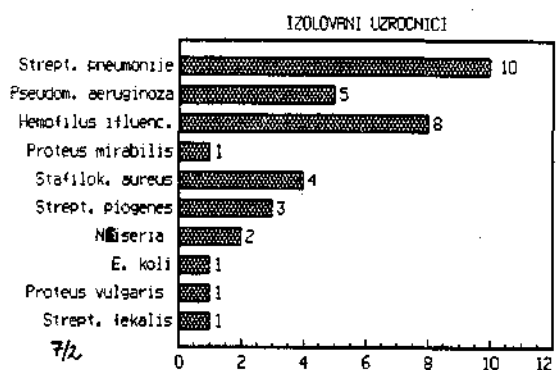
du kliničke podele pneumonija. Obradili smo pneumonije lečene u Institutu tokom 1992. godine, a to je ukupno 300 bolesnika. Napominjemo da je naša analiza retrospektivna, pa je opтереćena izvesnim nedostacima u anamnezi, kao i u upornom traganju za etiologijom. Prosečna starost bolesnika je iznosila 54 godine, a bilo je više muškaraca nego žena. Više od polovine bolesnika ima pridružene bolesti, u smislu hronične opstraktivne bolesti pluća, kardiovaskularne bolesti i si. (73%). Interesantan je podatak da je pušenje slabije uticalo na razvoj pneumonija, jer je bio dominantan broj nepušača.

Od cele ispitivane grupe bolesnika, svega 20% je bilo okarakterisano kao pleuropneumonija, dok su ostalo bile pneumonije. Najveći broj bolesnika od simptoma navodi kašalj i povišenu temperaturu (grafikon 1). U svega



Grafikon 1

15% bolesnika izolovan je uzročnik pneumonije, a što se tiče virusoloških proba, u 5% je bio povišen antivirusni titar. Najčešće izolovani bacili su bili *Streptokokus* pneumonije, *Hemofilus influenzae* i *Pseudomonas aeruginosa* (grafikon 2). Što se tiče radiološkog nalaza, on

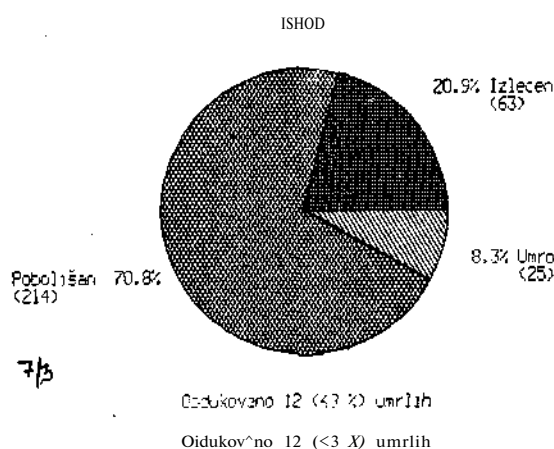


Grafikon 2

ukazuje na češću lokalizaciju bolesti sa desne strane, i to donji režanj, odnosno donji režnjevito levo i desno. Najčešća primenjena antibioterapija se sastojala od kombinacije penicilina i aminoglikozida.

Bronhološka obrada je urađena kod 39% obolelih a pozitivan patohistološki nalaz u smislu pneumonije je kod 37 bolesnika (29,6%). Trajanje bolničkog lečenja je najčešće iznosilo 10–20 dana.

U našoj grupi bolesnika, i pored intenzivne antibiotiske terapije, procenat smrtnosti je bio visok (8,3%), što bi se moglo tumačiti starosnom strukturom stanovništva i znatno većim brojem udruženih oboljenja (grafikon 3).



Grafikon 3

Zaključak

Uprkos antibioticima, pneumonije su i dalje često oboljenje koje ugrožava stariju populaciju, i to osobito onu koja je stigmatizirana drugim bolestima, posebno plućnim oboljenjima. U pogledu lokalizacije i proširenosti značajno je napomenuti da nema neke signifikantne razlike između obolelih od pleuropneumonije i grupe bolesnika kod kojih je postojao nalaz koji je govorio u prilog pneumonije (bronhopneumonije). Ni u literaturi nismo pronašli slična upoređenja, mada sigurno postoje (3, 4, 5). Najčešći bakterijski uzročnik je bio *Streptokokus* pneumonije, što se slaže sa podacima iz literature (6, 7).

I pored intenzivne antibiotiske terapije procenat smrtnosti je bio visok, što opet sugerise da se ne može govoriti o nestanku pneumonija i da one bez obzira na kontrolisanu terapiju, upozoravaju da i danas predstavljaju oboljenja na koja treba misliti i blagovremeno preduprediti njen tok (8, 9, 10).

LITERATURA

1. Lesch R, Lutz W, Koch H. Lungenfibrosen — Probleme der ätiologischen und morphologischen Diagnostik. *Prax Pneumol* 1976; 30: 606.
2. Liebow AA. New concepts and entities in pulmonary diseases. In: Liebow AA, Smith DE. (Edts.). *The Lung*. Baltimore, Williams and Wilkins 1968;332.
3. Stanley Robbins: *Patologijske osnove bolesti*. Školska knjiga, Zagreb, 1973.
4. Fraser GA, Pare JAP. *Diagnosis of disease of the chest* Second Edition. Philadelphia WB 1978.
5. Stepling H, Lorenz J. Bacterielle Pneumonien im Alter. *Atemw-Lungenkrkh*. 1990; 16: 480-^84.
6. Ebricht JR, Rytel MW. Bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28:220—223.
7. Lorenz J, Herzog KD, Ferlinz R. Klinik und Therapie Stationär Behandlungsbedürftiger Pneumonien (community acquired). *FAC* 1987; 6—7:1109—1116.
8. Anđelić B, Obradović-Anđelić S, Tabori Đ. Poremećaj plućne funkcije kod akutnih pneumonija. *Saopštenja* 1991; 4:153—56.
9. Areus PJ. Pneumonie in der Praxis. *Atem Lungenkrakh* 1991; 17, 1:18^20.
10. Worth H. Komplikationen bei Pneumonien. *Atem Lungenkrakh* 1990; 16, 6:230—233.

Rad je primljen: 03. 04. 1994. god.

TUBERKULOZA PLUĆA I DIABETES MELLITUS LEČENIH U INSTITUTU 1992. GODINE

LUNG TUBERCULOSIS AND DIABETES MELLITUS IN PATIENTS TREATED IN THE INSTITUTE OF LUNG DISEASES AND TUBERCULOSIS IN SREMSKA KAMENICA IN 1992

Đurđica Radaković*, Mirjana Dickov,
Vesna Kuruc, Borislava Lovodić-Sivčev, Vesna Kosjerina

Sažetak

U ovom radu iznete su osnovne karakteristike tuberkuloze koja je udružena sa šećernom bolešću, a podaci su uzeti iz istorija bolesti i mikrobiološke kartoteke bolesnika koji su lečeni u Institutu tokom 1992. godine. U tom periodu lečeno je ukupno 294 bolesnika sa aktivnom tuberkulozom, od kojih su 22 (7,5%) bili dijabetičari, prosečne sarosti 60 godina — mlađih od 40 godina nije bilo. Među obolelima je najviše bilo radnika i domaćica (po 7 bolesnika). Od simptoma, najdominantniji su bili kašalj, mršavljenje, povišena temperatura i noćno znojenje. Što se radiološkog nalaza tiče, u 68% bolesnika su promene bile veoma proširene, u 72,7% sa kavernom, dok su 4 bolesnika imala specifični pleuritis (18,5%). 86,4% bolesnika su imali BK pozitivne kulture sputuma, a čak 78,9% su bili ARB direktno pozitivni. Najveći broj bolesnika je bio bacilarni od 30—120 dana (ukupno 14). Bolesnici su lečeni standardnom kombinacijom AT lekova, 16 sa trojnom a 6 sa četvornom kombinacijom, dok je kod dva pacijenta utvrđena rezistencija na neke od lekova (INH i PZA). Dobijeni rezultati su poređeni sa onima u bolesnika sa tuberkulozom, ali bez dijabetesa.

Ključne reci: Tuberkuloza, dijabetes.

Summary

Main characteristics of tuberculosis accompanied with diabetes are given in this study. Relevant data are taken from histories of the disease and microbiological files of patients treated at the Institute during the year 1992. In this period 294 patients with active tuberculosis were treated at our hospital and 22 of them (7,5%) had diabetes. The patients were at the mean age of 60 yrs, none of them under 40 yrs of age. Most of them (14 patients) were workers and housewives. Dominant symptoms were cough, loss of weight, high temperature and night sweating. Radiologically, 68% of them had wide spread changes, 72,7% cavernas, while 4 of them were with specific pleuritis. 86,4% of the patients had positive cultures on TB and even 78,9% were smear positive. Most of them were bacilliferous over a period from 30 to 120 days. They were all treated with a standard combination of AT drugs, 16 with three and 6 with four medicaments, and in two patients the resistance to some drugs (INH and PZA) was found. Finally, these results were compared to those in patients with tuberculosis but without diabetes.

Key words: Tuberculosis, diabetes mellitus.

* Dr med. Đurđica Radaković, spec, pneumoftizilog. Institut za plućne bolesti i Tbc, Srem. Kamenica

Uvod

Poznato je da osobe sa poremećenim metabolizmom ugljenih hidrata imaju veću predis-

poziciju za nastanak tuberkuloze nego osobe sa normalnim metabolizmom. U preinsulinskoj eri tuberkuloza u dijabetičara je imala izrazito nepovoljan tok i najčešće letalan ishod. Otkri-

ćem i primenom insulina u lečenju dijabeta opao je morbiditet dijabetičara od tuberkuloze osoba sa normalnim metabolizmom ugljenih hidrata. Obe pomenute bolesti svojim patogenetskim mehanizmom nepovoljno deluju jedna na drugu, što se odražava kako u ispoljavanju težih kliničkih formi tako i u poteškoćama pri lečenju. Plućna tuberkuloza, delujući stresogeno, pogoršava šećernu bolest aktiviranjem nadbubrežne žlezde u smislu odbrambene reakcije. Lučenjem adrenalina i glikokortikoida razvija se hiperglikemija koja dodatno opterećuje insularni aparat pogoršavajući već postojeći dijabetes, ili pak latentni prevodi u manifestni. Šećerna bolest pogoršava plućnu tuberkulozu delujući nepovoljno na imunološki odgovor, obzirom da poremećeni acidobazni i metabolički odnosi remete celularne i humoralne mehanizme odbrane.

Materijal i metodi rada

U toku 1992. godine u Institutu za plućne bolesti, Sr. Kamenica hospitalizovano je 4534 bolesnika; aktivna tuberkuloza pluća dijagnostikovana je u 294 slučaja (6,5%), među kojima je 22 dijabetičara, što je 7,5% od svih tuberkuloza, a što je i predmet ovog rada.

Podaci su uzeti iz istorija bolesti i iz kartoteke Zavoda za medicinsku mikrobiologiju Instituta. Od 22 tuberkulozna dijabetičara, 13 je muškaraca (59%) i 9 žena (41%). Prosečna starost obolelih je 60 godina. Najmlađi je imao 42, a najstarija 82 godine. Starosna struktura je data na tabeli 1.

Tabela 1

Starost dijabetičara lečenih od Tbc 1992. god.

Godine starosti	Bolesnika	
	Broj	%
Do 40	0	0,0
41—50	5	22,7
51—60	6	27,3
61—70	8	36,4
Preko 70	3	13,6
Ukupno:	22	100,0

Svi oboleli od Tbc i dijabetesa su starosti preko 40 godina, i to najviše u dobi od 61—70 godina.

Kod 19 (86%) obrađenih, Diabetes mellitus je prethodio tuberkulozi, a kod troje (14%) ne. Novootkrivene tuberkuloze se ispoljavaju kod 19 (86%) bolesnika, a 3 su recidiva (14%).

Profesionalna zastupljenost je data na tabeli 2.

Tabela 2

Zanimanje dijabetičara lečenih od Tbc 1992. godine

Zanimanje	Br. bolesnika
Radnik	7
Domaćica	7
Penzioner	3
Zemljoradnik	3
Službenik	1
Nezaposlen	1
Ukupno:	22

Najviše je tuberkuloznih dijabetičara među radnicima (7) i domaćicama (7). Slede penzioneri (3) i zemljoradnici u istom broju. Jedan oboleli je službenik i jedan nezaposlen.

Povod za otkrivanje bolesti kod svih su bili tuberkulotoksični simptomi. U kliničkoj slici posmatrane grupe obolelih od tuberkuloze i dijabeta ispoljili su se sledeći simptomi: kašalj, mršavljenje, povišena telesna temperatura, noćno znojenje, bolovi u grudima, gušenje i hemoptizije. Učestalost simptoma je data na tabeli 3.

Tabela 3

Pojava i učestalost simptoma kod dijabetičara lečenih od Tbc 1992. godine

Simptomi	Bolesnika	
	Broj	%
Kašalj	17	77,0
Mršavljenje	11	50,0
Povišena telesna temperatura	10	45,0
Noćno znojenje	10	45,0
Bolovi u grudima	7	32,0
Gušenje	5	23,0
Hemoptizije	5	23,0
Bez simptoma	0	0,0
Ukupan broj lečenih:	22	100,0

Kašalj je najdominantniji simptom, prisutan kod 77% obolelih. 50% pacijenata je navodilo mršavljenje, a u nešto manjem procentu — njih 45% je imalo povišenu telesnu temperaturu i noćno znojenje (45%). Bolove u grudima i gušenje navodi po pet pacijenata, što je 23%

Što se tiče radiološke slike, posmatrana je proširenost, kvalitet, lokalizacija plućnih pro-

mena, kao i prisustvo pleuralnog izliva. Proširenost plućnih promena je data na tabeli 4.

Tabela 4

Proširenost plućnih promena kod dijabetičara lečenih od Tbc 1992. godine

Proširenost plućnih promena	Bolesnika	
	Broj	%
Malo proširene	0	0,0
Umereno proširene	7	31,8
Veoma proširene	15	68,2
Ukupno:	22	100,0

Dvostruko je više (68%) veoma proširenih lezija na plućima od umereno proširenih. Ni jedan oboleli nije imao malo proširene promene. Radiološki nalaz je pokazivao kod 16 (73%) bolesnika prisustvo kaverni, a svega 6 je bez njih, što je dato na tabeli 5.

Tabela 5

Kvalitet plućnih promena kod dijabetičara lečenih od Tbc 1992. godine

Kvalitet plućnih promena	Bolesnika	
	Broj	%
Bez kaverne	6	27,3
Sa kavernom	16	72,7
Ukupno:	22	100,0

Bilo bi dobro da je dat prikaz broja i promer kaverni, ali u odsustvu tomografskih snimaka (nestašica) to nije bilo moguće.

U odnosu na lokalizaciju (tabela 6), polovina njih je imala promene desno, 6 levo, petoro obostrano.

Tabela 6

Lokalizacija plućnih promena kod dijabetičara lečenih od Tbc 1992. godine

Lokalizacija plućnih promena	Bolesnika	
	Broj	%
Levo	6	27,3
Desno	11	50,0
Obostrano	5	22,7
Ukupno:	22	100,0

Specifični pleuritis je dijagnostikovao kod 4 bolesnika, od kojih troje nije imalo promene u plućnom parenhimu (tabela 7).

Tabela 7

Specifični pleuritis kod dijabetičara lečenih od Tbc 1992. godine

Specifični pleuritis	Bolesnika
Bez lezija u plućnom parenhimu	3
Sa lezijama u plućnom parenhimu	1

Podaci o BK kulturama prikazanih bolesnika i o rezultatima testova osetljivosti na AT lekove dobijeni su iz kartoteke Zavoda za medicinsku mikrobiologiju Instituta, a sadrže rezultate ispitivanja materijala tokom hospitalizacije u Institutu i rezultate pregleda materijala poslatih iz ATD-a.

Bolesnici sa nalazom mikobakterija imali su 2–26 pozitivnih kultura. Jedan bolesnik imao je samo 1 pozitivnu kulturu — nalaz pleuralnog punktata bez istovremenog nalaza i u sputumu. Od 19 bolesnika sa nalazom mikobakterija u sputumu, kateter bioptičnom materijalu, pleuralnom punktu, negativizirano je 15; tri bolesnika, po podacima iz kartoteke, nemaju evidentiranu ni jednu negativnu kulturu posle pozitivnog nalaza. Svi rezultati testova osetljivosti na AT lekove su saglasni, kako za osetljive sojeve, tako i za sojeve rezistentne na AT lekove.

Na tabeli 8 je prikazano nalaženje Mycobacterium tuberculosis u bolesnika lečenih od dijabetesa i hospitalizovanih u Institutu tokom 1992. godine. Od ukupno 22 bolesnika sa kliničkom slikom tuberkuloze, u 19 (86,4%) nađene su mikobakterije kulturom, a u svega tri bolesnika (13,6%) nisu bile iskultivisane mikobakterije.

Tabela 8

Nalaženje Myco. Tbc u bolesnika lečenih od dijabetesa 1992. godine

Nalaz kulture	Bolesnika	
	Broj	%
Pozitivni	19	86,4
Negativni	3	13,6
Ukupno:	22	100,0

Pregled broja bolesnika sa nalazom ARB u razmazu sputuma, bojeno po Ziehl-Neelsen-u,

dat je na tabeli 9. Od 19 bolesnika od kojih su mikobakterije bile nađene kulturom, u 15 (78,9%) AR bacili su bili nađeni i u direktnom razmazu obojenog preparata.

Tabela 9

Bolesnici lečeni od dijabetesa sa nalazom mikobakterija 1992. godine

Pozitivan nalaz	Bolesnika	
	Broj	%
ARB Dir. +	15	78,9
Kulturom +	19	100,0
Ukupno:	10	100,0

Rezultati testova osjetljivosti na AT lekove prikazani su na tabeli 10. Od ukupno 19 bolesnika sa pozitivnim kulturama, 17 su imali sojeve osjetljive na AT lekove. Dva bolesnika su imala izolate rezistentne na neke AT lekove.

Jedan bolesnik je imao sojeve rezistentne na INH. Iz anamnestičkih podataka se doznalo da nikada nije bolovao niti se lečio od tuberkuloze pa se može zaključiti da je bio inficiran INH rezistentnm sojem; u ovom slučaju radilo se o takozvanoj primarnoj rezistenciji. Drugi bolesnik je imao sojeve rezistentne na INH i PZ.

Tabela 10

Osetljivost bacila Myco. Tbc na ATL bolesnika lečenih od dijabetesa 1992. godine

Osetljivost na ATL	Sojevi	Bolesnika
S	17	
R	2*	
Ukupno:	19	

*) jedan bolesnik INH-R je bio primarno rezistentan, a drugi je imao sojeve rezistentne na INH i PZA

Dužina bacilarnosti prikazanih bolesnika je data na tabeli 11. Bacilarnih do 5 dana je bilo 3 bolesnika. Jedan je umro 12 dana posle prijema, drugi je imao samo 1 pozitivan nalaz i to pleuralnog punktata, a treći bolesnik je imao nalaz BK u sputumu i kateter bioptičnom materijalu. Oba uzorka bila su data na pregled istog dana.

Bacilarnih od 30 do 60 dana bilo je 7 bolesnika. Bacilarnih od 61 do 120 dana bilo je 7, s tim što su iz te grupe tri bolesnika ostala pozitivna (u evidenciji kartoteke laboratorij ama ne-

ma ni jedna negativna kultura koja bi naznačila bakteriološko izlečenje).

Bacilarnost u trajanju od 121—186 dana imala su samo dva bolesnika.

Tabela 11

Dužina bacilarnosti u bolesnika lečenih od dijabetesa 1992. godine

Dana	Bolesnika
Do 5	3*
30—60	7
61—120	7**
121—186	2
Ukupno:	19

*) 1 — umro, 1 — pleuralni punktata, 1 — kateter bioptički materijal i sputum

**) 3 — osali i dalje pozitivni

Svi bolesnici sa nalazom Mycobacterium tuberculosis su bili u zreloj i starijoj životnoj dobi. Starosna struktura BK pozitivnih je data na tabeli 12. četiri bolesnika je starosti 42—50 godina; 12 je imalo starost između 51 i 70 godina. Od 21 do 82 godine imalo je samo troje bolesnika.

Tabela 12

Starost bolesnika lečenih od dijabetesa sa nalazom Myco. Tbc 1992. godine

Godine starosti	Bolesnika	
	Broj	%
42—50	4	21,0
51—70	12	63,2
71—82	3	15,8
Ukupno:	19	100,0

Lečenje aktivnog tuberkuloznog procesa na plućima kod dijabetičara je sprovedeno kod 16 (73%) bolesnika kombinacijom tri ATL, a kod 6 (27%) bolesnika kombinacijom 4 ATL. U najvećem procentu su oboleli lečeni trojnom AT terapijom, i to kombinacijom INH, RFD, EMB — njih 9. Pet tuberkuloznih dijabetičara je lečeno sa INH, RFD, PZA, a dvoje sa INH, RFD, SM. Kombinacija 4 ATL bila je kod tri bolesnika sa INH, RFD, PZA, EMB, a kod ostala tri sa INH, RFD, PZA, SM (tabela 13).

Tabela 13

Piimenjena terapija antituberkulotioima kod dijabetičara lečenih od TBC 1992. godine

Broj ATL	Kombinacija	Bolesnika
	INH, RFD, PZ, EMB	3
4 ATL		
	INH, RFD, EMB, SM	3
	INH, RFD, EMB	9
3 ATL		
	INH, RFD, PZ	5
	INH, RFD, SM	2
Ukupno:		22

Kombinacija antituberkulotika najvećim delom je zavisila od stanja na tržištu lekova, a ne od našeg terapijskog stava.

Terapija šećerne bolesti uglavnom je bila oralnim antidijabetičima, uz higijensko-dijetetski režim (kod 12 bolesnika). Na insulinu, uz dijetalnu ishranu, bilo je šest bolesnika, a četvero samo na dijeti (tabela 14).

Tabela 14

Piimenjena antidijabetična terapija kod dijabetičara lečenih od Tbc 1992. godine

Terapija	Broj bolesnika
Insulin	6
Oralni dijabetici	12
Samo dijeta	4
Ukupno	22

Kod većine obolelih u početku lečenja ŠUK je bio neregulisan te je bilo porebe za povećanjem doze insulina kod insulin zavisnih, ili potrebe da se ranija terapija oralnim antidijabetičima zameni insulinskom. Kako se primenivala antituberkulotska terapija šećerna bolest se stabilizovala.

Na primenjenu terapiju antituberkulotici i antidijabetici 21 bolesnik se poboljšao. Jedan letalan ishod je nastupio 12og dana od prijema kod 71-godišnje bolesnice koja je imala novootkrivenu veoma proširenu, BK pozitivnu tuberkulozu pluća i novootkriveni insulin nezavisni dijabet.

Prosečan broj dana lečenja tuberkuloznih dijabetičara u Institutu je bio 102 dana. Prosečan broj dana lečenja kod svih obolelih od tuberkuloze je 68 dana. Znači da su tuberkulozni dijabetirari za 50% duže bolovali u Institutu od proseka.

Zaključci

1. Od ukupnog broja lečenih od tuberkuloze, 7,5% je imalo dijabetes;

2. Dijabetični muškarci nešto češće oboljevaju od tuberkuloze nego žene;

3. Dijabetes u velikom procentu prethodi tuberkulozi;

4. Svi naši tuberkulozni dijabetičari su stariji od 40 godina;

5. Kod svih dijabetičara u posmatranoj godinji bolest je otkrivena povodom tuberkulotoksičnih simptoma, što ukazuje na težu kliničku sliku;

6. U najvećem procentu plućne promene kod tuberkuloznih dijabetičara su bile veoma proširene sa kavernama i češće na desnoj strani;

7. Specifični pleuritis je imao mali broj dijabetičara (18%);

8. Među dijabetičarima sa aktivnom tuberkulozom pluća ima više BK+ nego među tuberkuloznim nedijabetičarima;

9. U tuberkuloznih dijabetičara mogućnost postizanja konverzije sputuma je približna onim u nedijabetičara, ali se konverzija postiže sporije (vreme negativizacije je duplo duže nego kod tuberkuloznih nedijabetičara);

10. Postignuti rezultati lečenja su bolji u stabilizovanih dijabetičara i onih koji su u ustanovi kompenzovani, nego kod labilnih;

11. Prosečna dužina lečenja tuberkuloznih dijabetičara je veća za 50% od prosečne dužine lečenja svih tuberkuloznih bolesnika;

12. Ishod lečenja je uglavnom povoljan;

13. Saradnja pneumoftiziologa i diabetologa u svim slučajevima plućne tuberkuloze udružene sa dijabetesom treba da bude dobra jer samo u takvoj saradnji lečiće se obe bolesti na najbolji mogući način.

LITERATURA

1. Považan Đ, Radaković Đ, Budišin E, Pavlović-Popović Z. Savremena klinička slika plućne tuberkuloze. Saopštenja 1992; 30:251-253.
2. Grujić M, Hrisafović Z. Diabetes mellitus i plućna tuberkuloza. Med Arhiv 1999; 3: 123-127.
3. Atlas Đ. Diabetes mellitus i tuberkuloza u Institutu za tbc. u Sremskoj Kamenici. Saopštenja 1964.
4. Atlas Đ. Razni aspekti odnosa tuberkuloze i dijabetesa. Saopštenja 1968; 3:62-68.
5. Atlas Đ. Tuberkuloza kod dijabetesa. Saopštenja 1964; 2:32-41.
6. Dandlović V. Plućne bolesti, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb 1982.
7. Grujić M. Tuberkuloza pluća. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb 1974.

Rad je primljen 12. 10. 1994. god.

NOVO IZ JUGOREMEDIJE

Visiren®

Aktivna supstanca: Ofloxacin

Nova generacija oralnih antibiotika širokog spektra

Visiren indikacije:

Infekcije

Dnevno doziranje



respiratorni trakt,
uključujući uho, grlo i nos

2 x 200 mg

koža i meka tkiva

2 x 200 mg

abdomen i bilijarni trakt

2 x 200 mg

bubrezi i genito-urinarni
trakt, gonoreja

2 x 200 mg

cistitis

2 x 100 mg



Jugoremedija

ZRENJANIN

Proizvedeno po postupku
Hoechst AG., - Frankfurt/M.

RADIJACIONI PNEUMONITIS

RADIATION PNEUMONITIS

Jelena Stančić*, Živka Erić

Sažetak

Pojava ili pogoršanje već postojećih respiratornih simptoma nakon radioterapije malignoma pluća pobuđuje sumnju na radijacioni pneumonitis, ali i na druga interkurentna oboljenja pluća (infekcija, plućni edem, plućna tromboembolija itd.). Dobro poznavanje patofiziologije radijacionog oštećenja pluća, kratke vremenske distance u njegovom simptomatskom ispoljavanju i toku olakšava dijagnostički i diferencijalno-dijagnostički pristup ovim bolesnicima.

U radu su opisani histološki stadijumi u razvoju plućnih promena u toku i posle zračenja, rendgenološka i klinička slika radijacionog pneumonitisa, kao i terapija.

Ključne reci: radijacioni pneumonitis, histološke promene, rendgenološka slika, klinička slika.

Summary

Appearance of respiratory symptoms or exacerbation of the already exhibited ones after radiotherapy of the lung malignoma cause suspicion about radiation pneumonitis as well as about other intercurrent lung diseases (infections, pulmonary oedema, pulmonary thromboembolism, etc.). Good knowledge of pathophysiology of radiation lung defect, short time distance from its appearance and its course, contribute to an easier diagnosis and differential-diagnostic approach to these patients.

This paper describes histologic stages in the development of pulmonary changes in the course and after the irradiation, radiologic and clinical symptoms of radiation pneumonitis, as well as its therapy.

Key words: radiation pneumonitis, histologic changes, radiology, clinical symptoms.

* Jelena Stanić, dr. med. lekar Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Radijacioni pneumonitis (RP) je termin kojim se označava postojanje histoloških, funkcionalnih, kliničkih i radioloških promena u plućima nastalih nakon ekspozicije jonizujućem zračenju. Prvi opis RP je zabeležen 1920. godine. Brojni slučajevi nakon tragedije u Hirošimi, obogatili su, nažalost, saznanjima i iskustvom ovaj problem. U naše vreme RP se u većem ili manjem procentu sreće nakon zračne terapije primarnih i sekundarnih malignih tumora pluća, karcinoma dojke i jednjaka, ma-

linijih limfoma, tumora medijastinuma i kičmene moždine ili se razvija nakon ozračenja čitavog tela (akutne leukoze).

U terminu RP nisu obuhvaćene promene u plućima koje nastaju neposredno nekoliko sati nakon ekspozicije zračenju niti radijaciona fibroza koja se, kao komplikacija, razvija kasnije, a zapravo su međusobno uslovljene pojave i nedeljiva celina. Zato se sve češće koristi termin radijacione pneumopatije, ili radijacio-

na pleuropneumopatija kojom se mogu označiti sve razvojne faze plućnog oštećenja.

Radijaciona terapija primenjena samostalno, u kombinaciji sa hemioterapijom ili nakon hirurškog lečenja, u manjem ili većem stepenu neminovno oštećuje zdravo plućno tkivo. Stoga je opravdano interesovanje za sprečavanje razvoja kliničkih manifestnih oblika RP, lečenje, podizanje praga tolerancije prema jonizujućem zračenju i mogućnosti uticaja na stepen fibroze u konačnom ishodu.

Signifikantna doza zračenja i dovoljno dug vremenski period nakon završetka zračne terapije su dva osnovna uslova za ispoljavanje postradijacionog oštećenja pluća. Ovo se naročito odnosi na radijacionu fibrozu kojoj može predhoditi asimptomatski, neprepoznat ili neotkriven period oštećenja. Sem ova dva uslova, u razvoju potradijacionog oštećenja pluća u direktnoj proporciji sa težinom oštećenja su: zapremina ozračenog dela pluća, ukupna doza zračenja, broj frakcija u njenoj aplikaciji, osnovna bolest (vrsta malignoma) i postojanje potencirajućih okolnosti kao što su prethodna ili kasnija primena citostatika, ranija zračna terapija, prethodno plućno oboljenje, konkurentna infekcija i prekid kortikosteroidne terapije.

Zbog brojnosti i različitosti u gradaciji ovih uslova kao i načina postavljanja dijagnoze grupa za radio-terapiju (RTOG), simptomatski svi RP ne mogu svesti pod isti imenitelj, njihova incidenca (klinička, radiološka, funkcionalna, histološka) obično se izražava u odnosu na osnovnu bolest.

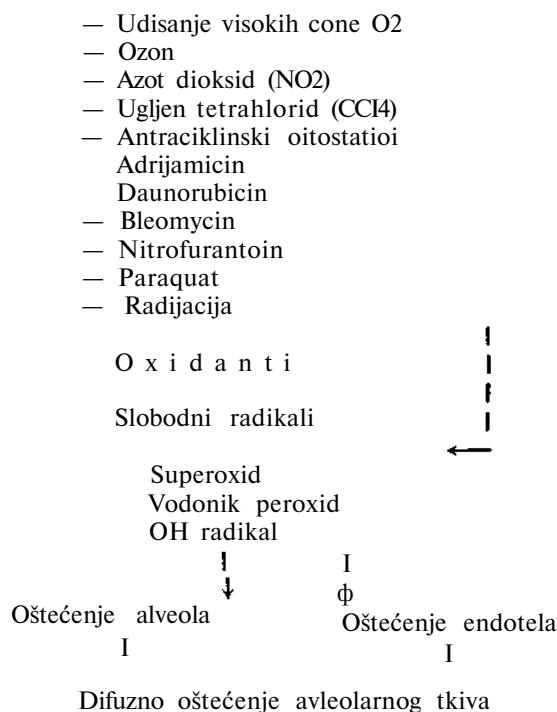
Prema podacima koje navodi Onkološka grupa za radio-terapiju (RTOG) simptomatski pneumonitis nakon zračne terapije karcinoma pluća sreće se u manje od 10% slučajeva (1). Podaci se odnose na poslednjih 12 godina. Učestalost RP posle zračne terapije karcinoma dojke je različita, od nekoliko do 70% klinički manifestnih oblika. Ova visoka incidenca dovodi se u vezu sa ostalim potencirajućim okolnostima (2). Većina autora spominje nisku incidencu radiacionog pneumonitisa nakon zračne terapije karcinoma dojke što je prihvatljivo s obzirom na malu zapreminu ozračenog pluća (vrhovi i paramedijastinalni delovi plućnog parenhima neposredno ispod prednjeg zida grudnog koša) (3). Nasuprot ovom, u bolesnika sa malignim limfomima, rnedijastinalnim tumorima i karcinomom jednjaka koristi se veća ukupna doza zračenja nad širim plućnim poljem što rezultira u 6% klinički, 65% radiografski manifestnih i u 0,25% radiacionih pneumonitisa sa smrtnim ishodom (2). Ne navodeći osnovnu bolest Fajardo i Berthorng nakon iradija-

cije toraksa beleže incidencu kliničkog pneumonitisa u 5–20% od kojih je 8% neposredno izazvalo smrt (4). U palijativnoj terapiji proširenih metastatskih promena u plućima incidenca RP (33% kao i smrtnost (6%) je očekivano visoka.

Radijacija izaziva oštećenja pluća koje je po mnogo čemu slično onom koje se vidi nakon ekspozicije visokim koncentracijama kiseonika (udisanje čistog kiseonika duže od 24 h), NO₂, CCl₄, ozona, nakon trovanja paraquat-om, ili upotrebe antraciklinskih citostatika, bleomicina, ili pak nitrofurantoina (8, 9).

Ova grupa jatrogeno ili toksinima izazvanih oštećenja pokazuje jednoobrazan model u evoluciji histoloških, a prema tome i kliničkih promena (šema 1).

Šema 1



U nastanku inicijalnih promena najvažniju ulogu imaju stvoreni ili oslobođeni superoksid, vodonik peroksid, hidroksilni radikali itd. Ove materije, jednim imenom poznate kao oksidanti ili slobodni kiseonični radikali, predstavljaju visokoaktivna i toksična jedinjenja i grupe koje izazivaju oštećenja u gotovo svim biološkim materijama (belančevine, masti) i sistemima enzima i enzimskih inhibitora. Njihov efekt se očituje difuznim oštećenjem alveola i endotela kapilara, što rezultira pojavom plućnog edema.

Kada je reč o ukupnom radijacionom oštećenju, onda se na ovaj inicijalni, nadovezuje i efekt poznat kao radiološki efekt na živu ćeliju.

Radijaciono oštećenje ili smrt ćelije nastaje zbog cepanja hromozoma i lanca DNA. ćelije u fazi mitoze su najosetljivije na ovo oštećenje. Zračenje u ovom ćelijskom ciklusu neminovno dovodi do njihove smrti. Radioterapija malignih ćelija u intenzivnoj proliferaciji i deobi zasniva se na ovom principu, a radiosenzibilnost tumora je direktno proporcionalna intenzitetu te proliferacije.

Ćelije koje je zračenje »zateklo« u postmitotskoj fazi mogu reparirati jednostruke prekinde u lancu DNA bez evidentnog oštećenja. Dvostruki i višestruki prekid u pokušajima reparacije su praćeni gubitkom genetskih informacija i mutacijom, a ćelijska smrt se odlaže za sledeću ili nekoliko narednih mitotičkih. U sistemima sa brzim obnavljanjem ćelija (turnover) kao što su kožna srž, epitel gastrointestinalnog trakta, efekt ozračenja vidi se već nakon nekoliko dana. U sistemima sa dužim »turnover-om« ćelija kao što su koža, sluzokoža i većina organa među kojima i pluća, oštećenje se manifestuje kasnije.

Za potpuno razumevanje postradijacionog oštećenja pluća mora se imati u vidu i to da preživele ćelije menjaju svoj prirodni turnover, ili se dediferencijacijom vraćaju na niži ćelijski oblik što je prikazano na tabeli 1.

Tabela 1

ćelijske populacije	»Turnover«	Odgovor na radiaciono oštećenje
Pneumociti I		Prelazak u P-II
Pneumociti II	25-35 d*	Rapidna proliferacija popunjavanje oštećenih P-I i P-II
Endotel	8 nedelja*	Redukcija turn-over-a na polovinu
Alveolarni makrofag	3 nedelje	1 nedelja?
Bronhijalni epitel	1-3 ned.	Reduc. »turnover-a«

* u eksperimentalnih životinja

P-I — pneumotici tipa I

P-II — pneumotici tipa II

Pneumociti I (P-I) su fiksne ćelije koje oblažu alveolarne prostore i pojedinačne bivaju »uhvaćene« u mitozu, ostale se reparišu, ispolje smrt u nekoj od narednih mitotičkih, mutiraju ili prelaze u pneumocite II kao niži ćelijski oblik.

Pneumociti II (-II) kao matične ćelije alveolarnog epitela pokazuju rapidnu proliferaciju kojom se popunjavaju oštećeni P-I i P-II.

Endotelne ćelije se polako dele, a kao odgovor na oštećenje mogu ispoljiti skraćeno svog prirodnog »turnover-a« na polovinu vremena.

Alveolarni makrofagi (AM) imaju kratko vreme obnavljanja, a kako nisu fiksne ćelije, nije sigurno da li je to stvarni »turnover« ili vreme ulaska iz cirkulacije.

Ćelije bronhijalnog epitela brže se obnavljaju kao odgovor na zračenje.

Funkcijski najinteresantnije su alveolarne ćelije i ćelije endotela kapilara. Kako ove ćelije imaju »turnover« između 1—2 meseca, i kako pojedine moraju proći kroz jednu ili više deoba, radijaciono oštećenje ćelija ispoljava se od 2og do 4og meseca. U medijastinumu smrt pojedinih ovih ćelija izaziva proliferaciju drugih što rezultira jednim »krešćendo efektom« i pojavom simptomatskog pneumonitisa.

Histološke promene

Ispitivanje histoloških promena u najvećem broju RP odnosi se na poslednji stadijum bolesti. Rani stadijum vidi se jedino u slučaju kada se učini otvorena biopsija pluća. Eksperimentalni radovi i klasični opisi nakon tragedije u Hirošimi govore da se u ranoj fazi (neposrednoj, inicijalnoj, akutnoj) već 24—48 h nakon ekspozicije vidi alveolarno oštećenje sa veoma izraženim promenama na krvnim sudovima. Zbog povećane propustljivosti kapilara dolazi do izlivanja fiksne eksudate u alveolarne prostore, (preteča hijalinskih membrana), edemskog zadebljanja endotela, mikrotromboze i veoma izražene kongestije (5).

U alveolama se vide i pojedinačne deskvamovane ćelije i makrofagi.

Ova faza se označava i kao eksudativna faza, klinički je latentna, a s pojavom ćelijskih oštećenja izazvanih radiobiološkim efektom zračenja polako prelazi u fazu simptomatskog pneumonitisa.

Faza simptomatskog pneumonitisa, koja nastupa od 2—6-tog (9-tog) meseca nakon završene radioterapije, karakteriše infiltracija alveolarnih zidova fibroblastima i mastocitima, a u alveolarnim prostorima nalaze se umnoženi P-I i P-II. Visok stepen ćelijske atipije (bizarna i velika jedra), hiperplazije i metaplazije karakteristične su za RP. Hronična faza, reparativna ili faza fibroze razvija se od 9og meseca nakon ekspozicije. Karakteriše je alveolarna, kapilarna skleroza, fibroza interlobularnih septa, orga-

nizacija intraalveolarnog fibrina i rekanalizacija začepljenih maHh krvnih sudova.

Većina autora se slaže da je diferencijalna dijagnoza između RP i pneumonitisa nastalog toksičnim efektom lekova veoma teška i da se bazira na kliničkim informacijama (3). Nije retka ni pojava da citotoksici dati kasnije mogu biti »okidač« (trigger) za razvoj postradijacionog pneumonitisa, a fenomen je poznat kao »Radium recall«. Kao osobenosti u RP koji ga čine donekle različitim (u histološkom smislu) u odnosu na onaj izazvan toksičnim efektom lekova, hiperoksije i si. su:

1. Veoma izražena vaskularna komponenta u eksudativnoj fazi bolesti koju karakteriše mikrotromboza, kongestija i ponekad alveolarna hemoragija.

2. Naznačena ćelijska atipija, hiperplazija, metaplazija (mutante).

3. U fazi fibroze: dominantna skleroza krvnih sudova.

Poremećaji u plućnoj funkciji

Bronhijalna iritacija i denudacija epitela koja se viđa u neposrednom postiradijacionom periodu može dati astmatiformne napade prolaznog karaktera. Bronhijalna reaktivnost u radijacionom oštećenju pluća nije naročito ispitana oblast.

Kada je reč o ostalim funkcionalnim poremećajima, mora se naglasiti da su ona u direktnoj vezi sa volumenom iradiranog pluća kao i postojanjem potencirajućih okolnosti i prethodnih funkcionalnih poremećaja (tabela 2).

Kod iradijacije malog plućnog volumena (karcinom dojke) regionalni poremećaji u ventilaciji i perfuziji javljaju se od 25-tog dana nakon iradijacije. Od statičkih plućnih volumena, beleži se neznatan pad FVC i RV (2). U slučajevima kada je zračen veći deo pluća, razumljivo je da se beleži i pad VC, TLC, RV, FEV_i i IC sa izraženijim poremećajima u ventilaciji, perfuziji, a prema tome i difuziji.

Svi poremećaji se normalizuju od 6—18-tog meseca nakon iradijacije.

U graničnim slučajevima konvencionalni testovi ne pokazuju odstupanja. Tada se preporučuju senzitivnije metode kao što je radioizotopska detekcija perfuzionih poremećaja (obeženi mikrosferama albumina). Rezultat ovog testa je dijagnostički i prognostički značajan.

Closing volumen je smanjen i pre pojave radiograf skih promena, te mu se u tome pridaje dijagnostički značaj. Posledica je smanjenje plućne komplijanse koja je u inicijalnom periodu nastala zbog obilne pletore u iradiranom području.

Klinička slika

Intenzitet kliničkih pojava nakon iradijacionog oštećenja pluća srazmeran je volumenu iradiranog područja, ukupnoj dozi, broju frakcija, vremenskom intervalu itd. Upotreba frakcionisanih doza ispod 20 Gy ne rezultira simptomatskim pneumonitisom. U uslovima iritacije većeg područja većim dozama i potencirajućih okolnosti, radijacioni pneumonitis postaje klinički, radiološki i funkcionalno manifestan.

Tabela 2

Poremećaji plućne funkcije

Zapremina iradiranog pluća	Poremećaj	Pojava	Normalizacija
Mala	Neznatno smanjenje		
	— Regionalne perfuzije	EVC RV	25—30 dana
	— Regionalne ventilacije		
Veća od 1/3	Znatno smanjenje		
	— Perfuzije	VC	25—30 dana
	— Ventilacije	TLC	
	— Difuzije	RV FEV _i IC	

Odražavaju se u fazi pneumonitisa

Uopšteno uzevši u odnosu na volumen iradiranog područja postiradijaciono oštećenje pluća biva manifestno klinički (simptomatski) tek kod ozračenja većih volumena (tabela 3).

Tabela 3

Odnos između volumena iradiranog pluća i simptomatskog RP	
Mali volumen pluća	Histološke promene Radiografske promene
Volumen do 1/3 jednog pluća	Histološke promene Radiografske promene Promene u ventilaciji i perfuziji
Volumen od 1/3 do 1/2 jednog pluća	Simptomatski pneumonitis
Volumen jednog pluća	Daje veoma izražene simptome ili smrt

Ovo se odnosi na okolnost kada se volumen iradiranog pluća stavlja u funkciju jedinog uslova za pojavu RP. Kako je ranije rečeno u direktnoj proporciji nameću se i druge okolnosti (doza, broj frakcija) kao i potporna žuci faktori (primena citostatika). Ukoliko postoje, onda se simptomatski pneumonitis može razviti i u malom plućnom volumenu.

Fizički znaci i radiografski nalaz na plućima su oskudni. Kod iradijacije većih područja mogu se javiti znaci konsolidacije, maglušaste senke, manji pleuralni izlivi. Promene ovakvog karaktera se viđaju unutar prva 3 meseca. Nekroza ne prati postradijaciono oštećenje pluća, ako se vidi, onda je u području tumora. Postiradijaciona fibroza radiografski se manifestuje trakastim senkama sa trakcijom hilusa ili uvlačenjem pleure, ako su iradirana donja plućna polja viđa se i povlačenje dijafragme. Veća područja postradijacione fibroze mogu izazvati i dislokaciju medijastinuma sa trakcijom traheje. Fibrozne promene u apikalnim delovima pluća mogu podsecati na sekundarnu plućnu fibrozu nakon tuberkuloze. Cistične i bronhiektatične promene se takođe viđaju.

U prvih mesec dana nakon zračenja mogu postojati samo simptomi bronhijalne iritacije. Suv kašalj ili kašalj praćen slabom produkcijom beličastog ili ružičastog ispljuvka razvija se obično 6-te nedelje posle radijacije.

Ukoliko je zračen veći deo pluća, kašalj prati dispneja, tahipneja i groznica.

Pneumonitis kod iradijacije celog pluća ili većih delova oba pluća prati jaka dispneja, cijanoza, tahipneja i povišena temperatura. Simptomi su progredijentnog toka i ako ne ispolje

promptno povoljan odgovor na kortikosteroidnu terapiju završavaju smrću.

Pluća koja su bila izložena radijaciji pokazuju naročitu sklonost ka infekciji. U takvim slučajevima, ako se radi o akutnoj fazi, uz postojeće simptome javlja se mukopurulentna ekspektoracija i povišena temperatura. U sputumu se može identifikovati uzročnik. Ukoliko se infekcija javi u hroničnoj fazi pneumonitisa dijagnoza i diferencijalna dijagnoza se lakše postavlja, obzirom da u hroničnoj fazi već sama pojava temperature ukazuje na infekciju.

Terapija

Simptomatska terapija RP zahvata primenu:

1. Kortikosteroida
2. Antibiotika
3. Antikoagulanasa
4. Ostalih simptomatika
5. Oksigenoterapije uključujući i mehaničku ventilaciju u slučaju razvoja ARDS-a.

Kortikosteroidi se daju u dozi od 60–100 mg (Prednizon — Pronison). Reakcija u vidu promptnog povlačenja svih simptoma (kašlja, dispneje, tahnipeje i smanjenja groznice i Rdg promene) je dobar znak za povoljan ishod. Odložena ili slabija reakcija upućuje na moguć letalan završetak. Iako ima autora koji smatraju da u takvim slučajevima treba prekinuti kortikosteroidnu terapiju. Većina je ipak za njen nastavu (2).

U slučajevima povoljnog odgovora na kortikosteroide preporučuje se kontinuirana primena 4 nedelje uz postepeno smanjivanje doze.

Postoje eksperimentalni dokazi da antioksidansi dati u akutnoj fazi oštećenja povoljno deluju. U tu svrhu korišteni su Ceruloplasmin, vitamin A, vitamin C i alfa tokoferol (8).

LITERATURA

1. Cox J. Radiation therapy in the management of carcinoma of the lung. In: Pulmonary diseases and disorders, Fishman A. (Edt.) McGraw-Hill. New York 1988. Vol. 3. p.p. 2001–2011.
2. Phillips T. Radiation fibrosis. In: Pulmonary diseases and disorders, Fishman A. (Edt.) McGraw-Hill. Vol. 1, p. p. 773–792.
3. Bedrossian C. Iatrogenic and toxic injury. In: Pulmonary pathology, Dail D, Hamner S. (Edts.) Springer-Verlag. New York 1978; p. p. 529–531.
4. Thurlbeck W, Wright J, Saldona M. Diffuse diseases of the lung. In: Principles and practice of surreal pathology, Selverberd S. (Edt.) Churchill Livingstone. New York 1988; Vol 1, p.p. 87–95.
5. Dunnill MS. Pulmonary pathology. Sec. ed. Churchill-Livingstone. New York 1987; p. p. 278–281.

6. Fechner R. The surgical pathology of iatrogenic lesions. In: Principles and practices of surgical pathology. Silverberg S. (Edt.) Churchill-Livingstone, New York 1988; Vol. 1, p.p. 87—98.

7. Janković J, Šobić V, Brzaković P, Ddmirijeyic D. Komplikacije posle radioterapije karcinoma bronha. Radiol Yugosl 1976; Vol. 3: 429—438.

8. Laurent G. Oxidants and antioxidants in the lung. In: Respiratory medicine. Brewis R, Gibson G. and Geddes D. (Edts.) Bailliere Tindall, London 1990; p. p. 91—96.

9. Gibson G. Adverse pulmonary effects of drugs and radiation. In: Respiratory medicine Brewis R, Gibson G. and Geddes D. (Edts.) Bailliere Tindall. London 1990; p.p. 1159—1162.

10. Salvador R, Fiedler-Nagy C, Coffey J. Biochemical basis of drug therapy to prevent pulmonary fibrosis in ARDS. In: Acute respiratory failure. Zapol W, Falke K. (Edts). Marcel Dekker New York 1985; Vol. 24 p.p. 447—506.

Rad je primljen 7. 06. 1994. god.

PATOFIZIOLOGIJA I FARMAKOTERAPIJA BOLA KOD MALIGNIH OBOLJENJA

PATHOPHYSIOLOGY AND PHARMACOTHERAPY OF PAIN IN PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES

Božidar Kozić*, Branislav Perin**

*Sedare dolore divinum opus est.
Ublažavanje bola božansko je delo.*

Sažetak

Bol je poseban neprijatan osećaj koji nastaje zbog mehaničkih, termičkih ili hemijskih povreda tkiva. Bol koji nastaje u toku malignih bolesti pre svega je posledica nadraživanja nociceptora mehaničkim ili hemijskim nadražajima. Za uspešno lečenje bola kod malignih bolesti važno je poznavati patofiziologiju bola koja je ukratko izneta u ovom radu. U radu je dat kraći pregled lekova koji se koriste u suzbijanju bola, a takođe su iznesene preporuke Svetske zdravstvene organizacije o stepenastom lečenju bola kod malignih oboljenja.

Ključne reci: bol, maligna oboljenja, terapija bola, analgezija.

Summary

Pain is a peculiar unpleasant sensation produced by mechanical, thermal or chemical damages of the tissue. Pain that appears in the course of malignant diseases predominantly results from stimulation of nociceptors by mechanical or chemical stimuli. For an efficient treatment of pain in malignant diseases it is important to be familiar with its pathophysiology, which is the subject of this paper. It also gives a review of the drugs to be administered in pain elimination. Recommendations for the gradual pain elimination in malignant diseases, suggested by the World Health Organization, are reported as well.

Key words: pain, malignant diseases, treatment of pain, analgesia.

* Dr Božidar Kozić, lekar specijalista pneumoftizilog, načelnik V odeljenja Instituta za plućne bolesti i TBC, Sremska Kamenica

** Dr med. univ. mr sci med. Branislav Perin, lekar specijalista pneumoftizilog, šef Oseka bronhološkog odeljenja Instituta za plućne bolesti i TBC, Sremska Kamenica, asistent Medicinskog fakulteta Novi Sad

Uvod

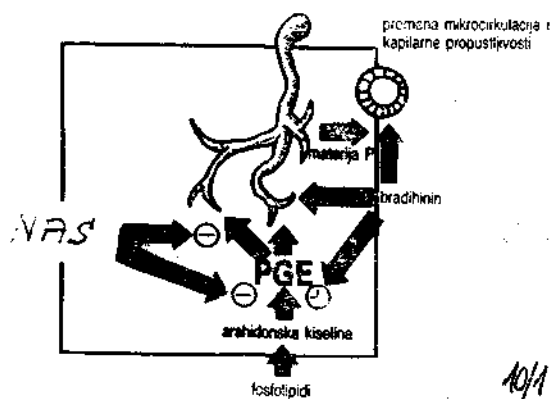
Bol se može definisati kao poseban osećaj koji nastaje zbog mehaničkih, termičkih ili hemijskih povreda tkiva. Najčešći simptom zbog kojeg se pacijent obraća lekaru je bol. Bol signalizira svest o opasnosti koja pretil organizmu, s ciljem da se izazovu odbrambeni refleksi usmereni na to da odstrane draži koje su izazvale bol. Zbog toga je Volter još pre 200 godina napisao da se »bol javlja kao verni stražar u sredini svih naših opasnosti«. Među-

narodno udruženje za izučavanje bola (IASP) deli bol na akutni i kronični. Hronični bol je onaj koji traje duže od tri meseca. Bol se može percipirati kao oštar, dobro lokalizovan, u vidu uboda, probada, opekline, štipanja i svrbeža, i tada pripada grupi jasnih bolova. Grupi nejasnih bolova, koji se teže lokalizuju, pripadaju mukli ili tupi bolovi. Individualne reakcije na bol su ekstremno različite. Na njih mogu da utiču mnogi psihosocijalni i kulturni faktori. Bol je najčešće prvi, a često i jedini simptom bolesti nekog organa. Ne postoji uvek

sklad između intenziteta bola i težine oboljenja. Ozbiljna oštećenja unutrašnjih organa često idu bez bola, a ponekad se i najjači bol javi kod malih oštećenja unutrašnjih organa, koja nisu opasna po život i bolovi su tada glavni uzrok patnje bolesnika. Zbog toga John Milton kaže da je »bol savršenstvo jada najgore od svih zala«.

Nociceptori ili receptori za bol su slobodni nervni završeci tankih, finih, nemijelinskih C nervnih vlakana i tankih mijelinskih A δ vlakana. Nemijelinska C vlakna debljine do 2 μ m provode bolne impulse brzinom 1–2 m/s, a mijelinska A δ vlakna debljine 2–5 μ m, prenose impulse brzinom do 20 m/s (1, 2). Impulsi koje donose A δ vlakna se osećaju kao oštar bol koji se dobro lokalizuje, a impulsi koje donose C vlakna se osećaju kao tup difuzan bol. Gustina nociceptora je različita u pojedinim organima. Koža je vrlo senzibilan organ i na 1 cm² u proseku ima 170 bolnih tačaka, u odnosu na 25 tačaka za dodir, 7 za hladno i 1–2 za toplo. Ni unutrašnji organi nisu svi podjednako bolno osetljivi. Najveća gustina nociceptora nalazi se u prugastim mišićima, spoljnim ovojnicama krvnih sudova, periotu, parijetalnoj pleuri, peritoneumu, perikardu, dok su drugi parenhimatozni organi — pluća, jetra, parenhim bubrega, manje bolno osetljivi.

Nociceptori su nespecifični prema nadražajima, tako da osećaj bola mogu izazvati mehanički, termički, hemijski i drugi nadražaji kada imaju dovoljan intenzitet i dovoljno dugo trajanje. Nadražaji takvih karakteristika dovode do lokalnog oštećenja tkiva oko nociceptora po čemu su oni i dobili ime (noceo, nocere = oštetiti, naškoditi, ozlediti). Oštećenje ćelija u tkivu ima za posledicu oslobađanje algezičnih supstanci, tzv. PPS (pain production substance) (3). U te supstance spadaju supstanca P, bradikinin, serotonin, histamin, hidrogen, prostaglandini, leukotrijeni i nagomilani produkti metabolizma zbog poremećene cirkulacije, kao što je mlečna kiselina. Razni joni isto tako mogu delovati kao algezične supstance (slika 1). Ove supstance remete lokalnu cirkulaciju, povećavaju permeabilnost krvnih sudova, te dovode do eksudacije u endoneuralni prostor. Iz oštećenih ćelija se oslobađa kalijum, nagomilavaju se kiseli produkti sa sledećim padom pH, što sve povećava osetljivost nociceptora. Pomenute supstance izazivaju depolarizaciju nociceptora i time počinje provođenje impulsa do viših moždanih centara (4). Oslobođeni prostaglandini, naročito prostagandin E₂, u oštećenom i inflamiranom tkivu deluju indirektno na nociceptore na taj način što snižavaju prag osetljivosti, te tako pojačavaju dejstvo drugih



Slika 1

supstanci na nociceptore. Leukotrijeni deluju sličnim mehanizmom kao i prostaglandini jer i oni vode poreklo od arahidonske kiseline oštećene membrane nervne ćelije (5). Supstanca P pored lokalnog dejstva na nociceptore omogućava ulaz bolnih impulsa u centralni nervni sistem (6). Nociceptori se ne ponašaju po zakonu »sve ili ništa« kao poprečno-prugasta muskulatura, što znači da nadražaj slabijeg intenziteta pri kratkom dejstvu ne dovodi do razdraživanja nociceptora, ali zato slabije draži pri dužem dejstvu mogu izazvati razdraženje nociceptora.

Provodni putevi bolnih impulsa od nociceptora do kore velikog mozga, koja je odgovorna za saznanje bola, vode preko tri neurona: perifernog, centralnog i kortikalnog. Nervna ćelija perifernog neurona je smeštena u spinalnom ganglionu zadnjih korenova kičmene moždine. Dendritski produžeci ovih ćelija polaze iz nociceptora kože i unutrašnjih organa a aksonska vlakna se završavaju u zadnjem rogu sive mase kičmene moždine i to najviše u trećoj i četvrtoj lamini (ranije nucleus dorsalis), prolazeći prethodno kroz drugu laminu (substantia gelatinosa dorsalis Rolandi), gde stupaju u sinaptički kontakt sa gelatinoznim ćelijama koje regulišu ulaz senzornih informacija. Centralni neuron je smešten u petoj, šestoj i sedmoj lamini kičmene moždine. Nemijelinski aksoni ovih ćelija prelaze na suprotnu stranu i obrazuju tractus spinothalamicus lateralis Edingeri i završavaju se u ventroposterolateralnom jedru talamusa. U moždanom stablu se ovom putu pridružuju i aksoni centralnog neurona bolnog senzibiliteta glave iz n. spinalis-a, n. trigeminus-a. Pored tractus spinothalamicus lateralis-a bolni impulsi se prenose i preko tractus spino-tectalis-a i tractus spinoreticulothalamicus-a. Treći, ili kortikalni neuron svih senzitivnih puteva koji su se završili u talamusu, pruža se

10/2

Slika 2

1. ako se stimulišu A α i C vlakna, bolni impulsi dolaze u zadnje robove kičmene moždine dovodeći do ekscitacije **substancia gelatinosa-e**, te zbog naglog lučenja inhibitorynog medijatora (enkefalin) na akso-aksonskim sinapsama nema normalnog regenerisanja medijatora i izostaje



Sl. 13. Teorija vrata (Kolnack i Wall, 1965).

T - transmiter dalije u zemini V ("vratat")
+ : ekeotaoijaz - : inhiVidija.

Smanjenje priliva bolnih impulsa možemo postići analgeticima i blokadom perifernih nerava a povećanje priliva bezbolnih impulsa

draženjem mehanoreceptora, presoreceptora (mehaničke vibracije, masaža, termalne kupke, toplim i hladnim oblozima) a takođe i transkutanim električnom nervnom stimulacijom (TENS).

Električni impulsi stimulišu debela A α i γ vlakna, što se događa kod elektroakupunkture i laserske stimulacije (7). Pri akupunkturi se najverovatnije oslobađaju endogeni opijati, enkefalini i endorfini, o kojima će kasnije biti reči.

Modulacija bolnih impulsa na drugom nivou transmisije događa se u moždanom stablu i talamusu, gde se završava centralni neuron sprovodnih puteva. Talamus, po Hed-u označava poseban senzitivni centar koji o površinskom bolu daje samo grube, difuzne osećaje bola. Talamus nije samo pasivni relej za prenos bolnih impulsa do viših centara jer se i u njemu moduliraju bolne informacije. Mnogi impulsi pri normalnim fiziološkim uslovima ovde se i završavaju, izazivajući određene refleksne reakcije koje se permanentno ponavljaju, a kojih nismo ni svesni. Oslobođeni neurotransmiteri iz talamusa imaju ulogu okidača koji aktiviraju vegetativni nervni sistem kao I žlezde sa unutrašnjim lučenjem. Zbog toga dolazi do širenja ženica, vazokonstrikcije krvnih sudova, što izaziva bledilo kože, podizanje krvnog pritiska, povećano lučenje hormona nadbubrežne žlezde u bolu. Usled promenjenog stanja razdražljivosti i talamusa, mnogi impulsi, koji ne dolaze normalno do svesti, probijaju se do kore velikog mozga, »vrata su i tu otvorena«. Oštećenja talamusa dovode do tzv. hiperestezije, odnosno pojačane osetljivosti na bol ne nadražuje. U takvim situacijama nadražaji mogu da izazovu teške, nepodnošljive bolove, sve do čulnih halucinacija. Aktivacijom kore velikog mozga, sugestijom, mogu se prigušiti bolni osećaji, što se koristi kod bezbolnog porođaja.

Opioidni receptori

Pre dvadesetak godina došlo se do jednog od velikih naučnih saznanja kada se ubrizgavanjem malih količina morfina u okolinu treće moždane komore ili u sivu supstancu oko **aque-ductus cerebri Silvii** — mezencefalon, izazvao vrlo visok stepen analgezije. Kasnije se dokazalo da na membranama neurona u tim nervnim područjima postoje specifični receptori za morfin ili za supstance slične morfinu, te su jednim imenom nazvani opioidni receptori. Opioidni receptori se mogu naći u zadnjim rogovima kičmene moždine (**supstancija gelatinosa Rolandi**), u diencefalonu, talamusu, **globus pa-**

lidus-u, striatumu, limbičnom sistemu, kao i u kori velikog mozga. Odmah se pretpostavilo da u ovim regijama CNS-a postoje prirodne supstance koje su slične morfinu i izazivaju analgeziju. Konačno, pre nekoliko godina, otkriven su dve supstance koje imaju farmakološke osobine kao i morfin i proizvode se uvek kada se organizam nalazi u bolnom stresu. To su endorfini i enkefalini, ili endogeni morfini. Njihova hemijska struktura je slična morfinu, te i njihova sposobnost da se vežu uz opioidne receptore objašnjava njihov analgetički efekt.

Postoje 4 grupe opioidnih receptora u CNS-u, i to: μ , κ , δ i σ . Endorfini i enkefalini koji se oslobađaju oko opioidnih receptora deluju kao neuromodulatori u CNS-u i utiču na oslobađanje neurotransmitera, kao npr. supstance P, u talamusu, produženoj moždini i zadnjim korenovima kičmene moždine. Efekt ekscitacije opioidnih receptora je trojak. Prvo, ekscitacijom μ receptora izaziva se spinalna i supraspinalna analgezija, respiratorna depresija, euforija i fizička zavisnost. Drugu, ekscitacijom κ receptora izaziva se spinalna analgezija, mioza i sedacija. Treće, ekscitacija σ receptora izaziva disforiju a ponekad i halucinacije. Uloga δ receptora nije objašnjena i oni ne učestvuju u analgeziji (8, 9).

Lečenje hroničnog bola kod malignih oboljenja zahteva multidisciplinarni pristup, zbog čega se u poslednje vreme u većim medicinskim centrima osnivaju posebne jedinice za lečenje bola. Naš cilj je nepodnošljivi bol učiniti podnošljivim a kompletno otklanjanje bola može biti samo lekarov cilj, ali konačno ispunjenje tog cilja ne može očekivati ni lekar ni bolesnik (10).

Karcinomski bol je vodeći simptom kod 40% bolesnika koji imaju lokalizovan tumor unutrašnjih organa, a kod 60—70% kod onih koji imaju metastatske promene. Ublažavanje ili otklanjanje bola može se postići dobro izabranim medikamentima, blokadama nerava, zračnom terapijom, hirurškim intervencijama, brojnim fizikalnim merama, kao i TENS-om.

Farmakološke supstance za uklanjanje bola dele se u tri grupe:

- nesteroidne analgetičke supstance (NAS),
- opiodi, i
- adjuvantni lekovi, kao kortikosteroidi, neuroleptici, antidepresivi i spazmolitici.

NAS se dele u 11 grupa:

I. Derivati salicilne Wseline (MD 8—12 g/dan)

1. tbl ACISAL á 500 mg »Galenika«
2. tbl ACETISAL PH8 á 500 mg »Galenika«
3. tbl MIDOL á 300 mg »Panfarma«

II. Derivat paraaminofenola — paracetamol (MD 10 g/dan)

1. tbl FEBRICET á 500 mg »Panfarma«
2. tbl PARACET á 500 mg »Zdravlje«
3. tbl PARACETAMOL á 500 mg »Jugoremedija«

III. Derivati pirazolona

A. phenilbutazon (MD 800 mg/dan)

1. tbl FENILBUTAZON á 150 mg »Galenika«
amp FENILBUZATON á 600 mg

B. aminofenazon (MD 1,5 g/dan)

1. tbl AMINOPYRIN á 100 mg, 300 mg »Hemofarm«

C. azapropazon (MD 1,5 g/dan)

1. tbl XANI á 300 mg »Farmakos«

D. metamizol (noraminofenazon) (MD 5 g/dan)

1. tbl ANALGIN á 500 mg »Alkaloid«
2. amp NOVALGETOL á 5 ml »Galenika«

IV. Derivati propionske i sirćetne kiseline

A. ibuprofen (MD 2,4 g/dan)

1. tbl BRUFEN á 200, 400 i 600 mg »Galenika«

2. tbl NUROFEN á 200 mg »Galenika«

B. ketoprofen (MD 300 mg/dan)

1. caps NIFLAM á 50 i 100 mg »Alkaloid«
amp NIFLAM á 100 mg

2. caps KETONAL á 50 mg »Lek«
amp KETONAL á 50 i 100 mg

C. flurbiprofen (MD 300 mg/dan)

1. tbl FLUGALIN á 50 i 100 mg »Galenika«

D. naproksen (MD 1–2x500 mg/dan max. 14 dana)

1. tbl NAPROSYN á 500 mg »Krka«
amp NAPROSYN á 500 mg

V. Diklofenak (derivat aminofenil-sirćetne kiseline) (MD 150 mg/dan)

1. tbl DIKLOFENAK á 50 mg »Hemofarm«
amp DIKLOFENAK á 75 mg

2. amp DIKLOFENAK NATRIJUM á 3 ml (75 mg) »Galenika«

3. tbl VOLTAREN á 25 i 50 mg »Pliva«
amp VOLTAREN á 75 mg

4. tbl NAKLOFEN á 50 mg »Krka«
amp NAKLOFEN á 75 mg

VI. Mefenaminska kiselina (MD 1,5 g/dan)

1. caps PONSTEN á 250 mg »Zdravlje«

VII. Derivati indol-sirćetne kiseline

A. indometacin (MD 200 mg/dan)

1. caps INDOCIN á 25 i 100 mg »Lek«

B. sulindak (MD 400 mg/dan)

1. tbl LESKOSUL á 200 mg »Zdravlje«
2. tbl KLINORIL á 200 mg »Lek«

VIII. Tiaprofenska kiselina (MD 600 mg/dan)

1. tbl TURGANIL á 300 mg »Jugoremedija«

IX. Derivat tiaprofenske kiseline (MD 400 mg/dan)

1. tbl TARLIN á 200 mg »Srbolek«

X. Oksimi

A. piroksikam (MD 40 mg/dan)

1. caps ERAZON á 10 i 20 mg »Krka«

2. caps REMOXIKAM á 10 i 20 mg »Alkaloid«

3. tbl ROXIKAM á 10 i 20 mg »Zdravlje«

B. teniksikam (MD 40 mg/dan)

1. caps TENIKAM á 10 i 20 mg »Srbolek«

XI. Derivati fenilcinhonske kiseline

A. hlorohin (MD 500 mg/dan)

1. tbl CHLOROCHIN á 250 mg »Galenika«
amp CHLOROCHIN á 100 i 200 mg

NAS — Tačan mehanizam analgetičkog i antiinflatarnog delovanja NAS nije u potpunosti razjašnjen. Zna se da oni deluju kao snažni periferni i slabi centralni analgetici. Oni anta gonizuju dejstvo bradkinina, supstance P kao i nekih proteolitičkih fermenta koji se nalaze u povređenom tkivu, a smatraju se uzročnikom bola. Pored toga, oni inhibiraju sintezu prostaglandina, naročito prostaglandina E₂, koji senzibilizuje nociceptore i na taj način smanjuje njihov prag osetljivosti na dejstvo PPS supstanci. Iz toga vidimo da je njihovo dejstvo periferno, na samom mestu nastanka bola, zbog čega se i nazivaju periferni analgetici (slika 1). Smanjenjem sinteze prostaglandina u moždanom stablu i talamusu kao centru bola, objašnjava se njihov centralni analgetički i antipiretički efekt.

Salicilati su bili i ostali šampion svih kategorija NAS u lečenju bola otkada su otkriveni pre više od 90 godina. Danas se u svetu proizvode 34 tone tabletiranih salicilata, odnosno 3,5 milijarde tableta godišnje. Oni su ostali prototip delovanja svih NAS u terapijskom opsegu do 8 grama. Posle uzimanja većih doza od 10 grama pojavljuju se znaci salicilizma: zujanje u ušima, vrtoglavica, metabolna acidoza, muka, povraćanje, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, produženo vreme krvarenja i oštećenje bubrežne funkcije.

Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta nastaje verovatno zbog lokalnog dejstva salicilata na sluzokožu želuca, a po drugom objašnjenju zbog inhibicije stvaranja prostaglandina koji štiti sluzokožu creva i želuca. Upotreba salicilata u febrilnim stanjima kod dece do 14 godina je zabranjena u nekim zemljama zbog

pojave Rejovog sindroma koji se karakteriše letargijom i stuporom, do kome. Zbog pojave alergijskih manifestacija u 0,1% zdrave populacije i 2–5% astmatičara, njihova upotreba je limitirana, te se svakodnevno pronalaze nove NAS koje ne bi imale sporedno dejstvo salicilata.

Salicilati stupaju u interakciju sa drugim NAS, te ih nikada ne treba primenjivati zajedno. Sintezom acetisala PH8, koji se oslobađa samo u alkalnoj sredini duodenuma, neželjena dejstva na gastrointestinalni trakt su manja. Upotreba drugih NAS, kao npr. derivata pirazolona i paracetamola, takođe je limitirana zbog pojave hemolitičke anemije, renalne papilarne nekroze, intersticijalnog nefrita i agranulocitoze.

Paracetamol u dozi do 10 g na dan, deluje isto tako analgetički i antipiretički kao i salicilati, ali nema antiinflamatorno dejstvo. Indikovano je kod bolesnika koji imaju ulkusnu bolest i ne mogu uzimati salicilate. Sa njihovom upotrebom treba biti vrlo oprezan zbog neželjenih efekata koji su gore spomenuti.

Sva tri derivata pirazolona (fenilbutazon, metamizol, aminofenazon) imaju analgetički efekat nešto veći od salicilata. Aminofenazon u terapijskoj dozi od 1,5 g na dan (aminopirin 100–200 mg) deluje kao analgetik kod slabijih bolova. Metamizol u dozi od 5 g na dan je često upotrebljavani analgetik (analgin, novalgetol). Sva tri navedena derivata pirazolona daju podjednako neželjene efekte kao i salicilati, uz pojavu agranulocitoze koja može biti fatalna. Obzirom na ovako moguće ozbiljne komplikacije, nema razloga za njihovu primenu i ne smeju se nikad upotrebiti zajedno sa drugim NAS zbog interakcije.

Svi derivati propionske kiseline, kao što je ibuprofen (brufen) u dozi do 2,5 g na dan, ketoprofen (niflam, ketonal) u dozi do 300 mg na dan, flurbiprofen (flugalin) do 300 mg na dan, naproksen (naprosin) do 500 mg na dan, deluju isto kao i salicilati, ali sa manje izraženim neželjenim dejstvima na gastrointestinalni trakt.

Derivati indolsirćetne kiseline, kao indometacin (indocid) u dozi do 200 mg na dan, sulindak (leskosul) do 400 mg na dan, postižu analgetički efekat isto kao i salicilati. Zbog izražene toksičnosti na gastrointestinalni trakt, leukopenije i agranulocitoze, poremećaja vida, ove lekove ne bi trebalo primenjivati u suzbijanju bola kod karcinoma, već samo za bolesti koštanozglobnog sistema.

Diklofenak (voltaren, naklofen) u dozi do 150 mg na dan ima isti analgetički efekat kao i salicilati.

Piroksikam (roksikam, erazon) u dozi do 40 mg na dan ima jedinu prednost nad salicilatima što je vreme eliminacije duže, te se može upotrebljavati 1–2 puta na dan.

Opijati i opiodi
kao centralni analgetici

Lekovi iz ove grupe vrše analgetički efekat preko opiodnih receptora CNS-a, smanjujući oslobađanje neurotransmitera, kao npr. supstancije P, ili stabilizacijom ćelijske membrane receptora, smanjujući tako njenu propustljivost za jone kalcijuma.

Dele se na prirodne alkalioide opijuma i sintetske opiodne analgetike.

Prirodni su:

I. MORFIN 10–100 mg/dan

1. amp Morphina Hydrochloric! á 10 i 20 mg »Galenika«
2. tbl Morphin Hydrochlorid é 30 i 60 mg »Galenika«

II. CODEIN do 300 mg/dan

1. tbl Codeini Phosphas á 30 mg »Alkaloid«

Sintetski su:

I. METADON do 45 mg/dan

1. amp Heptanon á 10 mg »Pliva«
2. sol Heptanon 1 ml = 10 mg = 40 kapi »Pliva«
3. tbl Heptanon á 5 mg »Pliva«
4. sol Metadon 1 ml = 10 mg = 40 kapi »Hemofarm«

II. PENTAZOCIN do 600 mg/dan

1. tbl Fortral á 50 mg »Krka«
2. amp Fortral á 30 mg »Krka«

III. PETIDIN — MEPERADIN do 300 mg/dan

1. amp Dolantin á 100 mg »Hoechst«

IV. TILIDIN do 400 mg/dan

1. caps Valeron é 50 mg »Hemofarm«
2. amp Valeron á 50 i 100 mg »Hemofarm«
3. sol Valeron 1 ml = 100 mg = 40 kapi »Hemofarm«

V. TRAMADOL do 400 mg/dan

1. caps Trodon á 50 mg »Zorka«
2. sol Trodon 1 ml = 100 mg = 40 kapi
3. amp Trodon á 50 i 100 mg »Zorka«
4. caps Sintradon á 50 mg »Zdravlje«
5. sol Sintradon 1 ml = 100 mg = 40 kapi »Zdravlje«
6. amp Sintradon á 50 i 100 mg »Zdravlje«

VI. BUTORFANOL do 16 mg/dan
1. amp Moradol à 2 mg »Galenika«

Dejstvo pojedinih opijatnih lekova na pojedine opioidne receptore je prikazano na tabeli 1.

Tabela 1.

Dejstvo pojedinih opijatnih lekova na opioidne receptore CNS-a

Lek	Mi receptor	Kapa receptor	Sigma receptor
Morfin	agonist	agonist	Bez dejstva
Butorfanol	Bez dejstva	agonist	agonist
Pentazocin	antagonist	agonist	agonist

Ovi lekovi se mogu podeliti po jačini njihovog analgetičkog delovanja u tri grupe:

1. sa jakim analgetičkim dejstvom — morfin, metadon (Heptanon),

2. sa srednje jakim analgetičkim dejstvom — tramadol (Trodon), pentazocin (Fortral), butorfanol (Moradol) i meperidin — petidin (Dolantin), i

3. sa slabim analgetičkim dejstvom — codein.

Opioidi deluju analgetički na više nivoa sprovednog puta bola. U kičmenoj moždini, agonizovanjem presinaptičkih i postsinaptičkih opioidnih receptora, omogućavaju najraniju modifikaciju ili inhibiciju prenošenja bolnih impulsa. U produženoj moždini, retikularnoj formaciji i talamusu takođe dolazi do sinaptičke blokade prenošenja bolnih impulsa. Takođe izazivaju moduluaciju bolnih impulsa na putu od talamusa do kore velikog mozga. Poznavajući nepovoljne efekti opioida, smatra se da ti lekovi nisu univerzalni za lečenje bola svih vrsta. Problem se sastoji u tome što oni izazivaju depresiju respiratornog centra, sedaciju, euforiju, a u većim dozama disforiju, miozu opstipaciju, muku, povraćanje kao i stvaranje zavisnosti.

Morfin je referentni lek za ovu grupu lekova. U terapijskoj dozi od 100 mg na dan ima snažno analgetičko dejstvo, a da pri tome ne pokazuje opštu depresiju CNS-a, niti menja percepciju drugih čulnih utisaka. Mehanizam njegovog dejstva se sastoji u tome što on povećava prag za percepciju bola, menja emocionalni tip reakcije na bol, tj. deprimira psihičko doživljavanje bola. Pored toga, deluje i lako sedativno. Bol i morfin su u međusobnoj zavisnosti, naime što je veći bol, potrebna je i veća doza morfina da bi se on suprimirao. Ukoliko postoji bol, morfin dovodi do euforič-

nog raspoloženja, dok ista doza morfina primenjena na osobi koja nema bol dovodi do suprotnog efekta — disforije. Veće doze morfina izazivaju depresiju centra za disanje sa Cheine-Stokes-ovim disanjem, a nadraživanjem jedara vagusa u produženoj moždini, muku i povraćanje. Inhibicijom crevne peristaltike izaziva opstipaciju, a zbog pojačanog tonusa Oddijevog sfinktera i sfinktera mokraćne bešike uslovljava retenciju žuči i urina. Pojave tolerancije i zavisnosti su vrlo izražene pri upotrebi morfina. Viši stepen tolerancije se javlja već posle dve nedelje njegove upotrebe, što dovodi do potrebe za većom dozom koja ostvaruje isti analgetički efekt. Tolerancija se pojavljuje kao posledica smanjenog lučenja endorfina i enkefalina kao prirodnih unutrašnjih opi jata i može biti toliko izražena da se može aplikovati i doza od 5000 mg/dan da bi se postigla analgezija, što je, međutim nedozvoljeno zbog toksičnosti. Tolerancija na morfin je uvek ukrštena na druge opioidne lekove, ali je, na svu sreću, reverzibilna. Aplikacija više od 100 mg odjednom izaziva akutno trovanje morfinom koje se karakteriše komom, depresijom disajnog centra, jakim miozom. U tom slučaju treba primeniti Nalokson u dozi 0,4–0,8 mg jer je on antagonist svih opioidnih receptora.

Kodein takođe spada u grupu prirodnih opijata i ima dvanaestinu analgetičke snage morfina, a doza od 30 mg kodeina je ekvivalentna dozi od 600 mg salicilata. Meperidin — petidin ima jednu osminu analgetskog efekta morfina, odnosno 100 mg je ekvivalentno 15 mg morfina. Za razliku od svih ostalih, on je jedini opioidni analgetik koji izaziva midrijazu. Metadon ima slično dejstvo kao i morfin. Pentazocin u dozi od 50 mg dat parenteralno izaziva efekt kao 10 mg morfina.

Preporuke SZO za lečenje bola kod malignih oboljenja

Svetska zdravstvena organizacija je 1986. godine izdala preporuke za suzbijanje bola kod malignih oboljenja. Po ovim preporukama, bol se suzbija stepenasto.

Na prvoj stepenici, kada bol nije jako izražen, analgezija se provodi nesteroidnim analgetičkim susptancama, tj. analgeticima perifernog dejstva, a nikako opioidima. Standardni lek su preparati acetilsalicilne kiseline. Da bi se postigao analgetički efekt potrebno je da koncentracija salicilata u serumu dostigne 20 mg/del. Osim salicilata, mogu se upotrebiti i drugi NAS. Pored NAS, za suzbijanje bola slabijeg intenziteta mogu se upotrebiti i adjuvantni le-

kovi, kao što su kortikosteroidi, spazmolitici, neuroleptici i antidepresivi.

Na drugoj stepenici analgezije, za suzbijanje bolova srednjeg intenziteta, dolaze u obzir opiodi koji su slabo potentni, kao npr. kodein do 300 mg/dan. On je pogodan kao dobar antitusik za bronhijalne karcinome koji se nalaze u tusigenim zonama. Njegov analgetički efekt se povećava u kombinaciji sa NAS. Pored kodeina, mogu se primeniti i opiodi sa srednje jakim analgetičkim dejstvom, kao što su pentozacin, tramadon i tilidin. Analgetički efekt pomenutih opioda se povećava dodavanjem NAS. I na ovoj stepenici se mogu dodati adjuvantni lekovi.

Za lečenje najjačih bolova, na trećoj stepenici analgezije, upotrebljavaju se visoko potentni opiodi, kao morfin i metadon. I na trećoj stepenici analgezije mogu se dodati NAS i adjuvantni lekovi.

Lečenje treba uvek početi tabletiranim, kapsuliranim ili lekovima u soluciji zbog njihovog jednostavnijeg davanja i ravnomernije koncentracije u serumu, a ampulirane lekove treba aplikovati samo kod akutnih bolova. Svi analgetici se moraju davati u tačno određenim vremenskim razmacima, od 8, 6 ili 4 sata, u skladu sa farmakokinetikom leka u krvi, a nikako prema potrebi, odnosno kada se bol već pojavio. Vremenske razmake za aplikaciju leka treba odrediti kod svakog bolesnika individualno. Kod nekih bolesnika se postiže analgezija sa uzimanjem leka na 8 sati, kod nekih na svakih 6 sati, a kod nekih i na svaka 4 sata. Pri dužim razmacima aplikacije leka u odnosu na optimalan razmak aplikacije, dolazi do pada koncentracije leka u serumu ispod nivoa koji obezbeđuje analgetički efekt, te do pojave bola dok ne dođe do porasta koncentracije leka u serumu na terapijski nivo, prouzrokovane sledećim uzimanjem leka, što se vidi na slici 4. To znači da se lek mora davati u razmacima koji obezbeđuju stalan nivo koncentracije leka u serumu u analgetičkog opsegu. Svako nekontrolisano uzimanje analgetika »prema potrebi« podstiče stvaranje tolerancije na lek i stvaranje zavisnosti na lek. Odnos između doze upotrebljenog leka i njenog analgetičkog dejstva pokazuje da se povećanjem doze iznad terapijskog nivoa ne postiže toliko bolja analge-

zija, koliko se povećava ispoljavanje neželjenih dejstava analgetika. Ukoliko se primenom jednog od lekova iz grupe NAS ne postigne analgetički efekt pri njegovom optimalnom doziranju za 4 dana, ne treba povećavati dozu jer je ponekad dovoljno samo zamenuti analgetik drugim analgetikom iz grupe NAS, npr. sa Mcilate zameniti pirazonima, da bi se dobio nalgetički efekt.

Pri prelasku sa NAS na opijate mora se voditi računa o indikacijama, nastupajućoj toleranciji, fizičkoj zavisnosti, optimalnoj terapijskoj dozi, kao i o načinu aplikovanja leka. Takođe treba imati na umu da nije indikovana istovremena aplikacija dva ili više leka iz grupe opijata zbog njihove sterospecifičnosti, odnosno kompeticije na opioidnim receptorima, što znači da se neće postići veći analgetički efekt. U terminalnoj fazi lečenja opijatima, kada su vremenski intervali postali kratki i kreću se izpod 4 sata, a tolerancija je izražena, preporučuje se primena opijata aplikovanjem direktno u subarahnoidalni prostor putem plastičnog silikonskog katetera u sterilnim uslovima, koji se povezuje sa aparatom koji omogućuje kontinuiranu instalaciju leka.

LITERATURA

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: A new theory. *Science* 1965; 150:971-979.
2. Bajić M. Fiziologija nervnog sistema. Med. fakultet Novi Sad 1986; 241-258.
3. Nikolić B. Osnovi fiziologije čoveka. Medicinska knjiga, Beograd.
4. Rakić Lj. Fiziologija bola. U: Okrugli sto o bolu. 111 reumatološki dani. Zadar, 1982.
5. Chan WY. Prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dysmenorrhea. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23:131.
6. Liesi P, Gronbald M, Korkala O, Karaharju E, Rusanen M. Substance P: A neuropeptide involved in low back pain. *Lancet* 1983; 11:1328-1329.
7. Orhel N. Fiziološki osnovi lečenja akupunkturom. *Liječ vjes* 1978; 100:601-604.
8. Varagić V, Milosević M. Farmakologija, Medicinska knjiga, Beograd 1986; 135-147.
9. Guyton A. Medicinska fiziologija, Medicinska knjiga, Beograd 1986; 823-843.
10. Hannington-Kiff JG. Pain. In: Kallas J. (Ed.). Update postgraduate centre series. London, Update Publications Ltd. 1981; 30-32.

Rad je primljen: 13. 01. 1994. god.

AUTONOMNI NERVNI SISTEM I NEUROTRANSMITERI U BRONHIJALNOJ ASTMI

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND TRANSMITTERS IN BRONCHIAL ASTHMA

Ružica Beljanski-Čonkić*, Vesna Kuruc

Sažetak

Kod zdravih osoba usaglašen je rad adrenergičnog (A), holinergičnog (H) i neadrenergičnog i neholinergičnog nervnog sistema (NANC). Disbalans komponenata autonomnog nervnog sistema dovodi do kašlja, otežanog disanja i ekspektoracije. Simptomatologija zavisi od prevage ekscitatora ili inhibitora ovih sistema.

Adrenergični (A) medijatori neurotransmiteri — norepinefrin, epinefrin — adrenalin — se vezuju za Alfa i Beta receptore i izazivaju bronhodilataciju, vazokonstrikciju i tahikardiju.

Holinergični (H) medijator acetilholin izaziva bronhokonstrikciju, hipersekreciju i vazodilataciju.

Medijatori neurotransmiteri NANC-a uzrokuju ako su ekscitatori — supstanca P, SP, Neurokinin A (NA) — bronhospazam, edem sluznice bronha i edem krvnih sudova uz povećanu propustljivost krvnih sudova, ili, ako su inhibitori — vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i peptid histamin izoleucin (PHI) — bronhodilataciju.

Ključne reci: neurotransmiteri, neholinergični i neadrenergični nervni sistem, autonomni nervni sistem, astma.

Summary

In healthy subjects the activity of adrenergic (A) and cholinergic (C) nervous system is coordinated with the nonadrenergic and noncholinergic (NANC) nervous system function. A disbalance among the components of the autonomic nervous system causes cough, breathlessness and expectoration. Symptomatology depends on the prevalence of either the excitants or the inhibitors of these systems.

Adrenergic (A) mediator neurotransmitters (norepinephrine, epinephrine — adrenaline) bind to Alpha and Beta receptors and induce bronchodilatation, vasoconstriction and tachycardia.

Cholinergic (C) mediators (acetylcholine) induce bronchoconstriction, hypersecretion and vasodilatation.

NANC mediator neurotransmitters elicit various disorders depending on whether they are excitants or inhibitors. Excitants — substance P, SP, neurokinin A (NA) — induce bronchial spasm, edema of the bronchial mucosa, dilatation of blood vessels and increased permeability. Inhibitors — vasoactive intestinal peptide (VIP), histidine isoleucine peptide (HIP) — cause bronchodilatation.

Key words: neurotransmitters, noncholinergic and nonadrenergic nervous system, autonomic nervous system, asthma.

* Prof, dr med. sci Ružica Beljanski-Čonkić, Institut za plućne bolesti i Tbc. Sremska Kamenica
Univerzitet u Novom Sadu

Uvod

Autonomni nervni sistem reguliše rad glatke muskulature bronha, sekreciju mukusa u submukoznim žlezdama, transport tečnosti

kroz sluznicu, permeabilitet li protok krvi, bronhijalnu i pulmonalnu cirkulaciju. Autonomna kontrola respiratornog trakta je kompleksna i jasno je razjašnjena (1).

Inervacija respiratornog trakta ide preko simpatičnih i parasimpatičnih pre- i postganglijskih neurona u odnosu 1:32, kao i NANC-a, neadrenergičnih i neholinergičnih aferantnih nervnih završetaka. Simpatična inervacija potiče iz 6 torakalnih gornjih postanglijskih nervnih sinapsi, iz IV simpatičnog torakalnog gangliona, anteriornog i posteriornog hilarnog plexusa, kao i penibronhijalnog i periarterijalnog plexusa. Parasimpatična inervacija potiče od ogranaka n. vagusa.

Histološkom analizom disajnih puteva ustanovljene su nervne fibrile, neuroblasti, neuroendokrine ćelije i specifična enolaza još u osmoj nedelji gestacijske starosti. Pojava holinergičnih nerava i acetylholina, uočena je u 10–12. nedelji. Adrenergični nervi sa detekcijom dopamin-beta-hidroksilaze, vide se u 20. gestacijskoj nedelji. Imunoreaktivni nervi (NANC) sa vazoaktivnim intestinalnim peptidom (VIP) javljaju se posle tog perioda gestacijske starosti (2).

Kod zdravih osoba usaglašen je rad adrenergičnog, holinergičnog i NANC sistema. Disbalans između ovih komponenata autonomnog nervnog sistema dovodi do raznih promena i karakterističnih simptoma — kašlja, teškog disanja i manje ili veće ekspiratorije. Uzrok otežanog disanja — bronhospazma, je prevelika aktivnost muskarinskih receptora M-1 i M-2, odnosno holinergika i neholinergičnih ekscitatora, ili inhibicija adrenergika i njihovih receptora i neadrenergičnih inhibitora (2).

Holinergični mehanizam bronhospazma i sekrecije se sprovodi kroz eferentne mijelinske nerve koji potiču iz vagusnih nukleusa i preko presinaptičnih niti, ganglija i postsinaptičnih niti dopiru do glatke muskulature, sluznice i bronhijalnih žlezda. Holinergične niti se ne nalaze u epitelu i zidovima krvnih sudova.

Električnom stimulacijom na holinergičnim sinapsama u pre- i postsinaptičkim neuronima, vide se (elektronskom mikroskopijom) svetle agranularne acetylholinske vezikule (3). Acetylholin se oslobađa iz presinaptičnih niti vezujući se za nikotinske receptore M-1, a iz postsinaptičnih fibrila acetylholin se vezuje za muskarinske receptore tipa M-2. Muskarinski receptori tipa M-1 nalaze se u epitelu submukoznih žlezda, dok se muskarinski receptori tipa M-2 nalaze u glatkim mišićima. Dejstvo acetylholina se može kupirati atropinom i ipratropijum-bromidom — Atroventom®.

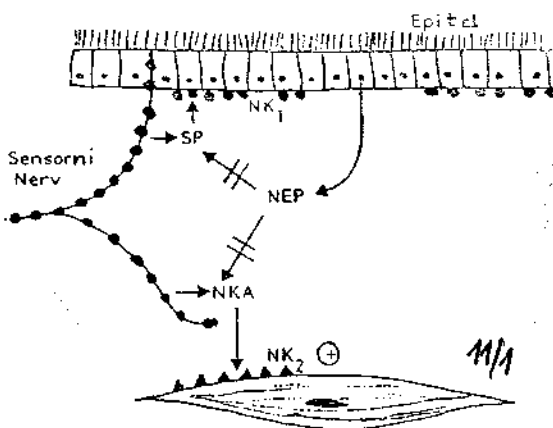
Adrenergični mehanizam disajnih puteva sprovodi se preko norepinefrina koji se oslobađa iz simpatičnih nerava i epinefrina, koji se oslobađa iz medule nadbubrega. Norepinefrin se vezuje za alfa-1 i beta-1 receptore izazivajući

bronhodilataciju kod zdravih i kod astmatičara. Epinefrin je antagonist histaminskoj bronhokonstrikciji. Ovi receptori se mogu naći na raznim ćelijama pluća. Nalaze se na glatkim mišićima od traheje do terminalnih bronha i bronhiola. Odnos beta-1 i beta-2 receptora u traheji i terminalnim bronhiolama humanih pluća je 3:1. Više od 90% svih beta receptora pluća lokalizovano je u alveolarnim zidovima. Kod astmatičara su beta receptori u defektu ili su hronično blokirani, zbog čega dolazi do bronhijalne hiperreaktivnosti, bronhokonstrikcije, edema, lučenja gustog sekreta iz submukoznih žlezda, oslobađanja medijatora iz mast-ćelija, povećane mikrovaskularne permeabilnosti u plućima.

Aferentni senzorni nervi imaju tri tipa receptora (4) sa endokrinim ćelijama. Senzorne fibrile završavaju u nukleusu n. vagusa i nodalnim ganglijama:

a) Sporoadaptirajući receptori pritiska imaju mijelizirana nervna vlakna. Stimulišu se promenom pritiska — Hering-Breuer-ov inflacioni refleks. Ovaj bronhodilatatorni refleks uzrokuje povećanje plućnog volumena uz prolongiran ekspirijum.

b) Brzoadaptirajući iritativni receptori imaju mijelinska vlakna i stimulišu se rrahanički i hemijskim supstancama. Ovi receptori su brojni u larinksu i traheji i izazivaju kašalj, zbog čega ih neki nazivaju »receptorima kašlja«. Njih stimulišu dim cigarete, SO₂, ozon, NO₂, mnogi inflamatorni medijatori, kao što su histamin, serotonin, prostaglandin Fa-alfa. Bradikinin i prostaglandin E₂ imaju mali uticaj na glatku muskulaturu bronha (5). Stimulacija iritativnih receptora uzrokuje bronhokonstrikciju. Inhalacija histamina izaziva plitko disanje sa skraćenim inspiratornim vremenom (6).



Slika 1 — Nemijelinizirane C-fibrile

c) Nemijelinizirani nervni završeci se nalaze između epitelnih ćelija bronha, šubmukoznih žlezda, endotela krvnih sudova i na glatkim mišićima. Nemijelizirani nervni završeci u odnosu na mijelizirane su brojniji, 3:1.

Nemijelizirani nervni završeci se stimulišu hemijski i električnom stimulacijom. Stimulacija capsaicinom i elektrostimulacija bradikininom, histaminom, prostaglandinom Fa-alfa, prostaglandinom E-2, prostaglandinom I-2 kao i sa SO₂, dovodi do bronhospazma i hipersekrecije mukusa. Stimulacijom C fibrila ovim medijatorima, dolazi do oslobađanja neurotransmitera sa nervnih završetaka. Bronhoopstrukcija izazvana preko C fibrila može se kupirati natrijevim hromoglikatom (Intalom®) i antiholinergicima.

Neuroendokrine ćelije lokalizovane u okrajima aferentnih nerava sprečavaju direktni kontakt aferentnih ograna i raznih antigena. One luče i razne medijatore kao što su serotonin, bombesin, kalcitonin, katakalcin, kalcitoninu sličan peptid i leucin-enkefalin (7).

Sa okrajka C fibrila luče se razni medijatori — neurotransmiteri, koji se prema svojoj funkciji mogu svrstati u inhibitore bronhospazma ili njegove ekscitatore. U grupu inhibitora spadaju VIP, peptid histidin izoleucin (PHI), galanin i dr.

Tabela 1

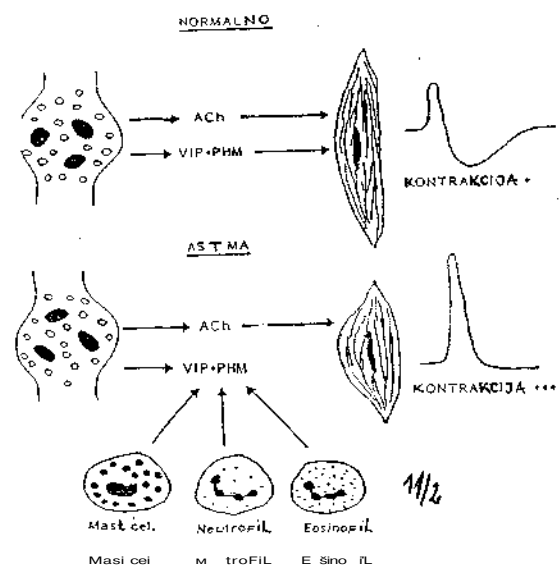
Neuropeptidi (NANC-a)	
Inhibitori:	Vasoaktivni intestinalni peptid VIP
	Peptid histidin metionin PHM
	Peptid histidin izoleucin PHI
	Neuropeptid Y
	Galanin
Ekscitatori:	Leucin
	Enkefalin
	—SpP
	Supstanca P —SpE
	—Sp-IR
Ekscitatori:	Kalcitonin gene related peptid
	CGRP —a-CGRP
	—d-CGRP
	Neurokinin A
	Gastrin releasing peptid GRP/ bombesin-IR
Ekscitatori:	Cholecystokinin CCK-8
	Neurotenzin

Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) se nalazi u manjim količinama i u ganglijama holinergičnih nerava, a većim delom je u okrajci-

ma C fibrila u glatkoj muskulaturi, epitelu, submukoznim žlezdama i respiratornim krvnim sudovima. In vitro je 50 puta jači bronhodilatator od izoproterenola, ali je in vivo slab bronhodilatator. Deluje preventivno na bronhokonstrikciju izazvanu histaminom, prostaglandinom F-2-alfa, kalikreinom, leukotrijenom D-4, neurokininom A i B i serotoninom. Inhibira fagocitozu i produkciju superoksidnih radikala iz alveolarnih makrofaga. Stimulira produkciju cikličnog AMP (7, 8), a inhibira mitozu i proliferaciju T limfocita i oslobađanje interleukina 2. Inhibira oštećenje pločastog epitela i sekreciju serotonina i trombocit-aktivirajućeg faktora PAF (9).

Drugi inhibitorni medijator iz C fibrila je peptid histidin izoleucin (PHI). Potentni je bronhodilatator i vazokonstriktor.

Peptid histidin metionin (PHM) ekvipotentan je sa VIP-om. Luči se na istim mestima kao i VIP. Bronhodilatator je i vazokonstriktor. VIP i PHM inhibišu polje električne stimulacije (10).

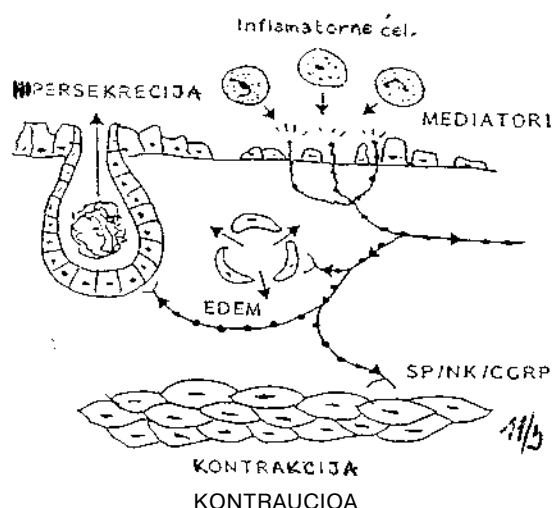


Slika 2 — Uloga VIP-a i PHM

Galanin je lokalizovan kao i VIP, ali mu je uloga znatno manja, jer je slabijeg dejstva.

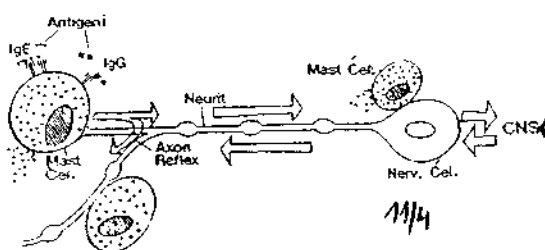
Uloga ovih inhibitora se smanjuje oštećenjem neutralne endopeptidaze ili enkefalina (NEP). Ona se nalazi u bazalnim ćelijama bronhijalnog epitela, oko krvnih sudova, glatkih mišića i žlezda. Predstavlja membranu receptori za tahiknine (11). Ovaj enzim modulira kontrakciju glatke muskulature, sekreciju žlezda, vaskulamu propusti jivost i adheziju neutrofila. Pad NEP-a manifestuje se oštećenjem epitela u toku virusnih infekcija, kod izlaganja di-

mu cigarete, raznim mehaničkim i hemijskim agensima. NEP supresorno deluje na kašalj, neurogenu inflamaciju i oslobađanje supstance P.



Slika 3 — Oštećeni epitel i smanjeni NEP

Ekscitatorni neuropeptidi su brojni. Zajedno sa medijatorima inflamatornih ćelija stvaraju međuspojeve koji nadražuju terminalne neutralne fibrile, izazivajući lokalne i akcesorne refleksne reakcije (12). Aktivacija aksonskog refleksa prouzrokuje vazodilataciju, edem i intracelularnu i postkapilarnu ekstrasvazaciju u venulama od 7–80 mikrometara, dok nema ekstrasvazacije iz arteriola, kapilara i većih venula (13).



Slika 4 — Aksonski reflex

Od ekscitatornih neuropeptida je najviše proučavana supstanca P. Lokalizovana je na nemijelinizovanim senzornim nervnim vlaknima i u ganglijama (14). Ima značajnu ulogu u razvoju inflamacije u astmi. Nalazi se u glatkim mišićima, potentni je stimulans mukozne sekrecije u disajnim putevima, stimuliše mikrovaskularni permeabilitet i ekstrasvazaciju plazme u lumen bronha. Preko makrofaga stimuliše razgradnju arahidonske kiseline, oslobađajući prostaglandin E-2, leukotrijene C-4 i trombo-

ksan B-2. Supstanca P je vrlo potentna i vezuje se za receptore na sluznici bronha NK-1 u vidu SP-P. Izlučuje se u tri oblika u vidu SP-A-neurokinin A i veže se za receptore NK-2 lokalizovane na glatkim mišićima. SP-A je potentniji vazodilatator od čiste SP, a uzrokuje mikrovaskularnu ekstrasvazaciju, ali i bronhoopstrukciju. Eledozin SP-E, derivat SP koji se, kao i SP-P, veže za receptore NK-1, potentniji je bronhokonstriktor od SP-P. Pored toga, uočena je i supstanca neurokinin B koja ima ulogu povećanja protoka hlora kroz sluznicu bronha u lumen (15). SP sa svojim derivatima SP-A i SP-P ima ulogu u sekreciji submukoznih žlezda pored VIP i bombesina. Uloga SP je jasno vidljiva u drugoj fazi sekrecije mukusa, odnosno u izbacivanju sekreta iz glandularnih duktusa (16). Ovaj bronhospazam se kupira atropinom ili neostigminom (slika 3, tabela 1).

Kalcitonidnu sličan peptid, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), lokalizovan je u okrajcima senzornih nerava. Inhibira sekreciju peharastih ćelija nosa i traheje. Potentni je vazodilatator i bronhokonstriktor (17). Njegova predominantna uloga je na krvnim sudovima disajnih puteva, što prouzrokuje hiperemiju u disajnim putevima astmatičara. CGRP nema uticaja na mikrovaskularnu ekstrasvazaciju u disajnim putevima (18).

Neuropeptid Y (neuropeptid lizozim) NPY ima primarni efekt na krvne sudove. Lokalizovan je sa norepinefrenom u adrenergičnim nervima. Reducira protok krvi u bronhima.

Holecistokinin ektopeptid (CCK-8) potentni je bronhokonstriktor u proksimalnim disajnim putevima. Lokalizovan je u postganglijskim holinerzičnim nervima. Njegov konstriktorni uticaj je izražen samo kada je oštećena neutralna endopeptidaza.

Galanin je novi peptid (GRP), javlja se na ograncima disajnih puteva kao i bombesin.

Opijati inhibiraju oslobađanje ekscitatornih tahikinina tj. SP. Ustanovljena je smanjena neurogena ekstrasvazacija i neholinerzična bronhoopstrukcija pod uticajem GABA-a (gama aminobuterna kiselina). Hromoglikat (Intal®) ne smanjuje bronhoopstrukciju izazvanu tabikinima, ali dat kao preventivni lek, sprečava da tahikini dovedu do opstrukcije.

Kod astmatičara brojni agensi dovode do oslobađanja medijatora iz mast ćelija i do disfunkcije i oštećenja neutralne endopeptidaze (NEP). Triptaza iz mast ćelija dovodi do cepanja VIP-a i aktivacije CGRP-ia, a himaza čepa VIP i potpomaže oslobađanje SP (19).

Oslabljena inhibitorna uloga NANC-a i nedostatak ili deficit VIP-a omogućuje, pored lokalnih neuromedijatorskih spojeva i reakcija, i

aksonski refleksi. On predstavlja odgovor kolaralnih nervnih ogranaka C fibrila pod uticajem medijatora u vidu akcionog potencijala (slika 4).

Zaključak

Aksonski refleksi je značajna karika u lancu patoloških zbivanja kod astme.

LITERATURA

1. Richardson JB. Nerve supply to the lungs. *Am Rev Resp Dis* 1979; 118:785—802.
2. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134:1289—1314.
3. De Groot J, Chusid JG. Korelativna neuroanatomija i funkcionalna neurologija. Savremena administracija, Beograd 1990; 17—20.
4. Inoue H, Ichimose M, Miure M, et al. Nonadrenergic Inhibitory Nervous System in the Airways. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:15—17.
5. Coleridge HM, Coleridge JCG. Impulse activity in afferent vagal C fibers with endings in the intrapulmonary airways in dogs. *Resp Physiol* 1977; 29:143—150.
6. Pardy RL, RMngston RN, Milic-Emili J, Martols JP. Control of breathing in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of histamin inhalation. *Am Rev Resp Dis* 1982; 125: 6—11.
7. Cutz E. Neuroendocrine cells of the lung. An overview of morphologic characteristics and development. *Exp Lung Rev* 1982; 3:185—208.
8. Lazarus SC, Basbaum CB, Barnes PJ, Gold WM. Mapping of VIP receptors by use of an immunocytochemical probe of the intracellular mediator cyclic AMP. *Am J Physiol* 1986; 251:115—119.
9. Said SJ. VIP as a modulator of lung inflammation and airway constriction. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:22—24.
10. Palmer JBD, Cuss FMC, Barnes PJ. VIP and PHM and their role in non-adrenergic inhibitory responses in isolated human airway. *J Appl Physiol* 1986; 61:1322—1328.
11. Nadel J, Borson B. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:33—36.
12. Widdicombe JG. Neural control of airway vasculature and edema. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:18—21.
13. Lundberg JM, Saria A. Capsaicin induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical and chemical irritants. *Nature* 1983; 302:251—253.
14. Anggard PA. Coexistence of multiple peptides and classic transmitters in airway neurons: functional and pathophysiological aspects. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136:16—32.
15. Yager D, Shore S, Drazen YM. Sources and role as an amplifier of bronchoconstriction. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:52—54.
16. Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, Ishihara H, Sato M, Sasahi H, Takishima T. Neuropeptides and airway submucosal gland secretion. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:25—27.
17. Palmer JBD, Cuss FMC, Mulderry PK. Calcitonin-gene-related peptide is localised in human airway nerves and potently constricts human airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1987; 91:95—101.
18. Rosjers DF, Carstairs JR, Alton EFWF, Dewar A, Barnes PJ. Tachykinins and mucus secretion in human bronchi in vitro. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137:12.
19. Miura M, Ichinoe M, Kimura K, Katsumata V, Takahashi T, Inoue H, Takishima T. Nbncholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:70—74.

Rad je primljen 11. 10. 1994. god.

amikacin

injekcije

96-100 %

uspeha u upornim i recidivirajućim infekcijama izazvanim gram-negativnim bakterijama:

- *Pseudomonas*
- *E. coli*
- *Klebsiella*
- *Serratia*
- *Proteus*
- *Citrobacter*
- *Providencia*
- *Acinetobacter*
- *Salmonellae*
- *Shigellae*

kao i sa

Staphylococcus aureus pyogenes
penicillin i meticillin rezistentnim.

AMIKACIN je uključen u listu lekova
Svetske zdravstvene organizacije.

Deluje baktericidno, retko dovodi do rezistencije,
ima minimalna neželjena dejstva.

Doziranje i način primene

10-15 mg na kg telesne težine dnevno, podeljeno u 2-3 doze.

Kontraindikacije: alergija na AMIKACIN.

Pakovanje: kutije sa

- 10 bočica od 500 mg
- 10 bočica od 100 mg

 GALENIKA

u saradnji sa Bristol Myers Company,
345 Park Avenue, New York, USA

UTICAJ GOJAZNOSTI NA DISAJNE ORGANE* EFFECTS OF OBESITY ON RESPIRATORY SYSTEM

Đorđe Tabori*

Sažetak

Prikazani su štetni efekti gojaznosti na respiracijski sistem čoveka. Posebno su razmatrani oblici ovih poremećaja, kao što je nekomplikovana gojaznost, zatim Pikvik-sindrom i najžad, opstruktivna apnoja u toku spavanja. Prikazana je patofiziologija, klinika, komplikacije i veze s drugim organskim poremećajima i bolestima, te dijagnostika i terapija pojedinih oblika respiracijskih sindroma nastalih kao posledica prekomernog povećanja telesne mase.

Ključne reci: gojaznost, plućna funkcija, Pikvik-sindrom, opstruktivna apnoja za vreme spavanja.

Summary

The paper deals with deleterious effects of an extremely increased body mass on the respiratory system. Three groups of possible respiratory disorders, i.e. (1) uncomplicated obesity with dyspnoea (2), the Pickwick-Syndrome and (3) the Obstructive Sleep Apnoea Syndrome are discussed in detail. Special emphasis is given to the pathophysiology, clinical symptoms and signs, complications, as well as to the diagnosis and therapy of these disorders. The necessity to improve the education on this chapter is stressed.

Key words: obesity, lung function, Pickwick-Syndrome, obstructive sleep apnoea.

* Prof. (emeritus) Dr. med. Đorđe Tabori, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Uvod

Otežano disanje gojaznih osoba (osobito prilikom napora) odavno je poznata i anegdotalna činjenica. »For some of us are out of breath, and all of us are fat...« (neki od nas su bez daha, a svi smo debeli...) kaže Lewis Carroll (»The Walrus and the Carpenter«) (1). Charles Dickens je u »Pickwick Papers«, romanu objavljenom 1837. godine, opisao lik po kome se danas u medicini naziva sindrom alveolne hipoventilacije, gojaznosti i dnevne somnolencije. Dispneja gojaznih se većinom pripisivala lipomatozi srca (»Cor adiposum«, »Fettherz«, »lipomatosis cordis destruens«). S druge strane, kliničari su nailazili na EKG znake plućnog srca bez oboljenja disajnih organa ili drugog jasnog uzroka.

Interes za efekte gojaznosti na disajne organe i disajnu funkciju se javio nakon što su Burwell i sar. (2), godine 1956. (119 godina po-

sle Dickens-ovog »Pickwick«-a), u Američkom medicinskom žurnalu opisali totalnu (globalnu) respiracijsku insuficijenciju ekstremno gojaznih osoba, a bez ikakvog oboljenja pluća. Oni su tu pojavu nazvali Pickwick-sindromom (neispravno: Pickwick-ov sindrom). Zapravo, već su 1955. godine publikovani radovi Sieker-a i sar. (3), te Auchincloss-a, Cook-a i Renzetti-a (4), o »kardio-pulmonalnim« promenama u gojaznih.

Vrste disajnih poremećaja gojaznih osoba

Da li će se u gojazne osobe javiti primetni poremećaj respiracije zavisi prvenstveno od intenziteta gojaznosti, ali i od nekih drugih faktora (npr. osetljivosti respiracijskih centara i dr.). Poremećaji mogu biti različiti:

A) Gojaznost s poremećajem disajne funkcije, bez alveolne hipoventilacije (tj. bez arterijske hiperkapnije);

B) Pickwick-sindrom, tj. ekstremna gojaznost, alveolna hipo ventilacija (hipoksemija + hiperkapnija), dnevna somnolencija, policitemija (1, 2, 3, 4).

C) Opstruktivna (ev. i centralna) apneja za vreme spavanja (u snu) engl. = Obstructive Sleep Apnea Syndrome — OSAS) (1, 5, 6).

Pored ovih najznačajnijih i složenih poremećaja, postoji još ceo niz pojava i poremećaja bilo disajnih organa, bilo kao posledica uticaja prekomerne telesne mase na respiraciju. Ovde se pominju:

D) Jako hrkanje (7);

E) Dnevna somnolencija;

F) Češći saobraćajni udesi (8);

G) Učestalost atelektaza nakon laparatomije (9);

H) Disfunkcije glasniha žica (10);

I) Sklonost ka bronhitisu.

Jaka gojaznost s disajnim poremećajima može dovesti, putem hipoksičnih mehanizama, do:

J) Plućne hipertenzije;

K) Hroničnog plućnog srca, a kod OSAS, putem pojačanog lučenja kateholamina, do:

L) Sistemne arterijske hipertenzije. Završna faza je:

M) Dekompenzacija desnog srca ili globalna dekompenzacija, poremećaji srčanog ritma; i

N) Znatno povećana smrtnost ovih bolesnika (1).

Konačno, treba reći da gojaznost lakšeg i umerenog stepena ne uzrokuje neminovno izrazite poremećaje disajne funkcije.

Učestalost

Gojaznost je česta pojava u industrijski razvijenim zemljama, kao i u zemljama u razvoju. Prema Walkera (cit. po T. Đapić — 11), procent gojaznih dostiže 40,5% stanovništva SAD i 50% u Švedskoj. Mirilov nalazi da 33% Vojvodana ima suficit telesne mase preko 10% (cit. po 11). Učestalost **disajnih poremećaja** gojaznih nije poznata, ali se **prevalencija OSAS** u opštoj populaciji ceni na oko 0,7 do 1,3%. **Prevalencija se naglo povećava povećanjem gojaznosti, kao istarenjem (12). Tako su neki autori** nosti, kao i starenjem (12). Tako su neki autori (Ancoli-Israel et al. cit. po 5). Podatke o učestalosti OSAS navodi i D. Atanacković (13).

Patofiziološki osnovi

Respiracijski poremećaji usled gojaznosti bez hiperkapnije

A) Gojaznost predstavlja znatno, često i ekstremno povećanje telesne mase, te je takvom organizmu potrebno više kiseonika. Povećana je potrošnja kiseonika i produkcija ugljen-dioksida, kako u mirovanju, tako još više za vreme opterećenja mišićnim radom. Visoko kalorijska ishrana takođe povećava produkciju ugljen-dioksida (14). Za održanje normalne gasne razmene i očuvanje acido-baznog balansa potrebna je **povećana ventilacija, tj. povećani disajni rad.**

B) Povećane mase masnog tkiva na grudnom košu redukuju pokretljivost i komplajens (popustljivost ili rastegljivost) toraksa koji ima funkciju »pumpe« respiracijskog sistema (15). Pri tome se pod torakom podrazumeva, pored grudnog koša u užem smislu, još i dijafragma i abdominalne strukture koje učestvuju ili utiču na rad respiracijske pumpe. **Povećana intertansa i rezistencija (otpor), smanjeni komplajens i smanjena pokretljivost grudnog koša**, uz istovremenu potrebu povećanja disajnog rada, predstavljaju opterećenje respiracijske pumpe, odnosno respiracijskih mišića, što izaziva subjektivni **osećaj dispneje**. Gojazne osobe pojačavaju respiraciju povećanjem frekvencije disanja, uz nepromenjen disajni volumen.

C) Povećan disajni rad zahteva povećan metabolizam i **povećanu potrošnju kiseonika respiracijske muskulature**, iako je njena efikasnost smanjena (16). Organizam troši veći deo udahnutog kiseonika za sâmu disajnu muskulaturu nego kod normalno uhranjene osobe.

D) Opterećenje telesnom masom i promena položaja dijafragme (kranijalno) dovode do izvesnih **promena plućnih volumena i kapaciteta, te poremećaja u funkciji malih, perifernih disajnih puteva, usled čega nastaje poremećaj odnosa ventilacije (V') i perfuzije ((Y) pluća (17), što stvara efekt sličan desno-levom santu, povećava se »venska primesa« arterijske krvi i nastaje art. hipoksemija.**

Vitalni i Totalni kapacitet pluća (VC i TLC) su očuvani ili lako smanjeni, slično kao i forsirani ekspirijumski volumen u 1. sekundu (FEV₁). Tifno (Tiffeneau) — indeks (100. FEV₁/VC) je normalan, a normalan je i specifični otpor disajnih puteva (SR_{aw} = Raw x ITGV). Visok položaj dijafragme i abdominalni pritisak **smanjuju funkcioni rezidualni kapacitet ili tzv. intratorakalni gasni volumen na kraju mirnog izdaha (FRC = ITGV = ERV + RV) i ekspirijumski rezervni volumen (ERV), dok se rezidu-**

alni volumen (RV) uglavnom ne menja. U ležećem položaju su ove promene još jače izražene, jer se dijafragma još jače pomera kranijalno, FRC (ITGV) se praktično izjednačava sa ERV. Disajni volumen (VT) je sasvim ur RV. Disanje pri malim volumenima pluća (blizu RV) ima dalekosežne posledice na distribuciju udisanog volumena i odnos V/Q' (17). Bazalne partije pluća su relaksirane smanjene retraktibilnosti, usled čega se bazalne, dependentne bronhiole prerano zatvaraju. Protok vazduha je kroz te bronhiole usporen, a pre završetka ekspirijuma čak i zaustavljen, usled čega nastaje redukcija forsirane ekspirijumske struje vazduha na malim plućnim zapreminama (FEF₅₀, FEF₂₅, FEF₅₂₋₇₅), a povećava se volumen pluća, kod kojeg dolazi do (preranog) zatvaranja bronhiola ili tzv. »closing volume« (CV), usled čega se smanjuje ventilacija ovih delova pluća, dok je perfuzija očuvana. Rezultat je smanjenje V/Q' odnosa koji postaje manji od normalne vrednosti (= 0,8). Nastaje poremećaj distribucije i hipoksemija ili parcijalna — distribucijska — respiracijska insuficijencija bez hiperkapnije, ali s potencijalnim posledicama, kao što su plućna hipertenzija, kompenzacijska policitemija i dr (18). Inače, gojazna lica naginju bronhitisu, pa i opstruktivnom. U tim slučajevima su FEV₁ i Tifno-indeks smanjeni, a otpor disajnih puteva i tzv. specifični otpor (Raw i SRaw) su povećani. Pomenuti poremećaji ventilacije i distribucije udisanog vazduha su posledica promena u anatomiji i mehanici zida grudnog koša, a javljaju se kako u uspravnom, tako i ležećem položaju tela, ali su ranije i jače izražene u vodoravnom položaju i prilikom opterećenja.

Pickwick sindrom (Pikvik-sindrom) — se razlikuje od ovih pomenutih efekata gojaznosti prvenstveno po tome što, uz opisane poremećaje, postoji **hipoventilacija celog alveolnog prostora** sa rezultirajućom **arterijskom hiperkapnijom**, tj. globalnom plućnom insuficijencijom. Hipoksemija je obično intenzivnija, razvija se kompenzacijska sekundarna eritocitoza. Postoji znatna dnevna somnolencija, a brže se razvija plućna hipertenzija i plućno srce. Somnolencija bi se, pored ostalog, mogla dovesti u vezu s dejstvom hiperkapnije. Eritrocitoza se razvija zbog hipoksemije.

Pitanje je zašto se u nekih gojaznih razvija Pikvik-sindrom a u drugih ne. Prema Lambertsenu, u normalnoj, zdravoj populaciji postoji nekih 5% osoba sa urođeno manje osetljivim respiracijskim centrima na ugljen-dioksid. Gojazne osobe iz ove grupe sa smanjenim odgovorom na CO₂ mogu razviti Pikvik-sindrom (1).

Opstruktivna apneja za vreme spavanja (u snu) — Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)

Ovaj poremećaj respiracije se javlja pretežno u gojaznih pacijenata. OSAS pobuđuje sve veće interesovanje (5, 6, 13), jer se sve češće otkriva, posledice mogu biti fatalne, a lečenje je moguće. Pored opstruktivne, postoji i centralna apneja, svakako reda od prvo pomenute. Oba oblika se često javljaju udruženo. Kod OSAS opstrukcija se javlja u gornjim disajnim putevima (farinks, baza jezika) kao posledica disfunkcije u inervaciji faringealnih mišića sa disproporcionalnom aktivnošću m. genioglossus-a i dijafragme (19), usled hipertrofije i sukulencije mekih tkiva (meko nepce, uvula, jezik), klizanja baze jezika natrag i dole, te usled anatomskih suženja posteriornih delova ovog segmenta disajnih puteva. Povećani nazalni otpor može takođe doprineti nastanku OSAS (20, 21).

Tokom sna se uz intenzivno hrkanje javljaju periodi potpuno apneje ili hipopneje (redukcija vazdušne struje za 50% ili više). Patološkim se smatraju periodi koji traju >10", a javljaju se > 10/sat. To je tzv. apnoično-hipopnoični indeks, koji se dobij a deljenjem ukupnog broja apnoičnih perioda s totalnim vremenom spavanja (TST) u satima. Tokom jedne noći, kod OSAS se može javiti i do stotinu perioda apneje-hipopneje. Za vreme opstrukcije gornjih disajnih puteva inspirijumska muskulatura se napreže da savlada otpor, stvarajući jak negativan intratorakalni pritisak koji može uzrokovati bradikardiju, gastro-ezofagealni refluks (22) i dr. Za vreme faze apneje nastaje sniženje arterijske saturacije kiseonikom: (SaO₂) za >4%, a može se javiti i hiperkapnija. Česta hipoksična stanja uzrokuju pulmonalnu hipertenziju i opterećenje desnog srca. Nakon što je inspirijumski negativni pritisak savladao otpor u gornjim disajnim putevima, dolazi do dubokog udaha. Istovremeno nastaje tahikardija i porast krvnog pritiska, verovatno usled aktivnosti vegetativnog sistema i lučenja kateholamina (24, 25). Nakon apneje, pacijenti se često kratkotrajno bude. Danju postoji ekscitabilna somnolentnost. Cerebralni krvotok je usporen (verifikovano Dopler-sonografijom, 26). Dalji tok evolucije nelečene bolesti su plućna hipertenzija, sistemna hipertenzija, sekundarna eritrocitoza, kardiovaskularni poremećaji, dekompenzacije i smrt (5).

Noćna apneja centralnog porekla (CNS) takođe je češća u gojaznih osoba, a verovatno je često pridružena opstruktivnom tipu apneje u snu.

Klinika

Koliki će biti uticaj gojaznosti na disajne organe i kakvi će se simptomi manifestovati, zavisi u prvom redu od intenziteta (stepena) gojaznosti, a zatim od osetljivosti disajnih centara (na udisanje CO₂, odnosno udisanje hipoksične gasne smeše). Dalji faktori su: pridružene bolesti, stanje disajne muskulature, stanje disajnih organa u užem smislu, starost i dr.

Gojazne osobe se obično žale na dispneju, naročito prilikom napora, ali i u mirovanju, kod neprikladnog položaja tela. Većinom nema drugih simptoma od strane respiracijskih organa, sem u slučajevima pridruženih oboljenja pluća. Bolesnici imaju često pletoričan izgled, a kod jačih napora ili u ležećem položaju može se pojaviti cijanoza. Disajni šumovi su većinom oslabljeni zbog debelog sloja potkožnog tkiva na toraksu. U nekomplikovanim slučajevima se retko nalaze adventicijski popratni šušnjevi, sem eventualnog ranoinspirijumskog pucketanja bazalno. Srčani tonovi su obično tihi, a prema evoluciji bolesti, može postojati aritmija. Čest nalaz je arterijska hipertenzija usled gojaznosti, hipoksemije i dr. Pregledom plućne funkcije se nalaze promene ventilacijskih statičkih i dinamičkih parametara, kako je to pomenuto kod patofiziologije, zatim hipoksemija bez hiperkapnije i povećani alveolo-arterijski gradijent kiseonika. Za vreme lakog opterećenja hipoksemija se može poboljšati (distribucijski poremećaj!), dok se za vreme jačeg napora oksigenacija pogoršava.

Pikvik-sindrom karakteriše jaka, ekstremna gojaznost, pletora, znatna somnolencija (pacijent može zaspati za vreme govora i obavljanja nekih radnji). Često se nalazi povećani krvni pritisak. Laboratorijski se, uz već pomenute poremećaje respiracije, nalazi globalna alveolna hipoventilacija tj. hipoksemija, hiperkapnija i respiracijska acidoza, koja je većinom kompenzovana metaboličkom alkalozom. Hiperkapnija može biti ponekad odsutna usled neke stimulacije (npr. uboda radi uzimanja uzorka krvi), ali se nalazi kompenzacijska metabolička alkalozna kao znak povremenih, dugotrajnijih hiperkapničnih stanja.

Opstruktivnu apneju (OSAS) karakterišu gojaznost, somnolencija, a u anamnezi hrkanje, obično ekscitativno. Jedan hrkač je nedavno ušao u Ginisovu knjigu rekorda: intenzitet zvuka hrkanja je u okolini pacijenta iznosio čak 87 decibela, a supruga bolesnika je bila potpuno gluva na jedno uvo (20). Arterijska hipertenzija je čest nalaz u bolesnika sa OSAS. U literaturi se navodi da su ti pacijenti česti učesnici saobraćajnih udesa. U odmaklim slučajevima se

manifestuju poremećaji kardio-vaskularnog sistema.

Dijagnostika

Anamneza je veoma važna. Dispneja pri naporu, eventualno i u nekim neugodnim položajima tela (npr. sednje na niskim stolicama, foteljama), ukazuje na postojanje nekih respiracijskih poremećaja. Dalja pitanja se usmeravaju u pravcu sna, hrkanja, dnevne somnolencije, eventualne pojave cijanoze, te u pravcu plućnih i kardiovaskularnih simptoma. Važne su vremenske relacije pojave gojaznosti i pojave respiracijsko-kardijalnih simptoma. Anamnezu dopunjava opšti fizički pregled i određena laboratorijska ispitivanja.

Kod gojaznih osoba, pogotovo sa dispnom ili drugim simptomima, treba načiniti spirometrijski pregled plućne funkcije, gasnu analizu arterijske krvi, po mogućstvu i u mirovanju i s umerenim opterećenjem, ponovljena merenja krvnog pritiska, EKG, hematološka ispitivanja, radiološki pregled grudnog koša i glave i dr.

Sumnja na OSAS se može postaviti na osnovu anamneze i heteroanamneze, a potkrepiti se da nekim jednostavnijim dijagnostičkim postupcima s raspoloživim instrumentarijem. Kapnografijom se npr. donekle može verifikovati apneja tokom sna, a puls-oksimetrom ustanoviti hiposaturacija. Ciljana anamneza (i heteroanamneza) ima, po nekim podacima, visoku senzitivnost od blizu 90 pa do 100%, ali znatno nižu specifičnost: 50 do 70%. Relativno jednostavnim ambulantnim monitoringom (puls-oksimetrom, kapnografijom, termistor-skim registrovanjem vazdušne struje pred nosom, eventualno induktivnom pletizmografijom) specifičnost ovakvog skrininga se povećava na blizu 80 do 90% (27).

Tačna dijagnoza OSAS se postavlja **polisomnografijom** u specijalizovanim laboratorijama za ispitivanje spavanja (sleep laboratory), gde se kontinuirano monitorišu elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), elektromiogram (EMG) i to submentalno, interkostalno i tibijalno, nadalje se kontinuirano registruje vazdušna struja pred nosom termistorima ili ev. pneumotahografijom i/ili induktivnom pletizmografijom (merenjem grudne i abdominalne impedance). Kontinuirano se meri SaO₂ puls-oksimetrom ili parcijalni pritisci kiseonika i ugljen-dioksida (PaO₂ i PaCO₂) transkutanim elektrodama. Tibijalni EMG služi za registraciju noćnog mioklonusa. Obrada ovako velikog broja podataka se vrši upotrebom računara (28). U slučaju negativnog nalaza poli-

somnografije a valjane indikacije (anamneza, fizički nalaz), ispitivanja se moraju ponoviti, jer jedan negativan nalaz ne isključuje sa sigurnošću OSAS (28).

S obzirom da su uz OSAS povezani brojni organski poremećaji, ispitivanja bi trebalo proširiti i u tim pravcima. Ovde se pominju: smanjena osetljivost respiracijskih centara na hiperkapniju (i hipoksemiju), sistemna i pulmonalna hipertenzija, plućno srce i hipertenzivno srce, poremećaj hemodinamike u CNS, rino-laringološke promene, gastrointestinalni refluks i dr.

Terapija

Etiološko lečenje je redukcija prekomerne telesne mase. To je mučan, ali veoma efikasan metod lečenja. Imali smo prilike da se uverimo u to kod Pikvik-sindroma, gde su pojedinci, svakako dosta retki, uspeali da dovoljno redukuju telesnu masu. Respiracijska funkcija se u tim slučajevima normalizuje uz nestanak hipoksemije i hiperkapnije, tj. respiracijske insuficijencije. Recidiv gojaznosti dovodi do ponovne pojave svih simptoma i poremećaja respiracije, a ponovna redukcija težine ponovo normalizuje gasnu razmenu i respiraciju. Pri tome se mršavljenjem poboljšava i arterijska hipertenzija.

Poremećaj respiracijskih centara (smanjena reakcija na udisanje hiperkapnično-izooksidne i hipoksično-izokapnične gasne smeše) može se delimično poboljšati aplikacijom tzv. respiracijskih stimulansa, kao što je npr. teofiln ili almytrine bismesylat (Arminal®), ali je to svakako samo augzilijska terapija. Noćna oksigenoterapija može biti od koristi ukoliko ne pogoršava hiperkapniju, u šta se moramo uveriti gasnom analizom. Ni jedan od tih drugorazrednih terapijskih postupaka ne može da zameni osnovno lečenje, a to je redukcija telesne mase. Uz dijetetske mere, savetuje se izbegavanje uzimanja alkohola, sedativa i hipnotika.

U lečenju OSAS se isto tako savetuje redukcija telesne težine (uz uklanjanje alkohola, sedativa i hipnotika (27). Metod izbora terapije je primena nazalnog kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima — nCPAP (nasal Continuous Positive Airway Pressure) (23). Povećani pritisak se probija lakše kroz opstruirane regije i uklanja samu opstrukciju. Obično se aplicira pritisak od oko 5,0 do 12 cm H₂O. Ovaj metod je veoma efikasan, efekti su kontrolisano delotvorni: nestaje dnevna somnolencija, smanjuje se apnojično-hipopnojični indeks, noćni periodi apneje/hipopneje i hiposaturacije se prorode ili nestaju, smanjuje se sistemni i pul-

monalni pritisak, nestaje orofaringealna sukulencija i hrkanje. Nestaju čak i znaci srčane dekompenzacije. Mentalni status se poboljšava. FRC-ITGV i plućni komplajens se povećavaju (23, 27). Nekim bolesnicima povećani pritisak otežava ekspirijum, te im se primenjuje veći pritisak u inspirijumu a manji u ekspirijumu, tzv. BIPAP (29). Metodi lečenja OSAS pomoću nCPAP i BIPAP su ranije preporučenu traheostomu učinili uglavnom izlišnom. Ipak, u slučajevima intolerancije, nekomplajantnosti ili uopšte neuspeha opisanih postupaka i nepovoljne evolucije OSAS, koriste se hirurški metodi lečenja i to: A) uvulo-farigo-plastika i, u retkim slučajevima, traheostomija (27).

Zaključak

Gojaznost jačeg i jakog stepena ima izrazito štetan uticaj na disajne organe i njihovu funkciju. Efekti su poremećaj ventilacije pluća i distribucije udisanog vazduha, poremećaj odnosa ventilacije i perfuzije pluća sa konsekvativnom hipoksemijom. Ponekad nastaje i globalna hipoventilacija alveolarnog prostora sa globalnom respiracijskom insuficijencijom (Pikvik-sindrom, OSAS). Ovi poremećaji izazivaju dalje posledice na kardiovaskularnom sistemu, u hematopoezi i dr. Gojazni bolesnici naginju opstruktivnim bolestima pluća. Pored toga se javljaju i drugi medicinski i socijalni problemi (poremećaji mentalnog statusa, saobraćajni udesi, smetnje u socijalnim kontaktima i dr.). Smrtnost je povećana usled samih respiracijskih i kardijalnih posledica gojaznosti. Ova stanja se mogu uspešno lečiti. Nažalost, na respiracijske posledice gojaznosti se retko misli, naročito je sindrom opstruktivne apneje u snu (OSAS) nedovoljno poznat širim medicinskim krugovima. Gojazni hrkači pre su predmet blagog i dobronamernog humora negoli medicinskog pregleda i lečenja. Pošto se dijagnoza retko postavlja, to je bolesnicima uksraćena adekvatna terapija. Svakako je u nas egzaktna dijagnostika otežana (pored ostalog) i zbog nedostatka tehničkih i materijalnih sredstava. Na tom polju medicine se zasađa ogleđa i kriza edukacije, te se u budućnosti postavljaju obimni zadaci za dalji timski istraživački, edukativni, dijagnostički i terapijski rad u cilju poboljšanja sudbine ovih bolesnika.

LITERATURA

1. Bates DV, Macklem PT, Christie RV. Respiratory function in disease. II. Ed. Saunders, Philadelphia, 1971; pp 100–101 i pp 353–360.

2. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. Pickwickian Syndrome. *Am J Med* 1956; 21:811.
3. Sieker HO, Estes EH, Kelsei GA, McIntosh HD. A cardio-pulmonary syndrome associated with extreme obesity. *J Clin Invest* 1955; 34:916.
4. Auchincloss HJr, Cook E, Renzetti AD. Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation. *J Clin Invest* 1955; 34:1537.
5. Haponik EF. Obstructive sleep apnea in the elderly: Challenges for chest physicians. *ACCP Pulm Perspect* 1993; 10/3:1.
6. Fischer J. Schlaf-Apnoe-Syndrom. Pathophysiologische Grundlagen und Diagnostik. *Atemw Lungenkrkh* 1992; Suppl. 1-S-57.
7. Williams AJ, Santiago SJr. The nose and obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 104/4:993.
8. Findley JL. Automobile crashes and sleep apnea. *ACCP Pulm Perspect* 1989; 6/1:4.
9. Tisi GM. Atelectasis after abdominal surgery. *ACCP Pulm Perspect* 1985; 2/4:3.
10. Neuman KB. Vocal cord dysfunction: An asthma-mimic. *ACCP Pulm Perspect* 1993; 10(9)/1:3.
11. Đapić T, Žikić M, Planojević M. Epidemiologija i prevencija kardiovaskularnih oboljenja. *Med. fakultet Novi Sad, Monografije* 5, 1990.
12. Klink ME, Sethi GK, Copeland JG, Quan SF. Obstructive sleep apnea in heart transplant patients. *Chest* 1993; 104/4:1090-92.
13. Atanacković D. Sindrom apneje u toku spavanja. *Saopštenja Inst pluć bol-Tbc*, 1986; 24/1-2:43-46.
14. Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, Pingleton SK. Nutritionally associated increased carbon dioxide proportion. *Chest* 1992; 102/2:551-55.
15. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15: 377.
16. Cherniack RM, Guenter CA. The efficiency of the respiratory muscles in obesity. *Can J Biochem Physiol* 1961; 39:1215.
17. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovich MB, Trop D, Kaneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol* 1966; 21:749-59.
18. Holley AS, Milic-Emili J, Becklake MR, Bates DV. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *J Clin Invest* 1967; 46:475-81.
19. Burki NK, Albert RK. Sleep and ventilation. *ACCP Cardiopulm Medic* 1982; 21/2:37.
20. Shepard JW. Excessive daytime sleepiness, upper airway resistance and nocturnal arousals. *Chest* 1993; 104/3:665.
21. Guilleminault C, Sooks R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104/3:781-87.
22. Kerr P, Shoemit JP, Millar T, Buckle P, Kryger HK. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 101/6:1539-44.
23. Shivaram U, Cash ME, Beal A. Nasal continuous positive airway pressure in decompensated hypercapnic respiratory failure of sleep apnea. *Chest* 1993; 103/3:770-74.
24. Layie P, Yoffe N, Berger J, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure in patients with sleep apnea. *Chest* 1993; 103/3:717-21.
25. Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103/3:722-27.
26. Ruhle KH. Schlaf-Apnoe-Syndrom. Ambulantes Monitoring und Therapie. *Atemw Lungenkrkh* 1992; 18 Suppl. S-58.
27. Meyer TJ, Eveloff SE, Klive LR, Milman RP. One negative polysomnogram does not exclude obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103/3:750-0.
28. Kellner C, Kircheiner T, Burbach R, Ruhle KH. BIPAP als Alternative zur CPAP-Therapie bei Patienten mit Schlaf-Apnoe Syndrom. *Atemw Lungenkrkh* 1992; 18/9:387-89.

Rad je primljen: 18. 10. 1994. god.

EPIDEMIJA Q GROZNICE U STAPARU 1991—1992. GODINE THE EPIDEMIC OF Q FEVER IN THE VILLAGE OF STAPAR IN 1991/1992.

Eva Panic*

Sažetak

U radu je prikazana prva epidemija Q groznice na teritoriji opštine Sombor. U periodu između decembra 1991. i aprila 1992. godine u selu Stapari, zabeležena je prva epidemija Q groznice na ovoj teritoriji. Obolelo je ukupno 38 osoba, od toga većina muškaraca, i to u produktivnoj životnoj dobi. Dijagnoza je kod obolelih potvrđena serološkim testom (RVK). Ukazano je takođe na značaj dijagnostikovanja Q groznice u Vojvodini koji je višestruk, kako za pacijenta tako i za zdravstvenu službu.

Ključne reci: Q groznica, epidemiologija.

Summary

The aim of the paper is the analysis of the first epidemic of Q fever in the region of Sombor. In the period between December 1991 and April 1992 in the village of Stapar, the first epidemic of Q fever was noticed in our area. There were 38 affected persons, most of them men in the productive age. The diagnosis was confirmed by serological testing (complement fixation reaction). The importance of diagnosing Q fever in Vojvodina is discussed as well, both for the benefit of the patients and the health service of our area.

Key words: Q fever, epidemiology.

* Dr Eva Panic, lekar specijalista pneumoftiziolog. Zdravstveni centar »Dr Rativoj Simović«, Sombor
Grudno odeljenje

Uvod

Q groznica je prouzrokovana rikecijom *Coxiella burnetii* i obično se javlja u obliku akutne sistemske bolesti sa naglim početkom i simptomima generalizovane slabosti, ježom, visokom temperaturom, mijalgijom i teškom glavoboljom (1). Uzročnik bolesti je jedan od najotpornijih nesporeganih mikroorganizama koji pokazuje visoku rezistenciju prema fizičkim i hemijskim agensima. Antropozoonoza koju prouzrokuje raširena je u mnogim zemljama sveta. U prirodnim žarištima rezervoari zaraze su krpelji a za čoveka su glavni izvor zaraze domaće životinje. Infekcija se najčešće događa aerogenim putem, a manje ili veće epidemije javljaju se uglavnom u zimskim mesecima (2).

Nakon inkubacije koja traje 2—4 nedelje, javlja se faza jasne infekcije za vreme koje se najčešće razvija intersticijska pneumonija. U tom periodu može da se javi i afekcija jetre, generalizovana limfadenopatija, artritis, peri-

karditis, miokarditis i neke druge manifestacije na visceralnim organima. Hronični oblik Q groznice karakteriše endokarditis, ali se uz nje mogu javiti i promene na jetri, bubrezima, kao i oštećenja endotela krvnih sudova sa sledstvenom trombozom i eventualnom posledičnim embolizacijama (2, 3).

Dijagnoza bolesti postavlja se najčešće serološkim pregledom, reakcijom vezivanja kompleta (RVK), tj. četverostrukim porastom titra antitela.

Optimalna antibiotska terapija akutne Q groznice nije dovoljno jasno definisana, ali brojne studije pokazuju da rano lečenje odgovarajućim antibioticima smanjuje težinu i dužinu trajanja bolesti. Najšire prihvaćena grupa antibiotika su tetraciklini. Alternativa ovom lečenju je hloramfenikol, a dolazi u obzir i konvinozano lečenje sa rifampicinom i eritromicinom. Trimetoprim — sulfametoksazol može da se koristi kod obolelih kod kojih prethodno

navedeni preparati, iz nekog razloga, ne dolaze u obzir (4).

Prognoza akutne Q groznice je, uprkos ponekad teškoj kliničkoj slici (teške dehidracije, veliki gubitak u telesnoj težini), uglavnom dobna.

Suzbijanje i sprečavanje bolesti vrši se raznim veterinarskim, merama (kontrola unošenja domaće stoke u jednom kraju, eliminacija bolesne stoke, zabrana kretanja stoke ulicama) (4), zatim higijenskim merama (higijenski postupak sa placentom i postpartalnim izlučevinama, nošenje radne obuće i odeće, prokuvanje mleka) (5), kao i vakcinisanjem osoba koje su pod visokim rizikom od infekcije (npr. stočari) (6).

Cilj rađa

Cilj ovog saopštenja je prikaz i analiza prve epidemije Q groznice u somborskoj opštini — u selu Stapam.

Metod rada

S obzirom da smo krajem decembra 1991. godine u našem dispanzeru primetili nagli priliv većeg broja obolelih iz sela Stapara koji su pokazivali simptome oboljenja i imali radiološke nalaze grudnog koša koji su bili karakteristični za Q groznicu, posumnjali smo da se radi o masovnijem obolevanju od ove antropozoonoze te smo odmah započeli serološke preglede kod obolelih. Kod svakog sumnjivog slučaja vađena je krv a serum je slat u Pasterov zavod u Novom Sadu, gde je vršena RVK.

Rezultati rađa

U selu Stapani, u toku decembra 1991. godine, kao i januara, februara, marta i aprila 1992. godine, bilo je ukupno 38 pacijenata obolelih od Q groznice. Karakteristike ove epidemije prikazane su na sledećim tabelama:

Tabela 1

Distribucija obolelih prema polu

Bolesnici	Broj	%
Muškarci	23	60,5
Žene	15	39,5
Ukupno:	38	100

U našoj pokrajini Q groznica je pretežno oboljenje muškog pola (2). I u slučaju sela Sta-

para većinu obolelih predstavljaju muškarci (60,5%).

Tabela 2

Distribucija obolelih prema godinama starosti

Starost bolesnika	Broj	%
20 god.	—	—
21—30 god.	3	7,8
31—40 god.	12	31,6
41—50 god.	11	29,0
51—60 god.	7	18,4
60 god.	5	13,2

Većinu bolesnika predstavljali su oboleli između 30 i 60 godina starosti, tj. osobe produktivne životne dobi, što se takođe slaže sa podacima iz literature (2). Najmlađi bolesnik imao je 29, a najstariji 78 godina. Q groznica je inače u dečjem uzrastu veoma retka (2). Ni u našem slučaju nije bilo ni jedno obolelo dete.

Tabela 3

Distribucija obolelih prema mesecu kada je bolest počela

Mesec	Broj	%
Novembar 1991.	—	—
Decembar 1991.	10	26,3
Januar 1992.	10	26,3
Februar 1992.	9	23,7
Mart 1992.	7	18,4
April 1992.	2	5,3
Maj 1992.	—	—

U Vojvodini Q groznica pokazuje sezonski karakter, što je slučaj i u selu Staparu, tj. oboljenje se javilo u zimskim i ranim prolećnim mesecima. To je inače vreme jagnjenja i jarenja kada se postpartalnim izlučevinama zaraženih životinja izbacuju ogromne količine C. Burnetti u spoljašnju sredinu (2).

U obolevanju od Q groznice prioritetni značaj se pridaje ovcima, govedima i kozama. Pozitivni reaktori nađeni su i među drugim životinjama (živina, svinje, psi, mačke), ali je njihov značaj u epidemiologiji Q groznice ograničen. U našoj pokrajini stočarstvo je, ako ne glavna, ono bar sporedna delatnost stanovništva u selima i na periferiji gradova. Ušorena sela sa velikim brojem stanovnika, kretanje stoke ulicama u mnogim selima, ispasanje stada u blizini naselja, duž puteva, reka i kanala

koji služe za odmor i rekreaciju, stvaraju uslove u kojima je praktično nemoguće izbeći kontakt sa domaćim životinjama, bez obzira na mesto stanovanja i osnovnu vrstu delatnosti stanovništva, širenje bolesti je najčešće aerogeno, putem primarnog i sekundarnog aerosola (opisana je čak epidemija Q groznice kod radnika robne kuće u Minhenu u koju je C. Burnetti uneo na odeći jedan ćobanin) (2).

U stapskoj epidemiji najveći procenat obolelih imao je permanentan kontakt sa ovacima i govedima, dok su to manjem broju slučajeva bile svinje, koze i živina (domaće životinje su bile ili u kući, ili u neposrednom susedstvu). U jednoj porodici bilo je čak četvoro obolelih (dvoje iz domaćinstva i dve osobe koje su izbegle iz Hrvatske u tom domaćinstvu). Ta porodica je inače nosila mleko iz susedstva, gde je takođe bio jedan oboleli. Iz iste ulice bilo je po 4, 5 i 6 obolelih lica.

Tabela 4

Najčešći simptomi bolesti

Simptom	Broj	%
Grozница, jeza, visoka temp.	31	81,5
Bol. u kostima, mišić, i zglobovi.	24	63,2
Slabost, malaksalost	27	71,0
Glavobolja	11	29,0
Kašalj	14	36,8
Krvav ispljuvak	4	10,5
Bez simptoma	1	2,6
Ukupno:	38	100

Kao što se iz tabele broj 4 vidi, vodeći simptomi kod naših bolesnika bili su groznica, jeza, visoka temperatura, slabost, malaksalost i bolovi u kostima, mišićima i zglobovima.

Tabela 5

Postojanje radiološkog nalaza

Radiološki nalaz	Broj	%
Bolesnici sa radiol. nalazom	36	94,7
Bolesnici bez radiol. nalaza	2	5,3
Ukupno:	38	100

Dve bolesnice (5,3%) supruge obolelih u dva domaćinstva, imale su pozitivne RVK bez patološkog radiološkog nalaza na plućima.

Radiološke promene su uglavnom bile jednostrane (91,7%), što se takođe nalazi u literaturi (8).

Tabela 6

Lokacija radiološkog nalaza

Lokacija	Broj	%
Jednostrano	33	91,7
Obostrano	3	8,3
Ukupno:	36	100

Tabela 7

Karakteristike radiološkog nalaza

Vrsta zasenčenja	Broj	%
Homogena zasenčenja	3	8,3
Nehomogena, rastresita, magličasta zasenčenja	23	63,9
Nehomogena, mrljasta, trakasta i pegasta zasenčenja	10	27,8
Ukupno:	36	100

Karakterističan radiološki nalaz — staklasto transparentna, delom gusta, mrljasto slivena, ponekad multipla žarišta sa retkim zahvatanjem hilusa i perihilarnog regiona (7) nađena su kod većine onih koji su imali patološki radiogram grudnog koša. Najviše je bilo nehomogenih, rastresitih, mrljastih zasenčenja (63,9%), što inače predstavlja najčešći radiološki nalaz kod ovog oboljenja (7, 8).

Tabela 8

Karakteristike seroloških pregleda kod obolelih (reakcije vezivanja komplementa)

Visina titra AT	Broj	%
1:16	6	15,8
1:32	20	52,6
1:64	12	31,6
Ukupno:	38	100

Kretanje visine titra AT bilo je u opsegu niskih vrednosti. S obzirom da se radi o prvoj masovnoj pojavi ovog oboljenja u našoj opštini, tj. u selu Stapam, nisu rađene kontrolne serološke probe, tj. utvrđivanje četvorostrukog porasta titra AT, pošto za epidemiološka istraživanja zadovoljava nalaz bilo kakvog prisustva antitela (AT) u sreumu (5).

90% bolesnika lečeno je samo ambulantno. Četiri bolesnika, tj. 10% obolelih, lečeno je bol-

Tabela 9

Lečenje obolelih

Vrsta lečenja	Broj	%
Ambulantno lečeni	34	90
Bolnički lečeni	4	10
Ukupno:	38	100

iučkd. Pacijenti su lečeni uglavnom tetraciklinskim preparatima, kao i trimetoprim sulfametoksazolom, uz simptomatsku terapiju.

Diskusija

Q groznica je dobila karakter kosmopohtskog oboljenja tek za vreme Drugog svetskog rata, kada su izbijale velike epidemije ove bolesti među nemačkim i američkim vojnicima koji su bili stacionirani u mediteranskim i balkanskim zemljama. Nakon Drugog svetskog rata, uočene su prave razmere ove antropozoonoze koja je danas praktično raširena u celom svetu (izuzev skandinavskih zemalja, Islanda, Irske, Mađarske, Poljske, čehoslovačke i Novog Zelanda) (1, 9), s tim da u nekim delovima sveta, kao što je npr. Sredozemlje, ima hiperendemski karakter (2).

U grupi antropozoonoza, Q groznica zauzima vodeće mesto u našoj pokrajini. Zahvaljujući primeni brojnih opštih i specifičnih preventivnih mera, broj obolevanja se u Vojvodini od svih antropozoonoza smanjuje, izuzev Q groznice. Mada potencijalna opasnost od izbijanja i širenja epidemije postoji u celoj pokrajini, najveći broj slučajeva otkriven je na već poznatim endemoepidemijskim područjima, duž reke Dunava i Tise (2).

Prema podacima Zavoda za epidemiologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, između 1948. i 1977. godine npr; u Vojvodini je bilo registrovano 28 epidemija Q groznice u kojima je serološki verifikovano 1460 obolelih (9). Mnogobrojni vojvođanski autori tako opisuju npr. epidemiju u Čurugu 1965. godine (10), 1976. godine opisana je epidemija na području Male Pijace i Oroma a iste godine i u Neradinu u Sremu (8, 9). 1985. godine objavljen je opis epidemije u Krsturu, u opštini Novi Kneževac (11). a 1990. godine opisana je epidemija u fabrici obuće u Ranjiži (8).

Na teritoriji somborske opštine je do sada bilo samo povremenog, sporadičnog i to veoma retkog prijavljivanja obolevanja od Q groznice. Epidemija u Staparuu predstavlja prvo masovnije obolevanje od ove antropozoonoze u našoj

sredini. Do pojave ove epidemije u Staparuu nije bilo ni sporadičnog javljanja Q groznice.

Zaključak

U periodu između decembra 1991. i aprila 1992. godine u somborskoj opštini, u selu Staparuu, zabeležena je prva epidemija Q groznice na ovoj teritoriji. Obolelo je ukupno 38 osoba, od toga većina muškaraca, i to u produktivnoj životnoj dobi. Većina bolesnika imala je karakterističnu kliničku sliku bolesti kao i radiološki nalaz intersticijalne pneumonije. Većina pacijenata imala je permanentan kontakt sa ovčama i govedima, a u manjem broju i sa drugim domaćim životinjama — kozama i živinom (domaće životinje su bile ili u kući ili u neposrednom susedstvu). Dijagnoza je kod obolelih potvrđena serološkim testom (RVK). 90% obolelih lečeno je samo ambulantno.

Na kraju, treba nešto reći i o značaju dijagnostikovanja Q groznice u Vojvodini. Taj značaj je višestruk — kako za pacijenta tako i za zdravstvenu službu — i sastoji se u sledećem:

1. Postavljanjem dijagnoze u ranoj fazi bolesti postizemo da se lečenje odmah započne odgovarajućim antibioticima (tetraciklini, trimetoprim-sulfametoksazol). Time se izbegavaju mnogi potencijalno štetni, tj. toksični antibiotici (npr. gentamicinski preparati) ili skupi lekovi (pr. cefalosporini) koji se inače često primenjuju u lečenju teških pneumonija nerazjašnjene etiologije.

2. Blagovremenim odgovarajućim lečenjem smanjujemo mogućnost pojave komplikacija akutne Q groznice (perikarditis, miokarditis, tromboze velikih krvnih sudova) (2, 12), kao i pojavu hroničnih oblika ove bolesti koji za zdravstvenu službu predstavljaju ogroman trošak (npr. hirurški zahvat na valvulama kod Q endokarditisa), a za bolesnika praktično uvek nepovoljnu prognozu sa fatalnim ishodom (3).

3. Ranim izvođenjem RVK i postavljanjem dijagnoze izbegavamo masu daljih, nepotrebnih, a ponekad i skupih laboratorijskih pregleda (krv, sputum), tomografskih snimanja i mnogih drugih dijagnostičkih postupaka, sve do onih invazivnih kao što je bronhoskopija.

4. Q pneumonije imaju Često protrahiran tok (traju i do nekoliko nedelja) i ako se ne misli na Q groznicu nego se dijagnostika usmerava u drugom pravcu, bolesnik će možda neopravdano duže vremena biti hospitalizovan, što veoma poskupljuje lečenje. Svi lakši oblici Q groznice mogu se, uz određen higijensko-dijetski režim, lečiti kod kuće (što pokazuje i naš

primer) a treba da se hospitalizuju samo slučajevi sa teškom kliničkom slikom.

Iz svih navedenih razloga, a u prvom redu za dobrobit naših bolesnika, pri svakom slučaju intersticijske pneumonije koja je praćena burnom, akutnom simptomatologijom na našem terenu tj. u Vojvodini, treba misliti na Q groznicu i u tom pravcu usmeriti dijagnostičke postupke.

LITERATURA

1. Horstfall F, Tamm I. Virusne i riketsijske infekcije čoveka, IV izdanje, Beograd, »Vuk Karadžić«, 1970; 798—807.
2. Šeguljev Z. Problem Q groznice u SAP Vojvodini. Magistarski rad. Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, 1982.
3. Đokić M, Kapulica I. Hronična Q groznica. Vojnosanitetski pregled, 1986; 43/4:308—310.
4. Conn J. Current Therapy. In: Rakel R. Q fever, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company 1990.
5. Stantić-PavMnić M, Rekić S. Značaj i dijagnoza Q groznice. Vojnosanitetski pregled 1988; 45/1:27—29.
6. Conn J. Current Therapy. In: Rakel R. Q fever, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company. 1991.

7. Teschendorf W, Anacker H, Thurn P. Röntgenologische Differentialdiagnostik, Band I: Thoraxorgane, Teil 1: Lung und pleura, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1975; 122.

8. Dobrić Z, Leszmeister V, Török T, Voli-Mijatović E, Aradski-Sakač I, Balog E. Q pneumonije u trogodišnjem materijalu Odeljenja za tuberkulozu i plućne bolesti Opšte bolnice u Subotici. Saopštenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska aKmertica, 1990, 28/1—2:31—34.

9. Kosanović M, Đurić B, Jovanović M, Rapajić M, Atanacković D, Janjić M. Epidemija Q groznice u Neradinu 1976. godine. Saopštenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, decembar, 1978; 42—44.

10. Acketa M, Đurić B, Bošković R, Kovačević R. Kliničko-rentgenološki aspekti pneumoničnih infiltrata u toku Q groznice. Saopštenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, mart, 1966; 57—61.

11. Lazar F, Kovačević N, Mošorinac K, Harmati K, Bodo A, Živanov D, Lazar A. Epidemija Q groznice na teritoriji sela Krstur, SO N. Kneževac. Zbornik radova I kongresa epidemiologa Jugoslavije, Zadar, 1986; 77—78.

12. Wolf H. et al. Q Fieber und seine Komplikationen. Deutsch. med. Wschr. 1976; 101—173.

Rad je primljen 14. 10. 1994. god.

Longaceph

(ceftriakson)



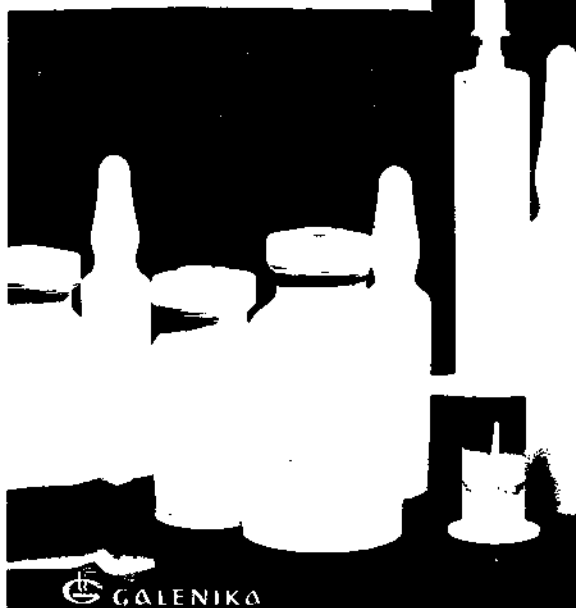
Nezamenljiv u lečenju i profilaksi teških infekcija

Gram-pozitivne i gram-negativne bakterije su visoko osetljive na Longaceph

Antibiotik koji se primenjuje jedanput dnevno

Izuzetna farmakokinetiska svojstva

Efikasno deluje na bakterije rezistentne na penicilin, druge cefalosporine i aminoglikozide



GALENIKA

Proizvedeno od sirovine firme Hoffmann - La Roche

KARDIOMIOPATIJA IZAZVANA ANTITUMORSKIM ANTIBIOTICIMA (Prikaz slučaja)

CARDIOMYOPATHY CAUSED BY ANTITUMOR ANTIBIOTICS (A case report)

Nada Vasić*, Gordana Radosavljević,
Dragana Jovanović, Vesna Kačar, Lucija Rajner

Sažetak

U radu je dat prikaz dva bolesnika sa subkliničkom i izraženom srčanom insuficijencijom, nastalom u toku i posle lečenja mikrocelularnog karcinoma bronha antraciklinskim antibioticima — epirubicinom i doksorubicinom. Prvi slučaj je bolesnik sa zdravim srcem pre hemioterapije (HT), kod koga se u toku primene epirubicina u dozi od 1200 mg/m² tel. površine razvija lezija miokarda (smanjenje kompliance leve komore — eho srca, smetnje u repolarizaciji na EKG-u). Drugi slučaj je bolesnik sa hipertenzivnim srcem, kod koga se, dva meseca po primeni VI kure HT sa doksorubicinom u ukupnoj dozi od 600 mg/m² tel. površine, razvija klinički izražena srčana insuficijencija, sa radiološkom kardiomegalijom i zastojnim promenama u plućima i EKG-skom mikrovoltazom QRS kompleksa, uz aplatirane T talase. Ovi bolesnici zahtevaju kardiološki monitoring i frakcionirano davanje antitumorskih antraciklinskih antibiotika u cilju prevencije kardiotoksičnosti i omogućavanja nastavka specifičnog onkološkog lečenja.

Ključne reci: kardiomiopatija, karcinom bronha, antraciklini, adriamicin.

Summary

The report of two cases with a subclinical and significant cardiac insufficiency occurring during and after the treatment of small cell lung carcinoma by antracycline antibiotics, epirubicin and doxorubicin is presented. The first patient who had a healthy heart before the initiation of chemotherapy (CT) developed a myocardial lesion (decreased compliance of the left chamber — cardiac echo, disorders in repolarizations documented by ECG), during the application of epirubicin in a dose of 1200 mg/m² of the body surface. The second was a patient with a hypertensive heart who developed cardiac insufficiency with remarkable clinical symptoms two months after the completion of the VI CT course with the total doxorubicin dose of 600 mg/m² of the body surface, accompanied with radiological cardiomegaly and congestive changes in the lungs, as well as ECG microvoltage of QRS complex with lowered T waves. These patients necessitate cardiological monitoring and fractionated administration of antitumor antracycline antibiotics in order to prevent cardiotoxicity and make a continuation of the specific oncological therapy possible.

Key words: cardiomyopathy, bronchial carcinoma, antracyclines, adriamycin.

* Dr. Nada Vasić, kardiolog Instituta za plućne bolesti i Tbc Srbije, UKC, Beograd

Uvod

Antraciklinski antibiotici su heterogena grupa citotoksičnih supstanci koji svoj antitumorski efekt postižu inhibicijom sinteze nukleinskih

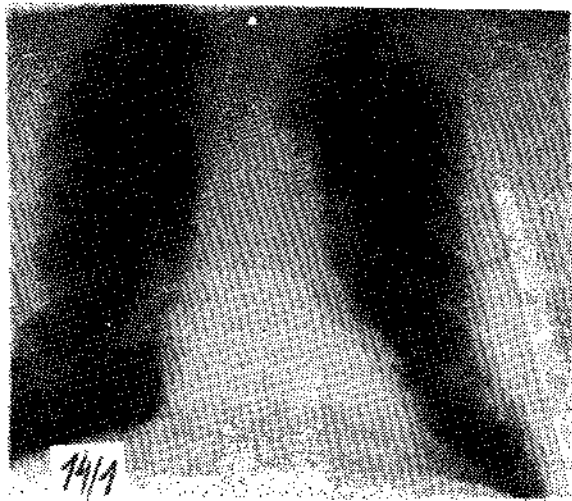
skih kiselina i mitoze. Doksorubicin (Adriamicin) ima veću opštu i kardijalnu toksičnost od epirubicina (Farmorubicin). Mehanizam oštećenja miokarda nije sasvim jasan. Opisane su tranzitorne aritmije, ali i trajne fibrozne pro-

mene, uz insuficijenciju srca kao pumpe (1, 2, 3). Srčano oštećenje zavisi od kumulativne doze leka, režima davanja, starosti bolesnika i prethodnih kardiovaskularnih bolesti.

U vezi sa neophodnošću široke primene ovih lekova u lečenju mnogih malignih oboljenja, potrebno je uočiti probleme profilakse i rane dijagnostike radi adekvatnog lečenja kardiotoksičnosti izazvane ovim preparatima.

Prikaz slučaja

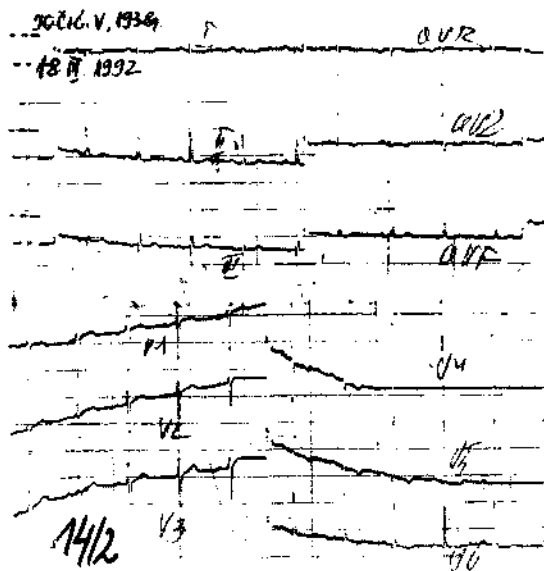
1. Bolesnik A. S., 39 god. Dg.: Ca microcelulare pulm. sin. Klinički, radiografski i elektrokardiografski nalaz na srcu uredan. Ehokardiografski je nađena manja količina tečnosti u perikardu. Ostali nalaz je normalan. Polikardiografija nije rađena. Započeta hemioterapija (HT) (cysplatil, oncovin, epirubicin). Posle VI kure dolazi do potpune radiografske regresije tumora, klinički nalaz na srcu je uredan, radiografski takođe, dok na elektrokardiogramu postoji sinusna tehirkardija uz aplatirane T talase. Na ehokardiografiji su nađene normalne dimenzije leve komore (EDD 4,9 cm — ESD 3,0 cm) i leve pretkomore (2,4 cm — 3,1 cm). Funkcionalni parametri su takođe u referentnim vrednostima (EF 69% : FS 39%). Uočeno je diskretno smanjenje komplijanse leve komore (DE 0,46 — EF 0,72). Nije viđeno postojanje perikardnog izliva. Bolesnik je primio još dve terapijske kure i time je završeno onkološko lečenje uz potpunu radiografsku regresiju tumora, a sa elektrokardiografskim znacima fibroze donjeg zida (qR u D2, D3, aVF uz aplatirane T-talase). Bolesnik sa zdravim miokardom, po primeni epirubicina (Farmorubicin) u kumulativnoj dozi od 1200 mg/m² razvio je le-



Slika 1

ziju miokarda — smanjenje komplijanse leve komore i fibrozu donjeg zida — u toku primene HT.

2. Bolesnik J.V., 54 god. Dg.: Ca microcelulare pulm. sin. Kardiološki nalaz: Hypertensio art. Cor hypertensivum comp. Radiografski i elektrokardiografski znaci pokazuju hipertrofiju miokarda leve komore (slika 1 i slika 2).



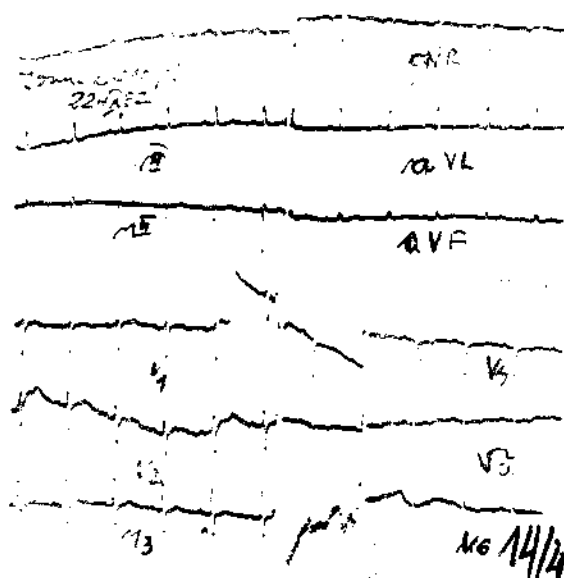
Slika 2

Konzilijarno je odlučeno da se primeni HT po CAV protokolu. Dva meseca posle završenog specifičnog onkološkog lečenja, razvija se klinički jasna srčana insuficijencija: radiografski uvećana srčana senka sa zastojnim promenama u plućima (slika 3), a elektrokardiografski



Slika 3

niža voltaža QRS kompleksa uz aplatirane T talase (slika 4). Bolesnik je primio ukupno 600



Slika 4

mg/m² Adriamycina i razvio klinički manifestnu insuficijenciju i miokardopatiju dva mjeseca po prestanku HT, kao znak poznog oštećenja miokarda.

Diskusija

Antraciklinski antitumorski antibiotici citotoksično dejstvo postižu interakcijom u DNK (4). Česte toksične pojave vezane za primenu ovih lekova su: alopecija, depresija kostne srži, stomatitis, ulceracije u ustima, mučnina, povraćanje, proliv, a izrazita kardiotoksičnost onemogućava im potpunu terapijsku primenu (2, 3). Iako mehanizam oštećenja miokarda nije sasvim jasan, smatra se da su aglikonski metaboliti odgovorni za kardiotoksične učinke. Ovi produkti inhibišu sintezu DNK u miokardu i koče oksidativne enzime u mitohondrijama koji katalizuju energetske metabolizam u srcu (3). Toksična nekroza, bez znakova zapaljenja, dovodi do degeneracije i smanjenja broja srčanih mišićnih ćelija uz gubitak kontraktilne substance. Promene su u početku fokalne, zatim difuzne. Razvija se dilatacija miokarda, sklonost ka prizidnoj intrakomorskoj fibrozi, fibroza leve komore, septuma i papilarnih mišića (3). Desna komora je retko i znatno manje oštećena od leve. Najviše korišćeni lekovi iz grupe antraciklinskih antibiotika su doksorubi-

cin (Adriamycin) i noviji preparat epirubicin (Farmorubicin) koji je manje opšte i kardijalno toksičan.

Faktori rizika koji potenciraju razvoj kardiotoksičnosti su: kumulativna doza leka, režim davanja, postojanje srčane bolesti i starost bolesnika (preko 65 godina). Osnovni faktor rizika za razvoj zastojne srčane insuficijencije je povećanje kumulativne doze leka (Adriamycin 450–550 mg/m², Farmorubicin 1000 mg/m²). Pri davanju kumulativnih doza Adriamycina ispod 550 mg/m² (3) kardiomiopatija se razvija u 0,3%, a pri većim dozama od 550 mg/m² u 30% bolesnika. Kod bolesnika koji nisu prethodno primali doksorubicin, srčana insuficijencija bila je primećena samo kod kumulativne doze epirubicina veće od 2000 mg/m². Odnos kumulativne doze doksorubicina i epirubicina koji dovodi do oštećenja srčanog mišića je 2:1. Režim davanja leka ima značaj u razvoju kardiotoksičnosti. Uobičajena doza za doksorubicin je 40–75 mg/m², a za epirubicin 75–90 mg/m². Uvođenje nižih doza (Švacabaja predlaže 12 mg/m² jedanput sedmično) garantuje nižu koncentraciju preparata u krvi i smanjenje rizika za razvoj kardiotoksičnosti (3). Godine bolesnika (preko 65) povećavaju mogućnost javljanja srčane insuficijencije, a naročito pri kumulativnim dozama od 500 mg/m² doksorubicina. Prethodno oboljenje srca ograničava dozu doksorubicina na 400 mg/m². Bolesnici lečeni nekim citotoksičnim preparatima (oncovin, ciclofosamid) ili zračeni zbog Ca bronha imaju potencirane kardiotoksične efekte antitumorskih antibiotika.

Oštećenje miokarda može biti akutno ili hronično, rano ili pozno. Najraniji znak lezije miokarda su: perikardno-miokardni sindrom i aritmije, koji mogu da se jave nekoliko sati po iniciranju leka. Mehanizam nastanka je nejasan, mada se misli da je vezan za elektrolitni disbalans u komori (1) sa akutnom srčanom insuficijencijom. Ove promene iščezavaju 1 do 2 meseca po prestanku lečenja. Pozne lezije miokarda, subklinička i klinički jasna srčana insuficijencija posledica su kumulativne kardiotoksičnosti, a javljaju se u 0,4% do 6,1% bolesnika. Vreme njihovog ispoljavanja je od 0-tog do 231-og dana, u proseku 33-eg dana posle primljene poslednje terapijske doze (3).

Dijagnoza subkliničke insuficijencije miokarda otežana je kod bolesnika sa Ca bronha zbog manje izraženih kliničkih znakova poput stanja srca i propagacije osnovne bolesti. Za dijagnostiku se uglavnom koriste neinvazivne metode: radiografija grudnog koša, EKG, Holter monitoring, lab. nalazi — znaci nekroze miokarda (sgot, cpk, cpk-Mb), ehokardiografija i ra-

dionuklearna ventrikulografija kao metoda izbora za procenu sistolnih interala leve komore i ejekcione frakcije (5, 6). Radiografija srca i pluća omogućava praćenje veličine, oblika srčane senke i zastojnih promena na plućima. Elektrokardiografski znaci kardiotsičnosti doksorubicina javljaju se kod 1% do 4% bolesnika (3). Rano se javljaju spuštanje ST segmenta, aritmije i smetnje u provođenju, ali nisu razlog za prekidanje terapije. Treba imati u vidu i to da su ove promene nespecifične jer mogu biti izraz invazije srca tumorom, elektrolitnih promena, evolutivnosti koronarne bolesti i dr. Veći značaj u proceni kardiotsičnosti ima nalaz snižene voltaže QRS kompleksa na EKG-u (3, 5). Signifikantno je sniženje voltaže QRS kompleksa za 30% u odnosu na inicijalne vrednosti. Rizik razvoja kardiomiopatije povećava se za 30% do 50% pri registrovanju snižene voltaže QRS kompleksa na EKG-u (3). U slučaju da su promene reverzibilne, EKG se normalizuje posle nekoliko dana do dva meseca po prestanku HT. Ehokardiografija, kao neinvazivni metod, prvenstveno se koristi za procenu ejekcione frakcije (EF). Najpouzdaniji metod za procenu i akutne (od 4 do 24 h) i hranične kumulativne kardiotsičnosti jeste radionuklearna ventrikulografija — merenje ejekcione frakcije i sistolnih intervala LVET/PEP. Endomiokardna biopsija, kao invazivna metoda, koristi se zasada retko u dijagnostici srčanih lezija posle HT, jer su promene većinom lokalizovane u levoj komori, ali se na indirektan način može proceniti smanjenje broja miofibrila i rasprostranjenosti lezija (3, 5, 6).

Terapija

Srčana insuficijencija, aritmije i smetnje u provođenju, kao posledice rane ili pozne kardiotsičnosti antitumorskih antibiotika, leće se na uobičajen način i punom terapijskom dozom odgovarajućih kardioloških lekova (kardiotonik, diuretik, vazodilatatori, antiaritmici i dr., a neki autori preporučuju i kortizol). Pri menu kardiotsičnih lekova treba obavezno prekinuti. Ako se navedene mere preduzmu, pre nego što se javi teška kardijalna dekompenza-

eija, prognoza je dobra, a loša je ako se »štetni« lek daje i nakon manifestne rane kardiotsičnosti. Blaga do umerena kardijalna dekompenzacija, uz potpurnu kardiotonično-diuretsku terapiju, postepeno prolazi nakon prekida davanja kardiotsičnih lekova. Ako se pak oni ne mogu izbeći zbog vitalne ugroženosti bolesnika malignim procesom, preporučuju se manje doze i fracionirano davanje antitumorskih antibiotika.

Zaključak

Kod bolesnika koji primaju hemioterapiju sa kardiotsičnim antitumorskim antibiotici-ma mogu se javiti akutna ili hronična oštećenja miokarda, ali i fatalan ishod. Četvrtina pacijenata (4 do 15) koji primaju hemioterapiju u velikim dozama može za vreme lečenja umreti od akutne mio-perikardne disfunkcije, perikardnog izliva, kardijalne dekompenzacije ili srčanih aritmija (7). Zato treba imati u vidu značaj ranog otkrivanja lezija miokarda, uz blagovremeno uključivanje potporne kardiološke terapije i smanjenje doze kardiotsičnog leka, sa ciljem da se omogući nastavak onkološkog lečenja.

LITERATURA

1. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb J. A. Clinicopathologic Analysis of Adriamycin Cardiotoxicity. *Cancer* 1973, 32:302—314.
2. Benjamin R, Wiernik P, Bachur N. Adriamycin Chemotherapy — Efficacy, Safety and Pharmacological Basis of an Intermittent Single High-Dose Schedule. *Cancer* 1974, 33:19—27.
3. Shvachbaja L, Valvere V, Nekljudova V. Kardiotsično dejstvo adriamicina. *Kardiologija* 1988, 4:110—113.
4. Stefanović S. Hematologija. Beograd—Zagreb, Medicinska knjiga, 1981, 663.
5. Nedeljković S. Kardiologija — izabrana poglavlja. Zrenjanin, NIUO »Zrenjanin«, 1986, 226.
6. Sokolov M, Malkolm M. Klinička kardiologija. Beograd, Savremena administracija, 1989, 547—548.
7. Appelbaum et al. Acute lethal carditis caused by high dose combination chemotherapy: A unique clinical and pathological entity. *Lancet*, 1976, 1:58.

Rad je primljen: 15. 11. 1993. god.

SARKOIDOZA MIOKARDA
(prikaz slučaja)
MYOCARDIAL SARCOIDOSIS
(case report)

Nada Vasić*, Olga Đurić, Dragica Pešut, Svetlana Krstić

Sažetak

Prikazane su dve bolesnice sa sarkoidozom miokarda i povećanim rizikom od iznenadne smrti usled A—V bloka III stepena i kompleksne ventrikulske ekstrasistolije. Jedna je bolesnica bila u III stadijumu sarkoidoze, sa stalnim gušenjem, lupanjem srca i jednom epizodom gubitka svesti sličnom Adams-Stokes napadu. Na elektrokardiogramu se beleži sinusna tahikardija, ehokardiografski su nađene granulacije u septumu i vrhu srca, a Holter zapisom u toku 24 sata registrovan je intermitentni A—V blok III stepena, zbog čega je indicovana hitna ugradnja pace-makera. Druga bolesnica je bila u I—II stadijumu sarkoidoze. Godinu dana posle postavljanja dijagnoze i primene steroidne terapije dobija aritmije, omaglice, uvećanje srčane senke na rentgenogramu, ventrikularne ekstrasistole u vidu bigeminije i trigeminije, a scintigram miokarda sa Talijumom-201 pokazao je defekte perfuzije u području septuma i prednjeg i lateralnog zida leve komore. Kod bolesnika s histološki potvrđenom sarkoidozom i bilo kojom srčanom nenormalnošću (aritmije, smetnje provođenja, srčana insuficijencija) potrebno je šire ispitivanje srca, uključujući ehokardiografiju i scintigrafiju, radi ranog otkrivanja sarkoidnih miokardnih lezija i sprečavanja ozbiljnih oštećenja i naprasne smrti. Ključne reci: sarkoidoza miokarda.

Summary

This is a case report of two female patients with myocardial sarcoidosis and an increased risk of a sudden death from A—V block (III degree) and complex ventricular extrasystole. One patient had stage III sarcoidosis with persistent dyspnea, palpitations and an episode of the loss of consciousness resembling to Adams-Stokes attack. ECG revealed sinus tachycardia, granulations in the septum and apex on echocardiography, while the 24-hr-Holter monitoring recorded a transient A—V block, III degree, indicating an urgent pace-maker implantation. The second patient had sarcoidosis of stage I—II. A year after the diagnosis had been established and the steroid therapy applied, she developed arrhythmias, spells of dizziness, enlargement of the cardiac shadow on the X-ray, paired ventricular extrasystole suggesting bigeminy and trigeminy, while the myocardial scintigraphy with Thallium-201 showed perfusion defects in the septum, anterior and lateral left chamber wall. In patients with histologically proved sarcoidosis and some cardiac abnormality (arrhythmias, conduction disorders, cardiac insufficiency), an extensive investigation of the cardiovascular system is needed, including echocardiography and scintigraphy, in order to detect myocardial lesions and prevent severe defects and a sudden death.

Key words: myocardial sarcoidosis.

* Dr Nada Vasić, kardiolog Instituta za plućne bolesti i TBC, UKC Beograd

Uvod

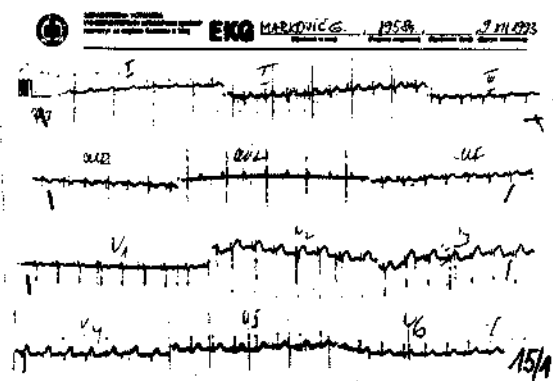
Sarkoidoza je mutisistemska **granulomatozna bolest nepoznate etiologije. Kliničke manife-**

stacije sarkoidoze zavise od organa **koji je zahvaćen i od aktivnosti procesa. Stvarna incidenca sarkoidoze miokarda nije poznata. Bernštajn i saradnici su 1929. godine opisali sarko-**

idne promene u srcu, a Gentzen je 1937. godine prvi ustanovio smrtni slučaj izazvan sarkoidozom miokarda (1). Silverman i saradnici su 1978. godine kod obdukovanih sarkoidoza našli »kardijalno učešće u sarkoidozi« u oko 25% slučajeva, iako je kliničko otkrivanje promena bilo kod manje od 5% slučajeva (2). Sarkoidni granulomi mogu biti lokalizovani u različitim delovima srca, ili se, usled izraženih sarkoidnih promena u plućima sa nastankom difuzne fibroze i plućne hipertenzije, razvija cor pulmonale. Bez obzira što je sarkoidoza miokarda vrlo često klinički latentna, ona je potencijalno ozbiljna manifestacija bolesti koja može dovesti do aritmije, srčane insuficijencije i nasprane smrti.

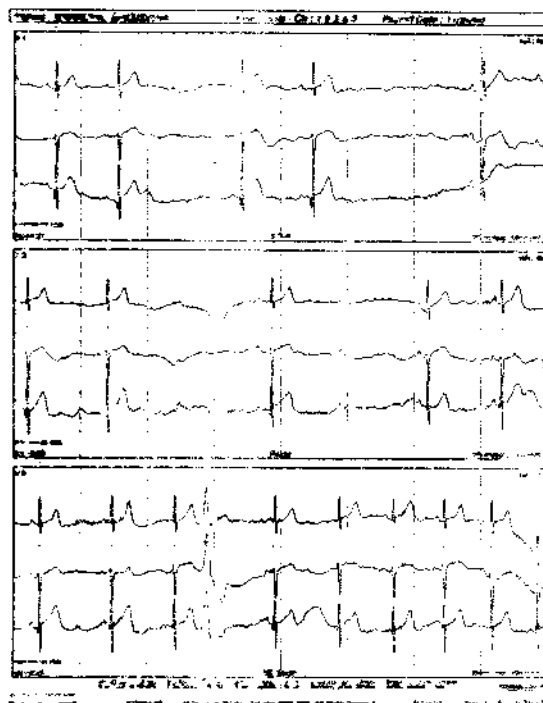
Prikaz slučajeva

1. Bolesnica M. G., stara 35 godina, ima u toku prve hospitalizacije u Institutu za plućne bolesti i Tbc u Beogradu (jun—jul 1993. god.) dijagnozu Sarcoidosis pulmonum gr II, postavljenu transkarinalnom iglenom biopsijom koja je patološkim pregledom i verifikovana. Postojao je zamor, dispneja, noćno znojenje i gubitak u telesnoj težini. Fizikalni kardiološki nalaz bio je uredan. Na radiografiji normalan izgled srčane senke. U EKG-u se nalazi sniženje zupca R od VI do V3, a ehokardiografski se otkrivaju hiperehogene granulacije u miokardu komorskog dela septuma i u predelu vrha srca. Bolesnica je otpuštena sa preporukom za primenu (1) steroidne terapije (pronison 30 mg) i (2) kardiološke kontrole zbog suspektne invazije miokarda sarkoidnim granulomima. Pri drugoj hospitalizaciji, oktobra 1993. (dva meseca kasnije), zbog progresije osnovne bolesti, čestih napada lupanja srca i gušenja pri najmanjem naporu, bolesnica je tahipnoična, cijanozna, tahikardna (fr 120—140/min.), sa mezosistolnim klikom na vrhu srca i krvnim pri-



Slika 1

tiskom 150/90 mmHg. U EKG-u sinusna tahikardija, mikro R od VI do V3 (slika 1). U Holter zapisu od 24 časa beleži se intermitentan A—V blok III stepena (slika 2). Neposredno po

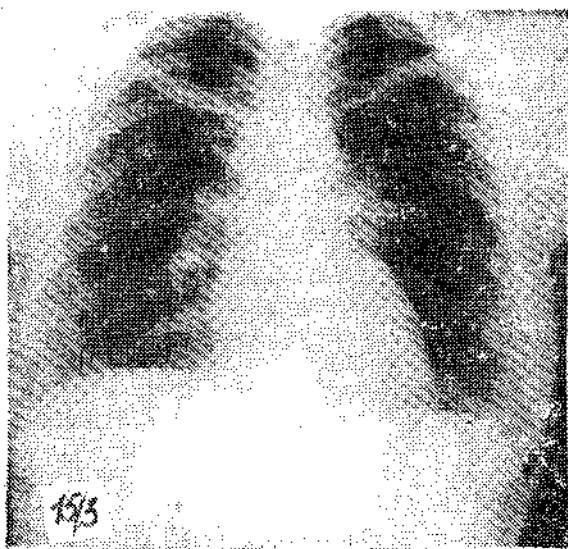


Slika 2

skidanju Holtera lekar evidentira kratkotrajni gubitak svesti sa konvulzijama (Adams-Stokes). Uz povećanu dozu kortikosteroida i kiseoničku terapiju, bolesnici se omogućava hitna ugradnja trajnog veštačkog vodiča srčanog ritma, za koji postoji apsolutna indikacija. Dijagnoza sarkoidoze miokarda je u ovom slučaju, kod bolesnice sa histološki dokazanom sarkoidozom u bioptičkom materijalu pluća, postavljena na osnovu kliničkih manifestacija bolesti od strane srca (lupanja, gušenja, gubitka svesti), elektrokardiografskih promena u standardnoro EKG-u i Holter zapisu i ehokardiografske potvrde lezije mokarda.

2. Bolesnica M. M., stara 32 godine. Dijagnoza sarkoidoze I—II stadijuma postavljena je histopatološkim pregledom tkiva uzetog transkarinalnom biopsijom pri prvoj hospitalizaciji u Institutu za plućne bolesti i Tbc u Beogradu. Kardiološki klinički nalaz bio je uredan. Na radiografiji grudnog

koša srčana senka nije uvećana. Elektrokardiogram bez osobitosti. Ordinirana kortikosteroidna terapija i redovne ambulantne kontrole. Nakon godinu dana od otkrivanja bolesti ispoljava se aritmija, uz omaglice, brže zamaranje, zbog čega je ponovo hospitalizovana. Fizikalno se nalazi ritam bigemije, TA 130/80 mmHg, p 60/min. Na radiografiji grudnog koša postoji umereno uvećanje srčane senke (slika 3). EKG



SHka 3

registruje ventrikularne ekstrasistole u vidu bigeminije, trigeminije (slika 4). Ehokardiografski nalaz je uredan. Perfuziona scintigrafija miokarda Thalliumom 201 pokazuje slabiju perfuziju anteriorno, anteroseptalno i lateralno. Procenjeno je da postoji sarkoidoza miokarda. Povećana je doza kortikosteroida i uveden je antiaritmički lek meksiletin (3x200 mg). Po-



Slika 4

stignuto je regulisanje i održavanje normalnog srčanog ritma. Bolesnica je bez subjektivnih tegoba, redovno se kontroliše, stanje kardiovaskularnog sistema u periodu praćenja od 36 meseci je stabilno.

Diskusija

Dijagnoza sarkoidoze miokarda zaživotno se teško postavlja, jer je kardijalno oštećenje u većini slučajeva minimalno, nejednako i često nezapaženo. Simptomi i znaci oboljenja zavise od broja i lokalizacije granuloma u miokardu (3). Sarkoidni granulomi mogu zahvatiti bilo koji deo srca, posebno slobodni zid leve komore, papilarne mišiće i intraventrikularni septum. Sprovodni sistem je najčešće zahvaćen ekstenzivnom fibrozom (1). Transmuralne promene na srcu su česte i mogu dovesti do formiranja ventrikularne aneurizme. Zahvatanje papilarnih mišića može dovesti do papilarne disfunkcije i mitralne insuficijencije. Perikard je rede zahvaćen i izliv se nalazi u 5–15% slučajeva. Opisan je i slučaj tamponade perikarda koja je, kao i konstriktivni perikarditis, izuzetno retka (4). Zalisci, koronarne arterije, aorta, šuplje i plućne vene su rede zahvaćene (3).

Sarkoidoza miokarda se obično nalazi kod mladih i osoba srednjeg životnog doba, bez obzira na pol, i to najčešće u onih s generalizovanim sarkoidozom. Ona je veliki imitator raznih neobičnih srčanih bolesti, pogotovo onih sa teškim poremećajima ritma, neobjašnjivim bolovima ili srčanom insuficijencijom (5). Zahvaćenost srca sarkoidozom proizvodi sledeće kliničke manifestacije: srčanu insuficijenciju, aritmije i iznenadnu smrt. Česta je kongestivna srčana insuficijencija usled ekstenzivne miokardne granulomatoze. Dilatativna i restriktivna miokardiopatija sa povećanim end-dijastolnim pritiskom u desnoj i levoj komori javlja se kao posledica difuzne lezije miokarda. Usled plućne fibroze, kao posledica morfološke transformacije granuloma (kod nekih bolesnika), nastaje plućna hipertenzija i hronični cor pulmonale. Kongestivna srčana insuficijencija je uzrok smrti kod 25% bolesnika sa sarkoidozom, Incidenca elektrokardiografskih promena veća je kod bolesnika sa sarkoidozom u odnosu na kontrolnu grupu i beleži se kod 50% slučajeva (2). Visoka je učestalost bloka desne grane, sinusne bradikardije, supraventrikularnih ekstrasistola, promena na ST-T segmentu, ali one nisu specifične za sarkoidozu, već mogu biti posledica neke druge bolesti srca. Kompletan A–V blok se javlja kod sarkoidoznih bolesnika mnogo češće nego u drugoj populaciji. Fleminga nalazi kod 30–35% bolesnika sa sarkoido-

zom (5). Manji stepeni smetnji provođenja, kao A—V blok I stepena i varijabilni intraventrikularni blokovi, mogu biti u početku tranzitorni, a uz progresiju osnovne bolesti prelaze i u kompletan A—V blok sa Adams-Stokesovim napadima. Ventrikularne aritmije, posebno ventrikularna tahikardija (vezana ili nevezana), kao i ventrikularne ekstrasistole, su drugi najčešći oblik disritmije sa učestalošću od oko 22% kod bolesnika sa miokardnom sarkoidozom. Ove aritmije se otkrivaju češće pred smrt i uzrok su iznenadne smrti ovih bolesnika (7). Atrijalne aritmije, kao i blok grane, takođe mogu prethoditi iznenadnoj smrti. Uporna sinusna tahikardija ili blok grane nejasnog uzroka mogu biti jedini znak sarkoidoze miokarda. Supraventrikularne ekstrasistole i atrijalne aritmije su manje opasne i manje zabeležene kod kardijalne sarkoidoze. Iznenadna smrt može biti prvi i jedini događaj kod sarkoidoze miokarda (3). To je najčešći način umiranja u sarkoidozi, u 30—60% slučajeva, i to usled ventrikularne tahiaritmije ili bloka provođenja (1).

Dijagnoza miokardne sarkoidoze se obično postavlja na osnovu prisustva jedne ili više kliničkih manifestacija srčane bolesti kod bolesnika sa histološki potvrđenom multisistemskom sarkoidozom. Pacijenti sa progresivnom sarkoidozom zahtevaju kardiološko ispitivanje koje uključuje teleradiografiju srca, elektrokardiogram i Holter, ehokardiografiju, radionukleidno ispitivanje srca, magnetnu rezonancu i kateterizaciju srca s endomiokardnom biopsijom. Na rentgenskom snimku uočava se blago do srednje uvećanje srčane senke ili desnih srčanih šupljina. Evidentna kardiomegalija sreće se kod 5% bolesnika sa sarkoidozom srca (2). Jedna polovina bolesnika sa sarkoidozom ima neke EKG nepravilnosti: smetnje provođenja, aritmije, promene na ST-T segmentu (3). Holter zapis može dokumentovati i objasniti promene u toku 24 časa. Holter je idealan za praćenje abnormalnosti EKG-a kod sumnje na prisustvo miokardne sarkoidoze (2). Ehokardiografsko ispitivanje može otkriti morfološke promene u srčanom mišiću, hemodinamske promene u vezi sa sistolnom i dijasistolnom funkcijom, promene u motorici zida miokarda, uvećanje srca, III postojanje perikardnog izliva. Ehokardiografija nije dovoljno senzitivna za otkrivanje malih i ranih lezija u miokardu kod bolesnika sa sarkoidozom (1). Radionukleidno ispitivanje s Thalliumom 201 može omogućiti izdvajanje primarne miokardne sarkoidoze od srčanih disfunkcija usled drugih pulmonalnih bolesti (6). Postojanje perfuzionih defekata u srčanom mišiću kod bolesnika sa sarkoidozom ukazuje na zahvaćenost srca. Za razliku od koronarne is-

hemije koja daje iste defekte, u testu fizičkog napora se smanjuje veličina perfuzionog defekta kod bolesnika sa sarkoidozom. Magnetna rezonanca je superiornija od ehokardiografije za razlikovanje zahvaćenosti perikarda od miokardne infiltracije (2). Kateterizacija srca sa endomiokardnom biopsijom korisna je za postavljanje dijagnoze. Pozitivan nalaz biopsije je uvek dijagnostički i pouzdan, a negativan nalaz ne isključuje mogućnost da je srce zahvaćeno sarkoidozom (5). Kada su sprovedeni svi dijagnostički postupci, potvrda sarkoidoze miokarda može izostati. Apsolutna dijagnoza sarkoidoze srca može se postaviti samo na obdukciji (7).

Iskustva u dugotrajnom lečenju sarkoidoze srca su ograničena (2). Produžena upotreba kortikosteroida u visokim dozama može biti od koristi ako je započeta u ranoj fazi bolesti. Smatra se da je odgovor sarkoidnih granuloma u srcu na kortikosteroidnu terapiju mnogo bolji u odnosu na druge organe. Srčana insuficijencija i aritmije lece se uobičajenim lekovima, uz kortikosteroide, mada su ove aritmije vrlo često refrakterne na sve antiaritmike. Neki autori izdvajaju amiodaron kao lek izbora kod rezistentnih aritmija (5). Zbog rizika od iznenadne smrti, kod bolesnika sa sarkoidozom i bi- i trifaskularnim blokom, indikovani su pace-maker, a kod bolesnika sa ventrikularnim tahiaritmijama antitahikardni kardioverter defibrilator (AICD). Hirurška resekcija ventrikularne aneurizme može sprečiti ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i naprasnu smrt. Kod mladih osoba sa ireverzibilnom srčanom insuficijencijom transplantacija srca uz steroidnu terapiju dolazi u obzir (1).

Postavljanje dijagnoze sarkoidoze srca nosi sa sobom odgovarajuću prognozu. Roberts i sar. ograničavaju prognozu srčane sarkoidoze u pogledu preživljavanja na dve godine, dok Fleming nalazi da prognoza nije tako loša (51). Rana dijagnoza i rano započinjanje odgovarajućeg lečenja su najvažniji prognostički parametri.

Zaključak

Incidencija sarkoidoze miokarda kreće se od 5—30% u bolesnika sa ovom granulomatozom. Treba uvek misliti na ovo stanje kod mladih osoba umrlih iznenada usled srčane slabosti ili poremećaja ritma. Sarkoidoza srca može da postoji i u klinički latentnoj formi. Blagovremeno postavljanje dijagnoze i otpočinjanje lečenja pre nastanka ozbiljnih oštećenja može pomoći u otklanjanju loše prognoze kod ovih bolesnika.

LITERATURA

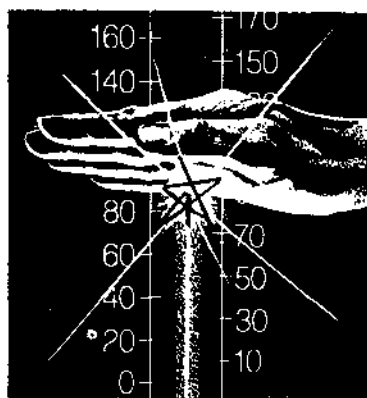
1. Alton M, Anders JD, Kenneth Pehrsson S, Ryden L. Sarcoid Heart Disease. *Sarcoidosis*, 1992; 9:147—149.
2. Gurdup SF, Sharma OP. Myocardial Sarcoidosis, a Review. *Sarcoidosis*, 1989; 6:97—106.
3. Sharma OP. Sarcoidosis. Clinical Management. Butterworths. London, 1984; 97—101.
4. Edilberto GG, et al. The Heart in Sarcoidosis. *Chest*, 1971; 60-4:379—388.
5. Fleming HA. Sarcoid Heart Disease. *Sarcoidosis*, 1985; 2:20—24.
6. Bernanddne HB, et al. The Use of 201 Thallium for Myocardial Perfusion Imaging in Sarcoid Heart Disease. *Chest*, 1977; 72—1:27—32.
7. Bascour FA, et al. Myocardial Sarcoidosis. *Disease of the Chest*, 1968; 53—4:413—420.

Rad je primljen 5. 03. 1994. god.

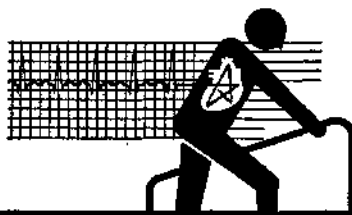
Inhibitor enzima
konvertora angiotenzina

ZORKAPTIL®

(kaptopril)



Novi pristup u lečenju
visokog krvnog pritiska
i kongestivne
srčane
insuficijencije



ZORKA ŠABAC
FARMACIJA

u saradnji

SQUIBB®

1710

HERPES SIMPLEX-PNEUMONIJA (Prikaz slučaja)

HERPES SIMPLEX-PNEUMONIA (A case report)

Biljana Zvezdin*, Živka Eri, Jelena Stanić

Sažetak

U radu smo opisali slučaj herpes simplex infekcije donjeg respiratornog trakta i jednjaka u 59 godina starog muškarca, dugogodišnjeg potatora i obolelog od šećerne bolesti. Oboljenje je počelo naglo, pojavom hematemeze, vrtoglavice, a potom febrilnosti i hemoptizija. Definitivna dijagnoza je postavljena na autopsiji, dokazom virusnih inkluzija u isečcima koji su uzeti sa područja mikroskopski uočenih lezija u plućima i jednjaku.

Ključne reci: herpes simpleks virus, herpes simpleks-ezofagitis, pneumonija.

Summary

In this paper we have described a case with respiratory tract and esophagus infection caused by herpes simplex virus in a 59 year old man with a long history of alcohol consumption and diabetes. The disease started suddenly, with hematemesis, dizziness subsequently accompanied with fever and hemoptyses. A definite diagnosis was made on autopsy, when viral inclusions were confirmed in biopsy samples taken from areas of macroscopically found lesions in the lungs and esophagus.

Key words: herpes simplex virus, herpes simplex-esophagitis, pneumonia.

* Biljanp Zvezdin, lekar na specijalizaciji iz pneumoftizilogije. Institut za plućne bolesti i Tbc, Sremska Kamenica

Uvod

Infekcije respiratornog trakta izazvane herpes simpleks virusom (HSV) javljaju se u osoba kod kojih su narušeni lokalni ili opšti odbrambeni mehanizmi. Ova vrsta virusa ima sposobnost da nakon jednom izazvane primarne infekcije, perzistira u domaćinu u stanju mirovanja i da se reaktivira pod određenim v-slovima. Stoga jednom inficirane osobe stiču sklonost prema oboljevanju.

Inflamatorna reakcija u respiratornom traktu može nastati kao rezultat inhalacije čestica virusa ili u toku hematogene diseminacije.

Mi prikazujemo slučaj 59-togodišnjeg bolesnika kod kojeg je nalazom karakterističnih intranuklearnih inkluzija, postmortalno postavljena dijagnoza herpes simpleks ezofagitisa i pneumonije.

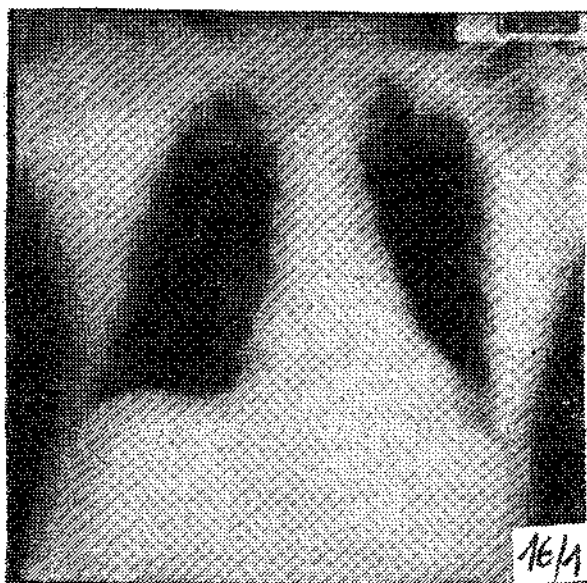
Prikaz slučaja

Muškarac star 59 godina, penzioner, premešten je u Institut za plućne bolesti i Tbc sa

uputnom dijagnozom infiltracije u plućima desno. Anamnestički se saznalo da bolesnik dugo godina konzumira žestoka alkoholna pića, da je dve godine ranije bolnički lečen zbog infarkta miokarda, kojom prilikom je dijagnostikovana šećerna bolest.

Iz medicinske dokumentacije se saznalo da je sadašnja bolest počela naglo deset dana ranije, povraćanjem obilnog krvavog sadržaja uz osećaj slabosti, vrtoglavice i nadutosti. Pomenute tegobe su bile povod hospitalizaciji na O. deljenju za gastroenterologiju. Interne klinike u Novom Sadu, sa kojeg je, istog dana, premešten u Institut za hirurgiju pod sumnjom na ileus. Konzervativnim tretmanom uspostavljena je crevna peristaltika i isključeno akutno hirurško oboljenje. Tada je rutinski načinjen radiogram grudnog koša ukazivao na uredan nalaz (slika 1).

Kako su se u daljem toku bolesti pa javile tegobe u smislu febrilnosti i hemoptizije, ponovljen je PA snimak grudnog koša na kome su uočene obostrane nehomogene in-



Slika 1

filtrativne promene u donjim partijama pluća (slika 2).

Pri prijemu u našu ustanovu, pacijent je adinamičan, teže aktivno pokretan, febrilan i



Slika 2

bled. Laboratorijske pretrage su otkrile ubrzanu sedimentaciju eritrocita (58/90), srednje tešku anemiju, te lako povišene vrednosti LDH i ŠUK-a. Započeto je lečenje kombinacijom antibiotika i ostalom simptomatskom terapijom.

Kontrolni radiogram grudnog koša pokazao je regresiju obostranih plućnih promena

(slika 3). Subjektivno stanje bolesnika se poboljšalo. Međutim, ponovo dolazi do pogoršanja opšteg stanja, uz pojavu hemoptizija i kliničke slike plućnog edema. Analiza respiracij-



Slika 3

skih gasova u arterijskoj krvi je pokazala tešku parcijalnu plućnu insuficijenciju (P_{aO_2} — 4,49 kPa, P_{aCO_2} — 4,19 kPa, SaO_2 — 72,2%). Ultrasonografskim pregledom gornjeg abdomena viđena je u celini uvećana jetra, uredne ehstrukture. Pregledom KKS uočava se još izraženija anemija (ER — $2,83 \times 10^{12}/l$ Hg — 91 g/l). Pored intenzivne terapije diureticima, kardiotonicima, kortikosteroidima, antibioticima i ostalom simptomatskom terapijom, uz oksigenoterapiju i ponavljane trasfuzije krvi, stanje se sve više pogoršava. Bolesnik postaje ponovo febrilan, tahikardan, sa niskim vrednostima krvnog pritiska, sve više dispnoičan. Potom počinje da izbacuje svetlu, svezu krv na »puna usta«, što se privremeno zaustavlja primenom terapijom, da bi se još obilnija hemateza ponovila neposredno pred letalni ishod. Obdukcija je urađena.

Obdukcioni nalaz: lumen jednjaka u celoj dužini jako proširen, zid zadebljan, sluznica tamno smeđe prebojena, sa brojnim ulceracijama, naročito u distalnom delu. U dnu jednog od ulkusa nalazi se zjapeći krvni sud prekriven mlitavo koagulisanom krvlju. Ista oblaže i pojedine delove sluznice. Obostrano je u plućima nađena masivna akutna fibrinozno-gnojna bronhopneumonija.

Histološki, u isečcima iz jednjaka nalazi se slika herpes simplex-ezofagitisa, sa karakterističnim intranuklearnim inkluzijama, nekrozom i ulkusima površnog epitela i submukoze, nekrozom i trombozom krvnih sudova i gustim infiltratima plazma ćelija, limfoćita, granulocita i histiocita u submukozi. U plućima se nalazi slika nespecifične fibrinozno-gnojne bronhopneumonije sa nekrotičnim ulceroznim bronhio-litisom i bronhitisom. Samo u nekim bronhima se nalazi pločasto slojevit metaplastičan epitel na bazalnoj membrani, uglavnom na rubu ulkusa. U mnogim pločastim epitelnim ćelijama viđene su tipične intranuklearne inkluzije Cowdry — tip 1 (slika 4).



Slika 4 — Pločaste metaplastične epitelne ćelije sa intranuklearnim inkluzijama (strelice), HEX420

Osnovna bolest je bila generalizovana ateroskleroza sa aterosklerotskim srcem. Uzrok smrti je iskrvarenje, zbog teškog krvarenja iz ulkusa jednjaka u donjoj trećini.

Diskusija

Više od dve stotine serološki različitih virusa prouzrokuje infekcije respiratornog trakta koje su čest uzrok morbiditeta u svim uzrastnim dobima, ali i mortaliteta u dece, starijih i imunodeficientnih osoba (6, 3, 1). Prava incidenca ovih infekcija nije pouzdana. Većina podataka potiče od onih slučajeva koji su hospitalizovani, te je uzročnik dokazan. Smatra se da virusne pneumonije čine 10% od ukupnog broja pneumonija u populaciji (5, 65).

Rod herpes virusa spada u grupu DNA virusa, a obuhvata više vrsta: herpes simpleks, varicela — zoster, citomegalovirus (CMV) i Epstein-Barrov virus. Herpes simpleks virus ve čina ljudi nosi u obliku latentne infekcije trigeminusnog stabla i sakralnih ganglija (4). Postoje dva serološka tipa ovog virusa: tip I izaziva

va gingivo-stomatitis, faringitis, ezofagitis, encefalitis i respiratorne infekcije, a tip II primarno infekcije genitourinarnog trakta, mada i on u sklopu diseminacije može izazvati plućne lezije. Kada jednom izazovu primarnu infekciju, ostaju latentni u ganglijama, odakle se mogu povremeno reaktivirati (3).

Herout i sar. su prvi sugerisali da su herpetični traheobronhitis i pneumonija mnogo češći nego što se pretpostavlja. Nash je pokazao da je 9 od 10 slučajeva respiratorne infekcije izazvane HSV »promašeno« u kliničkom i patološkom smislu, jer je na 1000 autopsija našao 10 slučajeva herpetičnih infekcija, od kojih je samo jedna bila dijagnostikovana zaživotno (3).

Većina infekcija respiratornog trakta izazvanih HSV se javlja u osoba sa kompromitovanim odbrambenim mehanizmima. Imunološki odgovor na ovaj virus sadrži i humoralnu i ćelularnu komponentu, mada se smatra da ova druga ima važniju ulogu, pogotovu u prevenciji rekurentne infekcije. Predisponirajući faktori su različiti, a infekcija nastaje reaktiviranjem virusa, što se najčešće viđa u osoba sa kompromitujućim oboljenjima, imunosupresivnom terapijom, dugotrajnom traheostomijom, različitim hroničnim bolestima srca i pluća, u alkoholičara, nakon transplantacije organa, u bolesnika sa AIDS-om (Acquired Immunodeficiency Syndrome) itd. (2, 6, 3). U bolesnika sa traheostomom ili endotrahealnom kanilom, koje oštećuju mukozni integritet, narušen je lokalni odbrambeni mehanizam, što stvara predispoziciju prema virusnim infekcijama (3). Neki autori ističu da herpesnoj infekciji traheobronhijalnog stabla prethodi skvamozna metaplazija respiratornog epitela (1).

Herpes simpleks infekcija najčešće počinje u gornjem respiratornom traktu, a odatle se širi u bronhe, bronhirole i parenhim. Stoga, herpetične lezije u nazofarinksu mogu sugerisati virusnu etiologiju eventualno postojećih plućnih promena. Nešto rede, uglavnom kod imunokompromitovanih bolesnika, širenje je hematogeno, a promene su u parenhimu multiple. Ramsey i saradnici su utvrdili da se difuzna intersticijalna pneumonija javlja u sklopu proširene infekcije, dok fokalna pneumonija često nastaje uz postojeće lezije u bronhima i traheji (3, 6).

Način širenja i mesto inokulacije može imati ulogu u ispoljavanju prodromalnih simptoma: groznice, povišene telesne temperature, malaksalosti, glavobolje, mijalgije, nazalne kongestije. Sistemski znaci infekcije se javljaju zbog oslobađanja solubilnih medijatora inflamacije. Znaci i simptomi virusne infekcije na-

staju kao rezultat citopatogenog efekta i sled stvenog inflamatornog odgovora. U respiratornom traktu može nastati sedam različitih kliničkih sindroma: rinitis, faringitis, laringitis, laringo-traheo-bronhitis, traheo-bronhitis, bronhiolitis, pneumonija, pojedinačno ili u kombinacijama (2).

Morfološki, herpes simpleks lezije traheo-bronhijalnog stabla se karakterišu nekrotičnim ulceracijama prekrivenim fibrinozno-purulentnim eksudatom, odakle se infekcija može proširiti i u submukozne žlezde. U inflamatornom odgovoru učestvuju mononuklearne ćelije. Nekroza većih površina epitela može izazvati formiranje pseudomembrana koje dovode do opstrukcije dela disajnih puteva, što ima značaja u kliničkom ispoljavanju. Parenhimska reakcija se karakteriše fokusima nekroze i hemoragije. U slučajevima hematogene diseminacije, parenhimske promene su peribronhiolarne i pravilno distribuirane. Nešto rede, javlja se difuzni intersticijalni pneumonitis sa difuznim alveolarnim oštećenjem. Histološki se nalazi intersticijalni edem sa Hmfocitnom infiltracijom uz destrukciju alveola, intraalveolarni edem i hemoragiju (3, 6). Promene koje se vide morfološki su nespecifične, jer se nalaze i kod pneumonija izazvanih bakterijama i drugim noksama.

Makroskopski, obično se nađu »teža pluća« sa naglašenom intersticijalnom šarom i područjima hemoragije. Rede se mogu videti nodularne i mikronodularne promene (u segmentu ili lobusu) (3).

Radiološki nalaz kod virusnih pneumonija nije tipičan, a između ostalog, može se ispoljiti penihilarnim linearnim senkama, naglašenošću bronhovaskularnog crteža ili krpičastim (»patchy«) infiltracijama u delu lobusa uni- ili multifokalno raspoređenim. Za neke virusne infekcije i dobni uzrast opisuju se i karakterističnija radiološka ispoljavanja, pa se tako u infekciji sa RSV (respiratorni sincicijalni virusi u dece mogu otkriti hiperinflatorna i atelektična područja zbog obliterantnog bronhiolitisa. U varicella infekciji može postojati hilarna adenopatija sa retikulonodularnim infiltratima u plućnom parenhimu. U influenza pneumoniji radiološki nalaz na plućima može potsećati na onaj u ARDS-u (Adult Respiratory Distress Syndrome) i biti predstavljen difuznim obostranim infiltratima (5).

Dijagnoza herpes simpleks infekcije se postavlja na osnovu izolacije virusa u kulturi, serološke potvrde i nalaza intranuklearnih inkluzija u biopitičkom materijalu. Izolacija virusa se najčešće vrši iz nazalnog sekreta, sputuma, transtrahealnog i plućnog aspirata ili biopitata.

Uzorci bi vremenski trebali odgovarati početku bolesti, kada je ekskrecija virusa najveća. Nalaz virusa u respiratornom sektoru sam po sebi nema dijagnostički značaj jer ga 1–5% »zdrave populacije« ekskretuje iz orofarinksa. Od seroloških testova mogu se koristiti različite metode, pri čemu se četvorostruki pad nivoa titra antitela između akutne faze i rekonvalescencije uzima kao signifikantan. Prema mišljenju većine, međutim, serološka potvrda se ne može uvek ostvariti jer postoje osobe sa visokim titrom antitela, pri čemu nemaju akutne znake oboljenja već su latentni nosioci virusa (3, 5).

Svi virusi izazivaju biohemijske alteracije u inficiranim ćelijama koje rezultiraju stvaranjem inkluzija. Kod HSV infekcije one su lokalizovane intranuklearno i dokazuju se u tkivnom, rede citološkom preparatu. Nach i Foley su ukazali na postojanje dve vrste inkluzija. U ranijim stadijumima infekcije inkluzija nastaje sjedinjavanjem manjih u centralnu eozinofilnu nuklearnu masu, okruženu svetlim haloom i perifernim zrnastim hromotinom (Cowdry-tip 4 ili »ground-glass«). Starenjem inkluzije, centralna masa postaje manja, halo širi, a zrnasti karakter hromatina se gubi (tip B) (3, 1). Ultrastrukturahio, inkluzije sadrže viralni deoksiribonukleoprotein i nukleokapsidu.

Dokazivanje inkluzija je teško u infekciji gde postoje obimna područja nekroze. Najlakše se otkrivaju u intaktnim ćelijama sa periferije ulceracije ili nekrotičnih fokusa, a mogu se naći i u submukoznim žlezdama. Takođe, inkluzije su najbrojnije u ranom stadijumu infekcije, a u kasnom se mogu i prevideti ako se ne traže pažljivo (6, 3).

LITERATURA

1. McDowell EM, Beals TF. Biopsy Pathology of the Bronchi. London, Chapman and Hall Medical 1986; 79–89.
2. Douglas RG, Edelson PJ. Respiratory Viral Infections. In: Pulmonary disorders and diseases. Fishman A. (Edt). New York, McGraw-Hill Book Company 1988; 1583–1594, 1752–1755.
3. Hamraar SP, Dail DH. Pulmonary Pathology. New York, Springer-Verlag 1987; 259–264, 271–273.
4. Karakašević B. Mikrobiologija i parazitologija. Beograd–Zagreb, Med. knjiga, 1987; 1269–1272.
5. Kauffman R. Viral pneumonia. In: Respiratory infections. Diagnosis and management. Penniston J. (Edt). New York, Raven Press, 1983; 320.
6. Miller RR. Viral Infections of the Respiratory Tract. In: Pathology of the Lung. Thurlbeck WM. (Edt). New York, Thieme Med. Publishers Inc. 1988; 147–167.

Rad je primljen: 20. 03. 1994. god.

**TUBERKULOIDNA FORMA ASPERGILOZE PLUĆA
SA METASTATSKIM APSCESOM U MALOM MOZGU — (Prikaz slučaja)**

**TUBERCULOID PULMONARY ASPERGILLOSIS WITH METASTATIC
ABSCESS CEREBELLUM INVOLVEMENT — (A case report)**

Slavica Obradović-Andelić*, Nada Aranicki,
Aleksandar Milovančev, Živka Eri, Svetlana Jovanović

Sažetak

Povećana incidenca mikotičnih oboljenja navela nas je da prikažemo slučaj bolesnice u koje je tek posle dugotrajnijeg »lutanja« dijagnostikovana aspergiloza pluća, i to odmakla forma bolesti sa metastazama u mozgu. Pretpostavlja se da će sistemska mikozna infekcija produžiti da bude značajan i sve češći uzrok humanih oboljenja, osobito iz razloga što pojedinačni slučajevi često nisu prepoznati jer sami simptomi nisu specifični, pa svojim tokom, tj. kliničkom slikom, mogu da zavedu čak i iskusnog kliničara, te da tek fudroajantan tok bolesti, refrakteran na uobičajenu antibiotsku terapiju, pobudi sumnju na ovo nimalo bezazleno oboljenje.

Ključne reci: tuberkuloidna forma aspergiloze pluća, metastatski apsces u mozgu.

Summary

The increased incidence of mycotic diseases has made us present a case of a female patient in whom the diagnosis of pulmonary aspergillosis was established after much »wandering« around. On detection, the disease was already in its late stage with cerebral metastases. It is assumed that a systemic mycoid infection will persist as an important and increasingly frequent cause of diverse human disorders. This is especially due to the fact that particular cases are often unrecognized because the symptoms are nonspecific and can easily mislead even an experienced clinician. Unfortunately, it is not before the disease takes a foudroyant course that it is suspected and diagnosed.

Key words: tuberculoid pulmonary aspergillosis, metastatic cerebral abscess.

* Doc. dr Slavica Obradović-Andelić, pulmolog, načelnik II odeljenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Uvod

Razvoj epidemiologije i histopatološke tehnike, kao i pojava amfotericina B, efikasnog antimikrobnog leka, doveli su do izvanrednog upoznavanja medicinskog problema sistemskih mikoznih oboljenja. U poslednje vreme se sve veći značaj pridaje gljivičnim oboljenjima uopšte, a samim tim i plućnim mikozama. Povećana incidenca mikotičnih oboljenja se može objasniti tzv. »progresom medicine«, odnosno boljim dijagnostičkim mogućnostima sa jedne strane, ali i sve češćim predisponirajućim faktorima za razvoj mikoza, kao što su bolesti i stanja koja dovode do imunodefijencije, te

dugotrajna upotreba antibiotika, kortikosteroida, citostatika, imunosupresiva i dr. (1).

Diskusija

Sve mikoze se mogu svrstati u dve grupe: sistemske i oportune plućne mikoze (2, 3, 4, 5).

Sistemske mikoze se javljaju kao endemska oboljenja u određenim neevropskim biotimima. Uzrokovane su obligatno patogenim gljivicama iz grupe bifaznih gljivica, koje dovode do sledećih oboljenja:

- Histoplazmoze (*Histoplasma capsulatum*);
- Kokcidiodomikoze (*Coccidioides immitis*);

— Parakokcidioidomikoze (*Paracoccidioides brasiliensis*);

— Blastomikoze (*Blastomyces dermatitidis*);

— Sporotrihoze (*Sporothrix Schenckii*).

Izuzet histoplazmoze (koja je opisana i kod nas) ostala oboljenja se javljaju u određenim vanevropskim endemskim predelima, te za naše podneblje nisu od većeg značaja (6, 7).

U daljem izlaganju bi se zadržali na oportunističkim plućnim mikozama od kojih je afekcija *Aspergillus fumigatus*-om zaokupila našu pažnju, pa u daljem izlaganju ona dominira jer obuhvata i naš prikaz slučaja.

Inače, oportune plućne mikoze izazivaju primarno nepatogene gljivice. U slučaju da dođe do narušavanja odbrane organizma ove saprofitne gljivice mogu postati uzročnici bolesti (1, 8). Uzročnici najčešćih oportunističkih mikoz su:

1. iz roda kvasnica — *Candida species*
— *Cryptococcus neoformans*;
2. iz grupe gljivica plesni — *Aspergillus species* — *Mucoraceae species*.

Aspergiloza je sistemska mikoz sa najčešćom lokalizacijom u plućima, a uzrokovana gljivicom iz roda *Aspergillus*. Oboljenje je prvo opisano kao bolest ptica, a 1940. godine ga Bennett opisuje i kod čoveka (9, 10). Gljivice iz roda *Aspergillus* su ubikvitarni saprofiti koji se mogu izolovati iz zemlje, istrulele vegetacije i drugog raspadnutog organskog materijala, a nalaze se i kao saprofiti usne duplje i ždrela. Dokazana je i profesionalna predispozicija kod zemljoradnika, radnika na proizvodnji stočne hrane, kod golubara i vlasuljara.

Najčešći izazivači oboljenja su: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*. Čovek se *zarazi* aerogenim putem inhalacijom konidiospora. Međutim, da bi se oboljenje razvilo, neophodno je postojanje i određenih favorizujućih faktora. Favorizujući faktori za nastanak plućne aspergiloze mogu biti:

1) Opšti, tj. oni koji narušavaju opšti imunološki mehanizam: maligna oboljenja, primena citostatika, radioterapija, primena imunosupresiva, nekritična primena kortikosteroida i antibiotika (1, 11);

2) Lokalni (respiratorni), favorizujući faktori su: prisustvo rezidualnih šupljina u plućima (Tbc kaverna, plućne ciste, ispražnjena apscesna šupljina, šupljine nekrotičnih karcinoma, bronhiektazije). Redi favorizujući faktori su hronična zapaljenja disajnih puteva i plućnog parenhima, artefijelna ventilacija i dr.

Ukoliko aspergiloza nastane kod prethodno zdravih osoba, tj. kod kojih nije prethodno postojao neki od gore navedenih favorizujućih faktora, govorimo o primarnoj aspergilozi pluća,

mada neki autori negiraju primarni karakter ovog oboljenja. Klinički aspekti plućne aspergiloze su:

1. Aspergilom,

2. Alergijska bronho-pulmonalna aspergiloza,

3. Invazivna aspergiloza pluća i, kao poseban entitet, hronična nekrotizirajuća invazivna aspergiloza (9, 10).

Aspergilom je kompaktni konglomerat hifa fibrina i ćelijskog detritusa koji se razvija u rezidualnim plućnim šupljinama pasivnim procesom kolonizacije i progresivnim neinvazivnim rnicelijumskim rastom. Aspergilomom se komplikuju mnoge kavitarne bolesti pluća a najčešće Tbc, te je samim tim lokalizacija aspergiloma najčešće u plućnim vrhovima. Klinička dijagnoza se zasniva na trijasu: hemoptizije, pozitivna serološka dijagnostika i radiološki nalaz. Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza se klinički manifestuje u dva oblika, kao:

— alergijska aspergilusna astma,

— alergijski aspergilusni alveolitis.

Alergijska aspergilusna astma nastaje senzibilizacijom na prisustvo gljivica u disajnim putevima. Na dijagnozu upućuje pozitivan kožni test i test precipitacije na aspergilus.

Alergijski aspergilusni alveolitis se razvija kod bolesnika koji udahnu veliku količinu spora, te usled senzibilizacije organizma dolazi do razvoja difuznog alergijskog alveolitisa sa stvaranjem granulacionog tkiva koje se karakteriše prisustvom brojnih džinovskih višecelularnih ćelija u čijoj se citoplazmi nalaze spore aspergilusa, zatim histiocita, makrofaga i neutrofilnih granulocita. Lezije vrlo liče na tuberkulome (12). Invazivna aspergiloza pluća je fulminantna, oportunistička infekcija imunodeficientnih bolesnika. Razlikuju se tri forme:

— pneumonijska difuzna,

— generalizovana, i

— hronična nekrotizirajuća invazivna aspergiloza pluća.

Pneumonijska difuzna aspergiloza pluća se manifestuje veoma izraženom nekrotizirajućom pneumonijom, te hemoragijskim infarkcijama, usled invazije i tromboze malih krvnih sudova. Ide sa teškim opštim stanjem, febrilnošću, perzistiranjem i pojavom novih plućnih infiltrata i pored upotrebe antibiotika širokog spektra. Iznenadni napad pleuralnog bola i hemoptizije sugerišu akutni plućni infarkt i povećavaju sumnje na invazivnu aspergilozu pluća. Radiološke promene su polimorfne i karakteristične, u vidu nodularnih, bilateralnih zasenčenja, perifernih klinastih senki, rede bilateralnih milijarnih zasenčenja, a moguće su i ekskavacije.

Generalizovana invazivna aspergiloza pluća nastaje u toku invazije krvnih i limfnih sudova, te limfo-hematogene diseminacije u udaljene organe (koža, CNS, digestivni trakt) u kojima se razvijaju inflamatorne i nekrotične promene. Test precipitacije na *Aspergillus* je najčešće negativan zbog opšte anergije organizma. Bolest je fulminantnog toka i u najvećem broju slučajeva dijagnoza se postavlja tek na autopsiji.

Hronična nekrotizirajuća invazivna aspergiloza pluća je izdvojena kao poseban entitet, a po nekima se svrstava u prelazne oblike između kolonizirajućih i invazivnih formi aspergiloze. Javlja se kod umereno imunokompromitovanih bolesnika kod kojih je imunodeficijencija posledica malnutricije ili duže primene manjih doza kortikosteroida. Dominantni simptomi su groznica, produktivan kašalj, gubitak telesne težine. Na radiogramu grudnog koša se nalaze okrugli parenhimski infiltrati i kaviteti debelih zidova, a u oko 40% slučajeva se u ovim novoformiranim kavernama razvija gljivična lopta (1, 10).

Dijagnoza

1. Nalaz uzročnika u sputumu ili kultivisanje na podlogama, što nije siguran metod jer se *aspergillus* može naći i kao saprofit gornjeg respiratornog trakta.

2. Dokazivanje *aspergilusa* u bronholavatu (pouzdaniji metod).

3. Kutana alergijska proba je uvek pozitivna kod alergijske aspergiloze, u 20% slučajeva kod aspergiloma, a kod invazivne aspergiloze je negativna.

4. Test precipitacije je u visokom procentu pozitivan kod svih oblika aspergiloze izuzev kod invazivnih oblika.

5. Perkutana i peribronhijalna biopsija pluća je najsigurniji dijagnostički metod.

6. Autopsija.

Terapija aspergiloze pluća

Lečenje ovog neobičnog oboljenja je dvojako:

1. Hirurško, i

2. Konzervativno.

Hirurško lečenje dolazi u obzir kod lokalizovanih oblika, kao što je aspergilom, a metoda izbora je resekcija.

Konzervativna terapija može biti:

— simptomatska,

— specifična antimikotična.

Spektar antimikotika koji se nalaze u upotrebi je dosta ograničen, sa prilično suženim

terapijskim efektom i velikom učestalošću neželjenih i toksičnih efekata (13, 14).

Amfoterdin B je izolovan iz aktinomicete *Streptomyces nodosus*. U prometu se nalazi u obliku sterilnog liofiziranog praška u bočicama od 50 mgr. Za rastvaranje se koristi 5% glukoza jer elektroliti talože Amfotericin B. Daje se u vidu i.v. infuzije u 500 ml 5% glukoze u dozi od 0,25–0,5 mgr/kg/dan. Lečenje se obavezno sprovodi u stacionarnim ustanovama, a dužina lečenja zavisi od prirode i težine infekcije, kao i od pojave toksičnih simptoma. Posle i.v. davanja, česte nuspojave su jeza, groznica, povraćanje i glavobolja. Opisan je i čitav niz alergijskih reakcija, supresija kostne srži, oštećenje funkcije jetre i bubrega.

Flucitozin je derivat pirimidina, u prometu se nalazi u obliku kapsula od 250 i 500 mgr. a daje se u dozi od 50–150 mgr/kg, podeljeno u četiri pojedinačne doze. Često se daje u kombinaciji sa Amfotericinom.

Ketokonazol je imidazolski derivat, deluje tako što menja propustljivost ćelijske membrane. Primenjuje se i.v. u dozi od 200–400 mgr. dnevno, rastvoren u 100 ml 5% glukoze.

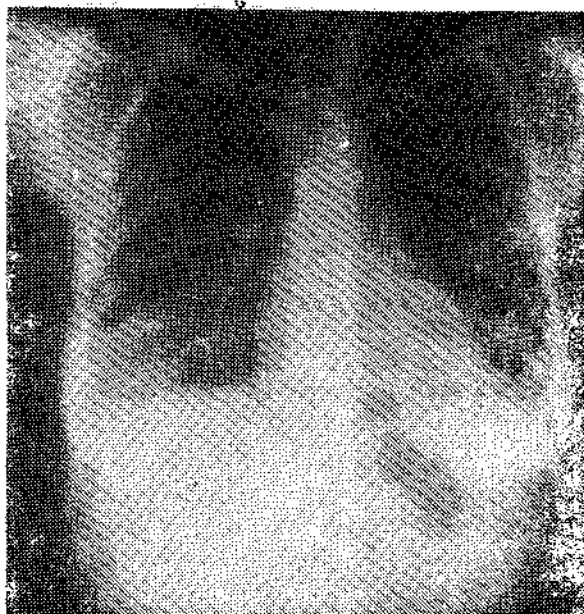
Nistatin je polienski antibiotik koji deluje više fungistatski nego fungicidno i ispoljava lokalni antimikotični efekt (12, 13).

Prikaz slučaja

H. M., domaćica, stara 30 godina, iz Temerina. Dolazi u našu ustanovu 29. 10. 1992. godine sa uputnom dijagnozom: Tbc miliaris bil. Plućno oboljenje otkriveno je povodom tegoba koje su nastale postepeno, septembra iste godine, u vidu malaksalosti, febrilnosti uz brže zamaranje. Posle kraćeg ambulantnog antibiotskog lečenja bez rezultata, indikovano je bolničko ispitivanje.

Pri prijemu, bolesnica je bila visoko febrilna, tahikardna, tahipnoična i dispnoična. Rentgenogram grudnog koša je ukazao na postojanje submilijarnih i imilijarnih čvorića difuzno rasutih po celim plućima (slika 1). U krvnoj slici je postojala leukocitoza, uz trocifrenu sedimentaciju. UZ abdomena je registrovao lako uvećanu slezinu. Kako endoskopski i patobistološki nalaz materijala sa bronhoskopije nije razjasnio etiologiju bolesti, a i forsirano davanje sputuma na BK je bilo negativno kao i hemokultura, uvedeni su ATB uz pronison. Stanje bolesnice se po uvođenju terapije popravlja, afebrilna je. Posle šest nedelja ističu negativne kulture zasejane na BK, pa se ponavlja bronhoskopija, a TTB iz desnog gornjeg režnja ukazuje na alveolitis sa znacima fibroze. Imunološki status je bio uredan, a u BAL-u se našlo

50% makrofaga, 49% limfocita (Th : 69%, Ts : 21%, B Ly<1%) i 1% neutrofila. Radiološki se



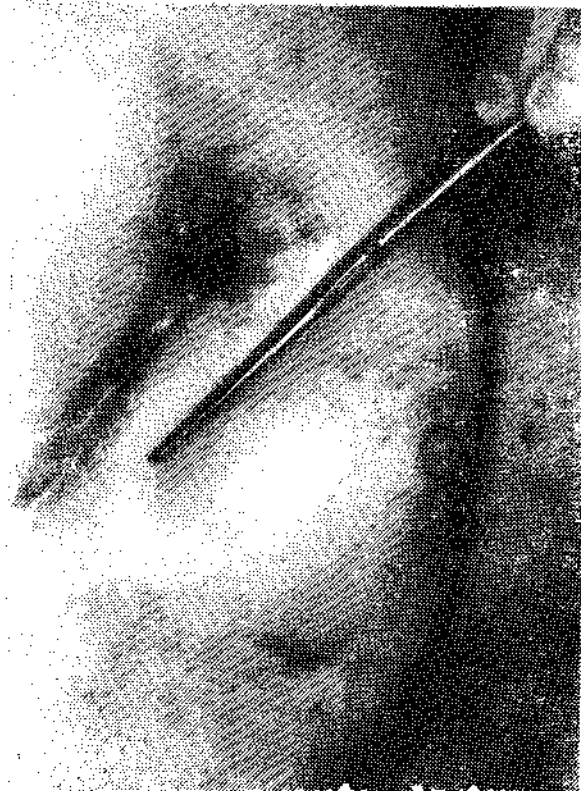
Slika 1

konstatovala zadovoljavajuća regresija infiltrativnih promena u plućima, pa je bolesnica otpuštena na ambulantni tretman sa terapijom Pronisona (u dozi od 15 mgr) i EUTB-6 kaps.

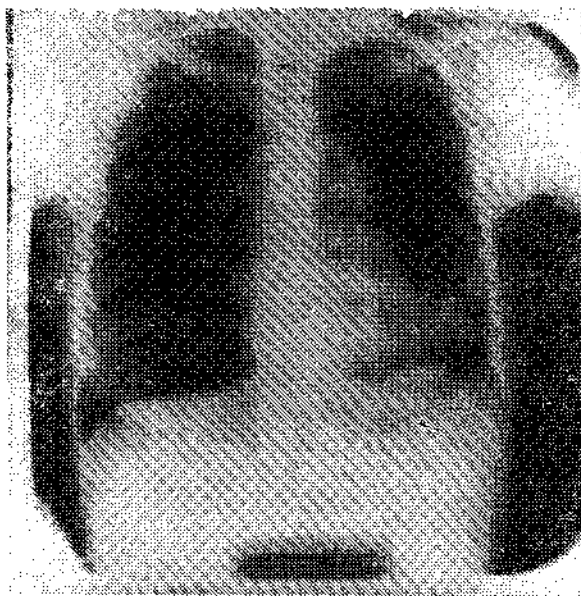
Posle mesec dana sledi druga hospitalizacija, zbog opšteg i radiološkog pogoršanja (slika 2). Sada se bolesnica žali i na bolove u levoj dojci, zbog čega se radi punkcija. U punktatu je nađena granulomatozna upala i indikuje se šira hirurška intervencija. Biopsijom pleure, resekcijom rebra i incizijom i resekcijom apscesa u dojci je dokazana tuberculozoidna forma aspergiloze zida grudnog koša, dojke, pleure i pluća (slika 3). Napominjemo da smo i u toku prvog boravka davali sputum na gljivice koji je bio negativan, a i serološki titar nije bio povećan. Dalje je nastavljeno lečenje ATL Daktarinom, uz ponavljane incizije i refenestracije ispod dojke sa postavljanjem drena. Novembra 1993. godine zbog simptomatologije koja je ukazivala na intrakranijalnu ekspanziju, načinjen je CT glave, a zatim i operacija kojom je iz leve hemisfere malog mozga, odstranjena lezija koja histološki odgovara tuberculozoidnoj formi aspergiloze.

Dalja terapija je produžena sa Amfotericinom B (u vidu tableta i sirupa), što dovodi do poboljšanja radiološkog nalaza, normalizovanja opšteg stanja bolesnice, s tim što su na koži

hemitoraksa zaostale sekvelarne fistule iz kojih je u nekoliko mahova uzet bris na gljivice koji je bio negativan. Međutim, zbog bakterijske infekcije, lečenje je kombinovano i antibiotikom (prema antibiogramu). Bolesnica je u



Slika 2



Slika 3

dobrom opštem stanju, pod antimikotičnom terapijom, otpuštena na ambulantni tretman, uz energične kontrole krvne slike, hepatalne i bubrežne funkcije. Radiološki nalaz je u poboljšanju (slika 4).

Zaključak

Plućne mikoze, koje su do skora predstavljale relativno retka oboljenja, danas sve češće dolaze diferencijalno dijagnostički u obzir i imaju sve veći značaj, ne samo zbog povećane učestalosti, već i zbog teškoća u dijagnostici i velike terapijske ograničenosti. Kod svih sumnjivih pneumopatija, naročito u uslovima imunodeficijencije, treba pomisliti na gljivična oboljenja pluća i primeniti dijagnostičke postupke koji će potvrditi ili isključiti postojanje ove vrste infekcije.

Naš slučaj bi se mogao uklopiti u sliku invazivne aspergiloze pluća po tome što klinički tok i rentgenološki izgled promena odgovara opisima iz literature, a i po tome što je dokumentovan nalazom uzročnika u biopsijskim uzorcima pleure, rebara, pluća, kao i u mekim strukturama grudnog koša, i u CNS-u.

Retko javljanje ovog nimalo bezazlenog oboljenja, osobito u bolesnika koji nisu imunodeficientni, zbog svog fudroajantnog toka nas obavezuje da na njega mislimo uvek kad bo-

lest uzme nepovoljan tok i pored primenjene antibiotske terapije.

LITERATURA

1. Smyllie HC, Conolly CK. Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease. *Thorax* 1986; 23:571—81.
2. Fostikov B, Stefanović M. Kandidomikoza pluća. *Saopštenja* 1972; 2:10—31.
3. Karakašević B. Mikrobiologija i parazitologija. Beograd—Zagreb 1987; 756—772.
4. Azanjac R, Bojanić N. Aspergiloza pluća. *Tuberkuloza* 1963; 15:66—73.
5. Obradović-Andelić S, Vulanović J, Aleksić N. Povodom jednog slučaja hronične histoplazmoze pluća. *Saopštenja* 1983; 3—4:75—78.
6. Kulić V, Budakov P, Đurić V. Aspergiloza (povodom jednog slučaja invazivne aspergiloze pluća). *Saopštenja* 1985; 3:23—187.
7. Labundžija M, Kučanda F. Plućna aspergiloza. *Saopštenja* 1987; 4—5:172—176.
8. Basserman R. Das Aspergillus-Myzetom der Lunge. *Prax Pneumolog* 1972; 26:82—99.
9. McCarthy DS, Pepys J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clinical immunology*: (1), Clinical features. *Clin Allergy* 1971; 261—86.
10. Varagić V. i sar. Farmakologija u pulmologiji. Beograd—Zagreb, Medicinska knjiga 1988; 318—352.
11. Research Committee of the British Thoracic Association. Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Br J Dis Chest* 1979; 73:349—56.

Rad je primljen 25. 08. 1994. god.

MUCODYNE®

S-carboxymethycysteine

SEKRETOLITIK
MUKOREGULATOR

Brzo otklanja i normalizuje
patološki bronhijalni
sekret

Omogućuje lakšu i
produktivniju
ekspektoraciju



BIRUP

DOZIRANJE U PEDIJATRIJI

ISPOD 1 GODINE 2 x — D KAPI
OD 1-3 GODINE 2 x — D
OD 3-6 GODINA 2 x — D
OD 6-12 GODINA 2 x — C

KAPSULE

ODRASLI

POČETNA DOZA
3 x 1 SUPENA KAŠKA
ILI 3 x 2



ZDRAVKO SAVAČIĆ u saradnji sa Pharmaceutical Corp. USA



EPIDEMIJA ASTME U OPŠTINI ZRENJANIN OD 1980. DO 1993. GOD.

EPIDEMIOLOGY OF ASTHMA IN THE MUNICIPALITY
OF ZRENJANIN FROM 1980 TO 1983

Milica Dautović*, Gaja Pozojević

Sažetak

Analizirani su epidemiološki podaci o prijavljenim slučajevima astme u ATD-u Zrenjanin za period od 1980. do 1993. godine, sa ciljem prikaza kretanja ovog oboljenja u opštini Zrenjanin. Zapaženi su porast godišnje stope incidence, porast godišnje stope prevalence, veća zastupljenost osoba mlađeg životnog doba i veća zastupljenost osoba ženskog pola. Povećan broj novootkrivenih slučajeva astme je posledica kako povećanog broja obolelih, tako i rezultat poboljšanja dijagnostike astme od 1987. godine, od kada u ATD-u Zrenjanin, pored redovne ambulantne službe, radi i alergološka ambulanta. Ova ambulanta se bavi dijagnostikom astme, ambulantnim lečenjem i edukacijom obolelih.

Ključne reči: astma, incidenca, prevalenca, ambulantno lečenje, edukacija.

Summary

The epidemiological data on the cases with asthma registered at the Outpatient Tuberculosis Clinic in Zrenjanin in the period from 1980 to 1993 have been analysed to show the epidemiology of this disease in the municipality of Zrenjanin. The increase in the annual rate of both the incidence and prevalence has been noticed. Younger population and females prevailed among these cases. The increased number of the newly discovered cases of asthma is the consequence of the increased number of the diseased as well as the result of a better diagnostics of asthma since 1987. Since then, beside the regular outpatient department, the polyclinic for allergy has started working at the Outpatient Tuberculosis Clinic in Zrenjanin. This polyclinic is engaged in the diagnostics of asthma, outpatient treatment and education of the diseased.

Key words: asthma, incidence, prevalence, outpatient treatment, education.

* Dr med. Milica Dautović, specijalista pneumoftizilog, šef Odseka za patofiziologiju disanja, Zavoda za plućne bolesti i TBC »Dr Vaša Savić«, Zrenjanin

Uvod

Astma se definiše kao »hronični inflamacijski poremećaj (proces) disajnih puteva u kome značajnu ulogu imaju mnoge ćelije, posebno mastociti i eozinofili. U osetljivih osoba inflamacija uzrokuje simptome koji su u vezi sa difuznom opstrukcijom vazdušnog protoka u disajnim putevima, koja je obično varijabilna, bilo spontano ili pod lekovima (bronhodilatatori, glikokortikoidi). Inflamacija takođe dovodi do povećane osetljivosti disajnih puteva na razne stimulanse (1). Sa svojom multifaktornom etiopatogeneom i varijabilnom kliničkom slikom, astma predstavlja dijagnostički

problem, naročito u odnosu na hronične opstrukcijske bolesti pluća. Potreba za individualnim pristupom lečenju svakog bolesnika uzrokuje dodatne poteškoće u praćenju ove bolesti. Iako su poslednje decenije donele veliki napredak u poznavanju astme, kako u pogledu etiopatogeneze tako i lečenja, njen morbiditet i dalje ima trend porasta. Cilj ovog rada je da sa epidemiološkog aspekta prikažemo kretanje astme u našoj sredini, u periodu od 1980. do 1993. godine.

Opštinu Zrenjanin, sa oko 148500 stanovnika, pokriva ATD Zrenjanin koji radi u sastavu Zavoda za plućne bolesti i TBC »Dr Vaša Savić«, ustanove regionalnog karaktera. U okviru

redovne ambulantne službe Dispanzera za plućne bolesti i TBC (ATD), od 1987. godine je u funkciji i alergološka ambulanta koja se bavi dijagnostikom astme, ambulantnim lečenjem i edukacijom obolelih.

Za postavljanje dijagnoze astme i rešavanje diferencijalno-dijagnostičkih problema, pored brižljivog uzimanja anamnezničkih podataka i detaljnog fizičkog pregleda, imamo mogućnosti za sledeće dijagnostičke postupke: rentgen dijagnostika, ispitivanje plućne funkcije uključujući spirometriju, krivulju protok-volumen, telesnu pletizmografiju, određivanje transfer-faktora, gasne analize arterijske krvi u miru i pod opterećenjem, farmakodinamsko testiranje — bronhodilatacijski test i nespecifični bronho-provokacijski test koji smo prvo radili sa acetyl-holinom, a posle sa meta-holinom, metodom po Tacishimi sa kumulativnom dozom 1 mg/l/min. Zatim radimo kožne alergološke probe (prick testiranje) na standardne inhalacione i nutritivne alergene, a pored ostalih laboratorijskih analiza vršimo i određivanje imunoglobulina, uključujući IgE.

U pristupu lečenju obolelih od astme pridržavamo se smernica preporučenih sa viših medicinskih instanci, koliko nam to uslovi rada dozvoljavaju. Poštujemo multidisciplinarni pristup lečenju astme i redovno konsultujemo lekare drugih specijalnosti (ORL, neuropsihijatar, kardiolog i dr.).

Pod edukacijom bolesnika podrazumevamo upoznavanje obolelog sa prirodom bolesti i postupkom lečenja i obavezno obučavanje za pravilno korišćenje terapije u inhalacionom obliku.

Na žalost moramo da napomenemo da je, kao posledica opšte krize u zemlji, usledio i nešto slabiji kvalitet rada ove ambulante u poslednje dve godine.

Materijal i metodi rada

Analizirani su epidemiološki podaci o prijavljenim slučajevima astme u ATD-u Zrenjanin za period 1980—1993. godine. Izračunate su godišnja stopa incidence i godišnja stopa prevalence. Posmatrani su životno doba i pol novootkrivenih, procentualna zastupljenost prevalence astme u okviru prevalence nespecifičnih bolesti respiratornog sistema i broj dana hospitalizacije obolelih od astme.

Rezultati rada

Godišnja stopa incidence astme u periodu od 1980. do 1993. godine (tabela 1) ima tendenciju porasta. Kretala se od najniže 1,43 u 1983-oj godini do najviše 36,37 u 1991-oj godini

(k = 100000). Porast incidence astme je više izražen od 1987. godine.

Tabela 1.

Godišnja stopa incidence astme 1980—1983.

God.	Incidenca"	God.	Incidenca"
1980.	5,56	1987.	10,32
1981.	2,16	1988.	13,76
1982.	5,76	1989.	25,38
1983.	1,43	1990.	14,81
1984.	5,02	1991.	36,37
1985.	7,17	1992.	27,61
1986.	4,15	1993.	22,22

"k = 100000

Godišnja stopa prevalence astme u istom periodu (tabela 2) takođe je u porastu i kretala se od najniže 69,98 u 1986-oj godini do najviše 169,07 u 1993-oj godini (k = 100000).

Tabela 2.

Godišnja stopa prevalence astme 1980—1993.

God.	Prevalenca"	God.	Prevalenca"
1980.	75,81	1987.	101,82
1981.	81,42	1988.	113,52
1982.	87,91	1989.	137,69
1983.	81,11	1990.	113,16
1984.	86,86	1991.	125,28
1985.	83,99	1992.	167,05
1986.	69,98	1993.	169,07

"k = 100000

Tabela 3.

životno doba i pol novootkrivenih 1980—1993.

God.	14—24		25—44		45 i više	
	m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.
1980.	1	1	—	2	3	1
1981.	1	1	—	—	—	1
1982.	1	1	2	3	1	—
1983.	—	1	1	—	—	—
1984.	—	2	2	2	1	—
1985.	1	3	2	3	1	—
1986.	2	1	—	2	1	—
1987.	5	2	1	6	—	1
1988.	2	6	3	5	2	2
1989.	11	6	4	10	—	2
1990.	7	1	1	10	2	1
1991.	16	10	10	8	4	6
1992.	14	5	6	7	4	5
1993.	3	6	10	8	3	3

U podacima o životnom dobu novootkrivenih slučajeva astme (tabela 3) zapazili smo da

su osobe od 14 do 44 godina života češće zastupljene nego osobe od 45 i više godina života.

što se tiče pola novootkrivenih, poredeći grupe istog životnog doba, zapazili smo veću zastupljenost osoba ženskog pola. Jedino među onima životne dobi 14–24 godine preovladavaju muškarci (tabela 3).

Procenat zastupljenosti prevalencije astme unutar prevalencije svih nespecifičnih bolesti respiratornog sistema ima tendenciju porasta, naročito od 1987. godine (tabela 4).

Tabela 4.

Zastupljenost astme (A) unutar svih nespecifičnih bolesti respiratornog sistema (NBRS)

god.	NBRS preval."	(A) %	god.	NBRS preval."	(A) %
1980.	1428,03	5,30	1987.	1841,87	5,52
1981.	1502,48	5,41	1988.	1936,82	5,86
1982.	1552,20	5,66	1989.	2108,46	6,53
1983.	1473,07	5,50	1990.	1595,06	7,09
1984.	1527,63	5,68	1991.	1713,36	7,31
1985.	1409,18	5,96	1992.	1851,02	9,02
1986.	1216,08	5,75	1993.	1729,10	9,77

"k = 100000

Broj dana hospitalizacije obolelih od astme u periodu od 1980. do 1993. godine (tabela 5) dosta je varijabilan. Ipak, zapazili smo nagli pad broja ovih dana u 1988-oj i 1989-oj godini i porast u 1993-oj godini.

Tabela 5.

Broj dana hospitalizacije obolelih od astme 1980–1993.

God.	Dani hospital.	God.	Dani hospital.
1980.	142	1987.	218
1981.	288	1988.	74
1982.	84	1989.	27
1983.	245	1990.	140
1984.	48	1991.	251
1985.	215	1992.	167
1986.	290	1993.	318

Diskusija

Prema podacima iz literature, morbiditet i mortalitet astme i dalje imaju trend porasta, uprkos velikom napretku u poznavanju etiopatogeneze i lečenja ove bolesti (2). Tako se i u našoj sredini povećanje incidence i prevalencije astme u posmatranom periodu od 14 godina

može objasniti povećanim brojem obolelih. Međutim, s obzirom na izraženiji porast ovih epidemioloških pokazatelja u periodu posle 1987. godine, smatramo da određenu ulogu ima i savremeniji pristup dijagnostici ove bolesti.

Istraživanja američkih autora su pokazala da je poslednjih godina sve veći broj mladih koji obolevaju od astme (3). Za razliku od hroničnih opstruktivskih bolesti pluća koje su češće u muškaraca, od astme češće boluju žene (4). Ove podatke su utvrdili i naši rezultati.

Prema epidemiološkim podacima o plućnim bolestima u Vojvodini, poslednjih godina se konstatuje stalni porast broja novih slučajeva hroničnih nespecifičnih bolesti respiratornog sistema (5). Tako i procenat prevalencije astme u okviru prevalencije svih nespecifičnih bolesti respiratornog sistema u našoj sredini ima tendenciju porasta. S obzirom na trend porasta morbiditeta astme, ovo oboljenje zauzima sve značajnije mesto u patologiji plućnih bolesti.

Broj dana hospitalizacije obolelih od astme u našem Zavodu je sigurno veći od prikazanog u ovom radu, s obzirom da je to ustanova regionalnog karaktera, ali smo mi, zbog nepotpune medicinske dokumentacije bolesnika van opštine Zrenjanin, mogli obraditi samo one koji pripadaju ATD-u Zrenjanin. Za porast broja ovih dana u 1993-oj godini pretpostavljamo da je posledica opšte krize u zemlji, prisutne nestašice lekova i neadekvatnog ambulantnog lečenja. Nasuprot ovome, relativno nizak broj dana hospitalizacije obolelih od astme u 1988-oj i 1989-oj godini mogao bi biti rezultat kvalitetnog ambulantnog lečenja i edukacije obolelih. Naime, poznat je značaj pravilnog ambulantnog korišćenja lekova u prevenciji težih napada bronhoopstrukcije koji iziskuju hospitalizaciju, kao i blagovremenog prepoznavanja ovih napada od strane bolesnika i njegove bliže okoline. U ovome velikom ulogu ima zdravstveno prosvetavanje, odnosno edukacija obolelih od astme (6, 7).

Zaključak

Godišnja stopa incidence i godišnja stopa prevalencije astme u opštini Zrenjanin u periodu od 1980. do 1993. godine imaju tendenciju porasta, što je kako posledica povećanog broja obolelih, tako i rezultat savremenijeg pristupa dijagnostici ove bolesti. Među novootkrivenim slučajevima astme češće su zastupljene osobe mlađeg životnog doba i ženskog pola. S obzirom na multifaktorijsnu etiopatogenezu i varijabilnu kliničku sliku astme, te potrebu za individualnim pristupom lečenju svakog boles-

nika, smatramo opravdanim postojanje ambulan-
te za dijagnostiku astme, ambulantno lece-
nje i edukaciju obolelih.

LITERATURA

1. Vermeire AP. Differential diagnosis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. Gross NJ. (Edt.). Franklin Scientific Publications, 1993; pp 48—61.
2. Stevanović M. Hronične opstruktivske bolesti pluća i astma. U Zbornik radova Simpozijuma o hroničnim opstruktivskim bolestima pluća i astmi. Stevanović M. (Edt.). Beograd, 13—14 maja 1994; pp 8—13.
3. Lenfant C, Hurd S. National Asthma Education Program. Chest 1990; 98:226—227.
4. Hodgkin JE. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Hodgkin JE. (Edt.). Clin in Chest Med 1990; 11/3.
5. Pavlović S. Kretanje epidemije tuberkuloze i hroničnih nespecifičnih plućnih bolesti u Vojvodini. U: Zbornik radova XXXVI savetovanja pulmologa Srbije, novembra 1990.
6. Lazić Z. Značaj prevencije i edukacije bolesnika sa HOBP i astmom. U: Zbornik radova Simpozijuma o hroničnim opstruktivskim bolestima pluća i astme. Stevanović M. (Edt.), Beograd, 13—14. maja 1994; pp 97—100.
7. Bošnjak-Petrović V. Farmakoterapija bronhijalne astme i drugih opstruktivskih bolesti. U: Farmakoterapija u pulmologiji. Vargić MV, Stevanović M. (Edt.). Beograd, Medicinska knjiga, 1990; pp 310—334.

Rad je primljen: 24. 10. 1994. god.

MORFOLOGIJA GRANULOMA KOD GRANULOMATOZNIH OBOLJENJA MORPHOLOGY OF GRANULOMAS IN GRANULOMATOUS DISEASES

Zdravko Kosjerina*, Vesna Kosjerina

Sažetak

U radu je prikazan literaturni pregled podataka vezanih za morfologiju granuloma kod sledećih granulomatoznih oboljenja: infekcije, sarkoidoza, Wegener-ova granulomatoza, silikoza, hipersenzitivni pneumonitis, bronhocentrična granulomatoza i berilioza.

Ključne reci: granulomatozna oboljenja, morfologija granuloma.

Summary

The paper gives a survey of the literary data about morphology of granulomas in the following granulomatous diseases: infections, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, silicosis, hypersensitivity pneumonitis, bronchocentric granulomatosis and berylliosis.

Key words: granulomatous diseases, morphology of granulomas.

* •, dr sci med. Zdravko Kosjerina, patolog, šef odeljenja za plućnu patologiju, Institut za plućne bolesti i TBC, Sremska Kamenica

Granulomatozna oboljenja su inflamatorni odgovori na različite antigene, pre svega intracelularne parazite, bakterije i gljivice, strana tela, solubilne proteine, organske materije i neorganske soli. Osnovna histološka karakteristika svih granulomatoznih oboljenja je granulom koji služi kao prepreka za dalje širenje iritansa, a granulomatozna reakcija traje toliko dugo koliko perzistira iritans (1, 2).

Tip granuloma zavisi od osobina antigena. Tako, inertne materije izazivaju granulome oko stranog tela koji se sastoje od džinovskih ćelija tipa »oko stranog tela«, a imunološki granulomi nastaju kao odgovor organizma u okviru reakcije kasne preosetljivosti. U centru granuloma se može javiti nekroza (kazeozna, fibrinoidna ili purulentna). U zavisnosti od intenziteta ćelijskog saobraćaja između granuloma i njegove okoline, granulomi mogu biti visokog i niskog »turnovera«.

Granulomi se nalaze kod čitavog niza granulomatoznih reakcija, odnosno oboljenja:

1. Granulomi kod infektivnih bolesti;
2. Hipersenzitivni pneumonitis;
3. Hemijski uzrokovani granulomi;
4. Granulomi u okolini tumora;

5. Idiopatski granulomi;

6. Granulomi »oko stranog tela« i

7. Granulomi kod »drugih« bolesti.

1. Granulomi kod infektivnih bolesti nastaju pod dejstvom sledećih izazivača: bakterije, mikobakterije, gljive, spirohete, protozoe i metazoe.

2. Hipersenzitivni pneumonitis obuhvata niz oboljenja od kojih su najčešća sledeća: farmerska pluća, pluća pečurkara, bagasoza, pluća paprikara, pluća golubara, suberoza, pluća šumskih radnika i pluća radnika sa kafom.

3. Hemijski uzrokovani granulomi se javljaju kod berilioze i silikoze.

4. Granulomi u okolini tumora (»sarcoidlike« reakcija) su prisutni kod karcinoma, disgerminoma i sarkoma.

5. Idiopatski granulomi (bolesti nepoznatog uzroka): sarkoidoza, Crohn-ova bolest, Wegener-ova granulomatoza i primarna bilijarna ciroza.

6. Granulomi kod »drugih« bolesti: sebacealne ciste i panikulitis.

Granulomi kod infekcija sadrže dosta džinovskih i epiteloidnih ćelija, kao i limfocita na periferiji. Kazeozna nekroza je česta, a mogu

se naći i mikroorganizmi — izazivači oboljenja (3).

Sarkoidozni granulomi su elipsoidnog oblika, veličine oko 300 mikrona, a sastoje se od brojnih epitelioidnih ćelija i ređih džinovskih ćelija. Limfociti su lokalizovani na periferiji, a fibrinoidna nekroza je retka (4).

Granulomi kod Wegener-ove granulomatoze su slabo formirani, angiocentrični, sa područjima ekstenzivne nekroze, naročito u zidu krvnih sudova (5).

Silikotični noduli su građeni od brojnih histiocita koji sadrže kristale silicijuma. Prisutan je i antrakotični pigment. U ranoj fazi se nalaze ređi imfociti, a u kasnoj fazi dolazi do koncentrične fibroze granuloma (6, 7).

Hipersenzitivni pneumonitis ima epitelioidno-ćelijske granulome sa retkim džinovskim ćelijama koje sadrže translucentna, nebirefrigentna vlakna. Limfociti su brojni u početnom stadijumu, a kasnije se javlja fibroza (8).

Kod bronhocentrične granulomatoze granulomi su građeni od histiocita poredanih u palisadnom rasporedu. Limfociti i eozinofilni granulociti su brojni, a nekroza često u zidu bronha. U granulomima i oko njih se nalaze hife gljivica (5).

Granulomi kod berilioze veoma podsećaju na sarkoidozne. Sastoje se od epitelioidnih i

džinovskih ćelija sa limfoćitima na periferiji. U oitoplazmi džinovskih ćelija su često prisutne inkluzije (6).

LITERATURA

1. Lenert G, Lenert P. Imunopatogeneza granuloma. U: IX Kongres imunologa Jugoslavije. Zbornik radova, Beograd, 1992; 225—229.
2. Spector WC. Experimental granulomas. Path Res Pract 1988; 175:110—117.
3. Ridley DS: The histological spectrum of Mycobacteriosis. In: Retladge G. (Edt). The Biology of the Mycobacteria, London AP Vol 2, 1983; pp. 129—175.
4. Kosjerina Z. Analiza i komparacija patološko-histoloških pramena kod idiopatskog fibrozirajućeg alveolitisa, egzogenog alergijskog bronhioloalveolitisa i sarkoidoze pluća. Magistrski rad, Medicinski fakultet Beograd, 1989; pp. 59—113.
5. Spencer H. Pathology of the Lung. Oxford, Pergamon Press, 1985; pp. 725—732.
6. Robbins SL. Patologijske osnove bolesti. Zagreb, Školska knjiga, 1987; pp. 559—567.
7. Kosjerina Z. Silikoza pluća u biopsijskom materijalu. U: VIII Kongres imunologa i alergologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Zbornik radova, Novi Sad, 1988; pp. 83.
8. Kawanami O. et al. Hypersensitivity Pneumonitis in Man. Am J Pathol 1983; 110:275—289.

Rad je primljen: 06. 09. 1994. god.

**PRVI MITING MENADŽERA ZA TUBERKULOZU ZA ISTOČNU
EVROPU I BIVŠI SOVJETSKI SAVEZ ODRŽAN U VARSAVI JUNA 1994.**

**THE FIRST MEETING OF MANAGERS FOR TUBERCULOSIS FOR
EAST EUROPEAN COUNTRIES AND FORMER SOVIET UNION
WARSAW, JUNE 1994**

Posle 40 godina stalnog smanjivanja oboljevanja od tuberkuloze, ona u poslednjim godinama pokazuje uzlazni trend oboljevanja, zbog čega je SZO (Svetska zdravstvena organizacija), sazvala prvi miting menadžera za borbu protiv tuberkuloze za istočnu Evropu i bivši Sovjetski Savez u Varšavi.

Bili su pozvani predstavnici 25 zemalja, s ciljem da se proceni stanje tuberkuloze i daju predlozi i preporuke za dalji rad koji bi bili uneti u nacionalne programe.

Pre održanog sastanka, poslat je cirkular sa upitnikom koji je bio isti za sve zemlje. Svaka zemlja je prikazala svoje stanje tuberkuloze sa odgovorom preko postera.

Izveštaji za poslednje 3 godine su dokazali globalno uzevši, povećanje u incidenciji i mortalitetu od tuberkuloze, i to među stanovništvom u najproduktivnijem životnom dobu.

U Moskvi se incidenca tuberkuloze praktično udvostručila za poslednje dve godine, od 27/100000 na 50/100000.

U Bugarskoj incidenca tuberkuloze (svi oblici), smanjivala se do 1991. god. (25,1/10000), da bi u 1993. god. ponovo porasla na 38/100000 i to uglavnom među decom.

U Mađarskoj je situacija, takođe, pogoršana. Postoje regioni (Szabolcs) gde je incidenca 65/100000. Ovo je, uglavnom, uzrokovano nestabilnom ekonomskom situacijom (ne imigrantima i HIV infekcijom).

U Poljskoj, tuberkuloza ostaje i dalje značajan zdravstveni problem. Povećana je incidenca, od 42,3/100000 u 1990. na 43,1/100000 u 1993. Među novootkrivenim slučajevima bilo je više mladih hroničara, i to pretežno alkoholičara.

U Rusiji je došlo do porasta incidence i ona globalno iznosi 42,9/100000, mada varira po regionima od 10 do 100/100000.

Rumunija je prikazala, da ima najveću incidencu, 90/100000 za 1993. god., dok je incidenca za prvi kvartal u 1994. god. iznosila 100/100000. Na osnovu ovog izveštaja, Rumunija je ušla u prvih 10 zemalja u svetu gde je incidenca tuberkuloze najveća. Razlog za ovo je siromaštvo, ilegalni imigranti iz istočnih zemalja (Kambodža, Pakistan, Kina, Vijetnam itd.), kao i nedostatak kvalifikovanih lekara. HIV infekcija nema značajnijeg uticaja.

Kod nas, incidenca iznosi 42/100000, ali je smrtnost porasla za 400% za poslednjih 7 godina, kavernozni oblici za 25%. Procent direktno pozitivnih je porastao, kao i vanplućni oblici tuberkuloze.

Među azijskim zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza, povećanje incidence zabeleženo je u Kirgistanu, Turkmeniji, Kazahstanu i Uzbekistanu za oko 5,5% godišnje.

Što se tiče baltičkih zemalja, u Estoniji postoji povećanje sputum pozitivnih, od 12,4 u 1989. na 13,5/100000 u 1991. U Letoniji je prisutan porast incidence od 34,1/100000 u 1989. na 35,9/100000 u 1991. Postoji godišnji porast za 4,1% između 1989. i 1992. godine.

Podaci za sve zemlje nisu bili validni, te se za neke nisu mogli uzeti u obzir.

Najniža incidenca zabeležena je u Češkoj Republici i Albaniji. Incidenca oboljevanja od tuberkuloze nastavila je da se smanjuje u Albaniji, Hrvatskoj i Sloveniji.

Mortalitet, koji je poslednjih decenija bio u padu, poslednjih godina je u porastu u Jermeniji (godišnje povećanje za 29% u periodu 1985—1991), Kirgistanu (6,3% u 1988—1991), Letoniji (2,5% u periodu 1985—1991) i Turkmenistanu (6,3% u 1987—1991), dok je ostao statičan ili se blago smanjivao u ostalim zemljama.

Najniži mortalitet, po poslednjem izveštaju, bio je u Slovačkoj Republici (0,4/100000) i u Češkoj Republici (1,0/100000), a najviši u Kazahstanu (10,7/100000) i Turkmeniji (10,6/100000). Sa izuzetkom Albanije, Bugarske, Češke i Slovačke Republike i Slovenije, mortalitet u istočnim zemljama i bivšem Sovjetskom Savezu bio je daleko iznad mortaliteta u Zapadnoj Evropi, a gde je maksimum smrtnosti u 1990. bio u Portugalu (2,8/100000).

Zaključci i preporuke

1. Otkriti 40% BK pozitivnih slučajeva
2. Izlečiti 85% BK pozitivnih tuberkuloznih slučajeva

SZO insistira na:

1. Neophodnosti pasivnog iznalaženja slučajeva (ukinuti mas. radiografiju). Intenzivirati baciloskopiju.
2. Uvođenju standardne kratkotrajne šestomesečne hemioterapije za sve novootkrivene sputum pozitivne tuberkulozne bolesnike, sa strogo kontrolisanim uzimanjem lekova u inicijalnoj fazi, da se izbegla rezistencija.
3. Brizi za redovnim snabdevanjem lekovima.
4. Uvođenju sistematske kontrole za praćenje lečenja, kao i ishoda lečenja, i njegovo svrstavanje u određene kategorije po preporuci SZO.

Terapija

Prioritet treba dati lečenju novootkrivenih, sputum pozitivnih bolesnika, i to dva meseca INH+RIF+PZA /4 meseca INH+RIF, a za rezistentne 3 meseca INH + RIF+PZA+EMB + S /5 meseci INH+RIF+EMB.

Evaluacija — kohortne analize

Treba proceniti efikasnost terapije praćenjem bolesnika do izlečenja.

BCG vakcinacija

Treba obavezno sprovoditi BCG vakcinaciju novorođene dece. U zemljama gde ona nije napuštena 85% se vakciniše. Ima zemalja gde se vrši revakcinacija, mada nema naučnih dokaza o efikasnosti revakcinacije i, najverovatnije, da će ona uskoro biti napuštena.

Neophodna je izrada nacionalnih programa i njihova revizija, kao i davanje prioriteta tuberkulozi i odgovarajuća budžetska sredstva.

Prof, dr Olga Đurić

Univerzitetski klinički centar, Beograd
Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd

UPUTSTVO SARADNICIMA

TEHNIČKA UPUTSTVA

HARTIJA: Treba da bude pisaća, da bi se mogle mastilom ispravljati greške pri lektorisanju i davati tehnička uputstva za štampariju u pogledu slaganja. Na nekvalitetnoj hartiji se mastilo razliva.

KUCANJE: Kucati na mašini čija su slova čista i traka ispravna (čitava i ne stara). Kucati s dvostrukim proredom i s marginom po dva 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.

PRILOGE: Fotose, crteže, grafikone (koji se kliširaju, može biti najviše 5 — preko 5 ide na teret autora) 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 poleđini 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-belom 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.

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 i Summary-a prvo na srpskohrvatskom jeziku, bez abzaca (samo na početku). Najviše jedna strana na istoj strani gde je kucan naslov. Na kraju strane treba otkucati ključne reci (na primer, epidemiologija tuberkuloze). Na drugoj strani treba otkucati tekst Summary-a, pa takođe na toj strani na kraju

Key words (isti primer: tuberculosis, epidemiology). To znači da tekst rada počinje sa 3. stranom.

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 najhitnije stvari, jer će sažetak biti na jednoj strani i on će dati mogućnosti da se nešto više kaže.

11. Literatura (bibliografija) se navodi prema redosledu navođenja u radu. Radove pisati prema VANKUVERSKIM PRAVILIMA. Citiranje rada iz časopisa: Prezime i početna slova autora, razdvojena samo zarezom. Posle poslednjeg autora sledi tačka, razmak, pun naslov članka, skraćeni naziv časopisa (prema Index Medicus-u), godina, volumen, prva i zadnja stranica navedenog članka. Primer: Gribbin HR, Gardiner IT, Heinz GJ jr, Gibson GJ, Pride NB. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. Clin. Sci; 1983; 64:487—485. Knjige se navode na sledeći način: Prezime i početno slovo autora, naziv knjige, redni broj izdanja, mesto izdanja, izdavač, godina i broj stranice (pp). Primer za knjigu: Petro W, Netzer N. Schlafapnoe Screening II ed., Miinchen, Dustri, 1991, pp 22—9. Poglavlja iz radova iz Zbornika ili knjiga sa mnogo autora: Prezime i početno slovo imena urednika (ako ga ima) sledi iza naslova poglavlja ili rada, navedenog na uobičajeni, napred navedeni način, s tim da se ispred stavi In: odnosno U:, a iza (Edt — Edts), zatim puni naziv knjige — zbornika. Ako se radi o knjizi završava se kao obično stranom (pp) a kod Zbornika se navodi mesto i vreme održavanja kongresa — sastanka. Primer: Daves GS. Transition to extrauterine life. In: Respiratory Adaptation, Oliver TK (Edt.) US Public Health Service Publication 1432, Washington DC, 1988, pp 1158 6. Primer: Ulmer WT. Akute respiratorische Insuffizienz bei obstruktiven Syndrom. U: Symposium o akutnoj respiratornoj insuficijenciji hroničnih plućnih bolesnika. Tabori Đ, čonMć B, Lazić D. (Edts.), Sremska Kamenica, 1—3 aprila 1971. pp. 19—24.

12. Rubrike

- | | |
|------------------------------|------------------------------------|
| 1. Van rubrike | 6. Aktuelni problemi |
| 2. Originalni radovi | 7. Osvrti |
| 3. Opšti pregled | 8. In Memoriam |
| 4. Terapija | 9. Vesti |
| 5. Prikaz slučajeva | 10. Izveštaj sa kongresa, sastanka |
| 11. Prikazi knjiga i članaka | |

RUNAC[®] 150 mg

ROXITROMYCINUM

**VISOKA
I KONSTANTNA
KONCENTRACIJA**

**EFIKASNA
INTRACELULARNA
PENETRACIJA**

**1 TABLETA od 150 mg UJUTRO
1 TABLETA od 150 mg UVEČE**

MOĆ POBEDNIKA U MALOJ TABLETI

1 tableta RUNAC[®]-a sadrži 150 mg roksitromicina

INDIKACIJE:

Terapija akutnih i hroničnih respiratornih infekcija,
infekcije kože i mekih tkiva, urogenitalne infekcije
izazvane bakterijama osjetljivim na ovaj antibiotik

DOZIRANJE I NAČIN PRIMENE:

Preporučuje se uzimanje 2×1 tableta dnevno, pre jela

KONTRAINDIKACIJE:

Alergija na roksitromicin
Kombinacije sa prepatima tipa ergotamina
i dihidroergotamina

PAKOVANJE: Kutija sa 10 tableta

»JUGOREMEDIJA« — Zrenjanin

MasterLab

A Modular System for Bodyplethysmography and Diffusion



Available Measurements

- spirometry and flow volume
- lung volumes
- airway resistance
- single breath diffusion
- FRC-rebreathing
- dynamic and static compliance
- P 0.1 ventilatory drive
- volumes by He-dilution
- provocation

System Characteristics

- IBM compatible PC-AT system
- high resolution color monitor
- comprehensive color/black & white reporting
- Computer Aided Pulmonary diagnostic software
- ease of operation through mouse control and built-in operator manual
- automatic calibration functions
- fully removable valve-block for sterilisation
- fully transparent body chamber

**ERICH
JAEGER**

P.O. Box 5846, D-8700 Würzburg 1
Phone: 0931/41902-0, F.R. Germany

Air is Our Life

IBM is a registered trademark of International Business Machines Corp.