

YU ISSN 1450-6688
UDK 616.24

ČASOPIS UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE
JOURNAL OF THE SERBIAN RESPIRATORY SOCIETY

PNEUMON

Vol 45 2008.

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



ČASOPIS:

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

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

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

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

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

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

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

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

Sekretar redakcije: ZITA McCONNELL-DUFF

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

Prevodilac:
Translator: JASENKA CIGIĆ (Sremska Kamenica)

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

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

Štampa:
Printed by:

Tiraž:
Copy printing: 300 primeraka

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

SADRŽAJ

SPISAK RADOVA ZA PNEUMON 2008. godinu

1. **UVODNIK.....**
PROBLEMI MULTIREZISTENTNE TUBERKULOZE
Tatjana Šarčev
2. **ORIGINALNI RADOVI**
KLINIČKI ZNAČAJ ANTIINFLAMATORNE TERAPIJE RINITISA
NA TOK I PROGNOZU ALERGIJSKE BRONHIJALNE ASTME
**Biljana Zvezdin, Slavica Obradović-Andjelić, Marija Kojičić,
Senka Milutinov, Sanja Hromiš**
3. **ORIGINALNI RADOVI**
UČESTALOST IZOLACIJE MIKROORGANIZAMA IZ
INTRAVASKULARNIH KATETERA U PERIODU OD MAJA 2004.
DO JANUARA 2007. GODINE
Tatjana Kurucin, Anka Vukelić, Mirjana Hadnađev
4. **ORIGINALNI RADOVI**
METODE ISPITIVANJA OSETLJIVOSTI *MYCOBACTERIUM*
TUBERCULOSIS NA ANTITUBERKULOTIKE
Mirjana Hadnađev, Anka Vukelić, Tatjana Kurucin
5. **ORIGINALNI RADOVI**
PRISUSTVO REUMATOIDNOG FAKTORA U SERUMIMA
BOLESNIKA LEČENIH OD AKTIVNE PLUĆNE TUBERKULOZE
Svetlana Kašiković Lečić, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Jelka Orlović
6. **PREGLEDNI ČLANCI.....**
PROCENA INFLAMACIJE DISAJNIH PUTEVA U ASTMI
NEINVAZIVNIM METODAMA
**Sanja Hromiš, Biljana Zvezdin, Senka Milutinov, Dušanka Obradović,
Violeta Kolarov**
7. **PREGLEDNI ČLANCI.....**
USLOVLJENOST HIRUŠKE RESEKCIJE LOKALNO
UZNAPREDOVALOG NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA
Ljiljana Vasić
8. **PREGLEDNI ČLANCI.....**
PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD OBOLELIH SA POGORŠANJEM
HOBP I HRONIČNOM RESPIRATORNOM INSUFICIJENCIJOM
Dragan Koruga
9. **PREGLEDNI ČLANCI.....**
FARMAKOTERAPIJA ASTME TOKOM TRUDNOĆE I LAKTACIJE
Biljana Zvezdin, Marija Kojičić, Sanja Hromiš, Senka Milutinov

10. PREGLEDNI ČLANCI	
QUANTIFERONSKI TEST - ALTERNATIVA TUBERKULINSKOM KOŽNOM TESTU?	
Svetlana Kasikovic Lecic, Slobodan Pavlovic, Vesna Kuruc	
11. PREGLEDNI ČLANCI	
ZNAČAJ INTERNACIONALNE RADIOLOŠKE KLASIFIKACIJE ZA PRIZNAVANJE PNEUMOKONIOZE KAO PROFESIONALNOG OBOLJENJA	
Ivan Mikov, Mirjana Glavaški, Jagoda Crepulja M. Ilić	
12. PREGLEDNI ČLANCI	
HRONIČNA BUBREŽNA SLABOST - STANJE IMUNODEFICIJENCIJE UDRUŽENO SA TUBERKULOZOM	
Svetlana Kašiković Lečić, Vesna Kuruc, Goran Stojanović, Dušica Stanojev, Darinka Kukavica, Gordana Popović	
13. OPŠTI PREGLED	
STANJE TUBERKULOZE NA PODRUČJU NOVOG SADA I JUŽNO BAČKOG OKRUGA NAKON IMPLEMENTACIJE <i>DOT</i> STRATEGIJE	
Miroslav Ilić, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Gordana Popović, Jelena Matić-Jankov	
14. AKADEMSKE I STRUČNE NOVINE 109	
u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, u 2007. i 2008. godini	
15. UPUTSTVO AUTORIMA 111	
16. INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI 115	



PROBLEMI MULTIREZISTENTNE TUBERKULOZE

PROBLEMS WITH MULTIRESISTANT TUBERCULOSIS

Tatjana Šarčev

SAŽETAK

Multirezistentna tuberkuloza (MDR TB) predstavlja istovremenu rezistenciju na dva najznačajnija baktericidna antituberkulotika izoniazid i rifampicin, sa ili bez rezistencije na još neki od antituberkulotika. Etiološki uzročnik MDR TB je *Mycobacterium tuberculosis*. Rezistencija na *Mycobacterium tuberculosis* može biti primarna, koja se javlja kod pacijenata koji nikada nisu lečeni antituberkuloticima, a inficirani su rezistentnim sojevima *Mycobacterium tuberculosis* koji su nastali usled spontanog genetskog mutacija i sekundarna, koja se javlja kod pacijenata koji su inicijalno inficirani sa senzitivnim *Mycobacterium tuberculosis*, ali je zbog neadekvatne terapije došlo do mutacije i nastanka rezistencije. Prevalenca MDR TB u svetu iznosi 1 % (0-14,1 %). Smatra se da oko 38 % novoobolelih pacijenata sa rezistencijom na dva, tri ili četiri antituberkulotika ima MDR TB. Pojava MDR TB je u vezi sa visokom incidencom HIV infekcije i imigranata. Klinička slika i radiološki nalaz se bitno ne razlikuju od nalaza kod tuberkuloze osetljive na antituberkulotike. Dijagnoza tuberkuloze se postavlja na osnovu nalaza *Mycobacterium tuberculosis* u sputumu ili drugom biološkom materijalu mikroskopskim pregledom i izolacijom na odgovarajućoj podlozi ili na osnovu histološke potvrde u biološkom materijalu. Nakon izolacije *Mycobacterium tuberculosis* neophodno je ispitivanje njegove osetljivosti na antituberkulotike. Za uspešno lečenje MDR TB je neophodno sprovođenje direktno praćenog kratkotrajnog terapijskog tretmana (DOTS). Terapiju treba započeti sa pet ili više antituberkulotika na koje je *Mycobacterium tuberculosis* najverovatnije osetljiv i sprovoditi je sve do negativizacije kultura sputuma. Nakon toga, terapiju je potrebno nastaviti sa minimum tri antituberkulotika na koje je dokazana u *in vitro* uslovima osetljivost i to u trajanju od bar 9 meseci, a nekada i do 24 meseci. U određenim slučajevima MDR TB indikovana je i hiruška intervencija.

Ključne reči: multirezistentna tuberkuloza, rezistencija, antituberkulotici

SUMMARY

Multiple drug-resistant tuberculosis (MDR TB) indicates the presence to both isoniazid and rifampicin (the two most important drugs for the treatment of tuberculosis - TB) with or without resistance to other drugs. MDR TB is caused by *Mycobacterium tuberculosis*. The patients found to have drug-resistant disease and no prior history of TB treatment are categorized as having primary drug resistance. These patients were infected with resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, which developed due to spontaneous genetic mutations. Patients who developed drug resistance after or during an unsuccessful course of treatment are categorized as having acquired drug resistance. The median prevalence of MDR TB in world was 1 % with range of 0 % to 14,1 %. Approximately 38 % of new patients with resistance to two, three or four drugs had MDR TB. Drug resistance is associated with high incidence of HIV-infection and migration. The clinical presentation and radiological findings in MDR TB are similar to those, which can be found in TB susceptible to drugs. The diagnosis is established by finding *Mycobacterium tuberculosis* in sputum or other clinical material by microscopic examination and isolation on specific smears or by histological confirmation in clinical material. After *Mycobacterium tuberculosis* is isolated, it is necessary to examine his susceptibility to antituberculous drugs. The main recommendation is to ensure that newly diagnosed cases are treated successfully the first time following the DOTS

strategy (directly observed treatment, short course). Treatment should start with five or more drugs to which the organism is, or is likely to be, susceptible and continued until sputum cultures become negative. Then the drug treatment has to be continued with at least three drugs to which the organism is susceptible on *in vitro* testing for a minimum of nine further months up to in some cases 24 months. In selected patients, surgery resection plays an important role in treatment of MDR TB.

Key words: multi drug-resistant tuberculosis, resistance, antituberculous drugs

OPŠTA RAZMATRANJA O REZISTENCIJI

Rezistencija predstavlja otpornost patogenih mikroorganizama na dejstvo antimikrobnih lekova. Mehanizmi pomoću kojih mikroorganizmi ispoljavaju rezistenciju prema lekovima mogu biti :

- produkcija enzima koji razaraju lekove
- promena permeabilnosti ćelijskog zida bakterije prema leku
- promena u strukturi mesta vezivanja leka
- promena metaboličkih puteva
- razvoj alternativnog enzima.

Rezistencija po poreklu može biti :

1. genetska

a) hromozomska, koja je rezultat spoljne mutacije na bakterijskom hromozomu od kojeg zavisi osetljivost prema leku. Hromozomski mutanti su rezistentni prema leku najčešće zbog promene u strukturi receptora za lek.

b) ekstrahromozomska, koja se prenosi posredstvom plazmida koji predstavljaju cirkularne DNK molekule koje mogu biti slobodne u citoplazmi bakterije, ali i integrisane u bakterijske hromosome. Plazmidi se mogu preneti transdukcijom, transformacijom, konjugacijom i transpozicijom.

2. negenetska

Aktivna replikacija bakterija je bitan uslov za delovanje većine antibakterijskih lekova. Mikroorganizmi koji nisu metabolički aktivni tj. oni koji se ne dele postaju rezistentni na lekove (1).

Rezistencija na *Mycobacterium tuberculosis* može biti:

1. primarna, koja nastaje tokom umnožavanja bacila u lezijama, kada dolazi do spontan

genetskih mutacija koje dovode do nastanka rezistentnih sojeva bacila. Ovi tzv. divlji sojevi rezistentni na određeni lek nikada nisu bili u kontaktu sa lekom, te se ova pojava obično dešava kod pacijenata koji nikada nisu lečeni antituberkulotomskom terapijom, a inficirani su rezistentnim sojevima *Mycobacterium tuberculosis*-a (2, 3, 5).

Učestalost spontan

Učestalost spontan

antituberkulotike I linije je sledeća (2, 3) :

- izoniazid (H) – 1 od 10^{-6} bacila
- rifampicin (R) – 1 od 10^{-8} bacila
- streptomycin (S) – 1 od 10^{-7} bacila
- etambutol (E) – 1 od 10^{-5} bacila

Mutacije na svaki od antituberkulotika su genetski nezavisne, te je mogućnost pojave multirezistentnih mutacija jednaka umnošku pojedinačnih mutacija. Treba naglasiti da se populacija bacila *Mycobacterium tuberculosis*-a veća od 10^{-7} obično nalazi u kavernoznim lezijama (3).

Transmisijom i infekcijom sa rezistentnim sojem *Mycobacterium tuberculosis*-a dolazi do razvoja primarne rezistencije na jedan ili više antituberkulotika.

Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) i Internacionalne Unije protiv tuberkuloze i plućnih bolesti (IUATLD) prevalenca primarne rezistencije na jedan ili više antituberkulotika se kreće od 2 % (Češka) do 41 % (Dominikanska Republika) sa srednjom vrednošću od 9,9 % (3).

2. stečena (sekundarna) rezistencija, koja nastaje selektivnim umnožavanjem rezistentnih sojeva *Mycobacterium tuberculosis*-a koji su nastali spontano i ona predstavlja odraz neadekvatne antituberkulotske terapije. Ova

pojava se dešava kod pacijenata koji su inicijalno inficirani sa senzitivnim *Mycobacterium tuberculosis*-om, ali je zbog neadekvatne terapije došlo do mutacija i pojave rezistencije (2, 3, 5).

Pod pojmom neadekvatna antituberkulotska terapija, koja je uzročnik nastanka sekundarne rezistencije se podrazumeva :

- neadekvatan primarni režim posebno terapija sa jednim antituberkulotikom (monoterapija),
- dodatak jednog antituberkulotika režimu koji je neadekvatan,
- nesposobnost da se na vreme prepozna rezistencija,
- neuredno uzimanje antituberkulotika odnosno loša saradnja sa pacijentom,
- neadekvatni monitoring pacijenta,
- neadekvatna hemioprofilaksa izoniazidom (5).

Prema podacima SZO i IUATLD prevalenca stečene rezistencije na jedan ili više antituberkulotika se kreće od 5,3 % (Novi Zeland) do 100 % (Rusija- Ivanovska oblast) sa srednjom vrednošću od 36 % (3).

U Tabeli broj 1 su navedeni podaci SZO objavljeni 1999. god. o učestalosti rezistencije na svaki antituberkulotik I linije pojedinačno i to na osnovu analiza u periodu od 1994. do 1997.god. (2).

Tabela broj 1.

	primarna rezistencija	sekundarna rezistencija
izoniazid	4 %	10,6 %
streptomycin	3,5 %	4,9 %
rifampicin	0,2 %	2,4 %
etambutol	0,1 %	1,8 %

Smatra se da 60 % pacijenata sa dokazanom rezistencijom ima rezistenciju na jedan antituberkulotik (6).

Multirezistentna tuberkuloza predstavlja istovremenu rezistenciju na dva najznačajnija baktericidna antituberkulotika izoniazid i rifampicin, sa ili bez rezistencije na još neki od antituberkulotika (3, 4, 5, 6, 8).

ETIOLOGIJA

Etiološki uzročnici kako tuberkuloze osetljive na antituberkulotike, tako i multirezistentne tuberkuloze su acidoalkoholo-rezistentni bacili iz roda *Mycobacterium*, pre svega *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* i *Mycobacterium africanum*, a *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum* i *Mycobacterium ulcerans* pripadaju tzv. atipičnim bakterijama koje dovode do pojave oboljenja kod imunokompromitovanih bolesnika (12).

EPIDEMIOLOGIJA

Prema najnovijim epidemiološkim podacima smatra se da globalna incidenca tuberkuloze iznosi 8 miliona novoobolelih godišnje, od kojih godišnje umire 3 miliona obolelih (4, 6, 11).

Da je tuberkuloza i dalje veoma zarazna i smrtonosna bolest govori i procena SZO da će 2005. god. biti 10,2 miliona novoobolelih, što znači povećanje za 3 % godišnje. Incidence su povećane u Afričkim zemljama (zbog povećanja incidence HIV infekcije) – 10 % godišnje i u Istočno-evropskim zemljama, posebno u državama nekadašnjeg SSSR-a – 8% godišnje (6).

Prema podacima iz 2000. god., multirezistentna tuberkuloza je ubikvitarna i pojavljuje se gotovo u svim zemljama. Srednja prevalenca rezistencije na bilo koji od 4 antituberkulotika I linije je bila 11% (1,7% - 41%). Prevalenca multirezistentne tuberkuloze prema najnovijim podacima iznosi 1 % (0% - 14,1%). Smatra se da 38% novoobolelih pacijenata sa rezistencijom na dva, tri ili četiri antituberkulotika ima multirezistentnu tuberkulozu (6).

Prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Srbije iz 2003. god., prosečna učestalost ukupne inicijalne rezistencije na

antituberkulotike u desetogodišnjem periodu je inosila 7 %, a ukupna stečena rezistencija se kretala oko 3 % (4). U istraživanju koje je sprovedeno na Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici od 1990-2000.godine, a u kojem je analizirano 17643 sojeva *Mycobacterium tuberculosis* iz sputuma bolesnika sa plućnom tuberkulozom, utvrđeno je da procenat multirezistentnih sojeva iznosio 1,6 % od ukupno ispitivanih sojeva, što ne predstavlja veći terapijski i epidemiološki problem u našoj sredini (13).

SZO i IUATLD su stalnim nadgledanjem identifikovale multirezistentnu tuberkulozu na 5 kontinenata i u 40 zemalja. Velika pretnja za širenje multirezistentne tuberkuloze su područja sa visokom incidencom HIV infekcije i imigranata (5).

Utvrđene su određene epidemiološke okolnosti u kojima je izložena osoba pod rizikom od infekcije sa rezistentnim sojem *Mycobacterium tuberculosis*-a i one su sledeće :

- kontakt sa osobom koja boluje od dokazane multirezistentne tuberkuloze,
- kontakt sa osobom koja boluje od aktivne tuberkuloze koja je ranije tretirana antituberkuloticima (neuspešno ili je došlo do relapsa) i čiji su testovi osetljivosti na antituberkulotike nepoznati,
- kontakt sa osobom koja boluje od aktivne tuberkuloze, a koja je iz područja u kojima je registrovana visoka prevalenca rezistencije na antituberkulotike,
- kontakt sa osobom koja ima pozitivne kulture sputuma i posle 2 meseca kombinovane antituberkulotske terapije,

- putovanje u područja sa visokom prevalencom rezistencije na antituberkulotike (7).

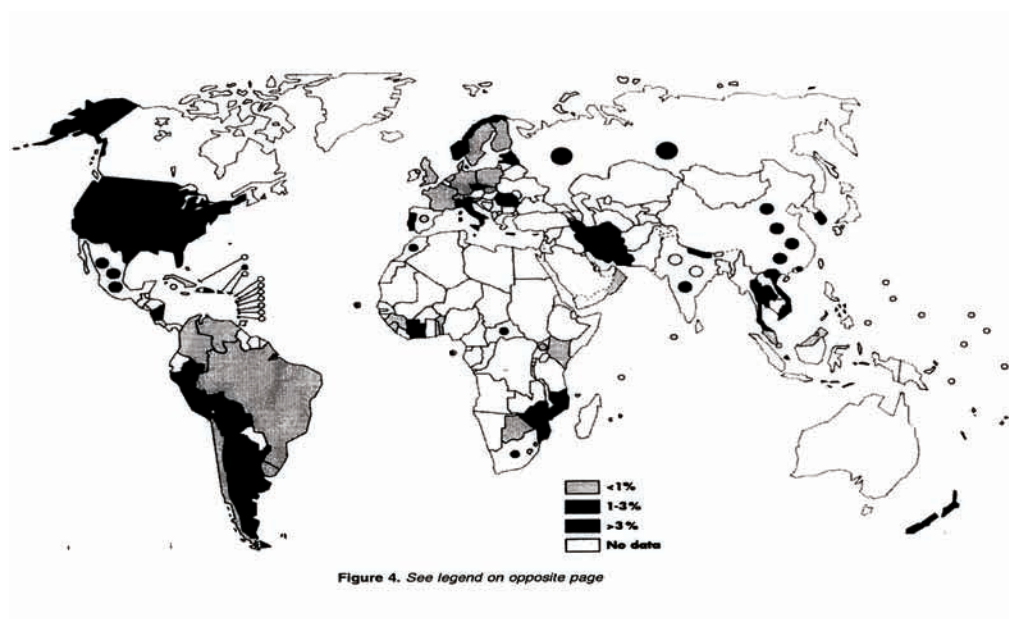
Smatra se da sklonost ka razvoju multirezistentne tuberkuloze imaju bolesnici sa sledećim komorbiditetima:

- HIV infekcijom,
- malignim bolestima,
- hroničnom bubrežnom insuficijencijom,
- dijabetes melitusom,
- malnutricijom,
- bolesnici nakon operacije gornjih partija gastrointestinalnog trakta,
- bolesnici na imunosupresivnoj terapiji (15 mg Prednizolona dnevno u trajanju od minimum 2 nedelje) (4, 7,12).

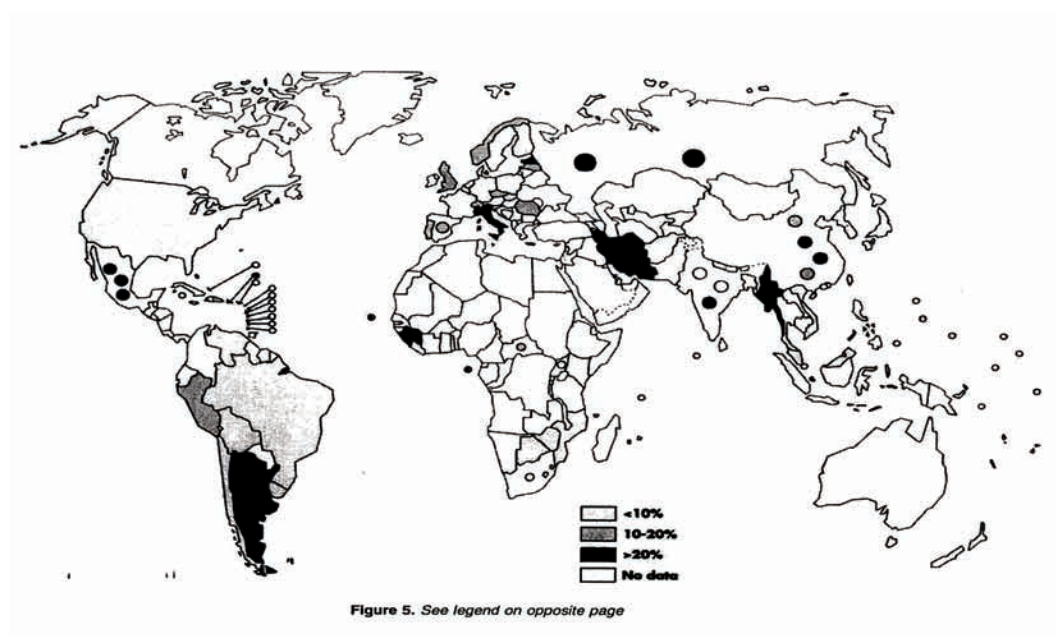
Najnoviji podaci govore da mortalitet pacijenata sa HIV infekcijom obolelih od multirezistentne tuberkuloze iznosi preko 60 %, dok je mortalitet ovih pacijenata sa senzitivnom tuberkulozom 26 % (12).

Prema BTS-u (*British Thoracic Society*) primarna rezistencija na antituberkulotike je retka (manja od 2 %) u ranije nelečenih pacijenata bele rase rođenih u Velikoj Britaniji. Veći stepen rezistencije se javlja u etnički manjinskim grupama, naročito u pacijenata sa Indijskog kontinenta i Crne Afrike, sa rezistencijom na izoniazid od 4 do 6 %. HIV pozitivnost, nezavisno od etničke pripadnosti, je takođe marker za porast rezistencije, s obzirom da pozitivan rezultat na HIV povećava bar četiri puta šansu za pojavu mono ili multi-rezistentne tuberkuloze u poređenju sa HIV negativnim pacijentima (9).

Slika 1. Mapa sveta sa prevalencom multirezistentne tuberkuloze među novoobolelim slučajevima (primarna rezistencija) u periodu od 1994. do 1999. god. prema podacima SZO i IUATLD (6)



Slika 2. Mapa sveta sa prevalencom multirezistentne tuberkuloze među bolesnicima koji su ranije lečeni antituberkuloticima (sekundarna rezistencija) u periodu od 1994 do 1999. god. prema podacima SZO i IUATLD (6)



KLINIČKA SLIKA I RADIOLOŠKI NALAZ

Treba naglasiti da se klinička slika i radiološki nalaz kod bolesnika sa multirezistentnom tuberkulozom bitnije ne razlikuju od tipičnog nalaza tuberkuloze osetljive na antituberkulotike.

DIJAGNOSTIKA

Prema preporukama SZO, definitivna dijagnoza tuberkuloze se postavlja na osnovu nalaza *Mycobacterium tuberculosis*-a u sputumu ili drugom biološkom materijalu dobijenom mikroskopskim pregledom i izolacijom na odgovarajućoj podlozi (bar u dva uzorka) ili na osnovu pato-histološke potvrde u biološkom materijalu dobijenom biopsijom i nalazom bacila tuberkuloze u histološkom preparatu i/ili kultivacijom.

Bakteriološka dijagnostika podrazumeva ponavljano uzimanje bolesničkog materijala (od tri do pet uzoraka). Za rutinsku dijagnostiku dovoljno je ispitati mikroskopske, kulturne i biohemijske osobine *Mycobacterium tuberculosis*-a. Porast bacila tuberkuloze na Löwenstein-Jansenovoj podlozi se može očekivati između treće i desete nedelje. Za identifikaciju *Mycobacterium tuberculosis*-a su potrebne još tri nedelje.

Nakon izolacije bacila tuberkuloze, neophodne je ispitati njegovu osetljivost na antituberkulotike, za šta su potrebne još četiri nedelje. Novi sistemi za izolaciju bacila tuberkuloze koriste selektivne tečne hranljive podloge, jer se pomoću njih prisustvo *Mycobacterium tuberculosis*-a može znatno brže detektovati na osnovu količine oslobođenog ugljen-dioksida ili potrošnje kiseonika, a ne na osnovu vidljivog rasta bakterija. Uvođenjem ovih sistema kao što je npr. BACTEC, vreme za identifikaciju i ispitivanje osetljivosti bacila tuberkuloze na antituberkulotike je skraćeno na dve nedelje (2, 3, 4, 11).

LEČENJE

Za uspešno lečenje kako osetljive, tako i multirezistentne tuberkuloze, neophodno je sprovođenje direktno opservirane terapije (DOT-*Directly Observed Therapy*) koja podrazumeva ordiniranje antituberkulotika pacijentu i direktni nadzor pri uzimanju terapije (3, 4, 5, 6, 8, 9, 10).

Prema najnovijim podacima, koji si izvedeni iz strogo kontrolisanih studija, pre svega Britanskog torakalnog udruženja (BTS-*British Thoracic Society*), Američkog torakalnog udruženja (ATS-*American Thoracic Society*) i Američkog udruženja za infektivne bolesti (*Infectious Diseases Society of America*), lečenje multirezistentne tuberkuloze treba započeti sa pet ili više antituberkulotika, na koje je bacil tuberkuloze najverovatnije osetljiv i treba nastaviti sa sprovođenjem ove terapije do negativizacije kultura sputuma. Nakon toga, terapiju treba nastaviti sa najmanje tri antituberkulotika na koje je bacil tuberkuloze osetljiv u *in vitro* uslovima bar narednih 9 meseci, a u nekim slučajevima i naredna 24 meseca.

Iseman preporučuje da se za lečenje multirezistentne tuberkuloze upotrebljavaju pirazinamid, etambutol, fluorohinoloni i parenteralni antituberkulotici (pre svega aminoglikozidi), a sa nastankom rezistencije na antituberkulotike I linije, treba odabrati bar dva efektivna antituberkulotika II linije kao npr. etionamid, cikloserin, kapreomicin, PAS ili amoksicilin-klavulanat. Antituberkulotici II linije su skuplji, toksičniji i manje efikasni u odnosu na antituberkulotike I linije.

U Tabeli broj 2. su navedeni antituberkulotici II linije koji se koriste u terapiji multirezistentne tuberkuloze i osnovne karakteristike ovih lekova (5).

Tabela 2. Antituberkulotici II linije

LEK	BAKTERICID-NOST	DOZE	NEŽELJENI EFEKTI
Amikacin	da	15 mg -1000mg / 24h 5-7 dana	bol na mestu aplikacije
Kapreomicin	da	15 mg / kg / 24h 5-7 dana	ototoksičnost, hipokalijemija, hipokalcemija, hipomagnezemija
Ciprofloksacin	da	750 – 1000 mg / 24h	gastrointestinalni poremećaji, hepatitis, glavobolja, tendinitis, nesanica, psihoza, agitacija, depresija, paranoja, grčevi
Ofloksacin	da	800 -1200 mg / 24h	
Levofloksacin	da	500 – 1000 mg / 24h	
Rifabutin	da	450 – 600 mg / 24h	leukopenija, trombocitopenija, artralgiya, gastrointestinalni poremećaji, hepatitis, hiperpigmentacija
Etionamid	slaba	250 mg 2-3 puta dnevno	periferna neuropatija, gastrointestinalni poremećaji, hepatitis, glavobolja, alopecija, ginekomastija, impotencija, menstrualni poremećaji, hipoglikemija
Para-amino salicilna kiselina (PAS)	ne	4 gr 2-3 puta dnevno	gastrointestinalni poremećaji, hepatitis, hipotireoidizam, hipokalijemija, trombocitopenija
Klofazamin	slaba	300 mg / 24h prva 2 meseca, a zatim 100 mg / 24h	hiperpigmentacija, gastrointestinalni poremećaji, retinopatija
Cikloserin	ne	250 mg 2 puta dnevno	agitacija, psihoza, depresija, grčevi, glavobolja, nesanica
Visoke doze izoniazida	da	1200 mg 3 puta nedeljno	optički neuritis, groznica, žutica, hepatitis, periferna neuropatija, anemija, agranulocitoza, trombocitopenija

ATS i Američko udruženje za infektivne bolesti preporučuju određene režime za lečenje rezistentne tuberkuloze, u zavisnosti od toga na koji od antituberkulotika je bacil tuberkuloze razvio rezistenciju:

- Ukoliko postoji rezistencija na izoniazid sa ili bez rezistencije na streptomycin predlaže se kombinacija rifampicina, pirazinamida, etambutola, a dodatak fluorohinolona može pojačati režim kod pacijanata sa ekstenzivnom tuberkulozom. Trajanje ovog režima bi trebalo da iznosi 6 meseci. U trajalu koji je sproveo Britanski medicinski istraživački centar, ovaj šestomesečni režim je u preko 95% slučajeva bio uspešan uprkos postojanju rezistencije na izoniazid ako su u inicijalnoj fazi korištena 4 antituberkulotika, a rifampicin i etambutol ili streptomycin nastavljani u naredna 4 meseca.

- Ukoliko postoji rezistencija bacila tuberkuloze na izoniazid i rifampicin sa ili bez rezistencije na streptomycin predlaže se kombinacija fluorohinolona, pirazinamida, etambutola i nekog od parenteralnih antituberkulotika (streptomycin, amikacin ili kanamicin) sa ili bez alternativnog antituberkulotika (etionamida, cikloserina, PAS-a, klaritromicina, amoksicilin-klavulanata). Ova terapija bi trebalo da se sprovodi u trajanju od 18 do 24 meseci.
- Kada je dokazana rezistencija na izoniazid, rifampicin sa ili bez streptomicina i etambutol ili pirazinamid preporučuje se kombinacija fluorohinolona (i etambutola i pirazinamida ukoliko su aktivni), nekih od parenteralnih antituberkulotika i dva alternativna antituberkulotika. Ovaj režim bi trebao da se sprovodi 24 meseca.

- Ukoliko je verifikovana rezistencija samo na rifampicin, predlaže se kombinacija izoniazida, pirazinamida i etambutola, a dodatak fluorohinolona može pojačati režim kod pacijenata sa ekstenzivnom tuberkulozom. Režim bi trebalo sprovoditi u trajanju od 9 do 12 meseci.

Na osnovu sprovedenih trajala, ATS i Američko udruženje za infektivne bolesti su doneli sledeće preporuke za lečenje bolesnika inficiranih bacilom tuberkuloze rezistentnim na antituberkulotike :

1. Jedan antituberkulotik ne treba nikada dodavati već neuspešnom režimu.
2. Kada se započinje sa terapijom ili se ista revidira, uvek je potrebno pokušati ordinirati bar 3 ranije nekorištena antituberkulotika na koje je *in vitro* uslovima dokazana osetljivost. Jedan od lekova je potrebno da bude parenteralni antituberkulotik.
3. Kod pacijenata sa multirezistentnom tuberkulozom (rezistencija na izoniazid i rifampicin) preporučuje se kombinacija 4 do 6 antituberkulotika.
4. Svi pacijenti treba da budu tretani sa DOT.
5. Intermitentni režim ne treba sprovoditi u terapiji tuberkuloze uzrokovane rezistentnim *Mycobacterium tuberculosis*-om, osim možda u slučaju upotrebe parenteralnih antituberkulotika nakon inicijalne faze lečenja (obično prva 2 do 3 meseca) koja se sprovodi dnevno.
6. Upotreba antituberkulotika na koje je u *in vitro* uslovima dokazana rezistencija nije preporučljiva, zbog njihove male efikasnosti i obično se koriste alternativni antituberkulotici (tzv. antituberkulotici II linije).
7. Gotovo u svim slučajevima rezistencije na rifampicin postoji ukrštena rezistencija na rifabutin i rifampentin.
8. Ne postoji ukrštena rezistencija između streptomicina i drugih parenteralnih antituberkulotika - amikacina, kanamicina i kapreomicina. Ali ukrštena rezistencija između amikacina i kanamicina je univerzalna. Zajednička upotreba dva parenteralna antituberkulotika se ne preporučuje zbog

nedostatka dokaza njihove efikasnosti i potencijalne amplifikacije toksičnosti.

9. Determinacija rezistencije na pirazinamid je tehnički problem i stoga se ne radi u mnogim laboratorijama. Rezistencija na ovaj antituberkulotik je retka u odsustvu rezistencije na druge antituberkulotike I linije. Ako se ipak registruje mono rezistencija na pirazinamid, mora se posumnjati na mogućnost da je uzročnik bolesti *Mycobacterium bovis* a ne *Mycobacterium tuberculosis*, s obzirom da je *M. bovis* genotipski rezistentan na pirazinamid (7).

Prema BTS-u mono rezistencija na streptomycin nije od kliničkog značaja s obzirom da se ovaj lek retko koristi i što efikasnost preporučenih režima nije ugrožena pojavom ovog oblika mono rezistencije. U bar 4 do 6 % pacijenata koji nisu bele rase postoji rezistencija na izoniazid i postoji značajan broj onih koji su HIV pozitivni, te je značajno uključiti u inicijalnoj fazi lečenja kao četvrti antituberkulotik etambutol. Ako je rezistencija na izoniazid dokazana pre započinjanja lečenja, pokazalo se da je kombinacija rifampicina, pirazinamida, etambutola i streptomicina prva 2 meseca lečenja, a potom rifampicina i etambutola u narednih 7 meseci efikasna. Ako se nakon započinjanja terapije dokaže rezistencija na izoniazid, prekida se davanje pomenutog antituberkulotika, ali bi trebalo etambutol (15 mg/kg) i rifampicin davati minimum 12 meseci, zajedno sa pirazinamidom koji se daje 2 meseca. Zna se da je *Mycobacterium bovis* prirodno rezistentan na pirazinamid. U postojanju ove vrste rezistencije preporučuje se kombinacija rifampicina i izoniazida u trajanju od 9 meseci, zajedno sa etambutolom u prva 2 meseca. Izolovana rezistencija *M. tuberculosis*-a na pirazinamid je retka, ali ukoliko se dokaže, preporučuje se sprovođenje pomenutog režima. Rezistencija na etambutol je takođe retka, ali ako se dokaže, preporučuje se kombinacija rifampicina i izoniazida u trajanju od 6 meseci, s tim da se u inicijalnoj fazi (prva 2 meseca) uključi i pirazinamid. Izolovana rezistencija na rifampicin se retko sreće, ali ako se pojavi zahteva modifikaciju i intenziviranje lečenja na period od 18 meseci i to 2 meseca lečenja sa

izoniazidom, pirazinamidom i etambutolom, a zatim narednih 16 meseci sa izoniazidom i etambutolom. U većini slučajeva, rezistencija na rifampicin je marker multirezistentne tuberkuloze.

Rezistencija na streptomycin i izoniazid je prema BTS-u najčešća dvojna rezistencija na antituberkulotike. Režim bi trebalo da bude isti kao u slučaju rezistencije na izoniazid.

Ostale kombinovane rezistencije na antituberkulotike su mnogo ređe, sem u slučaju multirezistentne tuberkuloze, gde postoji rezistencija na izoniazid i rifampicin sa ili bez rezistencije na druge antituberkulotike. Lečenje treba prema BTS-u započeti sa 5 ili više antituberkulotika, na koje je bacil tuberkuloze osetljiv ili se pretpostavlja da je osetljiv i terapiju treba sprovoditi sve do momenta negativizacije kultura sputuma. Tada lečenje treba nastaviti sa bar 3 antituberkulotika na koje je dokazano da je bacil osetljiv u *in vitro* uslovima i to minimum u narednih 9 meseci a možda i preko 24 meseca, u zavisnosti od profila *in vitro* rezistencije, raspoloživih antituberkulotika i HIV statusa pacijenta.

BTS preporučuje da pacijente sa tuberkulozom uzrokovanom rezistentnim bacilom treba pratiti minimum 12 meseci nakon ukidanja antituberkulotika, a one sa multirezistentnom tuberkulozom, posebno ako su HIV pozitivni, i duži period (9, 10).

Prema podacima iz naše literature, lečenje multirezistentne tuberkuloze treba sprovoditi najmanje 18 meseci po postizanju konverzije kultura sputuma u negativnu, a u HIV pozitivnih pacijenata ili u slučajevima kavitarne tuberkuloze i do 24 meseca po konverziji kulture sputuma u negativnu (2).

U određenim slučajevima indicovana je i hiruška resekcija, posebno kod pacijenata čiji je sputum i posle 3 meseca sprovođenja antituberkulotske terapije i dalje BK pozitivan. Kod ovih pacijenata se smatra da hiruška intervencija dovodi u 90 % do izlečenja (12).

Najčešće indikacije za izvođenje hiruške resekcije su :

- Perzistentna kaverna (koja obično sadrži 10^7 do 10^9 bacila i koji su „nedostupni“ dejstvu antituberkulotika),
- Destroyed lung,
- Perzistentno pozitivan sputuma uprkos sprovođenju adekvatne antituberkulotske terapije,
- Masivne hemoptizije,
- Bronhopleuralna fistula,
- Bronhostenoza,
- Mogućnost postojanja karcinoma (*rule out cancer*),
- Sindrom zarobljenog pluća (trapped lung sindrom) (12,14, 15).

Od hiruških intervencija najčešće se izvode:

- pneumonektomija sa ili bez intratorakalne transpozicije mišićnog *flap*-a,
- lobektomija,
- segmentektomija,
- klinasta resekcija,
- kavernostomija,
- dekortikacija,
- torakoplastika sa mioplastikom (14, 15, 16, 17).

Postoje određene nesuglasice među autorima o ulozi intratorakalne transpozicije mišićnog *flap*-a u terapiji multirezistentne tuberkuloze. Dok jedni smatraju da ova metoda nije indicovana u lečenju multirezistentne tuberkuloze (17), drugi je smatraju metodom izbora koja prati hirušku resekciju zbog njenog uticaja na smanjenje incidence jedne od najčešćih postoperativnih komplikacija, bronhopleuralne fistule (14, 19).

Od ostalih postoperativnih komplikacija u literaturi se spominju:

- air-leak
- empijem
- bronhogeno širenje infekcije u kontralateralno plućno krilo
- postoperativno krvarenje
- poremećaji disanja (12, 14, 15, 17, 19).

Postoperativni mortalitet kod pacijenata sa multirezistentnom tuberkulozom se kreće od 0 do 3 % (14).

Većina autora (14, 16, 18, 19) smatra da hirušku intervenciju kod pacijenata sa multirezistentnom tuberkulozom treba sprovesti nakon 3 do 6 meseci medikamentoznog lečenja, što je zasnovano na izveštaju Goble-a da se negativna konverzija najčešće postiže između prvog i osmog meseca lečenja antituberkuloticima, u proseku nakon drugog meseca. Neki drugi autori preporučuju da se operativni pristup lečenju multirezistentne tuberkuloze sprovede nakon 6 do 8 meseci lečenja antituberkuloticima (19).

U većini slučajeva, mnogi autori se slažu sa činjenicom da je nakon hiruške intervencije kod pacijenata sa multirezistentnom tuberkulozom, potrebno nastaviti sa medikamentoznim lečenjem (antituberkuloticima) u naredna 18 do 24 meseca (14, 15).

Postoje podaci da se nakon sprovođenja kombinovanog hiruškog i medikamentoznog lečenja u proseku kod 96,3 % pacijenata sa multirezistentnom tuberkulozom postiže negativna konverzija (14).

ZAKLJUČAK

Na osnovu iznetih podataka, može se zaključiti da je problem multirezistentne tuberkuloze i pored velikog broja antituberkulotika i svih mera prevencije i zaštite, ubikvitaran i prisutan u svim regionima sveta.

Stoga ovom globalnom problemu treba pristupiti ozbiljno i racionalno i rukovoditi se preporukama koje su donete na osnovu mnogobrojnih studija, jer prema dr Peteru Cegielskom "nije pitanje da li svet može sebi da priušti da ulaže potreban novac u kontrolu tuberkuloze, nego da li može da dopusti da to ne uradi".

LITERATURA:

1. Varagić MV, Milošević PM. Farmakologija, ELIT-MEDICA, Beograd, 1997 ; 522-3.
2. Varagić MV, Stevanović M. Farmakoterapija u pulmologiji, ELIT-MEDICA, Beograd, 1998; 317-28.
3. Popovac D. Bolesti pluća. DATA STATUS, Beograd, 1998; 366.
4. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije – Beograd, Udruženje pulmologa Srbije. Program zdravstvene zaštite stanovništva od tuberkuloze - predlog nacionalnog programa za tuberkulozu, Belpak Beograd, 2004;17.
5. Seaworth JB. Multidrug-resistant tuberculosis in Infectious Disease Clinics of North America, Volume 16, Number 1, March 2002;78, 90, - 92.
6. Cegielski JP, Chin PD, Espinal AM, Frieden RT, Cruz RR, Talbot EA. et al. The global tuberculosis situation in Infectious Disease Clinics of North America, Volume 16, Number 1, March 2002; 5, 16, 18.
7. American Thoracic Society Document, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Volume 167, 2003; 603-62.
8. Hutchison DCS, Drobniewski FA, Milburn HJ. Management of multiple drug-resistant tuberculosis, Respiratory Medicine, Volume 97, 2003; 65-70.
9. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998, Thorax, 1998; 536-48.
10. Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R. Practice Guidelines for the Treatment of Tuberculosis in Infectious Diseases of America, 2000; 633-9.
11. American Thoracic Society. Diagnosis Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Volume 161, 2000; 1365.
12. Robinson A.L. Chest Surgery Clinics of North America, Volume 9, Number 1, February 1999; 227-32.
13. Vukelić A, Kurucin T, Gvero D, Kuruc V, Radaković Đ. Osetljivost sojeva Mycobacterium tuberculosis na antituberkulotike u periodu 1990-2000 godine u Zborniku radova Majski pulmološki dani 2002. Banja Luka, maj 2002, 31-4.
14. Sook-Whan Sung, Chang Hyun Kang et al. Surgery increased the chance of cure in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis, European Journal of Cardiothoracic Surgery, 1999, 16; 187-93.
15. Leuven Van Marc, Groot De Mark et al. Pulmonary Resection as an Adjunct in the Treatment of Multiple Drug-Resistant Tuberculosis, Ann Thorac Surg, 1997, 63; 1368-7.
16. Treasure LR, Seaworth JB. Current Role of Surgery in Mycobacterium Tuberculosis, Ann Thorac Surg, 1995, 59; 1405-7.
17. Yau-Lin Tseng, Ming-Ho Wu, Mu-Yen Lin, Wu-Wei Lai. Intrathoracic muscle flap transposition in the treatment of fibrocavernous

-
- tuberculosis, European Journal of Cardiothoracic Surgery, 2000, 18; 666-70.
18. Pomerantz M, Brown J. The surgical management of tuberculosis, Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 7; 108-11.
19. Rizzi A, Rocco G, Robustellini M. et al. Results of Surgical Management of Tuberculosis: Experience in 206 Patients Undergoing Operation, Ann Thorac Surg, 1995, 59; 896-900.



KLINIČKI ZNAČAJ ANTIINFLAMATORNE TERAPIJE RINITISA NA TOK I PROGNOZU ALERGIJSKE BRONHIJALNE ASTME

CLINICAL RELEVANCE OF ANTI-INFLAMMATORY TREATMENT OF RHINITIS FOR THE COURSE AND PROGNOSIS OF ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA

Biljana Zvezdin, Slavica Obradović-Andjelić, Marija Kojičić, Senka Milutinov, Sanja Hromiš
Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Poslednje dve decenije broj obolelih od alergijskih bolesti respiratornog trakta se kontinualno povećava. Procenjuje se da oko 300 miliona ljudi u svetu ima astmu, a alergijski rinitis ima oko 30% ukupne svetske populacije. Vrlo često obe bolesti su udružene, najčešće rinitis prethodi astmi. Cilj ovog rada je da se utvrdi kako antiinflamatorni kortikosteroidni tretman rinitisa utiče na simptome rinitisa i astme i plućnu funkciju obolelih od obe bolesti? Prospektivno randomizirano istraživanje je sprovedeno kod 100 pacijenata. Svi su imali karakteristike perzistentnog perenijalnog rinitisa i blage ili umereno teške trajne astme. Tretman astme je primenjivan prema GINA smernicama, u odnosu na stepen težine bolesti. Pedeset pacijenata je lečeno nazalnim kortikosteroidima (grupa AR+), a 50 nije lečeno tom terapijom (grupa AR-). Pacijenti su kontrolisani nakon jednog, dva i tri meseca, kada je utvrđivan astma i rinitis simptom skor i urađena spirometrijska analiza (FVC, FEV₁, PEF). Prosečna starost ispitanika je iznosila 29,71 godina. Najčešće je rinitis prethodio astmi (u 63% slučajeva), u periodu od jedne do 11 godina. Kod svih je dokazana preosetljivost na unutrašnje alergene, u 54% je postojala kombinovana alergija. U grupi AR+ je utvrđeno statistički značajno poboljšanje ($p=0,01$) svih ispitivanih parametara. U grupi AR- je dokazano poboljšanje samo u odnosu na astma simptom skor, FEV₁ i PEF. Poređenjem ispitivanih parametara između osnovnih grupa (AR+ prema AR-) nakon jednog meseca lečenja utvrđena je značajna razlika astma i rinitis simptom skora, a nakon tri meseca tretmana FEV₁ i PEF. Antiinflamatorni kortikosteroidni tretman rinitisa značajno utiče na poboljšanje simptoma astme, simptoma rinitisa i funkcionalnih plućnih parametara obolelih od obe alergijske bolesti respiratornog trakta.

Ključne reči: astma, alergijski perenijalni rinitis, antiinflamatorni lekovi

SUMMARY

Over the last two decades, the number of allergic respiratory tract disorders has been constantly increasing. It is estimated that about 300 million people in the world suffer from asthma, and allergic rhinitis affects about 30% of the total world population. The latter two diseases are often concomitant, with allergic rhinitis preceding asthma. The **objective** was to define the effects of anti-inflammatory corticosteroid treatment of rhinitis on the symptoms of both rhinitis and asthma, as well as on lung function parameters in patients with both diseases. This prospective, randomized study included 100 patients, all presented by the symptoms persisting perennial rhinitis and of mild or moderate persistent asthma. GINA guidelines were applied in the treatment of asthma, depending on its severity. Fifty patients received nasal corticosteroids (the AR+ group), unlike the other 50 patients of the AR- group. Control examinations were performed at one-, two- and three-month interval. Asthma and rhinitis symptom score and lung function parameters (FVC, FEV₁, PEF) were assessed at each control examination. The mean patients' age was 29,71 yrs. Rhinitis most frequently preceded asthma (63% of the patients) at the age of 1-11. All the patients had the established hypersensitivity to indoor allergens, 54% of the patients had combined allergy. A

statistically significant improvement ($p=0,01$) of all examined parameters was registered in the AR+ group, unlike the AR- group, where a statistically significant improvement of only asthma symptom score, FEV₁ and PEF was registered. Comparing the examined parameters in the two basic group (AR+ and AR-) after the one-month treatment, a significant differences was registered regarding asthma and rhinitis symptom scores, and after the three-month treatment, a significant difference was found in FEV₁ and PEF. The anti-inflammatory corticosteroid treatment of rhinitis has been found to significantly contribute to an improvement of asthma and rhinitis symptoms, as well as of lung function parameters in both allergic respiratory tract diseases.

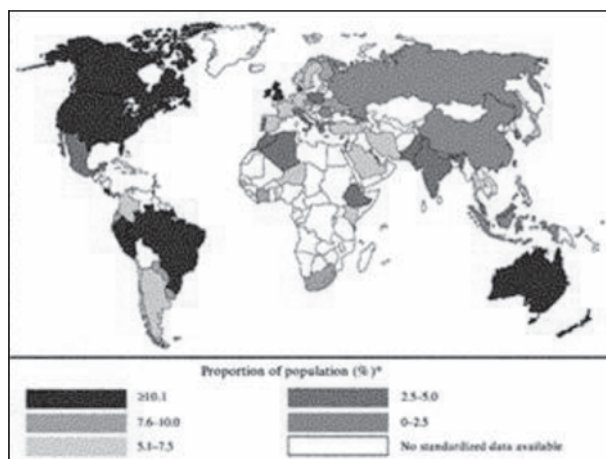
Key words: Asthma; Rhinitis, Allergic, Perennial; Anti-Inflammatory Agents;

Doc. dr sci. med. Biljana Zvezdin, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, +381 21 4805 177, e-mail: ipb@eunet.yu mob. +381 064 11 502 52

UVOD

Poslednje dve decenije u literaturi se nalazi impozantan broj radova o alergijskim bolestima. Ovako povećana zainteresovanost istraživača je proistekla iz činjenice da je broj obolelih sve veći širom sveta. U alergijske bolesti se ubrajaju alergijske bolesti respiratornog trakta, alergija na hranu i atopijski dermatitis. Među njima, daleko najčešće su alergijske bolesti respiratornog trakta-alergijski rinitis i astma.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je u januaru 2000. godine objavila da oko 100 do 150 miliona ljudi u svetu boluje od astme, što je tada iznosilo oko 5% ukupnog stanovništva. Godine 2004. je objavljeno da oko 300 miliona osoba svih uzrasta boluje od astme, kao i da se ovaj broj iz godine u godinu uvećava (dupli porast samo nakon četiri godine!). U mnogim zemljama broj obolelih se udvostručio ili čak utrostručio. Na Slici 1. je prikazana svetska mapa prevalencije astme.



Slika 1. Svetska mapa prevalencije astme (GINA, 2004.godina)

Brojne studije su dokazale **istovremenu prisutnost** obe alergijske bolesti respiratornog trakta - i astme i rinitisa kod istog pacijenta. Prevalenca varira od studije do studije, u zavisnosti od dijagnostičkih kriterijuma, sredine i uzrasta testirane populacije. Najsvežije pokazuju prevalencu astme i rinitisa od 10% do 30% ukupne populacije. Odnos tri rinitisa: jedna astma je nađen u svim zemljama, kod dece i odraslih (^{1,2,3}).

Patogenetski mehanizmi kojima se objašnjava ova povezanost se generalno dele na indirektnu i direktnu. **Indirektni** je obstrukcija nosa i disanje preko usta, te gubitak njegove važne preparativne funkcije. **Direktni** je trojak: aspiracija postnazalnog sekreta sa medijatorima i/ili ćelijama u pluća (post nazalni «drip»), resorpcija inflamatornih ćelija i/ili medijatora u sistemsku cirkulaciju i nazo-bronhijalni refleks (^{4, 5, 6}).

PATOFIZIOLOGIJA ALERGIJSKIH BOLESTI RESPIRATORNOG SISTEMA

Alergijski rinitis i astma su hronične inflamatorne bolesti, koje karakterišu faze poboljšanja i pogoršanja. Nastaju kao posledica preosetljivosti na spoljašnje i/ili unutrašnje alergene.

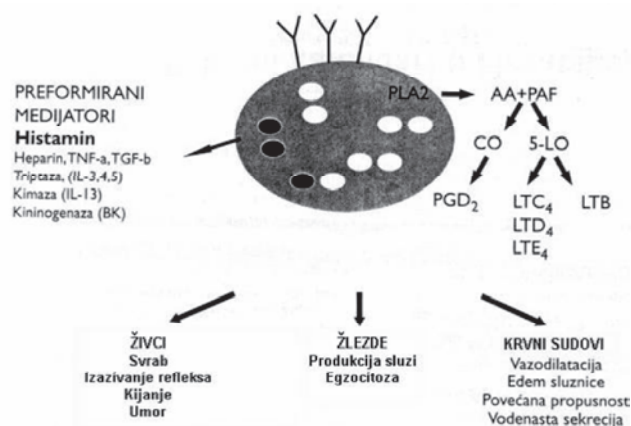
Makrofagi i druge antigen prezentirajuće ćelije (ovu sposobnost imaju i fibroblasti, endotelne ćelije i Langerhansove ćelije) fagocitiraju strana tela i moguće patogene uzročnike. Potom u konjukciji sa glavnim histokompatibilnim kompleksom (MHC) prezentuju antigen T-limfocitu, što dovodi do diferencijacije Th0 u Th2 ćeliju i oslobađanja karakteristične kombinacije citokina (IL3,4,5,9,10,

GM-CSF i drugi), stimulacije produkcije antitela (klase IgE) od strane B limfocita (koji se diferenciraju u plazma ćelije). IgE se vezuje za površinu mastocita, te ponovni kontakt sa alergenom dovodi do aktivacije ovih ćelija. Oslobođeni citokini su proinflamatorni i pomažu diferencijaciju, maturaciju i preživljavanje inflamatornih ćelija koje su uključene u imunu reakciju.

Pato-fiziološka događanja u alergijskim bolestima sistema za disanje se odvijaju u dve faze, ranoj i kasnoj.

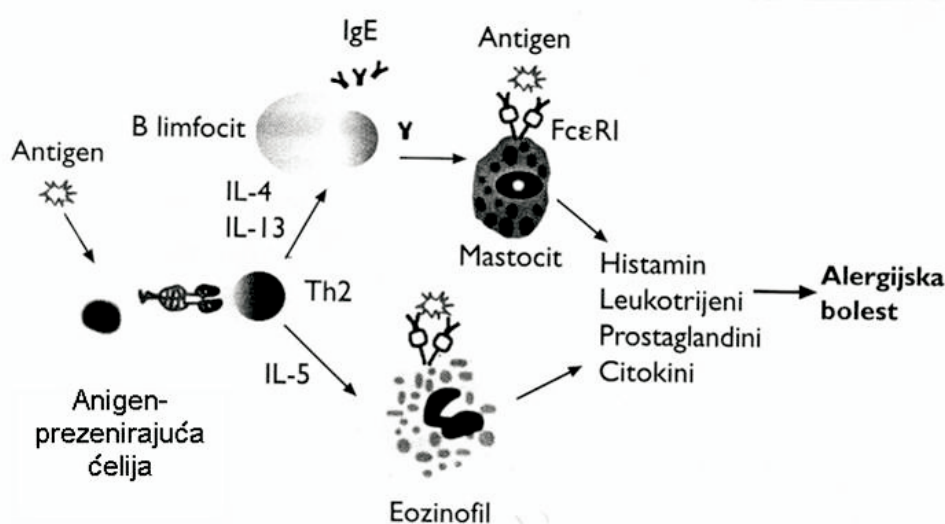
Rana faza nastaje u roku od jedne do dve minute nakon kontakta sa alergenom. Glavnu ulogu u ovoj fazi imaju mastociti, zbog njihovog visokog afiniteta za IgE. Oni se u prisustvu alergena aktiviraju i oslobađaju preformirane (histamin, proteaze) i novoformirane medijatore (cisteinil leukotrijeni (B_4 , C_4 , D_4 i E_4) i prostaglandini (PGD_2)). Inflamatorni medijatori indukuju vaskularnu dilataciju i eksudaciju plazme u disajnim putevima. Uloga mastocita je prikazana na Slici 2.

Mikrocirkulacija i arhitektura krvnih sudova gornjih i donjih disajnih puteva imaju važnu ulogu u inflamatornom procesu. Edem



Slika 2. Uloga mastocita u ranoj alergijskoj reakciji

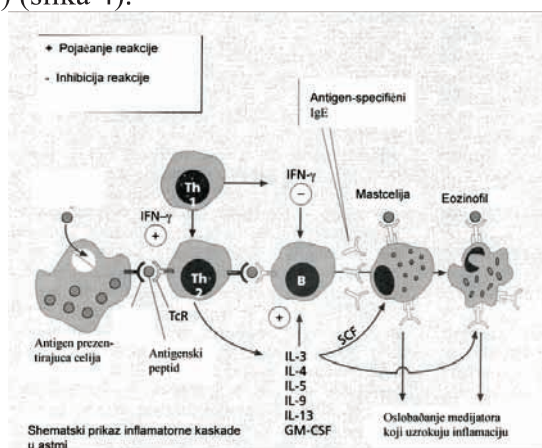
disajnih puteva izaziva njihovo suženje, redukciju mukusnog klirensa i kompromitovanje integriteta epitela. Zajedno, oni izazivaju obstrukciju disajnih puteva i karakterističnu simptomatologiju. Simptomi nastaju par minuta nakon ekspozicije alergenu. Kod astmatičara ova faza može biti inhibirana β_2 -agonistima, te je sigurno da postoji i spazam glatkih mišića bronha, uz prethodne mehanizme (^{7, 8}). Na slici 3 prikazana su, pojednostavljeno, dešavanja u alergijskoj inflamaciji.



Slika 3. Prikaz pato-fizioloških dešavanja u alergijskoj inflamaciji

Alergen indukovana **kasna faza** je zapravo model nastanka hronične inflamacije u alergijskim bolestima respiratornog trakta. Ona nastaje 4 do 12 časova nakon ekspozicije alergenu. Ovu fazu karakterišu povećan priliv (influks) i infiltracija mukoze disajnih puteva inflamatornim ćelijama (CD4⁺ T limfociti, bazofili, neutrofili, makrofagi, eozinofili), te dalja produkcija i oslobađanje citokina.

Smatra se da ova reakcija nastaje zbog prisustva hronično aktiviranih memorijskih T-ćelija koje se nalaze u bronhima. Prevaga Th2 odgovora vodi lokalnom oslobađanju Th2 tipa citokina (IL-4, -5, -9 i -13), koji su značajni jer indukuju kaskadu koja povećava ekspresiju medijatora, adhezivnih molekula i hemokina i aktivaciju i preraspodelu inflamatornih ćelija. Ovi citokini izazivaju diferencijaciju, aktivaciju i duže preživljavanje eozinofila (IL-5) i dalju produkciju IgE od strane B-ćelija (IL-4 i/ili IL-13) (slika 4).



Slika 4. **Inflamatorna kaskada u alergijskoj reakciji (rana i kasna faza)**

Glavna efektorna ćelija u kasnoj fazi inflamacije je **eozinofil**, sadrži granule sa proteinima (glavni bazični protein, eozofilni katjonski proteini, neurotoksini, eozofilna peroksidaza), koji prouzrokuju oštećenje zidova vazdušnih puteva. Neutrofili oslobađaju enzime (elastaza, lizozim), oksid-radikale i lipidne medijatore. Izlučeni medijatori dovode do strukturnih promena u disajnim putevima, koje su više izražene u donjim disajnim putevima i

definišu kao remodelovanje u astmi, a postaju ireverzibilne tokom napredovanja bolesti (⁹).

Sada je u potpunosti prihvaćeno da hronična inflamacija disajnih puteva ima ključnu ulogu u alergijskim bolestima, na osnovu čega su svi terapijski vodiči fokusirali važnost primene antiinflamatornih lekova za kontrolu toka bolesti.

TERAPIJA ALERGIJSKE ASTME I RINITISA

Inflamatorne promene u alergijskoj astmi i rinitisu su veoma kompleksne, te inhibitor samo jednog mehanizma nije uvek dovoljan u tretmanu ovih bolesti. Potrebni su višestruki terapijski pristupi za dobru kontrolu obe bolesti.

Cilj terapije su smanjenje ili nestanak simptoma, poboljšanje kvaliteta života obolelih, sprečavanje komplikacija i poboljšanje toka i prognoze bolesti. Terapija podrazumeva preventivne mere, farmakološki tretman i primenu imunoterapije.

MEDIKAMENTOZNI TRETMAN podrazumeva kombinaciju lekova za svaku bolest. Jedinstven pristup nije uvek moguć za svakog pacijenta pojedinačno, zbog različitog stepena težine bolesti, predisponirajućih faktora, životne dobi, dužine trajanja bolesti.

Za terapiju astme se primenjuje pet farmakoloških grupa lekova (β2-agonisti, kortikosteroidi, teofilini (ksantini), antileukotrijeni i stabilizatori mastocita-kromoni), a takođe i za tretman alergijskog rinitisa (antihistaminici, kortikosteroidi, dekonjestanti, antiholinergici i stabilizatori mastocita-kromoni). U novije vreme, u razvijenim zemljama, se primenjuje i anti-IgE terapija (omalizumab) koja je veoma efikasna u kombinaciji sa imunoterapijom (^{10, 11, 12}).

Na Tabeli 1 su prikazani najčešće primenjivani medikamenti u terapiji alergijske astme i rinitisa.

Tabela 1. Najčešće primenjivani medikamenti u terapiji alergijske astme i rinitisa

VRSTA LEKA	ASTMA	RINITIS
KORTIKOSTEROIDI (lokalni i oralni)	++	++
BETA2-AGONISTI	+	-
ALFA AGONISTI	-	+
ANTIISTAMINICI (lokalni i oralni)	+(?)	+
ANTIHOLINERGICI	+	+
ANTILEUKOTRIJENI	+	+(SAR)
KROMONI	+	+
IMUNOTERAPIJA	odabrani pacijenti	++
KSANTINI	+	-

CILJ RADA

Cilj istraživanja je da se ispita da li antiinflamatorni kortikosteroidni tretman alergijskog rinitisa utiče na simptome i parametre plućne funkcije kod obolelih od alergijskog rinitisa i astme, s obzirom na činjenicu da u osnovi obe bolesti stoji hronična inflamacija disajnih puteva?

METODOLOGIJA RADA

Studija je prospektivna, kontrolisana i randomizirana, po stepenu težine astme i primenjivanom tretmanu rinitisa i astme.

Ispitivanje je obavljeno kod 100 pacijenata koji su od ranije imali postavljenu dijagnozu alergijske astme i rinitisa, na osnovu odgovarajućih kriterijuma, iz pulmološkog i otorinolaringološkog aspekta.

Stepen težine astme se određivao na osnovu preporuka koje predlažu Jugoslovenske smernice i program Globalne inicijative za prevenciju i tretman astme, koje se koriste i poštuju u smislu dijagnostike i terapije bolesnika sa astmom u svakodnevnom radu naše ustanove.

Svi ispitanici su imali trajnu (perzistentnu) astmu, blagu (51 pacijent) ili umereno tešku (49) pacijenata

Svi su pacijenti imali potvrđenu dijagnozu alergijskog rinitisa od strane specijaliste za uho, grlo i nos. Stepem težine rinitisa je određivan na osnovu preporuka

programa i inicijative SZO «Alergijski rinitis i njegov uticaj na astmu» (ARIA). U odnosu na terapijski pristup, poštovane su pomenute GINA smernice, navedene u prethodnom tekstu. Za blagu trajnu astmu je primenjivana doza beklometazon dipropionata od 500 µg (ili odgovarajućeg ekvivalenta), a za umereno tešku trajnu astmu doza do 1000 µg uz dugo- i kratkodelujuće beta2-agoniste. Za tretman alergijskog rinitisa primenjivan je topični kortikosteroid u vidu spreja (u zavisnosti od vrste registrovanog preparata, jednom ili dva puta dnevno po dva ušmrkivanja u svaku nozdrvu, npr. ukupna doza od 200 µg flutikazon propionata).

U odnosu na primenjivani tretman pacijenti su podeljeni u dve grupe: polovina (50) je lečena u smislu astme i rinitisa (grupa AR+), a polovina (50) samo u smislu astme (grupa AR).

Prilikom prvog, potom i kontrolnih pregleda (za jedan, dva i tri meseca) dobijani su podaci od pacijenata u smislu frekventnosti i vrste simptoma koji su se odnosili na astmu i rinitis. Prostim zbrajanjem dobijena je «ocena» (skor). Spirometrijski pregled ja rađen kod svih ispitivanih pacijenata prvi put, potom i prilikom kontrolnih pregleda. Utvrđivane su vrednosti FVC (forsiranog vitalnog kapaciteta), FEV₁ (forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi) i PEF (vršnog ekspirijumskog protoka). Analizirane su relativne vrednosti, koje podrazumevaju procentualnu vrednost ostvarenih normi.

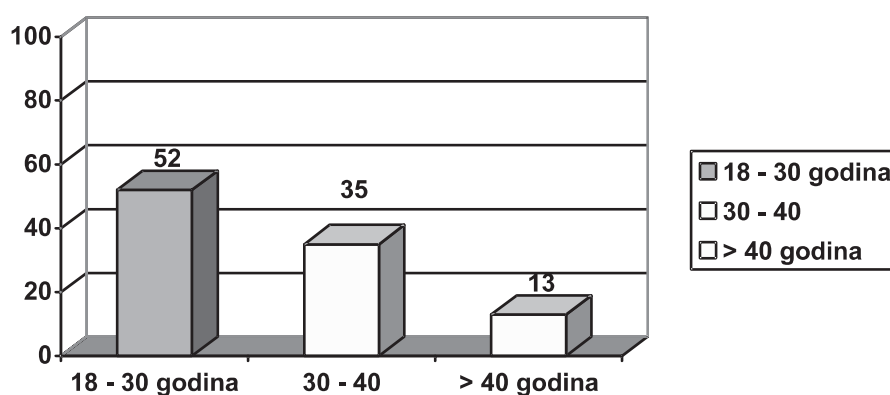
REZULTATI RADA

Među ispitivanim pacijentima, nešto je više bilo osoba ženskog pola (52%), u odnosu na muški (48%), u grupi AR+ struktura po polu je ista, a u grupi AR- nešto je više žena. Navedeno je prikazano na Tabeli 2.

Tabela 2. **Polna struktura pacijenata (N^o =100)**

Pol	muški	ženski
Ukupno	48	52
AR +	25	25
AR -	23	27

Najveći broj obolelih (52%) je u dobi od 18-e do 30-e godine života, manji broj (35%) u dobi od 30-e do 40-e godine, a 13% pacijenata je starije od 40 godina. Prikazano na grafikonu 1.

Grafikon 1. **Učestalost po dobnim skupinama (N^o = 100)**

Postojanje obolelih sa nekom alergijskom bolešću u porodici (roditelji ili drugi bliži srodnici) je imalo 53% ispitanika, u grupi AR+ 21%, a u grupi AR- 32% (nasleđivanje je bilo podjednako u odnosu na roditelje, preko majke u 27%, a preko oca u 26%). Navedeno na Tabeli 3.

Tabela 3. **Zastupljenost atopije**

Atopija	pozitivna	negativna
Ukupno	53	47
AR +	21	29
AR -	32	18

Najčešće su se simptomi rinitisa javljali pre pojave astme, čak u 63%, u rasponu od 1-e do 11 godina (30 pacijenata u grupi AR+, a 33 u grupi AR-). Najčešće su pacijenti imali trajanje rinitisa duže od 4 godine (čak 71%). Istovremeni početak bolesti, unutar iste godine, je imalo 37% ispitanika (podjednako u obe grupe). Prikaz dat na Tabeli 4.

Tabela 4. Vremenska povezanost rinitisa i astme

	ukupno	AR +	AR -
ISTOVREMENI POČETAK	37	19	18
POJAVA RINITISA RANIJE (1 – 11 godina)	<u>63</u>	30	33

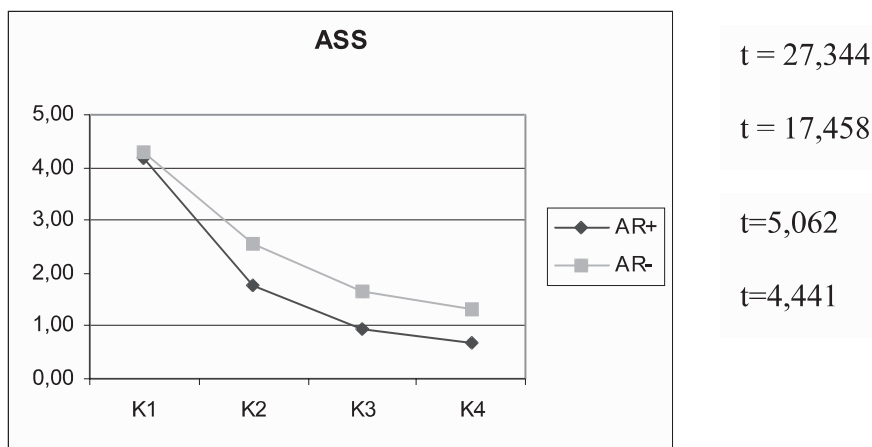
Kod svih pacijenata je ranijim kožnim «prick» testiranjem, u sklopu sprovedenog dijagnostičkog postupka, dokazana alergija na grinje i kućnu prašinu (100%). Kombinovana alergija (na spoljašnje i unutrašnje alergene) je postojala kod 54 ispitanika. Prikaz dat na Tabeli 5.

Tabela 5. Vrsta alergije dokazana „prick“ testiranjem

vrsta alergena	N°
grinje	100
kućna prašina	100
kombinovani (unutrašnji i spoljašnji)	54
polen drveća	14
polen trave	53
polen korova	48
perje	5
buđ	3
duvan	3
životinjska dlaka	1

Na dijagramima koji slede prikazani su svi ispitivani parametri u grupama prema vrsti tretmana (AR+, AR-) i prema stepenu težine astme unutar prethodnih (BTA, UTTA). Za svaki parametar su određene prosečne vrednosti prilikom sva četiri kontrolna pregleda (K), a poređena je njegova prva i poslednja vrednost u smislu određivanja statistički značajne razlike za svaku grupu posebno. Student T-testom je utvrđivana njihova statistička različitost i značajnost te razlike. Nivo statističke razlike je za svaki parametar u grupama određivan prema visokom stepenu verovatnoće od 99% ($p=0,01$).

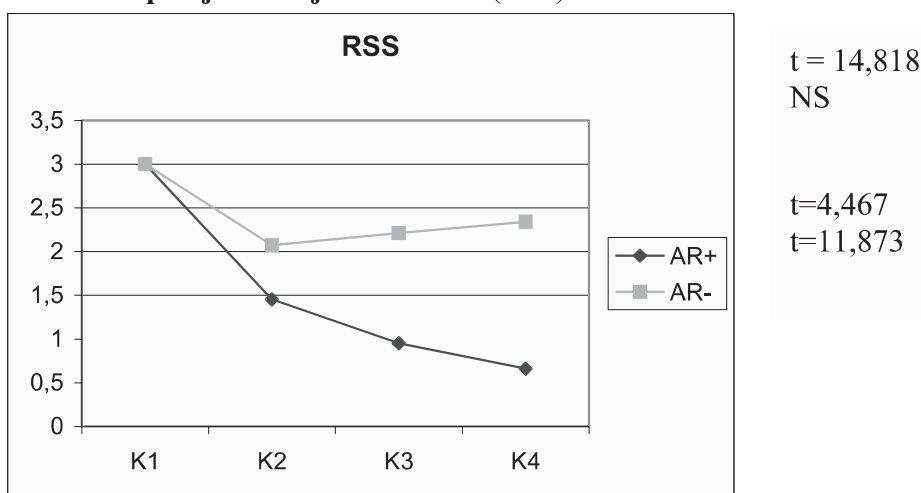
Na grafikonu 2 su prikazane vrednosti simptoma astme u vidu skora (ASS), u osnovnim ispitivanim grupama. U grupi AR+ prva i poslednja vrednost se statistički značajno razlikovala ($t=27,344$), isto je utvrđeno i u grupi AR- ($t=17,458$), mada je apsolutna vrednost nešto niža. **Lečenje rinitisa je dovelo do poboljšanja simptoma astme.**



Grafikon 2. Vrednosti astma simptom skora (ASS) u odnosu na primenjivani tretman i njihova razlika

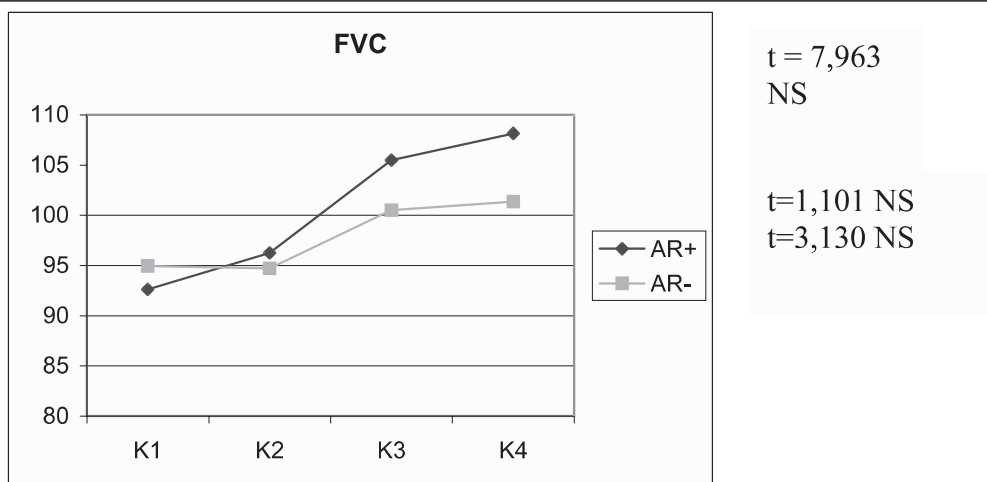
Na grafikonu 3 je prikazana vrednost simptoma rinitisa u vidu prosečnog skora, po istom principu kao što je objašnjeno pri prethodnom. Prosečne vrednosti skora simptoma pri poslednjem pregledu su znatno niže u grupi AR+ (statistički veoma visoka razlika, $t=27,344$) u odnosu na grupu AR-, gde i nije dokazana statistička razlika ($t=2,00$). Poređenje vrednosti RSS u drugoj i četvrtoj kontroli je statistički značajno različito između grupa AR+ i AR- (K2- $t=4,46$, K4- $t=11,873$) čime je dokazana znatna razlika u simptomima, a veće je poboljšanje postignuto nakon dužeg lečenja.

Tretman rinitisa je doveo do značajnog poboljšanja simptoma rinitisa u grupi AR+, u odnosu na pacijente koji nisu lečeni (AR-)



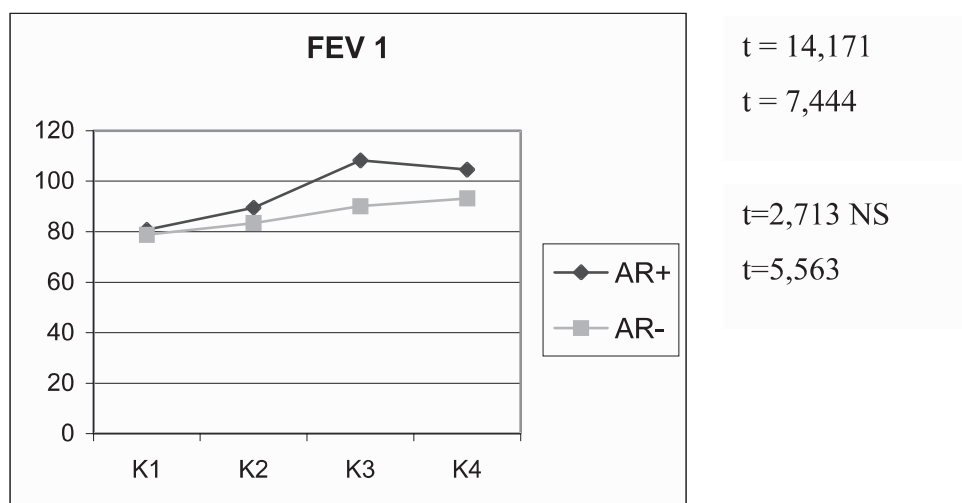
Grafikon 3. Vrednosti rinitis simptom skora (RSS) u grupama AR+ i AR-

Na grafikonu 4 je dat prikaz procentualno izražene vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) u obe ispitivane grupe. U grupi AR+ je dokazana statistički značajna razlika ($t=7,963$), a u grupi AR- ona nije dokazana ($t=3,097$). Poređenjem obe grupe (AR+ prema AR- pri kontroli K2 i K4) nije dokazana značajna razlika, te se može reći da **tretman rinitisa nema uticaja i ne dovodi do značajnog poboljšanja forsiranog vitalnog kapaciteta.**



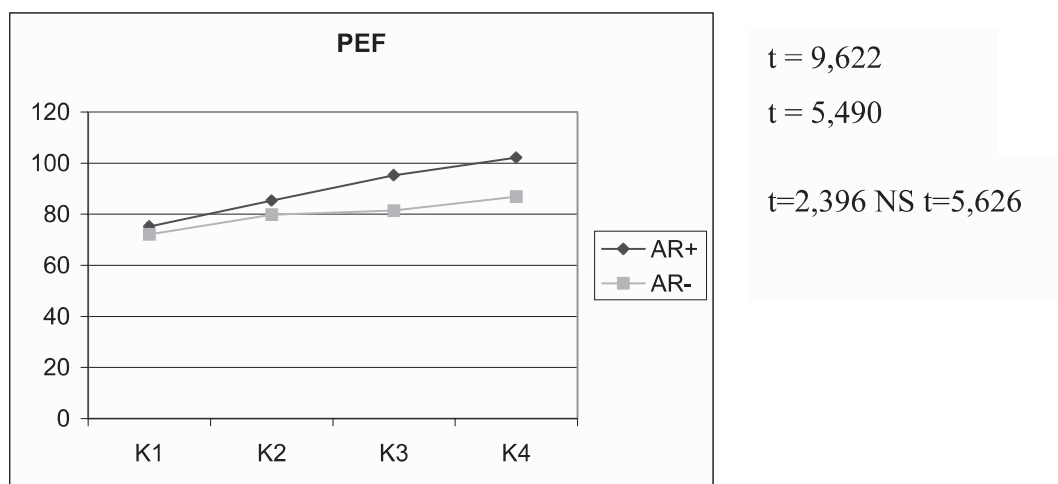
Grafikon 4. Vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) u grupama AR+ i AR-

Na grafikonu 5 su prikazane vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1). U grupi AR+ apsolutne vrednosti i njihova statistička značajna razlika je bila znatno veća u poređenju sa pacijentima grupe AR-. Komparacija ovog parametra između AR+ i AR- pri drugoj kontroli nije pokazala značajnu razliku ($t=2,713$), ali pri četvrtoj jeste ($t=5,563$), što bi značilo da **duže lečenje kompletnom antiinflamatornom terapijom dovodi do boljih rezultata FEV_1 .**



Grafikon 5. Vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) u grupama AR+ i AR-

Na grafikonu 6 su prikazane vrednosti vršnog ekspirijumskog protoka (PEF). U obe grupe posebno postojale su značajne razlike, veće vrednosti i značajnija razlika u grupi AR+ ($t=9,622$), manje u grupi AR- ($t=5,490$). Poređenjem jedne u odnosu na drugu grupu, dokazana je statistička razlika samo pri poslednjoj kontroli, nakon tri meseca lečenja ($t=5,626$), što je slično nalazima FEV_1 i može se tumačiti na isti način-**duže trajanje lečenja dovodi do poboljšanja PEF.**



Grafikon 6. Vrednosti vršnog ekspirijumskog protoka (PEF) u grupama AR+ i AR-

DISKUSIJA

Interpretacija respiratorne alergije je značajno izmenjena u poslednje dve decenije, posebno zbog uočavanja veze između rinitisa i astme, iz epidemiološkog, anatomskeg, fiziološkog, imuno-patogenetskog i, posebno, terapijskog aspekta.

Povezanost gornjeg i donjeg dela respiratornog sistema je prepoznata i uočena još pre dva milenijuma. U drugom veku Galen je preporučivao «često čišćenje sekreta iz nosa da bi se oslobodila pluća», u 19-om veku Bostock je isticao da je «sistem za disanje jedinstven entitet». Posle ovih istorijskih utisaka, sledio je period zatišja do poslednje dve decenije prošlog veka, koje bi se mogle označiti kao «period respiratorne alergije», s obzirom na zainteresovanost istraživača i kliničara i broj radova o alergijskim bolestima respiratornog sistema. Na osnovu njih, respiratorna alergija se sada posmatra kao bolest celog respiratornog trakta, a klinički se manifestuje u vidu astme i/ili rinitisa.

Brojni su termini predloženi za opis ovog fenomena: kombinovani alergijski rinitis-astma sindrom, alergijski rinobronhitis, alergijska astma-rinitis povezanost, alergijski rinitis/astma sindrom, alergijski rinitis i astma komorbiditet, alergijski rinitis i astma-ista bolest, hronični alergijski inflamatorni respiratorni sindrom, jedinstvena bolest disajnih puteva, generalizovana respiratorna inflamacija, totalna disajna inflamacija i drugi. Godine 2001. Svetska zdravstvena organizacija je

predložila akronim ARIA (alergijski rinitis i njegov uticaj na astmu), a Svetska alergološka organizacija akronim CARAS (kombinovani alergijski rinitis i astma sindrom). Poslednje dve organizacije i njihove inicijative su omogućile jedinstven stav u dijagnostici, klasifikaciji i terapiji ovih, do nedavno, odvojenih bolesti (¹³).

Veza između rinitisa i astme je prvo uočena u epidemiološkom smislu. Osamdesetih godina je objavljeno da nazalne simptome ima od 28% do 60% astmatičara (u odnosu na 20% u ukupnoj populaciji), a 19% do 38% pacijenata sa alergijskim rinitisom može imati astmu (u odnosu na 3% do 5% u ukupnoj populaciji) (¹⁴, ¹⁵). Procenjuje se da oko 5% ukupne populacije na našoj planeti ima istovremeno obe alergijske respiratorne bolesti (¹⁶).

U našoj ustanovi, u Alergološkoj ambulanti, se dijagnostikuju, leče i kontrolišu pacijenti sa dokazanom astmom. Na osnovu dokumentacije ambulate, procenat udruženosti rinitisa i astme je sledeći po godinama: 2000. godine 19,04% pacijenata je imalo obe bolesti u odnosu na ukupan broj novootkrivenih slučajeva astme, godine 2001. 32,72%, 2002. 37,39%, 2003. 36,92%, a 2004. godine 32,69%.

Simptomi alergijskog rinitisa obično prethode simptomima astme. Studija koja je ispitivala uzrast dece između 13-e i 17-e godine, utvrdila je u 59% prvo pojavu simptoma alergijskog rinitisa (Van Arsdel i saradnici). Druga studija je ispitivala uzrast adolescenata, u 64% rinitis je nastao pre, a u 21% obe bolesti su nastale istovremeno (Maternowski i saradnici). Pederson i saradnici

su uradili ispitivanje kod 7662 osoba, 49% pacijenata je imalo rinitis pre, a kod 25% simptomi su nastali unutar iste godine (^{17, 18}). Longitudinalna studija Setipana i saradnika je pratila pacijente sa pozitivnim alergen-testom i simptomima rinitisa. Nakon deset godina 50% ispitanika je imalo iste simptome, a astma je nastala kod 20% i to kod onih sa perenijalnim rinitisom (smatra se da **postojanje perenijalnog alergijskog rinitisa tri puta povećava rizik za nastanak astme**) (¹⁹). Švedska studija (Danielsson i Jessen) je pratila odraslu populaciju 12 godina i dokazala duplo veći broj astmatičara u grupi sa alergijskim rinitisom u odnosu na one bez simptoma rinitisa (²⁰). Broder i saradnici su pokazali da ne mora uvek rinitis da prethodi astmi – među 124 pacijenata rinitis je prethodio u 14%, simptomi astme su nastali pre rinitisa u 38%, a obe bolesti su nastale istovremeno u 48% slučajeva. Neke su studije pokazale postojanje nazalne eozinofilne inflamacije kod pacijenata koji imaju astmu, a nemaju simptome rinitisa (²¹). Sveža studija Guerra-e i saradnika je dokazala da rinitis tri puta povećava rizik za nastanak astme i u alergičnih i u nealergičnih pacijenata, a **rizik se povećava i do pet puta u pacijenata sa visokim nivoom IgE** (²²).

Sve dosadašnje studije sličnog tipa zaključuju da je **rinitis rizični faktor i prediktor nastanka astme** i najčešće joj prethodi. Oko **50% osoba sa rano nastalim i dugim trajanjem rinitisa će dobiti i astmu**. Zbog toga je važno identifikovati među osobama sa rinitisom one koji su predisponirani da dobiju i astmu ! Teško je odrediti da li je rinitis prva manifestacija respiratorne alergije ili rinitis ima direktnu ulogu kao uzročni faktor nastanka astme ?

Slični rezultati su dobijeni i ovim ispitivanjem. Istovremeni početak obe bolesti je nastao kod 37%, a rinitis se javio ranije u 63% slučajeva, u rasponu od jedne do jedanaest godina. Svi pacijenti su imali dokazanu alergiju na unutrašnje alergene i imali karakteristike perenijalnog perzistentnog rinitisa.

Brojna ispitivanja su dokazala postojanje nespecifične bronhijalne hiperreaktivnosti kod pacijenata sa alergijskim rinitisom, koji nemaju simptome astme, poređenjem sa osobama bez rinitisa. Najstarija studija iz 1965.

godine je pokazala da čak 73% pacijenata sa alergijskim rinitisom ima povećanu bronhijalnu reaktivnost na metaholin ili histamin. Prema raznim istraživanjima, povećana bronhijalna reaktivnost je dokazana u 24% do 60% osoba sa rinitisom, a nastanak astme je češći kod njih. Ova hiperreaktivnost je kod sezonskog rinitisa veća za vreme povećane produkcije i koncentracije polena i u vazduhu. Verdiani i saradnici su dokazali da pacijenti sa perenijalnim alergijskim rinitisom imaju znatno veću bronhijalnu hiperreaktivnost (BHR) u odnosu na sezonski alergijski rinitis, bez obzira na prisustvo atopije. **BHR je veća kod osoba sa perenijalnim rinitisom, senzibilizacije na unutrašnje alergene i kod osoba sa dužim trajanjem simptoma rinitisa** (²³).

Mnogi istraživači smatraju da **postojanje bronhijalne hiperreaktivnosti** kod pacijenata sa rinitisom može pomoći u **identifikovanju** onih koji **imaju povišen rizik** za nastanak astme. Bronhijalna hiperreaktivnost bi mogla odgovarati fazi između rinitisa i manifestne astme.

Rezultati mnogih studija pokazuju da je incidenca astme najviša kod dece i mlađih odraslih osoba u dobi od 20 do 29 godina (7-11%). Povećanjem životne dobi, incidenca se smanjuje (oko 5-7%), a ponovo se, u novije doba, pokazuje blag porast oboljevanja i u starijoj populaciji preko 60 godina. Incidenca rinitisa je takođe najviša kod dece, tinejdžera i mlađih odraslih osoba (²⁴).

Prosečna dob pacijenata u ovoj studiji je 29,71 godina (od 18-e do 45-e), a najveći broj obolelih je u dobnoj skupini od 18-e do 30-e godine života (52 %). Prosečna starosna dob je bila slična u obe ispitivane grupe (u grupi AR+ 29,08, u AR- 30,34 godina). Ovakvi rezultati se uklapaju u svetski trend.

Faktori koji se smatraju važnim ili mogućim uzrokom nastanka alergijskih respiratornih bolesti su: porodična anamneza (genetski faktor), vrsta alergijske senzibilizacije, aktivno i pušenje majki za vreme trudnoće i nakon porođaja, uslovi stanovanja (smanjena čistoća, povećana vlažnost), klimatski faktori i način života («life style»).

Genetski faktor se smatra glavnim rizičnim faktorom za obe bolesti. Osoba koja u porodici ima obolelog od **astme** ima **tri do**

četiri puta viši rizik za nastanak ove bolesti, a postojanje obolelog od **rinitisa povećava rizik pet do šest puta** za nastanak rinitisa. Atopija se nasleđuje autosomno dominantno (preko gena lociranog na 11-om hromozomu, ali samo ako je nasleđen od majke). Neke su studije pokazale da postojanje astme kod majke («maternalna astma»), uz postojanje rinitisa i naviku pušenja, još više povećava rizik za nastanak astme (²⁵).

Ispitivani pacijenti u ovoj studiji su u 53% imali pozitivnu porodičnu anamnezu (postojanje u porodici obolelog od astme, rinitisa ili drugih alergijskih manifestacija), u 27 slučajeva nasleđivanje je bilo preko majke, a u 26 preko oca. Ovim nije dokazana posebna razlika u odnosu na nasleđivanje preko pola roditelja.

Izloženost duvanskom dimu u detinjstvu i aktivno pušenje su signifikantni rizični faktori. Lundback i saradnici su dokazali da osobe koje **puše**, ili su bivši pušači, a imaju **pozitivnu porodičnu anamnezu** u smislu atopije, imaju **sedam puta veći rizik** za nastanak rinitisa i/ili astme (²⁴).

U našoj studiji 80% pacijenata nikada nije pušilo, 12% su bivši pušači, a ostali (8%) i dalje puše.

Empirijski je odavno uočeno, među kliničarima, da **uspešan tretman rinitisa i poboljšanje funkcije nosa dovodi do poboljšanja simptoma i bolje kontrole astme** («astma je gora kada je nosna funkcija loša, a astma je bolja kada je nos lečen»).

Od sredine 80-ih godina prošlog veka sprovedeno je više istraživanja koja su pokušala «izmeriti» ovaj efekat, u smislu uticaja antiinflamatorne kortikosteroidne terapije rinitisa na simptome astme, plućnu funkciju i bronhijalnu hiperreaktivnost.

Prva studija je objavljena 1987. godine (*Welsh* i saradnici), kojom je dokazana efikasnost primene nazalnog beklometazon dipropionata i kromona na simptome rinitisa, a nazalnih kortikosteroida na simptome astme, kod osoba sa dokazanom alergijom na spoljašnje alergene. Potom je sledila studija *Aubiera* i saradnika, 1992. godine, koji su poredili efekte nazalnog kortikosteroida i inhaliranog preko usta nakon dve nedelje, a dokazali da nazalni kortikosteroidi smanjuju bronhijalni hiperreaktivitet, dok oralna

inhalacija nije imala takav efekat (²⁶). Iste godine *Corrin* i saradnici su slično dokazali kod sezonskog rinitisa i astme (bronhijalna reaktivnost je značajno porasla kod pacijenata tretiranih placebo, a ostala je ista kod tretiranih nazalnim kortikosteroidima) (²⁷). Ove su studije dokazale da **profilaktički tretman nazalnim antiinflamatornim lekovima prevenira povećanje nespecifične bronhijalne hiperreaktivnosti i simptome astme za vreme povećane sezonske ekspozicije**.

Watson i saradnici su ispitivali **uticaj nazalnog budesonida kod perenijalnog rinitisa i astme, te dokazali poboljšanje funkcije nosa, simptoma astme i smanjenje nespecifične bronhijalne hiperreaktivnosti**, nakon 4 nedelje tretmana. Radioizotopskim ispitivanjem su utvrdili depoziciju kortikosteroida u plućima manje od 2% nakon nazalne primene (oko 40% je nađeno u gastrointestinalnom traktu, ostatak u nosnoj sluznici), čime je bilo jasno da je poboljšanje simptoma astme nastalo zbog poboljšane funkcije nosa (²⁸). Kips i saradnici su 2001. godine objavili rezultate SPIRA studije – 200 µg flutikazon propionata nazalno dnevno smanjuje simptome astme, bez redukcije broja eozinofila u indukovanom sputumu (²⁹). Obrnuto, visoke doze oralno inhaliranog kortikosteroida za tretman astme takođe smanjuju simptome rinitisa. Ovo je demonstrirano kod pacijenata sa rinitisom i dokazanim bronhijalnim hiperreaktivitetom bez simptoma astme, koji su inhalirali preko usta 1600 µg budesonida dnevno u smislu prevencije BHR, a postignuto je smanjenje nosnih simptoma, nazalne i periferne eozinofilije. Ovaj efekat se objašnjava ili sistemskom resorpcijom leka iz pluća ili imunološkim mehanizmom i vezom između pluća i kostne srži (preko citokina, hemokina ili migracijom T-limfocita) (^{30, 31}).

Dosadašnji rezultati i ispitivanja pokazuju da **lečenje rinitisa može poboljšati tok astme**. Kod bolesnika sa sezonskim rinitisom i blagom trajnom astmom pravovremena preventivna terapija rinitisa može biti dovoljna, to jest može se izbeći primena profilaktičkih lekova za astmu (kromona i inhalatornih kortikosteroida). Ovakav stav se ne može primeniti kod bolesnika sa umerenom i

teškom trajnom astmom, jer nedostaju potrebne studije i dokazi u tom smislu.

U budućnosti se očekuju rezultati dugotrajnih studija o tome da li rana primena nazalnih i inhalatornih kortikosteroida može prevenirati nastanak astme kod osoba sa perenijalnim rinitisom? U tom smislu je nesporno dokazano da imunoterapija može prevenirati nastanak astme kod osoba koji imaju sezonski ili perenijalni rinitis (PAT studija – astma je nastala kod 25% dece tretirane imunoterapijom, u odnosu na 50% kod koje nije sprovedena) (³²).

ZAKLJUČAK

Rezultati ovog ispitivanja su pokazali da primena antiinflamatornog kortikosteroidnog tretmana i rinitisa znatno utiče na poboljšanje simptoma astme, potom simptoma rinitisa i parametara plućne funkcije (posebno forsiranog ekspirijumskog volumena i vršnog ekspirijumskog protoka). Ovakav zaključak je bio očekivan, s obzirom na navode iz literature i rezultate drugih istraživača, prethodno navedenih.

LITERATURA

1. Sheffer AL. Global Initiative for Asthma, NHLBI/WHO Workshop report, National Institutes of health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication No, 95-659, 1995.
2. World Health Organisation (WHO). Bronchial Asthma. WHO fact Sheet No 206. revised January 2000.
3. Masoli M, Fabian D et all. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59: 469-78.
4. Ramsdale EH, Moris MM, Roberts RS, Tech M, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573-7.
5. Bryant DH, Burns MW. The relationship between bronchial histamine reactivity and atopic status. *Clinical Allergy* 1976; 6: 373-81.
6. Madonini E, Bratico-Vangosa G, Pappacoda A, Maccagni G, Cardani A, Saporti F. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 358-63.
7. Barnes PJ. Pathophysiology of Asthma. In: Ashma. Chung F, Fabbri LM, eds. *European Respiratory Monograph* 2003; vol.8: 84-114.
8. Humbert M, Kay AB. In: Ashma. Chung F, Fabbri LM, eds. *European Respiratory Monograph* 2003; vol.8: 126-138.
9. Mygind N. Pathophysiology of allergic rhinitis. *Eur Respir Rev* 1994; 20: 248-251.
10. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLB/WHO Workshop Report. NIH Publication No. 93-3659, 1995.
11. NHLBI. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update); April 2002. Report No NIH 023659. NHLBI, 2002.
12. Van Cauwenberge P, Bousquet J. WHO position paper.ARIA: allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001.
13. Simons FE. What is in a name ? The allergic rhinitis / asthma connection. *Clin Exp All Rev* 2003; 3: 9-17.
14. Smith JM. Epidemiology and natural history of asthma, allergica rhinitis and atopic dermatitis (eczema). In: Middleton E, edition. *Allergy: principles and practise*. St.Louis Mosby, 1988; 891-929.
15. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983; 38: 25-9.
16. Benedictis FM, Bush A. Rhinosinitis and Asthma, epiphenomen or causal association? *Chest* 1999; 115: 550-6.
17. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link ? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S781-6).
18. Umeki S. Allergic Cycle: Relationships Between Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis. *Journal of Asthma* 1994; 31: 19-26.
19. Greisner WA, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 185-8.
20. Danielsson J, Jessen M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up. *Allergy* 1997; 52: 331-4.

21. Broder I, Barlow PP, Horton RJM. The epidemiology of asthma and hay fever in total community. Relation between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren. *Ann Allergy* 1990; 65: 489-95.
22. Guerra S, Sherill DI, Martinez FD, Barbee RA: Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-25.
23. Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A, Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 576-82.
24. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin and Exper Allergy* 1998; vol.28, suppl.2, 3-10.
25. Aberg N. Familial occurrence of atopic disease: genetic vs.environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 829-34.
26. Aubier M, Clerici C, et all. Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patient with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 122-6.
27. Corren J, Adinoff AD, et all. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergica rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 250-6.
28. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid in patient with mild asthma: effects on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
29. Kips JC, Baker RC. The effect of intranasal and/or inhaled fluticasone propionate on sputum markers in seasonal rhinitis and asthma. Results of the SPIRA Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A604.
30. Greiff L, Andersson M, Svenson C, Linden M, Wollmer P, et all. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998; 11: 1268-74.
31. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et all. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
32. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et all. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.



UČESTALOST IZOLACIJE MIKROORGANIZAMA IZ INTRAVASKULARNIH KATETERA U PERIODU OD MAJA 2004. DO JANUARA 2007.GODINE

THE FREQUENCY OF MICROORGANISM ISOLATIONS FROM INTRAVASCULAR CATHETERS OVER THE PERIOD MAY 2004 TO JANUARY 2007

Tatjana Kurucin, Anka Vukelić, Mirjana Hadnađev

SAŽETAK

Korišćenje intravaskularnih katetera (IVK) je nezamenljivo u modernoj medicinskoj praksi, a kateterom uzrokovane infekcije krvi predstavljaju vodeći uzrok hospitalnih infekcija, naročito u jedinicama intenzivne nege, gde su udružene sa značajnim morbiditetom, mortalitetom i povećanjem bolničkih troškova. U periodu od maja 2004. do januara 2007. godine ukupno je obrađeno 434 IVK koji su stigli u laboratoriju na rutinsko ispitivanje. Od 434 IVK pozitivno je bilo 124 (28,6%). Najčešće izolovane bakterije iz IVK koji su pozitivni semikvantitativnim + kvantitativnim + kvalitativnim metodom su: *Staphylococcus spp. koagulaza negativan* 52 (38%), *Acinetobacter spp.* 25 (18%), *Pseudomonas aeruginosa* 16 (12%), *Pseudomonas spp.* i *Klebsiella spp.* 7 (5%), *Enterococcus spp.* i *Candida spp.* 6 (4%), dok se ostali mikroorganizmi (*Staphylococcus aureus*, *Citrobacter spp.*, *Candida albicans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis* i *Corynebacterium spp.* izolovani u znatno manjem procentu (4-1%). Značajan procenat (28,65) pozitivnih kultura sa katetera i izolacija Gram negativnih bacila u visokom procentu (18-5%), ukazuje na neophodnost nadzora i kontrole infekcija povezanih sa upotrebom IVK.

Ključne reči: intravaskularni kateter, semikvantitativni metod, kvantitativni metod, bakterija

Adresa autora: Mr sc. med. dr Tatjana Kurucin, Centar za mikrobiologiju sa virologijom i imunologijom, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

SUMMARY

The application of intravascular catheters (IVC) is irreplaceable in modern medical practice, but catheter-induced blood infections account for the majority of hospital-acquired infections, particularly in intensive care units, contributing to significant morbidity and mortality, as well as to increased medical costs.

Over the period from May 2004 to January 2007, there were 434 IVCs admitted to the Microbiology Laboratory of the Institute for a routine bacteriological examination.

Of the total 434 IVCs, 124 (28.6%) were positive. The most common bacteria isolated from IVCs established positive by the semiquantitative+quantitative+qualitative method were: *Staphylococcus spp. koagulaza negativan* 52 (38%), *Acinetobacter spp.* 25 (18%), *Pseudomonas aeruginosa* 16 (12%), *Pseudomonas spp.* and *Klebsiella spp.* 7 (5%) respectively, *Enterococcus spp.* and *Candida spp.* 6 (4%) respectively, while other microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Citrobacter spp.*, *Candida albicans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis* and *Corynebacterium spp.*) were isolated in a considerably lower percentage (4-1%). The significant percentage (28.65%) of positive catheter cultures and Gram negative bacteria isolated in a high percentage (18-5%) suggest the infections related to IVC application should be carefully monitored and controlled.

Key words: intravascular catheter, semi-quantitative method, quantitative method

UVOD

Tehnološki napredak u medicinskoj praksi doveo je do povećane upotrebe intravaskularnih katetera (IVK). Tako se npr., svake godine u SAD plasira više od 150 miliona IVK. Većina su periferni venski kateteri, a više od 5 miliona su centralni venski kateteri (CVK), koji su i najčešće povezani sa infekcijom (1). Korištenje intravaskularnih katetera je nezamenljivo u modernoj medicinskoj praksi, a kateterom uzrokovane infekcije krvi predstavljaju vodeći uzrok hospitalnih infekcija, naročito u jedinicama intenzivne nege (JIN) gde su udružene sa značajnim morbiditetom, mortalitetom i povećanjem bolničkih troškova. Hospitalne infekcije zahvataju 5-15% hospitalizovanih pacijenata i dovode do komplikacija u 25-50% pacijenata primljenih u jedinice intenzivne nege. Pneumonija uzrokovana mehaničkom ventilacijom, intraabdominalne infekcije nakon traume ili operacije i bakterijemije ili sepse uzrokovane IVK čine više od 80% hospitalnih infekcija. U SAD se godišnje izdvaja od 17-29 biliona dolara na hospitalne infekcije (2). Infekcije krvi produžavaju ostanak u bolnici za 7-21 dan i povećavaju troškove za 3000-40000 dolara po pacijentu. Opisano je 10-20 % smrtnih slučajeva zbog kateterom uzrokovane infekcije krvi. U Evropi, 71% od svih pacijenata sa infekcijom krvi je imalo IVK (3).

CILJ RADA

Cilj rada je da se primenom semikvantitativne i kvantitativne metode u ispitivanju IVK utvrdi učestalost izolacije mikroorganizama, a time i rizik od nastanka infekcije.

METOD RADA

U periodu od maja 2004. do januara 2007. godine ukupno je obrađeno 434 IVK koji su stigli u laboratoriju na rutinsko ispitivanje. Uzorci su obrađeni semikvantitativnim, kvantitativnim i kvalitativnim metodom.

Semikvantitativna metoda po Maki-u (4) se izvodi tako što se segment katetera dužine 5 cm stavlja, pod sterilnim uslovima, na krvnu ploču promera 90 mm, malo pritisne sterilnom ezom,

a zatim se „kotrlja“ po površini krvne ploče unakrsno najmanje 4 puta.

Kvantitativni metod (Linares i sar.) (5) se radi tako da kroz lumen katetera prošprica 2 ml sterilnog triptikaze-soja bujona (TSB), 1 min. se mučka na mućkalici, a zatim se 0,1 ml razređenja 1:100 i 1: 10.000 zasejava na krvnu ploču. Prema tome, unutrašnja površina katetera se ispituje kvantitativnom metodom, a spoljašnja semikvantitativnom metodom. Na kraju se ceo segment prebacuje u TSB što predstavlja kvalitativni metod.

Sve podloge se inkubiraju u termostatu do 5 dana, a pregledaju se svakog dana.

Kriterijumi pozitivnosti su izolovanje ≥ 15 CFU semikvantitativnim metodom i $\geq 10^3$ CFU kvantitativnim metodom.

Izolacija ≥ 15 CFU semikvantitativnim metodom i $\geq 10^3$ CFU kvantitativnim metodom bez prisustva znakova lokalne ili sistemske infekcije ukazuje na kolonizaciju katetera. S druge strane, izolovanje ≥ 15 CFU semikvantitativnim metodom i $\geq 10^3$ CFU kvantitativnim metodom, uz znake lokalne ili sistemske infekcije, ukazuje na mogućnost postojanja kateterom uzrokovane infekcije (6).

Identifikacija izolovanih mikroorganizama vršena je standardnom bakteriološkom tehnikom.

REZULTATI

U periodu od maja 2004. do januara 2007. godine na pregled je primljeno 434 IVK. Od 434 IVK pozitivno je bilo 124 (28,6%). Iz 124 pozitivna IVK izolovano je 136 mikroorganizama (izolata). Iz 111 IVK izolovan je jedan mikroorganizam, a iz 13 IVK mešovita flora (dva mikroorganizma).

Samo semikvantitativnim metodom bilo je pozitivno 33 (26,6%) IVK, samo kvantitativnim metodom 3 (2,4%), a kombinacijom semikvantitativnog, kvantitativnog i kvalitativnog metoda 88 (71%) IVK. Samo kvalitativnim metodom nije bilo pozitivnih IVK.

Najčešće izolovane bakterije koje su izolovane samo semikvantitativnim metodom su *Staphylococcus spp.*-koagulaza negativan 18 (55%), *Acinetobacter spp.* 5 (15%), *Pseudomonas spp.* 3 (9%), dok su ostali mikroorganizmi (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas*

aeruginosa i *Streptococcus pyogenes*) izolovane u malom procentu (6-3%) (Tabela 1.).

Tabela 1. Najčešće bakterije izolovane iz intravaskularnih katetera semikvantitativnom metodom

Izolat	Broj	%
KNS*	18	55
<i>Acinetobacter spp.</i>	5	15
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	9
Ostali mikroorganizmi**	2-1	6-3

* KNS – koagulaza negativan stafilokok

** Ostali mikroorganizmi: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*

Najčešće izolovane bakterije iz IVK koji su pozitivni kombinacijom semikvantitativnog, kvantitativnog i kvalitativnog metoda su: *Staphylococcus spp.*- koagulaza negativan 52 (38%), *Acinetobacter spp.* 25 (18%), *Pseudomonas aeruginosa* 16 (12%), *Pseudomonas spp.* i *Klebsiella spp.* 7 (5%), *Enterococcus spp.* i *Candida spp.* 6 (4%), dok se ostali mikroorganizmi (*Staphylococcus aureus*, *Citrobacter spp.*, *Candida albicans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis* i *Corynebacterium spp.* izolovani u znatno manjem procentu (4-1%) (Tabela 2.).

Tabela 2. Najčešće bakterije izolovane iz intravaskularnih katetera kombinacijom semikvantitativno, kvantitativnog i kvalitativnog metoda

Izolat	Broj	%
KNS*	52	38
<i>Acinetobacter spp.</i>	25	18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	12
<i>Pseudomonas spp.</i>	7	5
<i>Klebsiella spp.</i>	7	5
<i>Enterococcus spp.</i>	6	4
<i>Candida spp.</i>	6	4
Ostali mikroorganizmi**	5-1	4-1

* KNS – koagulaza negativan stafilokok

** Ostali mikroorganizmi: *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter spp.*, *Candida albicans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium spp.*

DISKUSIJA

Za kolonizaciju katetera i nastanak kateterom uzrokovane infekcije odgovorna su četiri faktora. Dva najznačajnija faktora su spoljašnja i unutrašnja kolonizacija površine katetera, tj. kolonizaciji vrha katetera, sa potencijalom za nastanak bakterijemije.

Kolonizacija sa kože je značajan preduslov za nastanak kateterom uzrokovane infekcije krvi i mnoge studije su pokazale visoku povezanost između signifikantne kolonizacije distalnog vrha katetera sa kateterom uzrokovane infekcije krvi (2). Infekcija putem spoljašnje površine može početi kolonizacijom sa mesta insercije na koži, mikroorganizmima kožne flore, koji se prenose putem kapilarne akcije kroz transkutani deo dermalnog tunela koji okružuje kateter. Ovo je opisano kao najznačajniji izvor kateterom uzrokovane infekcije krvi.

Put infekcije putem unutrašnje površine dešava se kolonizacijom središta i intraluminalne površine katetera. Još nije dovoljno opisana uloga postupaka kao što su: plasiranje infuzija i lekova, uzimanje uzoraka krvi, hemodinamski monitoring i dr. u nastanku kateterom uzrokovane infekcije krvi.

Hematogeno naseljavanje katetera iz udaljenih infektivnih žarišta je opisano kao treći način nastanka kateterom uzrokovane infekcije krvi (2). Ovo je opisana, ali retka pojava.

Do kateterom uzrokovane infekcije krvi može doći i putem kontaminiranih infuzionih rastvora i lekova. Kod ovog puta infekcije češći uzročnici su Gram negativne bakterije kao npr. *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens* ili *Candida parapsilosis* (2).

Adherencija mikroorganizama na površinu katetera zavisi od fizičkih karakteristika površine katetera, površinskih karakteristika bakterija koje adheriraju, postojanja domaćinovitih proteina i unutrašnjih fenotipskih promena bakterija koje adheriraju i stvaraju biofilm. Adherencija zavisi od interakcija između fizičkih karakteristika katetera (neregularnost na površini) i površinskih karakteristika bakterija (hidrofobnost) (7). Adherencija hidrofobnih sojeva *S. epidermidis* na teflonske katetere je značajno veća nego kod hidrofilnih sojeva (8).

Na svojoj površini stafilocoki luče specifične adhezine koje mogu prepoznati neki veći ekstracelularni proteini domaćina. Proteini domaćina koji su sposobni da pomognu adherenciju *S. aureus* su proteini i glikoproteini iz plazme i vezivnih tkiva. Od njih najznačajniji glikoproteini su fibronektin, a potom fibrinogen i fibrin. S druge strane, koagulaza negativni stafilocoki (KNS), posebno *S. epidermidis*, pokazuje slabiju interakciju sa proteinima domaćina i ima manji broj adhezina. Dok je adherencija *S. aureus* stimulirana proteinima-obloženim polimerima, adherencija *S. epidermidis* na plastične biomaterijale zavisi više od hidrofobnih interakcija i one su obično oslabljene plazma proteinima (8).

Materijal od kojeg je kateter napravljen je veoma značajan. Kateteri napravljeni od teflona ili poliuretana su ređe udruženi sa infekcijama nego oni napravljeni od polivinilhlorida ili polietilena (3).

Kateteri koji stoje manje od 8 dana kolonizuju se kožnom florom (70-90%), a zatim bakterijama iz lumena (10-50%), bakterijama iz krvi (3-10%) i bakterijama iz infuzionih rastvora (< 3%). U slučaju katetera koji stoje duže od 8 dana najčešći izvor kolonizacije je lumen katetera, a potom koža (8).

Najčešći mikroorganizmi odgovorni za kateterom uzrokovane infekcije krvi su oni koji čine kožnu floru. Stafilocoke su najčešće izolovani mikroorganizmi i to *Staphylococcus spp.*- koagulaza negativan (30-40%; 37%), zatim *Enterococcus spp.* (4-6%; 13%), *S. aureus* (5-10%; 12%), *Candida spp.* (3-6%; 5%). Gram

negativni bacili se javljaju u manjem procentu i to su *Pseudomonas aeruginosa* (2-5%; 4%), *Enterobacter spp.* 1-4%; 5%), dok se ostali mikroorganizmi javljaju u znatno manjem procentu (2%; 3%) (9;1). U radu Tomanović i sar. (10) bilo je KNS 36%, *S. aureus* 20%, *Enterococcus spp.* 7%, *Candida spp.* 4%. Od Gram negativnih bacila najviše je bilo *Enterobacter spp./Klebsiella spp.* 8%, dok su drugi Gram negativni bacili neznatno zastupljeni.

U našem radu takođe je najviše bilo KNS (38%), ali su na drugom mestu Gram negativni bacili i to *Acinetobacter spp.* (18%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), *Pseudomonas spp./Klebsiella spp.* (5%), dok su *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* i *Staphylococcus aureus* zastupljeni u manjem procentu (4%). Visok procenat Gram negativnih bakterija predstavlja zabrinjavajući podatak, jer su, po literaturnim podacima, Gram negativni mikroorganizmi odgovorni za nastanak infekcija koje su uzrokovane upotrebom infuzionih rastvora (2).

ZAKLJUČAK

Značajan procenat (28,65) pozitivnih kultura sa katetera i izolacija Gram negativnih bacila u visokom procentu (18-5%), ukazuje na neophodnost nadzora i kontrole infekcija povezanih sa upotrebom IVK. Preporučuje se da se nakon vađenja IVK uzmu i dva seta hemokultura kako bi se mogla pratiti povezanost izolata sa IVK i izolata iz hemokultura i lakše postaviti dijagnoza kateterom uzrokovane infekcije krvi.

LITERATURA

1. Slaughter SE. Intravascular catheter-related infections: strategies for combating this common foe. *Postgrad Med* 2004; 116(5): 59-66.
2. Eggimann P, Pittet D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clin Microbiol Infect*, 2002; 8(5): 295-309.
3. Bouza E et al. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect*, 2002; 8(5): 265-74.
4. Maki DG et al. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med*, 1977; 296(23):1305-9.
5. Linares et al. Pathogenesis of Catheter Sepsis: a Prospective Study with Quantitative and Semiquantitative Cultures of Catheter Hub and Segments. *J Clin Microb*, 1985; 21(3): 357-60.
6. Marmel LA et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1249-72.
7. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998; 351 (9106): 893-8 Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: Lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8(5): 256-64.
8. Serkan O. Central Venous Catheter-Related Infections: An Overview with Special Emphasis on Diagnosis, Prevention and Management. *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2003; 7(1).
9. Tomanović B, Mirović V. Učestalost i stepen kolonizacije intravaskularnih katetera, *Vojnosanit Pregl*, 2004; 61(3): 255-8.



METODE ISPITIVANJA OSETLJIVOSTI NA ANTITUBERKULOTIKE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS SENSITIVITY TO AT DRUGS: TEST METHODS

Mirjana Hadnađev, Anka Vukelić, Tatjana Kurucin

SAŽETAK

Uporedo sa porastom oboljevanja od tuberkuloze, došlo je do povećane učestalosti rezistencije *Mycobacterium tuberculosis* na jedan ili više antituberkulotika. Ovaj fenomen je poznat od uvođenja prvih lekova za lečenje tuberkuloze, od 1946. god, kada je streptomycin uveden kao monoterapija. Ranih 90-tih godina su se pojavili multirezistentni sojevi izolovani kod HIV inficiranih bolesnika u SAD i Evropi. Multipla rezistencija je povezana sa visokom stopom smrtnosti koja iznosi od 50-80 %. Ispitivanje osetljivosti *in vitro* sojeva *M. tuberculosis* na antituberkulotike osnovni je i najpouzdaniji test za detekciju rezistencije na lekove. Poznavanje rezistencije na lekove pouzdan je parametar u efikasnoj kontroli nacionalnog programa tuberkuloze. U novije vreme razvijaju se metode molekularne tehnike koje će omogućiti brzu detekciju gena rezistencije na određeni lek, te efikasniju prevenciju bolesti i izbor leka.

Ključne reči: *Mycobacterium tuberculosis*, rezistencija, antituberkulotici

SUMMARY

The increasing number of TB cases has evidently been accompanied by a concurrently elevating resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to one or more AT drugs. This phenomenon has been known since the first drugs to treat tuberculosis were introduced in 1946, when streptomycin was introduced as monotherapy. In the early 90s, there emerged multiresistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infected patients in the USA and Europe. Multiple resistance has been associated with a high mortality rate amounting to 50-80%. *In vitro* sensitivity testing of *M. tuberculosis* strains to AT drugs is the principal and most reliable test method to detect its resistance to AT drugs. A reliable insight into the state of resistance is a reliable parameter for the efficient control of the national antituberculosis programme. Recently, novel molecular techniques have been designed to enable a fast detection of the resistance gene to a particular drug, as well as an efficient prevention of the disease and most adequate drug selection.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, resistance, AT drugs

UVOD

Tuberkuloza je zarazno oboljenje, poznato čovečanstvu hiljadama godina, a koje i danas, u savremenoj medicini, predstavlja značajan klinički problem. Robert Koch je 1882.godine izolovao i identifikovao uzročnika tuberkuloze, koji je prvo po Zoppfu (1883) nazvan *Bacterium tuberculosis* a potom po Leihmannu i Neumannu (1886) *Mycobacterium tuberculosis*. Pripada genusu *Mycobacterium*, koji je jedini genus u porodici *Mycobacteriaceae*. Genus *Mycobacterium* je 1975-te godine obuhvatao 30 različitih speciesa, da bi se

dan danas taj broj uvećao na približno 100 speciesa. Prefiks **Myco** u imenu roda potiče od sličnosti osobina bacila sa gljivicama. U čast Roberta Kocha, *M.tuberculosis* se često naziva Kohovim bacilom (BK) (1,2).

Genus *Mycobacterium* obuhvata obligatne parazite (*M. tuberculosis*, *M. bovis* i *M. leprae*), oportunističke ili uslovno patogene mikobakterije (prouzrokovaoče mikobakterioza) i saprofitne vrste. Savremenom klasifikacijom (Retledge, 1982) mikobakterije su podeljene u komplekse kojima pripadaju vrste sa sličnim osobinama i koje

izazivaju slična oboljenja. Klasifikacija je izvršena na osnovu količine DNK i lipida, fagotipizacije, imunodifuzije i imunoelektroforeze. Da bi neka vrsta bakterija bila svrstana u genus *Mycobacterium*, mora da zadovolji tri kriterijuma: acidoalkoholorezistenciju, prisustvo mikolične kiseline i odgovarajući sadržaj guanina i citozina u DNK.

Mnoge vrste se nalaze u vodi, zemlji i vazduhu, gde mogu biti raspršene u vidu aerosola. *M. complex* i *M. leprae* žive samo u ljudskom i organizmu toplokrvnih životinja gde, adaptirane na određenog domaćina, izazivaju oboljenje. Pojam *M.tuberculosis complex* obuhvata *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i *M. microti*. *M. tuberculosis* je daleko najčešći klinički patogen. *M. africanum* je uzročnik tuberkuloze u Afričkoj populaciji, dok *M.microti* izaziva oboljenje samo kod životinja. *M.bovis* može da izazove oboljenje kod čoveka, a najčešći prirodni domaćini su goveda (3).

Tuberkuloza postaje vodeći uzrok smrtnosti u mnogim nerazvijenim i zemljama u razvoju. Prema podacima SZO (WHO) čak 1/3 svetske populacije je zaražena bacilom tuberkuloze. Oko 8 miliona

slučajeva godišnje oboli od tuberkuloze, a oko 3 miliona ljudi godišnje umre od ove bolesti, tako da tuberkuloza predstavlja najčešći uzrok smrti odraslih osoba kada su u pitanju infektivna oboljenja (4). Do porasta oboljevanja od tuberkuloze dovodi sve veći broj obolelih od HIV infekcije, migracije stanovništva kao i pojava multirezistentnih sojeva *M. tuberculosis*.

Terapija tuberkuloze

Savremena medikamentozna terapija tuberkuloze se sprovodi lekovima koji se nazivaju antituberkulotici. U antituberkulotike prve linije se ubrajaju streptomycin, izonijazid, pirazinamid, etambutol i rifampicin. Njihovim kombinovanjem započinje lečenje tuberkuloze. Ukoliko se radi o soju *M. tuberculosis* koji je rezistentan na neki od pomenutih antibiotika, na raspolaganju su nam lekovi druge linije odbrane od tuberkuloze. Oni su manje efikasni, toksičniji su i skuplji. Uzrokuju mnogo više neželjenih efekata i većinom deluju bakteriostatski. U ovu grupu spadaju amikacin, fluorohinoloni, rifabutin, PAS, etionamid i dr (Tabela 1.).

Tabela 1. Antituberkulotici prve i druge linije

ANTITUBERKULOTICI PRVOG REDA		ANTITUBERKULOTICI DRUGOG REDA	
Osnovni	Ostali	Stari	Novi
Izoniazid Rifampicin	Pirazinamid Etambutol Streptomycin	Etionamid Cikloserin Kapreomicin Amikacin Kanamycin PAS Tiocetazon	Kinoloni
			Ofloksacin Ciprofloksacin Sparfloksacin
Novi rifamicini Rifabutin Rifapentin			Makrolidi
			Klaritromicin
			Klofazimin Amoksisilin & Klavulonska kis.

Ciljevi lečenja su brza eradikacija bakterija, sprečavanje recidiva i sprečavanje razvoja rezistencije kombinacijom sinergističnih baktericidnih lekova.

Osnovna strategijska mera SZO u borbi protiv tuberkuloze jeste kratkotrajna hemioterapija pod neposrednim nadzorom –DOTS (*directly observed treatment, short-cours*).

Antituberkulotici

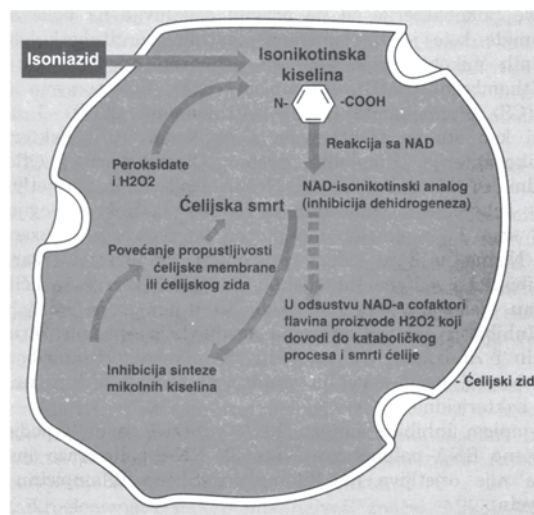
Prvi pravi antituberkulotik bio je **Streptomycin**, koga je 1944-te godine otkrio Selman Waksman. Supstanca je izolovana iz gljivice *Actinomyces griseus*. Time započinje novo poglavlje u lečenju dotada skoro neizlečive bolesti, posebno njenog najtežeg oblika, tuberkuloznog meningitisa. Naj-

stariji je aminoglikozid i deluje tako što remeti funkciju ribozoma i inhibira sintezu bakterijskih proteina. Streptomycin ima dobru i brzu baktericidnu aktivnost prema ekstracelularnim mikroorganizmima. Njegovo dejstvo je inhibirano u kiseljoj sredini i nema primarnu aktivnost na intracelularne mikroorganizme. Primarna rezistencija se javlja ali ne često.

Rezistencija može biti i stečena i unakrsna, sa drugim aminoglikozidima. U epidemijama tuberkuloze uzrokovane sa MRD sojevima oko 80% izolata je rezistentno na streptomycin.

Od ostalih aminoglikozida u terapiji tuberkuloze se primenjuju i amikacin i kanamicin.

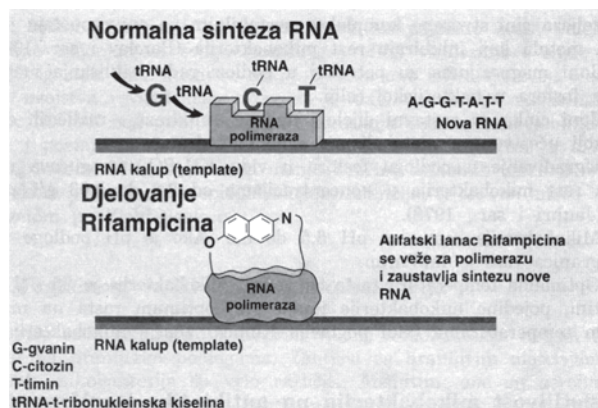
Izoniazid (H) je hidrazid izonikotinske kiseline. Otkriven je početkom 1952. godine. Prednosti su mu da se dobro podnosi, jeftin je, a uz to i veoma efikasan lek. Hidrazid izonikotinske kiseline deluje samo na *M. tuberculosis*. Vršiti inhibiciju sinteze mikotične kiseline koja je važan sastavni deo ćelijskog zida (Slika 1).



Slika 1. Mehanizam delovanja izoniazida

U početku terapije njegovo delovanje je veoma sporo, tako da bacil nastavlja da raste još jednu generaciju, i nakon davanja leka. Ima osobinu da penetrira kroz ćelijski zid tako da deluje na intra- i ekstracelularne bakterije. Baktericidni efekat uglavnom ispoljava na brzorastuće mikroorganizme, dok je, zbog kasnog delovanja, manje efikasan na spororastuće i "uspavane" bacile. Rezistentni mutanti na izoniazid se javljaju u proseku 1 na 10⁷ bacila. Ne vezuje se značajno za proteine plazme i u tom periodu je koncentracija leka u tkivima 20 puta veća nego što je MIC za *M. tuberculosis*. Metabolize se u jetri preko N-acetiltransferaze u acetil-izoniazid, koji je hidrolizovan i konjugovan. Brzina acetilacije je genetski uslovljena pa je polужivot leka od 0,75 – 5 časova (brzi i spori acetilatori).

Rifampicin (R) se u terapiju uvodi od 1963. godine (u USA 1971. god, prvobitno kao drugi lek). Supstanca je dobijena iz *Streptomyces mediterranei* i polusintetski je derivat Rifamycina SV. Deluje na široki spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija kao i na *M. tuberculosis*. Lek uništava spororastuće bakterije, tzv "perzistere", drugačijim mehanizmom u odnosu na ostale antituberkulotike. Inhibicijom RNK polimeraze blokira transkripciju što sprečava sintezu proteina u fazi razmnožavanja (Slika 2).



Slika 2. Mehanizam delovanja rifampicina

Deluje brzo i baktericidno na intra- i ekstracelularne bakterije. Kombinovan sa izoniazidom daje minimalnu opasnost od razvoja rezistencije. Frekvencija rezistentnih mutanata je 1 na 10⁵ do 10⁷. Zbog mutacije DNK zavisne RNK polimeraze, rezistentni mutanti imaju smanjenu permeabilnost za rifampicin. Za senzitivne sojeve nivo tkivne koncentracije je 100 puta veći od MIC-a. Metabolize se u jetri preko dezacetilrifampicina. Nepromenjen lek zajedno sa acetilrifampicinom se 80% ekstrahuje putem žuči, gde se nalazi u visokoj koncentraciji.

Pirazinamid (Z) se uvodi u terapiju 1954. godine. Derivat je nikotin-amida. Delovanjem bakterijske pirazinamidaze se metabolize u pirazinoičnu kiselinu. Ima baktericidnu moć za intracelularne bacile. In vitro deluje samo u kiseljoj sredini dok mu je *in vivo* aktivnost zavisna od njegove konverzije u pirazinoičnu kiselinu pod dejstvom odgovarajuće amidaze (u kiseljoj sredini kazeoznih lezija i fagolizozomima). Bitan je u inicijalnoj fazi terapije, u prva dva meseca. Ako se koristi monoterapija, rezistencija se razvija vrlo brzo. Primarna rezistencija se nalazi u manje od 1% izolata, ali je blizu 50% MDR sojeva rezistentno na pirazinamid. Nema unakrsnu rezistenciju sa drugim antibioticima.

U poznatoj američkoj laboratoriji firme Lederle je 1961.godine otkriven **Etambutol (E)**. Dobiven je sintetskim putem iz etilenovog diamina. Mehanizam delovanja etambutola se vezuje za funkciju

poliamina i metabolizam, odnosno sintezu ćelijskog zida. Uticaj etambutola na metabolizam poliamina potiče iz sličnosti hemijske strukture etambutola i spermina, što se dovodi u vezu sa sintezom RNA. Takođe ovaj lek inhibira transfer mikolične kiseline u ćelijski zid. On zapravo inhibiše sintezu ćelijskog zida mikobakterija, na koje je jedino aktivan. Efekat je bakteriostatski. Kao monoterapija dovodi do rezistencije u 50% slučajeva. Ne stvara ukrštenu rezistenciju prema drugim antituberkuloticima.

U slučaju postojeće rezistencije, moraju se primenjivati **antituberkulotici druge linije**. Oni su veoma skupi, izazivaju daleko više neželenih efekata i uglavnom deluju bakteriostatski. U ovu grupu lekova se ubrajaju kapreomicin, viomicin, klofazimin, PAS, tiacetazon, fluorohinoloni, amikacin, rifabutin, etionamid, cikloserin,... S obzirom da je učestalost infekcije sa *M. tuberculosis* rezistentnim na lekove u porastu, ovaj problem predstavlja glavnu opasnost u tretmanu tuberkuloze (5,6).

Rezistencija na antituberkulotike

U vreme otkrića Kohovog bacila, tuberkuloza je bila uzrok smrti svakog sedmog stanovnika Amerike i Evrope. Četrdesetih i pedesetih godina prošlog veka, otkrićem ATL, tuberkuloza počinje postepeno da se eliminiše. Incidenca tuberkuloze u razvijenim zemljama je bila u stalnom padu, sve dok nije došlo do preokreta u trendu. Ranih 90-tih godina su se pojavili multirezistentni sojevi izolovani kod HIV inficiranih bolesnika u SAD i Evropi. Multipla rezistencija je povezana je sa visokom stopom smrtnosti koja iznosi od 50-80% (7).

Uporedo sa porastom oboljevanja od tuberkuloze, došlo je do povećane učestalosti rezistencije *M. tuberculosis* na jedan ili više antituberkulotika. Ovaj fenomen je poznat od uvođenja prvih lekova za lečenje tuberkuloze, od 1946. god. kada je streptomycin uveden kao monoterapija (8).

Monorezistentan soj je rezistentan samo na jedan, dok je polirezistentan soj *M. tuberculosis* rezistentan na najmanje dva antituberkulotika. Multirezistencija je zasebna podgrupa polirezistencije. Multirezistentan soj *M. tuberculosis* (MDR-*Multidrug-resistant*) se definiše kao soj rezistentan na izonijazid i rifampicin, bez obzira da li je rezistentan na druge antituberkulotike. U različitim delovima sveta je različita i rezistencija na ATL (9).

Epidemiološki, rezistencija na antituberkulotike se klasifikuje na dva tipa: primarnu i stečenu. Primarna rezistencija je rezistencija koja se javlja kod pacijenata koji nisu ranije tretirani ATL i koji su inficirani spoljašnjim izvorom rezistentnih bacila.

Najčešći izvor je drugi bolesnik koji je stekao rezistenciju usled neadekvatne terapije ili je inficiran primarno rezistentnim sojevima.

Stečena (sekundarna) rezistencija se javlja kod pacijenata koji su inficirani inicijalno senzitivnim sojevima, ali koji su tokom lečenja, koje je trajalo najmanje jedan mesec, razvili rezistenciju. Rezultat je neadekvatne terapije, osrednjeg kvaliteta leka ili nepridržavanja pravilnom uzimanju lekova od strane pacijenta.

Teško je razlikovati primarnu od stečene rezistencije, s obzirom da se ponekad teško dobijaju podaci o ranijem lečenju (10).

Rezistencija bacila tuberkuloze je problem prisutan u svim delovima sveta. Zbog nepouzdanosti bakterioloških i epidemioloških podataka, doskora je bilo teško proceniti učestalost pojave rezistencije na lekove. Iz tih razloga su, 1994. god., SZO i Internacionalna unija za borbu protiv tuberkuloze i plućnih bolesti (IUATLD) pokrenuli Globalni projekat za nadzor nad pojavom rezistencije bacila tuberkuloze. Projekat je zasnovan na standardizovanim epidemiološkim metodama i kontroli kvaliteta rada nacionalnih referentnih mikrobioloških laboratorija. Globalni projekat je bio prvi pokušaj da se širom sveta sakupe podaci koji su pouzdani i reprezentativni. Druga faza Globalnog projekta je sprovedena u periodu od 1997-1999. god. i obuhvatila je 58 geografskih područja. U ovom projektu se rezistencija više ne deli na primarnu i sekundarnu, koje je teško razlikovati. Govori se o rezistenciji kod novootkrivenih bolesnika, odnosno rezistenciji kod bolesnika koji su prethodno lečeni i o kombinovanoj rezistenciji (kod svih bolesnika sa tuberkulozom, bez obzira na terapiju). Prevalenca MDR sojeva među novim slučajevima se kretala od 0-14%. Visoko pogođena područja obuhvataju Baltički region, područje Rusije, Kinu, Indiju i Mozambik. Ovi rezultati pokazuju visoku prevalencu kombinovane rezistencije u Estoniji (40,8%), Ivano i Tomsk oblasti (39,5%) a veoma malu prevalencu u Novoj Kaledoniji (2,9%), Sloveniji (3,1%) i Urugvaju (4,6%) (11). Rezultati ispitivanja sprovedenog u Centru za mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, pokazuju visoku osetljivost sojeva na sve lekove (95,3%), dok je procenat rezistencije na jedan i više lekova iznosio 4,7%. Najčešća rezistencija na jedan lek iznosi 55,5% i to na izonijazid dok procenat MRD sojeva iznosi 1,6% (12). Za razliku od primarne rezistencije, gde se rezistentan soj prenosi sa jedne na drugu osobu, stečena rezistencija je posledica mutacije u hromozomu, kada dolazi do rezistencije

mutanata na delovanje ATL, koji se umnožavaju i menjaju sastav populacije mikobakterija.

Verovatnoća da se desi mutacija je direktno zavisna od veličine bakterijske populacije. Ako je populacija bacila mala, onda ona neće sadržavati ove mutante. U većoj populaciji je veći i broj rezistentnih mutanata kao i stepen njihove rezistencije. Broj bacila u kavernama i mekim kazeoznim lezijama je veliki i iznosi od 10^7 – 10^9 . U čvrstim kazeoznim lezijama je njihov broj manji, oko 10^5 , te je i njihova deoba sporadična.

Pojava mutanata rezistentnih na lekove ima različitu učestalost za različite lekove. Oni imaju selektivnu prednost u uslovima monoterapije. H, S, E i PAS imaju sličnu verovatnoću za pojavom rezistencije i ona iznosi 10^{-6} , dok je kod R njena vrednost 10^{-8} (13). Razvojem molekularne biologije razjašnjene su mnoge nepoznanice u razumevanju mehanizama rezistencije. Geni odgovorni za rezistenciju se nalaze na hromozomima, a ne u plazmidima i do sada je otkriveno njih 11. Tačkaste mutacije u 81-bp regiji gena koji kodira β -subjedinice RNA polimeraze odgovorne su za rezistenciju na rifampicin kod 96% sojeva *M. tuberculosis*. Mutacije u katG, inhA i ahpC genu se nalaze kod

90% izolata rezistentnih na H. Utvrđeno je da je inhA protein ustvari NADH-zavisni enoil-acil nosač protein reduktaze, enzima koji je uključen u elongaciju mikolične kiseline. Značajan postotak izonijazid-rezistentnih izolata (30-50%) imaju mutacije ili delecije unutar katG gena. Dolazi do gubitka aktivnosti sistema katalaza/peroksidaza. Mutacije u inhA genu koje dovode do rezistencije na izonijazid oštećuju vodonikove veze na mestu vezivanja NADH, što objašnjava smanjen afinitet NADH za inhA protein.

Kod streptomicina mehanizam rezistencije je u vezi sa mutacijama unutar rrs ili rpsL gena, koji kodira ribozomalne proteine. Kod etambutola su mutirani geni embA i embB i javljaju se kod 47-65% izolata. Rezistencija na etambutol je posredovana tačkastim mutacijama u enzimu arabinozil transferazi EmbB koji kodira embB gen. Mutacije u pncA genu se javljaju kod 72-97% sojeva *M. tuberculosis* i dovode do rezistencije na Z. MDR tuberkuloza je rezultat postepene akumulacije individualnih mutacija u nekoliko nezavisnih gena. S tim u vezi primena samo jednog antituberkulotika gotovo sigurno dovodi do razvoja rezistencije (Tabela 2)(14).

Tabela 2. Mehanizam delovanja ATL i mehanizmi rezistencije

Antibiotici širokog spektra delovanja	Mehanizam dejstva	Geni (i njihovi produkti) uključeni u rezistenciju	Mehanizam rezistencije
Rifampin	Inhibicija transkripcije vezivanjem za β subjedinicu RNK polimeraze	<i>rpoB</i> (β subjedinica RNK polimeraze)	Mutacija u <i>rpoB</i> genu
Streptomycin	Inhibicija translacije vezivanjem za 30S subjedinicu ribozoma	<i>rpsL</i> (S12 ribozomalni protein) i <i>rrs</i> (16S rRNK)	Mutacija u <i>rpsL</i> ili <i>rrs</i>
Fluorokvinoloni	Inhibicija DNK žiraze	<i>gyrA</i> (A subjedinica DNK žiraze)	Mutacija u <i>gyrA</i>
Antibiotici aktivni samo na Mikobakterije			
Izonijazid	Inhibicija sinteze mikolične kiseline	<i>katG</i> (katalaza-peroksidaza) <i>inhA</i> (enoil-ACP reduktaza) <i>ahpC</i> (alkil-hidroperoksid-reduktaza)	Mutacija u <i>katG</i> , <i>inhA</i> ili <i>ahpC</i>
Etambutol	Inhibicija sinteze komponenti jedinstvenih za mikobakterijski ćelijski zid	<i>embCAB</i> (arabinozil transferaza)	Povećana ekspresija ili mutacija <i>embCAB</i>
Pirazinamid	Nepoznat	<i>pncA</i> (pirazinamidaza)	Mutacija u <i>pncA</i>

Rezistencija na dva najjača antituberkulotika, R i H, predstavlja značajan epidemiološki i terapijski problem. Ispitivanje *in vitro* osetljivosti sojeva *M. tuberculosis* na ATL je osnovni i najpouzdaniji test za detekciju rezistencije. Međutim, razvojem

tehnika molekularne biologije u novije vreme, omogućena je promptna detekcija gena rezistencije na određeni lek, efikasnija prevencija i lečenje tuberkuloze.

Laboratorijske metode za određivanje rezistencije

Testovi za ispitivanje osetljivosti *M. tuberculosis* na ATL primarno se odnose na lekove prve linije i obuhvataju: H, R, E, Z i S. Ukoliko se detektuje rezistencija na jedan ili više pomenutih lekova, testovi se proširuju na ostale ATL. Postoje tri široko prihvaćene i korištene metode za testiranje osetljivosti na lekove, na čvrstoj Lowenstein-Jensen-ovoj podlozi:

1. metoda apsolutne koncentracije kao i metoda minimalne inhibitorne koncentracije (MIC),
2. metoda odnosa rezistencije,
3. metoda proporcije po Canetiju.

Većina laboratorija zapadne hemisfere, kao i Centar za medicinsku mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, koriste metod PROPORCIJE na čvrstoj podlozi prema standardima NCCLS-a. Za većinu ATL ova tehnika definiše rezistenciju *M. tuberculosis* kao procenat rezistentnih bacila veći od 1% u datoj populaciji bacila.

1. Metoda apsolutne koncentracije (MIC)

Kod ovog testa osetljivosti uzima se 2 mg čiste kulture soja *M. tuberculosis* i pravi se suspenzija u 0,4 ml sterilne destilovane vode. Suspenzija se širi po površini podloge i inkubira na 37°C. Preliminarno čitanje se vrši za 2, a finalno za 4 nedelje. Rast se definiše kao prisustvo 20 i više kolonija. Za ovaj test se koriste apsolutne koncentracije datog leka. Rezistencija se definiše kao rast 20 i više kolonija na podlozi koja sadrži lek.

2. Metoda odnosa rezistencije

U ovoj metodi se uzima odnos minimalne inhibitorne koncentracije leka ispitivanog soja *M. tuberculosis* i minimalne inhibitorne koncentracije istog leka za H37Rv (kontrolni, virulentni soj *M. tuberculosis*). Takođe se pravi bakterijska suspenzija od 2 mg bacila sa čvrste L-J kulture. Podloge se inkubiraju na 37°, a čitanje se vrši nakon 4 nedelje. Odnos rezistencije je definisan kao MIC rasta testiranog soja podeljeno sa MIC rasta standardnog H37Rv kontrolnog soja. Koeficijent rezistencije koji iznosi 2 ili manje definisan je kao osetljiv, a koeficijent 8 ili više je definisan kao rezistentan.

Metoda proporcije

Za ovu metodu bacilli se zasejavaju na 2 podloge, jednu koja sadrži lek i drugu bez leka. Odnos broja kolonija dobijenih sa podloge sa lekom i broja kolonija sa podloge bez leka predstavlja proporciju

rezistentnih bacila. Na taj način je omogućena kontrola veličine inokuluma. Ispod određene proporcije soj se smatra osetljivim, a iznad te proporcije je rezistentan. Rezultati se čitaju 3-4 nedelje nakon inokulacije. Prilikom korištenja ove tehnike, za H i R se proporcija od 1% smatra kriterijumom za rezistenciju. Zapravo soj se smatra rezistentnim ako je jedan od 100 testiranih bacila sposoban da raste do određene koncentracije leka. Za S je usvojeni kriterijum rezistencije 10% (15).

Sve tri opisane konvencionalne metode ispitivanja osetljivosti zahtevaju rast vidljivih kolonija na čvrstim podlogama. Budući da je rast *M. tuberculosis* na čvrstim podlogama veoma spor, rezultati ispitivanja su dostupni tek nakon tri nedelje, koliko traje inkubacija. Danas se daje prednost testovima za ispitivanja osetljivosti na tečnim podlogama.

U protekloj deceniji uvedene su nove tehnike za brzo ispitivanje osetljivosti, i sve odgovaraju standardima CDC (*Centres for Disease Control and Prevention*) prema kojima su rezultati testova dostupni u okviru 28 dana nakon primanja uzorka u laboratoriju.

Radiometrijska metoda Bactec 460 je posebno efikasna, jer se rezultati osetljivosti na lekove prve linije dobijaju za svega nekoliko dana. Koristi se više od 20 godina. U cilju donošenja brze terapijske odluke kod pacijenata sa MDR bacilima, određena je i kritična koncentracija za lekove druge linije, kao što su etionamid, amikacin, kanamicin, ofloksacin, rifabutin i kapreomicin (16).

U nemolekularne tehnike se ubrajaju i novije tehnike u čijoj osnovi je takođe rast kolonija na podlogama, ali su u pitanju neradiometrijske metode. U cilju postizanja sigurnosti prevaziđeno je radioaktivno obeležavanje supstrata. U pitanju su manualni ili potpuno automatizovani sistemi kao što su **MGIT** (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*, *Becton Dickinson*), **ESP system 2** (Difco) i **MB/BacT** (*Organon-Teknika*). Preliminarne studije rađene sa H, R, E i S pokazuju veoma visoko slaganje sa metodom proporcije na čvrstim i tečnim podlogama (17).

Druga strategija za detekciju rezistencije je određivanje MIC-a za lekove pomoću **E-testa**. Strip E-testa, koji sadrži određenu koncentraciju ispitujućeg leka, se stavi na agar ploču sa suspenzijom bakterija. Test se očitava nakon 5-10 dana inkubacije. MIC se jednostavno determiniše kao vrednost na kojoj elipsa, formirana usled inhibicije rasta bakterija, seče MIC skalom.

Ovaj test je uglavnom ograničen na ispitivanje brzorastućih mikobakterija, zbog potencijalne opasnosti prilikom korištenja većeg inokuluma, potrebnog za rast spororastućih mikobakterija (18).

U novije vreme se, takođe, sve više rade ispitivanja osetljivosti na ATL lekove pomoću identifikacije alternativnih markera metaboličke aktivnosti. Iako neke od tih metoda zahtevaju više vremena za izvođenje, većina novih tehnika su napredne. Među njih se ubrajaju kolorimetrija, citometrija, ispitivanje bioluminiscencije bakterijskog adenozintrifosfata. U okviru luminometrijskih metoda, brojne prednosti ima mikobakteriofag metoda sa npr. luciferazom ili PhaB fagima. *M. tuberculosis* se inficira bakteriofagom (Mikobakteriofag TM4) koji nosi gen za luciferazu. **Luciferaza** je enzim koji katalizuje reakciju da bi bila vidljiva. Sojevi koji su nakon davanja leka ostali vijabilni produkuju luciferazu. Dodavanjem luciferina kao supstrata, uz učešće adenozintrifosfata, stvaraju se fotoni odnosno svetlosni signali. Za produkciju svetlosnih signala dovoljno je 500-5000 bacila. Intenzitet svetlosti se meri luminometrom. Ukoliko je soj *M. tuberculosis* osetljiv na lek, smanjena vijabilnost ćelijske kulture će uzrokovati proporcionalno smanjenje intenziteta svetlosti posle dodavanja luciferina. U slučaju MDR uočava se različit intenzitet svetlosti. Opisana metoda je osetljiva, jednostavna i jeftina, ali još uvek nije standardizovana (19).

Metode molekularne biologije

S obzirom na postojeće probleme fenotipskog određivanja rezistencije, sve je veći interes za korištenje metoda baziranih na analizi genoma. Proteklih godina razvijene su metode molekularne tehnike, mada i kod njih postoje izvesne teskoće koje se odnose na interpretaciju često kompleksnih rezultata i cenu opreme. Razvijeno je nekoliko novih tehnika za detekciju mutacije u genima koje se mogu identifikovati ili određivanjem sekvence nukleotida ili korištenjem nekih drugih tehnika pogodnih za detekciju tačkastih mutacija. Među njima su najznačajnije DNA sekvencioniranje (uglavnom 16S rDNA), standardna gel ili poliakrilamidna elektroforeza (single-stranded conformation polymorphism-SSCP-PCR, dideoxy fingerprinting) i hibridizacija na čvrstoj (DNA chip tehnologija) ili tačnoj podlozi (heterodupleks analiza).

1983.god. otkriveni su tipizirajući sistemi bazirani na lančanoj reakciji umnožavanja DNA (PCR). Za svoje otkriće je Kary B. Mullis dobio Nobelovu nagradu, a **PCR** je postao kamen temeljac molekularne biologije. PCR tehnika je bazirana na sposobnosti DNA polimeraze da kopira lanac DNA

elongacijom komplementarnih lanaca. Svaki ciklus reakcije udvostručuje količinu ciljne sekvence, rezultirajući milionskom amplifikacijom. Na taj način se, nakon umnožavanja dela genoma, mogu identifikovati mutacije odgovorne za rezistenciju. Ove mutacije su vezane za deleciju ili za promenu strukture ciljnog proteina, na koji lek deluje, bez promene funkcije proteina. Kod *M. tuberculosis* ove mutacije se javljaju na hromozomu i nisu povezane sa plazmidima, kao što je to slučaj kod drugih bakterija.

Jedna od prvih metoda za detekciju rezistencije na rifampicin je PCR-SSCP (Telenti i sar). Ova rezistencija je povezana sa kratkim cor regionom koji sadrži 27 aminokiselina u rpoB genu koji kodira beta subjedinicu RNA polimeraze. Više od 97% svih izolata rezistentnih na rifampicin imaju mutaciju u pomenutom specifičnom cor regionu, u kom je identifikovano svih 17 karakterističnih mutacija. PCR-SSCP se koristi za ranu detekciju rezistencije. Na ovaj način detektovana rezistencija na rifampicin kod pacijenata sa tuberkulozom CNS-a daje veoma značajne rezultate. Ova metoda zahteva kontrolu elektroforeze, te je potrebna komparacija PCR-SSCP sa dideoxy fingerprinting tehnikom.

Mutacije odgovorne za rezistenciju na rifampicin se odigravaju unutar jednog genskog lokusa. Danas se za njihovu detekciju koriste komercijalno dostupni **LiPA RIF.TB** kit.

Test se zasniva na hibridizaciji DNA bacila tuberkuloze sa setom oligonukleotidnih proba koje su napravljene tako da prepoznaju najučestalije tačkaste mutacije odgovorne za rezistenciju na rifampicin. LiPA test za detekciju rezistencije na rifampicin je veoma koristan za brzu detekciju multiple rezistencije na ATL, jer je više od 90% sojeva rezistentnih na rifampicin istovremeno rezistentno i na izonijazid.

Detekcija rezistencije na izonijazid je složenija u poređenju sa detekcijom rezistencije na rifampicin, zbog veće raznolikosti mutacija i nedovoljnog poznavanja posledica tih mutacija (20,21).

Prednosti ovih molekularnih metoda za laboratorijsku detekciju rezistencije u odnosu na konvencionalne tehnike ispitivanja osetljivosti su:

- detekcija rezistentnih sojeva direktno iz bolesničkog materijala (nije potrebno kultivisanje)
- brza detekcija multiple rezistencije
- manji je rizik za laboratorijsku infekciju rezistentnim sojem
- mogućnost automatizacije testa

- od velikog su značaja za samog bolesnika i za sprečavanje širenja rezistentnih sojeva u društvu

Nedostaci brzih testova su:

- visoka cena testa
- nemogućnost detekcije nekih rezistentnih sojeva
- složenost tehnike ograničava širu primenu ovih molekularnih testova u rutinskom radu

Sa porastom multiple rezistencije, tuberkuloza može postati neizlečiva bolest, sa danas dostupnim lekovima. U nedostatku novih antituberkulotika, neophodno je stalno praćenje rezistencije bacila tuberkuloze.

LITERATURA

1. Beverly G M, Nolte FS, Wallace RJ. Mycobacterium In: Murray PR, editor Manual of clinical microbiology 7th ed Washington: ASM Press 1999;399-438.
2. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacteria taxonomy the new mycobacteria of the 1990 Clin Microbiol Rev 2003;319-54.
3. Grange JM. The biology of the genus Mycobacterium J Appl Bacteriol symp.suppl 1996;81:1s-9s.
4. Rigouts J, Portaels F. The contribution of laboratory testing in the control of TB CLI 2001;6-85.
5. Pavlović S. Tuberkuloza u praksi, Sremska Kamenica, Institut za plućne bolesti 1997.
6. Inderlied CB, Nash KA. Antimicrobial agents: In Vitrosusceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assay for activity in biologic fluids: In: Antibiotics in laboratory medicine Baltimore, Md; Williams and Wilkins 1996;127-75.
7. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al. Transmission of tuberculosis in New York City, an analysis by fingerprinting and conventional epidemiologic methods, N. Engl J Med 1994;330:1710-16.
8. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis BMJ 1948;2:1009-15.
9. Varelzdis BP, Grosset J, Crofton J, Laszlo I. Drug resistant tuberculosis: laboratory issues Tuberc Lung Dis 1994;75.
10. Van-Ric A, Warren R, Richardson M, Gic RP, Clasification of drug resistant tuberculosis in epidemic are Lacet 2000;356(1);22-5.
11. World Health Organization Global tuberculosis control WHO report 2000 geneva WHO/CDS/TB/2000,275.
12. Vukelić A. Osetljivost sojeva Mycobacterium tuberculosis na antituberkulotike u periodu 1990-2000 godine Majski pulmološki dani Zbornik radova 2002;31-34.
13. Long R, Drug-resistant tuberculosis CMAJ 2000;163(4);425.
14. Stephen HG, Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis, Clinical and molecular perspective Antimicrob Agents Chemother 2002;2:267-74.
15. National Committee of clinical and laboratory standards (NCCLS) antimycobacterial susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis standard M24-T Villanova NCCLS;1995.
16. Pfyffer GE, Bonato DA. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis against second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique J Clin Microbiol 1999;37:3179-86.
17. Bergman JS, Woods GL. Evaluation of the ESP culture system II for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis isolates to first primary antituberculosis drugs J Clin Microbiol 1998;36:2940-3.
18. Wanger A, Mills K. Testing of mycobacterium tuberculosis susceptibility to ethambutol, isoniazid, rifampin, and streptomycin by using E test J Clin Microbiol 1996;34:1672-6.
19. Jacobs Jr W, Barletta R. Rapid assessment for drug susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis by means luciferase reporter phages Science 1993;260:819-22.
20. Watterson SA, Wilson SM, Yates MD. Comparison of three molecular assay for the rapid detection of rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis J Clin Microbiol 1998;36:1969-73.
21. Rossan R, Raore H. Evaluation of the INNO-LiPA Rif, TB assay a reverse hybridization assay for simultaneous detection of Mycobacterium tuberculosis Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2093-8.



PRISUSTVO REUMATOIDNOG FAKTORA U SERUMIMA BOLESNIKA LEČENIH OD AKTIVNE PLUĆNE TUBERKULOZE

RHEUMATOID FACTOR PRESENCE IN THE SERUM OF PATIENTS WITH ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Svetlana Kašiković Lečić, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc, Jelka Orlović
Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Poznato je da hronične bakterijske infekcije mogu da dovedu do poremećaja imunološke tolerancije i razvoja autoimunosti. Sprovedenim istraživanjem želeli smo da utvrdimo da li se u serumima obolelih i lečenih od aktivne, novootkrivene, plućne tuberkuloze može detektovati reumatoidni faktor (RF). U ispitivanjima prospektivnog karaktera obuhvaćeno je 110 bolesnika lečenih od aktivne plućne tuberkuloze i 60 zdravih osoba, dobrovoljnih davalaca krvi. Dokazivanje RF vršeno je lateks aglutinacionim testom. Utvrđeno je da se u serumima bolesnika lečenih od aktivne plućne tuberkuloze može detektovati RF. Proširenost bolesti i pol ne utiču na njihovu učestalost. Ne postoji statistički značajna razlika između procenata pozitivnosti RF u serumima ispitanika tokom lečenja bolesti. Nizak nivo autoantitela nastaje i u zdravih osoba tokom imunskog odgovora na strane antigene. Ne može se isključiti mogućnost da je prisustvo RF, bar delimično (pored mogućih mehanizama molekulske mimikrije i poliklonske aktivacije limfocita), posledica povišenog stvaranja abnormalnog imunoglobulina nazvanog "agalaktozil IgG" - Gal (0) IgG.

Ključne reči: reumatoidni faktor, tuberkuloza

SUMMARY

It is well known that chronic bacterial infections may disturb the immunological tolerance and induce autoimmunity. This investigation was aimed at establishing the presence of the rheumatoid factor (RF) in the serum of patients with new-detected active pulmonary tuberculosis. The prospective study included 110 patients treated for active pulmonary tuberculosis, and 60 healthy subjects, voluntary blood donors. The RF was detected in the sera from the patients treated for active pulmonary tuberculosis. The stage of the disease and patients' sex did not affect its frequency. No statistically significant difference was detected in the RF positivity percentage in the subjects' sera during the treatment. Even healthy subjects may develop a low level of autoantibodies within the course of the immune response to foreign antigens. The presence of the RF may, at least partially (besides possibly involved mechanisms of molecular mimicry and polyclonal lymphocyte activation), be due to an elevated production of the abnormal immunoglobulin called "agalactosyl IgG" - Gal (0) IgG.

Key words: rheumatoid factor, tuberculosis

Adresa autora: Asist. mr sc. med. dr Svetlana Kašiković Lečić, Klinika za tuberkulozu i granulomatozne bolesti pluća, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, E-mail: sklecic@sbb.co.rs

UVOD

Reumatoidni faktor - (RF) je "antitelo" klase IgM upereno protiv IgG obolele osobe. Javlja kod 90% bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Laboratorijski je pokazatelj pri detekciji reumatoidnog artritisa ali je istovremeno i diferencijalno dijagnostički test mnogih drugih reumatoloških i nereumatoloških oboljenja.

Poznato je da hronične bakterijske infekcije mogu da budu okidač za autoimunske reakcije uzrokovane različitim mehanizmima (1,2): poliklonalnom aktivacijom limfocita, molekulskom mimikrijom između domaćinovitih i mikrobnih antigena, izmenjenim sopstvenim strukturama (kako zbog destrukcije sopstvenih tkiva, tako i zbog uticaja lekova koji se koriste u terapiji). Svi ovi fenomeni mogu postojati kod tuberkuloznih bolesnika, ali su relativno neispitani parametri.

Podaci iz literature (3,4) ukazuju na prisustvo abnormalnog IgG (tzv. "agalaktozil IgG") u serumima obolelih od plućne tuberkuloze koji može usloviti produkciju RF.

Zbog svega navedenog želeli smo da ispitamo da li se u serumima obolelih i lečenih od aktivne, novootkrivene, plućne tuberkuloze mogu detektovati RF, kakva im je učestalost i da li postoji međusobna povezanost između pojave RF i težine kliničke slike i pola.

MATERIJAL I METODE

U prospektivnoj kliničkoj studiji ispitano je 70 bolesnika lečenih od aktivne plućne tuberkuloze. Bolesnici su podeljeni u dve grupe (grupa A i B). U grupi A je odabrano 70 bolesnika koji su prvi put hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, zbog aktivne, novootkrivene, BK pozitivne plućne tuberkuloze. U grupi B je odabrano 40 ispitanika koji su pre 5 godina prvi put lečeni u Institutu od aktivne, BK pozitivne plućne tuberkuloze. Posle postizanja negativizacije sputuma kod njih se dalje lečenje sprovodilo u regionalnim Dispanzerima za plućne bolesti, gde su obavljane redovne kontrole obolelih do završetka lečenja i povremene kontrole nakon tog perioda. Posle prekida uzimanja antituberkuloznih lekova (ATL), ispitanici ove

grupe nisu imali recidive bolesti, a pri našem pregledu su bili dobrog opšteg stanja, bez kliničkih, radioloških i bakterioloških znakova aktivnog oboljenja. Ova grupa je formirana sa ciljem da se ispita prisustvo RFu serumima bolesnika, posle višegodišnjeg prekida primene ATL. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 60 zdravih osoba (30 muškaraca i 30 žena), dobrovoljnih davalaca krvi u Zavodu za transfuziju krvi u Novom Sadu

Bolesnici obe grupe (A i B) su klasifikovani u četiri podgrupe (stadijuma), na osnovu proširenosti i tipa promena u plućnom parenhimu, a uočenih na radiogramu grudnog koša. Podela (klasifikacija) je preuzeta od Dlugovitzky i saradnika (5).

1. **blaga tuberkuloza:** bolesnici sa zahvatanjem jednog lobusa i bez vidljivih kavitacija,
2. **umerena tuberkuloza:**
 - 2a) bolesnici sa unilateralnim zahvatanjem dva ili više lobusa kavitacijama maksimalnog dijametra do 4 cm,
 - 2b) bolesnici sa bilateralnim zahvatanjem jednog ili dva lobusa, sa kavitacijama maksimalnog dijametra do 4 cm,
3. **teža tuberkuloza:** kao i prethodni bolesnici ili takođe sa zahvatanjem 1 ili 2 kontralateralna lobusa, ali sa kavitacijama čiji je dijametar viši od 4 cm,
4. **teška tuberkuloza:** bilateralna bolest sa masivnim zahvatanjem i multiplim kavitacijama ili milijarna tuberkuloza.

Zasejavanjem sputuma na Lowenstein-Jensenove podloge, pri prijemu na bolničko lečenje, kod svih bolesnika je izolovan *Mycobacterium tuberculosis* kao uzročnik bolesti.

Svi bolesnici su lečeni kombinovanom ATL prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije. Tokom lečenja bolesnici nisu uzimali druge lekove osim ATL. Kod svih je lečenje bolesti bilo uspešno (poboljšanje opšteg stanja obolelog, postizanje negativizacije sputuma, tj. odsustva *M. tuberculosis* iz sputuma, regresija promena uočenih na radiološkom snimku grudnog koša) i završeno posle 6 meseci. Na primenjenu terapiju nije

došlo do pojave neželjenih efekata (poremećaji funkcije jetre, krvne slike, alergija).

Od svakog ispitanika u grupi A, uzimana je tri puta (kod ispitanika grupe B i kontrolne grupe, samo jedan put) krv, za određivanje RF: u nultom momentu-tj. pre započinjanja lečenja dokazane aktivne plućne tuberkuloze, posle meseca dana od započinjanja terapije, kao i na kraju sprovedenog lečenja (posle 6 meseci).

Ispitanici su podeljeni na podgrupe sačinjene od muškaraca ili žena da bi se ispitalo da li postoji uticaj pola na rezultat RF.

Svi ispitanici su negirali postojanje neke od autoimunih ili atopijskih bolesti (kako kod njih,

tako i kod članova svoje porodice), nisu koristili imunosupresivne i dr. lekove, niti primali vakcine i serume u poslednjih godinu dana.

Dokazivanje RF vršili smo lateks aglutinacionim testom (6). Metoda je semikvantitativna. Referentne vrednosti su 0-20 IU/ml.

Za obradu podataka koristili smo se metodama parametrijske (t test, regresiona analiza i korelaciona ispitivanja) statistike. Koristili smo se komercijalnim softverskim paketom EXCEL 5.0 u okviru programa WINDOWS 95. Dobijeni rezultati prikazani su tabelarno.

REZULTATI

Na Tabeli broj 1. je prikazana zastupljenost ispitanika po polu i njihova prosečna starost po ispitivanim grupama.

Tabela 1. Zastupljenost ispitanika po polu i njihova prosečna starost u ispitivanim grupama

Grupa	Muški	Prosečna starost	Ženski	Prosečna starost	Ukupno ispitanika
A	49	46,3	21	34,6	70
B	28	44,1	12	36,8	40
Kontrolna	30	44,7	30	35,1	60

Ispitivano je prisustvo i određivanje su koncentracije reumatoidnog faktora (RF) u serumima bolesnika tokom lečenja bolesti (Tabela 2.)

Na Tabeli broj 2. prikazani su rezultati ispitivanja prisustva RF u serumima ispitanika u odnosu na proširenost plućne tuberkuloze:

Tabela 2. Rezultati prisustva reumatoidnog faktora u serumima ispitanika u odnosu na proširenost plućne tuberkuloze

Stadijum	Reumatoidni faktor- grupa A			Grupa B
	pri prijemu	posle 1 mes.	posle 6 mes.	posle 5 godina
1	0	0	0	0
2a	0	0	0	1
2b	3	2	0	0
3	0	2	0	-
4	1	1	0	-
Br.ispitanika	70	70	60	40
Br. ispitanika sa prisutnim RF*	4 (5,7%)	5 (7,1%)	0 (0%)	1 (2,5%)

*Broj ispitanika sa prisutnim RF - podrazumeva prisustvo RF u serumu u koncentraciji većoj od 20 IU/ml.

Na Tabeli broj 1. je pokazano da su pre započinjanja lečenja dokazane novootkrivene, BK pozitivne plućne TB utvrđene povišene serumske vrednosti RF kod 4 bolesnika (5,7%) grupe A. Kod dva bolesnika sa 2b stadijumom bolesti, izmerena serumska vrednost RF je bila 40 IU/ml, a kod jednog 80 IU/ml. Kod jedne bolesnice sa 4 stadijumom proširenosti bolesti izmerena serumska vrednost RF je iznosila 40 IU/ml.

Posle mesec dana lečenja, RF su detektovani u serumima kod 5 bolesnika (7,1%) tj. kod 3 bolesnika i 2 bolesnice. Kod jednog bolesnika i jedne bolesnice sa 2b stadijumom bolesti izmerena vrednost RF u serumu je iznosila 40 IU/ml. Kod dva bolesnika sa 3 stadijumom proširenosti bolesti izmerene serumske vrednosti RF iznosile su 160 IU/ml. Kod jedne bolesnice sa 4 stadijumom proširenosti bolesti izmerena serumska vrednost RF je iznosila 80 IU/ml (došlo je do porasta serumskih vrednosti RF).

Po završetku lečenja plućne TB nisu utvrđene povišene vrednosti RF u serumima ispitivanih bolesnika. Dva bolesnika kod kojih su pri ranijim ispitivanjima seruma utvrđene povišene serumske vrednosti RF nisu se odazvali na kontroni pregled posle završenog lečenja, pa vrednosti RF u serumu nisu mogli biti određene. Jedan od ovih bolesnika nije imao povišene serumske vrednost RF pri prijemu, a posle mesec dana izmerena vrednost je iznosila RF-160 IU/ml. Kod drugog bolesnika je pri prijemu na bolničko lečenje izmerena vrednost RF iznosila 40 IU/ml, a posle mesec dana vrednost RF je bila u granicama referentnih vrednosti.

Određivanjem vrednosti RF u serumima 40 ispitanika grupe B utvrđene su povišene vrednosti kod jednog ispitanika (3,6%) sa 2a stadijumom proširenosti bolesti. Izmerena vrednost RF u serumu je iznosila 40 IU/ml.

Nije utvrđeno prisustvo RF u serumima zdravih ispitanika kontrolne grupe.

Analizirani su rezultati prisustva RF u serumima ispitanika muškog i ženskog pola, da bismo ispitali da li pol utiče na češću pojavu RFu bolesnika lečenih od aktivne plućne tuberkuloze. Merenjem razlike dva procenta (gde smo imali dovoljan broj pozitivnih uzoraka) nije utvrđena statistički značajna

razlika između procenata pozitivnosti RF u serumima ispitanika tokom lečenja bolesti, kao i među polovima.

Nije utvrđena korelacija, niti statistički značajna razlika između prisustva RF u serumima i stadijuma bolesti pri prijemu na bolničko lečenje ($r=0,14$; $p=0,162$; NS) i posle mesec dana lečenja ($r=0,15$, $p=0,21$ NS).

DISKUSIJA

U radu su prikazani rezultati ispitivanja RF u serumima bolesnika u tri navrata: pri prijemu na bolničko lečenje, posle mesec dana i posle 6 meseci lečenja plućne TB.

Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima *Dlugovitzky*-e (5) koja u serumima 7% bolesnika sa bakteriološki potvrđenom TB detektuje prisustvo RF u titru od 1:20 do 1:160, a u suprotnosti sa izveštajima Rapaport i saradnika (7) koji su utvrdili da je RF bio odsutan u nelečenih bolesnika, a prisutan u serumima 2,7% lečenih bolesnika (utvrđene serumske koncentracije RF su se kretale u granicama od 40 do 160 IU/ml). Naši rezultati su takođe u suprotnosti sa rezultatima *Lindquist*-a (2) koji detektuju RF u serumima 40% bolesnika lečenih izonijazidom.

Koliko je nama poznato, niko nije podelio pacijente po arbitrarnim stadijumima i određivao prisustvo RF po arbitrarnim stadijumima i tokom lečenja bolesti na način na koji smo to mi radili.

U pokušaju da objasnimo prisustvo RF u serumima obolelih od plućne TB došli smo do podataka u literaturi koji ukazuju na prisustvo abnormalnog IgG u tuberkuloznih bolesnika (3,4). Naime, utvrđeno je da u obolelih od tuberkuloze, sarkoidoze, reumatoidnog artritisa, Cronove bolesti, lepre i Takayasu arteritisa postoji povišeno stvaranje abnormalnog imunoglobulina nazvanog "agalaktozil IgG" - Gal (0) IgG. To je IgG kome nedostaje terminalna galaktoza na CH₂ domeni teškog lanca IgG. Smatra se da ovaj glikozilacioni defekt može uslovi konformacione promene u Fc regionu IgG što čini molekule mnogo imunogenijim i uslovljava da se one vezuju sa većom avidnošću za RF-e. Pretpostavlja se da Gal (0) IgG igra ulogu u produkciji autoantitela (3,4). U našem radu nismo ispitivali prisustvo

abnormalnog "agalaktozil IgG", ali možemo pretpostaviti da je on prisutan bar kod dela naših bolesnika i odgovoran za indukciju RF kod njih. Po našem saznanju ne postoje podaci u literaturi koji se odnose na određivanje Gal (0) IgG u serumima bolesnika od plućne TB tokom terapije.

Nizak nivo autoantitela nastaje i kod zdravih osoba tokom imunskog odgovora na strane antigene (8,9). Detekcijom takvih "prirodnih" antitela potvrđuje se ideja da i normalno postoji potencijal za autoreaktivnost.

ZAKLJUČAK

Utvrđeno je da se u serumima obolelih i lečenih od aktivne plućne tuberkuloze mogu detektovati RF. Nije utvrđena statistički značajna razlika između procenata pozitivnosti RF u serumima ispitanika tokom lečenja bolesti, niti je utvrđena statistički značajna razlika u prisustvu ovih autoantitela među polovima. Utvrđeno je da proširenost plućne tuberkuloze ne utiče na učestalost RF u serumima bolesnika.

LITERATURA

1. McDevit HU, Wakeland EK. Autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 647-8.
2. Lindquist KJ, Coleman RE and Osterland CK. Autoantibodies in chronic pulmonary tuberculosis. *J Chronic Dis* 1970; 22: 717.
3. Brostoff J, Scadding KG, Male D and Roitt I M. *Clinical Immunology*. London, Mosby, 1994; 5.10.
4. Rook GAW and Hernandez-Pando R. Protection and immunopathology in tuberculosis: the role of immunotherapy. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 47-51.
5. Dlugovitzky D, Luchesi S, Torres-Morales A et al: Circulating immune complexes in patients with advanced tuberculosis and their association with autoantibodies and reduced CD4+ lymphocytes. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28: 331-5.
6. Lučić A. Funkcijsko ispitivanje krvi. U: Borota R, Lučić A. *Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije*, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1998; 405-6.
7. Rapoport BL, Morrison RC, Sher R, Dos Santos L. A study of antibodies in chronic mycobacterial infections. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1990; 58: 518-25.
8. Grabar P. Autoantibodies and the physiological role of immunoglobulins. *Immunol Today* 1983; 4: 337-40.
9. Stites DR, Terr AI, Parslow TG. B cell development and the humoral immune response. In *Medical Immunology*. Appleton & Lange. Stamford 1993; 115-30.



PROCENA INFLAMACIJE DISAJNIH PUTEVA U ASTMI NEINVAZIVNIM METODAMA

AIRWAY INFLAMMATION IN ASTHMA: EVALUATION BY NON INVASIVE METHODS

Sanja Hromiš, Biljana Zvezdin, Senka Milutinov, Dušanka Obradović, Violeta Kolarov

Institut za plućne bolesti Vojvodine

Sanja Hromiš, Odeljenje za astmu, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Sremska Kamenica

SAŽETAK

Astma je hronično zapaljensko oboljenje disajnih puteva. Perzistentna inflamacija je kompleksan fenomen u čijem razvoju i održanju učestvuju brojne ćelije, medijatori i citokini. Utvrđivanje postojanja inflamacije kao i praćenje njene dinamike je važno u dijagnostičkom i prognostičkom smislu. U ovom radu je dat teoretski prikaz nekih važnijih markera inflamacije koji se mogu identifikovati neinvazivnim metodama i njihov značaj u otkrivanju i monitoringu astme.

Ključne reči: astma, hronična inflamacija, markeri inflamacije

SUMMARY

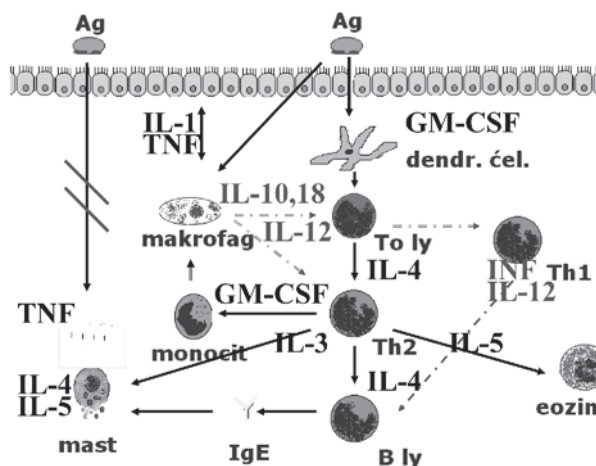
Asthma is a chronic, inflammatory disease of the airways. Persistent inflammation is a complex phenomenon induced and maintained by numerous cells, mediators and cytokines. It is crucial for both diagnostic and prognostic purposes to detect inflammation and monitor its dynamics. The paper is a theoretical review of some important inflammation markers which may be identified by non invasive methods, evaluating their role in asthma detection and monitoring.

Key words: asthma, chronic inflammation, inflammation markers

UVOD

Inflamacija disajnih puteva u astmi je vrlo kompleksan proces uslovljen aktivacijom različitih inflamatornih i strukturnih ćelija. Ove ćelije oslobađaju preko 100 različitih medijatora i citokina. Smatra se da citokini igraju ključnu ulogu u održanju hronične inflamacije dok su medijatori važni u akutnom i subakutnom inflamatornom odgovoru i egzacerbaciji astme.

Razvoj inflamacije se najlakše može objasniti na modelu alergijske astme. Alergeni iz spoljašnje sredine inhalacijom dospevaju do sluznice disajnih puteva gde nailaze na antigen-prezentujuće ćelije: makrofage i dendritične ćelije (Slika 1).



Slika 1. Mreža citokina u astmi. TNF: tumor nekroza faktor; GM-CSF: granulocitno-makrofagni kolonostimulišući faktor; INF: interferon; Ag: antigen; IL: interleukin; Bly: B-limfocit; Toly: T-limfocit, IgE: imunoglobulin E

Alveolarni makrofagi (AM) imaju mogućnost da produkuju veliki broj različitih medijatora i citokina, te na taj način rukovode inflamatornim odgovorom. Zavisno od vrste stimulansa oni mogu povećavati ili smanjivati inflamaciju. Supresorski efekat AM se ostvaruje oslobađanjem IL10 (smanjuje broj makrofaga u sluznici), IL12 (inhibira oslobađanje IL5) i drugih inhibitornih medijatora kao što su IL18 i INF-gama (interferon gama). Ova supresorska funkcija AM, koja se normalno ispoljava prilikom alergijske provokacije je u astmi oštećena (1). Potenciranje inflamacije disajnih puteva se ostvaruje oslobađanjem IL1, tumor nekroza faktor alfa (TNF-alfa) i granulocitno-makrofagnog kolonostimulirajućeg faktora (GM-CSF).

Dendritične ćelije su specijalizovane, makrofagima slične ćelije, koje imaju jedinstvenu sposobnost da indukuju T-limfocitima posredovan imunološki odgovor. Njihova aktivacija i diferencijacija je uslovljena prisustvom GM-CSF. Dendritične ćelije preuzimaju alergen, prerađuju ga do peptida, a zatim migriraju u limfne noduse i prezentuju ga antigen ne opredeljenim T-limfocitima (T0-Ly).

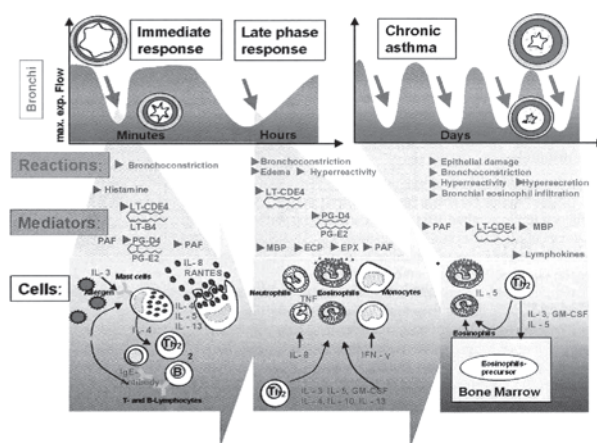
T0-Ly u odsustvu IL12 oslobađaju IL4 što dovodi do produkcije alergen specifičnih T-limfocita-Th2 (CD4+). Istovremeno se suprimira produkcija Th1-Ly koji oslobađaju IL12 i INF-gama čime smanjuju produkciji imunoglobulina E (IgE) iz B-Ly. Smatra se da infekcije u detinjstvu i rana izloženost alergenima promovise Th-1 posredovan imuni odgovor, dok «sterilna» sredina favorizuje ekspresiju Th-2 limfocita, a time i atopijske bolesti (2).

Th2-Ly nadalje igraju važnu ulogu u koordinaciji inflamatornog odgovora. Oslobađanjem IL3 održavaju mastocyte u disajnim putevima, IL5 potpomažu diferencijaciju, preživljavanje i pripremu eozinofila, GM-CSF pojačavaju inflamaciju, dok IL4 aktivira B-Ly na predominantnu produkciju IgE koji se vezuje za površinu mastocita.

Prilikom ponovnog prodora alergena dolazi do aktivacije **mastocita** i oslobađanja TNF-alfa, IL4, IL5 čime se održava hronična inflamacija. Degranulacija mastocita može nastati i pod dejstvom indirektnih nespecifičnih stimulansa kao što su fizički napor, hiperventilacija, magla i drugi. Tačan mehanizam nastanka ove ne imunološki posredovane degranulacije još uvek nije potpuno razjašnjen. Oslobađanje medijatora iz mastocita dovodi do razvoja inflamatornog odgovora, zbog čega i atopijska i ne atopijska astma imaju u osnovi isti patofiziološki supstrat.

Aktivisane ćelije oslobađaju različite medijatore. Nakon izlaganja alergenu u roku od 5-

15 min dolazi do razvoja **rane astmatične reakcije**. Ona svoj maksimum dostiže nakon 60 min, a karakteriše je snažan bronhopazam. Oslobođeni medijatori dalje pojačavaju inflamaciju što dovodi do oslobađanja novih medijatora i stvaranja uslova za razvoj **kasne astmatične reakcije** (u odsustvu alergena). Kasna astmatična reakcija se karakteriše produženim bronhospazmom, edemom sluznice i hipersekrecijom mukusa. Kao posledica dugotrajne perzistentne inflamacije dolazi do ireverzibilnih promena poznatih kao remodelovanje disajnih puteva (slika 2).



Slika 2. – Patogeneza alergijske astme
Barnes P, Kharitonov S. *Non-Invasive Monitoring of Airway Inflammation Exhaled Breath Condensate*. Info Jaeger, 2001;21.

Zbog velikog broja različitih ćelija, citokina i medijatora koji učestvuju u razvoju hronične inflamacije, vrlo je teško pronaći jedan marker koji bi bio dovoljno reprezentativan da realno odražava kompleksne procese unutar disajnih puteva astmatičara. Danas postoje različite ne invazivne metode kojima je moguće pratiti pojedine markere inflamacije. Svaki marker ima svoje specifičnosti, a razumevanje njihove uloge i dinamike kretanja je od krucijalnog značaja u adekvatnom monitoringu astme.

Serumski markeri inflamacije: eozinofili periferne krvi i eozinofilni katjonski protein

Infiltracija disajnih puteva eozinofilima i njihova mobilizacija iz periferne krvi predstavljaju jednu od osnovnih patoloških karakteristika astme. Aktivirani eozinofili oslobađanju, pored ostalog, i potentne inflamatorne proteine smeštene u njihovim granulama. To su eozinofilni katjonski protein (ECP), glavni bazni protein (MBP), eozinofilna peroksidaza (EPO) i eozinofilni neurotoksin (EDN) (3,4).

Određivanjem serumskih eozinofila ili njihovih proteina procenjuje se globalna aktivacija eozinofila. Brojnim studijama je dokazano da postoji široka korelacija između serumske eozinofilije i broja eozinofila dobijenih biopsijom bronhijalne sluznice. U odnosu na ECP ova korelacija je slabija i nije potvrđena svim studijama (5). Osnovna mana ovih markera je niska specifičnost, jer se eozinofilija registruje, osim u astmi, i u brojnim drugim oboljenjima. Sem toga, zapaža se i visok stepen preklapanja između zdrave populacije i pacijenata obolelih od astme (6).

Kod alergijske provokacije ili tokom primene antiinflamatorne terapije dolazi do promene vrednosti serumskih markera inflamacije. Alergijska provokacija dovodi do njihovog povećanja, a maksimalne vrednosti se beleže nakon 24 sata. Vraćanje na nivo bazalnih vrednosti se očekuje za nedelju dana. Povećanje može korelirati sa težinom bolesti i stepenom bronhijalne hiperreaktivnosti, mada većina studija pokazuje da u ovoj korelaciji ne postoji visoka senzitivnost. Antiinflamatorna terapija dovodi do signifikantne redukcije serumskog ECP-a, a promena je bolje uočljiva u odnosu na promenu broj eozinofila. Redukcija kao odgovor na antiinflamatornu terapiju može nastati pod uticajem faktora spoljne sredine i pušačkih navika pacijenta (7).

Eozinofili u indukovanom sputumu

Određivanje eozinofila u uzorku sputuma predstavlja brz i pouzdan način za procenu stepena inflamacije disajnih puteva. Metoda je znatno senzitivnija u odnosu na određivanje broja eozinofila u perifernoj krvi ili serumskog ECP-a (8).

Određivanje eozinofila u indukovanom sputumu se može koristiti u dijagnostici eozinofilnog bronhitisa kao uzroka neproduktivnog kašlja. Istraživanje sprovedeno kod pacijenata sa protrahanim kašljem nepoznate etiologije, urednom plućnom funkcijom i negativnim bronhoprovokativnim testom je pokazalo da kod velikog broja postoji visok procenat eozinofila u sputumu. Primena inhalatornih kortikosteroida kod ovih pacijenata je dovela do smirivanja kašlja i redukcije broja eozinofila (9).

Kod pacijenata sa intermitentnom i blagom perzistentnom astmom, bez kliničkih i funkcionalnih pokazatelja aktivnosti bolesti, rezidualna inflamacija se može detekovati jedino određivanjem eozinofila u sputumu i azot-monoksida u izdahnutom vazduhu (eNO) (10). Alergijska provokacija dovodi do porasta eozinofila u sputumu, a mogu se registrovati i fine promene u stepenu inflamacije (11). Povećanje broja eozinofila predhodi kliničkoj

egzacerbaciji bolesti, a u toku same egzacerbacije visoko korelira sa njenom težinom (12).

Od posebnog je značaja reproducibilnost ove metode u toku primene antiinflamatorne terapije. Primena inhalatornih kortikosteroida, antileukotrijena pa i teofilina dovodi do redukcije broja eozinofila u sputumu. Važno je istaći da je ova promena dozno zavisna, ali i visoko senzitivna. U studiji sprovedenoj od strane Jatakason-a upoređivan je efekat četvoronedeljne terapije budesonidom od 100, 400 i 1600 mcg/dan sa odgovorom koji se dobija određivanjem broja eozinofila u sputumu i merenjem eNO. Promene eNO se dobijaju na dozama višim od 400 mcg, dok je sputumska eozinofilija pokazala visoku doznu-zavisnost i na nižim dozama (5). Ovo nam omogućava da dobijemo precizne informacije o potrebi za smanjenjem ili povećanjem doze pojedinih lekova neophodnih za ostvarenje adekvatne kontrole bolesti (13).

Jedina mana ove analize je činjenica da njeno izvođenje može dovesti do akutizacije bolesti. Naime, za dobijanje kvalitetnog uzorka sputuma iz donjih disajnih puteva često je neophodna indukcija hipertoničnim slanim rastvorom. Inhalacija hipertoničnog slanog rastvora predstavlja jedan vid bronhoprovokacije i može izazvati ili pogoršati postojeću bronhopneumoniju. Zbog toga je potrebno ovu analizu vršiti u bolničkim ustanovama, a indukciji sputuma mora prethoditi inhalacija kratkododelujućih bronhodilatatora. Po završetku procedure neophodno je pratiti kliničke i funkcionalne parametre. Uz ove mere predostrožnosti određivanje broja eozinofila u indukovanom sputumu se može izvoditi bez većih rizika (14,15).

Azot monoksid u izdahnutom vazduhu

Azot-monoksid (NO) je sve do 80-tih godina prošlog veka važio za atmosferskog zagađivača, dok se danas više ističe njegova uloga kao važnog »signalnog« molekula. Njemu se pripisuje više značajnih fizioloških funkcija, kao što su neurotransmisija, vazodilatacija, inhibicija agregacije i adhezije trombocita, bronhodilatacija, uloga u imunološkom odgovoru (16). Azot monoksid nastaje oksidacijom aminokiseline L-argina iz endotelnih, epitelnih, glatkomišićnih, alveolarnih i inflamatornih ćelija, a njegova produkcija je direktno zavisna od prisustva enzima azot-oksida sintetaze (NOS) (17). Enzim NOS se pojavljuje u 3 osnovne izoforme; neuronska i endotelna koji se zajednički nazivaju konstitutivna NOS (cNOS) i induktibilna NOS (iNOS) (18). Enzimi cNOS se aktiviraju pri povišenju intracelularnog jona kalcijuma i imaju ulogu u

događajima brzog toka kao što su neurotransmisija i vazodilatacija. Oni učestvuju u fiziološkoj regulaciji rada disajnih organa. Enzim iNOS se aktivira pod uticajem citokina, endotoksina i oksidativnog stresa i uključen je u inflamacijske bolesti i odbrane organizma od infekcija. U plućima se generiše oko hiljadu puta više iNOS u odnosu na eNOS. Glukokortikoidi smanjuju indukciju ovog enzima verovatno smanjenjem transkripcije iNOS gena.

Merenje nivoa azot-monoksida u izdahnutom vazduhu (eNO) vrši se na hemiluminescentnim analizatorima, prema preporukama Evropskog respiratornog udruženja (19).

Mnogobrojne studije su pokazale da postoji statistički signifikantna razlika između nivoa eNO zdravih osoba i osoba obolelih od astme. Izlaganje alergijama ne dovodi odmah do porasta eNO već se signifikantni odgovor očekuje tek u kasnoj fazi alergijske reakcije, sa maksimalnim porastom nakon 10 sati (20). Odsustvo promena neposredno nakon izlaganja alergenima se objašnjava nemogućnošću aktivacije iNOS od strane medijatora oslobođenih u toku rane faze alergijske reakcije (21). Neke studije ukazuju na porast eNO kod osoba sa atopijskim dermatitisom i alergijskim rinitisom bez kliničkih manifestacija astme, što ukazuje na mogućnost korišćenja ovog markera u otkrivanju povećanog rizika za razvoj bronhijalne inflamacije kod atopičara. (22,23). Merenje nivoa NO u izdahnutom vazduhu dobro korelira sa eozinofilnom infiltracijom disajnih puteva (24), a u već dijagnostikovanoj postoji korelacija između nivoa eNO i respiratornih simptoma, plućne funkcije, bronhijalne hiperreaktivnosti, serumske eozinofilije i nivoa serumskog IgE. Nije dokazana pozitivna korelacija sa brojem egzacerbacija bolesti (25).

Antiinflamatorni lekovi redukuju nivo eNO. Ovaj supresorski efekat je doznno zavistan, mada, kao što je već napomenuto, manje u odnosu na redukciju broja eozinofila u indukovanom sputumu (26,27). Steroid zavisne promene se registruju pre promena u FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi ekspirijuma) i kliničkih znakova bolesti. Terapija kratkododelujućim beta-dva agonistima nema uticaja na nivo eNO što je u skladu sa saznanjem da ovi lekovi nemaju uticaja na hroničnu inflamaciju (5). Ova činjenica je važna iz aspekta validnosti metode koja je nezavisna od kalibra disajnih puteva.

Kondenzat izdahnutog vazduha

Polazeći od hipoteze da aerosol izdahnutog vazduha reflektuje sastav traheobronhijalne tečnosti, razvijena je metoda koja omogućava određivanje neisparljivih čestica aerosla. Traheobronhijalna

tečnost je bogata antioksidansima, solubilnim markerima i velikim brojem različitih molekula, a njihova koncentracija i sastav su pod uticajem oksidativnog stresa, inflamacije, infekcije, alergije i lekova (28).

Uzorak izdahnutog vazduha se skuplja i hladi u posebnom aparatu (ECoScreenJaeger), a zatim se analizira metodom gasne hromatografije, spektrofotometrije ili radioimunotestom (RIA). Moguće je istovremeno određivanje i praćenje različitih markera inflamacije. Metoda se može izvoditi i u ambulantama opšte prakse i ponavljati neograničeni broj puta. Pogodna je za primenu kod dece i pacijenata sa teškom bronhopneumonijom.

Uloga cisteinil leukotrijena (cysLT tj. LTC₄, LTD₄ i LTE₄) u patofiziologiji astme je danas dobro poznata. U kondenzatu izdahnutog vazduha astmatičara bazalni nivo cysLT je povišen, a nakon alergijske provokacije, u toku egzacerbacije bolesti i kod preranog smanjivanja antiinflamatorne terapije dolazi do njihovog signifikantnog porasta (29). Sa druge strane, raspored pojedinih eikosanoidnih markera inflamacije može biti od pomoći u diferencijalnoj dijagnostici astme i hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Kod astme dolazi do povišenja LTE₄ i trombaksan-a B₂ (TXB₂), dok se u HOBP-u prati porast LTB₄, prostaglandin-a E₂ i F₂ (PGE₂ i PGF₂) (28).

Vodonik-peroksid (H₂O₂) i 8-izoprostan spadaju među najznačajnije markere oksidativnog stresa. Nivo H₂O₂ povećan je kod pušača, astme, HOBP-a, ARDS-a, bronhiektazija i svih ostalih oboljenja koja dovode do masovne aktivacije neutrofilnih granulocita i oslobađanja velike količine slobodnih radikala (29). U astmi, porast H₂O₂ korelira sa povećanjem broja eozinofila u sputumu i nivoom NO u izdahnutom vazduhu (30). Nivo 8-izoprostana udvostručen je u blagoj, a utrostručen u teškoj astmi. Kortikosteroidna terapija nema uticaja na ovaj marker, te se isoprostani mogu koristiti kao tačniji pokazatelji inflamacije disajnih puteva od »steroid-zavisnih« markera. Određivanje ovih markera zajedno sa eNO dobijaju se komplementarne informacije o stepenu inflamacije disajnih puteva i uticaju terapije na njenu dinamiku.

Vrednosti pH kondenzata izdahnutog vazduha su snižene kod osoba sa eozinofilnom infiltracijom disajnih puteva (31,32). Kod pacijenata sa srednje teškom astmom postoje niže vrednosti pH u odnosu na pacijente sa intermitentnom astmom, što je u skladu sa terapijskim protokolima koji zahtevaju intenzivan antiinflamatorni tretman perzistentne astme. Ovaj marker inflamacije se može koristiti u otkrivanju povećanog rizika za razvoj astme kod atopičnih osoba.

Infiltracija i aktivacija eozinofila je udružena sa porastom nivoa IL-5 u kondenzatu izdahnutog vazduha. Postoji pozitivna korelacija između IL-5 i nivoa IgE u perifernoj krvi. Antiinflamatorna kortikosteroidna terapija znatno redukuje nivo IL-5. Pozitivna korelacija između nivoa IL-5 i broja egzacerbacija astme nije ustanovljena. (26)

U kondenzatu izdahnutog vazduha mogu se meriti proteini, vazoaktivni peptidi, amini, citokini i druge supstance, ali je značaj njihovog određivanja za svakodnevnu kliničku praksu još uvek u fazi ispitivanja.

ZAKLJUČAK

Perzistentna inflamacija se nalazi u osnovi astme i zaslužuje punu pažnju lekara koji se bave ovim problemom. Idealan marker inflamacije je visoko senzitivna, jednostavna za izvođenje i jeftina, ali još uvek nije pronađena. Danas imamo na raspolaganju različite markere koji nam mogu dati dragocene informacije, ali pojedinačno imaju ograničene mogućnosti. Serumski markeri nisu visoko specifični, pa ni visoko senzitivni, ali su jednostavni za izvođenje i mogu se koristiti u svakodnevnoj praksi. Određivanjem broja eozinofila u sputumu se dobijaju vrlo jasni, osetljivi i direktni podaci o eozinofilnoj infiltraciji disajnih puteva i njihovoj aktivaciji, ali metoda zahteva mere opreza i ne može se široko primenjivati u ambulantnim uslovima. NO u izdahnutom vazduhu je visoko senzitivna marker inflamacije, njegovo određivanje je lako i jednostavno, ali zahteva odgovarajuću aparaturu. Određivanje biomarkera u kondenzatu izdahnutog vazduha se za kratko vreme i bez napora pacijenta, omogućava prikupljanje velike količine kvalitetnog uzorka, naravno, uz odgovarajući aparat i prateću laboratorijsku službu.

Pronalaženje novih, još boljih markera inflamacije ostaje i dalje izazov za buduća istraživanja.

LITERATURA

1. Tang C, Ward C, Reid D, et al. Normally suppressing CD40 coregulatory signals delivered by airway macrophages to TH2 lymphocytes are defective in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 863-70.
2. Holt PG, Sly PD. Prevention of adult asthma by early intervention during childhood: potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax* 2000; 55: 700-3.
3. Elsnér J, Rorssmann U. Another Renaissance of Eosinophils in Allergic Diseases. *ACI International* 2002; 14:151-5.
4. Simon HU. Regulation of eosinophil and neutrophil apoptosis-similarities and differences. *Immunol Rev* 2001; 179: 156-62.
5. Chung F, Fabbri L M. Asthma Monograph. I Ed, Sheffield, European Respiratory Society Journals Ltd, 164-79.
6. Ferguson AC, Vaughan R, Brown H, et al. Evaluation of serum eosinophilic cationic protein as a marker of disease activity in chronic asthma. *J Allergy Immunol* 1995; 95: 23-8.
7. Pederson B, Dahl R, Karlstrom R, et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1519-29.
8. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, et al. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 539-44.
9. Artlich A, Busch T, Lewandowski K, et al. Childhood asthma: exhaled nitric oxide in relation to clinical symptoms. *Eur Respir J* 1999; 13:1396-401.
10. Piacentini G L, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 13:1386-90.
11. Sulakvelidze I, Inman MD, Rerecich T, et al. Increases in airway eosinophils and interleukin-5 with minimal bronchoconstriction during repeated low-dose allergen challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1998; 11: 821-7.
12. M.M.M. Pizzichini, E. Pizzichini, L. Clelland, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J*. 1999; 13: 15-21.
13. Hanazawa T, Kharitonov S A, Oldfield W, et al. Nitrotyrosine and cystenyl leukotrienes in breath condensate are increased after withdrawal of steroid treatment in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161, A919.
14. Magnussen H, Holz O. Monitoring airway inflammation in asthma by induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13: 5-7.
15. Wong H H, Fahy J Y. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:299-303.
16. Barnes P J, Belvisi M G. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; 48:1034-43.
17. Gaston B, Drazen JM, Losealzo J, et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:538-51.

18. Moodley Y P, Chetty R, Lallo U G. Nitric oxide levels in exhaled air and inducible nitric oxide synthase immunolocalization in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;14:822-7.
19. Kharitonov S A, Alving K, Barnes P J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. ERS task force report. *Eur Respir J* 1997;10:1683-93.
20. Kharitonov S A, O'Connor B J, Evans D J, et al. Alergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1894-9.
21. Paredi P, Leckie M J, Horvath I, et al. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. *1999;13:48-52.*
22. Braunstahl GJ. The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:142-8.
23. Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, Ohtsuka Y, unakata M. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in Schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 512-51623.
24. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003;21:433-8.
25. Steerenberg A, Janssen NAH, de Meer G, Fisher PH, Nierkens SH, van Loveren H, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial responsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003;58:242-5.
26. Profita M, La Grutta S, Carpagnano E, Riccobono L, Di Giorgi R, Bonanno A, Pace E, Bonsignore G, Bousquet J, Maurizio A, et al. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5): 1068-74.
27. Kharitonov S A, Yates D H, Chung K F, et al. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996;9:196-201.
28. Barnes P, Kharitonov S. Non-Invasive Monitoring of Airway Inflammation Exhaled Breath Condensate. *Info Jaeger*, 2001;3-7.
29. Hanazawa T, Kharitonov S.A, Oldfield W, et al. Nitrotyrosine and cystenyl leukotrienes in breath condensate are increased after withdrawal of steroid treatment in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161,A919.
30. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Reaspir Crit Care Med* 1998;158;1042-6.
31. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1364-70.
32. Mondino C, Ciabattini G, Koch P, Pistelli R, Trove' A, Barnes PJ, et al. Effects of inhaled corticosteroids on exhaled leukotrienes and prostanoids in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:161-7.



USLOVLJENOST HIRUŠKE RESEKCIJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

LIMITATION OF SURGERY FOR LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Ljiljana Vasić

KC "Kragujevac", Centar za onkologiju

Mr sci dr Ljiljana Vasić, Bukureška 13., 34000 Kragujevac, 064- 159 33 29, ljiljana76@eunet.yu

SAŽETAK

Za nemikrocelularni karcinom pluća izlečenje je povezano sa resektabilnošću. Resektabilni su tumori u I i II stadijumu, nasuprot tumorima IIIB i IV stadijuma. Stadijum IIIA je potencijalno resektabilan. Operabilnost bolesnika u ovom stadijumu određuju faktori koje ne uzima u obzir TNM klasifikacija zasnovana na anatomske proširenosti bolesti. Utvrditi faktore koje TNM klasifikacija ne uzima u obzir vezane za bolesnika (pol, starost, Karnofski status, pridružene bolesti) i prirodu tumora (PH vrsta), a na osnovu kojih se može proceniti operabilnost bolesnika.

Rad predstavlja retrospektivnu kliničku studiju koja je obuhvatila bolesnike sa PH verifikovanim nemikrocelularnim karcinomom pluća, koji su praćeni u toku 6 meseci od postavljanja dijagnoze. Beleženi su sledeći podaci pol, godište, PH vrsta karcinoma, stadijum, Karnofski indeks i pridružene bolesti. Dužina preživljavanja zavisila je od Karnofski indeksa ($p=0,000$), stadijuma bolesti ($p=0,001$) i pridruženih bolesti – hronične miokardiopatije ($p=0,001$), dijabetes melitusa tip 2 ($p=0,007$) i infarkta miokarda ($p=0,005$). Psihomotorni status bolesnika i prateće bolesti određuju da li će bolesnik biti operisan.

Ključne reči: nemikrocelularni karcinom pluća, komorbiditet, stadijum

SUMMARY

For non-small cell lung cancer, the concept of curability has been linked to resectability. Tumors that fall into staging groupings I and II are deemed resectable for cure, while tumors in stage IIIB and IV are generally accepted as surgically incurable. Stage IIIA is potential resectable. Operability of patient in this stage is determined by factors which ignored current TNM staging system based on anatomic spreading of tumor. Based on the disease stage, histopathological characteristics of the tumor and the patient-related factors (sex, age, Karnofsky status, accompanying diseases) can be predicted patients with inoperable and resectable non-small lung cancer. This report is a retrospective clinical study that included patients with PH verified non-small cell lung cancer, followed up for a six-month period, from the beginning of the treatment. The following data were recorded: sex, age, PH type of cancer. The length of survival depended on Karnofsky index ($p=0.000$), comorbidity – myocardiopathia chronica ($p=0.001$), diabetes mellitus type 2 ($p=0.007$), infarctus myocardii ($p=0.005$) and the stage of the disease ($p=0.001$). Psychomotor status of a patient and accompanying diseases are factors determining if the patient will be able to endure surgical treatment.

Key words: non-small cell lung cancer, comorbidity, stage

UVOD:

TNM klasifikacija se zasniva na anatomskoj proširenosti bolesti. Za nemikrocelularni karcinom pluća (eng. *non-small cell lung cancer* – NSCLC) kurabilnost je povezana sa resektabilnošću tumora. Tumori I i II stadijuma su resektabilni, dok resekcija nije opravdana u IIIB i IV stadijumu. Stadijum IIIA je potencijalno resektabilan.

Iako je IIIA stadijum bolesti teoretski resektabilan, veliki broj bolesnika iz ove grupe je inoperabilan. Jedan od razloga koji uslovljavaju inoperabilnost je nodalna proširenost bolesti. Ona je uzrok loše prognoze bolesnika jer uslovljava brzi razvoj udaljenih metastaza. Hiruška intervencija u ovakvom stadijumu bolesti ubrzava neminovni kraj bolesnika uslovljen onkološkim oboljenjem posebno ako postoje pridružene bolesti koje bolesnika svrstavaju u grupu inoperabilnih.

Petogodošnje preživljavanje bolesnika u IIIA stadijumu posle hiruške intervencije je 15%. (1) Samo su dve randomizirane studije bolesnika sa hiruškom intervencijom sa ili bez indukcione hemioterapije dobile statistički značajnu razliku u preživljavanju u korist indukcione terapije. (2,3) Obzirom da je njihov broj mali, dobijene rezultate treba prihvatiti s rezervom. Velika evropska randomizirana studija nije potvrdila korist indukcione hemioterapije u IIIA stadijumu bolesti. (4) Međutim, retrospektivna studija od preko 700 operisanih bolesnika N2 stausa pokazala je bolje preživljavanje bolesnika koji su primili preoperativnu hemioterapiju. (5)

CILJ RADA

Utvrđiti faktore koje TNM klasifikacija ne uzima u obzir vezane za bolesnika (pol, starost, Karnofski status, pridružene bolesti) i prirodu tumora (PH vrsta), a na osnovu kojih se može proceniti operabilnost bolesnika.

MATERIJAL I METOD

Istraživanje predstavlja retrospektivnu kliničku studiju od maja 2005. do decembra 2006.g koja je obuhvatila bolesnike sa PH verifikovanim nemikrocelularnim karcinomom pluća u III i IV stadijumu. Bolesnici su lečeni

raditerapijom i/ili hemioterapijom. Period praćenja je bio 6 meseci od trenutka postavljanja dijagnoze i započinjanja lečenja, uz kontrolne preglede na svakih 60 dana od trenutka započinjanja onkološkog lečenja tj. od trenutka uključenja u studiju. Statistička analiza je rađena SPSS 10.0 programom.

REZULTATI

Ukupno je analizirano 87 bolesnika sa dijagnozom nemikrocelularnog karcinoma pluća.

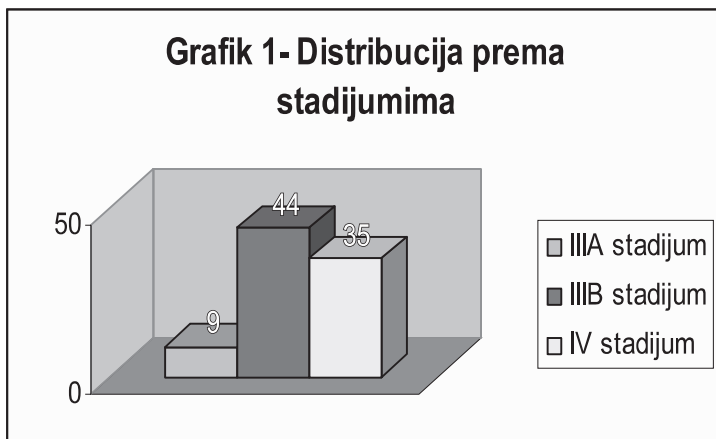
Od ukupnog broja ispitanika, muškarca je bilo 75 (86,2 %), a žena 12 (13,8 %). Odnos muškog pola prema ženskom je 6,25 : 1.

Prosečna starost ispitanika je bila 63,7 godina. Najmlađi pacijent je imao 47 godina, a najstariji 86 godina. Prosečna starost muškaraca je bila 63,8 godina (SD= ±10,5), dok je žena 62,7 godina (SD= ±5,8). Između prosečne starosti muškog i ženskog pola ne postoji statistički značajna razlika (p=0,721).

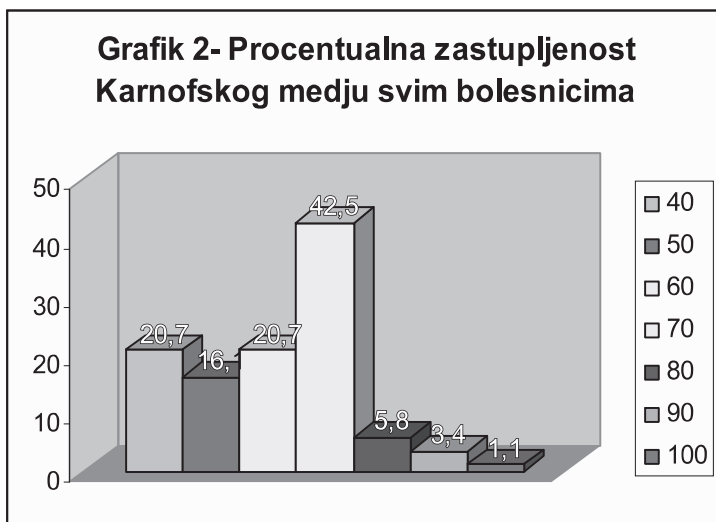
Najveći broj bolesnika imao je planocelularni karcinom u odnosu na adenokarcinom. Sa planocelularnim karcinomom bilo je 62 bolesnika, a sa adenokarcinomom 25. Makrocelularni karcinom nije registrovan među obolelima. Postoji statički značajna razlika između polova kada je u pitanju histološki tip karcinoma (p=0,004). Žene imaju 8 puta veći rizik da obole od adenokarcinoma nego muškarci. Prosečna starost bolesnika bez obzira na pol sa planocelularnim karcinomom je 65,7 godina (SD = ±10,2), dok je starost sa adenokarcinomom 58,7 godina (SD= ±7,5). Postoji statistički značajna razlika između starosti bolesnika vezana za tip karcinoma (p=0,002). Binarna logistička regresija je pokazala da PH vrsta karcinoma zavisi od starosti (p= 0,004). Stariji ljudi imaju nešto manje šanse (0,907) da obole od adenokarcinoma nego od planocelularnog.

Performans status je ocenjivan Karnofski skalom (0-100) u trenutku započinjanja lečenja. Medijana Karnofski statusa među ženama je bila 65 (52,5-85,0), a među muškarcima 70 (50,0-70,0). Ne postoji statistički značajna razlika Karnofski statusa između polova (p=0,572). Manja vrednost Karnofskog odgovara većoj starosti bolesnika (r= -0,221, p=

0,040). Takođe, kada se uporedi medijana Karnofski statusa u odnosu na PH vrstu karcinoma ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,566$). Međutim, statistički je značajna veza stadijuma bolesti prema performans statusu po Karnofskom ($p=0,000$). Naime, medijana Karnofski statusa bolesnika sa IIIA stadijumom bila je 70 (62,50-80,00), kod bolesnika sa IIIB stadijumom bila je 70,0 (70,0-70,0), a sa IV stadijumom 50,0 (40,0-60,0) (Grafikon 2.)



Grafikon 1. Distribucija prema stadijumima bolesti



Grafikon 2. Procentualna zastupljenost Karnofskog indeksa među bolesnicima

Ispitivanjem linearne korelacije između godina starosti i vrednosti Karnofskog dobija se $r = -0,221$ i $p = 0,000$, što znači da većoj starosti odgovara manja vrednost Karnofskog. Postoji linearna veza između Karnofski statusa i dužine preživljavanja ($p = 0,000$, $r = 0,835$). Većoj

vrednosti Karnofskog odgovara veća dužina preživljavanja. Rizik od umiranja u okviru stadijuma IIIB i stadijuma IV zavisi od vrednosti Karnofskog računato po Cox-ovoj regresiji (p IIIA= 0,230, p IIIB= 0,037, p IV= 0,000).

Sa IIIA stadijumom bolesti ukupno je bilo 8 pacijenata prosečne starosti 66,3 godina ($SD = \pm 7,4$), i to 2 žene i 6 muškaraca. Sa IIIB stadijumom bilo je 44 pacijenta prosečne starosti 62,5 godina ($SD = \pm 8,8$), 6 žena i 38 muškaraca. Sa dijagnostikovanom bolešću u IV stadijumu bilo je 35 pacijenata prosečne starosti 64,5 godina ($SD = \pm 11,8$) – 4 žene i 31 muškarac. (Grafikon 1.) Ne postoji statistički značajna veza starosti bolesnika prema stadijumu bolesti u trenutku dijagnostikovanja ($p = 0,515$). Ne postoji veza između PH vrste karcinoma i stadijuma bolesti u trenutku dijagnostikovanja ($p = 0,361$).

Među obolelima bio je veći broj sa pridruženim bolestima. Stariji su ispitanici sa ¹DM tip 2 ($p = 0,002$), sa ²HTA ($p = 0,015$) i sa ³MCP chr. ($p = 0,019$) (tabela 1) Vrsta karcinoma ne zavisi od pridruženih bolesti. (tabela 2) Urađena je i distribucija pridruženih bolesti prema Karnofski indeksom bolesnika sa planocelularnim i adenokarcinomom. Ispitanici sa HOBP imaju manju vrednost Karnofskog indeksa. (Tabela 3).

¹ DM – dijabetes melitus;

² HTA – hipertenzija arterialis

³ MCP – hronična miokardiopatija

Tabela 1. Pridružene bolesti prema starosti bolesnika

Pridružena bolest Comorbidity	Broj bolesnika Patient number	Prosečna starost Average age
Infarctus myocardi	5	70.4 (SD= ±6.5)
Diabetes mellitus tip 2	11	72.2 (SD= ±6.1)
Hypertensio arterialis	16	69.1 (SD= ±8.7)
TBC fibrocasseosa	2	70.0 (SD= ±1.0)
Morbus pulmonis obstructivus	6	62.7 (SD= ±13.0)
Myocardiopathia chr.	5	73.8 (SD= ±13.4)
Infarctus cerebri	5	69.2 (SD= ±4.1)
Angina pectoris stabilis	2	78.5 (SD= ±1.0)
Lupus erithematodes	1	53
Insufficiencia renalis chr.	3	61.0 (SD= ±12.1)
Anaemia sec.	3	61.0 (SD= ±12.1)
Sclerosis multiplex	1	68
Cirrhosis hepatis	3	65.3 (SD= ±12.1)

Tabela 2 – Pridružene bolesti prema PH vrsti nemikrocelularnog karcinoma

Pridružene bolesti	Planocelularni karcinom	Adenokarcinom	P
<i>Infarctus myocardii</i>	5	0	0.175
<i>Dabetes mellitus typ 2</i>	9	2	0.331
<i>Hypertensio arterialis</i>	13	3	0.257
<i>Morbus pulmonis obstructivus</i>	6	3	0.508
<i>Myocardiopathia chr.</i>	4	1	0.553
<i>Infarctus cerebri</i>	3	2	0.447

Tabela 3. Karnofski status prema pridruženim bolestima i PH vrsti karcinoma

Pridružena bolest	Karnofski indeks sa planocelularnim karcinomom	Karnofski indeks sa adenokarcinomom	P
<i>Infarctus myocardii</i>	70.00 (57.5 – 70.0)	50.00 (45.0 – 65.0)	0.087
<i>Diabetes mellitus tip2</i>	70.00 (60.0 – 70.0)	60.00 (40.0 – 70.0)	0.141
<i>Hypertensio arterialis</i>	70.00 (50.0 – 70.0)	65.00 (50.0 – 70.0)	0.597
<i>Morbus pulmonis obstructivus</i>	70.00 (57.5 – 70.0)	60.00 (40.0 – 65.0)	0.032
<i>Myocardiopathia chr.</i>	70.00 (57.5 – 70.0)	50.00 (40.0 – 70.0)	0.126
<i>Infarctus cerebri</i>	70.00 (50.0 – 70.0)	20.00 (10.5 – 23.0)	0.701

Međutim, u stističku obradu nisu uzete bolesti sa uzorkom manjim od 5 jer rezultati dobijeni na taj način nisu validni.

Postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između bolesnika u odnosu na infarkt miokarda ($p=0,005$), dijabetes melitus tip 2, ($p=0,007$) i hroničnu miokardiopatiju – MCP chr. ($p=0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju među bolesnicima u odnosu na arterijsku hipertenziju - HTA ($p=0,241$), hroničnu obstruktivnu bolest pluća - HOBP ($p=0,259$) i cerebrovaskularni infarkt - CVI ($p=0,728$).

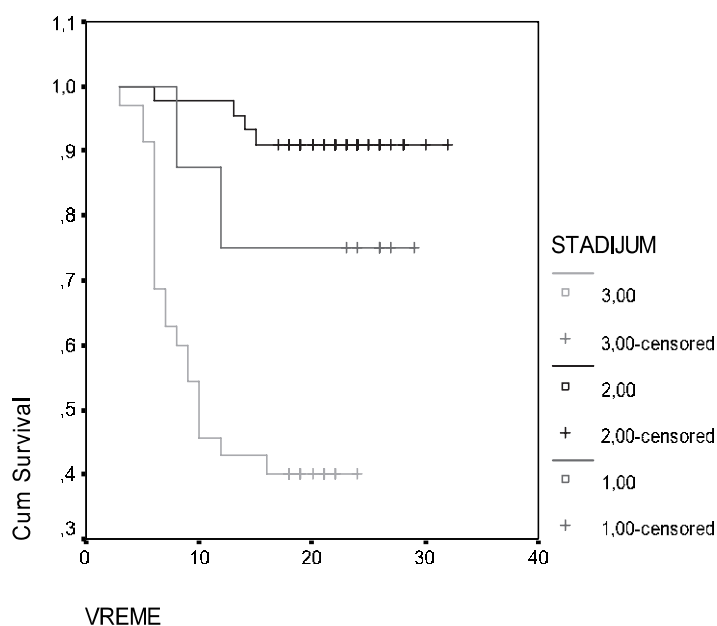
Medijana preživljavanja žena bila je 17,5 nedelja, a kod muškaraca 21 nedelja. Ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,333$) između medijane dužine preživljavanja u odnosu na pol.

Većoj starosti odgovara manja dužina preživljavanja ($r = -0,435$, $p=0,000$).

Preživljavanje ne zavisi od pola jer statistički značajna razlika ne postoji ($P=0,457$ po Kapan-Meieru).

Medijana Karnofski statusa živih bila je 70,00, a mrtvih 50,00. Postoji linearna veza između Karnofski statusa i dužine preživljavanja ($p=0,000$, $r=0,835$). Većoj vrednosti Karnofskog odgovara veća dužina preživljavanja. Rizik od umiranja u okviru stadijuma IIb i stadijuma IV zavisi od vrednosti Karnofskog računato po Cox-ovoj regresiji (p IIIa=0,230, p IIb=0,037, p IV=0,000).

Medijana preživljavanja bolesnika u stadijumu IIIa bila je 25 nedelja, u stadijumu IIb 23,5, a u IV stadijumu 10 nedelja. Postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja u odnosu na stadijum bolesti ($p=0,001$ po Kruskal-Walisu) (Grafikon 3.) Statistički značajna razlika postoji i u preživljavanju između stadijuma IIIa i IV ($p=0,079$) i između IIb i IV stadijuma ($p=0,000$). Međutim, ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između stadijuma IIIa i IIb ($p=0,164$). Jedino u IV stadijumu postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na PH dijagnozu bolesti (p IIIa = 0,392, p IIb = 0,267, p IV = 0,012).



Legenda: 1,00- IIIA stadijum, 2,00- IIIB stadijum, 3,00- IV stadijum

Grafikon 3. Preživljavanje prema stadijumu bolesti

DISKUSIJA

Opšta distributivna analiza prema polu i starosti bolesnika nije se poklopila sa epidemiološkim podacima svetske literature, ali jeste sa strukturom obolelih prema navedenim varijablama na teritoriji Srbije. Dok kod nas dominiraju muškarci i planocelularni karcinom, u Evropi i svetu struktura se menja u korist žena i adenokarcinoma što se može objasniti smanjenjem stope pušača koja je kod nas u porastu posebno u mlađoj populaciji.(6)

Bolesnici ove studije pripadaju starijoj kategoriji bolesnika sa nižim Karnofski statusom što se može objasniti delovanjem pridruženih bolesti jer je bilo više bolesnika sa njima. Međutim, razlog niskog Karnofskog statusa treba tražiti i u većem broju bolesnika sa dijagnostikovanim IIb i IV stadijumom bolesti. Uznapredovalo primarno onkološko oboljenje dodatno iscrpljuje organizam koji prethodno opterećen komorbiditetima čineći imunološki status još više kompromitovanim.

Bolesnici IIb i IV stadijuma imali su veći rizik umiranja zbog niske vrednosti

Karnofskog indeksa. Karnofski indeks je subjektivno procenjen psihomotorni status bolesnika, a njegova niska vrednost u posmatranom uzorku dovodi se u vezu sa pridruženim bolestima. Pridruženih bolesti bilo je više među bolesnicima IIIB i IV stadijuma.

Nisu jasno definisani parametri hronološke i biološke tj. stvarne starosti koja se ne mora poklapati sa ovom prvom, iz čega proizilazi da ima bolesnika koji su biološki mlađi (ali i stariji) od svoje hronološke starosti. U tom svetlu faktor pridruženih bolesti može biti brži klinički orijentir za biomarker starenja. Otuda i stanovište da je starost zavistan prognostički faktor čiji se uticaj mora posmatrati samo u korelaciji sa pridruženim bolestima i u skladu sa tim odrediti najadekvatniju terapiju onkološkog bolesnika. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da preživljavanje zavisi od pridruženih bolesti što se mora imati u vidu pri određivanju terapije.

Obzirom da nije nađena statistički značajna veza između starosti bolesnika i stadijuma u trenutku dijagnostikovanja to znači da primarno onkološko oboljenje tj. uznapredovala bolest isključivo utiče na preživljavanje bolesnika. Ovakvo objašnjenje potkrepljuje činjenica da PH vrsta karcinoma nije uslovljena pridruženim bolestima.

Međutim, rizik umiranja bio je veći kod bolesnika sa planocelularnim karcinomom. Ovakva veza se objašnjava niskim Karnofski statusom jer PH vrsta karcinoma nije imala uticaja na dužinu preživljavanja. Stariji ljudi su imali veći rizik da obole od planocelularnog karcinoma, a psihomotorni status obolelih od planocelularnog karcinoma bio je niži od onih sa adenokarcinomom. Takođe, nađeno je da PH vrsta karcinoma ima uticaja na preživljavanje u IV stadijumu bolesti, što se takođe objašnjava narušenim psihomotornim statusom obzirom da je u ovoj grup Karnofski status bio najniži.

Pol nije imao uticaja na dužinu preživljavanja, već je uslovljavao PH vrstu karcinoma. Naime, bila je veća verovatnoća da žene obole od adenokarcinoma što se može objasniti delovanjem endogenih faktora u kancerogenezi npr. hormonskim statusom. Žene su bile mlađe u trenutku postavljanja dijagnoze u odnosu na muškarce.

Veći broj bolesnika sa IIIB i IV stadijumom bolesti i nisko preživljavanje poklapa se sa svetskom literaturom. (7,8) Takođe, nepostojanje statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika IIIA i IIIB stadijuma, ali da razlika postoji između stadijuma IIIA i IV odnosno IIIB i IV, čini ovu studiju identičnu sa rezultatima drugih istraživanja. (9-12.)

Ovaj podatak govori u prilog potrebe za što tačnijim klasifikovanjem ovih bolesnika s obzirom da je u okviru ovog stadijuma bolesti podela na resektabilne i neresektabilne bolesnike, i da su svi terapijski modaliteti opcioni, naročito kada se radi o bolesnicima sa IIIa stadijumom bolesti.

U brojnim studijama, prosečno vreme preživljavanja bolesnika po pojedinim stadijumima, ukazuje na mnogo bolje preživljavanje bolesnika u I i II stadijumu bolesti (22 i 13 meseci respektivno) u odnosu na IIIa, IIIB i IV stadijum (8,6,5 meseci) čime se rezultati ovog rada poklapaju sa svetskom literaturom. (13,14)

Ovakav rezultat samo potvrđuje stalnu dilemu kada je bolesnik u III stadijumu operabilan i kada je hiruški zahvat opravdan jer između dužine preživljavanja IIIA i IIIB podstadijuma ne postoji statistički značajna razlika ako su primenjene radioterapija i/ili hemioterapija. Da li to znači da je modalitet lečenja nezavistan prognostički faktor u III stadijumu, ili na razliku u dužini preživljavanja utiču neki drugi faktori? Na ovo pitanje ovaj rad nije mogao da da odgovor zbog neproportionalnog uzorka prema brojnosti bolesnika u IIIA i IIIB stadijumu.

U svetlu sve češćih zahteva da se III stadijum podeli na 4 podkategorije potvrđeni su dobijenim rezultatima i ovog rada. (15) Njihovo prihvatanje značilo bi precizniju trijažu bolesnika, a samim tim i svrsishodnije lečenje u smislu da ako se već ne može značajnije produžiti medijana preživljavanja onda se bar može obezbediti konforniji život bolesnika. Obzirom da je karcinomom pluća najčešće pogođena starija populacija izbegavanjem agresivnijih modaliteta onkološkog lečenja izbeglo bi se dodatna supresija imunološkog sistema ovih bolesnika.

ZAKLJUČAK

Ova studija je potvrdila brojna zapažanja hirurgu – onkologa da procena resekcije bolesnika sa lokalno uznapredovalim nemi-krocelularnim karcinomom ne može da se zasniva samo na stadijumu određenom prema TNM klasifikaciji već da se u vidu moraju imati i druge činjenice vezane za samog bolesnika – psihomotorni status bolesnika (procenjen u ovom radu Karnofski skalom) i pridružene bolesti.

Pol, starost i PH vrsta bolesti nisu smernice vodilje u odabiru terapije jer ne ukazuju da li hiruško lečenje bolesnik može da podnese tj. da ne dođe do iscrpljivanja kompenzatornih snaga organizma narušenog bolešću i na taj način se ubrzava neminovni kraj.

LITERATURA

1. Grunenwald DH. Surgery for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 2003; 21:85-90.
2. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1-6.
3. Rosel R, Gomez-Codina J, Camps C. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: definitive analysis of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 47:7-14.
4. Deppiere A, Milleron B, Moro-Sibilot D. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247-53.
5. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP. Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18:2981-9.
6. Framework Convention on tobacco control a public health opportunity for the Americas. 35 th session of the subcommittee of the executive committee on planning and programming, 2001.
7. Solan M, Wasik-Werner M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer, *Seminars in Surgical Oncology* 2003; 21:64-73.
8. Maki E, Feld R. Prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer. A critique of the world literature. *Lung Cancer* 1991; 7:3-5.
9. Solan M, Wasik-Werner M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 2003; 21:64-73.
10. Stanley K. Prognostic Factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 532-652.
11. Takigawa N. Prognostic factors for patients with advanced non-small lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 15(1):67-77.
12. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Milisavljevic S. Stage III non-small-cell lung cancer treated with high-dose hyperfractionated radiation therapy and concurrent low-dose daily chemotherapy with or without weekend chemotherapy: retrospective analysis of 301 patients. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(4):350-60.
13. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Milisavljevic S. Interfraction interval in patients with stage III non-small-cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy: final results in 536 patients. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(6):616-25.
14. Wilson EM, Joy Williams F, Ethan Lyn B, Aird EG. Comparison of two dimensional and three dimensional radiotherapy treatment planning in locally advanced non-small cell lung cancer treated with continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less. *Radiother Oncol* 2005; 74(3):307-14.
15. Paci M, Frarri G. Controversis over UICC-TNM classification of non-small lung cancer. *Chest* 2002; 122:745.



PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD OBOLELIH SA POGORŠANJEM HOBP I HRONIČNOM RESPIRATORNOM INSUFICIJENCIJOM

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

Dragan Koruga

SAŽETAK

Cilj istraživanja je da utvrdi da li postoji razlika u kvalitetu života pri prijemu i otpustu iz bolnice kod bolesnika sa pogoršanjem HOBP i da li postoji povezanost merenja HRQL i stepena dispnoje, anksioznosti, depresivnosti i plućne funkcije. Pri prijemu i otpustu je urađena spirometrija, telesna pletizmografija i analiza gasova u arterijskoj krvi, a glavni instrumenti istraživanja su bili SGRQ, MRC skala dispnoje i HAD skala. Veličina uzorka je bila 35 pacijenata koji je obuhvatio osobe oba pola prosečne starosti 64,5 godine sa pogoršanjem HOBP. Svi praćeni skorovi SGRQ pri prijemu su bili visoki što pokazuje izuzetno loš kvalitet života, a pri otpustu su se statistički značajno smanjivali ($p < 0.001$), ali su i dalje bili visoki, što pokazuje i dalje loš kvalitet života po izlasku iz bolnice. SGRQ u odnosu na spirometriju, telesnu pletizmografiju i gasne analize ima slabu korelaciju. Svi skorovi SGRQ u odnosu na MRC skalu imaju značajnu korelaciju. SGRQ je slabo osetljiv na otkrivanje emotivnih poremećaja, ali u odnosu na HAD skalu ima značajan stepen korelacije. Zaključak je da je kvalitet života ispitanika pri prijemu u bolnicu bio veoma loš, a kada su izlazili iz bolnice opšti kvalitet života se značajno popravio ali je i dalje bio oštećen. SGRQ u odnosu na spirometriju, telesnu pletizmografiju i gasne analize je pokazao lošu korelaciju, što pokazuje da upitnik pokriva novo polje procene težine HOBP.

Ključne reči: kvalitet života, HOBP, pogoršanje, respiratorna insuficijencija, dispnoja, anksioznost, depresija

SUMMARY

The objective of the study was to establish possible differences in the quality of life on admission and discharge from hospital of the patients with COPD exacerbation, as well as if there existed any correlation between HRQL measurements and the intensity of dyspnea, anxiety, depression and lung function. Spirometry, body plethysmography and arterial blood gas analyses were performed on admission and discharge. The principal investigation instruments were SGRQ, MRC. Dyspnea and HAD scales. The examined sample included 35 patients of both sexes at the mean age of 64.5 yrs, with an exacerbation of their COPD. All the analysed SGRQ scores on admission were significantly elevated suggesting an exceptionally bad quality of life; although these parameters exhibited a statistically significant decrease ($p < 0.001$) at discharge, they were still elevated, suggesting a bad quality of life still persisted upon these patients' discharge from hospital. SGRQ exhibited a weak correlation to spirometry, body plethysmography and gas analyses. However, all SGRQ scores correlated significantly with the MRC scale. The SGRQ had a low sensitivity regarding the discovery of emotional disorders, but a high sensitivity concerning the HAD scale. It has been concluded the examined patients had an exceptionally bad quality of life on admission to hospital. Which significantly improved at discharge, but a low correlation was registered between the SGRQ and spirometry, body plethysmography and blood gas analyses, suggesting the questionnaire covered a new field of COPD severity evaluation.

Key words: quality of life, COPD, exacerbation, respiratory failure, dyspnea, anxiety, depression

Prim. mr sci. dr Dragan Koruga, pneumoftizilog, Vojnomedicinski centar Novi Sad – Petrovaradin

Odeljenje za unutrašnje bolesti, Vojnomedicinski centar - Novi Sad, Trg Vladike Ćirića 5, Petrovaradin

Kontakt adresa: Pariske Komune 22, 21000 Novi Sad, Tel. kuća 021/ 338-954, Mob. 064- 20-37-118, e-mail: dkoruga@neobee.net

UVOD

Globalna inicijativa za HOBP (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease-GOLD*) daje sledeću definiciju: HOBP je bolesno stanje, koje se karakteriše ograničenim protokom vazduha kroz disajne puteve koje nije u potpunosti reverzibilno (1, 2).

Brojna merenja QL su razvijana unazad 30 godina, a prva merenja su počela krajem 60-ih i početkom 70-ih prošlog veka. Nacionalni centar za istraživanja zdravstvene zaštite iz Amerike ustanovio je nekoliko velikih projekata koji su namenjeni za merenje opštih aspekata zdravstvenog stanja. Ovi projekti su rezultirali upitnicima, Profil uticaja bolesti (*Sickness Impact Profil-SIP*) - Skala kvaliteta blagostanja (*Quality of Wellbeing Scale-QWBS*) i-Index nivoa opšteg zdravlja (*General Health Raating Index-GHRI*) (3-5).

Termin kvalitet života je teško definisati, ipak se došlo do sledećih definicija koje glase:

1. QL je subjektivna ocena življenja u celini (*De Hanes*, 1988) (11).

3. QL je multidimenzionalni koncept koji razmatra uticaj fizičkih simptoma i sporednih efekata lečenja na funkcionisanje i psihosocijalno blagostanje (*Aronson*, 1991) (4).

3. QL je kvantifikacija uticaja bolesti na svakodnevni život i blagostanje pri formalnom i standardizovanom životu (*Jones PW*, 1991) (6).

Pored termina QL češće se danas koristi termin Kvalitet života povezan sa zdravljem (*Health related-quality of life-HRQL*). Termin HRQL koristi se da označi nesklad između želja i postignutog usled bolesti (12). HRQL se odnosi na fizičke, psihološke i socijalne oblasti zdravlja koje su posebne za svaku jedinku. Svaka od ovih oblasti može se meriti preko objektivne procene funkcionisanja ili zdravstvenog statusa (health status) i subjektivne percepcije zdravlja.

Prema *Olschewski*-om i sar. merenje HRQL se karakteriše sa tri glavne osobine (16) multidimenzionalnost, subjektivnost, nestatičnost.

Osnovni instrumenti za merenje HRQL su upitnici. Upitnici se mogu koristiti: pojedinačno, kombinovano ili upoređujući sa drugim merenjima. Kvantifikovanje HRQL navedenim upitnicima se može uporediti i sa drugim merenjima koja se koriste u praksi: šestominutni ili dvanaestominutni šetajući test, frekvencija vizinga, MRC skala, Skala hospitalne anksioznosti i depresije (*Hospital*

Anxiety and Depression Scale – HAD scale), FEV1, Borg skor i ostala merenja (5, 12, 17, 18).

Upitnici za obolele od HOBP se dele u dve grupe (6, 19, 20):

I Upitnici o opštem zdravstvenom stanju-opšti upitnici

1. Profil uticaja bolesti (*The Sickness Impact Profile - SIP*)
2. Skala kvaliteta blagostanja (*The Quality of Well-Being Scale - QWBS*)
3. Kratka forma-36 (*The Short Form - 36, SF-36*)
4. Nottingham profil zdravlja (*Nottingham Health Profile - NHP*)

II Upitnici o bolesti - specijalni upitnici

1. Respiratorni upitnik bolnice Svetog Đorđa (*The Saint Georges Respiratory Questionnaire-SGRQ*)
2. Upitnik za hronične respiratorne bolesti (*The Chronic Respiratory Questionnaire-CRQ*)

CILJ ISTRAŽIVANJA

Utvrđiti da li postoji razlika u kvalitetu života pri prijemu i otpustu kod hospitalizovanih bolesnika sa pogoršanjem HOBP i hroničnom respiratornom insuficijencijom

Utvrđiti da li postoji povezanost merenja HRQL i stepena dispnoje, anksioznosti, depresivnosti i plućne funkcije pri prijemu i otpustu kod hospitalizovanih bolesnika sa pogoršanjem HOBP i hroničnom respiratornom insuficijencijom.

MATERIJAL I METODOLOGIJA

Istraživanja su sprovedena u vidu prospektivne jednogodišnje studije u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Veličina uzorka je bila 35 pacijenata koji je obuhvatio osobe oba pola sa pogoršanjem HOBP i hroničnom respiratornom insuficijencijom. Pri prijemu bolesnici su detaljno klinički obrađeni (anamneza, fizikalni pregled, vitalni znaci, EKG, radiogram grudnog koša, standardna laboratorijska ispitivanja). Izvršena su pri prijemu i otpustu merenja parametara plućne funkcije: spirometrija (FVC, FEV1, FEV1/FVC x 100), telesna pletizmografija (Raw, ITGV, SRaw) i

analiza gasova u arterijskoj krvi (SaO₂, PaO₂, PaCO₂, pH). Glavni instrumenti istraživanja su bili: Respiratornim upitnikom bolnice Sveti Đorđe.

Skala dispnoje britanskog medicinskog istraživačkog saveta (MRC skala dispnoje)

Skala bolničke anksioznosti i depresivnosti po Zigmond-u i Snight-u (HAD skala)

Statistička obrada

Statistička obrada podataka je rađena pomoću softverskog paketa Statistica 7.0, za koji postoji univerzitetska licenca na Univerzitetu u Novom Sadu.

Tumačenje rezultata

Opšte karakteristike ispitanika

Analizom polne strukture ispitanika pokazalo se da je u ispitivanoj i kontrolnoj grupi bilo 22 muškaraca što iznosi 62.9%, a žena 13 ili 37.1%. Prosečna životna dob ispitanika je bila 64.5 godina. Najveći broj ispitanika, 37.1%, su činile osobe u životnoj dobi od 61 do 70 godina života. Kliničke manifestacije HOBP su bile kod najmlađeg pacijenta koji je imao 48 i kod najstarijeg sa 86 godina.

Deskriptivna statistika za parametre plućne funkcije i gasnih analiza

Na tabeli 1. su prikazane srednje vrednosti praćenih parametara plućne funkcije i gasnih analiza sa standardnom devijacijom.

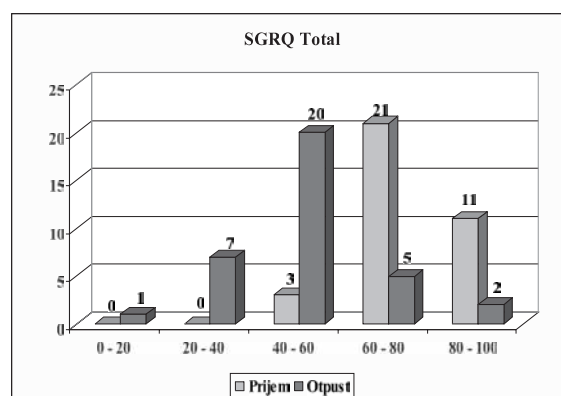
Tabela 1. Deskriptivna statistika za parametre plućne funkcije i gasnih analiza

Parametri	Prijem		Otpust	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
FVC %	55,055	15,162	71,000	17,986
FEV1%	33,936	6,213	45,859	15,573
FEV1/FVC	47,695	10,971	49,277	12,592
Raw	0,964	0,310	0,594	0,233
ITGV %	193,331	29,784	167,914	34,590
SRaw	6,009	2,244	3,621	1,866
SaO ₂	80,909	6,773	90,311	4,962
PaO ₂	6,286	0,866	8,603	1,039
PaCO ₂	6,492	1,530	6,067	1,002
pH	7,391	0,038	7,396	0,037

Rezultati ispitivanja SGRQ

Procena kvaliteta života kod hronične opstruktivne bolesti pluća je izvršena sa SGRQ. Za naša merenja smo uzeli skor aktivnosti, uticaja i totalni skor SGRQ. Upitnik je popunjavan na prijemu i otpustu, nakon čega su izračunavani skorovi, gde veći skor predstavlja lošiji kvalitet života. Frekvencija skoringa je predstavljena u pet intervala, od 0-20, od 20-40, od 40-60, od 60-80 i od 80-100.

Grafikon 1. Totalni skor SGRQ pri prijemu i otpustu po grupama

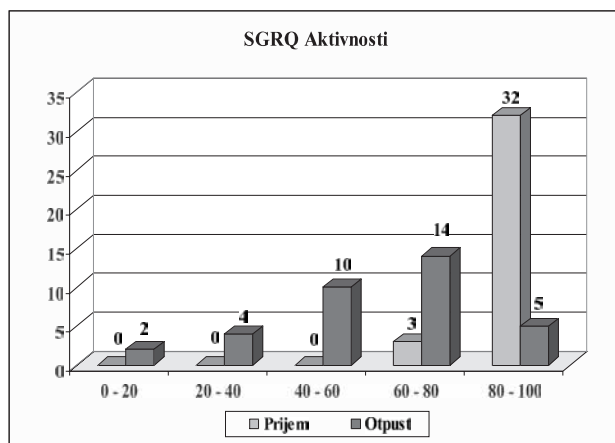


Pri prijemu totalni skor SGRQ je kod 21-nog pacijenta bio u intervalu od 60-80, u intervalu od 80-100 kod 11, i u intervalu od 40-60 kod 3 pacijenta. Na otpustu 20 pacijenata je bilo u intervalu od 40-60, sedam u intervalu od 20-40,

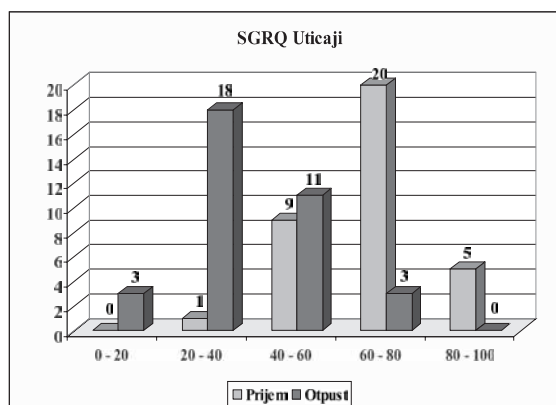
pet u intervalu od 60-80, dvoje u intervalu od 80-100, i jedan pacijent u opsegu od 0-20. Frekvencije totalnog skora SGRQ je prikazana na Grafikonu 1.

Pri prijemu analizirajući skor aktivnosti SGRQ najveći broj pacijenata (32) kretao se uglavnom u intervalu od 80-100, dok je samo tri pacijenta bilo u intervalu od 60-80. Na otpustu najviše pacijenata 14 je izražavalo skor u intervalu od 60-80, deset pacijenata je bilo u skoru od 40-60, 5 pacijenata u skoru od 80-100, četiri u skoru od 20-40 i samo dva pacijenta u skoru od 0-20. Grafički prikaz frekvencije aktivnosti SGRQ je prikazan na Grafikonu 2.

Grafikon 2. Frekvencije skora aktivnosti SGRQ pri prijemu i otpustu po grupama



Grafikon 3. Skora uticaja SGRQ pri prijemu i otpustu po grupama



Analizirajući skor uticaja SGRQ pri prijemu 20 pacijenata je bilo u intervalu od 60-80, devet pacijenata u intervalu od 40-60, pet u intervalu od 80-100, i jedan pacijent u intervalu od 20-40, na otpustu je 18 pacijenata bilo u intervalu od 20-40, jedanaest u intervalu od 40-60, i po tri pacijenta u intervalu od 0-20 i od 60-80 što je prikazano na Grafikonu 3.

Srednje vrednosti totalnog skora, skora aktivnosti i uticaja SGRQ svih pacijenata na prijemu su doživele statistički značajnu promenu na otpustu ($p < 0.001$), što je prikazano na Tabeli 2.

Tabela 2. Srednje vrednosti skorova SGRQ pri prijemu i otpustu

	Prijem		Otpust		p
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
Totalni skor SGRQ	75,16	9,78	49,97	17,55	<0.001
Aktivnosti SGRQ	96,02	8,40	61,52	21,68	<0.001
Uticaji SGRQ	65,71	13,29	36,77	14,47	<0.001

Vrednosti skorova SGRQ u odnosu na parametre plućne funkcije, MRC i HAD skale

Koeficijent linearne korelacije je korišćen za izračunavanje korelacije između skorova aktivnosti, uticaja, totalnog skora SGRQ i parametara plućne funkcije i gasnih analiza na otpustu (tabela 3).

Tabela 3. Korelacija između SGRQ i parametara plućne funkcije i gasnih analiza

	SGRQ aktivnosti	SGRQ uticaji	SGRQ total
FVC %	0,00	-0,09	-0,04
FEV1 %	-0,26	-0,40	-0,36
FEV1/FVC	-0,25	-0,45	-0,39
Raw	0,21	0,38	0,10
ITGV	0,24	0,47	0,31
SRaw	0,22	0,42	0,17
SaO2	0,03	0,15	0,00
PaO2	0,14	0,14	0,07
PaCO2	-0,42	-0,14	-0,29
MRC skala	0,40	0,49	0,57
Anksioznost	0,39	0,41	0,36
Depresivnost	0,61	0,59	0,58

Korelacija između SGRQ i parametara spirometrije na otpustu je slaba i negativna, što je prikazano. Slaba ali značajnija korelacija postoji između sva tri skora SGRQ i FEV1 (aktivnosti: -0.26, uticaji: -0.40, total: -0.36) i FEV1/FVC (aktivnosti: -0.25, uticaji: -0.45, total: -0.39), gde skor uticaja ima najveće vrednosti, a zatim totalni skor. Odnos između SGRQ i parametara pletizmografije na otpustu je slaba i pozitivna. Značajnija povezanost postoji između skora uticaja SGRQ i vrednosti ITGV-a (0.47), SRaw (0.42) i Raw (0.38), dok totalni skor ima nešto slabiju korelaciju (0.31). Skor aktivnosti i totalni skor u odnosu sa Raw i SRaw imaju slabiju korelaciju. Povezanost između SGRQ i gasnih analiza je slaba. Slaba ali značajnija pozitivna korelacija svih skorova SGRQ i pH vrednosti (aktivnosti: 0.37, uticaji: 0.38, total: 0.44), a takođe negativna korelacija između skora aktivnosti SGRQ i PaO2 (-0.42).

Spirmanov koeficijent korelacije ranga na otpustu je korišćen za izračunavanje korelacije između SGRQ i MRC skale na otpustu. Odnos između skorva SGRQ i MRC skale je značajna i pozitivna, a najveća na nivou totalnog skora (aktivnosti: 0.40, uticaji: 0.49, total: 0.57), što je prikazano na tabeli 2.

Spirmanov koeficijent korelacije ranga na otpustu je korišćen za izračunavanje odnosa između skorova SGRQ i HAD skale na otpustu. Korelacija između skorva SGRQ i HAD skale je značajna i pozitivna, posebno za skor depresivnosti, (aktivnosti: 0.61, uticaji: 0.59, total: 0.58), a slabija za skor anksioznosti (aktivnosti: 0.39, uticaji: 0.41, total: 0.36), što je prikazano na tabeli 2.

DISKUSIJA

Procena HRQL je postala centralna odlika studija HOBP. Koja je svrha merenja HRQL? Procena HRQL predstavlja kvantifikaciju u standardizovanim i objektivnim uslovima, uticaja bolesti na pacijentov dnevni život, zdravlje i blagostanje. Upitnici HRQL obično pokazuju fizički, emocionalni, psihološki efekat bolesti, ali većinom pitanja obrađuju uticaj na savakodnevni život. Postoji potreba da se sumiraju svi efekti uticaja na HOBP, jer nema jednostavnog ili složenog merenja koji prikazuju celishodno oštećenost funkcije pluća. (23-26).

Od ukupnog broja ispitanika koji su uzeti u statističku obradu veći procenat je bio muškaraca, što je i prikazano kod većine autora. Prosečna starost ukupnog broja ispitanika je bila 64 godine. Među ispitanicima najveći broj ispitanika je bio u dobi od 60-70 godina, a više od trećine je u bilo u dobi ispod 60 godina, dakle još u punoj radnoj i životnoj aktivnosti, što ima socioekonomskog značaj. HOBP kod tri četvrtine ispitanika počinje ispod 50 godine, a najčešće u dobi od 40-50 godine. Sličnu distribuciju po dobnim grupama je imao Ferrer i saradnici (27).

SGRQ u dosadašnjim istraživanjima je uglavnom korišten za procenu HRQL lake i umerene HOBP, uglavnom u ambulantnim uslovima, a retko u bolničkim, a u našem istraživanju je korišten kod pogoršanja HOBP u bolničkim uslovima. Tako Okubadejo i saradnici su kod hospitalizovanih bolesnika sa hroničnom respiratornom insuficijencijom i pogoršanjem HOBP vršili procenu zdravstvenog statusa sa SGRQ, i emotivnog statusa sa HAD skalom uz praćenje plućne funkcije i gasnih analiza (28).

Merenje sa SGRQ se može vršiti preko četiri skora, simptoma, aktivnosti, uticaja, i totalnog skora, a tokom ispitivanja korišteni su skorovi aktivnosti, uticaja i totalni skor. Svi praćeni skorovi SGRQ su pri prijemu bili visoki što prikazuje izuzetno loš kvalitet života, a pri otpustu su se statistički značajno smanjivali ($p < 0.001$) ali su i dalje bili visoki, što pokazuje i dalje loš kvalitet života po izlasku iz bolnice. Skor aktivnosti SGRQ je imao najviše vrednosti pri prijemu (80-100), što znači da su aktivnosti ispitanika smanjeni na najmanju moguću meru, skor uticaja je imao manje vrednosti od skora aktivnosti (60-80), što ukazuje na manje delovanje spoljnih životnih faktora na ispitanike. Na otpustu vrednosti skora aktivnosti i uticaja SGRQ se smanjuju, ali su skorvi i dalje u opsegu od 20-80, što ukazuje da je kvalitet života i dalje loš po izlasku iz bolnice. Hajiro i saradnici su u svojim radovima prikazali distribuciju skorova SGRQ prema klasnim

intervalima, totalni skor SGRQ je bio najviši od od 20-60 bodova (29).

SGRQ u odnosu na spirometrijska merenja ima slabu korelaciju. Kod većine autora povezanost spirometrije i merenja kvaliteta života ne dostiže visok nivo, ali se kreće od neznatne korelacije do značajnije SGRQ i parametri pletizmografije imaju slabu, a nešto značajniju povezanost ima skor uticaja sa praćenim parametrima. SGRQ sa vrednostima respiratornih gasova u arterijskoj krvi ima neznatnu korelaciju, dok nešto značajniju imaju svi skorovi upitnika sa pH vrednostima, a skor aktivnosti sa PaCO₂. Prema tome, slaba povezanost sa fiziološkim merenjima pluća pokazuju da SGRQ pokriva novo polje procene težine HOBP. Jones je 1992. godine objavio prvi naučni rad o SGRQ, u kom se predstavljene njegov odnos prema opštem upitniku SIP, HAD skali, MRC skali, šestominutnom šetajućem testu i spirometriji. Korelacija između spirometrije i SGRQ je bila neznatna (21).

Svi skorovi SGRQ u odnosu na MRC skalu imaju značajnu korelaciju, koja je pozitivna, znači da više vrednosti skorva upitnika, ustvari lošiji kvalitet života prate visoke vrednosti skora MRC skale ili visok stepen gušenja. Pošto su upoređivane promenjive neparametarskog tipa, i zasnovane na scoring sistemu tumači se ovako visok stepen povezanosti, i opravdava njihovu čestu primenu. Grupa italijanskih autora je takođe pokazala dobar odnos SGRQ i petobodne skale (30).

SGRQ je slabo osetljiv na otkrivanje emotivnih poremećaja, ali u odnosu na HAD skalu ima značajan stepen pozitivne korelacije, što znači da visoke vrednosti oba upitnika pokazuju loš kvalitet života, i u isto vreme značajne promene u emotivnom statusu ispitanika, tako da se ova dva upitnika zbog jake povezanosti najčešće koriste u istraživanjima. SGRQ ima značajniju povezanost u odnosu na deo HAD skale koji pokazuje stepen depresivnosti. Engstrom i saradnici su u svojim radovima takođe prikazali visko stepen povezanosti ova dva upitnika, gde takođe dominira depresivnost (31).

ZAKLJUČCI

Rukovodeći se rezultatima ispitivanja, a imajući u vidu postavljene ciljeve, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Bolesnici sa pogoršanjem HOBP i respiratornom insuficijencijom koji su hospitalizovani, imali su veoma loš ukupan kvalitet života procenjen SGRQ, kao i veoma smanjene svakodnevne aktivnosti. Kada su izlazili iz bolnice opšti kvalitet života se

značajno popravio, stepen svakodnevnih aktivnosti se značajno povećao, a stepen loših uticaja se značajno smanjio, ali je i dalje kvalitet života bio loš.

2. SGRQ u odnosu na spirometriju, telesnu pletizmografiju i gasne analize je pokazao lošu korelaciju, što pokazuje da upitnik pokriva novo polje procene težine HOBP, nezavisno u odnosu na fiziološka merenja pluća, i upotpunjuje sliku o težini bolesti. SGRQ ima dobru korelaciju sa MRC skalom i HAD skalom što pokazuje dobru povezanost neparametarskih promenljivih, jer obrađuju slične oblasti koje utiču na zdravstveni status obolelih od HOBP.
3. Procena težine hronične opstruktivne bolesti pluća pored klasičnih metoda, anamneze, kliničkog nalaza i fizioloških merenja, upotpunjuje celovitu sliku obolelih sa merenjem kvaliteta života u veza sa zdravljem. Procena kvaliteta života može da pokaže ukupne ili posebne efekte terapije hronične opstruktivne bolesti pluća.

LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Updatae 2005. Global strategies for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.org. Date last accessed: December 2005.
2. Koruga D, Petrović M, Krnić S. Quality of Life evaluation in patients with COPD. *Pneumon* 1996; 34 (1-4): 97-100 (Serbian).
3. Shuvay SS, Gireesh V, Thomas G, Thomas J. Selecting among health-related quality of life instruments. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1965-73.
4. Maguire P, Selby P. Assessing quality of life in cancer patients. *Br J Cancer* 1989; 60: 437-40.
5. Kaplan MR, Anderosn JP. General Health Policy Model: An integrated approach, quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Raven Publisher. Philadelphia 1996; 309-22.
6. Jones PW. Quality of life measurement for patient with diseases of the airways. *Thorax* 1991; 46: 676-82.
7. Feeny DH, Torrance GW, Labelle R. Integrating economics evaluation and quality of life assessments, quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Raven Publisher Philadelphia 1996; 85-95.
8. Jones PW. Quality of life health economics and asthma. *Eur Respir Rev* 1995; 5: 279-83.

9. Gallefoss F, Bakke PS. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis self-management in patients with COPD a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Resp Med* 2000; 96: 424-31.
10. Plaza V, Batlles JS, Ferrer M, Morejon E. Quality of life and economics features in elderly asthmatics. *Respiration* 2000; 67: 65-70.
11. Ganz P. Quality of life and patient with cancer. *Cancer* 1994; 74 (4): 1445-52.
12. Jones PW. Issues Concerning health related quality of life in COPD. *Chest* 1995; 107(5): 187- 92.
13. Mahler D. How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD. *Chest* 2000; 117: 54–57.
14. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health related quality of life. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118: 622–29.
15. Guyatt G, Cook D. Health status, Quality of life and individual. *JAMA* 1994; 272 (8): 630-1.
16. Olschewski M, Schulgen G, Schumacher M, Altman DG. Quality of life assessment in clinical cancer research. *Brit J Cancer* 1994; 70: 1-5.
17. Patrick DL, Deyo R. Generic and disease specific measures in assessing health status and quality of life. *Medical care* 1989; 27 Supp 13: 217- 32.
18. Jones PW, Quirck FH, Baveystock CM. Why quality of life measures should be used in the treatment of patients with respiratory illness. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49(1): 79-82.
19. Juniper E. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(2): 742-7.
20. Jones PW. Assessing quality of life in COPD. *Lung and Respir* 1994; 3/XI: 6-7
21. Jones PW, Quirck FH, Baveystock CM. St. George's respiratory questionnaire, *Respir Med* 1991; 85 Suppl B: 25-31.
22. Jones PW, Quirck FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A Self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:1321-27.
23. Jones PW, Baveystock CM, Littlejohns P. Relationships between general health measured with the Sickness impact profile and respiratory symptoms, physiological measures, and mood in patient with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1538-43.
24. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880-7.
25. Jones PW, Kaplan RM. Methodological issues in evaluating measures of health as outcomes for COPD. *Eur Respir J* 2003; 21 Suppl 41: 13–8.
26. Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J* 2003; 21 Suppl 41: 36–45.
27. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabrielz R, Vilagut R, et al. Interpretation of quality of life scores from the St. George's respiratory questionnaire. *Eur Respir J* 2002; 19: 405–13.
28. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxemia. *Thorax* 1996; 51: 44-7.
29. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyoma H, Izumi T. A novel, short, and simple questionnaire to measure health-related chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care* 1999; 159: 1874-8.
30. Carone M, Bertolotti G, Anchisi F, Zotti AM, Donner CF, Jones PW, Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1999; 13: 1293-300.
31. Engstrom C.P., Persson L.O., Larsson S., Sullivan M. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J* 2001; 18: 69–76.

SKRAĆENICE

ANOVA	Analiza varijanse
CRQ	Upitnik za hronične respiratorne bolesti/ <i>The Chronic respiratory questionnaire</i>
FEV1	forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
FEV1/FVC x 100	Tifno indeks
FVC	forsirani vitalni kapacitet
GHRI	Index nivoa opšteg zdravlja/ <i>General health rating index</i>
HAD	Skala hospitalne anksioznosti i depresivnosti/ <i>Hospital anxiety and depression scale</i>
HOBP	hronična opstruktivna bolest pluća
HRQL	kvalitet života povezan sa zdravljem
ITGV	intratorakalni gasni volumen
LSD	Test najmanje statističke značajnosti/ <i>List significant differences</i>
MRC	Skala dispnoje britanskog saveta za medicinska istraživanja/ <i>Medical research council scale</i>
NHP	Notingem profil zdravlja/ <i>Nottingham health profile</i>
OCD	Dijagram iskorišćenosti kiseonika/ <i>Oxygen cost diagram</i>
PaCO ₂	parcijalni pritisak ugljendioksida u arterijskoj krvi
PaO ₂	parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi
pH	arterijska pH vrednost
QL	kvalitet života
QWBS	Skala kvaliteta blagostanja/ <i>Quality of Wellbeing Scale</i>
Raw	ukupni otpor u disajnim putevima
SaO ₂	zasićenost hemoglobina kiseonikom
SD	srednja vrednost
SF-36	Kratku formu-36/ <i>Short Form-36</i>
SGRQ	Respiratorni upitnik bolnice Svetog Đorđa/ <i>The Saint George's Respiratory Questionnaire</i>
SIP	Profil uticaja bolesti (<i>Sickness Impact Profil</i>)
SRaw	specifični otpor u disajnim putevima
ū	standardna devijacija
WHO	Svetska zdravstvena organizacija/ <i>World Health Organisation</i>



FARMAKOTERAPIJA ASTME TOKOM TRUDNOĆE I LAKTACIJE

PHARMACOTHERAPY OF ASTHMA DURING PREGNANCY AND LACTATION

Biljana Zvezdin, Marija Kojičić, Sanja Hromiš, Senka Milutinov

SAŽETAK

Astma je jedna od najčešćih hroničnih bolesti kod žena u reproduktivnoj dobi. Procenjuje se da od 3,7% do 9,4% trudnih žena ima ovu bolest. Neadekvatan medikamentozni tretman i loša kontrola astme dovode do povećanog rizika za perinatalni mortalitet, patološki tok trudnoće, preveremni i patološki porođaj i brojne, moguće, štetne efekte na plod.

U ovom radu su prikazani savremeni stavovi o farmakoterapiji astme tokom trudnoće i u periodu laktacije.

Ključne reči: astma, medikamentozni tretman, trudnoća, laktacija

SUMMARY

Asthma is one of the most common diseases of women in the reproductive age. It has been assessed that 3.7-9.4 % of the pregnant women suffer from asthma. Inadequate medicamentous treatment and poor control of asthma increase the risk of perinatal mortality, a pathological course of pregnancy, preterm and pathological parturition and numerous deleterious effects for the fetus. The paper reviews the latest approaches in pharmacotreatment of asthma during pregnancy and lactation.

Key words: asthma, medicamentous treatment, pregnancy, lactation

UVOD

Astma je jedna od najčešćih hroničnih bolesti žena u reproduktivnoj dobi. Mnogobrojne studije pokazale su da od 3,7% do 9,4% trudnih žena boluje od astme. Decenijama se prati porast prevalence astme, posebno u visokoindustrijalizovanim zemljama, ali i astme tokom trudnoće. Između 11% i 18 % trudnica ima akutni težak napad astme, od kojih 62% zahteva i hospitalizaciju (1, 43).

Tokom trudnoće simptomi astme se kod jedne trećine žena pogoršavaju, jedne trećine poboljšavaju, a u jednoj trećini ostanu nepromenjeni. Najčešće se pogoršanja dešavaju tokom drugog trimestra, između 24. i 36. nedelje trudnoće. Egzaracerbacije se ne razlikuju po dužini i trajanju napada u odnosu na negravidne žene. Pacijentkinje sa težim

stepenom težine astme sklonije su pogoršanjima astme tokom trudnoće, a klinički tok astme sličan je i u narednim trudnoćama (2,3,4).

Mehanizmi koji doprinose promenama u trudnoći su metabolički i imunološki. Predpostavlja se da su promene u cirkulišućim hormonima majke i smanjena senzitivnost beta2-receptora od primarnog značaja, dok novija istraživanja ukazuju i na mogući značaj pola deteta (veća incidenca komplikacija je uočena kod trudnica sa ženskim plodom) (5). Povećane koncentracije slobodnog kortizola dovode do poboljšanja simptoma astme u trudnoći usled njegovog antiinflamatornog dejstva (6). Povećana produkcija progesterona izaziva stimulaciju respiratornog centra te porast minutne ventilacije i relativnu hiperventilaciju, ali i relaksantno delovanje na glatku muskulaturu disajnih puteva. Sa druge

strane, promene u osetljivosti beta2-receptora i inflamacija disajnih puteva, zbog dejstva cirkulišućeg progesterona, imaju negativno dejstvo. Istraživanja su dokazala smanjenje celularnog imuniteta tokom trudnoće, promenom zastupljenosti i aktivacije leukocitnih subpopulacija i izmenjenim imunim odgovorom (7).

Astma predstavlja jednu od najčešćih bolesti koja potencijalno komplikuje trudnoću. Loše kontrolisana astma se smatra ozbiljnom komplikacijom i za majku i za fetus, te se takve pacijentkinje tretiraju kao visokorizične.

Neadekvatna kontrola astme može se negativno odraziti i na majku i plod, što je sumarno prikazano na tabeli 1.

Tabela 1. Mogući štetni efekti loše kontrolisane i lečene astme na majku i plod.

Efekti na majku	Efekti na fetus
Preeklampsija	Povećan perinatalni mortalitet
Placenta previa	Intrauterina retardacija rasta
Gestacijska hipertenzija	Mala težina novorođenčeta
Hiperemesis gravidarum	Prevremeni porođaj
Vaginalna hemoragija	Neonatalna hipoksija
Toksemija	
Indukovani i produženi porođaj	
Carski rez	
Produžen broj bolničkih dana	

Parcijalni pritisak kiseonika u fetalnoj krvi je veoma nizak, iznosi od 3,86 do 4,92 kPa (29-37mmHg). Fetus toleriše nizak parcijalni pritisak kiseonika zahvaljujući adaptacionim mehanizmima - visoka koncentracija fetalnog hemoglobina, pomeranje krive saturacije hemoglobina u korist ekstrakcije kiseonika u fetalna tkiva, visok minutni volumen srca, bogata perfuzija fetalnih organa, sistem vaskularnih šantova koji preusmeravaju krv u vitalne organe. Tokom akutnog pogoršanja astme pad parcijalnog pritiska kiseonika u krvi majke uzrokuje njegov kritičan pad i u fetalnoj cirkulaciji i smanjenje oksigenacije fetalnih tkiva. Kompenzatorni mehanizmi majke teže da zadrže prokrvljenost i oksigenaciju vitalnih organa na račun uterine vazokonstrikcije i smanjenja fetalne oksigenacije. Na taj način fetalni distres je moguć i u odsustvu hipoksije i hipotenzije majke. Zato je adekvatna kontrola astme i sprečavanje hipoksije osnovni zadatak terapije astme u trudnoći. Dugotrajna hipoksija uzrokuje usporen i nedovoljan rast fetusa i povećan rizik za perinatalni mortalitet i morbiditet (3,8,9).

Ciljevi terapije astme u trudnoći jesu smanjenje dnevnih i noćnih simptoma, normalna dnevna aktivnost, čak i vežbanje, očuvanje plućne funkcije, prevencija egzacerbacija, pravilna farmakoterapija i izbegavanje neželjenih efekata lekova i, konačno, rođenje zdrave bebe (10, 43).

Farmakoterapija astme tokom trudnoće

Odabir lekova u trudnoći podrazumeva adekvatnu procenu koristi i rizika. Korist podrazumeva poboljšanje zdravstvenog stanja trudnice i bolju kontrolu bolesti, jer je zdrav organizam majke najbolja sredina za razvoj ploda. Osnovno je pitanje, prilikom odabira farmakoterapije, da li lek može imati negativan uticaj na razvoj ploda i da li taj negativan uticaj prevazilazi mogući pozitivan efekat na zdravlje majke? Procena rizika izlaganja leku na ishod trudnoće zasniva se na humanim i eksperimentalnim studijama na životinjama. Iako istraživanja na ljudima pružaju najvalidnije informacije, broj randomiziranih kontrolisanih studija u trudnoći je ograničen iz etičkih razloga, te su podaci o njihovim mogućim neželjenim dejstvima često ograničeni.

Administracija za hranu i lekove (The Food and Drug Administration (FDA)) formulisala je vodič za upotrebu lekova u trudnoći, klasifikujući lekove u grupe A,B,C,D i X (tabela 2)(9-12).

Kategorija prema FDA	Rizik za plod
A	Lekovi bezbedni u trudnoći, čak i u I trimestru, jer postoje dokazi iz kontrolisanih studija na trudnicama
B	Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetno dejstvo na plod, ali nema kontrolisanih ispitivanja na trudnicama
C*	Ispitivanja na životinjama su pokazala štetno dejstvo na fetus, ali ne postoje kontrolisane studije na trudnicama
D**	Lek teratogen za životinje, a ima i podataka o rizicima za humani fetus
X***	Lek teratogen za životinje, a ima podataka o teratogenosti i kod ljudi

Tabela 2. Klasifikacija lekova za primenu tokom trudnoće

*Korist od upotrebe leka kod trudnica može da bude prihvatljiva, bez obzira na potencijalni rizik (lekovi u ovoj kategoriji daju se samo ako potencijalna korist premašuje rizik za plod).

** Potencijalna korist od leka može da bude prihvatljiva bez obzira na potencijalni rizik za plod samo u slučaju po život opasnog stanja ili u slučaju nepostojanja bezbednijeg i efikasnijeg leka.

*** Rizik za plod jasno prevazilazi potencijalnu korist od primene leka (lekovi iz ove grupe su apsolutno kontraindikovani u trudnoći)

Beta agonisti

Na osnovu raspoloživih literarnih podataka primena inhalatornih kratkodelujućih beta2-agonista u trudnoći se smatra sigurnom, što potvrđuje više studija i dugotrajna klinička primena ovih lekova u terapiji astme (7-10,13). Terbutalin je klasifikovan u grupu B, dok ostali pripadaju grupi C po FDA-u preporukama. Ne preporučuje se upotreba adrenalina u terapiji akutnog pogoršanja astme, s obzirom da je njegovo neselektivno dejstvo na alfa receptore u

animalnim modelima ukazalo na moguću vazokonstrikciju uterusa i smanjenje uteroplacentarnog protoka krvi .Upotreba peroralnih beta agonista u terminu porođaja je kontraindikovana zbog njihovog tokolitičkog

delovanja (8). Godine 1993. započeta je primena dugodelujućeg beta2-agoniste salmeterola, a od nedavno i formeterola, ali još ne postoji dovoljno podataka o bezbednosti primene u trudnoći, iako je njihov farmakološki profil sličan kartkodelujućim beta2-dva agonistima (9). U prospektivnoj studiji kod 64 trudnice koje su koristile salmeterol tokom trudnoće, Bracken i saradnici nisu ustanovili povećan rizik za prevremeno rođenje i intrauterini zastoj rasta ploda (14). Slični su i rezultati Wiltona i saradnika (15).

Kortikosteroidi

Inhalatorni kortikosteroidi

Inhalatorni kortikosteroidi predstavljaju najznačajnije lekove za postizanje dobre kontrole astme i smanjenje broja egzacerbacija (8-10). Dosadašnje studije nisu pokazale neželjeno dejstvo inhalatornih kortikosteroida na ishod trudnoće. Beklometazon je najduže korišćen lek ove grupe i preporučen od strane Nacionalnog Instituta za zdravlje (National Institute of health (NIH)), još 1993. godine za terapiju astme kod trudnica (16). Studija Kallena i saradnika na 2014 žena koje su koristile budesonid u prvom trimestru nije pokazala povećan rizik od kongenitalnih malformacija (17). Norjavaara i de Verdier nisu našli povećan perinatalni mortalitet, niti promene u telesnoj težini kod novorođenčadi čije su majke koristile budesonid tokom trudnoće (18). Budesonid je jedini lek iz grupe inhalatornih kortikosteroida koji pripada B grupi po FDA preporukama. Ne postoje adekvatne, dobro kontrolisane studije o primeni flutikazona u trudnica stoga je njegova upotreba opravdana samo u slučaju kada korist za trudnicu opravdava eventualan rizik za plod (9).

Sistemske kortikosteroidi

Sistemske kortikosteroidi mogu povećati rizik za rascep nepca, placentarnu insuficijenciju, spontani abortus i intrauterinu retardaciju rasta (studije sprovedene na životinjama) (8,9,10). Perlow i saradnici su pokazali da je u kortiko-zavisnih trudnica češća pojava šećerne bolesti, preeklampsije, prevremenog porođaja i smanjene telesne težine novorođenčeta (13, 19). Dve velike meta analize nisu pokazale povećan rizik za razvoj fetalnih malformacija pri korišćenju sistemskih kortikosteroida tokom trudnoće (20). Dve su studije ukazale da korišćenje sistemskih kortikosteroida u prvom trimestru može povećati rizik za rascep usne i nepca (21,22). S obzirom na daleko veći rizik materalnog i fetalnog mortaliteta kod loše regulisane astme, primena sistemskih kortikosteroida se preporučuje u pogoršanju stepena težine bolesti i akutnom napadu astme (9, 43).

Antiholinergici

Antiholinergici se koriste kao dodatna terapija akutnog napada astme, jer je holinergička inervacija značajan faktor tonusa glatke muskulature disajnih puteva. Ipratropijum bromid predstavlja kvaternarni derivat atropina, ne prolazi dobro kroz biološke membrane, te su i neželjene pojave kod ovog leka manje izražene. Upotreba ipratropijum bromida u trudnoći se smatra bezbednom (8,10).

Teofilini

Šest eksperimentalnih studija na životinjama pokazale su da korišćenje teofilinskih preparata može dovesti do neželjenih efekata na plod, ali samo pri visokim koncentracijama koje se retko postižu u kliničkoj praksi (23-28). Raspoloživi podaci o korišćenju aminofilina kod gravidnih žena ukazali su na mogući povećan rizik prevremenog porođaja (29). Kontrolisana studija, sprovedena 1995.godine, na 212 gravidnih žena pokazala je da je upotreba sporooslobađajućih teofilinskih preparata povezana sa povećanim rizikom preeklampsije (Sternius-Arniala) (30). Trudnoća je udružena sa hipoalbuminemijom i smanjenim vezivanjem teofilina, te su preporučene optimalne serumske koncentracije u plazmi niže (od 8 do 12 mcg/ml)

(8). Nuzpojave u vidu gorušice, mučnine i povraćanja teško se razlikuju od simptoma same trudnoće. Dugotrajno kliničko iskustvo u primeni ovog leka kod trudnica ukazuje da je ona ipak bezbedna, ali uz obavezno monitorisanje serumske koncentracije teofilina (7-10). Peroralni sporooslobađajući teofilinski preparati predstavljaju alternativnu terapiju umerene i teške perzistentne astme u trudnoći, kada upotreba inhalatornih kortikosteroida ne obezbeđuje adekvatnu kontrolu bolesti, kao i u terapiji noćnih simptoma astme (9). Primena teofilina, naročito parenteralno, nije prva linija terapije u akutnom pogoršanju astme u trudnoći (31).

Antileukotrijeni

Antileukotrijeni čine dve grupe lekova: antagonisti leukotrijenskih receptora (zafirlukast, montelukast) i inhibitori 5-lipooksigenaznog puta (zileuton). Studije na životinjama nisu pokazale teratogeni efekat lekova prve grupe i oni su klasifikovani u grupu B po FDA preporukama. Malo je podataka u literaturi o upotrebi antileukotrijena u trudnih žena. Preporučuje se njihova upotreba kod onih trudnica kod kojih je pre trudnoće postignuta dobra kontrola astme uz njihovu primenu i gde bi eventualno pogoršanje osnovne bolesti ugrozilo tok trudnoće. U ostalim slučajevima preporučuje se samo kao alternativni lekovi (7-10).

Hromoglikati

Natrijum hromoglikat se smatra bezbednim lekom u trudnoći. Ne smatra se prvom linijom terapije i koristi se kao alternativni tretman blage perzistentne astme. Ne postoji dovoljno podataka o bezbednosti nedokromila, iako na životinjama nije uočen teratogeni efekat (8,10). Oba leka su kategorizirani u klasu B.

Terapija alergijskog rinitisa tokom trudnoće je sastavni deo terapije astme. Među topičnim kortikosteroidima najviši nivo preporuke ima budesonid, ali se preporučuje njihova primena tek ukoliko antihistaminici II generacije ne dovode do poboljšanja tegoba. Primena nazalnih i sistemskih dekongestanata se ne preporučuje zbog povišenog rizika za nastanak malformacija. Iz grupe antihistaminika, najviši nivo i preporuku imaju cetirizin

i loratadin. Iako po svom sastavu desloratadin predstavlja aktivni metabolit loratadina, ne postoji dovoljno podataka u njegovoj bezbednoj primeni tokom trudnoće (9).

Na tabeli 3 je dat prikaz lekova koji se koriste u terapiji astme, kao i kategorizacija u odnosu na stepen sigurnosti za fetus, prema preporukama Administracije za hranu i lekove. Na tabeli 4 je prikazan terapijski pristup u odnosu na stepen težine astme (9,43).

Lekovi	Kategorija
Beta agonisti	
Salbutamol	C
Epinefrin	C
Terbutalin	B
Formoterol	C
Salmeterol	C
Kortikosteroidi	
Inhalatorni	
Beklometazon	C
Flutikazon	C
Budesonid	B
Oralni	
Prendizon	B
Prendizolon	C
Metilksantini	
Teofilin	C
Aminofilin	C
Antiholinergici	
Ipratropijum	B
Antileukotrijeni	
Zafirlukast	B
Montelukast	B
Zileuton	C
Hromoglikati	
Natrijum hromoglikat	B
Nedokromil	B
Antihistaminici	
Cetirizin	B
Loratidin	B
Hlorfeniramin	B
Astemizol	C
Dekongestanti	
Pseudoefedrin	C

Tabela 3. Kategorizacija lekova koji se koriste u terapiji astme kod trudnica (prema Administraciji za hranu i lekove).

Odrediti stepen težine astme	Lekovi neophodni za postizanje kontrole astme
<u>Simptomi/dan</u> <u>FEV1 ili PEF</u> <u>Simptomi noć</u> <u>Varijabilnost</u> <u>PEF</u>	
TEŠKA PERZISTENTNA <u>Stalni</u> <u>≤ 60%</u> Česti <u>>30%</u>	<u>Preporučeni tretman</u> -Visoke doze inhalatornih kortikosteroida I -Dugodelujući beta dva agonisti I , ukoliko je potrebno -Peroralni kortikosteroidi 2mg/kg /dan do 60mg. Pokušati sa smanjenjem sistemskih doza kortikosteroida ukoliko je kontrola bolesti uspostavljena visokim dozama inhalatornih kortikosteroida <u>Alternativni tretman</u> -Visoke doze inhalatornih kortikosteroida I -Sporooslobađajući teofilin (monitorisati serumske koncentracije)
UMERENA PERZISTENTNA <u>Dnevni</u> <u>>60<80%</u> >1/sedmično <u>>30%</u>	<u>Preporučeni tretman</u> -Niske doze inhalatornih kortikosteroida i beta 2 agonisti ILI -Srednje doze kortikosteroida Ukoliko je potrebno (kod pacijenata sa čestim egzacerbacijama) dodati dugo delujući beta 2 agonist <u>Alternativni tretman</u> -Niske doze kortikosteroida uz teofilin ili antagonistu leukotrijenskih receptora -Srednje doze kortikosteroida uz teofilin ili antagonistu leukotrijenskih receptora
BLAGA PERZISTENTNA > 2 puta nedeljno <u>≤ 1 dnevno</u> <u>≥80%</u> > 2 noći mesečno <u>20-30%</u>	<u>Preporučeni tretman</u> -Niske doze inhalatornih kortikosteroida <u>Alternativni tretman</u> antagonisti leukotrijenskih receptora, kromolin, sporooslobađajući teofilin
INTERMITENTNA <u>≤ 2 puta nedeljno</u> <u>≥80%</u> <u>≤2 noći mesečno</u> <u><20%</u>	Nije potrebna dnevna terapija -Mogu se javiti periodi egzacerbacije koji zahtevaju kratkotrajnu primenu sistemskih kortikosteroida.

BRZO OTKLANJANJE TEGOBA: 2 do 4 udaha kratkododelujućeg inhalatornog beta2-agoniste (ili putem nebulizacije), ukoliko je potrebno ponavljati svakih 20 minuta ukupno 3 puta.

Tabela 4. Stepeničast pristup terapije astme u trudnoći i laktaciji.

Primena lekova tokom laktacije

Dojenje predstavlja najbolji način ishrane odojčeta, jer smanjuje rizik od infektivnih i imunoloških bolesti i poboljšava kognitivnu funkciju deteta.

Faktori koji utiču na sekreciju leka u majčino mleko su vezivanje za proteine plazme, lipofilnost i električni naboj leka. Upotreba lekova u dojenju se smatra bezbednom ukoliko koncentracije u mleku ne prelaze 10% od primenjene doze (32). Uzimanje leka se preporučuje neposredno nakon dojenja, kod lekova koji se koriste više puta dnevno, a uveče, nakon noćnog dojenja, kod lekova koji se koriste jednom dnevno. Upotreba prednizona, teofilina, inhalatornih kortikosteroida, beta2-agonista i kromolina nije kontraindikovana (33,34). Preporuke za terapiju astme tokom laktaciji iste su kao i tokom trudnoće (tabela 4) (9, 43).

Upotreba terbutalina i salbutamola se smatra bezbednom tokom laktacije (9,10,35). Iako eksperimentalni životinjski modeli o izlučivanju salmeterola u majčino mleko ukazuju na niske koncentracije, s obzirom na inhalatornu primenu i visok procenat vezivanja za proteine, i pored navedenih podataka ne postoje adekvatni dokazi na ljudima te se njegova primena, za sada, ne preporučuje. Ukoliko se mora koristiti, savetuje se uzimanje leka nakon dojenja i praćenje odojčeta u smislu otkrivanja neželjenih efekata (crvenilo lica, nemir, odbijanje mleka) (35,36).

Inhalatorni kortikosteroidi dostižu niske koncentracije u plazmi i smatraju se sigurnim u dojenju. Flutikazon dostiže najmanje serumske koncentracije od svih inhalatornih kortikosteroida (8, 9, 37). Sistemske steroidi, prednizon i prednizolon, su bezbedni pri kratkotrajnom davanju. Ukoliko je potrebna dnevna doza preko 20mg prednizolon je lek izbora, jer ima jedan pik aktivnosti za razliku od prednizona koji pokazuje duže dejstvo (38). Prednizolon se ekskretuje u mleko, ali dostiže samo 5-25% koncentracije u serumu (39,40,41). Ekspozicija leku može biti minimizirana izbegavanjem dojenja 4 sata po primeni leka (33,42).

Manje od 1% doze teofilina se ekskretuje u majčino mleko. Međutim, preporuke američkog udruženja pedijatar savetuju

obazrivost pri primeni teofilina s obzirom da visoke doze mogu prouzrokovati koncentraciju više od 10% i dovesti do neželjenih efekata. Ukoliko se primenjuje tokom dojenja neophodno je pažljivo monitorisanje serumskih vrednosti (32,37).

Antileukotrieni se ekskretuju u majčino mleko, ne postoje podaci o njihovoj bezbednosti tokom dojenja (37).

Iako je, teorijski, ekskrecija ipratropijuma u majčino mleko zanemarljiva, ne postoje podaci o bezbednosti njegove primene u odojčadi (9,43).

ZAKLJUČAK

Ciljevi dobre kontrole astme kod trudnica su smanjenje dnevnih i noćnih respiratornih tegoba i normalna dnevna aktivnost, održavanje normalne plućne funkcije, primena lekova koji ne izazivaju neželjene efekte na fetus, normalan tok i ishod trudnoće i, konačno, rođenje zdrave bebe. Edukacija trudnica i poštovanje savremenih terapijskih doktrina smanjuju rizik za nastanak pogoršanja bolesti i patološki tok i ishod trudnoće.

LITERATURA

1. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003;13(5):317-24.
2. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:509-17.
3. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1170-4.
4. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:150-4.
5. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: Mechanisms and Treatment Implications. *Eur Resp J* 2005;25:731-50.
6. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001;56:325-8.
7. Boschetto P, Miotto D, Mapp CE. Women and asthma. *Eur Respir Mon* 2003;25, 90-102.

8. Gaga M, Siafakas NM. Special considerations in asthma. In: Chung F, Fabbri LM. Asthma, ERS Monograph 23, January 2003 Vol 8.
9. National Asthma Education and prevention program: Working Group Report on Managing asthma during pregnancy: Recommendations for Pharmacological treatment Update 2004.
10. G. Liccardi G, Cazzola M, Canonica GW, D'Amato M, D'Amato G, Passalacqua G General strategy for the management of bronchial asthma in pregnancy. *Respiratory Medicine* 2003; 97: 778–89.
11. Drug Facts & Comparisons, 55th edition. St. Louis: Facts & Comparisons 2001.
12. Kažić T. Trudnoća i laktacija. U: Farmakologija – Klinička farmakologija. 3. Izdanje, Beograd: Integra 2003; 26.
13. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(3): 301–6.
14. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4): 739–52.
15. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaeco* 1998; 105(8): 882–9.
16. Asthma and Pregnancy Report. NAEPP Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy: Management of Asthma During Pregnancy. NIH Publication No. 93-3279. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, 1993. Available from URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/as tpreg.txt>.
17. Källén B, Rydhstroem H, Åberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3): 392–5.
18. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 736–42.
19. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(4 Pt 1): 963–7.
20. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and metaanalysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62(6): 385–92.
21. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86(3): 242–4.
22. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998; 58(1): 2–5.
23. Harris MW, Chapin RE, Lockhart AC, Jokinen MP. Assessment of a short-term reproductive and developmental toxicity screen. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 19(2): 186–96.
24. Hart AD, Grimble RF. Effect of methy-lxanthineson lactational performance of rats. *Ann Nutr Metab* 1990a; 34(5): 297–302. 1487–8.
25. Lamb J, Gulati D, Chambers R, Shaver S, Sabharwal P. Reproductive toxicology. July 8, 2004.
26. León D, Albasanz JL, Ruiz MA, Fernandez M, Martin M. Adenosine A1 receptor down-regulation in mothers and fetal brain after caffeine and theophylline treatments to pregnant rats. *J Neurochem* 2002; 82(3): 625–34.
27. Lindström P, Morrissey RE, George JD, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA, Schwetz BA. The developmental toxicity of orally administered theophylline in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1990; 14(1): 167–78.
28. Shibata M, Wachi M, Kawaguchi M, Kojima J, Onodera K. Teratogenic and fetal toxicity following intravenous theophylline administration in pregnant rabbits is related to maternal drug plasma levels. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22(2): 101–7.
29. Dombrowski MP, Shatz M, Wise R et al. Asthma During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 585-93.
30. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. *Chest* 1995; 107(3): 642–7.
31. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1): 150–4.
32. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035-9.
33. Hale TW. Medications and mothers' milk: 1999-2000. 8th ed. Amarillo, Tex.: Pharmasoft Medical, 1999.
34. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1999.
35. Ehrenpreis S. Clinician's handbook of prescription drugs. Blacklick, OH, USA: McGraw-Hill Companies, The, 2001.
36. Manchee GR, Barrow A, Kulkarni S, Palmer E, Oxford J, Colthup PV, Maconochie JG and Tarbit MH. Disposition of salmeterol xinafoate in laboratory animals and humans. *Drugs metabolism and deposition* 1993; 21: 1022-8.

37. Turner ES, Greenberger PA, Patterson R. Management of the pregnant asthmatic patient. *Ann Intern Med* 1980;93:905-18.
38. Anderson PO. Drug use during breast-feeding. *Clin Pharm* 1991;10:594-62439. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Paediatr* 1985;106:1008-11.
39. McKenzie SA, Selley JA, Agnew JE. Secretion of prednisolone into breast milk. *Arch Dis Child* 1975;50:894-6.
40. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, et al. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:324-841.
41. Hale TW. Clinical therapy in breastfeeding patients. Amarillo, Tex.: Pharmasoft Medical, 1999.
42. Breastfeeding and maternal medication Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs, WHO 2003.
43. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 34-46.



QUANTIFERONSKI TEST - ALTERNATIVA TUBERKULINSKOM KOŽNOM TESTU ? QUANTIFERON TEST – AN ALTERNATIVE TO TUBERCULIN SKIN TEST

Svetlana Kašiković Lečić, Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc
Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Tuberkulinski kožni test je do nedavno bio jedina skrining metoda za identifikaciju osoba sa tuberkuloznom infekcijom. U poslednjih nekoliko godina razvijen je novi test za dijagnostiku tuberkulozne infekcije zasnovan na merenju količine oslobođenog interferona-gama iz T limfocita u odgovoru na proteine specifične za *M. tuberculosis*, korišćenjem ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*) metode. To je tzv. QuantiFERONSKI test. Dobra je alternativa PPD testu. Ovaj test predstavlja jednu od metoda u dijagnostičkom postupku tuberkulozne infekcije. Njegovo korišćenje može da pomogne lekaru u dijagnostičko-terapijskom postupku tuberkulozne infekcije, tj. u donošenju odluke o primeni hemioprolifakse/hemioterapije.

Ključne reči: tuberkuloza, infekcija, tuberkulinski test, interferon gama test

SUMMARY

The tuberculin skin test has until recently been a sole screening method to identify the subjects with a tuberculous infection. In recent few years, a new test has been designed to detect a tuberculous infection based on measuring the quantities of interferon-gamma released from t-lymphocytes in response to *M. tuberculosis*-specific proteins, using the ELISA (*Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay*) method. It is the so called Quantiferon test. It is a good alternative to the PPD test. It is one of the methods to diagnose the tuberculous infection. Its application may be helpful to physicians for both the diagnostic and therapeutic purposes in tuberculosis, that is in deciding about the administration of chemoprophylaxis/chemotreatment of the disease.

Key words: tuberculosis, infection, tuberculin test, interferon-gamma test

Asist. mr sci. med. dr. Svetlana Kašiković Lečić, Klinika za tuberkulozu i granulomatozne bolesti pluća, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, e-mail: sklecic@sbb.co.rs

UVOD

Prema proceni Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) jedna trećina svetske populacije inficirana je sa *M. tuberculosis* (oko dve milijarde ljudi ima latentnu tuberkuloznu infekciju). Ovaj ogroman rezervoar inficiranih osoba predstavlja glavnu prepreku za globalnu kontrolu tuberkuloze. Zbog toga je Svetska Zdravstvena Organizacija kao osnovu moderne strategije u suzbijanju tuberkuloze pored ranog otkrivanja, izolacije i lečenje obolelog kao izvora zaraze definisala i identifikaciju i lečenje osoba sa latentnom tuberkuloznom infekcijom (milenijumski cilj) (1).

Latentna ("uspavana") tuberkulozna infekcija (LTB) je subklinička infekcija u organizmu koji sadrži

žive, "uspavane" bacile tuberkuloze, koji se ne razmnožavaju. Kod latentno inficirane osobe ne postoje simptomi, klinički i radiološki znaci bolesti. Bakteriološkim pregledom ispitivanih materijala uzetih od latentno inficirane osobe ne može da se utvrdi prisustvo mikobakterija. Latentno inficirana osoba može tokom života da razvije aktivnu postprimarnu tuberkulozu ako njen imunski sistem oslabi, tj. ako ne može da spreči razmnožavanje mikobakterija u organizmu (2,3). Kod osobe sa aktivnom tuberkuloznom infekcijom (ATB) postoje simptomi i znaci bolesti jednog ili više organa i/ili promene na radiogramu grudnog koša. Ako je dijagnostikovana, LTB može da se leči i time spreči progresija u ATB. Hemioprofilaksa podrazumeva preventivno davanje antituberkulotskih lekova

osobama sa značajnim rizikom od razvoja ATB, tj. lečenje latentne tuberkulozne infekcije (LTB) radi smanjenja rizika od progresije ka klinički manifestnoj bolesti (ATB), kao i davanje lekova osobama koje su pod povećanim rizikom da dobiju ATB, a nisu inficirane (1,3).

Tuberkulinski (PPD) kožni test je više od 100 godina bio jedina skrining metoda za identifikaciju osoba sa LTB i ATB infekcijom. Ovaj test podrazumeva unošenje male količine PPD tuberkulina u kožu ruke i posledično praćenje kožne reakcije, tj. merenje promera indurata posle 48-72 sata. Tuberkulinska reakcija predstavlja klasičan primer odložene, ćelijske reakcije kasne preosetljivosti (DTH) koja nastaje u koži posle intradermalne primene PPD tuberkulina. PPD test je primer sekundarnog odgovora ("recall response") na solubilne antigene sa kojim je organizam već bio u kontaktu tokom infekcije mikobakterijama iz okruženja ili BCG vakcinacije. Tuberkulin PPD (prečišćeni proteinski derivat) sadrži solubilne proteine ubijenih bacila tuberkuloze (*M. tuberculosis*), tj. sadrži one antigene koji se mogu identifikovati kako kod *M. tuberculosis*-a tako i kod većine netuberkuloznih mikobakterija iz okruženja i kod *Mycobacterium bovis*-a (BCG vakcine) (3,4).

Pozitivan PPD test (promer indurate >5 mm) dokazuje postojanje infekcije i ne podrazumeva uvek prisutvo ATB. PPD test može da detektuje tuberkuloznu infekciju, ali ne može da izdiferencira LTB od ATB. Negativan rezultat PPD testa nije dovoljan da isključi infekciju *M. tuberculosis*-om u osobe sa simptomima ili znacima koji upućuju na tuberkulozno oboljenje. Zbog toga je pri interpretaciji rezultata testa neophodno uzeti u obzir eventualno prisustva simptoma (hronični kašalj, temperatura, hemoptizije, gubitak apetita i telesne težine) i radiološki nalaz ispitivane osobe (3-5).

PPD test je jednostavan i jeftin test koji ne zahteva dodatnu infrastrukturu (laboratoriju). Tehnika izvođenja testa zahteva ponovni dolazak pacijenta na očitavanje testa. Pri ponavljanoj primeni testa može doći do pojave fenomena ojačanja reakcije (tzv. "booster fenomen"). Utvrđena je subjektivnost i interpersonalna varijabilnost zdravstvenih radnika pri aplikaciji PPD-a i interpretaciji rezultata testa (5). Senzitivnost i specifičnost PPD testa je ograničena niskom senzitivnošću PPD testa uslovljenom: prethodnom BCG vakcinacijom i prethodnom ekspozicijom mikobakterijama iz okruženja, greškama u aplikaciji i očitavanju testa i niskom specifičnošću kod imunosuprimiranih osoba koje imaju povišen rizik od progresije. Zbog svih navedenih nedostataka, stvorila se potreba za razvojem novih, alternativnih testova za otkrivanje tuberkulozne infekcije (3-5).

Najnovija saznanja o antigenskoj građi *M. tuberculosis*-a i imunopatogenezi tuberkulozne infekcije doprinela su razvoju novih in vitro testova čija primena može biti od koristi u dijagnostici tuberkulozne infekcije. To su tzv. interferon-gama (IFN- γ) testovi ili IGRA testovi (*interferon-gamma released assays*). IFN- γ testovi koji su sada komercijalno dostupni su: QuantiFERON-ski testovi (*Celtestis International, Australia*) i T SPOT-TB test (*Oxford Immunotec, UK*) (6).

Iako IGRA testovi kvantifikuju IFN- γ odgovor i zasnivaju se na ćelijskoj imunosti, operacione i laboratorijske karakteristike ovih testova se potpuno razlikuju (6). QuantiFERON-ski testovi se zasnivaju na merenju količine oslobođenog interferona gama iz T limfocita u odgovoru na specifične proteine *M. tuberculosis*, korišćenjem ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) metode, dok T SPOT-TB koristi ELISPOT (*Enzyme Linked Immunosorbent Spot*) metod. QuantiFERON-ski testovi koriste punu krv, dok T. SPOT-TB koristi mononuklearne ćelije periferne krvi. Kliničke laboratorije češće primenjuju QuantiFERON-ski test jer je jednostavniji za izvođenje od T-SPOT.TB testa (7,8).

Tokom poslednjih nekoliko godina QuantiFERON-ski test je registrovan u mnogim zemljama sveta, u čijim se laboratorijama sada svakodnevno primenjuje, a dobijeni rezultati koriste kao pomoćna sredstva u dijagnostici latentne (LTB) i ređe aktivne (ATB) tuberkulozne infekcije (9,10).

Do sada su proizvedene tri generacije QuantiFERON-skog (QFT) testa (5,7):

Prva generacija - QuantiFERON-TB test

Druga generacija - QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G test)

Treća generacija - QuantiFERON-TB Gold in tube test (QFT-GIT test)

Prva generacija QFT testa je koristila PPD kao stimulišući antigen (više nije komercijalno dostupan). Druga generacija koristi proteine male molekulske težine koji su kodirani genima smeštenim u RD1 (the region of difference 1) segmentu genoma *M. tuberculosis*-a: ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) i CFP-10 (culture filtrate protein -10). Treća generacija pored već dva spomenuta antigena koristi i TB 7.7 antigen. Ovi antigeni su prisutni samo u *M. tuberculosis*-u i nema ih ni u BCG vakcini (*M. bovis*), ni kod većine (sa izuzetkom *M. kansasii*, *M. szulgai* i *M. marinum*) oportunističkih mikobakterija iz okruženja (5,7).

Dosadašnja istraživanja u kojima je ispitivan QuantiFERON-ski test treće generacije (QuantiFERON-TB Gold in tube) ukazuju na njegovu superiornost nad PPD testom i potvrđuju

njegovu korisnost kod imunokompetentnih i imunokompromitovanih odraslih osoba i kod dece kako u dijagnostici tuberkulozne infekcije, tako i u praćenju efekta primenjene antituberkulozne terapije (tokom uspešnog lečenja aktivne tuberkuloze opadaju serumske vrednosti IFN- γ) (11).

Upotreba QuantFERON-skih testova kao pomoćnog sredstva u dijagnostici LTb i ATb, ali ne i u diferencijaciji između njih odobrena je od Američke administracije za hranu i lekove (FDA, USA): QuantFERON-Tb: 2001.g., a QuantFERON-Tb Gold: 2004.g.(12). U postupku je registracija treće generacije - QuantFERON-Tb Gold in tube (QFT-GIT) testa u SAD i Republici Srbiji .

Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, USA) izdali su vodiče za korišćenje QuantiFERON-Tb Gold testa u dijagnostici tuberkulozne infekcije (13,14). Prema CDC preporukama QFT test može da se koristi u svim situacijama u kojima se koristi PPD test. Ovaj test može da se primeni kod: dece i odraslih, kod imunokompetentnih i imunokompromitovanih osoba (sve veći značaj u dijagnostici tuberkulozne infekcije kod: osoba koje primaju visoke doze kortikosteroida, imunosupresiva, anti TNF- α , polihemioterapiju, kod HIV inficiranih, kod osoba sa transplantiranim organima, sa malignim bolestima, kod obolelih sa *diabetes mellitusom*, kod osoba u terminalnom stadijumu hronične bubrežne slabosti i dr.).

Na osnovu publikovanih rezultata istraživanja (11,15) stiče se utisak da QFT test pruža optimizam kao mnogo specifičnija metoda u odnosu na PPD test jer je potpuno nezavisan od BCG statusa testirane osobe i od infekcije netuberkuloznim mikobakterijama. Test je prikladan za testiranje na velikom broju ljudi. Navedena metoda omogućuje inkubiranje uzoraka na terenu i njihov jednostavan transport do laboratorija za izvođenje testa. Testiranje pune krvi je brzo i jednostavno, nalaz se dobija u roku od 24 sata. Prikladan je za ponavljanje testiranja i za serijsko testiranje. Ponovljivost i objektivnost testa su velike. Nasuprot PPD testu, pri primeni QFT testa nema fenomena ojačanja reakcije (ponovljeno testiranje ne dovodi do tzv."booster fenomena"). Glavni nedostaci testa su visoki materijalni troškovi i potreba za laboratorijskom infrastrukturom (laboratorija mora da bude opremljena za izvođenje ELISA tehnike). Kao i PPD test i ovaj test može da detektuju tuberkuloznu infekciju, ali nema mogućnost da razlikuju LTb od ATb (3,7,12).

Rezultat QFT testa se tumači po preporuci proizvođača, a može biti pozitivan, negativan ili neodređen (ni pozitivan, ni negativan rezultat testa, beskoristan u dijagnostici tuberkulozne infekcije). Imunosuprimirane osobe češće imaju neodređen

rezultat QFT testa (11). Razvoj treće generacije QFT testa (QFT-GIT test) uticao je na smanjenje procenta neodređenih rezultata testa (11,12). Negativan QFT test isključuje tuberkuloznu infekciju u imunokompetentnih osoba. Pozitivan test zahteva dodatnu dijagnostiku radi isključenja ATb, a potom i primenu hemioprofilakse radi eliminacije LTb u cilju sprečavanja razvoja aktivne bolesti (3,7,12).

Zbog nedostatka zlatnog standarda za dijagnostiku latentne tuberkulozne infekcije, nemoguće je precizno odrediti senzitivnost i specifičnost testova zasnovanih na merenju IFN- gama u cilju dijagnostike latentne infekcije (5). Zbog toga neke dosadašnje studije procenjuju usaglašenost između PPD testa i IFN gama testova.

Publikovani podaci (8,11,15) ukazuju da QFT test ima veću specifičnost u odnosu na PPD test u dijagnostici LTb kod BCG vakcinisanih osoba. Visoka specifičnost ovog testa pomaže kliničaru da izbegne nepotreban preventivni tretman (hemioprofilaksu) kod BCG vakcinisanih osoba bez infekcije, a koje obično imaju lažno pozitivne rezultate PPD testa. QuantiFERON-Tb Gold ima sličnu (podjednaku) senzitivnost sa PPD testom kod imunokompetentnih osoba sa LTb i višu senzitivnost od PPD testa kod imunokompetentnih osoba sa ATb. Visoka senzitivnost omogućuje precizno usmeravanje preventivnog tretmana pacijentima sa infekcijom i najvećim rizikom od progresije u aktivnu tuberkulozu, a koji često imaju lažno negativne rezultate PPD testa, zbog oštećenog ćelijskog imuniteta.

Spomenuti testovi mogu samo da pomognu u dijagnostici aktivne tuberkuloze, koja mora biti postavljena kliničkom i mikrobiološkom evaluacijom.

U siromašnim zemljama visoko opterećenim tuberkulozom, kao npr. u Indiji, u kojima je ograničen čak i pristup jednostavnim i jeftinim tehnikama kao što je mikroskopija sputuma, PPD test može i u budućnosti da posluži svrsi. Na osnovu petnaestogodišnjeg praćenja 280000 osoba koje su primile BCG vakcinu u Indiji, pokazano je da je PPD odgovor u signifikantnoj vezi sa razvojem aktivne tuberkuloze (16). Ovo ispitivanje, kao i neka druga sprovedena u drugim siromašnim azijskim zemljama, pokazala su pozitivnu korelaciju između PPD odgovora i rizika od aktivne TB. Stoga, iako nesavršen i neprecizan, PPD test može da predvidi pojavu ATb među latentno inficiranim osobama. Više randomiziranih studija (sprovedenih u Indiji) je potvrdilo da tretman LTb, čija dijagnoza je postavljena na osnovu pozitivnog PPD testa, smanjuje rizik od aktivne TB za 60 % (17,18).

Dakle, na osnovu do sada publikovanih rezultata ispitivanja spomenutih testova sprovedenih na različitim populacijama (širom sveta) stiče se utisak da oba testa (PPD i QFT) imaju svoje prednosti i nedostatke i nijedan pojedinačan test ne ispunjava sve potrebne zahteve. Za sada je verovatno dobra strategija (preporuka) da oba testa treba da budu uvršćena u dijagnostički meni za detekciju latentne tuberkulozne infekcije (5). Na taj način ostavlja se mogućnost lekaru da izabere i primeni odgovarajući test zavisno od: ispitivane populacije, svrhe testiranja i raspoloživih tehničkih i materijalnih sredstava. Kako se epitopi mikobakterija prepoznaju u kontekstu specifičnih antigena glavnog histokompatibilnog kompleksa (HLA antigena) potrebno je da se QFT test primeni (ispita) na različitim geografskim područjima, među ispitanicima različitih etničkih grupa. Neophodne su velike prospektivne longitudinalne studije da bi se jasno identifikovali faktori koji utiču na rezultate testa, posebno među imunosuprimiranim pacijentima i decom.

Postoje ograničeni dokazi, zasnovani na malim studijama, o vezi između IFN- γ odgovora i posledične progresije u aktivnu tuberkulozu (19). Do sada, nema kliničkih studija koje su potvrdile efikasnost preventivnog tretmana (hemiprofilakse) na osnovu rezultata IFN- γ testa. Drugim rečima, mi ne znamo da li će preventivni tretman osoba sa pozitivnim IFN- γ testom sprečiti razvoj aktivne bolesti u budućnosti. Merenje promena ELISA-IGRA posle tretmana LTb i ATb i mogućnost testa da detektuje reinfekciju, su područja daljih istraživanja, koja će biti podržana od Centara za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention*) (13).

ZAKLJUČAK

QFT test može da zameni PPD test u dijagnostici LTb i ATb. On smanjuje broj lažno pozitivnih rezultata među BCG vakcinisanim osobama i/ili osobama izloženim netuberkuloznim mikobakterijama, čime se izbegavaju dodatni troškovi i potencijalna toksičnost lekova koji se koriste u tretmanu LTb.

Za potpunu ocenu korisnosti QFT testa neophodna su dalja istraživanja kojima bi se potvrdila veza između pozitivnog rezultata QFT testa i posledičnog rizika od razvoja aktivne tuberkuloze. Ako ova istraživanja potvrde jaku vezu između pozitivnog QFT rezultata i rizika od aktivne TB i ako je efekat jači nago pri primeni PPD testa to će ukazati da QFT test ima bolju mogućnost da identifikuje osobe sa rizikom za progresiju u aktivno oboljenje.

Važno je takođe da se ispita da li tretman osoba, kod kojih je primenom QFT testa utvrđeno prisustvo LTb, može da zaštiti od razvoja ATb. Ova ispitivanja treba da razjasne dileme i smanje raprave o tome da li QFT test može da zameni PPD test. Za sada je verovatno dobra strategija da se zadrže oba testa pri dijagnostici LTb, a da se odabere odgovarajući test zavisno od ispitivane populacije, cilja testiranja i dostupnosti testova.

LITERATURA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. Geneva, World Health Organization; 2005. 1–247
2. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: Mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:578–90.
3. Heinke Kunst. Diagnosis of latent tuberculosis infection: The potential role of new technologies. 2006;12:2098–106
4. Dominguez J, Ruiz-Manzano J. The Tuberculin Skin Test: Time for a change? (editorial) *Arch Bronconeumol* 2006;42 (2): 47–8.
5. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part 1. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6:413–22.
6. Pai M, Riley LW, Colford MJ. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:761–76.
7. Todd B. The QuantiFERON-TB Gold test-A new blood assay offers a promising alternative in tuberculosis testing. *AJN*. 2006; 106(6) 33–7.
8. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:736–42.
9. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P et al. Use in Routine Clinical Practice of two Commercial blood Tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: A prospective Study. *The Lancet* 2006; 367; 1328–34.
10. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12 (4): 491–6.
11. Markova RK, Drenska RH, Todorova YD et al. Utility of antigen-specific IFN- γ assays for monitoring of disease activity and efficacy of anti-TB treatment in HIV-TB+ and HIV+/TB+ patients in Bulgaria. *Electronic Poster Discussion (E2042)-ERS 2006 Munich, Germany*.

12. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:49–55.
13. Centre for Disease Control and Prevention. TB Elimination-QuantiFERON-TB Gold Test, 2006. www.cdc.gov/tb.
14. CDC Guide for Primary Health Care Providers: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. 2005
15. Barnes PF: Which is more sensitive to diagnose latent tuberculosis infection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. 174. 731-2.
16. Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R. Association of initial tuberculin sensitivity, age and sex with the incidence of tuberculosis in south India: a 15-year follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7:1083-91.
17. Chadha VK. Tuberculin test. *Indian J Pediatr* 2001; 68:53-8.
18. Chadha VK. Epidemiological situation of tuberculosis in India. *J Indian Med Assoc* 2003; 101 :144-7.
19. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57: 804-9.



ZNAČAJ INTERNACIONALNE RADIOLOŠKE KLASIFIKACIJE ZA PRIZNAVANJE PNEUMOKONIOZE KAO PROFESIONALNOG OBOLJENJA

IMPORTANCE OF INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RADIOGRAPHS IN RECOGNITION OF PNEUMOCONIOSIS AS OCCUPATIONAL DISEASE

Ivan Mikov, Mirjana Glavaški, Jagoda Crepulja

Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Prof. dr Ivan Mikov, Prof. dr Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika, Futoška 121, Novi Sad

SAŽETAK

Pneumokonioze predstavljaju profesionalna respiratorna oboljenja, koja karakteriše deponovanje udahnute mineralne prašine u plućima i fibrozna reakcija plućnog tkiva. Međunarodna organizacija rada (MOR) igra značajnu ulogu u prevenciji pneumokonioza. MOR je pokrenuo Globalni program eliminacije silikoze. Takođe, MOR stalno objavljuje i distribuira širom sveta standarde svoje Internacionalne klasifikacije rendgenskih snimaka pneumokonioza i uputstvo za njenu primenu (poslednja revizija bila je 2000. godine). Nedavno je međunarodna grupa eksperata razvila Internacionalnu klasifikaciju profesionalnih respiratornih oboljenja za kompjuterizovanu tomografiju visoke rezolucije. U našem regionu shodno podacima iz Registra profesionalnih oboljenja u Vojvodini, silikoza je bila najčešća pneumokonioza. Najveći rizik za oboljevanje od pneumokonioze bio je u metalnoj industriji. Identifikacija radnika sa rizikom, primena mera bezbednosti na radu i praćenje zdravstvenog stanja od strane službi medicine rada su najvažnije preventivne mere za smanjenje pojave pneumokonioza.

Ključne reči: pneumokonioza, silikoza, profesionalno oboljenje, rendgenski snimak, klasifikacija, prevencija

SUMMARY

Pneumoconioses are fibrotic occupational lung diseases caused by inhalation and accumulation of mineral dusts. The International labour organisation (ILO) plays significant role in prevention of pneumoconioses. ILO initiated Global programme of the elimination of silicosis. Also, ILO continuously publishes and distributes all over the world standards of its International classification of radiographs of pneumoconioses including guidelines for the use (the last revision was in year 2000). Recently, international group of experts has developed International classification of high-resolution computed tomography (HRCT) for occupational respiratory diseases. In our region according to Register of occupational diseases of Vojvodina silicosis is the most frequent pneumoconiosis. The highest risk for the pneumoconioses was in the metal industry. Identification of workers at risk, implementation of work safety measures and health surveillance by occupational health services are the most important preventive measures in reducing of pneumoconioses.

Key words: pneumoconiosis, silicosis, occupational disease, radiograph, classification, prevention

UVOD

Prema definiciji, pneumokonioze predstavljaju profesionalna respiratorna oboljenja, koja karakteriše deponovanje udahnute mineralne prašine u plućima i fibrozna reakcija plućnog tkiva na deponovanu prašinu. Ova oboljenja imaju veliki društveno-ekonomski značaj, naročito u zemljama u razvoju, jer pogađaju radnike u punoj radnoj aktivnosti, a za posledicu imaju pored privremene nesposobnosti za rad, trajno smanjenje ili gubitak radne sposobnosti (1,2).

Najznačajnija i najčešća pneumokonioza kod nas je silikoza koja je prouzrokovana udisanjem čestica koje sadrže slobodan silicijum dioksid. Za njen razvoj je obično potrebna izloženost prašini u trajanju više od 10 godina. Početna silikoza je asimptomatska. Radiloški se tipično pojavljuju multipli fibrotični noduli u gornjim delovima pluća promera 1 do 10 mm (3,4).

Simptomi se obično razvijaju nakon 20 godina izloženosti slobodnom silicijum dioksidu, osim ako nije reč o intenzivnoj izloženosti visokim koncentracijama prašine, kada se simptomi silikoze mogu razviti ranije. Istovremeno prisustvo i tuberkuloze (silikotuberkuloza), koja je ranije posebno bila česta, pridonosi bržem razvoju silikotičnog procesa, otežava efikasnost terapije antituberkuloticima i pogoršava prognozu oboljenja. U kasnijem stadijumu silikoze mogu se razviti se progresivna respiratorna insuficijencija i "plućno srce" (1,5).

**DELATNOST MEĐUNARODNE
ORGANIZACIJE RADA U PREVENCIJI
PNEUMOKONIOZA**

Prva Međunarodna konferencija o silikozi organizovana je od strane Međunarodne organizacije rada (MOR) - *International Labour Organisation* (ILO) pre 75 godina, 1930.g. u Johannesburgu (Južnoafrička republika), a poslednja deseta koja je obuhvatila sva profesionalna respiratorna oboljenja održana je nedavno od 19-22. aprila 2005. godine u Pekingu (Kina). U proteklom periodu, ILO je tokom svojih kontinuiranih napora na zaštiti zdravlja radnika profesionalno izloženih prašini,

izuzetno unapredio razumevanje problema pneumokonioza i to naročito silkoze. Postignut je izuzetno značajan progres u dijagnostici i prevenciji profesionalnih oboljenja pluća. Uprkos postojećim saznanjima o uspešnim metodama prevencije ovih oboljenja, silikoza se, iako najviše proučavana, i dalje pojavljuje širom sveta naročito u zemljama u razvoju.

U cilju prevencije silkoze pomoću podsticanja kako međunarodnih napora, tako i nacionalnih od strane zemalja članica, sredinom devedesetih godina ILO i Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organisation* - WHO) su pokrenuli program Globalne eliminacije silikoze (ILO/WHO *Global Programme of the Elimination of Silicosis*). Radi promocije i realizacije ovog programa organizovani su u različitim zemljama stručni seminari i kursevi vođeni od strane međunarodno priznatih eksperata. Na već navedenoj poslednjoj 10. Internacionalnoj konferenciji o profesionalnim respiratornim oboljenjima, eksperti koji vode ovaj program istakli su i da je jedna od osnovnih ideja programa i verovanje da bi uspeh u eliminaciji silikoze bitno podstakao poboljšanje prevencije i svih ostalih pneumokonioza (6).

**INTERNACIONALNA RADIOLOŠKA
KLASIFIKACIJA PNEUMOKONIOZA**

Međunarodna organizacija rada, kao specijalizovana agencija Ujedinjenih nacija, razvila je i vrši stalne revizije svoje Internacionalne radiološke klasifikacije pneumokonioza, poslednja revizija je izvršena 2000 godine (7). Pored uputstva za primenu ona obuhvata i 22 standardna rendgenska snimka koji se koriste pri opisivanju i označavanju na tačno utvrđen način rendgenskih promena nastalih usled udisanja prašine. Ona ima za cilj da opiše karakteristike i profuziju promena kod različitih pneumokonioza. Određuju se promene u parenhimu (mala i velika zasenčenja), promene na pleuri i dr. Za označavanje malih zasenčenja koriste se mala slova latinice (p,q,r,s,t,u). Okruglasta mala zasenčenja se klasifikuju kao p ako im je veličina do 1,5 mm, q (1,5-3 mm) ili r (3-10 mm). Nepravilna mala zasenčenja se klasifikuju kao s, t i u (njihova

veličina je ista kao što je navedeno za okruglasta). Profuzija odnosno gustina malih zasenčenja se izražava arapskim brojevima u rasponu 0-3. Radi preciznijeg opisivanja oblika i profuzije radioloških promena koriste se uvek dva slova i dva broja (npr. p/p 2/2 ili q/t 1/2). Velikim zasenčenjima se smatraju ona čiji je dijametar veći od 1cm i obeležavaju se velikim slovima latinice A, B i C. Kategorija A (jedno ili više velikih zasenčenja čiji zbir dijametara ne prelazi 5 cm). Ukoliko je navedeni zbir dijametara veći od 5 cm, a njihova ukupna površina nije veća od površine desnog gornjeg plućnog polja onda je to kategorija B, a ukoliko je veća onda je u pitanju kategorija C. Promene na pleuri se procenjuju u odnosu na njihovu lokalizaciju, širinu, rasprostranjenost i stepen kalcifikacije.

Različite studije su pokazale da označavanje profuzije promena pomoću ILO klasifikacije pokazuje dobru korelaciju sa ekspozicijom na radnom mestu, deponovanom količinom prašine u plućnom parenhimu, histološkom fibrozom, a nedavno je isto utvrđeno i za mortalitet (8). Ali, treba imati u vidu da iako je ona veoma značajna pomoć u dijagnostici pneumokonioza ona ne služi da se na osnovu nje definiše patološki entitet, odredi ocena radne sposobnosti ili kompenzacija u slučaju invalidnosti (9).

Klasifikacija se koristi širom sveta u kliničkim uslovima za skrining i monitoring radnika pod rizikom, za epidemiološka istraživanja (što omogućava međunarodno poređenje dobijenih podataka), kao i za edukaciju budućih specijalista medicine rada, pulmologije i pneumoftizilogije.

ILO u budućnosti planira standardizaciju digitalnih formata za klasifikaciji pneumokonioza odnosno korišćenje savremene digitalne tehnologije umesto standardnih rendgenskih filmova. Shodno sve češćoj primeni kompjuterizovane tomografije, međunarodna ekspertna grupa pokušava da uvede i Internacionalnu klasifikaciju profesionalnih respiratornih oboljenja zasnovanu na kompjuterizovanoj tomografiji visoke rezolucije (HRCT), koja je komparabilna sa postojećom ILO klasifikacijom rendgenskih snimaka. Ona

trenutno predstavlja mešavinu principa aktuelne ILO klasifikacije i karakterističnih izraza koji se koriste za kompjuterizovanu tomografiju (10).

Dijagnostika i priznavanje pneumokonioza kao profesionalnih oboljenja uz korišćenje standardnih rendgenskih snimaka ILO klasifikacije u našoj zemlji vrši se u za to ovlašćenim ustanovama koje su i nastavne-naučne baze za oblast medicina rada na Medicinskim fakultetima. To su Zavodi za zdravstvenu zaštitu radnika u Novom Sadu, Nišu i Kragujevcu i Institut za medicinu rada u Beogradu.

REGISTAR PROFESIONALNIH OBOLJENJA ZAVODA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU RADNIKA U NOVOM SADU

Profesionalne bolesti su prouzrokovane dužim i neposrednim uticajem procesa i uslova rada na poslovima – radnim zadacima koje je osiguranik obavljao, prema definiciji Zakona o osnovama penzijskog i invalidskog osiguranja. Osnovni uslov da se jedna bolest smatra profesionalnom je postojanje objektivno dokazanog uzročno – posledičnog odnosa između obavljanja poslova na radnom mestu i nastanka oboljenja (11). Važećim Pravilnikom o utvrđivanju profesionalnih bolesti, utvrđeno je 56 bolesti ili grupa bolesti koje su posledica ekspozicije profesionalnim štetnostima na radnom mestu. Navedena je vrsta profesionalne ekspozicije pri kojoj se bolesti pojavljuju, kao i bliži uslovi za priznavanje. Osim toga, za priznavanje pneumokonioze kao profesionalnog oboljenja potrebno je da utvrđene radiološke promene budu profuzije 1/2 i više, ili ako su 1/1 da istovremeno postoji i poremećaj plućne ventilacije najmanje srednjeg stepena (12).

Prema našim zakonskim propisima pneumokonioze kao i sva ostala oboljenja koja ispunjavaju uslove Pravilnika o utvrđivanju profesionalnih bolesti treba da budu prijavljena kao profesionalna regionalnom Registru profesionalnih oboljenja. Registar profesionalnih oboljenja u Autonomnoj Pokrajini (AP) Vojvodini vodi Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika, Novi Sad od 1974. godine. Na osnovu podataka dobijenih iz Registra vršene se analize

karakteristika pneumokonioza priznatih kao profesionalno oboljenje u AP Vojvodini (4,13).

Analiza koja je obuhvatila period poslednje dekade prošlog veka pokazala je da su pneumokonioze činile 5,6% od svih prijavljenih profesionalnih bolesti. Pri tome, daleko najveći broj slučajeva pneumokonioza, 85%, registrovan je u metalnoj industriji, a zatim u građevinarstvu (10%) (4).

Najčešće registrovane pneumokonioze bile su silikoza, antrakosilikoza, siderosilikoza i silikotuberkuloza. To su pneumokonioze koje nastaju udisanjem proizvodne prašine sa prisutnim slobodnim silicijum dioksidom u sadejstvu sa ugljenom prašinom, prašinom gvožđa i infekcijom Kohovim bacilom (4).

Zaposleni u metalnoj industriji su činili oko 8% procenata od ukupnog broja zaposlenih u AP Vojvodini, a u ovoj industriji je registrovano oko 85% od svih slučajeva pneumokonioza. Stopa oboljevanja od pneumokonioza na 100000 zaposlenih u metalnoj industriji iznosi 7,80 i rizik od oboljevanja bio je statistički značajno veći kako u građevinarstvu (1,42), tako i odnosu na sve ostale delatnostima zajedno (0,78) ($p < 0,01$). Najveći rizik od oboljevanja od pneumokonioza je prisutan u crnoj metalurgiji, sa stopom oboljevanja od 114,47 na 100000 zaposlenih (4).

Ovo se objašnjava izrazito nepovoljnim uslovima rada u proizvodnji gvožđa i čelika. Pneumokonioze se najčešće javljaju kod livaca, peskirera, brusača odlivaka, kalupara, vatrostalnih zidara, koji su na svojim radnim mestima bili izloženi silikogenoj prašini i drugim štetnim uticajima - povišenoj temperaturi vazduha, toplotnom zračenju i teškim fizičkim naprezanjima, koji deluju kao potpomažući faktori u nastanku pneumokonioza (1,13).

Kod oko 15% radnika je prilikom prijavljivanja utvrđen je gubitak radne sposobnosti, dok je kod ostalih nađeno smanjenje radne sposobnosti. Nažalost, ova oboljenja mogu da progrediraju i nakon prekida ekspozicije.

MERE ZAŠTITE I PREVENCIJE

Nakon identifikacije i procene rizika po zdravlje radnika ispitivanjem uslova rada, treba utvrditi mere za eliminaciju ili smanjenje utvrđenog rizika, i zatim primeniti sve raspoložive tehničko-tehnološke (automatizacija i hermetizacija tehnološkog procesa, adekvatna ventilacija, zaštita od toplotnog zračenja i redovno praćenje uslova radne sredine) i organizacione mere zaštite (14).

Kod radnika izloženih mineralnoj prašini redovnim sprovođenjem periodičnih lekarskih pregleda u službama medicine rada, uz obaveznu radiografiju pluća – PA snimak, mogu se uočiti radiološke promene u početnim fazama nastanka, kada ne daju kliničke simptome. Nedavno je od strane međunarodnih eksperata u ovoj oblasti potvrđeno da su rendgeski snimci pluća dobrog kvaliteta, klasifikovani prema ILO, najvažnije sredstvo medicinskog skrininga i praćenja zdravstvenog stanja radnika izloženih mineralnim prašinama (15). Obzirom na moguću progresiju bolesti, potrebno je kontrolisati i one radnike kod kojih je ranije utvrđena pneumokonioza i koji aktuelno nisu eksponirani silikogenoj prašini.

Posebna pažnja se mora posvetiti motivisanju radnika za ostvarivanje sopstvene bezbednosti na radnom mestu i očuvanje zdravlja, uključujući i korišćenje lične zaštitne opreme. Potrebna je edukacija radnika i primena svih propisa na radnom mestu o bezbednosti i zdravlju na radu. Veoma važnu ulogu imaju lica zadužena za bezbednost i zdravlje u preduzećima, koja u cilju što bolje zaštite zdravlja radnika treba stalno da sarađuju sa službama i zavodima za medicinu rada.

LITERATURA

1. Mikov M. Pneumokonioze. U: Mikov M, Mikov I. Medicina rada. Novi Sad, Ortomedics, 2007, 100-38.
2. Pavlović M. Pneumokonioze. U: Vidaković A (Edt), Medicina rada II. Beograd, Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997, 982-94.
3. Ulić N, Pavlović S, Kuruc V, Eri Ž, Kosjerina Z. Savremeni pogledi na najznačajnije karakteristike silikoze. *Pneumon* 1997; 35(1-4):95-105.
4. Mikov I, Glavaški M, Lugumerski M. Pneumokonioze u Autonomnoj Pokrajini Vojvodini. U: Zbornik radova Simpozijuma "Pneumokonioze i respiratorne bolesti u vezi sa radom", Beograd, 2003, 3-4 Oktobra. *Rev rada* 2003; (spec. izd.):70-5.
5. Žuškin E, Šarić M, Zvalić M, Kanalić B. Pluća i bronhi. U: Šarić M, Žuškin E. (Edts), *Medicina rada i okoliša*. Zagreb, Medicinska naklada, 2002, 428-54.
6. ILO/WHO Working Group. ILO/WHO Global Programme of the Elimination of Silicosis. In: The Proceedings of the 10th International Conference of Occupational Respiratory Diseases. Peking (Kina), April 19-22, 2005, 13-8.
7. International Labour Office (ILO). Guidelines for the Use of the ILO International classification of radiographs of pneumoconioses, Revised edition 2000, (Occupational safety and health series, No. 22). Geneva, ILO, 2002.
8. Henry DA. International labour classification system in the age of imaging: Relevant or redundant. *J Thorac Imag* 2002; 17:79-88.
9. Vinicius CS, Parker JE. ILO Classification. In: Gevenois PA, Vuyst P.(eds.). *Imaging of occupational and environmental disorders of the chest*. Berlin Heidelberg New York, Springer, 2006, 93-9.
10. Hosoda Y. ILO International classification of radiographs of pneumoconioses – Past, present and future. In: Kusaka Y, Hering KG, Parker JE.(eds.). *International classification of HRCT for occupational and environmental respiratory diseases*. Tokyo, Springer, 2005, 57-70.
11. Zakon o osnovama penzijskog i invalidskog osiguranja. *Sl. list SRJ*, br. 34/2003.
12. Pravilnik o utvrđivanju profesionalnih bolesti. *Sl. glasnik RS*, br. 105/2003.
13. Jocić N, Mikov I, Mikov M. Silikoza radnika livaca u nekoliko livnica u Vojvodini. U: Zbornik radova V jugoslovenski simpozijum o pneumokoniozama i drugim respiratornim bolestima u vezi sa radom, Mataruška Banja, 4-9 novembra 1995. *Rev rada* 1995; 24:130-1.
14. Mikov M. Praktikum iz medicine rada. Novi Sad, Ortomedics, 2006, 134-66.
15. Fetodov IA. Perspectives for revision of the ILO classification of radiographs. In: National institute of occupational safety and health (NIOSH) Scientific workshop, Application of the ILO International classification of radiographs of pneumoconioses to digital chest radiographic images, Washington DC (USA), March 13-16, 2008, NIOSH Publication No. 2008-139.



HRONIČNA BUBREŽNA SLABOST - STANJE IMUNODEFICIJENCIJE UDRUŽENO SA TUBERKULOZOM

CHRONIC RENAL FAILURE – STATE OF IMMUNODEFICIENCY ASSOCIATED WITH TUBERCULOSIS

Svetlana Kašiković Lečić, Vesna Kuruc, Goran Stojanović, Dušica Stanojev,
Darinka Kukavica, Gordana Popović
Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Incidenca tuberkuloze kod bolesnika sa terminalnim stadijumom hronične bubrežne slabosti (HBI) je viša nego kod zdrave populacije zbog slabosti ćelijskog imuniteta.

U radu je prikazan bolesnik sa terminalnim stadijumom HBI kod koga se sprovodi peritonealna dijaliza i kod koga je aktivna tuberkuloza otkrivena tokom fluorografske akcije. Sprovedeno je lečenje po preporukama Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) (2HRZ/4HR, uz piridoksin). Na primenjenu terapiju došlo je do izlečenja.

Periodične kontrole u imunosuprimiranih bolesnika sa HBI su potrebne zbog rane detekcije tuberkulozne infekcije. Dijagnoza latentne tuberkulozne infekcije je od značaja kod ovih osoba zbog povišenog rizika za progresiju ka aktivnom oboljenju. Ako se detektuje tuberkulozna infekcija indikovana je primena hemioprolifakse/hemioterapije. Prema preporukama Svetska Zdravstvene Organizacije (SZO) najbezbedniji režim lečenja za bolesnike sa aktivnom tuberkulozom i hroničnom bubrežnom slabošću je 2HRZ/4HR uz piridoksin. Potrebno je pažljivo praćenje bolesnika tokom antituberkuloznog tretmana zbog moguće pojave neželjenih efekata primenjene terapije.

Ključne reči: hronična bubrežna slabost, tuberkuloza, antituberkulotici

SUMMARY

The incidence of tuberculosis in patients with end-stage renal failure (ESRF) is reported to be greater than in the normal population due to a decreased cellular immunity.

This is a case report of patients with ESRF undergoing the peritoneal dialysis program, who developed pulmonary tuberculosis. Pulmonary tuberculosis was detected by fluorography. We applied antituberculosis drugs according to current guidelines of the World Health Organization (2HRZE/4HR and pyridoxin). The response to the applied treatment was good.

Periodical controls in this group of immunosuppressed patients are necessary. Detection of latent tuberculosis in these patients is important because they are at increased risk for pregression of the latent to active tuberculosis. If tuberculosis infection is detected, chemioprophylaxis /chemiotherapy is indicated. The WHO guidelines recommend the treatment with 2HRZ/4HR and pyridoxine as the safest therapy regimen in patients with active tuberculosis and chronic renal failure. Careful monitoring of patients for side-effects from antituberculosis drugs is needed.

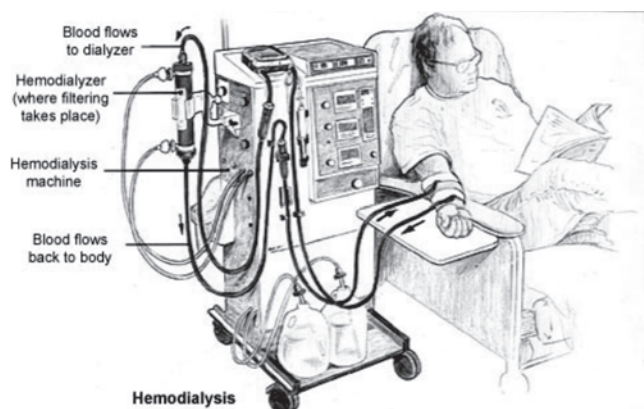
Key words: chronic renal failure, tuberculosis, antituberculosis drugs

Kontakt: Asist mr sci med dr Svetlana Kašiković Lečić, Klinika za tuberkulozu i granulomatozne bolesti pluća, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica tel. +381 21 480 5156, fax.+381 21 527 960.

UVOD

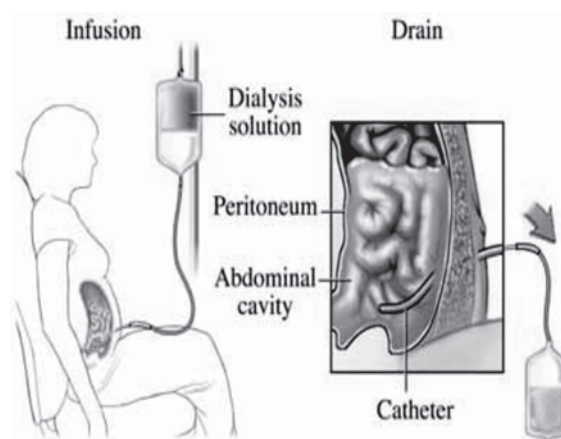
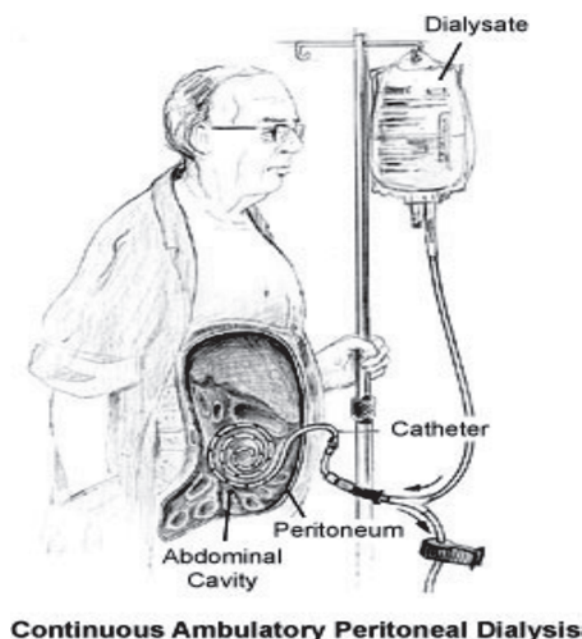
Hronična bubrežna slabost (HBI) je stanje koje nastaje zbog progresivnog, ireverzibilnog oštećenja bubrega, odražava se poremećajem u radu niza organa, a sami bubrezi nisu u mogućnosti da održe zapreminu i sastav tečnosti u normali (1). Svaka hronična bubrežna bolest koja uzrokuje propadanje velikog broja nefrona dovodi do HBI. Dijabetes melitus (28%) i hipertenzija (25%) su najčešći uzroci HBI, a zatim sledi glomerulonefritis (21%), policistična bolest bubrega koja se nasleđuje autosomno dominantno (4%) i ostali uzroci (23%) (1).

Kada je oštećenje bubrega teško (terminalni stadijum bubrežne slabosti) bolesnik je životno ugrožen i zbog toga zahteva transplantaciju bubrega ili dijalizu. Postoje dva tipa dijalize (2): hemodijaliza-HD i peritonealna dijaliza-PD koja može da se sprovodi na tri načina kao: kontinuirana ambulatorna peritonealna dijaliza (CAPD), kontinuirana ciklična peritonealna dijaliza (CCPD) i intermitentna peritonealna dijaliza (IPD)



Bolesnici u terminalnoj fazi HBI, kod kojih se sprovodi postupak hemodijalize (HD) ili peritonealne dijalize (PD) često su u stanju imunske deficijencije, koja se ogleda u povećanoj sklonosti ka intracelularnim patogenima kao što su mikobakterije, povećanoj sklonosti ka malignim tumorima, kožnoj alergiji (smanjeni odgovor na testove odložene kožne hipersenzitivnosti) i izmenjenom odgovoru na T-zavisne antigene (smanjeni odgovor na vakcine protiv hepatitisa B, influenze, tetanusa) (3). Izmenjena odbrana domaćina protiv infektivnih agenasa praćena je višom incidencom infekcija i višim mortalitetom usled

infektivnih komplikacija u poređenju sa zdravom populacijom (4). Abnormalnosti imunskog sistema kod bolesnika na HD delom su uzrokovane uremičnim stanjem, a delom se pojavljuju kao direktna posledica terapija (4).



Kod bolesnika sa HBI tuberkulozna infekcija se češće manifestuje kao vanplućna tuberkuloza (5). Tuberkulozni peritonitis je najvažniji problem kod bolesnika kod kojih se primenjuje peritonealna dijaliza. Istovremena plućna i peritonealna tuberkuloza su vrlo retke (5,6).

Prikaz slučaja

Tokom fluorografske akcije kod bolesnika GJ uočena je patološka promena u projekciji levog hilusa. Pod **sumnjom na neoplastični proces** urađen je pregled grudnog koša primenom kompjuterizovane tomografije

(CT pregled) kojim je uočena infiltrativna mekotkivna promena u projekciji levog gornjeg lobusa, sa atelektatičnim lezijama i uvećanjem limfnih žlezda levog hilusa koji sužavaju distalni deo levog glavnog bronha. Bolesnik je upućen u Institut za plućne bolesti Vojvodine radi dalje dijagnostike i lečenja.

Pri prijemu je afebrilan, eupnoičan, kardijalno kompenzovan. Žali se na povremeni kašalj uz oskudno iskašljavanje beličasto-žućkastog sadržaja. Na radiogramu grudnog koša uočava se tumorozno izmenjen levi hilus (RTG snimak br.1).



RTG snimak br.1

Biohumoralni status ukazuje na izraziti porast azotnih materija, a nalaz krvne slike na anemiju. Gasne analize arterijske krvi u mirovanju ukazuju na prisustvo hipoksemije. Urađena je bronhoskopija, pri kojoj su endoskopski uočene granulacije od sredine levog glavnog bronha, kompresivno infiltrativno stenozirana ušća u gornjem, uz obilje gustog sekreta koji se teže aspirira i po čijoj aspiraciji dolazi do krvarenja. Endoskopski nalaz je ukazivao na postojanje **endobronhijalne tuberkuloze**. Pato-histološkim pregledom materijala uzetih pri bronhoskopiji postavljena je dijagnoza granulomatozne nekrotične upale. Naknadnim bojenjem preparata po Ziehl-Neelsenu uočeni su acidoalkoholnerezistentni bacili. Direktnom mikroskopijom serije sputuma datih tokom hospitalizacije uočeni su acidorezistentni bacili, kulture sputuma nisu uspele zbog kontaminacije sa *Pseudomonas aeruginosa*. Istekla BK pozitivna kultura kateter bioptičkog materijala uzetog pri bronhoskopiji, senzitivna na sve primenjene antituberkulotske (AT) lekove.

Anamnestički saznajemo da bolesnik od detinjstva boluje od povišenog krvnog pritiska, koji je tokom vremena uticao na razvoj terminalne bubrežne slabosti (HBI), koja je zahtevala implantaciju katetera za kontinuiranu ambulatornu peritonealnu dijalizu (CAPD). Zbog lako povišenih vrednosti glikemije pored dijabetesne dijete koristi i peroralni hipoglikemik.

Započeto je lečenje obolelog primenom kombinove trojne antituberkulotske terapije (izonijazid, rifampicin i pirazinamid) po preporukama Svetske Zdravstvene Organizacije, uz piridoksin u dnevnoj dozi od 60 mg. Zbog osećaja trnjenja u stopalima dnevna doza piridoksina je povećana na 80 mg. Kontinuirana ambulatorna peritonealna dijaliza se sprovodila svakodnevno uz primenu bubrežno-dijabetesne dijete i peroralni hipoglikemik. Anemija je korigovana primenom preparata gvožđa i folne kiseline, a hipertenzija ACE inhibitorom (inhibitorom angiotenzin konvertujućeg enzima). Vršena je odgovarajuća korekcija elektrolitskih poremećaja.

Na primenjenu terapiju došlo je do subjektivnog poboljšanja. Postignuta je negativizacija sputuma, uz bitnije nepromenjen radiološki nalaz na plućima. Bolesnik je otpušten kući na dalje ambulantno lečenje prema preporukama Svetske Zdravstvene Organizacije (2HRZ/4HR, uz piridoksin).

Posle šestomesečne primene antituberkulotika bolesnik je ponovo hospitalizovan u Institutu radi procene aktivnosti oboljenja i donošenja odluke o daljem terapijskom postupku. Na radiogramu grudnog koša (RTG snimak br. 2) prati se trakasto zasenčenje koje se od gornjeg pola levog hilusa pruža naviše ka lateralnom torakalnom zidu.



RTG snimak br.2

Endoskopskim pregledom pri bronhoskopiji uočena je blaga cirkularna stenoza u distalnom delu levog glavnog bronha, na prednjem zidu granulacija, a u levom gornjem su cirkularno sužena sva segmentna ušća uz postojanje manjih nekrotičnih granulacija. Obzirom na endoskopski nalaz pri bronhoskopiji lečenje je produženo još dva meseca (+2HR) u ambulantnim uslovima.

Posle osam meseci lečenja antituberkuloticima urađen je kontrolni CT pregled grudnog koša kojim je registrovana skoro potpuna regresija ranije uočenih promena u levom plućnom krilu. Endoskopskim pregledom pri bronhoskopiji nisu uočene granulacije, niti znaci nekroze. Direktnom mikroskopijom sputuma i kateter bioptičkog materijala nisu uočeni acidorezistentni bacili, istekle BK negativne kulture. Po preporuci Komisije za granulomatozne bolesti pluća obustavljena je dalja primena AT lekova, a bolesnik otpušten kući.

DISKUSIJA

Principi lečenja tuberkuloze kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću (HBI) podrazumevaju: izbegavanje nefrotoksičnih lekova, modifikaciju primenjene doze pojedinih lekova zavisno od stepena bubrežne slabosti i pažljivije praćenje bolesnika tokom lečenja zbog mogućih neželjenih efekata antituberkulotskih (AT) lekova (8,9).

Najčešće korišćeni AT lekovi kod ovih bolesnika su: izonijazid (H), rifampicin (R) pirazinamid (Z) etambutol (E), streptomycin (S) i fluorohinoloni (ofloksacin i ciprofloksacin) (8). Prema preporukama Svetska Zdravstvene Organizacije najbezbedniji režim lečenja za bolesnike sa hroničnom bubrežnom slabošću je 2HRZ/4HR uz piridoksin (9).

Pri uvođenju AT lekova poželjno je da se bolesnici sa HBI hospitalizuju. Pored kontinuirane primene dotadašnjeg programa dijalize lečenje obolelih započinje se najčešće standardnom kombinacijom i dozama H, R i Z koji se uzimaju ukupno 6 meseci (9), po potrebi i duže (8). Isoniazid, rifampicin i pirazinamid se ili skoro potpuno izlučuju kroz bilijarni trakt ili se metabolišu u netoksične produkte. Zbog toga se ovi lekovi mogu bezbedno da koriste i u punoj dozi kod bolesnika sa bubrežnom

slabošću (9). Bolesnici sa teškom insuficijencijom bubrega treba da uzimaju piridoksin(9) uz izonijazid (prema preporukama pojedinih autora u dozi od 100 mg/dan (10)) da bi se sprečila periferna neuropatija (9). Međutim, njegove relativno visoke doze mogu delovati antagonistički na izonijazid, što može da ima za posledicu smanjenje efikasnosti AT lekova (10,11)

Streptomycin (S) i etambutol (E) se izlučuju preko bubrega. Kada je moguće neposredno pratiti funkciju bubrega, S i E mogu da se primene u smanjenim dozama. Streptomycin (i dr. aminoglikozidi- kapreomicin, amikacin) se retko koristi u lečenju tuberkuloze zbog njegove nefrotoksičnosti i ototoksičnosti. Ako S mora da se primeni (npr. u lečenju rezistentne tuberkuloze) njegova doza mora biti snižena zavisno od stepena oštećenja funkcije bubrega. Bolesnike treba informisati da je neophodno da obaveste lekara o pojavi neželjenih efekata leka (posebno o slabljenju sluha) ako se oni pojave. Preporučeno je da se doza od 0,75g do 0,5 g daje dva ili tri puta nedeljno tokom prva dva meseca lečenja. Kod bolesnika na hemodijalizi S treba dati 6-8 sati pre svake primene hemodijalize (10,11). Treba ordinirati 50% doze E kod bolesnika sa kreatinin klirensom manjim od 10 mg/min (10). Oftalmološka toksičnost leka je dozno zavisna i to se mora stalno imati na umu tokom hemioterapije.

Fluorohinoloni (ofloksacin, ciprofloksacin) su lekovi druge linije koji se primenjuju za lečenje tuberkuloze (kada se lekovi prve linije ne mogu da primene zbog njihovih neželjenih dejstava ili za lečenje rezistentne tuberkuloze). Rezistencija M. tuberculosis-a na fluorohinolone razvija se brzo i zbog toga ove lekove treba koristiti samo u posebnim situacijama, kao što je već spomenuto. Smanjenje doze je neophodno pri primeni ovih lekova kod bolesnika sa oštećenjem bubrega: za 50 % doze kod bolesnika sa klirensom kreatinina (KK) između 10-50 ml/min i 25% doze kod bolesnika sa KK ispod 10 ml/min (10-13).

Tioacetazon se samo delimično izlučuje u urin. Ipak, s obzirom da je uzak opseg između terapijske i toksične doze, bolesnici sa insuficijencijom bubrega ne treba da dobiju ovaj lek (9).

Kada se koristi 2HRZ/4HR terapijski režim kod bolesnika na hemodijalizi lekove treba ordinirati svakodnevno tokom inicijalne faze. U produženoj fazi lekove treba davati na kraju svake hemodijalize i ne treba ih davati onim danima kada se ne vrši hemodijaliza (14).

Kao što je već spomenuto bolesnici sa HBI imaju povišen rizik da obole od aktivne tuberkuloze (14-17). Zbog toga je ove osobe (posebno one čija je bolest tretirana imunosupresivnim lekovima) i bolesnike na dijalizi potrebno povremeno kontrolisati. To podrazumeva primenu *in vitro* testova zasnovanih na detekciji interferona-gama u serumu (IGRA testovi (18)). Kod pozitivnih nalaza IGRA testova potrebno je uraditi dodatne preglede (radiogram grudnog koša, pregled materijala na BK i dr.) da bi se utvrdilo prisustvo latentne/aktivne tuberkulozne infekcije i potom razmotrila potreba za uvođenjem antituberkulozne hemioprofilakse/hemioterapije (18).

ZAKLJUČAK

Bolesnici sa HBI imaju povišenu incidencu tuberkuloze zbog slabosti ćelijskog imunskog odgovora. Najbezbedniji režim lečenja tuberkuloze kod ovih bolesnika je 2HRZ/4HR uz piridoksin. Zbog visoke incidence neželjenih efekata primenjene antituberkulotske terapije u ovoj grupi bolesnika potrebno je njihovo pažljivo praćenje.

LITERATURA

1. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial.* 2003;16(1):38-44.
2. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. End-stage renal disease: choosing a treatment that's right for you. Available at: <http://www.niddk.nih.gov/health/kidney/pubs/esrd/esrd.htm>.
3. Daichou Y, Kurashige S, Hashimoto S, Suzuki S. Characteristic Cytokine Products of Th1 and Th2 Cells in Haemodialysis Patients. *Nephron* 1999; 83: 237-45.
4. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S79-S82.
5. Canbakan B, Ergun I, Ekmekci Y, Ates K, Karatan O. Pulmonary and peritoneal tuberculosis in a CAPD patient. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(3):975-8.
6. Lui SL, Tang S, Li FK, Choy BY, Chan TM et al. Tuberculosis infection in Chinese patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001 Nov;38(5):1055-60.
7. Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hutchison AJ, Gokal R. Peritoneal tuberculosis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1024-7.
8. Cox SH, Morrow M and Deutschmann WP. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review *BMJ.* 2008; 336(7642): 484-7.
9. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes Geneva: WHO, 2003 Report No WHO/CDS/TB/2003.313.
10. Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993;64:169-81.
11. Malhotra KK. Treatment of tuberculosis in chronic renal failure, maintenance dialysis and renal transplant. *Indian J Nephrol* 2003; 13: 69-71.
12. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996;77:37-42.
13. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Prescribing drugs in renal failure in the Kidney 6th edition. ed Brenner BM, WB Saunders, Philadelphia, 2002 p. 2606-53.
14. Kwan JTC, Hart PD, Raftery MJ, Cunningham J, Marsh FP. Mycobacterial infection is an important infective complication in British dialysis patients. *J Hosp Inf* 1991;19:249-55.
15. Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE al. Side effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *Eur Respir J* 2002;20:440-3.
16. Cuss FMC, Carmichael DJS, Linington A, Hulme B. Tuberculosis in renal failure: a high incidence in patients born in the third world . *Clin Nephrol* 1986;25:129-33.
17. Cengiz K. Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing haemodialysis. *Nephron* 1996; 73: 421-4.
18. Madariaga MG, Jalali Z and Swindells S. Clinical Utility of Interferon Gamma Assay in the Diagnosis of Tuberculosis. *J Am Board Fam Med.* 2007; 20 (6): 540-7.



STANJE TUBERKULOZE NA PODRUČJU NOVOG SADA I JUŽNO BAČKOG OKRUGA NAKON IMPLEMENTACIJE DOT STRATEGIJE

AIM OF THE STUDY WAS TO ANALISE TUBERCULOSIS SITUATION IN NOVI SAD AND SOUTH-BACKA REGION AFTER THE BEGINING OF PROJECT

Miroslav Ilić¹, Slobodan Pavlović², Vesna Kuruc², Gordana Popović¹, Jelena Matić-Jankov¹

Institut za plućne bolesti Vojvodine

¹Poliklinička služba-Dispanzer za plućne bolesti

²Klinika za tuberkulozu i granulomatozne bolesti

SAŽETAK

“Projekat kontrole tuberkuloze u Srbiji kroz sprovođenje strategije direktno opservirane terapije i obuhvat rizičnih populacija” započet je decembra 2004. g., u narednih dve godine sprovedene su obuke zdravstvenog kadra radi primene adekvatnih smernica u dijagnostici i lečenju obolelih od tuberkuloze. Cilj je bio utvrditi stanje tuberkuloze u gradu Novom Sadu i južno-bačkom okrugu nakon započinjanja sprovođenja projekta, a posmatrajući vrste dijagnostike bolesti, sprovođenje adekvatnih režima lečenja kao i ishodi terapije. Ispitivanjem je retrospektivno obuhvaćeno 386 bolesnika sa dijagnozom tuberkuloze koji su lečeni od 2005. do 2007. g. Podaci su dobijeni iz protokola prijave, odnosno odjave tuberkuloznih bolesnika koji su prikupljeni i obrađeni u Poliklinici Instituta za plućne bolesti Vojvodine, koje predstavlja i sedište okružnog Dispanzera.

Postignut je veliki procenat kulturoškog postavljanja dijagnoze bolesti (porast sa 61 na 84%), a praćenje testova osetljivosti je takođe imalo porast sa 46 na 78,8 %. Porast pacijenata koji su „izlečenih“ je sa 35,3 porastao na 56,9 % dok je broj pacijenata koji su imali „završeno lečenje“ pao na 26,5 %. Ukupan broj uspešno lečenih pacijenata (»izlečeni«, »završeno lečenje«) je iznad 75% sa trendom daljeg rasta. Primena savremenih preporuka od strane Svetske zdravstvene organizacije i nacionalnih smernica zaživela je već u drugoj godini sprovođenja.

Ključne reči: tuberkuloza, DOT strategija

SUMMARY

„Project of control tuberculosis in Serbia“ started at the end of 2004. Every doctor joined courses about guidelines in diagnostic and treatment (2005 -2006). Aim of the study was to analyse tuberculosis situation in Novi Sad and south-backa region after the beginning of project. Study analysed 386 tuberculosis patients (pulmonary and extrapulmonary) who were treated during 2005-2007. Data was given by protocol of patients which were sent to Policlinic of Institute of pulmonary diseases from other south-backa regional health institutions. There were high percent of cultural diagnostic, from 61 to 84%, also test of resistance of those cultures, from 46 to 78.8 %. Positive trend among „healed patients“, from 35.3 to 56.9 %, negative trend among patients who „finished treatment“, fell to 26.5%. Total number among „successful treatment“ (healed patients, finished treatment) was above 75 %. The actual guidelines, from World health organisation and National programme, were implemented already in second year of the project.

Key words: tuberculosis, DOT strategy

UVOD

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 1993. g. proglasila tuberkulozu globalnom opasnošću. Kao odgovor na povećanje incidence u svetu, razvijen je okvir efikasne tuberkulozne kontrole i uspostavljena globalna strategija po nazivom „*Directly observe treatment*“ (DOT).

Postavljeno je pet osnovnih komponenti ove strategije:

- Kontinuirana politička podrška;
- Obezbeđen pristup kvalitetnoj mikroskopiji sputuma;
- Standardizovana kratkotrajna hemioterapija za sve obolele od tuberkuloze u uslovima pravilnog zbrinjavanja obolelih, uključujući uzimanje terapije pod direktnim nadzorom;
- Redovna snabdevenost kvalitetnim lekovima;
- Sistem praćenja i izveštavanja koji omogućava procenu ishoda lečenja za sve pacijente kao i procenu uspešnosti primene programa. (1-7)

Na prostoru bivše države (SFRJ), tokom devedesetih godina prošlog veka, dešavali su se ratovi, izbeglištva, sankcije Ujedinjenih nacija prema Srbiji, gubitak materijalnih dobara, urušavanje ekonomije, nestanak srednje društvene klase (njen prelazak u nižu), itd. Sve je to imalo negativnog odraza na funkcionisanje zdravstvene službe i na porast incidence tuberkuloze. Na prostoru Bosne i Hercegovine, po prestanku ratnih sukoba 1995. g. uočen je trend porasta incidence tuberkuloze, dok u Rumuniji, i pored toga što na njenoj teritoriji nije bilo ratova, porast siromaštva, slaba kontrola i rad nadležnih zdravstvenih službi nakon otvaranja zemlje posle pada komunizma, dovode do naglog porasta incidence tuberkuloze. (8-10)

Aktivnosti na području promocije zdravlja, a naročito kada se radi o tuberkulozi, takođe se nisu sprovodile na adekvatan način u našoj zemlji sve do sredine 2004. g. kada je formiran „Savet za praćenje sprovođenja

projekata iz oblasti HIV/AIDS-a i tuberkuloze“ koji je oformila Vlada Republike Srbije, a koji ima između ostalog i cilj da uz podršku Globalnog Fonda za borbu protiv SIDE, tuberkuloze i malarije sprovede “Projekat kontrole tuberkuloze u Srbiji kroz sprovođenje strategije direktno opservirane terapije i obuhvat rizičnih populacija”. Početkom realizacije je bio 1. XII 2004. Već naredne godine sprovodile su se obuke lekara specijalista (pulmolozi, pneumoftiziolozi, druge specijalnosti), lekari opšte prakse i srednje medicinski kadar radi primene adekvatnih doktrina (smernica) u dijagnostici i lečenju obolelih od tuberkuloze (plućne, vanplućne). (8)

Osnovni ciljevi lečenja su brza eradikacija bakterija, sprečavanje stvaranja rezistencije i recidiva. Pre otpočinjanja terapije neophodno je izvršiti kategorizaciju bolesnika. Pripadnost određenoj kategoriji određuje se na osnovu lokalizacije, težine bolesti, bakteriološkog statusa kao i podataka o ranijem lečenju. Tuberkulozni bolesnici su podeljeni u šest tipova: novooboleli, recidiv, neuspešno lečen, lečen posle prekida, premešten/doseljen, ostali. (3,4,8)

CILJ STUDIJE

Neophodno je bilo da se utvrdi stanje tuberkuloze u gradu Novom Sadu i južno-bačkom okrugu nakon započinjanja sprovođenja projekta Vlade Srbije, a posmatrajući vrste dijagnostike bolesti, sprovođenje adekvatnih režima lečenja kao i ishodi terapije. Takođe da se isprati koliko se bolesnici kao i zdravstveni kadar pridržavaju smernica koje su postavljene od strane SZO i samog vladinog projekta.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je retrospektivno obuhvaćeno 386 bolesnika sa dijagnozom tuberkuloze (plućna i vanplućna) koji su lečeni od 2005. do 2007. godine na prostoru Novog Sada sa južno-bačkim okrugom.

Svi podaci koji su nam bili potrebni za ispitivanje dobili su se iz protokola prijava, odnosno odjava tuberkuloznih bolesnika.

Prijave/odjave pristižu iz jedanaest južno-bačkih Dispanzera u Polikliniku Instituta za plućne bolesti Vojvodine – Dispanzer koji ujedno predstavlja centralno mesto za dalju obradu i prosleđivanje podataka prema centralnom registru u Beograd (Zavod za plućne bolesti) kao i prema nadležnom Institutu za javno zdravlje.

Podaci koje smo koristili dobili su se iz prijava/odjava tuberkuloznih bolesnika a sadržavaju sledeće podatke: pol, starost, stepen, vrsta i status zaposlenosti, tip bolesnika, riziko faktori, komorbiditet, vrsta tuberkuloze, trajanje simptoma, lokalizacija bolesti, stanje kulturelnosti i mikroskopije sa testovima osetljivosti, način dijagnostikovanja, režim i ishod lečenja.

Prikupljeni podaci su grupisani, kodirani i uneti u posebno kreiranu bazu podataka, potom su korišćeni osnovni deskriptivni statistički parametri u analizi istih a rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

REZULTATI I DISKUSIJA

U studiju je uključeno 386 bolesnika sa dijagnozom tuberkuloze (plućna i vanplućna) koji su lečeni od 2005. do 2007. godine na prostoru južno-bačkog okruga. Tokom 2005. g. lečeno je 133 bolesnika (incidenca 22,4‰), naredne godine 121 (20,4‰) i 2007. g. 132 (22,1‰). Najveći broj bolesnika je sa područja Novog Sada i kreće se između 43 i 48 %, s tim da je apsolutni broj kao i incidenca na ovom području u lakom padu (2005. g. bila 20,4‰, 2006. g. 19,1‰ i 2007. g. 18,2‰). Takođe je zabeležen trend pada obolevanja na području opština Vrbas i Žabalj, za razliku od Bačke Palanke i Beočina gde je došlo do porasta. (Tabela 1.) To se može objasniti da je tokom 2007. g. na području ove dve opštine sprovedena akcija fluorografisanja stanovništva te otud tako velika incidenca, ali se više mislilo na ovu bolest u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kada su bolesnici upućivani na dalju dijagnostiku i terapiju.

Tabela 1. Tuberkulozni bolesnici po opštinama u okrugu (n, %)

Grad / Opština	2005.		2006.		2007.	
	n	%	n	%	n	%
Novi Sad *	63	47.4	59	48.7	56	42.4
Bačka Palanka	5	3.7	15	12.4	20	15.1
Bački Petrovac	1	0.9	4	3.3	1	0.7
Bač	4	3.0	4	3.3	5	3.7
Bečej	8	6.0	5	4.2	12	9.0
Beočin	0	0	3	2.5	5	3.8
Žabalj	16	12.0	11	9.1	8	6.2
Vrbas	24	18.0	11	9.1	19	14.4
Srbobran	9	6.7	3	2.5	4	3.0
Temerin	3	2.3	6	4.9	2	1.4
Ukupno	133	100	121	100	132	100

Novi Sad sa Sremskim Karlovcima

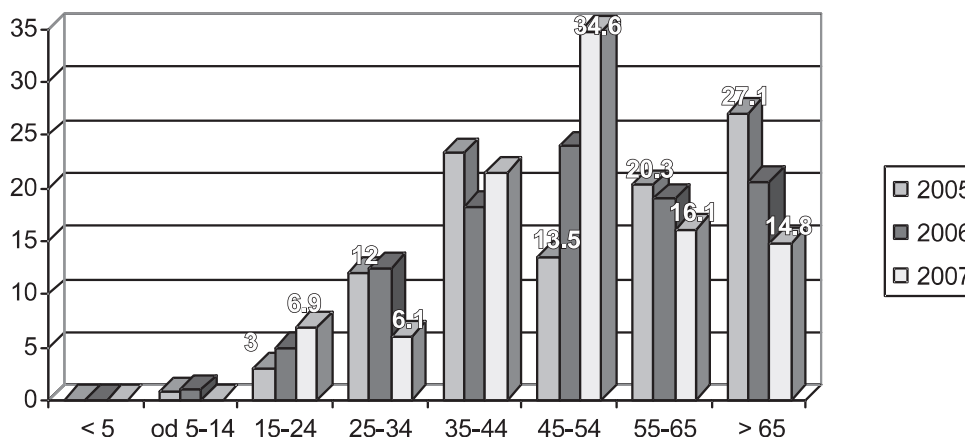
Među obolelima bilo je više muškaraca nego žena sa odnosom 1:1.62. Prosečna starost pacijenata 2005. g bila. je **52,1** g. (opseg od 15 do 82 godine), muškarci su imali u proseku 52,1 g., žene 52,3. Prosečna starost pacijenata u 2006. g bila je **50,7** g. (opseg od 13 do 81 g.), muškarci su u proseku imali 50,1 g., žene 51,2. Prosečna starost pacijenata u 2007. g bila je **50,1** g. (opseg od 19 do 80 g.), muškarci su u proseku imali 51,8 g., žene 47,5. Uočen je trend porasta obolevanja u dobnoj grupi od 45 do 54

godine života (sa 13,5 na 34,6 %), a trend pada obolevanja u dobi preko 65 godina starosti (sa 27, na 14,%). Tabela 2, Grafikon 1.) Kratak je vremenski period za pravilno tumačenje ovih podataka ali se može pretpostaviti da se više obraća pažnja prilikom popunjavanja prijava/odjava tuberkuloznih bolesnika jer podaci su sada adekvatniji zemljama u okruženju gde najveći broj bolesnika upravo se nalazi u ovoj dobnoj grupi.

Tabela 2. Polna distribucija (n, %)

Pol	2005.		2006.		2007.	
	n	%	n	%	n	%
Muškarci	85	63.9	75	61.9	79	59.9
Žene	48	36.1	46	38.1	53	40.1

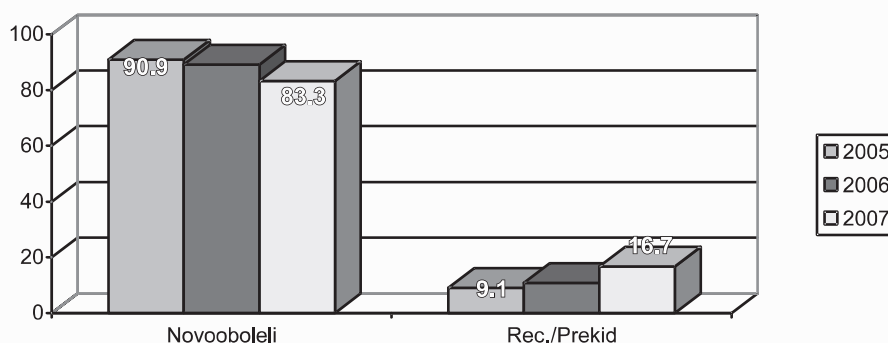
Grafikon 1. Distribucija po dobnim grupama (%)



Posmatrajući stanje zaposlenosti utvrđeno je da je došlo do porasta obolelih među nezaposlenima (sa 19,5 na 26,1 %). Takođe analizirajući stepen stručne spremlje prisutan je blag porast među obolelima koji su završili osnovnu i srednju školu (30,8 na 36,4 %). Procenat obolelih među penzionerima je opao sa 24,1 na 14,7 %. U našem društvu poslednjih godina beleži se porast nezaposlenosti što se uklapa u gore pomenute podatke.

Novooboleli bolesnici od tuberkuloze dominiraju u ovom periodu ali sa trendom pada (90,9 na 83,3 %) dok bolesnici koji se leče prema II kategoriji (recidiv bolesti, lečen posle prekida) imaju trend porasta sa 9,1 na 16,7 %. (grafikon 2.) Do primene ovih smernica-preporuka nije se previše obraćala pažnja na bolesnike koji su ranije preležali tuberkulozu, što plućnu, što vanplućnu, pre više desetina godina, te iz ovog razloga došlo je i do porasta pacijenata koji su lečeni u II kategoriji.

Grafikon 2. Tip tuberkuloznog bolesnika (%)



Kao najčešći riziko faktor u ovom ispitivanom periodu dominiraju pacijenti koji su socijalno ugroženi (18-19,2 %). Primetan je porast među izbeglicama kao i interno raseljenim osobama (sa 2,2 na 7,7 %). (Tabela 3.) Zbog nepostojanja adekvatne baze podatka

iz prethodnog peroda ne mogu se adekvatno ni analizirati ovi podaci. Međutim kako se sada i oni posmatraju, unose, u narednom periodu moći ćemo i činjenično da dokažemo da je tuberkuloza česta među ovom populacijom.

Tabela 3. Rizične grupe među obolelim (n, %)

Rizične grupe	2005.		2006.		2007.	
	n	%	n	%	n	%
Izbeglice, raseljena lica	3	2.2	4	3.3	10	7.7
Socijalno ugrožen	24	18.0	22	18.2	25	19.2

Među komorbiditetima prvo mesto zauzima alkoholizam koji iz godine u godinu raste i 2007. g. bilo je prisutno kod 12,3% pacijenata. Šećerna bolest se kretala oko 6% u ovom periodu, oprstruktivne bolesti pluća do 6,7% (2005. g.), neoplazme do 3,3%, psihička

oboljenja do 2,3 %. (Tabela 4.) Uočava se iz priloženog da se takođe počela obraćati pažnja i na ove podatke prilikom popunjavanja u bazi, naročito se odnosi na alkoholizam za koji se zna da je čest komorbiditet za nastanak bolesti.

Tabela 4. Komorbiditeti među obolelima (n, %)

Komorbiditet	2005.		2006.		2007.	
	n	%	n	%	n	%
Alkoholizam	5	3.7	7	5.8	16	12.3
HOBP	9	6.7	4	3.3	/	/
Tumori	2	1.5	4	3.3	2	1.5
Šećerna bolest	8	6.0	10	8.2	5	3.8
Psihičko obolenje	2	1.5	/	/	3	2.3

Dominantna je plućna tuberkuloza koja je imala trend lakog pada sa 93,2 na 85,6 %, dok je vanplućna imala trend porasta sa 6,8 na 14,4 %. Plućni oblik tuberkuloze sa kavernama je imao najveći porast sa 35,5 na 63,7 %. (Tabela 5.) Trend porasta vanplućne tuberkuloze se objašnjava krajnje jednostavnim razlogom. Pre ovog projekta nije postojala mogućnost kontrole lečenja ovih pacijenata a s

obzirom da je odlukom Vlade isključivo specijalistima pneumoftiziolozima/ pulmolozima data mogućnost prepisivanja antituberkuloznih lekova (recepti) pojavio se veći broj lečenih od vanplućne tuberkuloze. Razlog za ovu odluku leži u bojazni da bi se neadekvatnim režimima lečenja otvorila mogućnost za razvoj multirezistentne tuberkuloze.

Tabela 5. Vrste tuberkuloze (plućna, vanplućna)(n, %)

Tuberkuloza		2005.		2006.		2007.	
		n	%	n	%	n	%
Plućna		124	93.2	105	86.7	113	85.6
	Kaverna	44	35.5	42	40.0	73	63.7
	Bez kaverne	80	64.5	63	60.0	41	36.3
Vanplućna		9	6.8	16	12.3	19	14.4

Od vanplućne tuberkuloze dominirala je tuberkuloza ekstra/intra torakalnih limfnih čvorova, pleure i urinarna. Uočen je trend porasta bakteriološkog dijagnostikovanja bolesti

(pleura, urinarna. U toku 2007. godine sve urinarne tuberkuloze su i bakteriološki potvrđene. (Tabela 6.)

Tabela 6. Lokalizacija vanplućne tuberkuloze (n, K+)

Vanplućna tuberkuloza	2005.		2006.		2007.	
	n	K +	n	K +	n	K +
Ekstrator. limfni čvorovi	4		3		2	
Intrator. limfni čvorovi	1	1	/		/	
Urinarna	2		2	1	5	5
Pleura	2		9	6	3	1
Gastrointestinalna	/		/		1	
Jetra	/		/		1	
Kost (ne kičma)	/		/		2	1
Kičma	/		2		4	

Legenda- „K +“ - istekla pozitivna kultura zasejanog materijala na M. tuberculosis

Bakteriološko postavljenje dijagnoze tuberkuloze imalo je trend porasta u ovom periodu. Pozitivne kulture sputuma i drugih materijala poraslo je sa 61,2 na 84,1 %. Istovremeno pozitivnu mikroskopiju sputuma i pozitivnu kulturu na Mycobacterium tuberculosis (M.T.) imalo je između 64 i 71% bolesnika. Takođe je uočen trend pada „nepoznatih ili neurađenih“ kulturelnosti na M. T. pri dijagnostikovanju bolesti (sa 6,7 na 3,1 %). Pozitivnu kulturu na M.T. nakon dvomesečne antituberkulotske terapije imalo je 2005. g. 16,3 % bolesnika, 2006. g. 18,7 % a 2007. g. 16,2 % (prosečno 16,3 %). Pozitivnu mikroskopiju sputuma prosečno je imalo 6,7 % bolesnika. (Tabela 7.) Pretpostavljamo da i pre „Projekta kontrole tuberkuloze“ kao i na samom početku implementacije bilo oko 80% kulturelnosti ali da se i njihovo praćenje i upisivanje u kartone lečenja nije sprovodilo. Razlog za ovu pretpostavku leži u tome da mikobakteriološka služba Instituta za plućne bolesti Vojvodine, kome gravitira ceo okrug, je dobro radila svoj posao i pre ovog projekta ali se nije adekvatno vodila evidencija u prijavama/odjavama bolesnika.

Tabela 7. Stanje kulturelnosti i mikroskopije tokom antituberkulotske terapije

Faza lečenja		2005.		2006.		2007.	
		n (K+)	%	n (K+)	%	n (K+)	%
Inicijalno		92	61.2	96	79.3	111	84.1
	M +	66	71.1 (od 92)	62	64.6 (od 96)	77	69.4 (od 111)
	NE,NR	9	6.7	6	4.9	4	3.0
2. mesec		15	16.3 (od 92)	18	18.7 (od 96)	18	16.2 (od 111)
	M +	6	6.5 (od 92)	7	7.3 (od 96)	7	6.3 (od 111)
5. mesec		1	1.0 (od 92)	0		0	
	M +	1	1.0 (od 92)	0		0	

Legenda- „NE“-nepoznat podatak za mikroskopiju i kulturelnost datih materijala

“-NR“-nije rađena mikroskopija i kulturelnost datih materijala

Testovima osetljivosti ustanovljena multirezistencija kod jednog bolesnika (2005. g.), odnosno multirezistencija na tri antituberkulotika prve linije (izonijazid-H, rifampicin-R i etambutol-E), koji je iste godine preminuo ali

ne od tuberkuloze. Utvrđena je rezistencija na izonijazid kod jednog bolesnika 2006. i 2007. g.. Zabeležen je trend pozitivnog praćenja testova osetljivosti koji je porastao sa 45,8 na 74,2%. (Tabela 8.)

Tabela 8. Test osetljivosti (n, %)

Osetljivi vost	2005.		2006.		2007.	
	n	%	n	%	n	%
O	61	45.8	86	71.1	98	74.2
H	/		1	1.1	1	0.7
HRE	1	0.7	/		/	

Legenda-O (osetljiv na sve antituberkulozne lekove), H (rez. na Izonijazid), HRE (rez. na Izonijazid, Rifampicin, Etambutol)

Kod najvećeg broja bolesnika trajanje simptoma je bilo 4 nedelje. Međutim posmatrajući trajanje simptoma po mesecima, tegobe unutar jednog meseca imalo je najviše pacijenata (od 56,9 do 59,4 %), tegobe koje su trajale dva meseca imalo je 19 do 23,1%. Posmatrajući režim lečenja u incijalnoj fazi (novooboleli) prisutan je pozitivan trend prihvatanja preporučenih terapijskih režima. Tokom 2005. g. 79 (59,4 %) bolesnika imalo je trojnu antituberkulotsku terapiju (Izoniazid, Rifampicin, Pirazinamid), dok je četvorna terapija primenjena kod svega 49 bolesnika

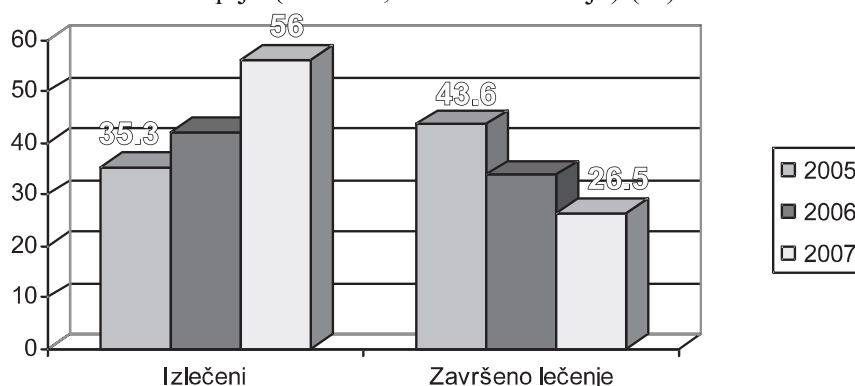
(36,8%), da bi 2007. g. ta brojka iznosila 94 (65,1%) bolesnika.

Od započinjanja DOT strategije primećen je porast „izlečenih“ pacijenata (potvrđena negativna kulturelnost u poslednjem mesecu terapije) sa 35,3 na 56,0 % u odnosu na pad onih bolesnika čije lečenje je završeno (nema potvrde kulturelne negativnosti u poslednjem mesecu terapije) sa 43,6 na 26,5 %. Analizirajući uspešan ishod terapije („izlečeni“ i „završeno lečenje“) u svakoj godini je preko 75 %. Broj onih koji su prekinuli lečenje je u lakom padu na 11,7 %. Broj onih koji su umrli od neke druge bolesti tokom terapije tuberkuloze nije se bitnije menjao tokom ovog perioda, dok je 2006. i 2007. g. po jedan pacijent umro od tuberkuloze. Po jedan bolesnik je proglašen za neuspešno lečenje 2005. i 2006. g. (Tabela 9, Grafikon 3.) Uspešan ishod daje podatak da su pacijenti dobro lečeni i kontrolisani, ali da se sada više obraća pažnje i na dobro vođenje kartona lečenja kao i prilikom odjave ovih bolesnika a koje je prema smernicama „Projekta“.

Tabela 9. Ishod terapije (n, %)

Ishod terapije	2005.			2006.			2007.		
	n	%		n	%		N	%	
Izlečen	47	35.3	105 (78.9 %)	51	42.1	92 (75.9%)	74	56.0	109 (82.6 %)
Završeno lečenje	58	43.6		41	33.8		35	26.5	
Prekinuto lečenje	21	15.9		20	16.8		16	12.1	
Umro od druge bolesti	4	3.0		5	4.1		4	3.0	
Umro od TB	/	0		1	0.8		1	0.7	
Neuspešno	1	0.7		1	0.8		/		
Odseljen	2	1.5		2	1.6		2	1.5	
Ukupno	133	100		121	100		132	100	

Grafikon 3. Ishod terapije (izlečeni, završeno lečenje) (%)



Posmatrajući odnos kategorije tuberkuloznih bolesnika i ishoda terapije uočava se u ovom periodu, kao i u prethodnoj tabeli i grafikonu, da raste broj izlečenih u odnosu na one sa završenim lečenjem kako kod I tako i II

kategorije bolesnika. Takođe se smanjio i broj prekinutih terapija kod novoobolelih od tuberkuloze u odnosu na II kategoriju bolesnika. (tabela 10.)

Tabela 10. Odnos ishoda lečenja i kategorije tuberkuloznih pacijenata (n)

Ishod lečenja	2005.		2006.		2007.	
	I kat.	II kat.	I kat.	II kat.	I kat.	II kat.
Izlečen	44	3	47	4	64	10
Završeno lečenje	53	5	36	5	32	3
Prekinuto lečenje	17	4	16	4	10	6
Umro od druge bolesti	4	/	5	/	2	2
Umro od TB	/	/	1	/	/	1
Odseljen	2	/	2	/	2	/
Neuspešno lečenje	1	/	1	/	/	/
Doseljen	/	/	/	/	/	/
Ukupno	121	12	108	13	110	22

ZAKLJUČAK

Primena savremenih preporuka od strane Svetske zdravstvene organizacije i nacionalnih smernica zaživela je već u drugoj godini sprovođenja, ogleda u sledećem:

1. Veliki procenat postavljanja dijagnoze bolesti pozitivnim kulturama (porast sa 61 na 84 %).
2. Praćenje testova osetljivosti sa 46 na 78.8 %
3. Porast «izlečenih» pacijenata sa 35.3 na 56.9 %, što govori u prilog da su bolesnici redovno davali iskašljaje na kontrolama.
4. Ukupan broj uspešno lečenih («izlečeni», «završeno lečenje») je iznad 75 % sa trendom daljeg rasta

LITERATURA

1. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6:710-25.
2. Christenson B Panorama of infections among refugees-the risk of epidemics from the East. *Nord Med.* 1995; 110(2):40-1, 47.
3. WHO 2006 tuberculosis facts, Stop TB partnership and WHO, WHO 2006, WHO/HTM/STB/ factsheet/ 2006.1.
4. WHO Global plan to stop TB 2006-2015, Stop TB Partnership and World Health Organisation, WHO, 2006, Geneva, WHO, HTM/STB, 2006.35.

5. WHO. WHO Europe, DOTS expansion by country, Annex 5, DOTS expansion plan to stop TB in the WHO European region 2002-2006. Geneva, WHO, HTM/TB, 2006.40-1.
6. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006;367:952-5.
7. Mario C. Raviglione, M.D., and Ian M. Smith, M.B., Ch.B. XDR Tuberculosis - Implications for Global Public Health, *N Engl J Med* 2007, Volume 356:656-9, 2007.
8. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Kontrola tuberkuloze u Srbiji kroz sprovođenje direktno opservirane terapije i obuhvat rizičnih populacija, 2004.
9. Pavlović S i sar. Tuberkuloza u praksi. Novi Sad 1997; 9-13.
10. Ilić M, Khan MI, Kuruc V, et al. Trends and patterns of tuberculosis: interpretations and prospects of tuberculosis control in Vojvodina, Yugoslavia, 1987-2000, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 Nov; 7(11):1064-9.



Akaderske i stručne novine u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, u 2007. i 2008. godini

2007. godine

Asist. dr sc. med. Biljana Zvezdin imenovana u zvanje	docent
dr sc. med. Ilija Andrijević imenovan u zvanje	asistent
mr sc. med. dr Daliborka Bursać imenovana u zvanje	asistent
mr sc. med. dr Nensi Lalić imenovana u zvanje	saradnik u nastavi

2008. godine

dr Jovan Matijašević imenovan u zvanje	asistent magistar
Asist. pripravnik mr sc. med. dr Daliborka Bursać imenovana u zvanje	asistent magistar
dr Miroslav Ilić imenovan u zvanje	asistent magistar



UPUTSTVO AUTORIMA

Molimo autore da se prilikom pripremanja svog rukopisa za štampanje u PNEUMON-u pridržavaju ovih upustava, a u skladu s **Vankuverskim pravilima i Jednoobraznim zahtevima za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima** (v. Srpski arhiv, posebno izdanje, 2002/1).

PNEUMON prima originalne radove, koji nisu štampani na drugom mestu. Prihvataju se takođe i radovi, koji su usmeno prikazani na naučnim skupovima, radovi koji su dopuna ranije objavljenih prethodnih saopštenja i radovi koji nisu štampani u celini (npr. samo u vidu apstrakta). Rukopise slati u dva primerka na adresu:

Uredništvo časopisa PNEUMON,
Glavnom uredniku,
Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

PNEUMON ne odgovara za izgubljene rukopise. Prihvaćeni rukopisi postaju trajna svojina časopisa, te se ne mogu publikovati na drugim mestima bez pismene dozvole autora i časopisa.

RUBRIKE ČASOPISA

1. UVODNIK (Editorial). Objavljuje se povremeno sa opštom ili specijalnom tematikom od uglednih stručnjaka ili samog uredništva.

2. ORIGINALNI RADOVI koji su rezultat sopstvenih i reproduktibilnih istraživanja, dokumentovani dovoljnim obimom i s jasnim zaključcima.

3. PREGLEDNI ČLANCI su radovi informativnog karaktera, nevezana za izvorna istraživanja, koja daju više-manje celovit pregled nekog problema.

4. PRIKAZI SLUČAJEVA donose kazuistiku iz prakse s kratkim teoretskim uvodom. Ovi stručni radovi - prikazi su, po pravilu, od najveće koristi praktičarima.

5. AKTUELNI PROBLEMI: Radovi ove rubrike obrađuju kratko savremene teme i probleme s ciljem informacije i edukacije bez zahteva za sveobuhvatnost. Tu spadaju i manji problemi iz svakodnevnice prakse koji će se povremeno štampati

pod nazivom: "IZ PRAKSE - ZA PRAKSU" (Zapažanja, mišljenja, problemi).

6. OSTALE, NESTALNE RUBRIKE su Izveštaji s kongresa i sastanaka, Pitanja i odgovori, In memoriam (nekrolozi), Vesti, Saopštenja, Prikazi knjiga, Izvodi iz literature, Pisma uredništvu i dr.

Radovi za rubrike 1-5 podležu recenziji.

TEHNIČKA UPUTSTVA

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

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

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

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

KLJUČNE REČI. Ispod srpskog i engleskog sažetka treba napisati 3-10 ključnih reči odn. "key

words" koji će pomoći u svrstavanju i traženju članka (po mogućstvu koristiti spisak "Medicinski predmetni nazivi" - "Medical Subject Headings" (MeSH).

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

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

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

REZULTATI se prikazuju u logičnom redosledu tekstom, tabelama i ilustracijama. Izdvajati važne rezultate izbegavajući nepotrebno ponavljanje.

DISKUSIJA ističe nove i značajne aspekte rada - studije, bez ponavljanja detalja. Rezultate treba uporediti s rezultatima relevantnih studija, povezati zaključke s ciljevima, izbegavajući nekvalifikovane tvrdnje, posebno one koje ne proizilaze iz postignutih rezultata. Ne isključuje se mogućnost hipoteza, naznačenih kao takve, kao i davanje preporuka za dalja ispitivanja.

ZAKLJUČAK treba da bude sasvim kratak, te da sadrži samo najbitnije momente.

LITERATURA - REFERENCE Navode se oni izvori koji su korišćeni u samom radu. Literatura se navodi **numerisana redosledom kojim se radovi pominju (ponavljaju) u radu**. Iste brojeve u zagradama koristiti u samom tekstu. Kod ponovnog citiranja istog izvora ili navoda u tabeli - legendi označiti brojkom korišćenom pri prvoj pojavi dotične reference. Reference citirati prema "Vankuverskim pravilima", kako to pokazuju sledeća uputstva i primeri:

Članci u časopisima: Posle rednog broja navode se autori, i to prvo prezime, zatim početno slovo imena bez tačke, razdvojena samo zarezom od prezimena sledećeg autora, ukoliko ih ima više. Posle poslednjeg autora sledi tačka, razmak i naslov članka, pa skraćeni nazivi časopisa (prema Index Medicus-u) zatim sledi godina, volumen časopisa, prva i poslednja stranica navedenog članka. (Primer: u većini časopisa ovi podaci se mogu naći uz naslov članka ili iza sažetka).

Primer: Gribbin HR, Gardiner IT, Pride NB. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. Clin Sci 1983; 64:485-7.

Ako je organizacija autor: The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI) - a randomized placebo controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6:199-226.

Knjige, monografije: Prezime i prvo slovo imena autora, naziv knjige, redni broj izdanja, mesto izdanja, izdavač, godina izdanja, stranice koje su korišćene.

Primer: Petro W, Netzer N. Schlafapnoe Screening, II Ed, Muenchen, Dustri, 1991, 22-9.

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

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

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

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

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

MERNE JEDINICE Dužine, visine, težine - mase i zapremine se izražavaju u metričkim

jedinicama (m, kg, l) ili njihovim delovima. Temperatura: stepeni Celzijusa. Krvni pritisak u kPa ili mmHg, ostalo u SI sistemu.

SKRAĆENICE I ZNACI Koristiti standardne skraćenice: kod prve pojave

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

Rukopisi u elektronskoj formi

Ukoliko se rad podnosi u elektronskoj formi potrebno je:

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

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



REGISTAR AUTORA

A

Anka Vukelić 17, 23

B

Biljan Zvezdin 37, 59, 69, 109

D

Daliborka Bursać 109

Darinka Kukavica 83

Dragan Koruga 51

Dušanka Obradović 37

Dušica Stanojev 83

G

Goran Stojanović 83

Gordana Popović 83, 101

I

Ilija Andrijević 109

Ivan Mikov 95

J

Jagoda Crepulja 95

Jelena Matić-Jankov 101

Jelka Orlović 31

Jovan Matijašević 109

Lj

Ljiljana Vasić 43

M

Marija Kojičić 59, 69

Mirjana Glavaški 95

Mirjana Hadnađev 17, 23

Miroslav Ilić 101, 109

N

Nensi Lalić 109

S

Sanja Hromiš 37, 59, 69

Senka Milutinov 37, 59, 69

Slavica Obradović-Andelić 69

Slobodan Pavlović 31, 89, 101

Svetlana Kašiković-Lečić 31, 83, 89

T

Tatjana Kurucin 17, 23

Tatjan Šarčev 5, 6

V

Vesna Kuruc 31, 83, 89, 101

Violeta Kolarov 37



REGISTAR KLJUČNIH REČI

A

alergijski perenijalni rinitis	69
anksioznost	51
antiinflamatorni lekovi	69
antituberkulotici	5, 23, 83
astma	37, 59, 69

B

bakterija	17
-----------	----

D

depresija	51
dispnoja	51
DOT strategija	101

H

HOBP	51
hronična bubrežna slabost	83
hronična inflamacija	37

I

infekcija	89
interferon gama test	89
intravaskularni kateter	17

K

klasifikacija	95
komorbiditet	43
kvalitet života	51
kvantitativni metod	17

L

laktacija	59
-----------	----

M

markeri inflamacije	37
medikamentozni tretman	59
multirezistentna tuberkuloza	5
Mycobacterium tuberculosis	23

N

nemikrocelularni karcinom pluća	43
---------------------------------	----

P

pneumokonioza	95
pogoršanje	51
prevencija	95
profesionalno oboljenje	95

R

rendgenski snimak	95
respiratorna insuficijencija	51
reumatoidni faktor	31
rezistencija	5, 23

S

semikvantitativni metod	17
silikoza	95
stadijum 43	

T

trudnoća	59
tuberkulinski test	89
tuberkuloza	31, 83, 89, 101



INDEX KEY WORDS

A

allergic	69
antituberculosis drugs	83
antituberculous drugs	6
anti-inflammatory agents	69
anxiety	51
asthma	37, 59, 69
AT drugs	23

C

chronic inflammation	37
chronic renal failure	83
classification	95
comorbidity	43
COPD	51

D

depression	51
DOT strategy	101
dyspnea	51

E

exacerbation	51
--------------	----

I

infection	89
inflammation markers	37
interferon-gamma test	89
intravascular catheter	17

L

lactation	59
-----------	----

M

medicamentous treatment	59
multi drug-resistant tuberculosis	6

N

non-small cell lung cancer	43
----------------------------	----

O

occupational disease	95
----------------------	----

P

perennial	69
pneumoconiosis	95
pregnancy	59
prevention	95

Q

quality of life	51
quantitative method	17

R

radiograph	95
resistance	6, 23
respiratory failure	51
rheumatoid factor	31
rhinitis	69

S

semi-quantitative method	17
silicosis	95
stage	43

T

tuberculin test	89
tuberculosis	31, 83, 89, 101

