

YU ISSN 0350-6843

# *Saopštenja*

**Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica —• Novi Sad  
Institut of Lung Diseases & TB, Sremska Kamenica — Novi Sad  
CASOPAS ZA PULMOLOGIJU I SRODNE OBLASTI  
PERIODICAL OF CHEST DISEASES AND RELATED DOMAINS**

VOLUMEN: 29

VOLUME: 29

BROJ:

NUMBER:

**3-4**

SEPTEMBAR —  
DECEMBAR

SEPTEMBER —  
DECEMBER

1991.

# SAOPŠTENJA (COMMUNICATIONS)

IZDAVAČ (EDITOR):

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, 21204 Sremska Kamenica

ČASOPIS UREĐUJE:

Stručni kolegijum Instituta

|   |
|---|
| PRVI GLAVNI UREDNIK I OSNIVAČ:<br>Akad. prof, dr STEVAN GOLDMAN |
|---|

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK:

Prof, dr ĐORĐE TABORI

ZAMENIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA:

Prof, dr RUŽICA BELJANSKI-ČONKIĆ

Doc. dr SLOBODAN PAVLOVIC

UŽI REDAKCIJSKI ODBOR:

Dr Vesna Kume, dr Žita Major-Zoričić, dr Nevena Sečen,  
dr Dorđe Považan, dr Nada Žafran

LEKTOR I KOREKTOR:

MILICA DAMJANOV-KOROSEC

U TROŠKOVIMA IZDAVANJA UČESTVUJE:

Ministarstvo za nauku i tehnologiju Republike Srbije

ŠTAMPA:

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

TIRAŽ:

600 primeraka





## Originalni radovi — Original works

MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD  
INSTITUT PRETKLINIČKIH DISCIPLINA  
ZAVOD ZA ANATOMIJU  
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU, SREMSKA KAMENICA  
ZAVOD ZA PATOLOGIJU I DIJAGNOSTIČKU CITOLOGIJU

### EFEKTI KONTINUIRANE HIPOKSIJE NA MORFOLOŠKE ODLIKE MIŠIĆNE ČELIJE SRCA BELOG PACOVA

### EFFECTS OF CONTINUOUS HYPOXIA TO THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MUSCLE CARDIAL CELLS IN WHITE RAT

Danica Obradović\*, Ljilja Mijatov-Ukropina,  
Nikola Aleksić, Aleksandar Aleksić

#### Sažetak

Autori su ispitivali efekte kontinuirane hipoksije na ćelijsku membranu i histoheimijske promene u mišićnih ćelija belog pacova. Životinje su izlagane eksperimentalnim uslovima koji vladaju na 7000 metara nadmorske visine, svakodnevno, u trajanju od četrnaest dana i podeljene su na grupu životinja koje su žrtvovane odmah (prva ogledna grupa), grupu životinja žrtvovanih nakon 24 časa (druga ogledna grupa) i grupu životinja žrtvovanih nakon 7 dana od poslednje ekspanzije (treća ogledna grupa). Hipoksični stres kontinuirano primenjen uzrokuje vakuolizaciju srčanih mišićnih vlakana subendokardijalnog i subepikardijalnog sloja miokardijuma koja perzistira, ne smanjuje se po ekstenzitetu i intenzitetu, sem u veličini vakuola u sve tri ogledne grupe životinja. Fuksinoragija je žarišno predstavljena i njen intenzitet sporo opada u sve tri ogledne grupe životinja. Depoi glikogena i aktivnost suksinildehidrogenaze su očuvani u sve tri ogledne grupe životinja. Može se zaključiti da hipoksija kontinuirano primenjena izaziva ishemične promene u smislu bogate vakuolizacije mišićnih ćelija koja je u pozitivnoj korelaciji sa fuksinoragijom, dok je broj vakuola i njihova veličina u negativnoj korelaciji sa aktivnošću suksinildehidrogenaze i depoi glikogena.

Ključne reči: srce, ćelijska membrana, hipoksija, pacov.

#### Summary

The authors have explored the effects of continuous hypoxia on the cell membrane and histochemical changes in the muscle cells of the white rats. The animals were exposed to experimental conditions characteristic of 7000 m height above the sea level in the course of two weeks and later divided in three groups: The first one consisted of animals sacrificed immediately after the final exposition (the first experimental group), in the second one there were animals sacrificed 24 hours later (the second experimental group), and the third group consisted of animals sacrificed 7 days after the final exposition (the third experimental group). Permanent hypoxic stress caused vacuolization in the cardiac muscle fibers of the subendocardial and subepicardial layer which persisted and did not reduce its intensity and extensity in each group of animals, except in the dimension of their vacuoles. Fuxinorrhagia was focal. The intensity decreased slowly in each of the three groups. Glycogen pools and the activity of succinate dehydrogenase were preserved in each group. It could be concluded that constant hypoxia elicited ishemical changes in the sense of rich vacuolization of the muscle cells and stood in positive correlation with fuxinorrhagia, while the number of vacuoles and their size were in negative correlation with the activity of succinate dehydrogenase and glucogen pools.

Key words: heart, cell membrane, hypoxia, rat.

\* Doc. dr Danica Obradović, Zavod za anatomiju, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

## Uvod

U okvirima dosadašnjih, naših istraživanja 0 delovanju niskog parcijalnog pritiska kiseonika na organizam (1, 2, 3, 4), tj. hipoksije, koja predstavlja stresni faktor, utvrdili smo da ima svog odjeka u reaktivnoj morfodinamici mišićnih ćelija srca u skladu sa funkcionalnom adaptacijom na uslove povećanog kiseoničkog deficita u eksperimentalno tretiranih životinja.

S druge strane, prema podacima iz literature, veliki broj autora — kliničara (5, 6, 7, 8) svojim nalazima doprinosi rasvetljavanju odnosa različitih oblika i stepena dejstva stresova u odnosu na oštećenja kardiovaskularnog sistema, dok eksperimentalna istraživanja iz ove oblasti, uslovno rečeno, sporo napreduju, u nedostatku odgovarajućih životinjskih modela koji bi odgovarali kliničkim podacima nastanka oštećenja.

Stoga, navedene činjenice i model kontinuirane hipoksije predstavljali su podsticaj za koncipiranje i korišćenje novih mogućnosti testa kiseoničkog deficita u morfološko-histohe-mijskim ispitivanjima karakteristika mišićnih ćelija srca s ciljem doprinosa rešavanju nastanka kardiovaskularnih oštećenja.

## Materijal i metode

Istraživanja su obavljena na 24 polno zrela pacova soja Wistar, starosti tri meseca. Za eksperiment je korišćeno 18 životinja, a 6 za kontrolnu grupu životinja. Eksperimentalni uslovi su postizani u improvizovanoj baro-komori u potrebnom staklenog zvana, zapremine 8500 ccm i vodene pumpe. Pritisak u komori je iznosio 413 mbar-a, pri parcijalnom pritisku kiseonika od 84,66 mbar-a, što odgovara uslovima koji vladaju na 7000 metara nadmorske visine.

Ogledna grupa životinja je izlagana dejstvu kontinuirane hipoksije svakodnevno u toku četrnaest dana. Vreme ekspozicije u jednom eksperimentu je iznosilo oko 30—45 minuta.

Životinje su žrtvovane odmah nakon poslednje ekspozicije (prva ogledna grupa), 24 časa nakon izlaganja hipoksičnim uslovima (druga ogledna grupa) i 7 dana nakon završetka eksperimenta (treća ogledna grupa). Životinje kontrolne grupe su žrtvovane istovremeno sa odgovarajućim životinjama ogledne grupe. Sve životinje su žrtvovane dekapitacijom (giljotinom).

Isecci za histološku analizu mišićnih ćelija srca dobijeni su poprečnim presecanjem srca životinja oglednih grupa i kontrolne grupe. Dobijeni uzorci su odmah serijski sečeni u kriostatu (American optical) na rezove debljine od

5—7 mikrona. Fiksiranje je vršeno u apsolutnom alkoholu u trajanju od jednog minuta. Fiksirani histološki preparati su bojeni histološkim metodama: hematoksilin eozin (HE), PAS metodom (PAS), metodom Klinike MAYO (MAYO) i metodom sukcinildehidrogenaze (SDH). Obojeni mikroskopski preparati su analizirani svetlosnim mikroskopom Orthomat-Leitz i fotografisani automatskom kamerom.

## Rezultati istraživanja

U preparata životinja **kontrolne grupe** bojnih (slika 1):

— HE metodom — u sva tri sloja (subendokardijalnom, intermedijalnom i subepikardijalnom) srčanog mišića zapažaju se srednje široke mišićna vlakna koja imaju očuvanu poprečnu prugavost i centralno položena, euhromatična jedra. Samo poneko srčano mišićno vlakno u subendokardijalnom i subepikardijalnom sloju pokazuje vakuolizaciju sarkoplazme,

— metodom Klinike MAYO — mišićna vlakna su u sva tri sloja obojena žuto, pikrijskom kiselinom, odnosno pokazuju potpunu negativnu fuksinoragiju,

— PAS metodom — depoi glikogena su prisutni i očuvani u sva tri sloja srčanog mišića, a

— SDH metodom — pokazuju takođe očuvanost aktivnosti sukcinildehidrogenaze u celoj širini srčanog mišića.

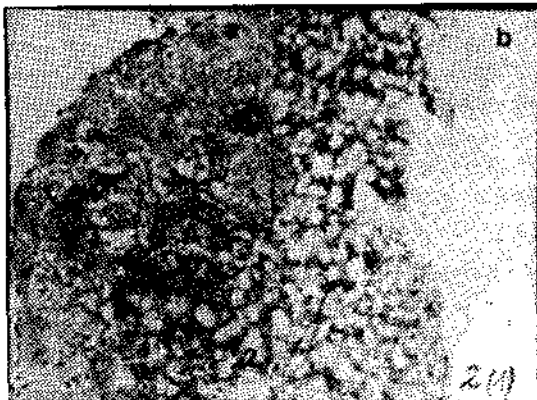


Slika 1 — Kontrolna grupa: a) subendokardijalni sloj, MAYO; b) subepikardijalni sloj, HE, uvećanje 25x10

U preparatima životinja **prve ogledne grupe** bojnih:

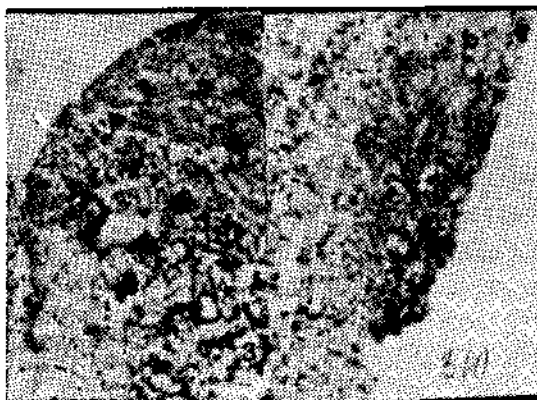
— HE metodom — u sva tri sloja srčanog mišića zapažaju se mišićna vlakna koja imaju očuvanu poprečnu prugavost; jedra mišićnih ćelija su euhromatična; većina srčano-mišićnih vlakana subendokardijalnog i subepikardi-

jalnog sloja pokazuju veliki broj krupnih vakuola koje su postavljene duž mišićnih vlakana (slika 2);



Slika 2 — Prva ogledna grupa: a) subendokardijalni sloj; b) subepikardijalni sloj, HE, uvećanje 25x10, vakuolizacija mišićnih vlakana, V-vakuola

— metodom Klinike MAYO — mišićna vlakna u subepikardijalnom i subendokardijalnom sloju pokazuju fokalnu (žarišnu) obojenost srčanih mišićnih vlakana kiselim fuksinom (slika 3);



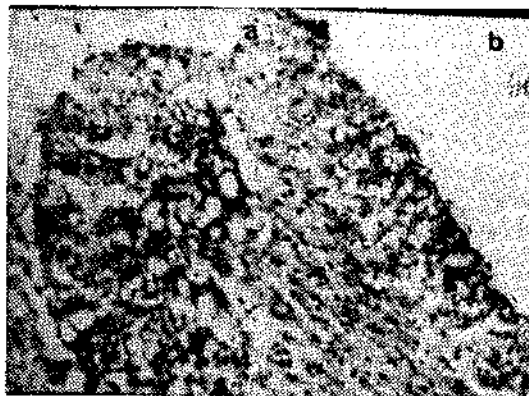
Slika 3 — Prva ogledna grupa: a) subepikardijalni sloj; b) subendokardijalni sloj, MAYO uvećanje 25 x 10, mrljasto pozitivna fuksinoragija

— PAS metodom — zapaža se očuvanost sadržaja glikogena u sva tri sloja srčanog mišića;

— SDH metodom — ukazuje takođe na očuvanost aktivnosti suksinildehidrogenaze duž cele širine srčanog mišića

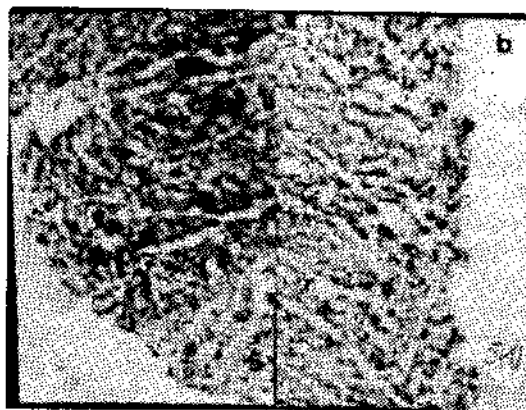
U preparatima životinja **druge ogledne grupe** bojenih:

— HE metodom — srčana mišićna vlakna u subendokardijalnom i subepikardijalnom sloju miokardijuma su vakuolizirana, ali je broj mišićnih vlakana manje zahvaćen: veličina vakuola je manja, one su sitnije i nešto redke sa tendencijom žarišnog skupljanja unutar mišićnog vlakna (slika 4);



Slika 4 — Druga ogledna grupa: a) subendokardijalni sloj; b) subepikardijalni sloj, HE, uvećanje 25x10, brojne sitne vakuole unutar mišićnih vlakana, V-vakuola

— metodom Klinike MAYO — zapaža se kao i u prethodnoj grupi fokalna, pozitivna fuksinoragija sa nešto slabijim intenzitetom kako u subendokardijalnom tako i u subepikardijalnom sloju (slika 5);



Slika 5 — Druga ogledna grupa: a) subendokardijalni sloj, MAYO, uvećanje 25x10, pozitivna fuksinoragija pojedinačnih mišićnih vlakana

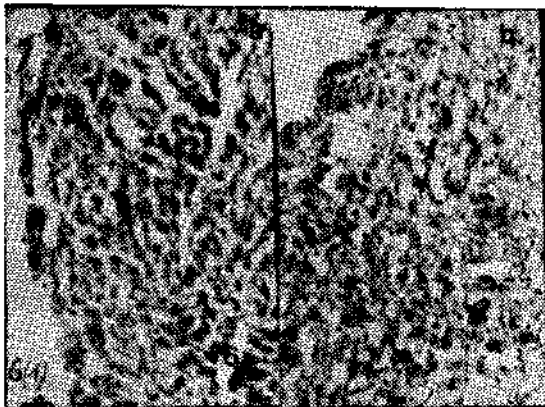
— PAS metodom — depoi glikogena su prisutni u svim ispitivanim delovima srčanog mišića;

— SDH metodom — u svim slojevima srčanog mišića aktivnost suksinildehidrogenaze je očuvana.

U preparatima životinja treće ogleadne grupe bojjenih:

— HE metodom — u delu subepikardijuma i subendokardijuma zapažaju se grupe mišićnih vlakana sa prisutnim vakuolama u sarkoplazmi kao u preparata životinja prethodne ogleadne grupe; vakuole su sitnije i imaju tendenciju fokalnog skupljanja unutar vlakna;

— metodom Klinike MAYO — se zapažaju obojena mišićna vlakna sa kiselim fuksinom crveno, fokalno, u slojevima subendokardijuma i subepikardijuma srčanog mišića, ali slabijeg intenziteta nego u prethodne grupe (slika 6);



Slika 6 — Treća ogleadna grupa: a) subendokardijalni sloj; b) subepikardijalni sloj, MAYO, uvećanje 25x10, pozitivna fuksinoragija u pojedinačnim vlaknima

— PAS metodom — zapažaju se očuvani depoi glikogena u sva tri ispitivana dela srčanog mišića kao i u preparata bojjenih;

— SDH metodom — ukazuju na potpunu očuvanost aktivnosti sukcinildehidrogenaze u svim slojevima srčanog mišića.

### Diskusija

Kao nespecifičan stresor, kiseonički deficit izaziva poremećaj vitalnih bioloških procesa u ćeliji otežavajući više ili manje njeno snabdevanje energetskim materijalom, remeteći propustljivost ćelijske membrane i enzimske procese u citoplazmi (9, 10). Ustanovljenu sposobnost organizma da na isti stresor odgovara individualno različito, Klein i saradnici (11) nazivaju stresnom osetljivošću, jer ako pri delovanju hipoksične hipoksije ne dođe do promene unutrašnje metaboličke homeostaze, ispitivani organizam ima veću funkcijsku rezervu ili viši prag osetljivosti i u osnovi veću otpornost na hipoksiju kao stresor (12, 13, 14). Drugim rečima, hipoksični stres izaziva odgovor organizma

koji je u datom trenutku srazmeran stepenu funkcijske rezerve, odnosno otpornosti organizma na hipoksiju.

Rezultati naših istraživanja nesumnjivo potvrđuju da hipoksija predstavlja efikasan stresor koji uzrokuje promene na specifičnom ćelijsko-membranskom sistemu. Naime, kontinuiran hipoksični stres ima svog efekta na ćelije srca koji je u svom morfološkom odrazu istovetnog karaktera i intenziteta kako u subepikardijalnom tako i subendokardijalnom sloju srčanog mišića, u preparatima sve tri ogleadne grupe životinja. Morfološka analiza ukazuje da vakuolizacija mišićnih ćelija srca po svom intenzitetu ne opada znatnije sa dužinom vremena od poslednje ekspozicije. Vakuole u preparatima prve ogleadne grupe životinja su veoma krupne i brojne, raspoređene duž vlakna, dok u preparatima životinja druge i treće ogleadne grupe životinja su nešto sitnije i sa tendencijom žarišnog raspoređivanja unutar vlakana.

Histološki preparati bojeni metodom Klinike MAYO pokazuju žarišnu (fokalnu) fuksinoragiju mišićnih vlakana u subendokardijalnom i subepikardijalnom sloju srčanog mišića preparata sve tri ogleadne grupe životinja. Po intenzitetu fuksinoragija mišićnih vlakana sporo opada u preparata miokardijuma ogleadnih grupa životinja, a potpuno je negativna u histoloških preparata miokardijuma životinja kontrolne grupe (tabela 1).

Tabela 1

| Metoda histo-<br>loš.bojenja   | hematoksilin<br>eozin (HE) |            |            | Klinike<br>MAYO(MAYO) |            |            | P A S<br>(PAS) |            |            | sukcinilde-<br>hidrogenaza<br>(SDH) |            |   |
|--|----------------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------------|----------------|------------|------------|-------------------------------------|------------|---|
|  | sub<br>en.                 | i.m<br>ep. | sub<br>en. | sub<br>en.            | i.m<br>ep. | sub<br>en. | sub<br>ep.     | i.m<br>en. | sub<br>ep. | sub<br>en.                          | i.m<br>ep. |   |
| R<br>i<br>t<br>a<br>m<br><br>k<br>r<br>t<br>o<br>v<br>a<br>n<br>j<br>e | odmah                      | +          | -          | +                     | F+         | -          | F+             | +          | +          | +                                   | +          | + |
|  | nakon<br>24<br>dana        | +          | -          | +                     | F          | -          | F              | +          | +          | +                                   | +          | + |
|  | nakon<br>7<br>dana         | +          | -          | +                     | F          | -          | F              | +          | +          | +                                   | +          | + |
| KONTROLA   | -                          | -          | -          | -                     | -          | -          | -              | +          | +          | +                                   | +          | + |

Legenda: + = pozitivno, ± = slabije pozitivno, - = negativno, F = fokalno (žarišno)

Depoi glikogena prikazani PAS-metodom bojena su bili intaktni i nekonzumirani i u onim ćelijama koje su vakuolarno bile izmenjene u sve tri ogleadne grupe životinja. Prema nekim autorima (15, 16), glikogen opada srazmerno sa vremenom trajanja ishemije a objaš-



njavaju ga posledicom nestašice aerobnog metabolizma.

Aktivnost sukcinildehidrogenaze je očuvana, bez narušenosti njene aktivnosti hipoksičnim stanjem.

Rezultati ispitivanja efekta kontinuirano primenjene hipoksije ukazuju da hipoksični stres nalazi odjeka na ćelijsko-membranskom sistemu, ali bez jasno vidljivih strukturnih oštećenja membranskog integriteta uz njegovu narušenu permeabilnost. Može se zaključiti da hipoksija kontinuirano primenjena izaziva ishemične promene u smislu bogate vakuolizacije mišićnih vlakana koja je u pozitivnoj korelaciji sa fuksinoragijom mišićnih vlakana dok broj vakuola i njihova veličina je u negativnoj korelaciji sa aktivnošću sukcinildehidrogenaze i sa depozitima glikogena.

#### LITERATURA

1. Obradović D, Nović M, Mijatov-Ukropina Lj, Mihić N, Marinković R. Morfološke odlike vaskularne mreže srca belog pacova u hipoksiji. *Med. Pregl.* 1988, 40:38—40.
2. C-bradović D, Mihalj M, Mihić N, Mijatov-Ukropina Lj, Marinković R. Stereološka analiza gustine vaskularne mreže srca laboratorijskog pacova u hipoksiji. *Med. Pregl.* 1989, 1—2: 16—19.
3. Obradović D, Mihić N, Aleksić A. Membranska oštećenja i histohemijske promene u mišićnih ćelija srca belog pacova u hipoksiji. *Med. Pregl.* 1989, 3—4:121—125.
4. Obradović D, Mijatov-Ukropina Lj. Effects of intermittent hypoxia on the cardiac muscle cells of the white rat. In: 85 Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in München, 1990. Zbornik radova München, 1990, 223.
5. Kenneth I, Shine M. Ionic events in ischemia and anoxia. *Am. J. Pathol.* 1981, 102: 256—261.
6. Faber J. et al. The pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia. *Am. J. Pathol.* 1981, 102:271—281.
7. Cobbe SM, Poole-Willson PA. Tissue acidosis in myocardial hypoxia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1980, 12:771—778.
8. Fortini R. et al. Intercoronary continuity: an anatomic basis for bidirectional coronary blood flow distinct from coronary collaterals. *Am. J. Jour. of Card.* 1984, 53:351—352.
9. Ischiharijima et al. Early membrane damage during ischemia in rat heart. *Exp. and Mol. Path.* 1986, 44:1—6.
10. Maffered R. et al. Stress responses as criteria for personel selection: baseline study. *Aeros. Med.* 1971, 42:42.
11. Klein K, Bruner H, Jovy D. Measuring the individual stress-sensitivity by means of oxygen want. *Proc Fifth Europ Congres Aviat Med.* London 1960, Pergamon press pp. 445 Oxford — London 1962.
12. Bruner H, Jovy D, Klein K. Hypoxia as a stresor. *Aerosp. Med.* 1961, 32:1009.
13. Bruner H, Klein K, Jovy D. Modification of individual stress-sensitivity by adaptation to oxygen-want in the low-pressure chamber. *Proc Fifth Europ Congres Aviat. Med.* London 1960. Pergamon Press 1962, 462.
14. Schwaiger M. et al. Metabolic and ultrastructural abnormalities during ishemia in canine myocardium: novinvasive assessment by positron emission tomography. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1987, 19:259—269.
15. Shem AC, Jennings RB. Myocardial calcium and magnesium in acute ishemic injury. *Am. J. Pathol.* 1972, 67/3:417—430.
16. Jennings RB, Ganote Ch. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ. Res. Suppl.* III, 1974, 34/35:156—172.

Rad je primljen jula 1991. godine.

**NAUČNA I KLINIČKA VREDNOST ISTOVREMENOG ODREĐIVANJA  
KONTRAKTILNE SPOSOBNOSTI MIOKARDA DESNE I LEVE  
KOMORE RADIONUKLIDNIM METODAMA U BOLESNIKA  
SA KARDIOMIOPATIJAMA I KORONARNOM BOLEŠĆU**

**SCIENTIFIC AND CLINICAL VALUE OF THE SIMULTANEOUS  
DETERMINATION OF THE MYOCARDIAL CONTRACTILE  
CAPABILITY OF THE RIGHT AND LEFT VENTRICLE BY  
RADIONUCLIDE METHODS IN PATIENTS WITH  
CARDIOMYOPATHY AND CORONARY ARTERY DISEASE**

**Dobrivoje Zečevlć\* i Ljubomir Stefanovtć**

Sažetak

Određivanje kontraktilnosti miokarda obe komore ima veliki značaj. To smo vršili određivanjem RVEF sa radioangiokardiografijom, koristeći  $^{99\text{M}}$  Tc-pertechnetat (first-pass method) i LVEF nuklidnom ekvilibrijumskom ventrikulografijom.

Ispitano je 10 zdravih osoba i 57 obolelih: miokarditis (MC):6; dilatativnom kardiomiopatijom (DCM):19; DCM zbog koronarne arterijske bolesti (DCM/CAD):15; opterećenje desne komore (LRV):15 i drugi uzroci:2 bolesnika.

Dobili smo sledeće nalaze RVEF i LVEF:

|              | <b>RVEF</b> | <b>LVEF</b>   |
|--------------|-------------|---------------|
| Zdravi       | 66,50%      | <b>68,28%</b> |
| MC           | 53,62%      | <b>54,16%</b> |
| DCM          | 32,11%      | <b>23,31%</b> |
| DCM/CAD      | 37,45%      | <b>24,26%</b> |
| LRV          | 35,20%      | <b>68,40%</b> |
| Drugi uzroci | 56,25%      | <b>73,50%</b> |

Možemo da zaključimo da miokarditis jednako snižava kontraktilnost **obe** komore; DCM snižava EF obe ali više leve komore; DCM/CAD takođe snižava EF obe, ali značajno više leve komore. I opterećenje desne komore značajno smanjuje RVEF ali posle trombolize/operativnog lečenja RVEF raste a LVEF se normalizuje.

Korišćene metode su vrlo korisne i pouzdane u određivanju **kontraktilnosti** miokarda obe komore, jer dobro koreliraju sa hemodinamskim parametrima kontraktilnosti.

Ključne reci: radioangiokardiografija, metod prvog prolaza, istisna frakcija, snaga istiskivanja srca.

**Summary**

Determination of the myocardial contractility of both ventricle has a high importance. We performed determination of RVEF by radioangiocardigraphy, using  $^{99\text{M}}$  Tc-pertechnetat (first-pass method) and LVEF by radionuclide equilibrium-ventriculography.

We tested 10 healthy persons and 57 patients with: myocarditis (MC): 6 pts; dilatative cardiomyopathy (DCM): 19 pts; **DCM** because coronary artery disease (DCM/CAD): 15 pts; load (ing) of the right ventricle (LRV): 15 pts and because other causes: 2 pts.

We got the next findings of **RVEF and LVEF**:

|              | RVEF   | LVEF   |
|--------------|--------|--------|
| Healthy      | 66,50% | 68,28% |
| MC           | 53,62% | 54,16% |
| DCM          | 32,11% | 23,31% |
| DCM/CAD      | 37,45% | 24,26% |
| LRV          | 35,20% | 68,40% |
| Other causes | 56,25% | 73,50% |

We can conclude that MC decreases equally contractility of both ventricle; DCM diminishes both EF, more LVEF; DCM/CAD reduces, also, both EF; but significantly more LVEF; and in LRV RVEF is significantly lower than LVEF but after successfully thrombolysis/operative treatment RVEF increases a LVEF normalises.

Thus the applied methods are very useful! and reliable for determination of contractility of both ventricle, because they are in good correlation with hemodynamic parameters of contractility.

Key words: radioangiocardiology, first pass method, ejection fraction, myo cardial contractility.

#### Skraćenice:

- RVEF — istisna frakcija desne komore
- LVEF — istisna frakcija leve komore
- RVEDP — pritisak u desnoj komori na kraju dijastole
- LVEDP — pritisak u levoj komori na kraju dijastole
- MC — miokarditis
- DCM — dilatativna kardiomiopatija
- CAD — koronarna aterijska bolest
- LRV — opterećenje desne komore

\* Prof. dr. med. sci. Dobrivoje Zečević, načelnik odeljenja Instituta za kardiovaskularne bolesti, Sremska Kamenica

Prof. dr. med. sci. Ljubomir Stefanović, Institut za onkologiju, Sremska Kamenica

Rad je osivaren zahvaljujući finansiranju od strane Fonda za naučni rad Vojvodine

Najveći broj oboljenja srca i krvnih sudova završava se, posle dužeg ili kraćeg uspešnog lečenja osnovne bolesti (kardiomiopatije, miokarditisi, koronarna bolest, srčane mane, hronično plućno srce, akutno plućno srce, oboljenja aorte i plućne arterije, oboljenja perifernih krvnih sudova sa povećanjem vaskulnog otpora i dr.) srčanom insuficijencijom, fatalnom komplikacijom koja odnosi bolesnika.

Potrebno je da se promene prate blagovremeno i egzaktno, radi pravovremenog preduzimanja adekvatnih mera i zaštite bolesnika. Najpouzdaniji način praćenja kontraktilne sposobnosti jeste praćenje istisne frakcije. Razne metode njenog merenja imaju različitu sigurnost

The majority of heart and blood vessel diseases (cardiomyopathies, myocarditis, coronary artery disease, heart malformations, chronic pulmonary and acute pulmonary heart, diseases of the aorta and pulmonary artery, diseases of peripheral blood vessels with the increase in vascular resistance and other) terminate in heart failure with fatal outcome, after a longer or shorter successful period of treatment of the basic disease. Changes should be timely and exactly followed up with the view to undertaking adequate measures and protecting the patient. The most reliable way of the evaluation of myocardial contractile capability is the estimation of ejection fraction. As for the precise measurement, different methods of the estimation of ejection fraction have various reliability. In respect of polycardiographic and echo-

u preciznosti merenja. Nad polikardiografskim i ehokardiografskim neinvazivnim metodama prednost imaju metode nuklearnog merenja istisne frakcije. Posebna vrednost ovih metoda je u merenju i istisne frakcije desne komore.

#### Cilj istraživanja

Istraživanje je imalo za cilj da se utvrde mogućnosti, preciznost i prednost ovih metoda u proceni kontraktilnosti miokarda, kao i mogućnosti da se proceni lokalizacija dominantnog oštećenja miokarda (leve ili desne komore) ili istovremenog oštećenja obe komore, zatim utvrđivanje oboljenja koja različito štetno deluju na jednu ili drugu komoru.

Istovremeno ispitivanje kontraktilnosti i desne i leve srčane komore ima posebnu prednost u dijagnostici, proceni težine i proceni prognoze bolesti, a posebno u terapiji.

#### Metodi i metodologija rada

Bolesnici su, posle detaljnog kliničkog ispitivanja i ispitivanja neinvazivnim metodima, bili podvrgnuti određivanju istisne frakcije desne komore radioangiokardiografijom i u kontinuitetu se određivala istisna frakcija (globalna i regionalne) leve komore nuklearnom ekvilibrijumskom ventrikulografijom.

Radioangiokardiografija, korišćenjem  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata, metodom prvog prolaza, uz istovremeno snimanje EKG-a, u »list modu« pruža mogućnost, preko računarskog metoda, za vrlo precizno određivanje istisne frakcije desne komore. Ekvilibrijumskom nuklearnom ventrikulografijom pomoću dva računarska metoda (Džons i Ajdojn) određivala se istisna frakcija leve komore.

#### Bolesnici

Ispitivanja su vršena u bolesnika sa kardiomiopatijama (dilatativnim) i u bolesnika sa ishemičnom kardiomiopatijom ali i drugih bolesnika (miokarditis, plućna embolija, plućna hipertenzija).

Na osnovu dobijenih podataka cenila se klinička i naučna vrednost ovog metoda procene srčane kontraktilnosti za obe komore. Pri tome se cenilo delovanje različitih etioloških faktora

cardiographic noninvasive methods predominance is given to the methods of nuclear measurement of ejection fraction. Of particular importance is the measurement of ejection fraction of the right ventricle by radioangiocardiology and left radionuclide ventriculography.

#### Aim of the work

This paper was aimed at assessing the possibility, precision and advantage of these methods in the estimation of myocardial contractility. It was also attempted to estimate the localization of the myocardial dominant damage (left or right ventricle) or the simultaneous damage of both ventricles as well as to assess the diseases with the various harmful effect on either ventricle.

Simultaneous investigation of the right and left ventricular contractility gained a particular advantage in diagnostic, in the estimation of severity and prognosis of disease and especially in therapy.

#### Methods

Following the precise detailed clinical investigation by noninvasive methods, ejection fraction of the right ventricle of these patients was determined by radionuclide angiography and ejection fraction (global and regional) of the left ventricle was determined by nuclear equilibrium ventriculography in continuity. A very precise estimation of right ventricular ejection fraction was made possible by radioangiocardiology, by the use of  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetat, by the first-pass method in addition to the simultaneous ECG registration in the »list mode« by the computer method. Left ventricular ejection fraction, including the speed of ejection, was determined by nuclear ventriculography by the use of two computer methods (after Jones and Idoine).

#### Patients

The investigation was performed in patients with cardiomyopathy (dilatative on the first place), then in patients with ischemic heart disease as well as in other patients (myocarditis, pulmonary embolia, pulmonary hypertension). On the basis of the results obtained, clinical and scientific value of this method used for the estimation of heart contractility of both ventricles was estimated. Thereby, the effect of various etiologic factors of heart failure

srčane insuficijencije na desnu i levu komoru, odnosno dominaciju lokalizacije.

U studiju je bilo uključeno 10 zdravih osoba, radi dobijanja referentne vrednosti i 57 osoba sa raznim oboljenjima, prikazanih na tabeli 1, od kojih je 35 kateterizirano.

on the right and left ventricle, i. e. domination of the localization, was also estimated.

This study involved 10 healthy persons which made up a reference group and 57 patients with various diseases presented in Table 1. Of this number 35 patients underwent coronary angiography.

Table 1

| Ejection fraction of the right ventricle<br>by radioangiocardigraphy<br>Ejekciona frakcija desne komore |       |
|---|-------|
| Patients:   |       |
| Total number — ukupno:  | 57    |
| M:F — M:Ž   | 40:17 |
| Age — Starost:  | 18—72 |
| Diseases:   | Pts.  |
| Myocarditis   | 6     |
| Dilatative cardiomyopathy   | 19    |
| Dilatative cardiomyopathy<br>because of CAD   | 15    |
| Load (ing) of the right ventricle   | 15    |
| Other cause   | 2     |

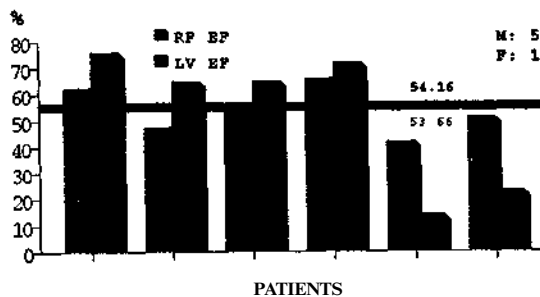
## Rezultati

U 10 zdravih osoba dobijena je angiokardiografijom RVEF  $66,5 \pm 5,8\%$ , kao referentna vrednost. Vrednosti RVEF i LVEF prikazane su na dijagramima 1, 2, 3, 4, 5, prema vrstama oboljenja, a sumarno na dijagramu 6.

## Results

In 10 healthy persons RVEF of  $66.5 \pm 5.8\%$  was obtained by radioangiocardigraphy as a reference value. Values of RVEF and LVEF were presented in Graphs 1, 2, 3, 4 and 5 according to the kind of disease and they were

Ejection fraction of the right ventricle  
by radioangiography



Patients with myocarditis

Diagrame 1

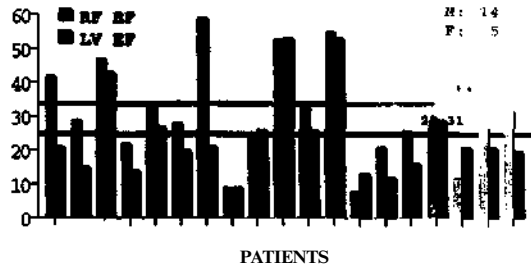
Iz dijagrama se vidi da su RVEF i LVEF gotovo istih vrednosti, mada je RVEF nesigifikantno više. U bolesnika sa miokarditisom

summarized in Graph 6. It is obvious from the graph that RVEF and LVEF had almost the same value, although the value of RVEF was

(MC) snižene su vrednosti i RVEF i LVEF ali ne i znatno različito za obe komore. U bolesnika sa dilaitativnom kardiomiopatijom (DCM) sni-

insignificantly higher. Patients with MC had decreased RVEF and LVEF but without significant difference. In patients with DCM the

Ejection fraction of the right ventricle by radioangiography



Dilatative cardiomyopathy  
Diagrams 2

žene su vrednosti i RVEF i LVEF, ali su značajno niže vrednosti istisne frakcije leve komore. U bolesnika sa DCM zbog koronarne arte-

values of RVEF and LVEF were diminished, but the values of left ventricular ejection fraction were considerably lower. In patients with DCM

Ejection fraction of the right ventricle by radioangiography

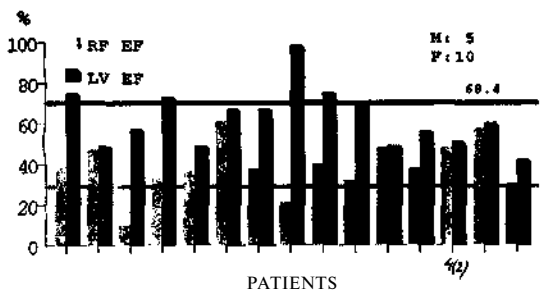


Dilatative cardiomyopathy because of CAD  
Diagrams 3

rijske bolesti (CAD), istisne frakcije obe komore su značajno snižene, ali su značajnije snižene za levu nego za desnu komoru u odnosu na

due to CAD ejection fraction of both ventricles was markedly lower, for the left ventricle more, than for the right ventricle in respect to

Ejection fraction of the right ventricle by radioangiography



Load (ing) of the right ventricle  
Diagrams 4

Ejection fraction of the right ventricle  
by radioangiography

| Other etiology |     | RV EF | LV EF |
|----------------|-----|-------|-------|
| HTA            | M:1 | 55.0% | 87.0% |
| Health         | F:1 | 57.0% | 60.0% |

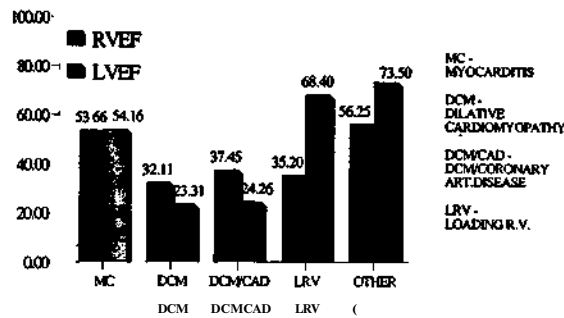
HTA — Hypertension arterial

Diagrams 5

prethodnu grupu. U bolesnika sa opterećenjem desne komore, u svih opserviranih bolesnika, istisna frakcija desne komore je niža nego le-

the previous group. In patients with right ventricular load ejection fraction of the right ventricle was lower than that of the left ven-

Ejection fraction of the right ventricle  
by radioangiography



Diagrams 6

ve, a stepen sniženja zavisi od vrste oboljenja (plućne embolije, stenoza otvora plućne arterije, a što se rapidno menja posle liže tromba, odn. posle valvulotomije). I u jednog hipertenzivnog bolesnika je RVEF bila normalne vrednosti, dok je LVEF bila izuzetno povišena (efekat hipertrofije).

Inače, u svih obolelih osoba RVEF je bila 37,6% a LVEF 40,4% (u proseku), što statistički nije bilo značajno različito ( $p > 0,05$ ). Posle statističke obrade našli smo sledeće rezultate: U 35 kateteriziranih bolesnika korelacija između RVEF i RVEDP bila je, očekujuće, negativna ( $r = -0,261$ ), mada stepen nije visok; između RVEF i LVEDP bila je takođe negativna, ali nedovoljno visoka ( $r = -0,106$ ); između RVEF i LVEF pozitivna ( $r = +0,362$ ) i, na kraju, između LVEF i LVEDP takođe negativna ( $r = -0,577$ ). U celoj grupi korelacija između RVEF i LVEF bila je pozitivna ( $r = +0,470$ ).

Diskusija

Obavili smo ispitivanje kontraktilnosti mio\*karda desne komore radioangiokardiografijom a zatim radionuklidnom ventrikulografijom leve komore globalne i regionalnih istisnih frak-

tricle and the degree of lowering depended on the kind of disease (pulmonar embolia, pulmonary artery stenosis which was rapidly changed after a lysis of the thrombus, i. e. after valvulotomy). In one hypertensive patient RVEF was of normal value while the value of LVEF was markedly increased (hypertrophic effect).

However, in all patients RVEF and LVEF accounted for 37.6% and 40.4%, respectively. Statistically, it was not considerably different ( $p > 0.05$ ). After the statistical analysis the following results were obtained: in 35 patients who had undergone coronary angiography the correlation between RVEF and RVEDP was negative, as it was expected ( $r = -0.261$ ), although the degree was not high. The correlation between RVEF and LVEDP was also negative but insufficiently high ( $r = -0.106$ ). The correlation between RVEF and LVEF was positive ( $r = +0.362$ ) and finally, between LVEF and LVEDP was also negative ( $r = -0.577$ ). In the whole group the correlation was positive ( $r = +0.470$ ).

Discussion

We performed an investigation of myocardial contractility of right ventricle by radioangiocardiology and afterwards that of the left ventricle by radionuclide equilibrium ventricu-

čija leve komore, a prema cilju našeg ispitivanja: raznih grupa oboljenja, ali i sa oboljenjem i miokarda (v. rezultate). Prvo smo u 10 zdravih osoba odedili RVEF a potom u 57 obolelih Kao što se iz prikazanih rezultata jasno vidi, značajno je niža vrednost RVEF i LVEF u obolelih nego u zdravih osoba. Međutim, u celoj ispitanoj grupi postoji korelacija između RVEF i LVEF, što može da znači da promene miokarda komore povlače promene i druge komore (razlike između RVEF i LVEF nisu statistički značajne).

U ispitanih bolesnika sa DCM nađen je pad i RVEF i LVEF, što je normalno (proces je isti na miokardu obe komore), ali je LVEF značajno niži od RVEF. Međutim, u dilatativnoj kardiomiopatiji usled koronarne arterijske bolesti (CAD) se jasno vidi začajnji pad LVEF nego RVEF, jer CAD više ledira (oštećuje) miokard leve komore. U grupi bolesnika sa opterećenjem desne komore RVEF je manja nego LVEF. To je i razumljivo, jer se opterećenjem desne komore posle dužeg vremena smanjuje i njena kontraktlnost. Međutim, to zavisi od uzroka opterećenja desne komore. U bolesnika sa plućnim embolizmom sniženje RVEF je veće, a LVEF ostaje normalno. Posle lečenja plućne embolije RVEF raste. U bolesnika sa plućnom stenozom RVEF je takođe niska, a LVEF je normalna. Ali, posle plućne valvulotomije RVEF počinje da raste. U bolesnika sa plućnom hipertenzijom, zbog urođenih i stečenih mana, RVEF je niža nego LVEF, ali posle operacije na otvorenom srcu počinje njena normalizacija. U 1 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom videli smo vrlo visoku LVEF.

Posle statističke obrade našli smo negativnu korelaciju između RVEF i RVEDP, ali ne tako visoku. Između RVEF i LVEDP je takođe negativna, a između RVEF i LVEDP pozitivna korelacija; i, na kraju, između LVEF i LVDP korelacija je bila negativna ali prilično visoko. Ovi podaci pokazuju zakonomerne odnose ali, na žalost, stepen značajnosti nije uvek tako visok.

Rezultati pokazuju da su ove metode, radioangiokardiografija i radionuklidna ventrikulografija leve komore, vrlo dobre metode u ispitivanju kontraktlnosti desne i leve komore i

lography-global and regional ejection fractions. The aim of our work was the investigation of different groups of diseases with disease of the myocard, (see: results). First we determined ejection fraction of right ventricle at 10 healthy persons and then in ill persons. From the presented results is clean visible a significantly lower ejection fraction of a right and left ventricle in illness than in healthy persons. However, it presents in whole investigated group a correlation between ejection fraction of right and left ventricle what can mean that changes of myocardium of one ventricle develop changes of the other ventricle (differences between ejection fractions of both ventricles are not statistically significant).

In investigated patients with dilatative cardiomyopathy were found lowered RVEF and LVEF, what is normal (myocardium of both ventricle has the same disease), but the LVEF is significantly lower than RVEF. However, in dilatative cardiomyopathy caused by coronary artery disease is clear seen a bigger decrease of LVEF than RVEF. That is understandable, as the coronary artery disease damages more the myocardium of left than of right ventricle.

In the group of patients with load of the right ventricle the RVEF is smaller than LVEF. That is also understandable because overloading of right ventricle, after longer time, decreases their contractility. However, it depends from causes of the loading of the right ventricle. In patients with pulmonary embolism decreasing of the RVEF is higher and LVEF remains in normal values. After treatment of the pulmonary thromboembolism RVEF increases. In patients with pulmonary stenosis RVEF is also small but LVEF is normal. After pulmonary valvulotomy RVEF is beginning to increase. Patients with pulmonary hypertension due to congenital or acquired heart defects RVEF is lower than LVEF, but after successful open-heart surgery, normalisation begins. In 1 patient with arterial hypertension we saw a very high LVEF.

After statistically elaboration we found a negative correlation between RVEF and RVEDP, but not very high, between RVEF and LVEDP also negative; between RVEF and LVEF positive correlation, and, finally, between LVEF and LVEDP correlation was negative, but pretty high. This data show lawful relation, but, unfortunately, the grade is not always so high.

This shows also that this methods, radioangiocardigraphy and radionuclide ventriculography of left ventricle, are very good methods in the estimation of right and left ventricular



moгу da pokažu koje promene više oštećuju kontraktilnost leve, a koje desne komore. Ovi podaci mogu da pokažu koji je uzrok srčane bolesti. To je dobar put za otkrivanje mnogih srčanih oboljenja i predstavljaju dobar napredak u kardiologiji.

U literaturi postoji mali broj referenci o ovoj temi. Naša iskustva nisu tako bogata, ali smo ispitivali ovaj problem u interesu za kardiologiju. Naši nalazi su bili dobar vodič za lečenje bolesnika. To je naš doprinos razvoju kardiologije (1, 2, 3, 4, 5).

#### Zaključci

Promene na miokardu jedne komore povlače i promene na miokardu i druge komore.

Stepen tih promena, ako su istovremene, zavisi od vrste oboljenja. Kod miokarditisa te razlike nisu značajne, ali su značajne u drugim oblicima: u DCM opada značajno i RVEF i LVEF, ali više LVEF, do u DCM zbog CAD pad LVEF je izrazito veći nego za RVEF. U bolesnika sa teškim i naglim opterećenjem desne komore postoji izrazit pad RVEF (plućna embolija) ili dugotrajnim opterećenjem desne komore (plućna stenoza), ali posle Hze tromba i plućne valvulotomije RVEF raste a LVEF opada.

I u bolesnika sa plućnom hipertenzijom zbog urođenih i stečenih mana posle adekvatne operacije RVEF raste.

U bolesnika sa hipertenzijom, zbog hipertrofije leve komore a bez dilatacije iste LVEF je vrlo visoka a RVEF je normalna.

Ove citirane metode, vrlo su korisne i pouzdane za određivanje kontraktilnosti miokarda i desne i leve komore.

function and they can show wich lesions more injures left and wich right ventricle contractility. This data can show what is the cause of cardiac disease. This is a good way to detect many heart diseases and presents a good progress in cardiology.

In literature we have a small number of references about this problem. Our experiences are not so rich, but we investigated this problem because it's interest for cardiology. Our finding was a good guideline for the treatment of our patients. This is our contribution to the development of cardiology.

#### Conclusions

Changes of the myocardium of one ventricle introduce changes of myocardium of other ventricle.

Degree of this simultaneous changes depends from the nature of disease.

In myocarditis differences are not so significant but they are significantly different in other forms: In patients with dilatative cardiomyopathy decreases significantly RVEF and LVEF, but more LVEF; In patients with dilatative cardiomyopathy because coronary artery disease decreasing of LVEF is significantly bigger than RVEF.

In patients with hard and fast loading of right ventricle a big decreasing of RVEF is present but LVEF is normal (pulmonary embolism) and because permanent overloading of right ventricle (pulmonary stenosis). After successful treatment of pulmonary emboli, and after pulmonary valvulotomy (in pulmonary stenosis) RVEF increases and LVEF decreases. In patients with pulmonary hypertension, due to congenital or acquired heart defects after adequate operation RVEF increases. In patient with hypertrophy due to hypertension, of the left ventricle without dilatation, LVEF is very high and RVEF normal.

This, cited methods, are very usefull and reliable for determination of contractility, both, right and left ventricular contractility.

#### LITERATURA

1. Stefanović Lj, Zečević D, Prvulović M, Perić Z, Pješivac Z. Clinical importance and determination of the right ventricle ejection fraction applying the first-pass technique, Savremena naučna dostignuća u medicini, Zbornik radova, Novi sad, 1990, 266–272.

2. Zečević D, Trifunović S, Kovač M. et al. Uporedno određivanje ejectione frakcije ehokardiografskim i apekskardiografskim metodom, Medicinski pregled, 1982, 5/6:175–179.

3. Zečević D, Tabori Đ, Perović M, Major-Zoričić Z. Estimation of right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary

heart disease, Zbornik radova kongresa »Intereakcija srce i pluća«, Miinchen, 1987.

4. Zečević D, Trifunović S, Stefanović Lj. et al. Mogućnosti procene kontraktilnosti miokarda neinvazivnim metodama, Med. pregled, 1987, 5/6:191–195.

5. Stefanović Lj, Prvulović M, Perić Z. et al. Određivanje istisne frakcije desne komore srca metodom prvog prolaza. Zbornik radova, XXIII Jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu, Zadar, 1989.

Rad je primljen decembra 1991. godine.

**INHIBITORI ANGIOTENZIN-KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA (ACE  
INHIBITORI) U SAVREMENOM LECENJU ZASTOJNE  
INSUFICIJENCIJE SRCA U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA  
PRIMENOM ENALAPRIL-MALEATA**

**ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS (ACE  
INHIBITORS) IN THE CONTEMPORARY TREATMENT OF  
CONGESTIVE HEART FAILURE IN ACUTE MYOCARDIAL  
INFARCTION BY THE APPLICATION OF ENALAPRIL-MALEATE**

**Vučina Ščekić\*, Gordana Panic, Đurica Stojšić, Nada Draganić?**

**Sažetak**

Aktivacija sistema renin-angiotensin-aldosteron, kao najozbiljnija komplikacija akutnog infarkta miokarda, ima veoma važnu ulogu u održavanju perfuzionog pritiska kod zastojne insuficijencije srca. Vazokonstrikcija usled dejstva angiotenzina II, kao i retencija natrijuma usled aldosterona mogu, međutim, biti nepoželjne i štetne pojave. U takvim slučajevima dovodi primena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima do poboljšanja hemodinamike povećanjem kardijalnog indeksa kao i smanjenjem perifernog otpora. U cilju evaluacije efikasnosti ACE-inhibitora enalapril-maleata u terapiji srčane insuficijencije primenjen je ovaj farmakon u 62 bolesnika (45 muškaraca i 17 žena). Svi ovi pacijenti su imali infarkt miokarda i kliničke manifestacije srčane insuficijencije uprkos primenjenoj terapiji digitalisom i diureticima. Ejekciona frakcija leve komore je u svih ispitanika bila ispod 30%, kako je to ustanovljeno ehokardiografijom i nuklearnom ventrikulografijom. Početna doza leka je bila 5 mg ili manja, dok je rutinska doza održavanja iznosila 10–20 mg na dan, podeljena u dve doze, jutarnju i večernju. U 20 bolesnika urađena je kardijalna mikrokaterizacija Swan-Ganz-ovim katetrom, pri čemu je monitorovan enddiastolni pritisak u levoj komori, kao i srednji pritisak u desnoj pretkomori. Srčani output je meren termodilucionim metodom i cenjeni su srčani indeks, kao i ejekciona frakcija leve komore srca. Hemodinamskim merenjima i praćenjem ovih bolesnika opservirano je poboljšanje stanja i to najmanje za jednu funkcionu klasu Njujorške klasifikacije. U 10 bolesnika sa vrlo teškom srčanom insuficijencijom dalja primena enalapril-maleata se morala prekinuti zbog izrazite hipotenzije. Hipotenzivni efekt je bio izražen u bolesnika sa srčanom insuficijencijom, a ovi pomenuti pacijenti su pored toga imali popratnu hiponatremiju, visoku reninsku aktivnost plazme, a pre početka primene enalapril-maleata su primali visoke doze diuretika. U svih ostalih bolesnika sa dobrim terapeutskom reakcijom na lek, nije postojala hiponatremija, već je nivo natrijuma u krvi bio u normalnim granicama. Isto tako, kod tih bolesnika sa dobrim terapeutskim uspehom srednji pritisak u desnoj pretkomori nije u proseku prevazilazio 12 mmHg, a serumski kreatinin je bio ispod 132,0 mmol/Lit. Uspešnost lečenja u naših bolesnika je bio preko 85%, dok je uspeh bio samo mali u onih bolesnika, čiji je pritisak u desnoj pretkomori bio preko 12 mmHg, a kreatininsku vrednost iznad 132 mmol/lit.

**Ključne reci:** infarkt miokarda, srčana insuficijencija, ACE-inhibitori.

**Summary**

Activation of renin-angiotensin-aldosterone system as the most severe complication of acute myocardial infarction has an important role in the maintenance of perfusional pressure in congestive heart failure. However, vasoconstriction

tion under the influence of angiotensin II and sodium retention induced by aldosterone may be undesirable. In these cases, application of angiotensin — converting enzyme inhibitors leads to an improvement in hemodynamics due to the augmentation of cardiac index and reduction in the peripheral resistance. In order to estimate the value of heart failure therapy by ACE inhibitors enalapril-maleate was applied in 62 patients (45 males and 17 females). All patients had acute myocardial infarction and clinical manifestations of heart failure despite the therapy with digitalis and diuretics. All patients had a left ventricular ejection fraction less than 30% which had been estimated echocardiographically and by nuclear ventriculography. Initial dose was 5 mg or less and the routine maintenance dose was 10–20 mg/day divided in two doses and applied in the morning and in the evening. Twenty patients underwent right cardiac microcatheterization with Swan-Ganz catheter whereby left ventricular end-diastolic pressure was monitored as well as the mean pressure in the right atrium. Cardiac output was assessed by the thermodilution method and cardiac index and left ventricular ejection fraction were estimated. By the hemodynamic estimation and follow up of these patients, improvement of one functional class of the New York classification at the least was observed. In 10 patients with the severe form of heart failure, due to marked hypotension, further administration of enalapril-maleate was stopped. Hypotensive effect was pronounced in patients with heart failure and these patients also had accompanying hyponatremia, high plasma renin activity and prior to the introduction of enalapril in the therapy they had been administered high doses of diuretics. In all other patients with good therapeutic response no hyponatremia was present, blood sodium level was normal. In all our patients with a good effect of treatment, mean pressure in the right atrium was below 12 mmHg on the average, while serum creatinine was below 132.0 mmol/l. Success of treatment was attained in more than 85% of our patients while this success was small in the group of patients where the values both of mean pressure in the right atrium and serum creatinine were higher than 12 mmHg and 132 mmol/l respectively.

**Key words:** ACE-inhibitors, heart failure, myocardial infarct.

\* Prof. sci. med. dr Vučina Šćekić, Univ. Institut za kardiovaskularne bolesti, Sremska Kamenica

Poslednjih godina srčana insuficijencija je postala jedan od najvećih zdravstvenih i socijalnih problema u oblasti kardiovaskularne medicine, koji iziskuje ogromne napore u izučavanju ovog patološkog stanja pre svega od zdravstvenih radnika a i od celog društva. Smatira se da danas oko 15 miliona ljudi u svetu ima dijagnozu srčane insuficijencije (5), a ako se uzme u obzir da postoje lakši slučajevi sa minimalnim simptomima, onda je jasno da je taj broj mnogostruko veći. Po nekim istraživanjima, tu dijagnozu ima 1% populacije sa godišnjom incidencijom od 3/1000 (4). Nove metode lečenja koronarne bolesti su učinile da se smrtnost od akutnog infarkta miokarda smanji, ali se zato iz grupe preživelih regrutuje veliki broj bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Smrtnost od srčane insuficijencije je velika i kreće se od 15 do 60%, a ekonomski efekti morbiditeta su neprocenjivi. Srčana insuficijencija je, tako, danas najčešća otpusna bolnička dijagnoza u životnom dobu posle 65-te godine.

Savremena dostignuća u dijagnostici, zahvaljujući uvođenju novih aparata visoke tehnološke vrednosti, kao i novina u terapiji, omogućila su preciznije razumevanje patofiziologije srčane insuficijencije u akutnom infarktu miokarda. Međutim, problem srčane insuficijencije, kao komplikacije akutnog infarkta miokarda, još u svojoj biti nije rešen, jer su mnogi patofiziološki mehanizmi, koji dejstvuju u njenom nastanku i razvoju, samo delimično poznati. Ovo proizilazi iz činjenice da iako 90% srčane mase čini srčani mišić — miokard — pojam srčane insuficijencije je širok i obuhvata ne samo nekrozu miokarda već i stanje srčanih fibroznih struktura, valvula, električnog sistema i perikarda. Svaka od ovih komponenti u akutnom infarktu miokarda može da bude promenjena bilo pojedinačno ili u kombinaciji sa drugim komponentama i da dovede do srčane insuficijencije.

Regulacija rada srca kao pumpe se u normalnom stanju odvija preko četiri faktora:

— prethodnog opterećenja (preload) ili komorskog napreznja na kraju dijastole (pojednostavljeno, punjenja komore),

— naknadnog opterećenja (afterload) ili komorskog napreznja na kraju sistole (pojednostavljeno, arterijski pritisak),

— kontraktilnost miokarda, i

— srčane frekvence (i to kako direktno, tako i indirektno, jer se povećanjem srčane frekvence povećava i kontraktilitet, tzv. Bowditch-efekt) (3).

Zdravo srce uvek će moći da ispumpava onoliko krvi koliko u njega i pristize. Međutim, u akutnom infarktu miokarda srce može naglo da popusti, tako da, na primer, leva komora ne može da istisne onoliko koliko se plućna cirkulacija puni iz desne komore, te nastaje akutna insuficijencija levog srca (plućni edem), ili može da dođe samo do malog disbalansa između količine krvi koju ispumpavaju desno i levo srce, što će dovesti samo do manjeg stepena plućne kongestije. Znači, dve osnovne hemodinamske karakteristike srčane insuficijencije su: nedovoljan porast minutnog volumena, kao i prekomerni rast komorskog pritiska na kraju dijastole. U novije vreme se naročito mnogo studiraju neurohumoralni aspekti srčane insuficijencije, i to simpatički sistem, sistem renin-angiotenzin-aldosteron, kao i atrijalni natriuretični faktor. Aktivacija simpatičkog nervnog sistema povećava kontraktilnost miokarda, povećava srčanu frekvenciju, te vrši regionalnu preraspodelu protoka krvi, smanjujući protok kroz bubrege, splanhičku regiju, mišiće i kožu, vrši vensku vazokonstrikciju i brže vraćanje krvi u srce, a sve da bi se održao krvni pritisak i protok u srcu i mozgu. Nije jasno šta i u kom momentu u toku prirodne istorije srčane insuficijencije aktivira simpatički sistem (atrijalni ili kardiopulmonalni baroreceptori), ali je ustanovljena pozitivna korelacija između veličine insuficijencije leve komore (i sistolne i dijastolne) sa nivoom noradrenalina u cirkulaciji. Simpatička stimulacija, kao i smanjeni renalni perfuzioni pritisak, stimulatивно deluju na produkciju renina, koji pretvara angiotenzinogen u angiotenzin I, a ovaj se pod uticajem angiotenzin-konvertirajućeg enzima transformiše u angiotenzin II, koji deluju direktno vazokonstrikтивно, a povećava i lučenje aldosterona, čime se povećava volumen tečnosti i natrijuma u cirkulaciji. Sistem renin-angiotenzin-aldosteron ima sličan evolutivni smisao, odnosno održavanje pritiska i protoka kroz vitalne organe. On takođe stimuliše lučenje vazopresina, a putem pozitivne povratne sprege i aktivaciju simpatičkog nervnog sistema.

Smatra se da je novootkriveni atrijalni natriuretički hormon direktna protivteža renin-angiotenzin-aldosteronu, a da ga aktivira povećani volumen tečnosti i pritiska u pretkomora ma.

Kod zastojne insuficijencije srca, kao najteže komplikacije akutnog infarkta miokarda, aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema ima značajnu ulogu u održavanju perfuzionog pritiska. Međutim, vazokonstrikcija pod uticajem angiotenzina II i retencija natrijuma pod dejstvom aldosterona mogu biti nepoželjni. U ovim stanjima primena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima dovodi do poboljšanja hemodinamike povećanjem srčanog indeksa i smanjenjem perifernog otpora.

### Ispitanici i metodi

U cilju evaluacije savremenog lečenja zastojne insuficijencije srca u akutnom infarktu miokarda inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima primenili smo enalapril-maleat u naših 62 bolesnika (45 muškaraca i 17 žena životne dobi 29 do 79 godina). Svi bolesnici lečeni su od akutnog infarkta miokarda, hipertenzije i imali su klinički jasno manifestne znake zastojne insuficijencije srca, uprkos terapije digitalisom i diureticima. Svi ispitanici su imali ejectionu frakciju leve komore manju od 30%, procenjenju dvodimenzionalnom ehokardiografijom i nuklearnom ventrikulografijom.

Početna doza leka bila je 5 mg ili manje, a uobičajena doza održavanja 10–20 mg na dan podeljena u dve doze, ujutro i uveče. Pre primene enalapriknaleata svi bolesnici bili su na terapiji kardi tonicima i diureticima, koja se pokazala nedovoljnom u lečenju postojeće zastojne insuficijencije. Ukoliko su dobijali vazodilatatorne lekove, isti su bili isključeni uvođenjem u terapiju enalapril-maleata.

U 20 bolesnika urađena je desna kateterizacija srca Swan-Ganz-ovim mikrokateretrom pri čemu je monitorisan pritisak punjenja leve komore, srednji pritisak u desnoj pretkomori i određivan minutni volumen metodom termodilucije. Svi hemodinamski parametri određivani su pre otpočinjanja leka i u toku davanja leka u prva tri dana. Hemodinamska merenja vršena su bolesniku u ležećem položaju, u krevetu, i ponavljana svaka četiri sata u toku tri dana davanja terapije. Svi bolesnici su sve vreme bili na monitoru uz ostala praćenja neinvazivnim putem kako elektrokardiografske promene, frekvenca srca i promene krvnog pritiska.

## Rezultati rada

Kod 20 bolesnika koji su tretirani enalapril-maleatom došlo je do poboljšanja najmanje za jednu funkcionalnu klasu njujorške klasifikacije (New York Heart Association). Dva bolesnika imala su simptome hipotenzije posle primene prve doze enalapрила, ali u daljem toku lečenja krvni pritisak bio je normalan i nije bilo razloga za prekid terapije. Valja napomenuti da su svi naši bolesnici imali dugogodišnju hipertenziju.

U deset bolesnika koji su bili naklonjeni hipotenziji pokušali smo davanje test-doze enalapril-maleata, ali hipotenzivni odgovor bio je prolongiran i odustalo se od daljeg davanja leka. Hipotenzija se javila u bolesnika sa najtežom formom srčane insuficijencije koji su imali izraženu hiponatremiju, visoku plazma reninsku aktivnost i koji su pre uvođenja u terapiju enalapрила primali velike doze diuretike. Međutim, u 15 bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom uvođenjem minimalnih doza od dva puta po 5 mg enalapрила na dan u početku lečenja i postepenim povećanjem sve do optimalne terapijske doze dva puta po 10 mg na dan postignut je zadovoljavajući terapijski efekat i bez prisutne hipotenzije, što je omogućilo efikasnost primene leka. Ovi bolesnici prethodno nisu primali diuretike, nisu imali izraženu hiponatremiju, natrijum u krvi je bio normalan, srednji pritisak u desnoj pretkomori u proseku bio je manji od 12 mmHg i serumski kreatinin manji od 132,0 mmol/l.

## Diskusija

Enalapril-maleat je kombinovani (i venski i arteriolarni) vazodilatator sa indirektnim dejstvom kojim je izbegnut najveći nedostatak ostalih vazodilatatora: da refleksno aktiviraju simpatički sistem i sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

Naprotiv, enalapril-maleat inhibira aktivnost tih sistema. On kao inhibitor angiotenzin-konvertirajući enzim identičan je enzimu kinasa II, koji kinine *razlaže* u neaktivne fragmente. Razumljivo je da će neurohumoralni efekti inhibicije ACE biti smanjenje stvaranja angiotenzina II- smanjenje lučenja aldosterona, smanjenja noradrenalina i vazopresina, a povećanje angiotenzna I i renina, kao i prostaglandina. Neurohumoralni efekti će za posledicu imati sistemske i regionalne hemodinamske efekte. Sistemski hemodinamski efekti enalapril-maleata u naših bolesnika bili su: smanjenje sistemske i pulmonalne vaskularne rezisten-

cije, smanjenje arterijskog plućnog, arterijskog i kapilarnog i desnog atrijalnog pritiska, povećanje minutnog i udarnog volumena obe komore. Delovanjem na renalnu cirkulaciju enalapril-maleat dovodi do povećanog protoka, a na veličinu glomerularne filtracije deluje u zavisnosti od toga da li postoji angiotenzin II indukovana konstrikcija samo eferentne arteriole (kompenzatorni mehanizam za očuvanje glomerularne filtracije kod srednje teških srčanih insuficijencija), kada smanjuje glomerularnu filtraciju, ili postoji izrazita konstrikcija i aferentne i eferentne arteriole (kod vrlo teških srčanih insuficijencija), kada dovodi do povećanja glomerularne filtracije (3).

Zapaženo je da efekat lečenja akutne srčane insuficijencije u akutnom infarktu miokarda zavisi od bazične plazma-reninske aktivnosti (nivoa renina u krvi). I u naših bolesnika bio je bolji hemodinamski efekat ukoliko je ta aktivnost bila veća. Međutim, da efekat lečenja enalapril-maleatom bolesnika koji su imali hroničnu srčanu insuficijenciju i hipertenziju, pokazalo se da tok dugotrajnog lečenja nije zavisiо od bazične reninske aktivnosti plazme, već je povoljan efekat lečenja bio i kod bolesnika sa niskom plazma-reninskom aktivnošću, što ukazuje na mogućnost da kod tih osoba postoji visok tkivni renin i angiotenzin II. Nedavno je u CONSESUS-studiji (3) dokazano da hronična terapija teške srčane insuficijencije enalaprilom dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta od progresivne srčane insuficijencije, koji je registrovan nakon 6, odnosno 12 meseci, i to smanjenje je za 40 i 31% u poređenju sa kontrolnom grupom, koja je mesto enalapрила dobijala placebo; inače, obe grupe bolesnika dobijale su i konvencionalnu terapiju: digitalis, diuretike i vazodilatator. Ističe se da je povoljan efekat lečenja verovatno izazvan perifernim dejstvima leka, a ne direktnim delovanjem na miokardnu ćeliju. Studiranje dejstva leka na miokardnu ćeliju otežano je i činjenicom da je u srčanoj insuficijenciji glavni poremećaj u transformiranju hemijske u mehaničku energiju, te da ukupna količina intramiocitnog jona kalcijuma i energetske fosfate može sve do terminalnih stadijuma biti sasvim normalna. Našim ispitivanjem je pokazano da su prediktori povoljnog dejstva enalapril-maleata u terapiji srčane insuficijencije samo srednji desni atrijalni pritisak manji od 12 mmHg i serumski kreatinin manji od 132 mmol/lit kada je uspeh lečenja bio u više od 85% bolesnika, dok je u grupi bolesnika u kojoj su obe ove vrednosti bile iznad tih graničnih vrednosti uspeh lečenja bio mali.

Jedan od najčešćih neželjenih efekata enalapрила u lečenju srčane insuficijencije u naših bolesnika je sistemska hipotenzija. Ona se javljala gotovo uvek kod započinjanja davanja leka, i to naročito kod bolesnika sa najtežom formom srčane insuficijencije, koji su imali hiponatrijemiju, visoku plazma-reninsku aktivnost i koji su prethodno primali visoke doze diuretika. Međutim, paradoksalno je da su to bolesnici koji imaju i najviše koristi od lečenja enalapril-maleatom, te se preporučuje uvođenje minimalnih doza u početku da bi se izbegao hipotenzivni efekat i da bi se postepeno postigle optimalne terapijske doze. Takođe, preporučuje se prekid primene diuretika pre uvođenja leka.

#### LITERATURA

1. Dickstein K, Soyland E. et al. Acute and chronic hemodynamic effects of enalapril-maleate in congestive heart failure. *Int. J. Cardiol.* 1989, 445—56.

2. Davies RO, Irvin JD. et al. Enalapril worldwide experience. *Am. J. Med.* 1990, 77, (2A):23—35.

3. Chrysant SG, Brown RD, Kern DC, Brown JL. Antihypertensive and metabolic effects of a new converting enzyme inhibitor, enalapril. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990, 33:741—6.

4. Kjekshus JK, Abrahamsen AM, Grundersen T. Acute and long-term response to enalapril in congestive failure. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984, 18:1695—1745.

5. Cleland JGF, Dargie HJ, Me Alpine H. et al. Severe hypotension after first dose of enalapril in heart failure. *Br. Med. J.* 1985, 291: 1309—12.

6. Fitzpatrick D, Nicholls MG, Ikram H, Espiner EA. Hemodynamic, hormonal and electrolyte effects of enalapril in heart failure. *Br. Heart J.* 1990, 50:163—9.

7. Cody RJ, Covit AB, Schaer G, Largh JH. Evaluation of a long-acting converting enzyme inhibitor (enalapril) for the treatment of congestive heart failure in acute myocardii infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990, 1:1154—9.

Rad je primljen decembra 1992.

**PLUĆNE PATOLOŠKE PROMENE U IMUNODEFICIJENTNIM  
STANJIMA\***

**PATHOLOGIC FEATURES OF THE LUNG IN THE  
IMMUNOCOMPROMISED HOST\***

**Živka Eri\*, Jelena Stanić, Biljana Vlatković**

**Sažetak**

U ovom radu su prikazane promene u plućima u 109 bolesnika sa sindromom imunodeficijencije. U 85 slučajeva se imunodeficijencija razvija zbog malignog tumora (najčešće bronhogenog karcinoma, malignih limfoma). Drugu veliku grupu (24/109) čine bolesnici sa opstruktivnom bolesti pluća i dugotrajnom kortikoterapijom. Najčešća histološka promena u plućima je pneumonija u organizaciji (71/109) prouzrokovana većinom piogenim stafilokokom, pseudomonasom, hemofilus influencom itd. (prouzrokovani dokazani pregledom sputuma). Drugu veću grupu čine intersticijalne pneumonije (16/109), samo u 5 slučajeva prouzrokovane citostaticima. U 5 bolesnika je nađena difuzna intersticijalna fibroza nakon zračne terapije, i u dva slučaja intersticijalna pneumonija sa penušavim eksudatom u alveolama. Granulomi bez nekroze (sarcoid-like) nađeni su u 8 slučajeva. U 4 pacijenta je nađena difuzna karcinomatozna limfangioza pluća. »Infarkt-like« pneumonije su nađene u 3 slučaja. Histološke plućne promene su analizirane u kateterbioptičkim uzorcima i transbronhijalnoj biopsiji pluća.

**Ključne reci:** Imunodeficijencija, pneumonije, plućna fibroza.

**Summary**

Lung changes in 109 patients with immunodeficiency syndrome has been described in this paper. In 85 cases immunodeficiency was developed as a result of a malignant process (most frequently bronchogenic carcinoma, malignant lymphomas). The rest (24 of the total of 109) make another group of patients with obstructive pulmonary disorders submitted to a long-term corticosteroid therapy. Most frequently found histologic changes of the lungs were those of organising pneumonia (71/109) caused with pyogenic staphylococcus, pseudomonas, haemophilus influenzae (isolated in the sputum). Interstitial pneumonias make another large group (16/109), in only 5 cases the pneumonia was caused by cytostatics. In 5 patients diffuse interstitial fibrosis was discovered after the application of radio-therapy, while in 2 cases interstitial pneumonia with foamy exudate was found. Granulomas without necrosis (sarcoid-like ones) were found in 8 patients, while in 4 cases diffuse carcinomatous lung lymphangiosis was established. Infarct-like pneumonias were discovered in 3 cases. Samples for histologic analysis were obtained by sputum biopsy or transbronchial biopsy.

**Key words:** Immunodeficiency, pneumonia, interstitial pulmonary fibrosis.

\* Doc. dr sci med. Živka Eri, patolog-citolog, načelnik Zavoda za patologiju i dijagnostiku citologiju Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica, docent Medicinskog fakulteta Novi Sad

Rad je deo teme »Akutne infekcije plućnog parenhima i donjih disajnih puteva« koju je finansirao Fond za naučni rad Vojvodine 1990/1991. godine.

## Uvod

Sindrom imunodeficijencije koji se razvija zbog različitih bolesti, naročito hematopoetskih i limforetikularnih, nakon transplantacije organa ili kao posledica citotoksične i kortikosteroidne terapije, postao je veliki medicinski problem u poslednjih 15 godina. Među brojnim kliničkim manifestacijama ovog sindroma, plućne promene zauzimaju značajno mesto. Zbog oslabljenog inflamatomog odgovora velikog broja mogućih patogena i brzog širenja, plućna infekcija u tome prednjači.

Diferenciranje plućnih infiltrata u imunodeficijentnih bolesnika (pneumonija, pneumonitis, plućna hemoragija, granulomi, tumori, itd.) složen je postupak — u prepoznavanju uzročnika, sagledavanju epidemioloških i kliničkih okolnosti, prirode imunološkog deficita, patohistoloških lezija, stadijuma progresije bolesti i radiografskih promena, te zahteva timski rad i visokospecijalizovanu ustanovu.

Uzroci pojave plućnih infiltrata u imunodeficijentnih bolesnika su mnogostruki. Po učestalosti su to konvencionalne bakterije, virusi, gljivice, *Pneumocystis carinii*. Međutim, u pojavi plućnih promena nameću se kao diferencijalno dijagnostički problem brojni neinfektivni agensi kao što su plućna embolizacija, plućni edem, radijacija, lekovi itd.

## Materijal i metode

Analizirana grupa obuhvata 90 kateterbiopsijskih uzoraka i 19 transbronhijalnih biopsija pluća bolesnika sa klinički dokazanim imunodeficijentnim sindromom. U 85 slučajeva je dokazan bronhogeni karcinom ili maligni limfom (4/85), a preostala 24 bolesnika su dugo godina lečena kortikosteroidima zbog hronične opstruktivne bolesti pluća.

Nakon uobičajene pripreme materijala za histološku analizu u većini slučajeva su rađene neke od specijalnih metoda bojenja kao što su PAS, Groco, Ziehl-Neelson, a sve radi što preciznije etiološke dijagnoze nađenih patohistoloških promena plućnih promena.

## Rezultati

U analiziranom materijalu (tabela 1) najčešće su nađene promene različite starosti, od difuznog oštećenja alveola preko pneumonije u organizaciji do intersticijalne hronične pneumonije. Histološki, od edematoznih međualveolarnih pregrada sa hijalinim membranama i kolapsom alveola, nalazili su se vrlo gusti infiltrati

limfocita i plazma ćelija, proliferacija fibroblasta i fibrocita u međualveolarnim pregradama i lumenima alveola. Alveolarni epitel je hiperplastičan, a često i pločasto metaplastičan. Ovaj tip histoloških promena je nađen u 87 biopsijskih uzoraka. Etiološki, najčešće se radilo o bakterijskoj infekciji (piogeni stafilokok, *Pseudomonas*, *Hemophilus influenzae*, *Escherichia coli* — prouzrokovani dokazani pregledom sputuma).

Tabela 1

Nađene histološke promene u plućima u 109 imunokompromitovanih bolesnika

| Promene  | Broj | %    |
|--|------|------|
| Difuzno alveolarno oštećenje (pneumonija u organizaciji) |      |      |
| intersticijalna hronična pneumonija                      | 87   | 79,8 |
| Intersticijalna fibroza pluća                            | 5    | 4,9  |
| Intersticijalna pneumonija sa penušavim eksudatom        | 2    | 1,8  |
| Akutna pneumonija (»infarkt-like«)                       | 3    | 2,7  |
| Granulomi (bez nekroze)                                  | 8    | 7,3  |
| Tumor  | 4    | 3,5  |

U 5 uzoraka je nađena slika difuzne intersticijalne fibroze postradijacione etiologije koja podseća na UIP, samo je proliferisano vezivo u međualveolarnim pregradama i alveolama bogato fibroblastima i fibrocitima (»svežija« fibroza) sa hipertrofijom i hiperplazijom alveolarnog epitela.

Intersticijalna pneumonija sa penušavim eksudatom nađena je u 2 uzorka i identična je histološkoj slici primarne alveolarne proteinoze koja se nalazi u imunokompetentnih bolesnika

Granulomi bez nekroze, tipa »sarkoid-like« granuloma, nađeni su u 8 uzoraka, najčešće uz dobro diferencirane epidermoidne (6/8) i bronhioalveolarne karcinome (2/8).

»Infarkt-like« pneumonije su nađene u 3 uzorka, bez jasne etiologije.

U 4 uzorka je nađena difuzna karcinomatозна limfangioza pluća što je radiološki upućivalo na fibrozu pluća. U svim slučajevima se radilo o adenokarcinomu.

## Diskusija

Prema Nashu (1) sindrom imunodeficijencije može biti osnova za nastanak pet bazičnih patomorfoloških promena u plućima (tabela 2), ali se odmah na početku može reći da nijedna histološka slika nije tipična za pojedinog prouzrokovana, već može biti samo manje ili više indikativna, kao i da etiologija uvek mora biti potvrđena specijalnim metodama bojenja, kul-



turelno, serološki i posmatrana u kliničkim okolnostima.

Akutna pneumonija bez izražene nekroze izazivana bakterijama je najčešća plućna promena u imunokompromitovanih bolesnika. Zbog relativno brze i dobre rezolucije, obično se ne rade biopsije pluća.

U cilju postavljanja što specifičnije dijagnoze u bolesnika sa plućnim infiltracijama, najčešće se koriste transbronhijalna biopsija (TBBP) i otvorena biopsija pluća. Prema podacima iz literature, iz transbronhijalne biopsije pluća se u 26–72% slučajeva postavlja specifična dijagnoza (2, 3, 4, 5) a iz otvorene biopsije pluća u granicama od 37–77% (6, 7).

Najčešća specifična dijagnoza u analiziranim TBBP su bile infekcije (75%) i neoplazme (23%). Najčešći prouzrokovač je bio *Pneumocystis carinii* (7).

Mi smo analizirali uglavnom kateterbiopsički materijal u kome uvek imamo dovoljno re-

prezentativni komadić alveolarnog tkiva pluća, te na taj način zamenjuje TBBP. Najčešće nađena patološka promena odgovara pneumoniji u organizaciji (hroničnoj intersticijalnoj pneumoniji).

Lista mogućih prouzrokovača ovih plućnih promena je jako duga i obuhvata kako infektivne (bakterije, virusi, gljivice, protozoe) tako i neinfektivne agense (edem, lekovi, zračenje, leukoaglutininska reakcija, oksigenoterapija itd.).

U pregledanim uzorcima alveolarnog tkiva pluća nismo imali nijedan slučaj virusnih, protozoalnih i gljivičnih pneumonija koje često nalazimo u resektatima pluća i obdukcijom materijalu u imunodeficientnim stanjima.

Na kraju, može se reći da biopsija pluća ima isti značaj kao i biopsija u imunonekompromitovanih bolesnika, a nađene patološke promene u plućima su brojne, šarolike i etiološki uglavnom nespecifične.

Tabela 2

Osnovne histološke promene u plućima imunodeficientnih bolesnika

|   | Infektivni agensi   | Neinfektivni agensi  |
|---|---|--|
| I 1. Hronična intersticijalna pneumonija (Pneumonija u organizaciji, Difuzno oštećenje alveola) | — Virusi<br>— Gljivice<br>— Bakterije<br>— <i>Pneumocystis</i>  | — Radijacija<br>— Lekovi<br>— Oksigenoterapija<br>— Kolagene bolesti |
|   |   | Kombinacije  |
| 2. Intersticijalna pneumonija — UIP   |   | — Kolagene bolesti   |
| 3. Intersticijalna pneumonija sa pojavom penušavog eksudata u olveolama                         | — <i>Pneumocystis</i><br>— Alveol. proteinoza<br>? — Mikobakterije  | ? — Lekovi   |
| 4. Akutna pneumonija<br>— bez nekroze<br>— sa nekrozom  | — Bakterije<br>— Mikobakterije<br>— Gljivice<br>— Gram-bakterije<br>— Virusi<br>— <i>Nocardia</i><br>— Gljivice<br>— Virusi |  |
| — »infarct-like« ili nodularna  |   |  |
| II Granulomi<br>— bez nekroze<br>— sa nekrozom  | — <i>Pneumocystis</i><br>— Mikobakterije<br>— Gljivice  | — Tumor —<br>Sarcoid — Like  |
| III Nekrotizirajući traheo-bronhitis i bronhiolitis   | — Virusi<br>— <i>Chlamydia</i>  |  |
| IV Difuzna alveolarna hemoragija  |   |  |
| V Tumori  |   |  |

## LITERATURA

1. Nash G. Pathologic features of the lung in the immunocompromised host. *Hum. Pathol* 1982, 13:841.
2. Feldman NT, Pennington JE, Ehrie MG. Transbronchial lung biopsy in the compromised host. *JAMA*, 1977, 238—1377.
3. Jaffe JP, Maki DG. Lung biopsy in immunocompromised patients: One institution's experience and an approach to management of pulmonary disease in the compromised host. *Cancer*, 1981, 48:1144.
4. Katzenstein ALA, Askin FB. Interpretation and significance of pathologic findings in transbronchial lung biopsy. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980, 4:223.
5. Mitthay RA, Farmer WC, Odero D. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in the immunocompromised host with pulmonary infiltrates. *Thorax*, 1977, 32:539.
6. Hiatt JR, Gong H, Mulder DG. et al. The value of open lung biopsy in the immunosuppressed patient. *Surgery*, 1982, 82—825.
7. Toledo-Pereyra LH, DeMeester TR, Kinealey A. et al. The benefits of open lung biopsy in patients with previous nondiagnostic transbronchial lung biopsy: A guide to appropriate therapy. *Chest* 1980, 77:647.

Rad je primljen oktobra 1991. godine.

## CELULARNI I HUMORALNI IMUNITET KOD ATOPIJSKOG DERMATITISA

### CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY DURING ATOPIC DERMATITIS

Naima Mutevellć-Arslanagić\*

#### Sažetak

Analizirani su in vitro testovi celularnog i humoralnog imuniteta: T i B limfociti, T-4 i T-8 limfociti, test blastične transformacije limfocita sa nespecifičnim mitogenom-fitohemaglutinom, C-3 i C-4 komponente komplementa i cirkulirajući imuni kompleksi kod pacijenata, uzrasta od 6 do 54 godine starosti, koji su bolovali od atopijskog dermatitisa bez drugih kliničkih simptoma atopije (tzv. »čisti« atopijski dermatitis). Parametri celularnog i humoralnog imuniteta analizirani su u fazi egzacerbacije bolesti i u fazi remisije. Dobiveni rezultati statistički su obrađeni Student »t« testom i upoređeni sa rezultatima kontrolne grupe. U fazi egzacerbacije bolesti statistički signifikantno su bili povećani serumski IgE, dok ostali parametri humoralnog i celularnog imuniteta nisu statistički signifikantno odstupali u odnosu na kontrolnu grupu. U određenom procentu u fazi egzacerbacije bolesti nađene su snižene vrijednosti serumskog IgA, C-3 komponente komplementa, broja T-8 limfocita i testa transformacije limfocita, kao i povećanje cirkulirajućih imunih kompleksa IgG, IgM i B-limfocita. Sve laboratorijske pretrage ponovljene su u fazi remisije bolesti kada oboljeli nisu imali nikakve promjene na koži u trajanju od najmanje mjesec dana. Nađeno je da su se povećane vrijednosti serumskog IgE normalizovale u remisiji oboljenja. Defekt celularnog i humoralnog imuniteta, sem povećanog serumskog IgE u fazi egzacerbacije bolesti, nije bilo moguće utvrditi testovima in vitro kod »čistog« atopijskog dermatitisa.

Ključne riječi: atopijski dermatitis, celularni imunitet, humoralni imunitet.

#### Summary

In vitro tests of cellular and humoral immunity were analysed by: T and B lymphocytes, T-4 and T-8 lymphocyte subsets, lymphocyte blast transformation test with unspecified mitogenom-phytohemaglutinin, C-3 and C-4 components of complement and circulating immune complexes at patients from 6 to 54 years of age who suffered from atopic dermatitis without any other clinical symptoms of atopy (so called »pure« atopic dermatitis). Parameters of cellular and humoral immunity were analysed in active phase of illness and in quiescent phase. So obtained results were statistically analysed by Student's »t« test and were compared to results of the control group. In active phase of illness serum IgE-level was statistically significantly increased, but cellular immunity did statistically not significantly differ compared to the control group. In certain percentage in the active phase of illness decreased values of serum IgA, C-3 component of complement, number T-8 lymphocytes and lymphocyte transformation test were found as well as an increase of circulating immune complexes IgG, IgM and B-lymphocyte. All laboratory researches were repeated in the remission of the disease when patients had not any changes on the skin during a period of one month at least. It was found that the increased values of serum IgE were normalised in quiescent phase of illness. Cellular and humoral defect, besides increased IgE was not possible to find by tests in vitro at »pure« atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, cellular immunity, humoral immunity.

\* Prof. dr med. sci Naima Mutevellć-Arslanagić, Medicinski fakultet Sarajevo,  
Dermatovenerološka klinika

## Uvod

Atopijski dermatitis je alergijsko, upalno oboljenje koje može da počne u ranom djetinjstvu ili u odraslih osoba sa pozitivnom porodičnom ili ličnom anamnezom atopije (astma, atopijski rinitis ili, rjeđe, urtikarija) ili bez pozitivne atopijske anamneze. Veoma je izražen subjektivni osjećaj svrbeža, dok klinička slika varira u ekstenzitetu, što u većini slučajeva ovisi o dobnom uzrastu. U ranom djetinjstvu oboljenje je najčešće generalizovano, dok u starijem uzrastu pokazuje tendenciju lokalizacije, naročito u kubitalnim i poplitealnim fosama. Oboljenje ima hronično-recidivirajući tok. U alergijskom odgovoru na atopene i nastanku atopijskog dermatitisa igraju ulogu i celularni i humoralni mehanizmi odbrane. O njihovom učešću nerijetko susrećemo kontroverzne izvještaje (1, 2, 3). Prepostavili smo da je kontroverznost rezultata posljedica aktivnosti samog oboljenja I faze oboljenja u kojoj su ti parametri analizirani. Zato nam je cilj u ovom radu bio longitudinalno praćenje parametara celularnog i humoralnog imuniteta atopijskog dermatitisa u fazi egzacerbacije i u fazi remisije oboljenja, kao i njihova komparacija sa kontrolnom, zdravom grupom.

## Materijal i metod rada

Ispitivanje smo proveli kod 44 pacijenta sa atopijskim dermatitisom (25 muškaraca i 19 žena) uzrasta od 6 do 54 godine starosti. Dijagnoza atopijskog dermatitisa postavljena je prema kriterijumima koje su predložili Hanifin i Rajka (4), a aktivnost oboljenja metodom po Clendenning-u i sar. (5). Svakom pacijentu pregledane su stolice na parazite. Oni kod kojih je postojala crijevna parazitoza liječeni su i nisu bili uključeni u ovo ispitivanje. Kontrolnu grupu sačinjavala su 34 zdrava ispitanika (19 muškaraca i 15 žena) istog dobnog uzrasta, kao i grupu bolesnika, sa negativnom ličnom i porodičnom atopijskom anamnezom. Ispitali smo slijedeće parametre humoralnog i celularnog imuniteta: serumske imunoglobuline (IgG, IgE, IgA, IgM) C-3 i C-4 komponentu komplementa; cirkulirajuće imune komplekse (CIK), T i B limfoците, T-4 i T-8 limfocite i test blastične transformacije limfoćita (TTL) sa nespecifičnom mitogenom — fitohemaglutinom. Sve parametre kod oboljele grupe ispitali smo u fazi egzacerbacije bolesti: i u stabilnoj fazi, odnosno u fazi remisije oboljenja kada su pacijenti bili i bez sistemske i bez lokalne terapije. Kako se svi pacijenti nisu javili na kontrol-

ni pregled, ispitivanje u fazi remisije sprovedeno je kod 32 bolesnika (18 muškaraca i 14 žena).

Serumski imunoglobulini određivani su metodom radijalne imunodifuzije po Manciniju (6). Serumske C-3 i C-4 komponente komplementa određivane su imunodifuzionom metodom po Manciniju na partigen pločama. CIK su određivani ELISA testom. U tom testu su korišteni diskovi obilježeni Clq komponentom komplementa, serum bolesnika sa imunim kompleksima, anti-IgG i anti IgM (antihumana kozija antitijela) obilježena enzimom, alkalnom fosfatazom, te supstrat P-nitro-fenilfosfat. Za procenu celularnog imuniteta služili su slijedeći parametri: identifikacija T-limfocita formiranjem spontanijih rozeta sa ovčijim eritrocitima i određivanje B-limfoćita, takođe tehnikom formiranja rozeta, metodom po Jondalu (7), određivanje pomoćnih i supresornih T-limfocita (T-4 i T-8) direktnom imunofluorescentnom tehnikom za monoklonalno određivanje T-subpopulacija, zatim TTL. Dobiveni rezultati su prikazani tabelarno, a statistička obrada dobivenih podataka izvršena je Student «t» testom.

## Rezultati

Parametri celularnog i humoralnog imuniteta u fazi egzacerbacije oboljenja prikazani su na tabeli 1. Serumski IgE je statistički značajno veći u bolesnoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Uočena je pozitivna korelacija između raširenosti promjena na koži oboljelih od atopijskog dermatitisa i vrijednosti serumskih IgE. Naročito visoke vrijednosti serumskog IgE nađene su kod bolesnika čiji su jedan ili oba roditelja imali neko atopijsko oboljenje. Ostali parametri celularnog i humoralnog imuniteta nisu statistički značajno odstupali u bolesnoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Interesantna su opažanja prilikom obrade parametara celularnog i humoralnog imuniteta bolesne grupe u fazi egzacerbacije. Povećani IgG nađen je kod 18,3% i IgM kod 11,3% ispitanika. Sniženi IgA nađen je kod 9% ispitanika. Kod 11% ispitanika nađen je smanjen broj T-8 limfocita, a kod 14% povećan broj B-limfocita. Snižena C-3 komponenta komplementa nađena je kod 27,6% ispitanika, a povećani CIK kod 22,4% bolesnika. TTL je bio snižen kod 19,6% bolesnika. Svi bolesnici kod kojih su uočene ove promjene navedenih parametara pripadali su bolesnicima koji su u porodičnoj anamnezi imali prisutnu bronhijalnu astmu kod jednog, a naročito kod onih čija su oba roditelja bili astmatičari. U fazi remisije oboljenja serumski IgE, kao i ostali parametri celularnog i humo-

Tabela 1

## Parametri celularnog i humoralnog imuniteta u fazi egzacerbacije atopijskog dermatitisa

| Analiza | Bolesna grupa<br>N = 44 |       | Kontrolna grupa<br>N = 34 |       | Student<br>»t« test | Signifikantnost |
|---------|-------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------|-----------------|
|         | $\bar{x}$               | SD    | $\bar{x}$                 | SD    |                     |                 |
| IgG     | 64,11                   | 59,01 | 60,09                     | 63,14 | 0,26                | R.N.S. p>0,05   |
| IgE     | 91,11                   | 85,14 | 50,17                     | 27,39 | 2,59                | R.S. p<0,05     |
| IgA     | 17,26                   | 11,98 | 19,29                     | 10,38 | 0,73                | R.N.S. p>0,05   |
| IgM     | 1,11                    | 1,09  | 1,01                      | 0,99  | 1,53                | R.N.S. p>0,05   |
| T-ly    | 47                      | 28,6  | 56                        | 19,2  | 0,14                | R.N.S. p>0,05   |
| T-4-ly  | 42                      | 36,4  | 41                        | 34,9  | 0,11                | R.N.S. p>0,05   |
| T-8-ly  | 25                      | 31,7  | 24                        | 32,1  | 0,12                | R.N.S. p>0,05   |
| B-ly    | 15                      | 9,1   | 11                        | 12,7  | 1,48                | R.N.S. p>0,05   |
| TTL     | 51,1                    | 48,7  | 73,3                      | 26,7  | 0,93                | R.N.S. p>0,05   |
| C-3     | 60,21                   | 70,01 | 50,11                     | 78,1  | 0,54                | R.N.S. p>0,05   |
| C-4     | 20,18                   | 21,04 | 21,02                     | 20,24 | 0,16                | R.N.S. p>0,05   |
| CIK     | 14                      | 6,02  | 10,03                     | 11,21 | 1,81                | R.N.S. p>0,05   |

Legenda: R.N.S. = razlika nije signifikantna  
R.S. = razlika signifikantna

Tabela 2

## Parametri celularnog i humoralnog imuniteta u fazi remisije atopijskog dermatitisa

| Analiza | Bolesna grupa<br>N = 32 |       | Kontrolna grupa<br>N = 34 |       | Student<br>»t« test | Signifikantnost |
|---------|-------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------|-----------------|
|         | $\bar{x}$               | SD    | $\bar{x}$                 | SD    |                     |                 |
| IgG     | 52,18                   | 71,02 | 60,09                     | 63,14 | 0,51                | R.N.S. p>0,05   |
| IgE     | 45,01                   | 42,26 | 50,17                     | 27,39 | 0,65                | R.N.S. p>0,05   |
| IgA     | 20,03                   | 8,99  | 19,29                     | 10,38 | 0,33                | R.N.S. p>0,05   |
| IgM     | 0,89                    | 1,11  | 1,01                      | 0,99  | 0,33                | R.N.S. p>0,05   |
| T-ly    | 63                      | 11,8  | 56                        | 19,2  | 1,19                | R.N.S. p>0,05   |
| T-4-ly  | 30                      | 38,6  | 41                        | 34,9  | 1,31                | R.N.S. p>0,05   |
| T-8-ly  | 29                      | 27,1  | 24                        | 32,1  | 0,72                | R.N.S. p>0,05   |
| B-ly    | 12                      | 12,2  | U                         | 12,7  | 0,35                | R.N.S. p>0,05   |
| TTL     | 65,1                    | 34,8  | 73,3                      | 26,7  | 0,17                | R.N.S. p>0,05   |
| C-3     | 67,10                   | 62,31 | 50,11                     | 78,1  | 1,03                | R.N.S. p>0,05   |
| C-4     | 19,18                   | 22,16 | 21,02                     | 20,24 | 0,38                | R.N.S. p>0,05   |
| CIK     | 9,89                    | 13,99 | 10,03                     | 11,21 | 0,049               | R.N.S. p>0,05   |

Legenda: R.N.S. = razlika nije signifikantna

ralnog imuniteta, nisu statistički signifikantno odstupali u odnosu na kontrolnu grupu. Statistička analiza pokazatelja celularnog i humoralnog imuniteta prikazana je na tabeli 2.

## Diskusija

U nastanku atopijskog dermatitisa važni faktori su hereditet, faktori okoline, emocionalni stres, oštećenja farmakološke i imunološke reaktivnosti. Postoje sasvim kontradiktorni izvještaji o stanju celularnog i humoralnog imuniteta kod oboljelih od atopijskog dermatitisa, a oni su dobrim dijelom uslovljeni i samom vrstom izabranog uzorka za ispitivanje. Ovim

ispitivanjem nađeno je signifikantno povećanje serumskog IgE kod oboljelih od atopijskog dermatitisa, ali samo u fazi egzacerbacije oboljenja. Naročito visoke vrijednosti serumskog IgE nađene su kod teških oblika atopijskog dermatitisa koji su bili rašireni na veće površine kože i kod kojih se atopijski dermatitis javio u dobi prije druge godine i neprestano trajao do posmatranog perioda kao i kod oboljelih sa pozitivnom atopijskom anamnezom kod jednog ili oba roditelja, a naročito ako se to odnosilo na alergijsku astmu. U fazi remisije promjena na koži nivo serumskih IgE je opadao do potpune normalizacije. Iz ovoga se može izvući

pretpostavka da seramski IgE nema direktnu ulogu u izazivanju atopijskog dermatitisa, odnosno da nivo serumskog IgE ne može biti dijagnostički pokazatelj atopijskog dermatitisa. Do sličnih rezultata našim rezultatima došli su Stone i sar. (8). Naime, oni su našli da su pacijenti sa atopijskim dermatitisom koji su godinu dana bili bez kliničkih manifestacija bolesti imali normalne vrijednosti serumskih IgE. Na osnovu svega, može se zaključiti da seramski IgE ne može biti od dijagnostičkog značaja u nejasnim slučajevima.

Serumski IgG, IgA, IgM, C-3, C-4 i CIK nisu se statistički značajno razlikovali u grupi bolesnika sa atopijskim dermatitisom u odnosu na kontrolnu grupu. Za razliku od naših rezultata, neki autori su našli povećane vrijednosti IgG, IgM, CIK, a snižene vrijednosti IgA i C-3 komponente komplementa (9). U toj grupi bolesnika samo 40% bolesnika su imali »čisti« atopijski dermatitis sa pozitivnom porodičnom anamnezom atopije, a 60% su bili bolesnici koji su pored atopijskog dermatitisa imali pridruženu i neku drugu atopijsku bolest, najčešće astmu. Isti autori su u grupi bolesnika sa »čistim« atopijskim dermatitisom došli do rezultata koji su slični našim rezultatima.

U našem ispitivanju broj T-limfocita, T-4, T-8, B-limfocita i TTL se nisu statistički značajno razlikovali između dvije ispitivane grupe, mada su u određenom procentu bila prisutna odstupanja samo kod onih bolesnika koji su imali pozitivnu porodičnu anamnezu bronhalne astme jednog, a mnogo češće, oba roditelja. Chiarelli i sar. (9) našli su da su ti parametri statistički značajno odstupali u odnosu na kontrolnu grupu, uglavnom u fazi egzacerbacije oboljenja, samo kod 60% bolesnika sa pridruženim znacima atopijskog oboljenja respiratornih puteva. Naši rezultati slažu se sa rezultatima nekih drugih autora (10, 11). Činjenica je, međutim, da neki pacijenti sa atopijskim dermatitisom imaju sniženu reaktivnost na kontaktne alergene i mikrobijalne antigene, a imaju povećanu incidenciju generalizovane herpes simpleks infekcije i vakcinije. To su momenti koji ukazuju na defekt celularnog imuniteta koji se, izgleda, ne može potvrditi testovima in vitro. Otuda i pretpostavka da je to fenomen koji je prisutan samo lokalno, u koži (11).

Iz našeg ispitivanja se vidi da su odstupanja pojedinih parametara celularnog i humoralnog imuniteta, sem C-4 komponente komplementa, češća kod bolesnika koji pored atopij-

skog dermatitisa imaju pozitivnu porodičnu anamnezu roditelja na neko atopijsko oboljenje, a najčešće astmu. Ako su simptomi atopije prisutni samo od strane kože, svi parametri celularnog i humoralnog imuniteta, sem serumskih IgE, u granicama su normalnog. Takođe je važno da li se ispitivanje sprovodi u fazi egzacerbacije oboljenja ili u fazi remisije. U fazi remisije oboljenja normalizuju se i povišene vrijednosti serumskog IgE, sem u slučajevima onih bolesnika koji su u porodičnoj anamnezi naveli atopijsko oboljenje, najčešće bronhalnu astmu, jednog ili oba roditelja. Uglavnom su to bile mlade osobe, do petnaest godina starosti. Možemo pretpostaviti da je kod takvih bolesnika atopijsko oboljenje u latentnoj fazi.

Dalji cilj istraživanja jeste praćenje ovakvih bolesnika da bi se utvrdilo hoće li se kod ovih bolesnika razviti neko atopijsko oboljenje.

#### LITERATURA

1. Rogge JL, Hanifin JM. Immunodeficiency in severe atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1976, 112:1391-1395.
2. Ferguson AC, Salinas FA. Elevated IgG immune complexes in children with atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984, 74:513-517.
3. Rachelefsky GS, Opely G, Mickey MR. Defective T-cell function in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1976, 57:569-572.
4. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 1980, 92:44-47.
5. Clendenning WE, Clac WE, Ogawa M, Ishizaka K. Serum IgE studies in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1973, 61:233-235.
6. Mancini G, Carbonara AO and Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 1965, 2:235-254.
7. Jondal M, Holm G, Wigal H. Surface markers on human T and B lymphocytes forming nonimmune rosetts with sheep red blood cells. *J. Exp. Med.* 1972, 136:207-209.
8. Stone SP, Gleich GJ, Muller SA. Atopic dermatitis and IgE. Relationship between changes in IgE levels and severity of disease. *Arch. Dermatol.* 1976, 112:1254-1259.
9. Chiarelli F, Canfora G, Verrotti A, Amerio PA, and Morgese G. Humoral and cellular immunity in children with active and quiescent atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1987, 116:651-660.
10. Grove DI, Reid JG, and Forbes IJ. Humoral and cellular immunity in atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 1975, 92:611-618.
11. Elliott ST, Hanifin JM. Delayed cutaneous hypersensitivity and lymphocyte transformation. Dissociation in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1979, 115:36-39.

Rad je primljen u septembru 1991. godine.

## PATOMORFOLOŠKI SUPSTRAT PNEUMONIJA U KARCINOMU BRONHA\*

### MORPHOLOGY OF PNEUMONIA ASSOCIATED WITH BRONCHIAL CARCINOMA\*

Bojana Cvejln\*, Dejan Vučković

#### Sažetak

U 41 hirurškom i 8 autopsijskih slučajeva s karcinomom bronha istražili smo vrstu, učestalost, lokalizaciju i rasprostranjenost inflamatornih reakcija u plućima. U grupi operisanih pacijenata prema redu učestalosti zastupljeni su bili sledeći tipovi reakcija: opstruktivna pneumonija (78,04%), akutna pneumonija (29,28%), različite kombinacije ovih međusobno i s fokalnim obliterativnim bronhiolitisom (26,82%), kao i sam fokalni bronhiolitis s pneumonijom u organizaciji (9,75%). Upoređenjem nađenih vrsta pneumonija s tipovima reakcije u plućima imunodeficientnih osoba ističe se nepostojanje u našoj seriji difuznog alveolarnog oštećenja, uobičajena intersticijalna pneumonija i intersticijalna pneumonija s penušavim eksudatom.

Gljučne reci: karcinom bronha, inflamatorne reakcije pluća, opstruktivna pneumonija.

#### Summary

We have analysed different types of inflammatory reactions in the lung of patients with bronchial carcinoma. Material consists of 41 surgical and 8 necropsied cases. Pneumonias were classified in 5 groups: 1) obstructive pneumonia (78,04%); 2) acute pneumonia with and without necrosis (29,28%); 3) obliterative bronchiolitis and organizing pneumonia (9,75%); 4) chronic interstitial pneumonia (2,44%) and 5) various combinations of previous groups (26,82%). There were no one case of diffuse alveolar damage, nor usual interstitial pneumonia, well known pathologic reaction patterns in immunocompromised patients.

Key words: Bronchial carcinoma, inflammatory reactions of the lungs, obstructive pneumonia.

\* Doc. dr sci med. Bojana Cvejln, patolog, šef Odseka za kardiopatologiju Zavoda za patologiju i dijagnostičku citologiju, Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, docent Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Rad je deo teme »Akutne infekcije plućnog parenhima i donjih disajnih puteva«, koju finasira Fond za nautni rad Vojvodine 1990/1991. godine.

#### Uvod

Pretpostavljen mehanizam nastanka inflamatorne lezije u plućima s karcinomom bronha, prema opšteprihvaćenim shvatanjima, uslovljen je pored mehaničkih i drugim faktorima koji narušavaju prirodni mehanizam odbrane od infekcije, kako lokalno tako i uopšte, izazivajući stanje imunodeficientnosti određenog stepena (1, 2, 3, 4).

Direktno širenje tumora put lumena, s delimičnim ili potpunim ispunjavanjem, pritisak spolja od strane uvećanih limfnih čvorova ili same tumorske mase, ili »amputacija« lumena manjih ogranaka bronha, dobro su poznati mehanizmi putem kojih centralni i periferni karcinomi dovode do opstrukcije bronha, te se karcinom smatra najčešćim uzrokom opstruktivne pneumonije (endogena lipidna, opstruktivni pneumonitis) (3, 4).

S druge strane, poznata je činjenica da su bakterijske pneumonije češće u bolesnika s već postojećim, u prvom redu plućnim bolestima među kojima karcinom zauzima značajno mesto (5, 6).

Mehanizam kojim karcinom bronha dovodi do promjenjenih uslova mikrookoline i opšteg imunološkog stanja u smislu deficijencije mnogo je rede predmet izučavanja nego što je to slučaj s hematološkim malignim ili nekim virusnim oboljenjima, kod kojih se ne samo mehanizmi (infekcija, radijacija, lekovi) nego i tipovi patološke reakcije u plućima (difuzno alveolarno oštećenje, uobičajena intersticijalna pneumonija s penušavim eksudatom, akutna pneumonija, granulomatozna reakcija) bolje poznaju (3, 4).

Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje tipa inflamatorne reakcije u plućima s karcinomom bronha, svrstavanjem u postojeće klasifikacije pneumonija i korelacija s dobro poznatim tipovima kod imunokompromitovanih, te određivanje njihove učestalosti, lokalizacije i rasprostranjenosti.

#### Materijal i metod

Proučavani materijal obuhvata 41 hirurški i 8 autopsijskih slučajeva operisanih i umrlih pacijenata s karcinomom bronha i pneumonijom u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u toku 1990. godine. U navedenom periodu od 102 operisana pacijenta zbog karcinoma bronha, pneumoniju je imalo 41, to jest 40,18%. Polna i dobna struktura ispitanih slučajeva prikazana je u tabelama 1/A i 1/B.

17 —

Tabela 1/A

Polna i dobna struktura hirurških slučajeva s karcinomom i pneumonijom

| Dobna grupa | Žene<br>(N = 3) | Muškarci<br>(N = 39) |
|-------------|-----------------|----------------------|
| 30—39       | 0               | 1                    |
| 40—49       | 1               | 6                    |
| 50—59       | 0               | 16                   |
| 60—69       | 2               | 13                   |
| 70—79       | 0               | 2                    |

Isečci tkiva za histološku analizu obrađeni su rutinskim metodama kalupljenja u parafinu, a rezovi debljine oko 5« bojani hematoksilin-eozinom, a po potrebi i specijalnim metodama (Alcina Blau, PAS, Mallory).

Patogeni uzročnici kultivisani su iz briseva pluća uzetih u toku obdukcije.

Tabela 1/B

Polna i dobna struktura obdukovanih slučajeva s karcinomom i pneumonijom

| Dobna grupa | Žene<br>(N = 0) | Muškarci |
|-------------|-----------------|----------|
| 40—49       | 0               | 1        |
| 50—59       | 0               | 5        |
| 60—69       | 0               | 1        |
| 70—79       | 0               | 1        |

#### Rezultati istraživanja

Inflamatorne lezi je u hirurškim resektatima pluća s karcinomom bronha svrstane u pet grupa, prema tipu patološke reakcije, prikazane su u tabeli 2.

Tabela 2

Inflamatorne lezi je u plućima s karcinomom (N = 49)

| Tip patološke lezije  | Broj slučajeva |            |
|---|----------------|------------|
|   | hirurški       | obdukovani |
| Opstruktivna pneumonija   | 20             | 1          |
| Akutna pneumonija   | 5              | 5          |
| — bez nekroze   | (2)            | (2)        |
| — s nekrozom  | (2)            | (3)        |
| — aspiraciona   | (1)            |            |
| Fokalni obliterantni bronhiolitis s pneumonijom u organizaciji  | 4              | 0          |
| Hronična intersticijalna pneumonija (pneumonija u organizaciji) | 1              | 1          |
| Kombinovano   | 11             | 1          |
| <b>Ukupno</b>   | <b>41</b>      | <b>8</b>   |

Kod najvećeg broja hirurških slučajeva (78,04%) se u bližoj ili daljoj okolini tumora nalazila slika opstruktivne pneumonije (endogena lipoidna, opstruktivni pneumonitis); izolovano u 20, uz istovremeno prisutnu akutnu pneumoniju u 7, i fokalni obliterativni bronhiolitis s pneumonijom u organizaciji u preostalih 5 slučajeva. Njena rasprostranjenost, direktno zavisna od mesta i stepena suženja lumena broha, prikazana je u tabeli 3, posebno za centralne i periferne karcinome.

Tabela 3

Rasprostranjenost opstruktivne pneumonije kod perifernih i centralnih karcinoma hirurških slučajeva (N = 32)

|                     | Okolina tumora | 1<br>Lobus | Više lobusa | Ukupno |
|---------------------|----------------|------------|-------------|--------|
| Centralni karcinomi | 5              | 11         | 5           | 22     |
| Periferni karcinomi | 6              | 4          | 0           | 10     |



Lokalizacija karcinoma i opstruktivne pneumonije po stranama i režnjevima pluća je prikazana u tabeli 4.

Tabela 4

Lokalizacija karcinoma i opstruktivnih pneumonija po stranama i režnjevima pluća hirurških slučajeva (N = 32)

| Strana | Režanj |         |       |      | Ukupno |
|--------|--------|---------|-------|------|--------|
|        | Gornji | Srednji | Donji | Više |        |
| Desno  | 8      | 4       | 7     | 1    | 20     |
| Levo   | 10     | 0       | 2     | 0    | 12     |

Uobičajena histološka slika nalaza sačastih makrofaga u lumenima alveola nalazila se u 10 slučajeva, dok je kod preostalih postojala i fibroza interalveolarnih septi lakog do srednjeg stepena s infiltratima limfocita različite gustine, često gustim folikuloidnim nakupinama, skleroza krvnih sudova, to jest slika hroničnog pneumonitisa uz upadljivo odsustvo intraalveolarne organizacije. U 3 slučaja se histološka slika postopstruktivnog pneumonitisa nije mogla razlikovati od idiopatske fibroze pluća.

**Akutna pneumonija** nalazila se u 12 hirurških slučajeva (29,28%), u 5 izolovano, a u 7 uz istovremeno prisutnu opstruktivnu pneumoniju. Lokalizacija po stranama i režnjevima pluća prikazana je u tabeli 5. U svim slučajevima radilo se o akutnoj fibrinozno-gnojnoj lobularnoj pneumoniji različite masivnosti; u 2 je bila apscedirajuća, u jednom s izraženom nekrozom interalveolarnih septi, nalik na infarkt. Istovremeno prisutni bronhiolitis, bronhiektazije ili hemoragični infarkti nalazili su se u 5 slučajeva s akutnom pneumonijom.

Tabela 5

Lokalizacija akutne pneumonije po stranama i režnjevima pluća hirurških slučajeva (N= 12)

| Strana | Režanj |         |       |      | Ukupno |
|--------|--------|---------|-------|------|--------|
|        | Gornji | Srednji | Donji | Više |        |
| Desno  | 0      | 1       | 2     | 1    | 4      |
| Levo   | 6      | 0       | 2     | 0    | 8      |

**Fokalni obliterativni bronhiolitis s pneumonijom u organizaciji** nađen je u ukolini karcinoma u 9 hirurških slučajeva, u 4 izolovano, u

preostalih 5 kombinovano s opstruktivnom ili akutnom pneumonijom. U jednom slučaju promena je bila rasprostranjena u većem delu odgovarajućeg režnja.

Slika **hronične intersticijalne pneumonije** nalazila se u jednom hirurškom slučaju.

U grupi obdukovanih slučajeva u 6 je postojala akutna pneumonija, u 3 apscedirajuća, tabela 2. U 4 se radilo o masivnoj fibrinoznoj pneumoniji koja je istovremeno bila i uzrok smrti. Bakteriološki nalaz brisa pluća uzetog na obdukciji bio je pozitivan u 3 slučaja (*Streptococcus a haemolyticus*, *Diplococcus pneumoniae* i *Pseudomonas*).

U po jednom slučaju iz grupe obdukovanih postojala je opstruktivna pneumonija i hronična intersticijalna pneumonija.

## Diskusija

Jedan ili više nađenih tipova inflamatorne reakcije u plućima pacijenata operisanih zbog karcinoma bronha nađen je u 40,18% ispitanih slučajeva, pri čemu je najčešće zastupljen tip reakcije bila opstruktivna pneumonija (78,04%), a zatim prema učestalosti slede akutna pneumonija (29,28%) i različite kombinacije (26,82%).

Upoređenjem zastupljenosti pojedinih vrsta pneumonija s tipovima inflamatornih reakcija u plućima imunodeficientnih osoba ističe se nepostojanje u našoj istrazenoj seriji difuznog alveolarnog oštećenja (bilo u akutnoj ili hroničnoj fazi), uobičajene intersticijalne pneumonije, kao i intersticijalne pneumonije s penušavim eksudatom (3, 4).

Rasprostranjenost opstruktivne pneumonije ograničena je kod centralnih karcinoma, iz razumljivih razloga češće na segmente i režnjeve pluća, dok se kod perifernih nalazi u vidu užeg ili šireg ruba u okolnom parenhimu.

Ni u jednom slučaju opstruktivne pneumonije histološki nisu postojali znaci intraalveolarne organizacije što je u skladu s navodima iz literature, o čemu uprkos upotpunjenim saznanjima o prirodi lipidnog materijala u alveolama ne nalazimo objašnjenje (3).

Klasifikaciju akutnih pneumonija prema etiološkim faktorima nismo bili u mogućnosti da izvršimo pošto je bakteriološki nalaz brisa (uzet samo u 5 od 18 slučajeva) bio pozitivan u 3. U jednom slučaju akutne pneumonije radilo se o aspiracionoj pneumoniji izazvanoj aspiracijom delova nekrotičnog visokodiferentovanog epidermoidnog karcinoma posle zračenja, s istovremeno prisutnim postradijacionim pneumonitisom.

Obliterativni bronhiolitis s pneumonijom u organizaciji poznat je kao fokalna reakcija uz druge lezije u plućima, kao što su apscesi ili tumori (3, 4), mada je u dva naša slučaja ovom vrstom upalne reakcije bilo zahvaćeno alveolarno tkivo praktično celog režnja.

#### LITERATURA

1. Spencer H. Pathology of the lung. 4-th Ed. 1985. Pergamon Press.  
2. Symmers WStC. Systemic pathology. II Ed. Vol. 1. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1976.

3. Dunnill SM. Pulmonary pathology. II Ed. Churchill. Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York 1987.

4. Thurlbeck MW. Pathology of the lung. Thieme medical publishers Inc. New York, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1988.

5. Eri Ž, Petrovác M, Đulizibarić J, Major-Zoričić Z. Akutne bakterijske pneumonije na odeljenju Intenzivne terapije (patološko-anatomski nalaz). Saopštenja, 1988, 1-2:A-20.

6. Petrović M, Eri Ž, Major-Zoričić Z, Đulizibarić J. Pneumonias with lethal outcomes at the department of intensive care unit. Europ. Resp. J. 1988, 1 (Suppl. 2):360.

Rad je prmljen oktobra 1991. godine

## POREMEĆAJ PLUĆNE FUNKCIJE KOD AKUTNIH PNEUMONIJA

Božidar Anđelić\*, Slavica Obradović-Andelić, Đorđe Tabori

### Sažetak

U ovom radu su prikazani rezultati pregleda plućne funkcije, gasne analize arterijske krvi u mirovanju (PaOr, PaCO<sub>r</sub>, baOr), kapacitete difuzije (TLCO) i desno-levi šant (Qs) kod osoba obolelih i lečenih od akutne pneumonije. Ispitivanje je izvršeno na 43 bolesnika hospitalizovanih u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici tokom 1990/91. godine. Nađen je pretežno restriktivni poremećaj ventilacije koji je na kraju lečenja iščezao. Takođe se arterijska hipoksemija na kraju terapije poboljšala, ali se ipak nije sasvim izgubila. Primećeno je smanjenje kapaciteta difuzije (TLCO) kao i povećanje desno-levog šanta (Qs) kod obolelih od akutnih pneumonija. Vrednosti TLCO i Qs su se posle terapije u našoj grupi ispitanika sasvim normalizovale. Svi pomenuti rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Ključne reci: akutne pneumonije, plućna funkcija, parcijalni pritisci gasova (PaOr, PaCO<sub>r</sub>) u arterijskoj krvi, kapacitet difuzije TLCO, desno-levi šant (Qs).

### Summary

Results of pulmonary function tests, arterial blood gas studies at rest (PaO<sub>s</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>a</sub>), diffusing capacity (TLCO) and right-left shunt (Qs) in patients with acute pneumonia are presented in this study. The investigation has been conducted on 43 patients hospitalized at the Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica during 1990/91. A disorder in ventilation, mostly restrictive, was found, that disappeared at the end of the treatment. Arterial hypoxemia improved as well, but not totally. The diffusing capacity decrease (TLCO), as well as an increase of the right-left shunt (Qs) were noticed in patients with acute pneumonia. TLCO and Qs values regained to normal in the group of the examined patients after the therapy had been completed. All gained results are tabled and graphically presented.

Key words: Acute pneumonia, pulmonary function, partial gas pressures (PaO<sub>s</sub>, PaCO<sub>a</sub>) in arterial blood, diffusing capacity — TLCO, right-left shunt (Qs).

\* Mr. sci med. dr Božidar Anđelić, specijalista pneumofiziolog, asistent Medicinskog fakulteta, načelnik Zavoda za kliničku fiziologiju disanja

Rad je ostvaren zahvaljujući finansiranju od strane Fonda za naučni rad Vojvodine.

### Uvod

Poznato je iz relevantne literature (1, 2) da pneumonije mogu, a ne moraju da remete plućnu funkciju. Nas je intresovalo stanje plućne funkcije kod naših bolesnika lečenih od pneumonije. Pri tome se mora naglasiti da je plućna funkcija analizirana kod svih pneumonija zajedno bez obzira na etiologiju i proširenost oboljenja.

### Materijal i metode

Ovaj rad predstavlja analizu stanja funkcije respiratornog trakta u bolesnika lečenih od pneumonija krajem 1990. i tokom 1991. godine. Ukupno je bilo 43 ispitanika. U 60,3% ispitivanih (26) pored pneumonije postojale su i druge bolesti (hronični opstruktivni bronhitis, bronhiektazije, miokardiopatije, dijabetes), dok je »čistih« pneumonija bilo 39,7% (17). Plućna

funkcija je urađena kod svih bolesnika. Od toga broj bilo je 52% muškaraca (22), a 48% žena (21). Njihove vrednosti plućne funkcije su posebno analizirane i prikazane. Najveći broj obolelih muškaraca je bio između 40 i 60 godina, a žena između 50 i 70 godina starosti.

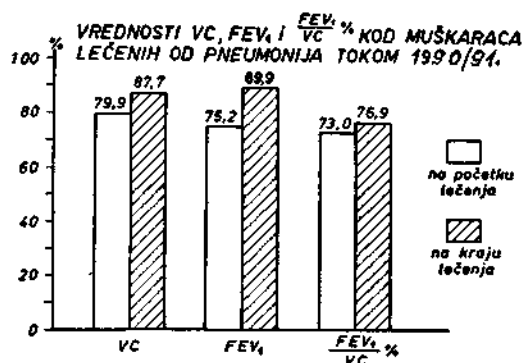
Tabela 1

| Prosečna starost |                 |
|------------------|-----------------|
| ♀                | ♂               |
| 60,30<br>±15,21  | 50,20<br>±10,23 |

Prosečna dužina trajanja hospitalizacije je iznosila 24 dana. Pretrage plućne funkcije su urađene tokom prve nedelje hospitalizacije, a kontrole pri kraju lečenja. Telesna plektizmografija i gasne analize urađene su kod svih ispitanika. Kapacitet difuzije (TLCO) meren metodom single breath urađen je kod 30 ispitanika (70%), odnosno kod 15 žena i 15 muškaraca. Izračunavanje totalnog desno-levog santa kiseoničkom metodom načinjeno je kod 7 žena i 8 muškaraca. Zbog malog broja ispitanika pri merenju santa vrednosti po polu nisu posebno izdvojene. Ispitivani su parametri VC (vitalni kapacitet), FEV<sub>1</sub> (forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi), 100 FEV<sub>1</sub>/VC, ITGV (intratorakalni gasni volumen), Raw-Rt (totalni otpor), SRaw-Rt (specifični otpor); TLCO (metod jednog udaha, Qs (totalni desno-levi šant).

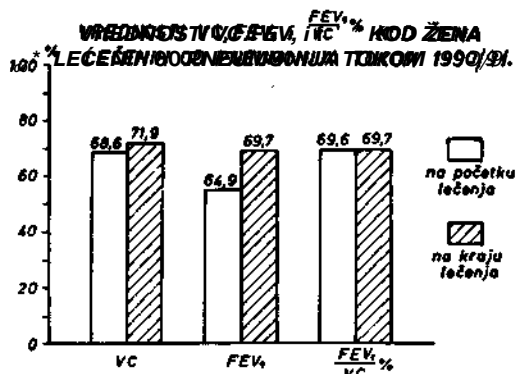
Ispitivanje je vršeno na aparatima Vitalograf, Pneumoskop, Body-pletizmograf, odnosno Master-Lab, firme Jaeger. Gasne analize su rađene na aparatima AVL-945. Dobijeni rezultati su bili izraženi u procentima u odnosu na norme Evropske zajednice za uglj i čelik (CECA — Π).

VC i FEV<sub>1</sub> su izraženi u % teoretske vrednosti (CECA) a, Tiffeneau indeks 100 FEV<sub>1</sub>/VC



Grafikon 1

u %. Otpor disajnih puteva je izražen u kPa/l/s<sup>-1</sup>, a vrednosti ITGV-a u litrima. Parcijalni pritisak gasova izražen je u kilo-Paskalima, a vrednost Qs su izražene u %. Dobijene vrednosti navedenih parametara su posebno prikazane za muškarce i za žene na grafikonu 1, 2 i tabelama 2, 3, 4, 5, kao i kapacitet difuzije koji je prikazan na tabeli 5.



Grafikon 2

Tabela 2

Vrednosti otpora disajnih puteva i ITGV-a kod bolesnika od pneumonije

| Bodipletizmografija | ♂               |                 | ♀               |                 |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                     | I               | II              | I               | II              |
| Rt kPa/l/sec        | 0,482<br>±0,220 | 0,381<br>±0,321 | 0,466<br>±0,121 | 0,278<br>±0,210 |
| SRt kPa/l/sec       | 1,386<br>±0,192 | 1,417<br>±0,216 | 1,827<br>±0,010 | 1,115<br>±0,181 |
| ITGV u l            | 3,30<br>±0,87   | 3,72<br>±0,67   | 3,92<br>±0,76   | 4,01<br>±0,65   |

Tabela 3

Respiratorni gasovi, SaO<sub>2</sub> i pH u arterijskoj krvi u pneumonija

| Arterijska krv        | ♀              |                | ♂              |                |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                       | I              | II             | I              | II             |
| PaO <sub>2</sub> kPa  | 7,21<br>±2,31  | 8,23<br>±1,32  | 8,03<br>±1,21  | 8,92<br>±0,66  |
| PaCO <sub>2</sub> kPa | 5,32<br>±0,87  | 5,45<br>±0,78  | 5,18<br>±0,34  | 5,24<br>±0,27  |
| SaO <sub>2</sub> %    | 84,30<br>±5,33 | 88,00<br>±5,30 | 87,01<br>±4,59 | 91,20<br>±3,42 |
| pH                    | 7,425          | 7,435          | 7,431          | 7,425          |

Tabela 4

Šant kod obolelih od pneumonija (N = 15)

| Qs Prijem       | Qs Otpust      |
|-----------------|----------------|
| 11,31%<br>±2,07 | 4,06%<br>±1,89 |

Tabela 5  
Transfer CO kod pneumonija

| TLCO (N = 30) | mmol/min/kPa |             | $f$ (N = 15) |            |
|---------------|--------------|-------------|--------------|------------|
|               | I (N = 15)   | II          | I            | II         |
|               | 71,23        | 82,34       | 69,45        | 81,23      |
| % norme       | $\pm 11,32$  | $\pm 10,10$ | $\pm 15,10$  | $\pm 7,48$ |

Iz priloženih rezultata se vidi da na početku postoji restriktivni poremećaj ventilacije koji se na kraju znatno poboljšava i postiže normalne vrednosti. Vrednosti Tiff, indeksa se nisu bitnije menjale pre i posle terapije dok su se otpori disajnih puteva lako smanjivali i sveli na normalne vrednosti. ITGV se nakon terapije nešto malo povećao. Kapacitet difuzije je u početku bio ispod granice normi i govorio je za postojanje lakog poremećaja difuzije, dok su se nakon terapije vrednosti kapaciteta difuzije normalizovale. Takođe je postojao i lak desno-levi šant 11% (na početku) koji se na kraju lečenja sveo na normalne vrednosti. Gasovi u arterijskoj krvi pokazivali su laku arterijsku hipoksemiju koja se nakon terapije poboljšala

#### Diskusija

Prikazana je grupa bolesnika u koje je u toku pneumonija urađeno kompletno ispitivanje plućne funkcije, gasne analize arterijske krvi, izmeren ukupni desno-levi šant i kapacitet difuzije za CO na početku i kraju hospitalizacije. Srednje vrednosti VC su se povećale na kraju lečenja do granica normalnih pa i preko njih. Ovo govori za postojanje restriktivne lezije za vreme pneumonije što je u skladu sa rezultatima i drugih autora (3). Srednja vrednost FEV<sub>1</sub> se naročito povećala u muškaraca što ide u prilog postojanja i opstruktivnog poremećaja ventilacije. Vrednosti 100 FEV<sub>1</sub>/VC se nisu bitnije menjale u obe grupe. Bates (4) tvrdi da se ITGV za vreme pneumonije smanjuje kao i vrednosti VC što je u skladu i sa našim rezultatima ispitivanja. Verificiran lak opstruktivni poremećaj ventilacije u naših ispitanika najverovatnije je uzrokovan postojanjem već primarnog opstruktivnog oboljenja kod bolesnika i pre nastanka pneumonije. Međutim, vrednosti otpora su se nakon terapije lako smanjile, pa čak i normalizovale, ova razlika je nesignifikantna. Kod svih ispitanika urađena je gasna analiza arterijske krvi i u mirovanju. Postojanje arterijske hipoksemije je u korelaciji sa nalazima drugih autora (2, 3, 4), a veličina hipoksemije prema nekim autorima zavisi i od masivnosti pneumonije. Hipoksemija je posledica poreme

ćaja V'/Q' odnosa, odnosno nastanka desno-levog šanta kao i smanjenja kapaciteta difuzije. Sve ovo je potvrđeno i u našim ispitivanjima i u skladu je sa rezultatima drugih autora (2, 3, 4, 5).

Vrednosti parcijalnog pritiska CO<sub>2</sub> se nisu bitnije menjale, ali zbog postojanja hiperventilacije kod nekih pacijenata je zapažena laka hipokapnija. Smanjenja SaO<sub>2</sub> je u skladu sa vrednostima PaO<sub>2</sub>. Bates je u lobarnih pneumonija našao znatno smanjenje SaO<sub>2</sub>. On smatra da je to posledica očuvane perfuzije aficiranog režnja (ili malo smanjenje), dok je ventilacija više smanjena ((poremećaj V'/Q' odnosa). Hiperkapnija se javlja obično samo u nepovoljnoj, terminalnoj fazi bolesti (2). Poremećaj kapaciteta difuzije, odnosno njegovo smanjenje je posledica alveolokapilarnog bloka koji se nalazi kod svih formi intersticijalnih fibroza i intersticijalnih pneumonija.

Određena grupa oboljenja kod kojih patološki supstrat ispunjava alveole vodi smanjenju difuzione površine. To se prvenstveno dešava kod edema pluća, pneumonija i akutnog alveolitisa, otuda je kod tih oboljenja i smanjen kapacitet difuzije (3). Naročito virusne pneumonije smanjuju kapacitet difuzije i uzrokuju arterijsku hipoksemiju. Smanjenje kapaciteta difuzije može ostati i nakon izlečenja pneumonija, šant se gubi, odnosno vraća se u fiziološke granice (4, 5).

#### Zaključak

Izneti su rezultati pregleda plućne funkcije, gasne analize arterijske krvi, TLCO i Qs, načinjeni u 43 bolesnika lečenih od pneumonija tokom '90/91. godine u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici. Nađene vrednosti su prikazane tabelarno i grafički i upoređene su sa rezultatima drugih autora. Konstatuje se da postoji pretežno restriktivni poremećaj ventilacije sa arterijskom hipoksemijom koja se pri kraju lečenja poboljšava, ali se ipak ne gubi. Takođe je primećeno i smanjenje kapaciteta difuzije kod obolelih osoba, kao i povećana vrednost ukupnog desno-levog šanta. Vrednosti TLCO i Qs su se nakon terapije u našoj grupi ispitanika normalizovale. Bolesnike od pneumonije zbog zadržavanja lake arterijske hipoksemije i nakon izlečenja trebalo bi duže pratiti i kontrolisati.

#### LITERATURA

1. Areus PJ. Pneumonie in der Praxis. Atem.-Lungenkrkh. 1991, 17, 1:18—20.
2. Worth H. Komplikationen bei Pneumonien. Atem.-Lungenkrkh. 1990, 16, 6:230—233. 6:230—233.

3. Ferlinz R. In: Diagnostik in der Pneumologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart — New York, 1986.

4. Bates DV, Macklem RT, Christie RV. Respiratory Function in Disease. II ed. Philadelphia, Saunders, 1971.

5. Miličević B, Tabori Đ, Anđelić B, Todić V, Major-Zoričić Z, Marković Z. Merenje totalnog desno-levog sveta, njegovih komponenti i

određivanje nivoa postignute arterijalizacije kiseoničnim metodom. U: Savremena naučna dostignuća u medicini. Zbornik radova. Medicinski fakultet, Novi Sad, 1990.

6. Morgenroth K, Nolte D. In: Atlas der Pneumologie. Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, 1982.

Rad je primljen septembra 1991. godine.

**UPOREDNO ISPITIVANJE ANSAMICINA I RIFAMPICINA  
NA UIT PODLOZI**

**COMPARATIVE INVESTIGATION OF ANSAMYCIN AND RIFAMPICIN  
ON UIT MEDIUM**

**Microbiological and Clinical Investigations of Rifabutin (LM-427)  
Part. 1**

**Borislava Lovodić-Sivčev\***

**Sažetak**

Novi lek 4-N-isobutyl-spiro-piperidyl-rifamycin S, nazvan ANSAMYCIN (LM 427), po svojim osobinama dejstva na mikobakterije sličan je rifampicinu. Proizvođač leka (Farmitalia, Carlo Erba Research Laboratory, Milan, Italy), kao i neki od istraživača, pripisuju mu čak i bolje osobine delovanja na mikobakterije od rifampicina. Do sada nijedno ispitivanje ovog leka nije vršeno na Loewenstein-Jensenovoj (Loe-J) podlozi. Ovo ispitivanje je rađeno u dogovoru sa proizvođačem leka. Pošto se u našoj laboratoriji ispitivanja mikobakterija vrše na UIT podlozi — modifikacija Loe-J podloge — ispitivanje ovog leka je prilagođeno našim uslovima rada. Svrha rada je bilo uporedno ispitivanje delovanja ansamicina i rifampicina, ugrađenih u UIT podlogu. U prvom delu rada određena je minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) i minimalna baktericidna koncentracija (MBC) ansamicina (LM-427) za standardni laboratorijski soj H37RV. U drugom delu rada paralelno je ispitivano 70 osetljivih bolesničkih sojeva Myco. tuberculosis novootkrivenih bolesnika, na po šest različitih koncentracija za oba leka. MBC kod svih 70 senzibilnih bolesničkih sojeva bila je za rifampicin 5,0 mcg/ml podloge, dok je za ansamicin bila 0,312 mcg/ml podloge. Isti rezultati su dobijeni i sa HtaRv koji je bio upotrebljavan kao kontrolni soj u svim serijama tokom ispitivanja. Minimalne baktericidne koncentracije rifampicina i ansamicina su različite, ali su saglasne i u istim odnosima sa koncentracijama leka koje se postižu u bolesničkom serumu posle uzimanja odgovarajućih doza leka. U daljem radu ispitani su bolesnički sojevi rezistentni na rifampicin, odnosno ansamicin. Između rifampicina i ansamicina postoji potpuna unakrsna rezistencija. Jednom iselektirani soj rezistentan na rifampicin, istovremeno je rezistentan i na ansamicin. Tolerancija rifampicin/ansamicin rezistentnih sojeva na prisustvo leka u podlozi je veoma visoka i ide do koncentracija koje se uopšte ne mogu postići u serumu bolesnika. Rezultati ispitivanja rezistencije Myco. tuberculosis na rifampicin i ansamicin su paralelni i reproducibilni. Ispitivanje je trajalo dve godine, a prikazom je obuhvaćeno 3.544 soja Myco. tuberculosis, koji su poticali od 1.429 bolesnika. Tok svih ovih faza rada prikazan je u referatu.

Ključne reci: Myco. tuberculosis, ispitivanje osetljivosti na UIT podlozi, rifampicin, ansamicin, unakrsna rezistencija.

**Summary**

The new drug, 4-N-spiro-piperidyl-rifamycin S, named Ansamycin (LM427) is, according to its effects against the Mycobacterium Tuberculosis, similar to Rifampicin. The producer of the drug (Farmitalia, Carlo Erba Research Laboratory, Milan Italy), as well as some of the researchers, attribute even better features and effects against the mycobacterias, than that of Rifampicin. Up to now, this drug was not yet investigated on the Loewenstein-Jensen's (Loe-J) medium,

The present investigation was made in agreement with the producer of ansamycin. As in our laboratory investigations of mycobacteria are done on UIT media (modified Loe-J medium), we investigated this drug accommodated to our working-conditions. The aim of the work was a parallel examination of Ansamycin and Rifampicin incorporated in the UIT medium. In the first part the minimal inhibitory concentration (MIC) and the minimal bactericidal concentration (MBC) of Ansamycin LM-427 for the standard laboratory strain EtaRv were determined. In the second part, parallel investigation of 70 sensitive strains of Myco. tuberculosis, originating from newly detected patients, was done, using six concentrations of both drugs. MBC at all 70 sensible patients strains was for Rifampicin 5,0 mcg/ml of medium, while for Ansamycin it was 0.312 mcg/ml on the UIT medium. The same results were achieved with the H37Rv-strain, which was used as control strain in all series of investigations. MBC of Rifampicin and Ansamycin were different, but concordant, and in the same proportion to the serum-concentrations after intake of the corresponding drug. In the further work, patients strains of Myco. tuberculosis resistant (unsensible) to rifampicin or ansamycin resp. were investigated. A complete cross-resistance between Rifampicin and Ansamycin was found. A strain, once selected to become resistant to Rifampicin is at the same time resistant (i. e. unsensible) to Ansamycin. Tolerance of the Rifampicin/Ansamycin resistant strains to the presence of these drugs in the medium is extremely high, increasing up to concentrations, which can not be achieved in the sera of patients. The results of investigations of the Myco. tuberculosis-resistance to Rifampicin and Ansamycin are parallel and reproducible. The work on this investigation lasted two years, and contains results of 3544 Myco. tuberculosis-strains, originating from 1429 patients. The course and all phases of the work are presented in this paper.

Key words: Myco. tuberculosis, drug-resistance investigation, UIT medium, Ansamycin, Rifampicin, cross-resistance.

---

\* Prim, dr med. Borislava Lovodić-Sivčev, specijalista mikrobiolog, načelnik Zavoda za mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

## Uvod

Spiro-piperidyl rifamicini su nova klasa ansamicin antibiotika, produkovani sintetski (Farmitalia Carlo Erba Research Laboratory, Milan, Italy). Jedan od lekova iz ove klase je 4-N-isobutyl-spiro-piperidyl-rifamycin S, Ansamycin (LM-427), koji pokazuje aktivnost prema Myco. tuberculosis in vitro i in vivo. Ansamycin (LM-427) pokazao se komparabilnim, čak nešto boljim od rifampicina in vitro i in vivo po hemoterapijskoj aktivnosti prema Myco. tuberculosis (1). čisti ansamicin su ispitivali Kilburn (CDC, Atlanta, Georgia) i Perri (Mantledison Pharmaceutical Comp. N. Y.), te Farmitalia-Carlo Erba, 1985. godine.

Dosadašnja laboratorijska ispitivanja delovanja ansamicina na mikobakterije, kao i uporedna ispitivanja delovanja ansamicina i rifampicina, vršena su na tečnim i čvrstim podlogama (7H9, 7H10, 7H11 i 7H12) klasičnim metodom i brzim radiometrijskim ispitivanjima.

## Introduction

Spiro-piperidyl rifamycins are a new class of ansamycine antibiotics, developed synthetically (Farmitalia Carlo Erba Research Laboratory, Milan, Italy). One of this class is the 4-N-isobutyl-spiro-piperidyl-rifamycin S, ansamycin (LM-427), with an in vitro- and in vivo antimicrobial activity against Myco. tuberculosis. Ansamycin (LM427-ANS), compared to rifampicin (RMP), presented a similar, or even a better in vitro- and in vivo chemotherapeutical activity against Myco. tuberculosis (1). Kilburn (CDC, Atlanta, Georgia) and Perri (Mantledison Pharmaceutical Company, N.Y.) as well as Farmitalia-Carlo Erba investigated pure ansamycin in 1985.

Till now the laboratory investigations of the antimycobacterial activity of ansamycin, as well as comparative investigations of ansamycin and rifampicin were performed in liquid (broth culture) and solid nutrient media (7H9, 7H10, 7H11 and 7H12) using classic or rapid radiometric methods.



Da bi se utvrdilo delovanje ansamicina na Loewenstein-Jensen-ovoj (Loe.-J) podlozi, bilo je potrebno prethodno odrediti minimalnu baktericidnu koncentraciju (MBC) zato što ugrađivanjem leka u podlogu, lek prolazi proces koagulacije na temperaturi 78–80 °C 2,5 sata a to je novi momenat u odnosu na ranija ispitivanja.

Rezistencija se radi kombinacijom dve metode: »Resistance Ratio« (RR) koju je opisao Mitchison i »Proportion Method« prema Canetti-u, Rist-u i Grosset-u (2, 3, 4). Mitchison-ova »Resistance Ratio« metoda uzima odnos minimalne inhibitorne koncentracije leka na bolesnički soj u odnosu na Hs?Rv, a Canetti-eva metoda proporcije vodi računa o broju rezistentnih bacila prisutnih u svakom soju (primarno rezistentne mutante).

#### Materijal i metode

Ugrađivanje lekova: — Upotrebljena je UIT podloga — modifikacija Loew-J podloge bez krompirnog brašna (5).

U našoj laboratoriji standardni set AT-lekova sa kojima se ispituje osetljivost bolesničkih sojeva mikobakterija čine:

|         |   |             |        |
|---------|---|-------------|--------|
| SM      | - | 8,0         | mcg/ml |
| INH     | — | 0,16 i 20,0 | mcg/ml |
| PAS     | — | 0,4         | mcg/ml |
| 1314-TH | — | 20,0 i 40,0 | mcg/ml |
| EMB     | — | 1,0 i 2,0   | mcg/ml |
| RMP     | — | 20,0        | mcg/ml |

Lekovi se odmeravaju na analitičkoj vagi i rastvaraju u destilovanoj vodi. Rifampicin i 1314-TH rastvaraju se u 95% etil-alkoholu. Dalja željena razređenja prave se sa vodom u potrebnoj koncentraciji, dodaju u boce sa odmorenom tečnom UIT podlogom, uz mućkanje radi ravnomernog mešanja leka sa podlogom. Zatim se razliva u sterilne epruvete 16x160 mm i koaguliše u ukošenom položaju u koagulatoru na 78–80° C, 2,5 sata. Svaka partija podloga sa ugrađenim lekovima kontroliše se standardnim osetljivim laboratorijskim sojem Hs7Rv; to je tzv. kontrolna serija. Kontrolna serija se pravi za svaki lek pripremanjem opadajućih koncentracija dvostrukim razređenjima. Ansamicin se, posle odmeravanja na analitičkoj va-

With the aim of establishing the activity of ansamycine incorporated in the Loewenstein-Jensen medium (Loe.-J), it was necessary previously to determine the minimal bactericidal concentration (MBC), because incorporation of the drug into the medium requires a process of coagulation on temperatures of 78–80° C. which is a new moment, compared to the preceding investigations.

For resistance test there are used two methods: the »Resistance Ratio« method (RR) published by Mitchison, and the Proportion Method« according to Canetti, Rist and Grosset (2, 3, 4). Mitchison's »Resistance Ratio« method is considering the minimal inhibitory concentration of a drug to the strains isolated from the patients, and its ratio to the standard H37 Rv strains. Canetti's method is taking in account the number of the resistant bacilli, which are present in any strain (i. e. the primary resistant mutants).

#### Material and methods

The UIT medium was used, which is a modification of the Loew.-J. medium, without potato-flour (5).

The standard set of antituberculous drugs used for susceptibility testing procedure in our laboratory is the following:

The drugs are measured on analytical scales and dissolved in distilled water. Rifampicin and 1314-TH are dissolved in 95% ethyl alcohol. Further desired dilutions are made in the needed concentrations with water added into bottles with weighted liquid UIT medium. Afterwards the medium with the incorporated drug is divided by pouring into test tubes of 16x160 mm and coagulated in a slant (oblique) position in a coagulator on 78–80° C, 2,5 hours. Each portion of the medium with the incorporated drug is proven — controlled — with the laboratory standard sensitive strain HSTRV to the applied drugs — this are the so called »control series«. Control series are made for each drug making decreasing concentrations with double-fold dilutions. Ansamycin is weight on the 4-th decimals place, roughly grinded up in a grin-

gi, grubo istrlja u tarioniku i rastvara sa 95% etil-alkoholom (6). Dalja razređenja prave se dodatkom vode i ugrađuju u tečnu IIT podlogu. Postupak je isti kao i kod svih AT-lekova. Posle završene koagulacije i hlađenja epruvete sa podlogama zatvaraju se gumenim čepovima.

Pravljenje inokuluma: — Za ispitivanje osetljivosti mikobakterija na AT-lekove pravi se suspenzija bakterija od kolonija sa čvrste UIT podloge — primokulture III supkulture — zavisno od kvaliteta porasta. Prethodno se pripreme epruvete 20x100 mm sa staklenim perlama i 0,1 ml fiziološkog rastvora (FR). Sterilnom ezom skidaju se kolonije sa kosine površine kulture i stavljaju u epruvetu sa staklenim perlama. Zatim se mućka 2 minuta električnom mućkalicom frekvence udara 390/min. Postupak se izvodi radi razbijanja kolonija i dobijanja homogene suspenzije bakterija. Posle završenog mućkanja ovome se dodaje još 1,5 do 2,0 ml FR. Od ovako pripremljene homogenizovane suspenzije mikobakterija pravi se inokulum za zasejavanje. Inokulum u FR pravi se empirijskim podešavanjem zamućenja, a od suspenzije inokuluma pravi se i razređenje 1:100 (tzv. 1% inokuluma). Inokulum mikobakterija treba da na površini kosine UIT podloge daje porast  $10^3$  do  $10^5$  kolonija, a najpogodniji inokulum je  $10^4$  kolonija. Ova empirijski podešena gustina suspenzije bakterija određuje se brojem kolonija — CFU (Colony Forming Unit) — koje su porasle na kosini podloge, u epruveti zasejanoj 1% suspenzijom (razređenje 1:100 inokuluma) x 100.

Bolesnički soj podešenog inokuluma zasejava se na: dve epruvete bez ugrađenog leka — od čega jedna sa punim inokulumom i jedna sa inokulumom 1:100 (1%); i na po jednu epruvetu svakog od AT-lekova. Posle tri nedelje inkubacije u termostatu na 37°C rezistencije se očitavaju. Rezultati se izdaju kao: —S—; 0,5–2% R; i —R—; — zavisno od porasta ispitivanog soja na podlozi sa ugrađenim lekom, a upoređivano sa kontrolnim epruvetama bez ugrađenog leka. Rezultati su saglasni i reproducibilni.

Kontrolna serija sa rifampicinom za H37RV pravi se dvostrukim razređenjima podloge sa ugrađenim lekom.

ding pot and dissolved with 95% ethyl alcohol (6). Further dilutions are made with water and the drug was incorporated into liquid UIT medium. The procedure is the same as with all other antituberculous drugs. After coagulation the test tubes with media are stopped with rubber stoppers.

Preparation of the inoculum — Suspensions of bacteria for examination sensitivity test to different antituberculous drugs are made from colonies on solid UIT medium — primary culture or subculture — depending on the quality of growth, for the examination of mycobacterial sensitivity to different antituberculous drugs. Previously, test tubes 20x100 mm, with glass pearls and 0,1 ml physiological saline solution are prepared. The colonies taken from the slant surface of the media, put in prepared flasks are then shaken by an electrical shaker 2 minutes, with a frequency 390 beats/min. This procedure is necessary to disperse the colonies and get homogenous suspension of bacteria. After the shaking is accomplished, 1,5–2,0 ml saline is added. From the homogeneous suspension of mycobacteria, prepared on the described way are made inocula. Inoculum in the physiological saline solution is made empirically by adjusting the opacity. From the suspension of the inoculum is made a dilution 1:100 too, (so called 1% inoculum). The inoculum should enable a growth of  $10^3$  to  $10^5$  colonies on the slant surface of the UIT medium, the most convenient inoculum is  $10^4$  colonies. This empirically adjusted density of the bacterial suspension is determined by the number of colonies — that is the »colony forming unit« (CFU), they have grown on the slant surface of the medium, in a test tube inoculated with a 1% suspension (dilution of the inoculum 1:100)

The adjusted inoculum of the strains isolated from the patients are inoculated:

a) into 2 test tubes without drugs — one of them a full inoculum and the another one diluted inoculum 1:100 (1%), and

b) into each test tubes with every singular antituberculous drug. The results are evaluated after three weeks of incubation on the temperature of 37° C. Results are reported as: —S— (susceptible); —0,5–2%R— (partial resistance); and —R— (resistant), depending on the growth of the examined strain on the media with incorporated drug in comparison with the control tubes without drug. The results are concordant and reproducible.

Control series with rifampicin for the standard strain H37RV are made with doubled dilutions of the media and incorporated drug.

Koncentracije rifampicina za kontrolni soj su:

1,25    2,5    **5,0**    10,0    20,0    mcg/ml

**Hs7Rv** raste konfluentno na koncentraciji 1,25; porast je lako inhibiran na podlozi sa 2,5 mcg/ml leka, a na podlozi sa 5,0 mcg/ml leka porast HSTRV je bio manji od 1%. Podloge sa 10,0 i 20,0 mcg/ml ugrađenog rifampicina bile su bez bakterijskog porasta. UIT podloga sa 5,0 mcg/ml rifampicina je minimalna inhibitorna i minimalna baktericidna koncentracija (MIC i MBC). Za ispitivanje osetljivosti bolesničkih sojeva u podlogu se ugrađuje 20,0 mcg/ml rifampicina, što je 4x veća koncentracija od MBC.

Minimalna baktericidna koncentracija leka (MBC) definisana je kao najniža koncentracija leka koja ubija više od 99% bakterijske populacije  $10^5$  do  $10^8$  CFU/ml u eksponencijalnoj fazi rasta (7). Pojam »Breakpoint« — BP je najmanja koncentracija leka koja onemogućava bilo kakav bakterijski porast. Breakpoint za ATL je mcg/ml koji dozvoljava manje od 1% rasta H37RV — to je rezultat —S—. Za mogućnost određivanja —R— rezultata, u seriju za ispitivanje bolesničkih sojeva ugrađuje se koncentracija leka 4xBP (8).

Za ansamicin je posle nekoliko proba sa različitim koncentracijama leka bilo nađeno da je MBC 0,312 mcg/ml. To je bila najniža koncentracija leka na kojoj je Hs7Rv davao porast manji od 1%.

Koncentracije ansamicina za kontrolni soj su:

0,078    0,156    0,312    0,624    1,248    mcg/ml

H37RV na koncentraciji ansamicina 0,078 rastao je konfluentno, na koncentraciji 0,156 porast je bio lako inhibiran, a koncentracija ansamicina 0,312 mcg/ml dozvoljavala je manje od 1% porasta H37RV. Na podlozi sa 0,624 mcg/ml i 1,248 mcg/ml ansamicina nije bilo bakterijskog porasta. Za ispitivanje bolesničkih sojeva uzete su dve koncentracije ansamicina: 0,624 — 2x veća koncentracija od MBC i 1,248 mcg/ml — 4x veća koncentracija od MBC.

Concentrations of rifampicin for the control strain are:

There is a confluent growth of the strain Hs7Rv on the concentration 1,25; the growths is slightly inhibited on the medium with 2,5 mcg/ml of the drug, while the growth on medium with 5,0 mcg/ml is less than 1%. Media with 10,0 and 20,0 mcg/ml of incorporated rifampicin were without bacterial growth at all. UIT medium with 5,0 mcg/ml rifampicin is the minimal inhibitory and minimal bactericidal concentration (MIC and MBC). For purposes of susceptibility examinations, 20,0 mcg/ml rifampicin is incorporated, i.e. four times higher concentration than the MBC.

The minimal bactericidal concentration of a drug (MBC) is defined as the lowest drug concentration which kills more than 99% of a bacterial population of  $10^5$ – $10^8$  CFU/ml in the exponential phase of the bacterial growth (7). The »breakpoint« (BP) is the lowest concentration which impedes any bacterial growth. BP for an antituberculous drug is the quantity in mcg/ml which allows a growth of the HtaRv strain only under 1% (one percent) and this denotes the result —S— (susceptible, sensitive). For the possibility of determining resistance of the microbes, a concentration of the drug, equals to 4xBP is incorporated into the series for examinations of strains isolated from patients (8).

For ansamycin, after several trials with different concentrations, 0,312 mcg/ml was established as the MBC. This was the lowest concentration, on which the strain HWRv gave a growth less than 1% (one percent).

Concentrations of ansamycine for the control-strain were:

On concentration 0,078, a confluent growth of H37RV was observed, while the concentration 0,156 slightly inhibited the growth. The concentration 0,312 mcg/ml allowed only less than 1% of the Hs7Rv-growth. There was no growth on the medium with 0,624 mcg/ml, and 1,248 mcg/ml. For purposes of examination of the strains, isolated from patients, two concentrations of ansamycin were used: 0,624 — the two-fold MBC and 1,248 mcg/ml — the fourfold MBC.

U daljem radu je ispitano 70 bolesničkih sojeva osetljivih na AT-lekove. Sojevi su bili iskultivisani u našoj laboratoriji. Sedamdeset sojeva Myco. tuberculosis poticalo je od 42 bolesnika. Od ovih 70 sojeva, 42 su poticala od bolesnika kojima je to bila prva pozitivna kultura evidentirana u našoj laboratoriji, pa smo za te sojeve smatrali da potiču od do tada nelečenih bolesnika. Za svaki od 70 bolesničkih sojeva Myco. bacterium tuberculosis urađeno je paralelno ispitivanje na po 6 koncentracija za svaki od oba leka (rifampicina i ansamicina). Te koncentracije su za rifampicin bile:

1,25 2,5 3,75 5,0 10,0 20,0 mcg/ml

Te koncentracije za ansamicin su bile:

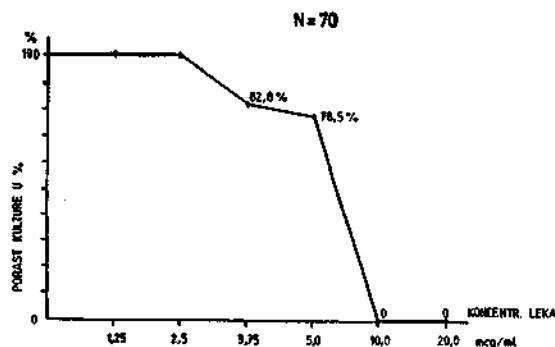
0,078 0,156 0,234 0,312 0,624 1,248 mcg/ml

Priprema podloge, ugrađivanje lekova, priprema inokuluma i zasejavanje su urađeni kao što je prethodno opisano. Posle inkubacije na 37°C tri nedelje očitani su rezultati.

#### Rezultati

Rezultati ispitivanja 70 senzibilnih sojeva Myco. tuberculosis na različitim koncentracijama rifampicina i ansamicina prikazani su na dijagramima 1 i 2.

Kod rifampicina: svih 70 bolesničkih sojeva (100%) davalo je konfluentan rast na koncentraciji leka 1,25 mcg/ml, isto tako na koncentraciji 2,5 mcg/ml. Od 70 ispitanih sojeva, na koncentraciji leka 3,75 mcg/ml raslo je 58 ispitanih sojeva (82,2%) a na koncentraciji leka 5,0 mcg/ml raslo je 55 sojeva (78,5%) — ali je porast bio samo 0,1—1,0% zasejanog inokuluma. Podloge sa 10,0 i 20,0 mcg/ml rifampicina nisu imale bakterijski porast (dijagram 1).



Dijagram 1 — Odnos porasta osetljivih sojeva M. tbc i koncentracije rifampicina (N = 70)

Further work was continued by examination of 70 strains, isolated from patients, and susceptible to antituberculous drugs. All strains were cultivated in our laboratory. This 70 strains of Myco. tuberculosis were isolated from 42 patients, and this was their first positive culture, registered in our laboratory, so that we considered them as originating from till now not treated patients. Each 70 patient's strains of Myco. tuberculosis were parallel examined on 6 concentrations of both, rifampicin and ansamycin. These concentrations for rifampicin were as follows:

The corresponding concentrations for ansamycin were:

Preparation of the medium, incorporation of the drugs, preparation of the inoculum and inoculation were made as previously described. After incubation on 37° C during 3 weeks, the results were evaluated.

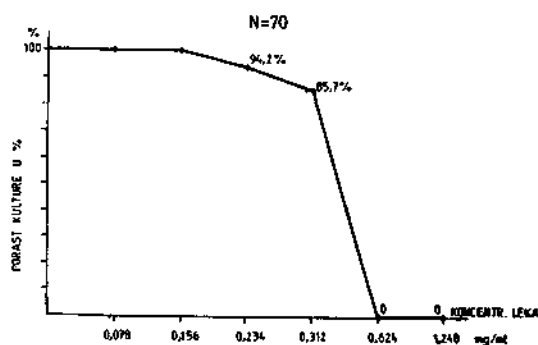
#### Results

The results of examinations of 70 Myco. tuberculosis strains on different concentrations of rifampicin and ansamycin resp. are shown on the diagrams 1 and 2.

At rifampicin: all the 70 patient's strains (100%) give a confluent growth on the concentrations 1,25 and 2,5 mcg/ml. From the examined 70 strains, 58 had a growth on the concentration of 3,75 mcg/ml (82,2%), and on the concentration of 5,0 mcg/ml 55 strains had a growth, — but the growth was only 0,1—1,0% of the inoculum. Media with 10,0 and 20,0 mcg/ml resp. were without any growth (Diagramm 1).

Kod ansamicina: svih 70 bolesničkih sojeva (100%) davalo je konfluentan rast na koncentraciji 0,078 mcg/ml, isto tako na koncentraciji 0,156 mcg/ml. Od 70 ispitanih sojeva na koncentraciji leka 0,234 mcg/ml raslo je 66 sojeva (94,2%), a na koncentraciji leka 0,312 mcg/ml raslo je 60 sojeva (86,7%) — ali je porast bio 0,1—1% zasejanog inokuluma. Podloge sa ugrađenih 0,624 i 1,248 mcg/ml nisu imale bakterijski porast (dijagram 2).

At ansamycin: all 70 strains, isolated from patients (100%) had a confluent growth on the concentration of 0,078 and concentration 0,156 mcg/ml. From the total of 70 examined strains 66 (94,2%) have grown on 0,234 mcg/ml. On the concentration 0,312 have grown 60 strains (85,7%), but the growth was only 0,1—1,0% of the inoculum. Media with incorporated 0,624 and 1,248 mcg/ml resp. were without bacterial growth (diagramm 2).



Dijagram 2 — Odnos porasta osetljivih sojeva *M. tbc* i koncentracije ansamicina (N = 70)

Kod svih 70 senzibilnih bolesničkih sojeva ispitanih paralelno sa rastućim koncentracijama rifampicina i ansamicina MBC je bila kao i za HsiRv: 5,0 mcg/ml za rifampicin i 0,312 mcg/ml za ansamicin.

MBC za rifampicin = 5,0 mcg/ml podloge — za rad je uzimana 4x veća koncentracija leka, a to je 20,0 mcg/ml.

MBC za ansamicin = 0,312 mcg/ml podloge — za rad je uzimana 2x i 4x veća koncentracija = 0,624 i 1,248 mcg/ml.

Sojevi *Myco. tuberculosis* rezistentni na rifampicin bili su istovremeno rezistentni i na obe koncentracije ansamicina (2x i 4x veću koncentraciju od MBC), iako je bolesnik kod kojeg je iskultivisan taj soj bio lečen rifampicinom, a ansamicin nije nikada primao. To govori da se radi o unakrsnoj rezistenciji ova dva leka.

Da bismo videli stepen (visinu) RMP/ANS rezistencije, napravljeno je dopunsko ispitivanje.

RMP/ANS-R sojevi ispitani su paralelnim zasejavanjem odgovarajućih dvostruko uvećanih koncentracija oba leka, s tim da je prva koncentracija bila MBC za taj lek.

At ali 70 parallel investigated patient's strains on increasing concentrations of rifampicin and ansamycin, the MBC was as for the Hs7Rv: 5,0 mcg/ml for rifampicine and 0,312 for ansamycin.

MBC for rifampicin = 5,0 mcg/ml of the medium — for further examination and work the fourfold concentration, i.e. 20,0 mcg/ml was taken.

MBC for ansamycin = 0,312 mcg/ml of the medium — for the further work twofold and fourfold concentration = 0,624 and 1,248 mcg/ml were used.

The strains of *Myco. tuberculosis*, resistant to rifampicin, were at the same time resistant to the both applied concentrations of ansamycin (2x and 4xMBC), despite the fact, that the patient from whom such strain was isolated received rifampicin, while he never has received ansamycin. This result means the presence of cross-resistance to these two drugs, rifampicin and ansamycin.

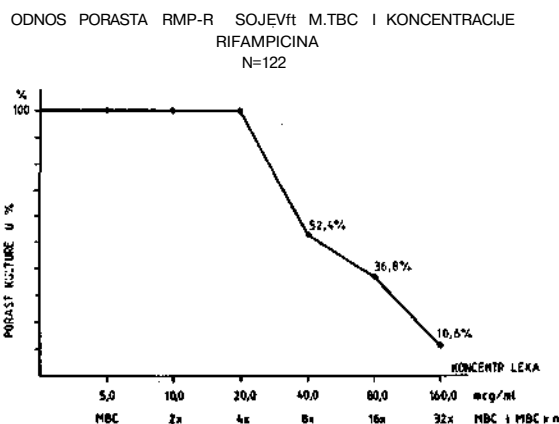
With the aim to rate the intensity of this RMP—ANS resistance, an additional investigation was made.

Rifampicin-ansamycine (RMP—ANS) resistant strains were examined by parallel inoculation on corresponding twofold increased concentration of both drugs, so that the MBC was the first (i. e. lowest) concentration.

|         |       |       |       |       |       |              |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| za RMP: | 5,0   | 10,0  | 20,0  | 40,0  | 80,0  | 160,0 mcg/ml |
|         | MBC   | 2x    | 4x    | 8x    | 16x   | 32x          |
| za ANS: | 0,312 | 0,624 | 1,248 | 2,496 | 4,992 | 9,984 mcg/ml |
|         | MBC   | 2x    | 4x    | 8x    | 16x   | 32x          |

Rezultati ovih ispitivanja prikazani su na dijagramima 3 i 4.

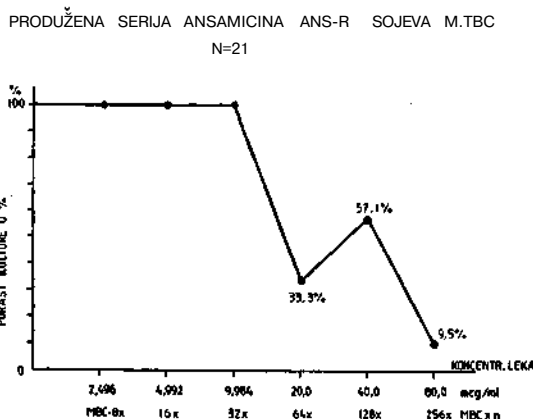
The results of these investigations are shown on diagrams 3 and 4.



Dijagram 3 — Odnos porasta RMP-R sojeva M. tbc i koncentracije rifampicina (N = 122)

Dijagram 3 prikazuje rezultate ispitivanja 122 bolesnička soja Myco. tuberculosis rezistentna na rifampicin. Na podlogama sa 5,0 10,0 i 20,0 mcg/ml leka rasli su svi sojevi (100%) pokazujući konfluentan rast. Na 40,0 mcg/ml leka — to je 8xMBC raslo je 64 soja (52,4%). Sledeća koncentracija 80,0 mcg/ml — 16xMBC dozvoljavala je rast 45 sojeva (36,8%); 160,0 mcg/ml — 32 x MBC dozvoljavala je rast 13 od 122 soja (10,6%), ali je porast bio u procentu, što znači da smo se ispitivanjem približili MBC (minimalnoj baktericidnoj koncentraciji) za rifampicin rezistentne sojeve.

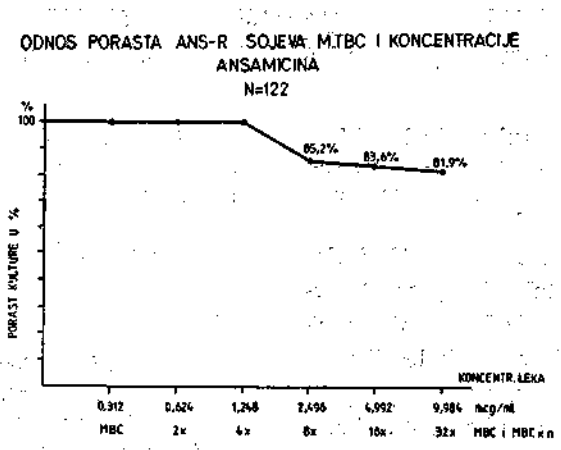
Diagramm 3 shows the results of the examination of 122 strains of Myco. tuberculosis, isolated from patients, resistant to rifampicin. All strains (100%) grow confluent on media with 5,0, 10,0 and 20,0 mcg/ml. On concentration of 40,0 mcg/ml, i.e. 8xMBC, there grew 64 strains (52,3%). The next concentration — 80,0 mcg/ml i.e. 16xMBC enabled still growth of 45 strains (36,8%), but the growth was only in percentage. This means that we have approached the MBC for rifampicin resistant strains.



Dijagram 4 — Odnos porasta ANS-R sojeva M. tbc i koncentracije ansamicina (N = 122)

Dijagram 4 prikazuje rezultate ispitivanja 122 bolesnika soja Myco. tuberculosis rezistentni na ansamicin. Ova ansamicin rezistencija sojeva je unakrsna rezistencija, nastala lečenjem bolesnika rifampicinom. Na podlogama sa: 0,312, 0,624 i 0,248 mcg/ml ugrađenog ansamicina, rasla su sva 122 soja (100%). Na koncentraciji leka 2,496 mcg/ml — 8xMBC rasla su 104 soja (85,2%), a na koncentraciji 4,992 mcg/ml — 16xMBC rasla su 102 soja (83,6%). Uz prisustvo 9,984 mcg/ml leka — 32xMBC raslo je 100 sojeva (81,9%). Pošto je više od 80% ANS-R sojeva raslo još i na 32xMBC leka, napravljena je još jedna produžena serija za ANS — 32xMBC-R sojeve. Ovako je ispitan 21 soj.

Diagramm 4 shows the results of the examination of 122 strains of Myco. tuberculosis resistant to ansamycin, isolated from patients. This examination has established that the resistance to ansamycin is a cross-resistance, as a consequence of treatment of patients with rifampicin. On the media with 0,312, 0,624 and 1,248 mcg/ml incorporated ansamycin all 122 strains (i. e. 100%) had a growth; a small number of ansamycin resistant strains was inhibited due the concentration of 2,496 mcg/ml or 8xMBC and of 4,922 mcg/ml — 16xMBC. Most ansamycin resistant strains grew confluent, without any inhibition in the presence of 9,984 mcg/ml of the drug, i. e. 32xMBC. On this high concentration grew 100 strains (81,96% of the total of 122). As more than 80% of the ANS-R strains has grown even on a 32-fold MBC of the drug, additional series are made for such (ANS—32 x MBC—R) strains. Twenty one strains are examined in such a way (diagramm 5).



Dijagram 5 — Produžena serija ansamicina ANS-R sojeva M. tbc (N = 21)

Dijagram 5 prikazuje rezultate ispitivanja 21-og bolesničkog ANS-R soja na 32 x MBC leka. U dodatnoj seriji koncentracije ansamicina su bile:

Diagramm 5 shows the results of the examination of the 21 Myco. tuberculosis strains, ANS-resistant even to a 32-fold MBC of this drug, which were isolated from patients.

2,496 4,992 9,984 20,0 40,0 80,0 mcg/ml  
 MBCx8 16x 32x 64x 128x 256x

Svi sojevi — ukupno 21 (100%) — rasli su konfluentno na prve tri koncentracije leka do 32 x MBC, 7 sojeva (33,3%) raslo na podlozi sa 20,0 mcg/ml leka — 64xMBC, 12 sojeva (57,1%) raslo na podlozi sa 40,0 mcg/ml leka — 128 X MBC, a na koncentraciji leka 80,0 mcg/ml — 256 x MBC rasla su još 2 soja od (9,5%) ispitivanih 21.

On the first three concentrations, up to 32-fold MBC of the drug, each of the 21 strains (100%) have shown a confluent growth. Seven strains (33,3%) grew on medium with 20,0 mcg/ml (64 x MBC), 12 strains (57,1%) on medium with 40,0 mcg/ml (128 X MBC), while on the concentration 80,0 mcg/ml (256 x MBC) 2 strains (9,5%) from the 21 have still shown a growth.

Posle ovih ispitivanja otpočelo je ugrađivanje ansamicina u redovne serije za ispitivanje bolesničkih sojeva i to u koncentracijama: 0,624 i 1,248 mcg/ml — 2x i 4xMBC.

Za dve godine, od juna 1989. do juna 1991. ukupno su urađena 3.544 testa rezistencije bolesničkih sojeva Myco. tuberculosis. Rezultati su prikazani na tabeli 1.

After this investigations, a systematic incorporation of ansamycin into the regular, constant series of media for examination of strains from patients was started with the following concentrations: 0,624 and 1,248 mcg/ml, i.e. twice and fourfold MBC.

In the course of the last two years (june 1989 — june 1991) altogether 3544 susceptibility tests to antituberculous drugs of patient's strains of Myco. tuberculosis have been done. The results are shown on table 1.

Tabela 1

**Prikaz odnosa senzibilnih i RMP—ANS rezistentnih sojeva Myco. tuberculosis**

| Vrsta sojeva  | Broj sojeva         | Bolesnici           |
|---------------|---------------------|---------------------|
| RMP-S         |                     |                     |
| ANS-S         | 3,358 (94,75%)      | 1,378 (96,43%)      |
| RMP-R         |                     |                     |
| ANS-R         | 186 (5,25%)         | 51 (3,57%)          |
| <b>Svega:</b> | <b>3,544 (100%)</b> | <b>1,429 (100%)</b> |

Od 3.544 soja Myco. tuberculosis, 3.358 (94,75%) bili su osetljivi na sve AT-lekove (uključujući i RMP i ANS). Ovih 3.358 osetljivih sojeva poticalo je od 1.378 bolesnika.

Od 3.544 soja Myco. tuberculosis, 186 izolata (5,25%) bili su rezistentni ili u procentu rezistentni na oba ova leka. 186 RMP—ANS rezistentnih sojeva poticalo je od 51 bolesnika.

Tabela 2: prikazano je 186 RMP—ANS rezistentnih sojeva, poredom od 51-og bolesnika.

From the 3544 strains of Myco. tuberculosis, 3358 (94,75%) were susceptible to all antituberculous drug, including RMP and ANS. These 3358 strains were isolated from 1378 patients.

From out the 3544 Myco. tuberculosis-strains 186 isolates (5,25%) were resistant totally or in percentage, to both investigated drugs: RMP and ANS. These 186 RMP—ANS-R strains originated from 51 patients.

Table 2: 186 rifampicin (RMP) — ansamycin (ANS) resistant strains, isolated from 51 patients, are presented.

Tabela 2

**Sojevi Myco. tuberculosis rezistentni na RMP i ANS**

|                             | Sojevi            | Bolesnici        |
|-----------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Saglasni rezultati</b>   |                   |                  |
| RMP-R                       |                   |                  |
| ANS-R                       | 156               | 40               |
| RMP %R (0,5—2%)             | 164 (88,2%)       | 46 (90,2%)       |
| ANS %R (0,5—2%)             | 8                 | 6                |
| <b>Nesaglasni rezultati</b> |                   |                  |
| RMP-S ili %R                |                   |                  |
| ANS-R                       | 18                | 2                |
| RMP—%R (0,5—2%)             | 3                 | 2                |
| ANS-S                       | 22 (11,5%)        | 5 (9,8%)         |
| RMP-S                       |                   |                  |
| ANS—%R                      | 1                 | 1                |
| <b>Svega:</b>               | <b>186 (100%)</b> | <b>51 (100%)</b> |



**Prvi deo** tabele prikazuje 164 RMP—ANS rezistentna izolata (88,2%) poreklom od 46 bolesnika gde je rezistencija na rifampicin i ansamicin bila potpuna i u procentu (0,5—2%), a rezultati su bili saglasni i paralelni za oba leka

**Dragi deo** tabele: prikazuje 22 RMP—ANS rezistentna soja poreklom od 5 bolesnika, čiji se rezultati malo razlikuju. Ova 22 soja (11,8%) imala su delimično nesaglasne rezultate.

|                |       |              |                         |
|----------------|-------|--------------|-------------------------|
| RMP-S ili %BL: | ANS-R | u 18 sojeva, | poreklom od 2 bolesnika |
| RMP-%R         | :     | ANS-S        | u 3 soja,               |
| RMP-S          | :     | ANS-%R       | u 1 soju,               |
|                |       |              | poreklom od 1 bolesnika |

Samo u 3 soja poreklom od 2 bolesnika, ansamicin je bio uslovno bolji, jer su sojevi ispitani na ovaj lek bili osetljivi, a na odgovarajuću koncentraciju rifampicina u % rezistentni. Ali zato smo našli 18 sojeva poreklom od 2 bolesnika gde je rezultat pregleda na štetu ansamicina, — 18 sojeva su bili RMP-S ili %R, dok su na ansamicin bili rezistentni.

Najveći broj rezultata imali su saglasne i paralelno iste nalaze. U manjem broju nesaglasnih rezultata ima više takvih gde je rifampicin bolji od ansamicina. Ovaj broj je tako mali da nije statistički signifikantan.

#### Diskusija

Sojevi bolesnika rezistentni na rifampicin bili su istovremeno rezistentni i na ansamicin, iako ovaj lek nisu uzimali. Kod ova dva leka postoji unakrsna rezistencija.

Prema navodima iz literature, posle dnevne doze od 300 mg ansamicina PIK koncentracija leka u serumu je 0,38 mcg/ml, nakon 4 sata od uzimanja leka (9). MBC ansamicina za Hs7Rv i 70 bolesničkih sojeva, posle eksperimenata u našoj laboratoriji, nađeno je da je 0,312 mcg/ml podloge. Ovo je u dobroj korelaciji sa koncentracijom leka koja se postiže posle uzimanja 300 mg leka.

Prema literaturi (10), posle dnevne doze od 600 mg rifampicina, PIK koncentracija leka u serumu je 7,0 mcg/ml, 2 do 4 sata posle uzimanja (sa rasponom od 4 do 32 mcg/ml). MBC rifampicina za Hs7Rv i 70 senzibilnih bo

**The first part** of the table presents 164 RMP—ANS resistant isolates (88,2%), which originate from 41 patients, and were resistant either totally or at least in percentage (0,5—2,0%). The results were quite equal and parallel from both of the comparatively investigated drugs.

**The second part** of the table presents 22 RMP—ANS resistant strains, isolated from 5 patients, where the results show minimal differences. These 22 strains had partially discordant results:

Ansamycin was conditionally better than RMP only at three strains, isolated from two patients. It was conditionally better, as though the examined strains were sensitive to this drug, but they were resistant only in percentage to RMP. On the contrary we have found 18 strains, originating from 2 patients, where the results were disadvantage to ansamycin — 18 strains were sensitive to rifampicin (RMP-S) or resistant only in percentage (RMP-%R), being resistant completely to ansamycin (ANS-R).

The great majority of the results were concordant and parallel with the same findings. Between the discordant results, there are more such results, which show an advantage of rifampicin. This number is statistically not significant.

#### Discussion

Patient's strains of Myco. tuberculosis, resistant to rifampicin were at the same time resistant to ansamycin, although they have not received this drug. **There** exists a **cross-resistance** between these two antimicrobial drugs.

According to the data from the literature, after a daily dose of 300 mg ansamycin the peak concentration in serum is 0,38 mcg/ml — 4 hours after intake of the drug (9). The MBC of ansamycin for HSTRV at 70 patient's strain, according to experiments in our laboratory is 0,312 mcg/ml of the medium. This is in good correlation with the concentration of the drug, that is achieved after intake of 300 mg.

Data from the literature state, that after a daily dose of 600 mg rifampicin, 2—4 hours later a peak of 7,0 mcg/ml serum is reached, with a range 4—32 mcg/ml (10). The MBC of rifampicin for H37RV and 70 susceptible strains

lesničkih sojeva, posle eksperimenata u našoj laboratoriji, nađeno je da je 5,0 mcg/ml podloge. Ovo je u dobroj korelaciji sa koncentracijom leka u serumu koja se postiže posle uzimanja 600 mg leka.

Terap. doza ANS : terap. dozi RMP = 300 mg : 600 mg = 1 : 2

MBC—ANS : MBC—RMP = 0,312 mcg/ml : 5,0 mcg/ml = 1 : 16

PIK seruma ANS : PIK seruma RMP → 0,38 mcg/ml : 7,0 mcg/ml = 1 : 18

PIK seruma ANS : MBC—ANS = 0,38 : 0,312 = 1,2

PIK seruma RMP : MBC—RMP = 7,0 : 5,0 = 1,4

Ansamicin je jači od rifampidna, ali nije bolji.

MBC ansamicina je manja, ali je manja i koncentracija leka u serumu posle primene korektne doze od 300 mg.

MBC rifampicina je veća, ali je veća i koncentracija leka u serumu bolesnika, koja se postiže posle primene terapijske doze od 600 mg. Odnos ova dva parametra za oba leka je na štetu ansamicina (1,2 za ansamicin; 1,4 za rifampicin).

Posle primene 300 mg ansamicina PIK leka u serumu je 0,38 mcg/ml. Pod pretpostavkom da je količina leka u serumu srazmerna količini uzetog leka, imamo odnose u vezi sa terapijskim kliničkim ispitivanjima u bolesnika u Sremskoj Kamenici i doziranju ansamicina prema preporuci proizvođača (Study Protocol proizvođača i »Basic Information LM-427 Rifabutin, Farmitalia Carlo Erba« p.p. 6. 01 — 6. 05).

150 mg ansamicina — 0,19 mcg/ml u serumu,

300 mg ansamicina — 0,38 mcg/ml u serumu,

450 mg ansamicina — 0,57 mcg/ml u serumu bolesnika.

U seriji od 70 senzibilnih bolesničkih sojeva ispitanih sa rastućim koncentracijama ansamicina količina ovog leka od 0,19 mcg/ml — ako je ima toliko u serumu posle uzimanja 150 mg leka, uopšte nije baktericidna za senzibilni M. tbc. U test-seriji (dijagram 2) imamo dve ispitivane koncentracije bliske ovoj od 0,19 mcg/ml, koja se postiže u serumu posle uzimanja 150 mg ansamicina. Ove bliske koncentracije leka ispitane na sojevima su 0,156 mcg/ml

isolated from patients was found, after experiments in our laboratory, to be 5,0 mcg/ml of the UIT medium. This is in good correlation with the concentration of the drug in serum, which is achieved after intake of 600 mg of RMP.

Therap. dose ANS: Therap. dose RMP = 300 mg : 600 mg = 1 : 2

MBC—ANS : MBC—RMP = 0,312 : 5,0 mcg/ml = 1 : 16

Serum peak ANS: serum peak RMP → 0,38 : 7,0 mcg/ml = 1 : 18

Serum peak ANS : MBC—ANS = 0,38 : 0,312 = 1:2

Serum peak RMP : MBC—RMP = 7,0 : 0,5 = 1:4.

Ansamycin seems to be stronger, but not better than rifampicin.

The MBC of ansamycin is lower than the MBC of rifampicin, but the concentration of the drug in serum, after application of a correct dose of 300 mg, is lower too.

The MBC of rifampicin is higher than the MBC of ansamycin, but the serum concentration after a therapeutical dose of 600 mg reaches higher levels too. The relationship between this two parameters for both drugs is disadvantageous for ansamycin (1,2 for ansamycin, and 1,4 for rifampicin).

Following the intake of 300 mg ansamycin the serum peak of the drug is 0,38 mcg/ml. Assuming that the quantity of the drug in serum is proportionate to the intaken quantity, we have the relations between clinical investigations and dosage of the drug, according to the propositions of it's producer (»Study Protocol« designed by the pharmaceutical house, Farmitalia Carlo Erba, Milan, Italy and: »Basic Information LM-437 Rifabutin«, Fanfani A, Riva F, Sanfilippo A, Sardi A (eds.), Farmitalia Carlo Erba, 1985, pp. 6.01—6.05):

150 mg of ansamycin — 0,19 mcg/ml in the serum

300 mg of ansamycin — 0,38 mcg/ml in the serum

450 mg ansamycin — 0,57 mcg/ml in the serum of the patient.

In the series of 70 susceptible patient's strains, with increasing concentrations of ansamycin, the quantity of this drug following an intake of 150 mg should be 0,19 mcg/ml (if there is so much), and this concentration is not at all bactericidal for susceptible Myco. tuberculosis. In the test series (diagramm 2) we have examined concentrations, which are near to the mentioned concentration of 0,19 mcg/ml which should be achieved in the serum after

i 0,234 mcg/ml podloge. Na 0,156 mcg/ml rastu svi senzibilni sojevi — 100%, a na sledećoj 0,234 mcg/ml raste 94,2% senzibilnih sojeva. Koncentracija leka u serumu **0,19** mcg/ml posle primene doze leka od **0,150** mcg/ml uopšte nije baktericidna. S obzirom na unakrsnu rezistenciju ansamicina i rifampicina, moguće je da se ovom niskom dozom leka (određenom u »Study Protocol«-u proizvođača) napravio selekcionirani pritisak, koji dovodi do selektiranja prirodno rezistentnih mutanti i omogućava pojavu soja u nekom budućem recidivu oboljenja, ovako lečenog bolesnika, koji će biti rezistentan na rifampicin.

#### Zaključak

1. Između ansamicina i rifampicina postoji kompletna unakrsna rezistencija.
2. Minimalna baktericidna koncentracija ansamicina je manja, ali je niži i nivo leka u serumu. Upoređivanje odnosa ova dva parametra kod ansamicina i rifampicina je na štetu ansamicina.

intake of 150 mg ansamycin. The drug concentrations in the tests, near to the presumed concentration in the serum are 0,156 mcg/ml and 0,234 mcg/ml medium. On the concentration 0,156 grew all sensitive strains (100%), and on the next of 0,234 mcg/ml grew 94,2% of the susceptible strains. The serum-concentration of drug of **0,19** mcg/ml, following an intake of 150 mg is not at all bactericidal. Considering the cross resistance between ansamycin and rifampicin, it is not impossible that a selection is favored with such a low dose of the drug (as proposed by the »Study Protocol« of the producer). Thus a selection of naturally resistant mutants can be assumed, which could cause an appearance of resistant strain to rifampicin in a possible relapse of the disease at a patient, treated in such a way.

#### Conclusions

1. Between ansamycin and rifampicin exists a complete cross resistance.
2. The minimal bactericidal concentration of ansamycin is lower than that of rifampicin, but the serum level is lower too. Comparison of the ratio of these parameters of ansamycin and rifampicin is disadvantageous for ansamycin.

#### LITERATURA

1. Sanfilippo A. et al. Biological activity of a new class of rifamicins, spiro-piperidyl rifamioins. *J. Antibiot. (Tokyo)* 1980, 33:1193—98.
2. Canetti G. et al. Mycobacteria laboratory methods of testing drug sensitivity and resistance. *Bull. WHO* 1963, 29:565.
3. Canetti G. et al. Advances in techniques of testing Mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis programmes. *Bull. WHO* 1969, 41:21.
4. Vestal AL. Procedures for the isolation and identification of Mycobacteria. US Dept. Health Education and Welfare Publ. № (CCD) 77-8230 Centers for Disease Control, Atlanta 1977.
5. Jensen KA, Kiar I. Principes d' application pratiques concernant l'examen microscopique, la culture la mesure de la resistance et le classement des Mycobacteries. *Bull de l'Union Int. contre la Tuberculose*. Jan.—Avril 1959, XXIX, № 1—2, pp. 86—101.
6. Perumal VK. et al. Dynamic aspects of the in vitro chemotherapeutic activity of ansamycin (Rifabutine) on Mycobacterium intracellulare. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1985, 132:1278—80.
7. Heifets LB. et al. Bactericidal activity in vitro of various rifamycins against Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990, 141:626—30.
8. Verbist L. A Belgian multicentre in-vitro study of ofloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1988, Suppl. 22C, pp. 35—43.
9. Heifets LB. et al. Determination of MICs of conventional and experimental drugs in liquid medium by the Radiometric method against Mycobacterium avium complex. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1987, 13/9:529—38.
10. Hinshaw CH. Treatment of tuberculosis. In: Youmans GP. (Ed.) *Tuberculosis*, Saunders, 1979, c. 1979, pp. 457—488.

Rad je primljen avgusta 1991. godine.

## Opšti pregled — General review

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

### ACIDO-BAZNI STATUS ORGANIZMA

### ACIDO-BASE STATUS OF ORGANISM

Žita Major-Zoričić\*

#### Sažetak

U organizmu postoje mnogobrojni regulacioni mehanizmi koji održavaju stalnost sredine. Koncentracija slobodnih  $H^+$  (označava se sa pH, »potentia Hydrogenii« a predstavlja negativni logaritam koncentracije  $H^+$  date tečnosti) u telesnim tečnostima je faktor koji određuje kiselost reakcije. Već neznatne promene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih metaboličkih poremećaja u organizmu. Zbog toga organizam teži da održi stalnost pH, dozvoljava samo blage oscilacije, a to postiže zahvaljujući nizu regulacionih mehanizama preko puferских sistema, respiracije i bubrežne funkcije. Acido-bazno stanje se definiše međusobnim odnosima pH, bikarbonata i  $PCO_2$  u Henderson-Hasselbalch-ovoj jednačini, pri čemu je bikarbonat »metabolna«, a ugljena kiselina »respiratorna« komponenta acido-baznog stanja. Do porasta pH (nastanka alkaloze) dolazi ako se poveća koncentracija bikarbonata, odnosno smanji koncentracija ugljene kiseline; do pada pH (nastanka acidoze) dolazi ako se smanji koncentracija bikarbonata ili poveća koncentracija ugljene kiseline. Naravno, ne sme se zaboraviti da svaki od navedenih poremećaja može biti nekompenzovan, delom- ili potpuno kompenzovan, mešovit poremećaj acido-baznog stanja.

Ključne reci: acido-bazna ravnoteža, gasna analiza.

#### Summary

There are numerous regulative mechanisms in the human organism which maintain the stability of its environment. For instance, concentration of free  $H^+$  ions (marked as pH »potentia Hydrogenii«, representing the negative logarithm of  $H^+$  concentration in the involved fluid) in body fluids is a factor that determines the acid-base balance. Even the slightest changes in the concentration of  $H^+$  ions can cause severe metabolic defects in organism. The organism therefore tries to maintain pH stability, allowing only slight oscillations. This is achieved through a series of regulative mechanisms over buffer systems, respiration and renal function. Acido-base status defined by interrelation of pH, bicarbonates and  $PCO_2$  as defined in Henderson-Hasselbalch equation, where bicarbonate represents the »metabolic« and the carbonic acid the »respiratory« component of the acid-base status. pH will increase (i.e. alkalosis develops) if bicarbonate concentration increases or carbonic acid decreases. pH will decrease (i. e. acidosis develops) if bicarbonate concentration decreases or carbonic acid concentration increases. However, it should be always kept in mind, that each of these defects can be uncompensated, partially or totally compensated, mixed disorder of acido-base status.

Key words: Acido-base balance, blood gas analysis.

---

\* Mr. sci. med. dr Žita Major-Zoričić, lekar specijalista pneumoftiziolog, Zavoda za kliničku fiziologiju disanja, Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

Osnovni zadatak pluća je arterijalizacija venske krvi, kao i eliminacija viška ugljen-dioksida koji se stvara u toku metaboličkih procesa. To je tzv. spoljašnje disanje, za razliku od unutrašnjeg disanja koje podrazumeva razmenu kiseonika iz te arterijalizovane krvi i ugljen-dioksida iz telesnih tečnosti i ćelije tkiva. Pored toga, pluća igraju važnu ulogu u regulisanju acido-baznog statusa. Rezultati gasne razmene se najbolje održavaju nivoima  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$  arterijske krvi, zasićenosti hemoglobina kiseonikom i u acido-baznom stanju. Pri tom treba reći da se disanje neprestano prilagođava raznim nivoima metaboličke aktivnosti organizma.

U organizmu postoje mnogobrojni regulacioni mehanizmi koji održavaju stalnost sredine. Recimo, enzimi, biokatalizatori, imaju optimalnu aktivnost samo pri određenoj koncentraciji iona vodonika u telesnim tečnostima. Koncentracija slobodnih  $\text{H}^+$  u telesnim tečnostima je onaj faktor od koga zavisi kiselost sredine. Već neznatne promene u koncentraciji  $\text{H}^+$  iona mogu znatno promeniti brzinu hemijske reakcije u ćelijama organizma sa teškim reperkusijama na vitalne funkcije organa. Koncentraciju  $\text{H}^+$  date tečnosti označavamo sa pH što, zapravo, predstavlja negativni logaritam koncentracije  $\text{H}^+$  date tečnosti (znak pH potiče iz latinskih reci »potentia Hydrogenii«) (1).

Čista voda je neutralne reakcije, jer se u njoj nalaze jednake količine  $\text{H}^+$  i  $\text{OH}^-$  iona, i to  $10^{-7}$  iona/lit. Znači, između kiselih  $\text{H}^+$  i bazičnih  $\text{OH}^-$  iona postoji ravnoteža. Ako je pH čiste vode neutralne reakcije 7, to znači da je koncentracija  $\text{H}^+$  iona  $10^{-7}$ .

Ako se u nekoj tečnosti nalazi više slobodnih  $\text{H}^+$ , onda reakcija postaje **kisela** a pH pada, odnosno ako se u nekoj tečnosti nalazi manje slobodnih  $\text{H}^+$  iona, reakcija postaje **alkalna** a pH raste.

Svaka promena pH, kao što smo već rekli, dovodi do ozbiljnih metaboličkih poremećaja u organizmu. Zato on teži da održi stalnost pH, dozvoljava samo blage oscilacije, a to postiže zahvaljujući nizu regulacionih mehanizama:

1. puferski sistemi,
2. respiracija,
3. bubrežna funkcija.

### Puferski sistemi

Prvi, najpromptniji regulacioni mehanizam su puferski sistemi, pošto oni reaguju u delu sekunde (1, 2, 3). Pufferi su smeše slabih kiselina i njihovih soli, kao i slabih baza i njihovih soli.

Organizam raspolaže sledećim puferskim sistemima:

1. **Karbonatni puferski sistem** sačinjavaju ugljena kiselina i natrijumbidrokarbonat ( $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$ ).

2. Fosfatni puferski sistem sačinjavaju primarni i sekundarni Na-fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), kao i primarni i sekundarni K-fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4$ ).

3. **Proteinski puferski sistemi** koje čine proteini. Tu spada i hemoglobinski puferski sistem kojeg sačinjavaju oksihemoglobin i redukovani hemoglobin. Proteinski pufferi su najvažniji i nalaze se u najvećoj količini.

Slobodna kiselina funkciona grupa aminokiselina je  $\text{COOH} \rightleftharpoons \text{COO}^- + \text{H}^+$ , a slobodna bazna funkciona grupa aminokiselina je  $\text{NH}_3^+ \rightleftharpoons \text{NH}_2 + \text{H}^+$ .

Zadatak puferskih sistema je da se spajaju sa viškom  $\text{H}^+$  i  $\text{OH}^-$  te da na taj način sprečavaju nastanak većih oscilacija pH. Naime, jake kiseline u vodenom rastvoru potpuno disociraju na  $\text{H}^+$  i kiselinski ostatak ili »konjugovanu bazu«, te u reakciji rado daju  $\text{H}^+$ . Za razliku od toga, slabe kiseline u vodenom rastvoru samo delimično disociraju na  $\text{H}^+$  i kiselinski ostatak, odnosno »konjugovanu bazu«, stoga nerado daju  $\text{H}^+$ , a uz to je disocijacija slabe kiseline povratni proces (1). Ove činjenice su veoma važne, jer upravo zahvaljujući tim osobinama slabih i jakih kiselina puferski sistemi su sposobni da ostvaruju svoju osnovnu ulogu.

Ako čistoj vodi koja sadrži puferski sistem dodamo jaku kiselinu, doći će do hemijske reakcije iz koje nastaje neutralna so jake kiseline i slaba kiselina. Slaba kiselina će, kao što je već rečeno, dati malo  $\text{H}^+$ , te se i pH manje menja. Ako mesto jake kiseline dodamo jaku bazu, iz reakcije nastaje voda i so jake baze. U ovoj reakciji se, znači, troši slaba kiselina, ali to ne dovodi do značajnijeg pomeranja pH, opet zbog osobina slabih kiselina da daju malo slobodnih iona  $\text{H}^+$ . Međutim, ako čistoj vodi koja ne sadrži puferski sistem dodamo jaku kiselinu, pH će jako porasti, jer ona u potpunosti disocira, reakcija nije reverzibilna, daje puno slobodnih  $\text{H}^+$ .

### Disanje

Drugi regulacioni mehanizam je disanje koje reaguje veoma brzo za 1–3 minuta (1, 2, 3). Pri normalnoj ventilaciji u mirovanju na barometarskom pritisku od 760 mmHg alveolarni  $\text{PCO}_2$  je 40 mmHg. Pošto je arterijska krv u ravnoteži sa alveolarnim  $\text{CO}_2$ , to je i  $\text{PCO}_2$  ar-

terijske krvi 40 mmHg. U gore navedenim uslovima  $PO_2$  u alveolama 100 mmHg, a u arterijskoj krvi je 90 mmHg. Pošto krv i likvor utiču na disajne centre u mozgu i na hemoreceptore u aortnom luku i karotidnim telašćima, to je normalno da svaka hemijska promena u arterijskoj krvi dovodi do konsektivne promene načina disanja.

$PaO_2$  je najmanje značajan od faktora koji utiču na disanje i sledstvenu promenu acido-baznog stanja. Povećanje  $PaO_2$  ima beznačajan efekat na disanje. Hipoksemija stimuliše hemoreceptore karotidnog tela u luku aorte. Ako su oni nadraženi, šalju impulse u disajni centar i dovode do povećanja ventilacije pluća. Učestalost i snaga tih impulsa je proporcionalna padu  $PaO_2$ . Hipoksemijom izazvana povećana ventilacija dovodi do pada alveolarnog  $PCO_2$  i do nastanka respiratorne alkaloze.

Efekt pH na disajni centar je značajan, dok je njegov uticaj na karotidne hemoreceptore manji od onog koji izaziva hipoksemija. Ako je pH likvora i krvi normalan, njen parcijalni efekat na disajni centar je fiziološki. Ako dođe do pada pH, disanje je snažno stimulirano; ako pH raste, disanje je inhibirano.

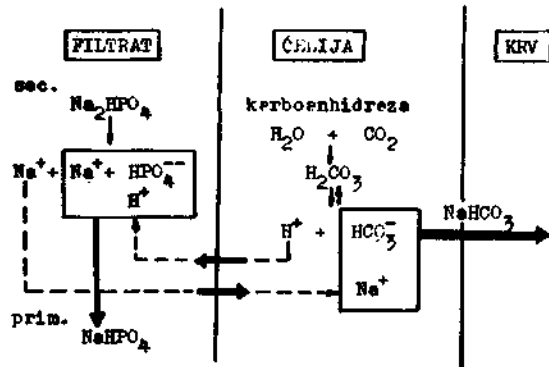
Promene u parcijalnom pritisku  $CO_2$  arterijske krvi takođe utiču na disanje, i to preko disajnih centara. Ako je  $PaCO_2$  normalan, njegov efekat je fiziološki, dok porast  $PaCO_2$  stimuliše disanje, a pad  $PaCO_2$  ga inhibira.

Istovremene promene  $PaCO_2$ ,  $PaO_2$  i pH daju zbir njihovih posebnih efekata.

### Bubrezi

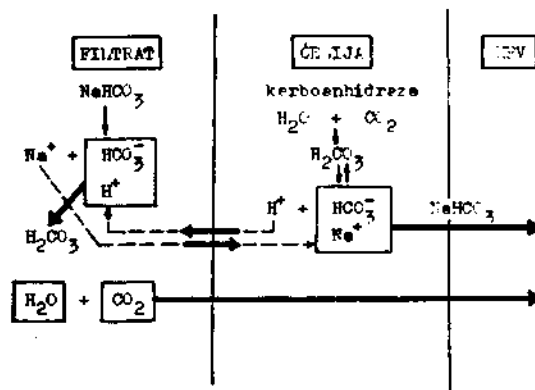
Treći regulacioni mehanizam predstavljaju bubrezi (1, 2, 3). U okviru bubrega su distalni tubuli zaslužni za regulaciju acido-baznog stanja. Oni su propustljivi za elektrolite, a reapsorpciju vode regulise antidiurezni hormon (ADH).

Tokom metabolizma se u organizmu stvaraju jake kiseline kao, npr. fosforna kiselina. Puferski sistem odmah reaguje, iz reakcije nastaje sekundarni fosfat, te se na taj način sprečava nastanak acidoze. Ako bi se taj fosfat gubio preko bubrega, onda bi organizam zapravo gubio svoju alkalnu rezervu. Zbog toga se reapsorbuje  $Na^+$  u distalnom kanaliću i sa  $HCO_3^-$  vraća u organizam kao  $NaHCO_3$  i čuva alkalna rezerva. Sekundarni fosfat iz glomerulskog filtrata, koji je nasato iz reakcije fosforne kiseline i puferskog sistema disocira, reapsorbuje se jedan  $Na^+$ , a u mokraći ostaje primarni fosfat koji je odgovoran za kiselu reakciju mokraće (slika 1).



Slika 1

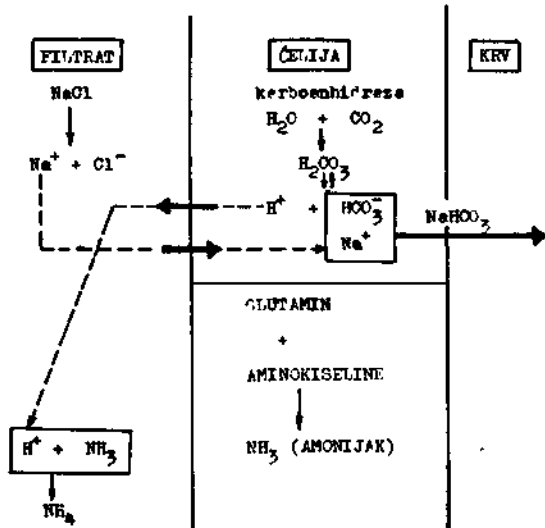
$Na^+$  bikarbonat se kao i svaki kristaloid normalno luči u glomerulski filtrat. Ako je organizam u alkalozii, onda se on u velikoj meri izlučuje. Ako je acidoza, onda bubrež pokušava da vrati u celosti  $NaHCO_3$  u organizam (slika 2).



Slika 2

Ova reakcija, međutim, ne ide u beskonačnost. Kako koncentracija  $CO_2$  u mokraći poraste do izvesnog stepena, više se ova reakcija ne vrši.

Pored fosfata i bikarbonata u primarnoj mokraći ima još i  $NaCl$ , čija količina zavisi od unosa kuhinjske soli. Ako bi se  $NaCl$  neograničeno izbacivao, gubio bi se  $Na^+$ , koji je neophodan za stvaranje alkalne rezerve. Zato se on u distalnim kanalićima reapsorbuje. U ovom slučaju više ne dolazi u obzir stvaranje  $H_2CO_3$  na ime  $H^+$  iz ćelija. Ako bi se  $Na^+$  zamenjivao sa  $H^+$  onda bi nastala  $HCl$  kiselina, te bi mokraća bila jako kisela, i došlo bi do korozivnog dejstva (slika 3).



Slika 3

Ako je organizam u alkaloziji, onda ova razmena  $\text{Na}^+$  prestaje i organizam gubi alkalije. Ako su, međutim, ćelije distalnog tubula oštećene, doći će do acidoze.

Ion  $\text{K}^+$  se u proksimalnom kanaliću u ćelosti reapsorbira, tako da u distalnoj tubuli dolazi mokraća bez kalijuma. Ako se u njima ipak nađe  $\text{K}^+$  ion, onda to znači da je on u distalnom tubulu izlučen. To znači da količina  $\text{K}^+$  iona u mokraći zavisi od bogatstva naših ćelija kalijumom. Njihovo izlučivanje u fiziološkim uslovima reguliše aldosteron. Izlučivanje kalijuma pored toga zavisi i od količine  $\text{H}^+$  iona koji se stvara iz ugljene kiseline pod dejstvom karboanhidraze, koja služi za zamenjivanje sa  $\text{Na}^+$  ionom. Znači,  $\text{K}^+$  i  $\text{H}^+$  ioni zamenjuju  $\text{Na}^+$  ione u primarnoj mokraći. Kod hiperkalijemije veća količina  $\text{K}^+$  iona zamenjuje  $\text{Na}^+$  ione nego  $\text{H}^+$  iona. Tako se manje izlučuje  $\text{H}^+$  iona pa dolazi do nastanka acidoze. U slučaju hipokalijemije se više  $\text{H}^+$  zamenjuje sa  $\text{Na}^+$  ionima te zbog toga dolazi do alkaloze.

Putem bubrega se acido-bazni poremećaj reguliše sporije, tokom više sati ili dana.

### Definicija acido-baznog stanja

Acido-bazno stanje je definisano, kao što smo već videli, odnosima pH, bikarbonata i  $\text{pCO}_2$ . Njihov međusobni odnos izražen je Henderson-Hasselbalch-ovom jednačinom (4, 5, 6)\*

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{c\text{NaHCO}_3}{c\text{H}_2\text{CO}_3}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{(20) \text{HCO}_3}{(1) \text{H}_2\text{CO}_3}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{celokupni CO}_2 - 0,0301 \text{ pCO}_2}{0,0301 \text{ pCO}_2}$$

Iz jednačine se vidi da pH raste (nastaje alkalozija) ako se poveća koncentracija bikarbonata, odnosno ako se smanji koncentracija ugljene kiseline, a da se pH snižava (nastaje acidoza) ako se smanji koncentracija bikarbonata ili poveća koncentracija ugljene kiseline. Uz to, treba reći da je **bikarbonat** — »metabolna« **ugljena kiselina**, odnosno  $\text{CO}_2$  ili  $\text{PCO}_2$  — »respiratorna« komponenta acido-baznog stanja. Kod promene koncentracije  $\text{CO}_2$  govori se o:

1. »Respiratornoj« acidozi u slučaju porasta  $\text{PCO}_2$ ;
2. »Respiratornoj« alkaloziji u slučaju pada  $\text{PCO}_2$ .

Poremećaj koncentracije bikarbonata daje:

1. »Metaboličnu« acidozu ako imamo pad  $\text{HCO}_3$ ;
2. »Metaboličnu« alkaloziju ako imamo porast  $\text{HCO}_3$ .

Međutim, to nije uvek tako jednostavno, jer ne smemo zaboraviti da postoje mešoviti poremećaji acido-baznog stanja.

Određivanje sve tri veličine Henderson-Hasselbalch-ove formule je prošlo kroz razne faze, zavisno od razvika laboratorijske tehnike:

1. faza: metoda van Slyke-a
2. faza: Astrup-ova tehnika
3. faza: novi aparati za gasnu analizu sa  $\text{PCO}_2$  i pH staklenom elektrodom i nomogramima za brzo određivanje  $\text{HCO}_3$ .

### Metoda van Slyke-a

Određivanje pH se najpre vršilo kolorimetrijski, kasnije elektronijski pomoću pH elektrode. Poznavanje vrednosti pH nije dovoljno za određivanje acido-baznog statusa, potrebno nam je poznavanje preostala dva elementa Henderson-Hasselbalch-ove jednačine (koncentracije  $\text{HCO}_3$  i celokupni  $\text{CO}_2$ ) a teškoće su nastale upravo u tom domenu.

Celokupnu koncentraciju  $\text{CO}_2$  je bilo teško izmeriti, te su se zbog toga određivali bikarbonati, i to tako što se, zapravo, merila sposobnost plazme da vezuje  $\text{CO}_2$ . Krv se izlagala 7%  $\text{CO}_2$  sve dok ne nastuoi ravnoteža, a posle se određivao celokupni  $\text{CO}_2$  u plazmi (znači, ne samo onaj koji je rastvoren u niemu nego i onaj koji se mogao osloboditi iz bikarbonata). U kr-

vi se nalazi 19/20 deo CO<sub>2</sub>. Zato je na naveden način dobijen rezultat uglavnom predstavljao bikarbonat, te se nazivao **alkalnom rezervom** (odnosno ukazuje na to koliko ima raspoloživih alkali ja u krvi). U metaboličkoj acidozi je alkalna rezerva mala, a u metaboličkoj alkalci je alkalna rezerva velika.

Metodom van Slyke-a (3, 4) alkalna rezerva se određivala tačnim volumetrijskim postupkom, a rezultat se izražavao u vol.% CO<sub>2</sub>.

Normalne vrednosti alkalne rezerve: 50–70 vol.% CO<sub>2</sub>, a to odgovara 25–30 mEq/l HCO<sub>3</sub> (1 mEq /l HCO<sub>3</sub> = 2,2 vol.% CO<sub>2</sub>).

Treći element Henderson-Hasselbalch-ove formule se izračunavao ili iz same formule ili pomoću nomograma.

Prvi potpuni nomogram acidobazne ravnoteže izradili su Singer i Hastings (1948). On sadrži sva tri parametra acidobaznog stanja, ali je ipak bilo potrebno dodatno računanje, što je komplikovalo ovu metodu. Nomogram pokazuje tri skale: za HCO<sub>3</sub>, pH i za PCO<sub>2</sub>. Pomoću pH i HCO<sub>3</sub> se određivao PCO<sub>2</sub>.

Kasnije se upotrebljavao nomogram po Davenportu (1958) (3) koji se koristi još i danas. To je dijagram odnosa pH i bikarbonata koji omogućuje utvrđivanje prirode acido-baznog poremećaja, odnosno o kakvoj acidozi-alkalozi se radi.

Bikarbonat je predstavljen na ordinati a pH na apscisi. Normalna koncentracija CO<sub>2</sub> (1,2 mmol/l il 40 mmHg PCO<sub>2</sub>) je predstavljena debelom kosom paraboloidnom crtom. Uz ovu su ucrtane slične krive — izobare — koje pokazuju aktuelni PCO<sub>2</sub>. Normalna ravnoteža između kiselina i baza je predstavljena gotovo horizontalnom debelom linijom koja je ujedno titraciona linija normalne plazme.

Na osnovu bikarbonata (= alkalne rezerve) i pH ucrtava se tačka u koordinatnom sistemu, na osnovu koje se čita koliko ima CO<sub>2</sub> i koliko ima viška, odnosno manjka metaboličnih kiselina i baza.

### Astrup-ova metoda

Razvitkom staklenih elektroda pojavile su se posebne PCO<sub>2</sub> elektrode (prvo makroelektrode a zatim i mikroelektrode koje se i danas koriste, a koje su pogodne jer je potrebna mala količina krvi).

Astrup (3, 4) je uveo novu laboratorijsku metodu, kao i neke nove parametre. Tako, npr., umesto alkalne rezerve koristi se standardnim sadržajem bikarbonata ili, jednostavno, standardnim bikarbonatom. Ovaj naziv vernije oslikava način određivanja bikarbonata. Naime,

pod standardnim uslovima podrazumevamo PCO<sub>2</sub> 40 mmHg, pH 7.40, temperatura 37° C u potpunu saturaciju hemoglobina kiseonikom.

Na vodoravnoj osovini Siggard-Andersen-ovog nomograma (3, 4, 7) prikazane su vrednosti pH a na vertikalnoj vrednosti PCO<sub>2</sub>. Standardni bikarbonat je prikazan na vodoravnoj liniji koja leži u nivou 40 mmHg PCO<sub>2</sub>. U desnom donjem uglu nomograma je kriva sa vrednostima BE (višak/manjak baza). U levom gornjem uglu nomograma je kriva sa vrednostima BB (pufer baze).

Prvo se određuje aktuelni pH datog krvnog uzorka. Nakon toga se krv ekvilibriše sa dve gasne smeše poznate koncentracije PCO<sub>2</sub>. Nakon obe ekvibracije se određuje pH. Ako smo odredili pH u oba uzorka ekvilibrisane krvi sa poznatim koncentracijama CO<sub>2</sub>, dobijamo 2 tačke na nomogramu. Spajanjem te dve tačke dobijamo jednu pravu koja seče i krivu BE i krivu BB, kao i liniju standardnog bikarbonata. Ako na tu pravu nanesimo aktuelni pH, sa nomograma, možemo očitati aktuelni PCO<sub>2</sub>. Ako, nadalje, iz tačke aktuelnog pH povučemo liniju pod uglom od 45° na liniju standardnog bikarbonata, možemo očitati i aktuelni bikarbonat.

Nagib krive zavisi od ukupnog kapaciteta pufera krvi; što je strmija, to je manji kapacitet pufera. Pravac linije ukazuje i na poremećaj između kiselina i baza: ako je više ulevo pomereno, to je veća acidoza, što je više desno pomerena, to je veća alkalozia.

Pojam »puferske baze« (BB) su uveli Singer i Hastings (engleski »buffer base« BB). Ova vrednost predstavlja sve baze prisutne u krvi (ne samo bikarbonate) koji stoje na raspolaganju kao puferne supstance. Normalne vrednosti puferske baze se označavaju sa NPB. Ova vrednost zavisi od sadržaja hemoglobina. Razlika između PB i NPB je diferencija puferskih baza, što je ona veća, to su puferske baze više angažovane od organskih kiselina. Siggard Andersen i Engel su razliku između NPB i PB, tj. razliku puferskih baza nazvali eksces baze (engl. »base excess« BE) i to: višak baze +BE i deficit baze –BE. U prvom slučaju (+BE = višak baze) puferske baze su manje angažovane od organskih kiselina (niski metabolički aciditet) te se radi o višku baza. U drugom slučaju (–BE = deficit baze) puferske baze su u velikoj meri angažovane organskim kiselinama (deficit baza, odnosno jak metabolički aciditet).

### Nove metode gasne analize

Danas se PO<sub>2</sub> meri teflonom presvučenom platinskom elektrodom, PCO<sub>2</sub> staklenom elek-



trodom koja je takođe presvučena teflonom, a pH se meri staklenom elektrodom za pH (4). Bikarbonati se izračunavaju iz pH i PCO<sub>2</sub> pomoću Henderson-Hasselbalch-ove jednačine. BE se određuje uz poznavanje vrednosti hemoglobina pomoću nomograma, saturacija hemoglobina kiseonikom iz disocijacione krive oksihemoglobina uzimajući u obzir pH krvi i temperaturu pomoću nomograma po Severinghausu. Sadržaj kiseonika se može odrediti budući da je poznato da 1 gr hemoglobina vezuje 1,34 ml O<sub>2</sub>. Za analizu se koristi anaerobno uzeta krv u heparinizovanu štrcaljku iz a. brachialis, a. radialis ili a. femoralis. Za rutinske pretrage zadovoljava i pregled kapilarne krvi iz hiperemizovane resice uske (lokalna aplikacija masti sa vazodilatatorom (npr. Histamin), dovodi do zadovoljavajuće hiperemije. U našoj ustanovi se koristi antireumatska mast Finalgon®). Kapilarna krv pokazuje dobru podudarnost sa arterijskom, izuzev u slučaju šoka i kardijalne dekompenzacije kada je cirkulacija usporena.

Tabela 1

Normalne vrednosti nekih parametara gasne analize arterijske krvi

|                   |  |   |
|-------------------|--|---|
| SaO <sub>2</sub>  | 95–97% (0,95–0,97)   | ~ |
| PaO <sub>2</sub>  | tablična vrednost zavisna od težine, visine (Broca index) i starosti |   |
| PaCO <sub>2</sub> | 35–44 mmHg 4,66–5,85 kPa   |   |
| pH                | 7,35–7,45  |   |
| HCO <sub>3</sub>  | 23–28 mM/l 23–28 mmol/l  |   |
| BE                | 0,0 mEq/l (–3,3 +2,3 mmol/l)   |   |
| KB                | 42 mM/l 42 mmol/l  |   |

### Metabolička acidoza

Najčešće nastaje u sledećim slučajevima:

1. **Šok** — kada zbog hipoksije tkiva dolazi do nepotpunog sagorevanja i anaerobnog metabolizma. Nagomilavaju se kiseline (mlečna, pirogroždana) i tako dolazi do acidoze.

2. **Gladovanje i dijabetes** — kada dolazi do korišćenja masti u energetske svrhe; njihovom razgradnjom dolazi do oslobađanja ketonskih tela (acetosirćetna kiselina i betaoksibutema kiselina).

3. **Bubrežna insuficijencija** — kada nastaje uremična acidoza zbog nagomilavanja organskih kiselina koje bubrež nije u stanju da izluči.

4. **Infuzije velike količine Mora** — fiziološki rastvor i amonijumhlorid.

5. **Dijareja** — dolazi do gubitka velike količine alkalija.

Kod nekompenzovane metaboličke acidoze imamo normalan ili lako snižen PCO<sub>2</sub>, nizak pH i nizak bikarbonat.

Radi kompenzacije ovakvog stanja u reakciju stupaju puferski sistemi. Kada se zaliha pufera smanji, ponovo dolazi do porasta slobodnih H<sup>+</sup> te se kisela reakcija pojačava, pH ponovo pada, nagomilava se CO<sub>2</sub>, što stimuliše disanje, ono postaje dublje i brže, dolazi do hiperventilacije. Tako se HCO<sub>3</sub> eliminiše preko pluća u obliku CO<sub>2</sub>. Zbog svega navedenog javlja se porast pH, pad PCO<sub>2</sub>, jer se respiratorna alkalozna suprotstavlja metaboličkoj acidozi. To je respiratorna kompenzacija metaboličke acidoze. Ovaj proces se zaustavlja onda kada je stimulacija disanja izazvana smanjenjem pH u ravnoteži depresijom usled smanjenja PCO<sub>2</sub>, a kompenzacija nije kompletna. Zbog niskih vrednosti HCO<sub>3</sub> njegovo izlučivanje putem bubrega je mnogo manje nego izlučivanje kiselina, dok je reapsorpcija HCO<sub>3</sub> potpuna. Zbog toga raste pH. To je bubrežna kompenzacija metaboličke acidoze (1, 2, 7, 8).

Simptomatologija: somnolencija, dezorijentacija do kome, disanje postaje ubrzano i duboko, »acidotično«, mokraća jako kisela.

Terapija: lečenje osnovne bolesti. Za smanjenje acidoze daju se alkalne supstance: NaHCO<sub>3</sub> i Na-laktat, koji se u jetri metabolišu u bikarbonate. (Formula za izračunavanje koliko bikarbonata treba dodati: BE x 0,3 x kg telesne mase = ml 8,4% rastvor bikarbonata što je 0,1 molarni rastvor).

### Metabolička alkalozna

Nastaje u sledećim patološkim slučajevima:

1. **Jako povraćanje zeludačnog soka** — kod pilorične stenozе, dugotrajne gastrične sukcije. Gubitkom zeludačnog soka se gubi mnogo HCl, te nastaje alkalozna. Može doći do »gastrične tetanije«.

2. **Hipohloremija, hiponatremija** — gubitkom crevnih sekreta (crevne fistule) ili žuči (bilijarne fistule) u slučaju da se ne daju elektroliti, ili ako se daje samo glukoza. Kod pomanjkanja Cl i Na iona se izlučuju H<sup>+</sup> ioni, a u ekstracelularnoj tečnosti se nagomilavaju bikarbonati.

3. **Per os ili parenteralno unete velike količine alkalija** — Na-bikarbonata, Na-laktata.

4. **Višak aldosterona** — koji dovodi do pojačane reapsorpcije Na iona a zbog toga je pojačano izlučivanje H<sup>+</sup> iona. Tako nastaje višak bikarbonata.

Inicijalno se javlja nekompenzovana metabolička alkalozna sa normalnim PCO<sub>2</sub>, viškom HCO<sub>3</sub> i povišenim pH. Zbog toga stupaju u reakciju puferi, a nakon toga disanje, koje postaje površno, oslabljeno, sa slabom ventilaci-

jom; znači, dolazi do hipoventilacije. Ona nastaje zbog povećanja pH koje inhibitorno deluje na disajni centar dovodeći do depresije disanja. To rezultira povećanjem  $PCO_2$  i u alveolama i u krvi. Nastaje konsekutivni pad pH i porast  $PCO_2$ , odnosno respiratorna acidoza se suprotstavlja metaboličkoj alkalozii. Tako dolazi do respiratorne kompenzacije metaboličke alkaloze. Ona se zaustavlja kada se depresija disanja izazvana porastom pH uravnoteži sa stimulacijom disanja izazvanom povećanjem  $PCO_2$  zbog hipoventilacije. Hipoksemija takođe sprečava jaču hipoventilaciju stimulacijom karotidnih hemoreceptora.

- Ako koncentracija  $HCO_3^-$  pređe 28 mmol/l, stepen njenog izlučivanja putem bubrega je veći nego njena reapsorpcija, zbog čega se javlja alkalna mokraća. Da bi se održala neutralnost reakcije, izlučuje se Na zajedno sa  $HCO_3^-$ . Na taj način se pH i  $HCO_3^-$  vraća ka normalni. Izlučivanje Mora se smanjuje (jer zamenjuje bikarbonate u plazmi). To je bubrežna kompenzacija metaboličke alkaloze (1, 2, 7, 8).

Simptomatologija: depresija disanja, pojačan tonus miškulature sve do grčeva i tetaničnih konvulzija, somnolencija, mentalni poremećaj sve do kome.

Terapija: lečenje osnovne bolesti uz intraveno davanje hipertoničnog rastvora NaCl, amonijum hlorida i rastvora arginin hlorida, a zbog hipokalijemije infuzije KO. Daju se i inhibitorni karboanhidraze: Renamid-Diamox kao i ampule C-vitamina.

#### Respiratorna acidoza

Nastaje u slučaju da je poremećena ventilacija, organizam ne dobija dovoljno  $O_2$  a višak  $CO_2$  nije u stanju da eliminiše, kao npr:

1. poodmakli stadijum hroničnih opstruktivnih bolesti pluća i oboljenja koja spadaju u restriktivni sindrom;

2. promene CNS-a koje dovode do depresije respiratornog centra (tumori, povrede, trovanje barbituratima i uopšte davanje sedativa bolesnicima sa globalnom respiratornom insuficijencijom, kao i neka oboljenja perifernog nervnog sistema).

Kod nekompensovane respiratorne acidoze se javlja visok  $CO_2$ , nizak pH i normalan ili lako povišen  $HCO_3^-$ . Inicijalni poremećaj je nakupljanje  $CO_2$  u krvi. Pošto on može da difunduje kroz sve ćelijske membrane, prelazi u sve telesne tečnosti organizma. Pufferi sa svoje strane stupaju u reakciju smanjujući kiselost sredine, iz reakcije izlaze bikarbonati, bazične komponente ostalih puferskih sistema: fosfati,

proteinati. Bubrezi sa svoje strane izlučuju veću količinu kiselina, a bikarbonate reapsorbuju u celini, te je mokraća kisele reakcije i u njoj nema uopšte bikarbonata. Kao rezultat svega raste bikarbonat plazme. Zbog toga dolazi do povećanja ekskrecije hlorida koja je proporcionalna promenama bikarbonata. Na kraju pH može da se normalizuje. Tako dolazi do bubrežne kompenzacije respiratorne acidoze (1, 2, 7, 8).

Simptomi: slabost, adinamija ili ekscitacija, dezorijentacija sve do besvesnog stanja, pojačano znojenje, našikanost konjunktiva krvlju, inverzija sna, »flapping tremor«, agrafija.

Terapija: poboljšanje ventilacije, respiratorni analeptici, fizioterapija, asistirana ili čak i kontrolisana arteficialna ventilacija.

#### Respiratorna alkalozia

Nastaje zbog hiperventilacije i pojačane eliminacije  $CO_2$ . Sreće se u sledećim patološkim slučajevima:

1. početni stadijum kardio-pulmonalnih oboljenja, kao reakcija organizma na hipoksemiju;

2. u napadima bronhijalne astme kao odbrambeni mehanizam;

3. febrilna stanja;

4. poremećaji CNS i psihički poremećaji (histerija);

5. intoksikacija salicilatima, jer izaziva nadražaj respiratornog centra, odnosno porast praga nadražaja respiratornog centra za  $CO_2$ ;

6. oboljenja i povrede pontocerebelarne regije; i

7. jatrogeno (recimo kod opšte anestezije).

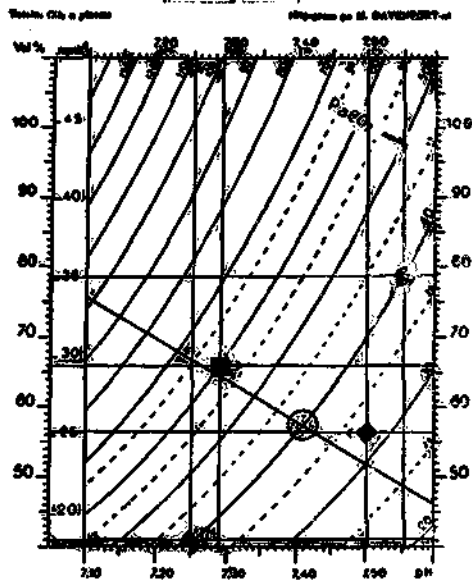
Kod nekompensovane respiratorne alkaloze se javlja nizak  $PCO_2$  visok pH i normalan  $HCO_3^-$ . Zbog pojačanog izbacivanja  $H_2CO_3$  dolazi do relativnog viška koncentracije alkalija te zbog toga raste pH krvi. Sve to izaziva reakciju kompenzatornih mehanizama. Prvi reaguju pufferi smanjujući koncentraciju bikarbonata i povećavajući količinu  $HCO_3^-$ . Bubrezi više izlučuju  $K^+$  i  $NaHCO_3$  a  $Cl^-$  retiniraju. Tako dolazi do kompenzacije respiratorne alkaloze (1, 2, 7, 8).

Simptomi: forsirano disanje, vrtoglavica, parestezije ruku i nogu, tetanija.

Terapija: lečenje osnovne bolesti i amonijum hlorid u infuzijama, sedativi i dr.

Primeri nekompensovanih poremećaja acido-baznog stanja (slika 4).

## LITERATURA



LEGENDA:

- 1. nekompensovana metabolička acidoza
- 2. respiratorna acidoza
- 3. metabolička alkalozna
- 4. respiratorna alkalozna

Slika 4

1. Winters RW. et al. Acid base physiology in medicine. The London Company of Cleveland and Radiometers A/S Copenhagen 1969.

2. Murray JF. The normal lung. W. B. Saunders Company 1986, 224–230.

3. Južnić M. Metabolički poremećaji i primena infuzionih rastvora. Zavod za transfuziju krvi SR Srbije, Beograd, 1977, 59–76.

4. Ulmer WT, Reichel G, Nolte D. Die Lungenfunktion — Physiologie und Pathophysiologie, Methodik. Georg Thieme, Stuttgart 1970, 156–164.

5. Comroe JH. et al. Die Lunge — klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen. F. K. Schattauer Verlag-Stuttgart, 1968, 137–138.

6. Flolich ED. Patofiziologija — poremećaji regulacionih mehanizama prevod, »Prosveta« Beograd, 1982, 283–299.

7. Tammeling GJ, Quarnjer PhH. Physiologie der Atmung II. Thomae-Frankfurt-Main, 1984, 144–157.

8. Davenport HW. The ABC of acid base chemistry. Th. University of Chicago.

Rad je primljen decembra 1991.

TRANSPORT RESPIRACIJSKIH GASOVA U ORGANIZMU  
TRANSPORT OF RESPIRATORY GASES IN HUMAN BODY

Žita Major-Zoričić\*

**Sažetak**

Osnovna uloga pluća je da obezbedi razmenu gasova između krvi i alveolarnog vazduha. Dalja respiratorna uloga krvi se sastoji u transportu O<sub>2</sub> od alveola do tkiva i CO<sub>2</sub> u obrnutom pravcu, posredstvom reverzibilnih reakcija. U radu je opisan način transporta O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub> u oba navedena smera, kao i uticaj raznih fizičkih, hemijskih, biohemijskih, fizioloških i ekoloških faktora na vrednosti respiracijskih gasova u krvi.

Ključne reči: respiratorni gasovi, transportna uloga krvi, Mseonik, ugljen-dioksid, hemoglobin.

**Summary**

The main function of the lungs is to provide gas exchange between the blood and alveolar air. The respiratory function of blood is in O<sub>2</sub> transport from alveolas to the tissue and CO<sub>2</sub> transport in the opposite direction by means of reversible reactions. The study describes the way of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transport in both directions, as well as effects of various physical, chemical, biochemical, physiological, physiologic and ecologic factors on respiratory gas values in the blood.

Key words: respiratory gases, blood transport of oxygen, carbon dioxide, hemoglobin.

\* Mr sci med. dr Žita Major-Zoričić, lekar specijalista pneumoftizilog, Zavod za kliničku fiziologiju disanja Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

**Parcijalni pritisak gasa**

Pritisak koji neki gas vrši, bilo da je sam ili u mešavini sa drugim gasovima, naziva se parcijalnim pritiskom gasa i zavisi jedino od broja mola gasa u datoj zapremini i od temperature. Potpuno je nezavisan od drugih gasova prisutnih u istoj zapremini. Ukupni pritisak jedne gasne smeše kao što je atmosferski vazduh jeste prost aritmetički zbir parcijalnih pritisaka gasova koji čine tu smešu. Barometarski pritisak vazduha je, dakle, zbir parcijalnih pritisaka kiseonika (O<sub>2</sub>), ugljen-dioksida (CO<sub>2</sub>) i azota (N<sub>2</sub>) (1).

**Sastav alveolarnog vazduha**

Udahnuti vazduh sadrži tri gasa (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>) iz atmosferskog vazduha, uz to odmah biva saturisan vodenom parom, koja isparava iz tkivnih površina. Na nultoj nadmorskoj visini,

pri barometarskom pritisku od 760 mmHg, parcijalni pritisak O<sub>2</sub> u **inspiriranom vazduhu** iznosi 149 mmHg, azota 563 mmHg a CO<sub>2</sub> samo 0,2 mmHg (2). Preostalih 47 mmHg čini parcijalni pritisak vodene pare. Vodena para je gas koji vrši parcijalni pritisak isto tako kao i ma koji drugi gas. Međutim, parcijalni pritisak vodene pare u gasnoj smeši koja je parom zasićena je u funkciji samo temperature. On je **potpuno** nezavisan od barometarskog pritiska.

Udahnuti vazduh se zatim mesa u alveolarnom prostoru sa tamo zatečenim vazduhom koji, naravno, sadrži znatne količine CO<sub>2</sub> u odnosu na atmosferski vazduh (PACO<sub>2</sub> = 40 mmHg). Gasovi u gasnoj smeši se ponašaju prema Daltonovom zakonu koji, prema tome, u ovom slučaju glasi:

$$PO_2 + PCO_2 + P_{N_2} + PH_2O = P_B \text{ (barometarski pritisak)}$$

Ako pri istom barometarskom pritisku parcijalni pritisak jednog gasa u gasnoj smeši raste, parcijalni pritisak drugog gasa mora da opada, jer je totalni pritisak gasne smeše jednak sumi pojedinačnih (parcijalnih) pritisaka u njoj. Tako navedeni porast PaCO<sub>2</sub> mora dovesti do smanjenja PAO<sub>2</sub>. U našem primeru parcijalni pritisak kiseonika bi iznosio 110 mmHg.

#### Respiratorna uloga krvi

Kada je parcijalni pritisak nekog gasa u dva dela jednog sistema različit, u tom slučaju postoji difuzioni gradijent i gas difunduje sa mesta višeg ka mestu manjeg parcijalnog pritiska. Ako takav sistem ostane nepromenjen, nakon određenog vremena bi se difuzioni gradijent izgubio, a sistem bi bio u ravnoteži. Stepen u kom gas difunduje zavisi od strmosti difuzionog gradijenta i od toga da li postoji barijera između ta dva sistema. Takva barijera je alveolo-kapilarna membrana. Parcijalni pritisak O<sub>2</sub> sa druge strane membrane, u venskoj krvi plućnih kapilara, iznosi 37–42 mmHg. Već sama razlika u pritiscima O<sub>2</sub> je dovoljna za difuziju gasa; međutim, na brzinu difuzije utiče i rastvorljivost gasa u tečnoj fazi i molekulska težina:

$$\text{Brzina difuzije} = \frac{\text{rastvorljivost}}{\text{l/molekulska težina}}$$

Utvrđeno je da ako čovek miruje, jedan eritrocit prođe za blizu ili nešto manje od 0,75 sec. kroz plućne kapilare. U odnosu na CO<sub>2</sub> rastvorljivost O<sub>2</sub> je 24 puta manja, a molekulska težina je za oko 25% manja, tako da je difuzibilnost O<sub>2</sub> oko 20 manja od CO<sub>2</sub>. Uzimajući sve to u obzir, proizilazi da je izjednačenje pritiska O<sub>2</sub> s obe strane alveolo-kapilarne membrane skoro potpuno, osim ako postoji skraćeno vreme kontakta ispod 0,3 sec. ili ako je alveolarni O<sub>2</sub> snižen. Ako se tome doda činjenica da 2,5% celokupne količine krvi u plućima nikada ne dolazi u kontakt sa alveolarnim vazduhom (nutritivni krvni sudovi) (3) i da pored anatomskog postoji i fiziološki šant uslovljen ventilaciono-perfuzionim nejednakostima (4) — jasno je da arterijska krv ima uvek manje O<sub>2</sub> nego što joj je »ponuđeno«.

S druge strane, venska krv se veoma lako oslobađa viška CO<sub>2</sub> u alveolarnom prostoru uglavnom na račun difuzibilnosti tog gasa, tako da se smatra da je parcijalni pritisak CO<sub>2</sub> u alveoli i u arterijskoj krvi po završenoj gasnoj razmeni identičan.

Respiratorna funkcija krvi sastoji se u transportu O<sub>2</sub> od alveola do tkiva i CO<sub>2</sub> u obr-

nutom pravcu, posredstvom reverzibilnih reakcija, u kojima najveću ulogu ima hemoglobin (5).

**1. Transport kiseonika — Kiseonik se u krvi prenosi na dva načina:**

1. kao fizički rastvoren, i
2. hemijski vezan za hemoglobin eritrocita.

Količina kiseonika koja će se preneti jednim ili drugim putem zavisi od parcijalnog pritiska O<sub>2</sub> u arterijskoj krvi.

**a) Prenosnje fizički otopljenog kiseonika** — Prema Henry-evom zakonu količina fizički otopljenog O<sub>2</sub> direktno je proporcionalna parcijalnom pritisku, odnosno na svaki milimetar parcijalnog pritiska O<sub>2</sub> (mmHg) rastvara se 0,003 vol.% ovog gasa. Tako, ako je parcijalni pritisak O<sub>2</sub> 10 mmHg, količina fizički otopljenog O<sub>2</sub> u 100 ml plazme je 0,03 ml O<sub>2</sub>; ako je parcijalni pritisak O<sub>2</sub> 20 mmHg, onda je količina fizički otopljenog O<sub>2</sub> u 100 ml plazme 0,06 ml itd.

Pošto je vol.% broj ml O<sub>2</sub> rastvorenog u 100 ml plazme, onda je pri PO<sub>2</sub> arterijske krvi od 100 mmHg u fizički rastvorenom stanju 0,3 vol.% kiseonika. U venskoj krvi gde je parcijalni pritisak O<sub>2</sub> oko 40 mmHg, rastvorena je samo 0,18 vol.% O<sub>2</sub>, što pri minutnom volumenu srca od 5 litara iznosi 9 ml O<sub>2</sub>. Pošto tkiva u uslovima mirovanja troše oko 250 ml O<sub>2</sub>/tđu, jasno je da bi samo ovaj način transporta kiseonika bio nezadovoljavajući za ove minimalne potrebe. Za prenos te količine O<sub>2</sub> bi bilo potrebno oko 130 litara krvi u minuti (2).

**b) Prenosnje kiseonika vezanog za hemoglobin** — Najveći deo kiseonika se prenosi vezan za hemoglobin (Hb) eritrocita. Hb čini 90% suvog ostatka eritrocita. Da bi se sinteza Hb odvijala normalno, potrebno je da se u eritroblastima i retikulocitima normalno odvijaju 3 metabolička procesa, koji odgovaraju trima sastojcima hemoglobina: metabolizam gvožđa (Fe), sinteza hema i sinteza globina (7).

#### Hemijske karakteristike hemoglobina

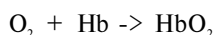
Svi prečišćeni hemoglobini su tetrameri koji sadrže po 2 istovetna polipeptida. U adultnom hemoglobinu (HbA) (glavni Hb odrasle osobe, 96–98% ukupnog Hb) postoje 2 alfa i 2 beta polipeptidna lanca. Fetalni Hb (HbF) u odraslih čini 1% ukupnog odraslog Hb, a sastoji se od 2 alfa i 2 gama lanca. FO>Ar čini 2,5% ukupnog Hb odraslih, i sadrži 2 alfa i 2 delta lanca. Ti polipeptidni lanci se međusobno razlikuju u broju i redosledu aminokiselina. Svaki od navedenih polipeptidnih lanaca je vezan za 1 molekulu hema.

Hemoglobin je hromoprotein, čija prostetična grupa — hem — daje crvenu boju. Kao i ostali porfirini, hem se sastoji iz 4 pirolska prstena međusobno povezana metenskim mostovima (=C=). Zbog 2 molekule propionske kiseline u svom molekulu, Hb ima osobine slabe kiseline: naime, u oksigenisanom stanju je jača a u redukovanom obliku slabija kiselina od ugljene (8).

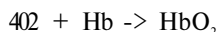
Molekulska težina Hb je 68000 (1). Međutim, isto tako se zna da se 1 mol, odnosno 32 gr O<sub>3</sub> vezuje za 16700 gr hemoglobina, pa se otuda uzima da je vezujuća težina hemoglobina 16700 gr Hb predstavlja 1 mol, a 16,7 gr 1 milivore o Hb kao prenosioocu kiseonika uzima da je njena molekulska težina 16700 gr (što je 4 puta manje od stvarne). Tako se uzima da 16700 gr Hb predstavlja 1 mol, a 16,7 gr 1 milimol. Rastvor koji sadrži 16,7 gr/lit ima koncentraciju od jednog milimola na litar.

Reakcija vezivanja  
kiseonika za hemoglobin

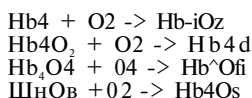
Zbog svega do sada navedenog reakcija vezivanja O<sub>2</sub> za Hb ne označava se više na sledeći način:



nego:



Vezivanje O<sub>2</sub> za Hb se prema Adair-u odvijava postepeno, tj. 2 atoma kiseonika postepeno se vezuje na svaki od dvovalentnog gvožđa u 4 hema, te se u novije vreme reakcija registruje u sledeće 4 etape (2):



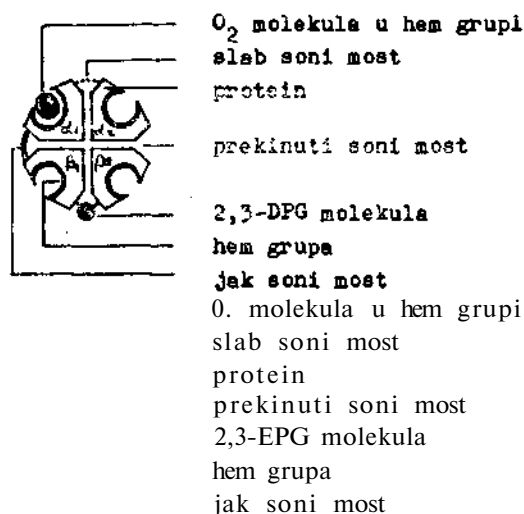
Hemijska veza između Fe<sup>++</sup> i O<sub>2</sub> je slaba kovalentna veza. Vrsta te hemijske veze uveliko utiče na same reagente, odnosno III<sup>M</sup>Or ima veći afinitet prema O<sub>2</sub> nego I<sup>O</sup>>4 prema O<sub>2</sub>.

Prema Preutz-u, hemoglobinska molekula ima dve alterirajuće strukture:

a) »zategnutu«, T-strukturu, sa malim afinitetom za O<sub>2</sub> — dezoksistruktura, i

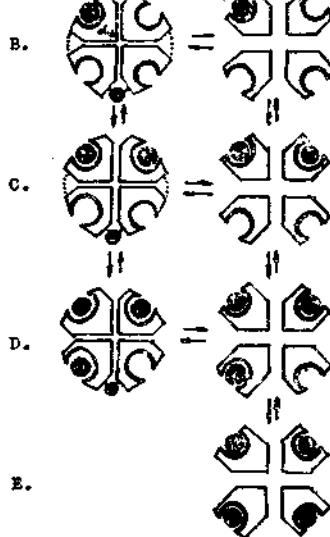
b) »nezategnutu«, R-strukturu, sa velikim afinitetom za O<sub>3</sub> — oksistruktura (slika 1).

U dezoksistrukturi (T-struktura) su delovi hemoglobinske molekule čvrsto povezani sonim mostovima, dok su beta-1 i beta-2 lanci poveza-



Slika 1 — šematski prikaz hemoglobinske molekule po Preutz-u

ni preko molekule 2,3-difosfoglicerat-a (soli kiseline ili alkohol) (2,3-DPG) (9). Hem grupe su na ovaj način teško pristupačne, jer se nalaze u uskim prostorima zaklonjenim sonim mostovima. Kada prva molekula O<sub>2</sub> ipak uspe da prodre do hem grupe, ostali soni mostovi se olabave i hemoglobin postepeno prelazi u R-strukturu (oksistrukturu). Sada su hem grupe pristupačnije za sledeće molekule O<sub>2</sub> jer su soni mostovi oslabljeni i prostori u kojima leže hem grupe su mnogo širi. Prelazak iz T u R-strukturu je utoliko lakši, ukoliko je više hem grupa oksigenisano. Naime i više sonih mostova prekinuto. Ovaj proces je zavisian od koncentracije H<sup>+</sup>, O<sub>2</sub> i 2,3-DPG. Što je veća koncentracija ovih materija, to je više O<sub>2</sub> potrebno da se prekinu soni mostovi (slika 2).



Slika 2 — Šematski prikaz vezivanja kiseonika za hemoglobin

Legenda:

- A. T-struktura: hem grupe leže u uskim prostorima teško pristupačnim za O<sub>2</sub> molekule;
- B. alfa-1 lanci hem grupe su uhvatili molekulu O<sub>2</sub>. To je dovelo do cepanja prvog sonog mosta i olabavljenja ostalih. Afinitet ostalih hem grupa raste za O<sub>2</sub>. Hb prelazi u R-strukturu;
- C. alfa-2 lanac hem grupe hvata drugu molekulu O<sub>2</sub>;
- D. beta-2 lanac hem grupe hvata treću molekulu O<sub>2</sub>. Time je veći deo Hb dobio R-strukturu;
- E. oksistruktura (R-struktura): svaka hem grupa ima molekulu O<sub>2</sub>.

Jedan mol O<sub>2</sub> (odnosno 32 gr O<sub>2</sub>) na standardnoj temperaturi i pritisku zauzima volumen od 22,4 litara, ili 22400 ml. Ako znamo da se 1 mol O<sub>2</sub> (32 gr O<sub>2</sub>) vezuje za 16700 gr Hb, lako možemo izračunati da 1 gr Hb ima sposobnost da vezuje 1,34 ml O<sub>2</sub> i to iz jednačine:

$$\frac{22400 \text{ ml na mol O}_2}{16700 \text{ gr na mol Hb}} = 1,34 \text{ ml na gr Hb}$$

Ako znamo da je prosečna količina Hb u krvi u:

- a) muškaraca oko 160 gr/l (odnosno 160/16700 = 0,0096 mol/l = 9,6 mmol/l),
  - b) žene oko 140 gr/l (8,4 mmol/l),
  - c) dece oko 120 gr/l (7 mmol/l),
  - d) novorođenčadi oko 180 gr/l (10,8 mmol/l),
- možemo uzeti da je prosečna količina Hb u odraslih zdravih osoba oko 150 gr/l (9,0 mmol/l), odnosno 15 gr u eritrocitima 100 ml krvi. Ova količina krvi, kada je potpuno saturisana, može da prenosi:

$$15 \times 1,34 \text{ ml O}_2 = 20,1 \text{ ml O}_2$$

Obim u kojem će se O<sub>2</sub> vezati za Hb zavisi od PO<sub>2</sub>. Kada je PO<sub>2</sub> visok, veći deo, ili sav Hb, biće vezan za O<sub>2</sub>, a ako je PO<sub>2</sub> nizak, malo Hb će se vezati za O<sub>2</sub>. Za razliku od fizički otopljenog kiseonika, koji je direktno proporcionalan sa PO<sub>2</sub>, odnos između HbO<sub>2</sub> i PO<sub>2</sub> nije linearan. Znači, na oko 15 gr Hb u 100 ml krvi zdravog čoveka može da se veže oko 20 ml O<sub>2</sub>. Iako je Hb sposoban da veže ovu količinu O<sub>2</sub>, normalno se to ne dešava. Obim ovog vezivanja se izražava procentom saturacije hemoglobina, a predstavlja frakciju totalnog Hb u obliku oksihemoglobina (HbO<sub>2</sub>) pomnoženo sa 100:

$$\text{SaO}_2 = \frac{\text{sadržaj O}_2 \text{ (vol.\%)}}{\text{kapacitet O}_2 \text{ (vol.\%)}} \times 100$$

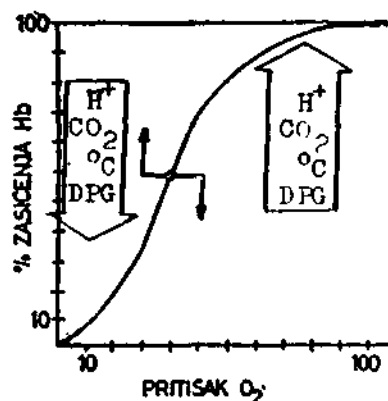
Prema tome, sadržaj O<sub>2</sub> predstavlja broj ml stvarno vezanog O<sub>2</sub> a kapacitet O<sub>2</sub> broj ml

koji se može vezati za Hb. Odnos između procenta saturacije i PO<sub>2</sub> izražen je disocijacionom krivom oksihemoglobina, a određena je eksperimentalno (10). Oblik ove krivulje je u vidu razvučenog slova S, a svoju fiziološku opravdanost za to nalazi u lakom odavanju O<sub>2</sub> tkivima pri nižim PO<sub>2</sub> i sprečavanju tkivne hipoksemije pri relativno malim promenama PaO<sub>2</sub> u donjem delu krivulje. U gornjem, horizontalnom delu krivulje promene PO<sub>2</sub> dovode do blažeg pomeranja SaO<sub>2</sub>.

#### Afinitet hemoglobina prema kiseoniku

Da bi tkiva mogla normalno da funkcionišu, mora ponuda kiseonika da odgovara potražnji, inače se dovodi u pitanje razmena materija. Transport O<sub>2</sub> krvlju se može regulisati preko afiniteta Hb za O<sub>2</sub>. Porast afiniteta za O<sub>2</sub> omogućava lako odavanje O<sub>2</sub> u tkivima, ali otežava primanje O<sub>2</sub> u plućima. Zbog oblika disocijacione krivulje efekat na odavanje O<sub>2</sub> je znatno veći nego na vezivanje.

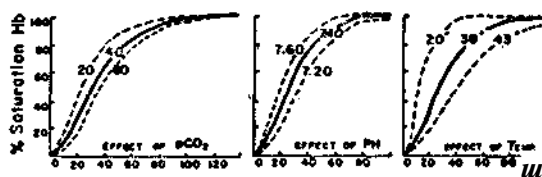
Afinitet Hb prema O<sub>2</sub> i njegovo odavanje tkivima zavisi od temperature, pritiska CO<sub>2</sub>, pH, koncentracije 2,3-DPG-a i vrste hemoglobina (9) (slika 3).



Slika 3 — Uticaj konc. iona H<sup>+</sup>, PCO<sub>2</sub>, temperature i konc. 2,3-DPG na disocijacionu krivulju oksihemoglobina

Ako dođe do povećanja PCO<sub>2</sub>, temperature i koncentracije iona H<sup>+</sup> (odnosno pada pH — porasta aciditeta), afinitet Hb prema kiseoniku će se smanjiti, odnosno kriva disocijacije se pomera udesno i naniže. U tim situacijama je odvajanje kiseonika tkivima pojačano. Suprotno tome, kada dođe do pada vrednosti PCO<sub>2</sub>, temperature i koncentracije iona H<sup>+</sup> (odnosno porasta pH), afinitet Hb prema kiseoniku se

povećava, odnosno disocijaciona kriva oksihemoglobina se pomera ulevo i više. U tim situacijama je odavanje kiseonika tkivima smanjeno (slika 4), odnosno otežano.



Slika 4 — Uticaj  $PCO_2$ , temperature i pH na krivulju disocijacije oksihemoglobina

Uticaj pH i  $PCO_2$  na afinitet Hb prema kiseoniku je opisao 1904. god. Bohr, te se prema njemu i naziva Bohr-ovim efektom. Veličina Bohrovog efekta se izražava promenom logaritma pritiska  $O_2$  pri da toj saturaciji Hb kiseonikom za jedinicu promene.

Pored toga, treba znati da je odnos saturacije Hb kiseonikom i sadržaj ugljen-dioksida recipročan — naime, smanjenje saturacije dovodi do povećanja sadržaja  $CO_2$  što je poznato kao Haldan-ov efekat.

Kao što smo već rekli, na afinitet Hb za  $O_2$  utiče i koncentracija 2,3-DPG u eritrocitima. To je petovalentna, jako disociirana kiselina, koja ima jak afinitet prema pozitivno naelektrisanim imidazol grupama histidina u globinskom delu Hb. 2,3-DPG se u Hb odraslih vezuje između beta-1 i beta-2 lanaca Hb. Ove veze se prekidaju kada se molekula  $O_2$  veže za hem, tako da se oslobađa 2,3-DPG. Njegova molekularna koncentracija u eritrocitima je ista kao i hemoglobina, jer svaki molekul Hb sadrži jedan molekul 2,3-DPG-a, što iznosi 5 mmol/l eritrocita. Direktno je zavisna od raspoložive koncentracija fosfata (menja se u slučaju hipoi hiperfosfatemije). Sve u svemu, ima dovoljno molekula 2,3-DPG-a za svaku molekulu dezoksihemoglobina. Izgrađuje se u eritrocitima preko glikolitičkog procesa, pri čemu porast 2,3-DPG-a dovodi do kočenja enzimskih reakcija angažovanih u njegovoj izgradnji, dok pad njegove koncentracije (zbog vezivanja za Hb) stimuliše glikolizu, odnosno sopstvenu sintezu. Time dolazi do pada afiniteta Hb prema  $O_2$ . Povećanjem cone.  $H^+$  iona takođe dolazi do porasta glikolize. Upravo to objašnjava porast 2,3-DPG-a pri anaerobnom disanju, koje se javlja pri hipoksemiji za vreme boravka na velikim visinama, pri fizičkom naporu sa »kiseoničnim dugom« i pri poremećaju transporta gasova sa hipoksemijom.

Na afinitet Hb prema kiseoniku 2,3-DPG utiče na taj način što transport kiseonika drži

pod kontrolom sopstvene metaboličke aktivnosti.

Porast koncentracije 2,3-DPG-a pomera disocijacionu krivu oksihemoglobina desno, te na taj način biva potpomognuto aerobno disanje (aerobna razmena materija), odnosno odavanje  $O_2$  u tkivu. Međutim, pri veoma niskim vrednostima  $PaO_2$  (ispod 6,7 kPa, odnosno 50 mmHg) sniženje afiniteta hemoglobina  $PaO_2$  je takvo da znatno utiče i na primanje  $O_2$  u plućima. Tada stupaju u akciju drugi kompenzatorni mehanizmi, u vidu porasta koncentracije hemoglobina i kapaciteta hemoglobina za  $O_2$ . Ovaj mehanizam je veoma važan pri teškoj, dugotrajnoj hipoksemiji.

Znači, porast koncentracije 2,3-DPG-a dovodi do pomeranja disocijacione krive oksihemoglobina udesno i naniže, smanjenja afiniteta Hb prema  $O_2$  i sledstvenog povećanog odavanja  $O_2$  tkivima.

Pored faktora  $PCO_2$ , koncentracija iona  $H^+$ , i 2,3-DPG-a kao i temperature na afinitet hemoglobin za kiseonik utiče i sama struktura molekule Hb:

1. Mioglobin vezuje pri nižem pritisku  $O_2$  značajno više kiseonika nego Hb, što je veoma značajno jer na taj način ima pri dinamičnom mišićnom radu funkciju stvaranja rezerve.

2. Fetalni Hb ima veći afinitet prema kiseoniku nego odrasli. To olakšava transportnu ulogu placente, ali je uzrok fiziološke hipoksemije fetusa.

3. Varijante Hb sa atipičnim karakteristikama hem šupljina, tj. lokacija vezivanja  $O_2$  i jače veze 2,3-DPG-a imaju atipičan afinitet za  $O_2$ . Neki imaju povećan afinitet, čime je odavanje tkivima otežano, ali se obično kompenzuje porastom kapaciteta Hb za kiseonik i obratno.

4. Karboksihemoglobin: afinitet Hb za  $CO$  je za oko 230 puta veći od afiniteta za  $O_2$ . Ugljen-monoksid istisne kiseonik iz hem grupe. Kada jedna hem grupa veže  $CO$ , time raste afinitet ostalih hem grupa za  $O_2$  unutar molekule. Porastom afiniteta Hb za  $O_2$  se otežava njegovim odavanjem tkivima. Takvo inaktiviranje Hb  $CO$ -om ima isti efekat kao i smanjenje Hb kod anemije.

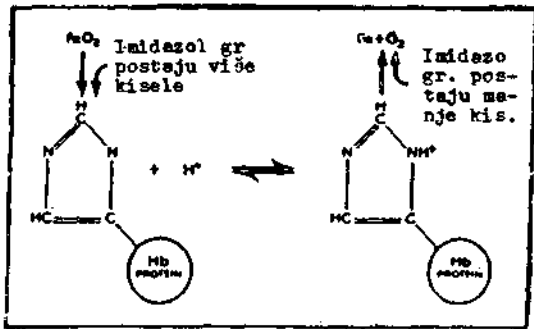
5. Ako se Fe atom Hb-a oksidiše iz ferro u ferri oblik, gradi methemoglobin, koji nije sposoban za transport kiseonika. Taj gubitak se kompenzuje povećanjem afiniteta preostalih Fe atoma za  $O_2$ ; međutim, to povlači sa sobom otežano odavanje  $O_2$  tkivima.

### Puferska uloga hemoglobina

Kod normalnog Hb odraslih su imidazol grupe u bliskoj vezi sa atomom grožđa. U oksii-



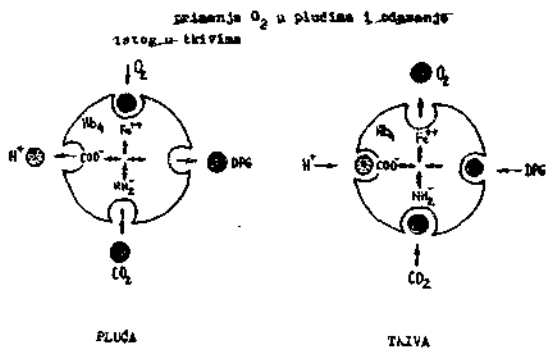
hemoglobinu molekul O<sub>2</sub> se prenosi gvoždem. Kada se sa tog mesta kiseonik otpusti, dolazi do promene u elektronskoj strukturi atoma gvozda, što utiče na susedne imidazol grupe, te one postaju manje disocirane (jer uklanjaju H<sup>+</sup> iz rastvora) pa postaju manje kisele. U ovim procesima je od značaja odnos kiselosti sredine i sposobnosti Hb da vezuje i oslobađa O<sub>2</sub> (slika 5).



Slika 5 — Promene disocijacije imidazol grupa, primanje-otpuštanje O<sub>2</sub>

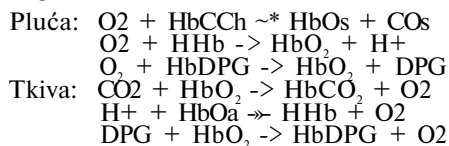
Povećanje kiselosti olakšava odavanje O<sub>2</sub> te se reakcija prikazana na šemi pomera udesno, kao i disocijaciona krivulja oksihemoglobina (desno nadole). Smanjenje kiselosti sredine usmerava reakciju ulevo, redukovani Hb prima O<sub>2</sub>, a disocijaciona krivulja oksihemoglobina se pomera ulevo i nagore.

Preutz je isti proces na svom modelu hemoglobina prikazao na sledeći način (slika 6):



Slika 6 — šematski prikaz primanja O<sub>2</sub> u plućima i odavanje istog u tkivima

Legenda:



Promena disocijacije imidazol grupa i uklanjanje O<sub>2</sub> najvažniji je puferski mehanizam krvi uopšte, posebno hemoglobina. Kao rezultat svega navedenog možemo konstatovati da (1):

1. redukcija oksihemoglobina u redukovani Hb vezuje jedan ion H<sup>+</sup>, te Hb postaje slabija kiselina;

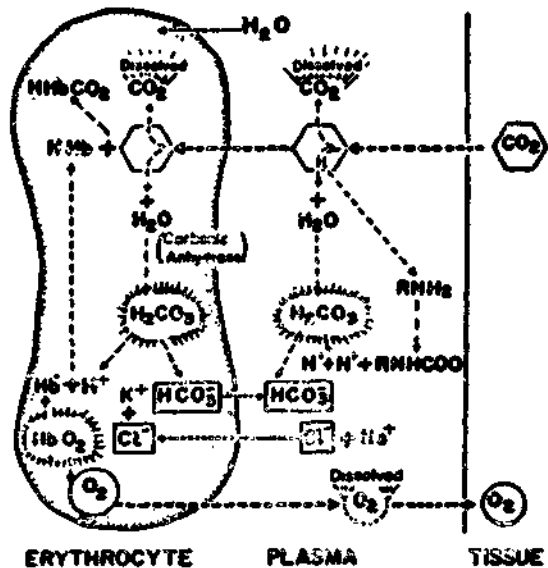
2. oksidacija redukovaniog Hb u oksihemoglobin oslobađa jedan ion H<sup>+</sup> a Hb postaje jača kiselina.

2. Transport ugljen-dioksida — Pri prolasku krvi kroz tkiva HbO<sub>2</sub> predaje O<sub>2</sub> tkivima a tkiva predaju CO<sub>2</sub> krvi. Dalji transport CO<sub>2</sub> je dvojak:

1. putem plazme, i  
 2. putem eritrocita, i to u oba slučaja trojako:

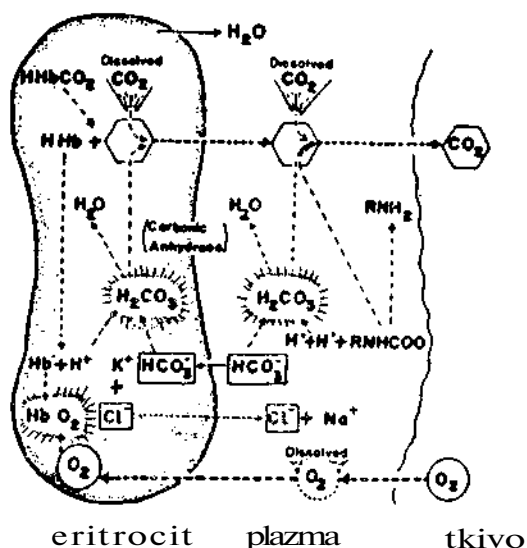
- kao fizički rastvoren,
- u reakciji sa H<sub>2</sub>O kao H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, i
- u obliku karbaminog jedinjenja koja nastaju u reakciji CO<sub>2</sub> sa aminokiselinama i hemoglobinom.

S obzirom na činjenicu da u plazmi nema enzima, CO<sub>2</sub> se najvećim delom zadržava u rastvorenom stanju. U eritrocitima je situacija sasvim drugačija zbog prisustva enzima karboanhidraze, koja omogućava promptno vezivanje CO<sub>2</sub> sa H<sub>2</sub>O. Tako nastaje ugljena kiselina, koja disocira na H<sup>+</sup> i HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Tu uskače Hb kao pufer sprečavajući promenu pH na taj način što otpušta O<sub>2</sub> a vezuje H<sup>+</sup>. Tako se Hb, zapravo, redukuje, a O<sub>2</sub> prelazi u tkiva. U prethodnoj reakciji nastao HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> prelazi iz eritrocita u



Slika 7 — Gasna razmena između alveola i plućnih kapilara

plazmu, a na njegovo mesto ulazi anion hlorida. Redukovani hemoglobin može da veže  $\text{CO}_2$ , te na taj način nastaje karbamino-hemoglobin. Sve ove reakcije omogućuju da se što više  $\text{CO}_2$



Slika 8 — Gasna razmena između sistemskih kapilara i tkiva

može preneti krvlju pri datom pritisku. U plućima se odigrava suprotna reakcija (slika 7 i slika 8).

#### Fiziološki i ekološki faktori koji utiču na nivo respiracijskih gasova u arterijskoj krvi

Pored ovako složenih mehanizama angažovanih u transportu kiseonika, postoji još niz drugih faktora koji utiču na nivo  $\text{PaO}_2$  (11):

1. **Starost** — postepenim razvojem »staračkog emfizema« sa padom VC, porastom RV i klozing volumena (CV) i značajnim poremećajem  $V/Q'$  odnosa dolazi do pada vrednosti  $\text{PaO}_2$ .

2. **Pol** — u žena je vrednost  $\text{PaO}_2$  za oko 2 mmHg viša, što je dokazano u više ispitivanja.

3. **Telesna težina** — razlog za to je različit od autora do autora, neki smatraju da je niži  $\text{PaO}_2$  u gojaznih osoba:

a) rezultati pojačanog mišićnog rada uloženo za normalno disanje s obzirom na prekomernu telesnu težinu i položaj dijafragme;

b) preranog zatvaranja malih disajnih puteva zbog visokog položaja dijafragme; i

c) rezultat daljeg pogoršanja  $V/Q'$  odnosa.

4. **»Utreniranost«** — naime, pri naporu je preko potrebno »ekonomično« disanje (što je moguće kod dobro utreniranih osoba, zavisno od intenziteta mišićnog rada, pri čemu je alveolarna ventilacija bolja, te se popravlja  $V/Q'$  odnos).

5. **Položaj tela** — u ležećem položaju se popravljaju  $V/Q'$  odnos, jer je dejstvo sile gravitacije raspoređeno na veći broj krvnih sudova, a dejstvo dijafragme na zavisne zone je minimalno.

6. **Pušenje** — uticaj dugotrajnog pušenja se ogleda u pojavi bolesti »malih disajnih puteva«, uopštenog smanjenja ventilacionih parametara, koji zatim sledstveno utiču na nivo respiratornih gasova.

7. **Aerozagadenje** — to je jedan od najakutelnijih problema današnjice. Mnogi radovi ukazuju na činjenicu da su poremećaji plućne funkcije mnogo češći u sredinama gde je aerozagadenost veća, što predstavlja dobru osnovu za kasniji razvoj poremećaja respiratornih gasova.

8. **Nadmorska visina** — onosno količina kiseonika u atmosferskom vazduhu. U hipoksičnoj sredini alveolo-arterijski gradijent je veoma mali. U takvim situacijama uticaj nehomogene ventilacije i perfuzije kao i venske prime se smanjuje zahvaljujući povećanju minutne ventilacije na račun povećanja disajnog volumena, ubrzanja plućne cirkulacije i otvaranja fiziološki nefunkcionišućih alveola. Tako pritisak kiseonika u arterijskoj krvi opada porastom nadmorske visine, a opada i pritisak ugljen-dioksida zbog hiperventilacije.

#### Zaključak

Iz navedenog se vidi da vrednosti  $\text{PaCO}_2$  nisu sasvim konstantne ni kod zdravih osoba zbog uticaj a raznih fizioloških i ekoloških faktora. Ovi faktori nemaju uticaja na vrednosti  $\text{PaCO}_2$  jer on zavisi u prvom redu od produkcije ovog gasa u organizmu i brzine eliminacije u plućima, odnosno od alveolarne ventilacije: Sasvim je jasno da ako vrednosti respiracijskih gasova u arterijskoj krvi zdravih determinišu odnosi ventilacije perfuzije i difuzije, najmanji njihov poremećaj će u bolesnih dovesti do promena u vrednostima u prvom redu  $\text{PaO}_2$ . Na početku su promene veoma diskretne, te se kod difuzionih poremećaja arterijska hipoksemija javlja tek pri fizičkom naporu, kasnije već i u mirovanju a u naporu se dalje produbljuje, a kod distribucionih poremećaja se javlja snižen  $\text{PaO}_2$  u mirovanju dok se pri naporu čak i normalizuje usled poboljšanja  $V/Q'$  odnosa. Ug-

ljen-dioksid, međutim, veoma dugo ostaje u granicama referentnih vrednosti, najvećim delom zbog bolje difuzibilnosti od O<sub>2</sub>; međutim, u teškim poodmaklim slučajevima bolesti dolazi do retencije CO<sub>2</sub> prvo pri opterećenju a zatim i u mirovanju.

#### LITERATURA

1. Davenport HW. The ABC of acid-base chemistry. The University of Chicago Press. Chicago—London, 1969.

2. Todić V. Vrednosti respiracijskih gasova u arterijskoj krvi u zdravih osoba i plućnih bolesnika. Magistarski rad. Univerzitet u Novom Sadu, 1977.

3. Cherniack RM, Cherniack L. Respiration in health and disease. Saunders Philadelphia, 1962.

4. Asmussen E, Nielsen M. Alveolo-arterial gas exchange at rest and during work at dif-

ferent O<sub>2</sub> tension. Acta Physiol. Scand. 1960, 50:153.

5. Keszler P, Hutás I. Légzésfunkció a klinikai gyakorlatban. Alföldi nyomda, Debrecen. 1966.

6. Comroe JH, Bates DV, Forster R, Carlsen E. Physiology of respiration. Year book, Med. Publish. Chicago, 1966.

7. Widdicombe. Respiratory pharmacology. Pergamon Press. New York International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, 241-250.

8. Medicinska enciklopedija. Jugoslovenski leksikografski zavod Zagreb. Hemoglobin.

9. Tammeling M, Gooszeffus J. Physiologie der Atmung II. Frankfurt Mein 1984.

10. Ulmer WT, Reichel G, Nolte D. Die Lungenfunktion. Stuttgart 1970.

11. Todić V. Normalne vrednosti kiseonika i ugljendioksida u arterijskoj krvi pri standardnom metodu mikrometodom. Patofiziologija disanja — standardizacija funkcijskih testova, Zagreb, 1988.

Rad je primljen decembra 1991.

PLUĆNI INTERSTICIJUM  
(Struktura, regulacija fibroblastne proliferacije i etiološka klasifikacija  
difuznih intersticijalnih bolesti pluća)

PULMONARY INTERSTITIUM  
(Structure, fibroblastic proliferative regulation and etiologic  
classification of the diffuse interstitial pulmonary diseases)

Jelena Stančić\*, Živka Eri\*\*

Sažetak

U ovom radu data je definicija i sadržaj plućnog intersticijuma i mehanizmi stimulacije fibroblastne proliferacije. Osim etiološke klasifikacije intersticijalnih bolesti, data je i klasična patološko-histološka podela. Ne umanjujući značaj funkcionalnih oštećenja (gasna analiza, plućna mehanika itd.) i sistemskih efekata intersticijalnih plućnih oboljenja, u ovom radu je akcentat na strukturnim alteracijama oštećenja intersticijuma pluća.

Ključne reci: plućni intersticijum, stimulacija fibroblastne proliferacije, etiološka klasifikacija intersticijalnih bolesti pluća.

Summary

A definition and a composition of pulmonary interstitium, as well as mechanisms of fibroblastic proliferative stimulation are described in this paper. Besides the etiologic classification of interstitial pulmonary diseases, a standard patho-histologic classification has been also given. Without disparaging the importance of functional damages (gas analyses, pulmonary function, etc.) and systemic effects of interstitial pulmonary diseases, special emphasis is given to structural alterations of interstitial damages.

Key words: Pulmonary interstitium, fibroblastic proliferation, etiologic classification of interstitial pulmonary diseases.

\* Dr Jelena Stančić, lekar na specijalizaciji iz pneumoftizilogije Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

\*\* Doc. dr sci med. Živka Eri, patolog-citolog, docent Medicinskog fakulteta Novi Sad, Institut za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

Četiri slučaja »neobične« plućne bolesti, kako su je prvi put nazvali Hamman i Rich, koje su pratile jaka dispneja, cijanoza i insuficijencija desne komore sa letalnim ishodom, otvorila su novo poglavlje u pulmologiji — poglavlje difuznih intersticijalnih bolesti. Isti autori su je 9 godina kasnije (1944. g.) nazvali difuznom intersticijalnom fibrozom pluća nepoznatog uzroka opisujući promene u plućima u tri od pomenuta četiri slučaja.

Danas se, posle 45 godina, može reći da intersticijalna oboljenja pluća predstavljaju brojnu i veoma heterogenu grupu pneumopatija od kojih su neke ograničene samo na plućni inter-

sticijum (idiopatski fibrozirajući alveolitis) ili segmentna pojava u sklopu nekog sistemskog oboljenja (kolagenoze).

Osnova za objedinjavanje u jednu grupu oboljenja proistekla je iz:

— kliničke slike bolesti kod koje je najčešće prisutan simptom dispneje, i

— radiogramskog nalaza na plućima najčešće predstavljenog difuznim retikularnim, nodularnim i retikulonodularnim promenama u plućnom parenhimu.

Sem toga, karakterističan je i restriktivni poremećaj plućne ventilacije s redukcijom svih plućnih volumena, komplijanse, kapacite-

ta, difuzije i arterijskom hipoksemijom koja se pogoršava pri fizičkom opterećenju.

Histološki postoji inflamatorna ćeljska infiltracija s različitim stepenom fibroze alveolarnih septa. Neke od ovih bolesti zahvataju ili su udružene sa oštećenjem malih disajnih puteva, krvnih sudova i pleure (1).

#### Definicija i sadržaj plućnog intersticijuma

Nakon mnogih diskusija najšire prihvaćena definicija plućnog intersticijuma je ona koja za intersticijum podrazumeva prostor na plućnoj periferiji (ispod 16-og grananja bronhija) koji se nalazi između subendotelne i subepitelne bazalne membrane, a uključuje i septalno tkivo i perilimfatične prostore. U širem smislu, intersticijumu pripadaju i peribronhiolarno tkivo.

Neki autori plućni intersticijum strukturno dele na alveolarni koji podrazumeva samo uski prostor između dve bazalne membrane preko koga se odvija razmena gasova, i peribronhovaskularni koji se nalazi oko krvnih sudova i disajnih puteva.

Plućni intersticijum (PI) okupira oko 50% ukupne alveolarne zapremine i u sebi sadrži:

1. Bazalne membrane (BM) (subalveolarnu i subendotelnu);

2. Vezivno tkivo matriksa;  
— vlakna (kolagena, elastična),  
— amorfnu materiju,  
— mezenhimne ćelije,

3. Imuno-inflamatorne ćelije;

4. Druge molekule.

#### Bazalne membrane

Smatra se da obe membrane imaju praktično identičan sastav koji sačinjava oko 50 različitih proteinskih komponenti među kojima su najvažnije kolagen, laminin, i nidogen. Čvrstinu bazalnim membranama daje kolagen tipa IV. Preko laminina obezbeđuju se intercelulame veze kao i veze ćelija sa BM. Nidogen je obično u kompoziciji sa lamininom.

Sem proteinskih komponenti, u strukturi BM značajno je prisutan (10%) i glikoprotein Heparin sulfat koji predstavlja »anijonsku barijeru« i zadržava prolazak plazmatskih proteina u intersticijum. Povećana propustljivost kapilara koja se sreće u mnogim akutnim intersticijelnim bolestima, između ostalog, vezana je i za oštećenje ove glikoproteinske komponente.

#### Vezivno tkivo matriksa

Sadržano je u prostoru između bazalnih membrana, a sačinjavaju ga vezivna i elastična vlakna, kao i amorfna materija. Vezivna komponenta u plućnom intersticijumu najvećim delom sačinjena je od kolagenih vlakana tipa I i III, a malim delom tipa V sa napomenom da ovaj poslednji nije karakterističan za pluća.

U normalnim uslovima u plućima odnos između kolagena tipa I i III se kreće između 5:1 i 10:1. Kolagen tipa III prvenstveno stvaraju mezenhimne ćelije, a kolagen tipa I endotelne i epitelne ćelije. Njihov odnos se u procesima plućne fibroze menja u korist kolagena tipa III sa jedne strane zbog umnožavanja mezenhimskih, a sa druge strane propadanja epitelnih i endotelnih ćelija. Kako se kolagen tipa III dobro boji specijalnim bojenjima, to se ovaj proces može lako vizualizirati svetlosnim mikroskopom (2).

Amorfna materija ili osnovna supstancija izgrađena je od glikoproteina, od kojih je najvažniji fibronektin, kao i od aminoglikozidnih jedinjenja.

Mezenhimne ćelije intersticijalnog matriksa sačinjavaju 30–40% svih parenhimskih ćelija, a predstavljene su fibroblastima, miofibroblastima, glatko-mišićnim ćelijama, pericitima (intersticijalne ćelije) i nediferentovanim — prekurzorskim ćelijama. Osnovna uloga ovih ćelija je u:

- produkciji komponenti intersticijalnog matriksa,
- produkciji fibrinonektina, i
- produkciji kolagena.

Elastična vlakna koja obezbeđuju fiziološku elastičnost plućnog parenhima čine 20–30% intersticijalnog veziva.

#### Imunoinflamatorne ćelije

Smatra se da normalan intersticijum sadrži oko 65 alveolarnih makrofaga (AM) i 15 limfocita na jednu alveolu. Limfocitna populacija uključuje i T i B ćelije s tim da je odnos T:B veći nego u krvi. Odnos između TH:TS je 2:1. Neutrofili, eozinofili, bazofili i mast ćelije čine oko 1% celokupne ćelijske populacije normalnog intersticijuma. U intersticijalnim bolestima pluća menja se broj imuno-inflamatornih ćelija (može se povećati za 2–10 x), a zastupljenost pojedinih ćelijskih vrsta zavisi od bolesti, odnosno medijatora koji se oslobađaju pri oštećenju (proteolitički enzimi, oksidansi, imuni medijator, lokalni toksini itd.) (3, 6).

## Druge molekule

Normalan intersticijum sadrži konstituense plazme, albumine, alfa-1 antitripsin, prostaglandine E serije (PGE-2) kao i konstituense parenhimskih ćelija koje se iz njih oslobađaju u toku njihovog prirodnog turnover-a (katalaza enzim npr.).

Kao i u drugim organima, tako i u plućima mezenhimske ćelije su normalno »mirne«. Odgovarajući broj ovih ćelija obezbeđen je u kontinuiranom procesu stvaranja i razgradnje koji je jednak u oba pravca. Šta provocira fibrozu, zašto je ona u izvesnim slučajevima progresivnog toka a u izvesim se stabilizuje i bez terapijske intervencije, pitanja su koja su veoma aktuelna poslednjih godina. Ona su delom sadržana i u opažanju da se jedna pneumokokna pneumonija sa ekstenzivnom intraalveolarnom eksudacijom u većini slučajeva završava za 2 nedelje kompletnom rezolucijom, a neki oblici pneumonija sporije evolucije završavaju se organizacijom intraalveolarnog eksudata i fibroblastnom proliferacijom. U uslovima:

— kada se citoksičnost agensa ispoljava nakon fagocitoze i deponovanja u intersticijumu (silicijum, azbest, ugljena prašina ...),

— kada je agens hematogeno dospelo i zadržan u kapilarnom koritu pluća izazivajući direktno oštećenje endotela kapilara; zbog težine oštećenja tkiva u procesima izlečenja razviće se fibroza pre nego rezolucija.

U tom smislu ubrzana proliferacija fibroblasta sa povećanjem njihovog ukupnog broja i produkcije kolagena rezultat je stimulacije ovih ćelija nizom citokina kao što su: fibronektin, AMDGF (alveolar macrophage-derived growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), interleukin 1 (IL-1), gama Interferon (IFN-gama), TNF (tumor necrosis factor).

Čini se da je najbolje proučena, poznata i shodno tome alveolarnom makrofagu (AM) data centralna uloga u regulaciji fibroblastne proliferacije.

Fibronektin (stvara se u AM i samim fibroblastima) privlači postojeće mezenhimne ćelije, vezuje ih u intersticijalnu matriks i stimuliše ih na deobu (ulazak u G-1 fazu ćelijskog ciklusa). Slični efekti kompetencije u stimulaciji proliferacije fibroblasta pripisuje se i PDGF-u koji stvaraju aktivisani AM. Faktor rasta fibroblasta alveolarnih makrofaga (AMDGF) i kao faktor progresije uključuje se na kraju G-1 faze stimulišući dalji tok ćelijske deobe.

U procesu fibroblastne proliferacije konkurišu i drugi mehanizmi preko IFN-gama, IL-1 i TNF potvrđeni u eksperimentima. Kako su u

nekim od ovih mehanizama nagoveštene i terapijske mogućnosti pod posebnim su interesovanjem.

Dobro dokumentovana studija Elias-a i saradnika (4) govori da pojedinačno stimulaciju fibroblasta mogu izazvati TNF (stvara se u makrofaga i limfocitima u toku sepse) i IL-1 (alfa i beta). IFN-gama u zavisnosti od stanja aktivacije ciljne ćelije, može stimulirati ili inhibirati fibroblastnu proliferaciju.

Neočekivane efekte u stimulaciji fibroblastne proliferacije su dale kombinacije ovih citokina. Tako npr., kombinacija IL-1 i TNF-a rezultira inhibicijom fibroblastne proliferacije i zavisna je od doze. Ova inhibicija je delom posredovana produkcijom Prostaglandina E (PGE-2) od strane fibroblasta, jer je poznato da ova dva citokina stimulišu stvaranje PGE-2 u plućima. Ukoliko se stvaranje PGE-2 blokira indometacinom, ponovo se uspostavlja fibroblastna proliferacija.

Kombinacija gama INF i TNF-a rezultira inhibicijom proliferacije fibroblasta. Međutim, ova inhibicija nije posredovana PGE-om-2 jer indometacin dat u ovom slučaju ne vraća proces inhibicije na proliferaciju fibroblasta.

Isti se ovi inhibitorni i stimulatorni efekti na fibroblastnu aktivnost mogu pratiti indirektno preko produkcije kolagena tipa I i III, sa izuzetkom gama INF koji ne utiče značajno na stvaranje kolagena (4).

Nasuprot faktorima rasta stimulativnih potencijala, inhibicija proliferacije fibroblasta u plućima prirodnim mehanizmom obezbeđena je preko PGE-2. Podatak da je njihov nivo u plućima 50 puta veći nego u serumu indirektno govori o značajnoj ulozi ovih jedinjenja u kontroli fibroblastne proliferacije do određenog nivoa.

## **Etiološka Wasifikacija intersticijalnih bolesti pluća**

Fibroza plućnog intersticijuma se može sresti u preko 130 različitih kliničko-patoloških entiteta, akutnog ili hroničnog toka. Pri tome u 2/3 ovih bolesti nije poznat etiološki uzročnik, a za preostalu 1/3 navodi se preko 150 različitih potencirajućih faktora (2). Ove okolnosti su poslužile za jednu od mogućih klasifikacija difuznih intersticijalnih bolesti pluća — etiološka klasifikacija.

Akutne intersticijalne bolesti poznatog uzroka (tabela 1), mogu nastati nakon traume, (šoka pluća), embolizacija i kontuzija pluća, ili biti izazvane bakterijskom, virusnom, gljivičnom i mikobakterijskom infekcijom. Neke ima-

ju poznati »okidač« u alergijskim manifestacijama, toksičnim oštećenjima ili hemođinamskim poremećajima uzrokovanim kardijalnom insuficijencijom, naglom reekspanzijom kolabiranog pluća ili evakuacijom velikih pleuralnih izliva (1).

na i limfatična mogu zahvatiti plućni intersticijum. Hronična intersticijalna bolest može nastati i zbog nakupljanja lipoproteinskog materijala što je neobjašnjena pojava u alveolarnoj proteinozi. Ipak, najčešće se u hroničnim intersticijalnim bolestima nepoznate etiologije sreću

Tabela 1

| Akutne IPB — poznatog uzročnika |                        |  |
|---------------------------------|------------------------|--|
| Agens                           | Patologija             | Primeri  |
| Trauma                          | Eksudat                | šokna pluća  |
|                                 | Embolusi<br>Hemoragija | Masni embolusi<br>Plućna kontuzija   |
| Infekcija                       | Inflamat. eksudati     | Bakterije, mikobakter.<br>virusi, gljivice<br>Histoplazmoza                        |
|                                 | Septikemija            | Sokna pluća<br>multipli pluć. apscesi  |
| Alergijske manifest.            | Eozinofilna pneum      | Lekovi, gljivice, helmin.  |
| Toksična oštećenja              | Plućni edem            | Citotoksični lekovi  |
|                                 | Inflamat. eksudati     | Toksični gasovi i pare   |
| Hemodin. poremećaj              | Transudat              | Levo-ventrik. insuficijen.<br>Brza eksp. kolab. pluća<br>Nagla evak. pleur. izliva |

IPB = Intersticijalna plućna bolest

Nije poznat uzrok pojavi eozinofilnih infiltrata u plućima u bolesnika sa plućnom eozinofilijom i Churg-Strauss-ovom sindromu, kao i akutnim plućnim manifestacijama u bolesnika sa sindrom lupus eritematodes (SLE) i reumatoid artritismom. Plućna hemoragija se javlja u akutnom SLE, Behcet-ovom sindromu, Good-Pasture-ovom sindromu i hemosiderozi pluća (tabela 2).

Hronične intersticijalne bolesti nepoznate etiologije su najbrojnija kategorija ovih bolesti. Različiti oblici ćelijskih displazija — fibromuskularna, neurofibromatozna, leiomiomatoz-

formacije granuloma i različitih oblika hroničnih intersticijalnih pneumonija bilo da se razvijaju kao bolesti »sui generis« ili u sklopu sistemske bolesti vezivnog tkiva, bolestima jetre, bubrega i debelog creva (tabela 3).

Hronične intersticijalne pneumonije, fibrozirajući alveolitisi, granulomi i intersticijalna fibroza mogu nastati kao odgovor na virusne i gljivične infekcije ili ekspoziciju neorganskoj prašini, radijaciji, upotrebi nekih lekova i u hroničnoj kardijalnoj insuficijenciji (tabela 4).

Za većinu hroničnih intersticijalnih bolesti nepoznate etiologije karakteristično je nakup-

Tabela 2

| Akutne IPB — nepoznate etiologije |                              |  |
|-----------------------------------|------------------------------|--|
| Agens                             | Patologija                   | Primeri  |
|                                   | <b>Eozinofil. infiltrati</b> | <b>Kriptog. pluć. eozinofil.<br/>Churg-Strauss-ov sind.</b>                                |
|                                   | <b>Ne-eozinofil infiltr.</b> | <b>Akutni SLE<br/>Reumatoidna pneumon.</b>   |
|                                   | <b>Plućna hemoragija</b>     | <b>Akutni SLE<br/>Behcet-ov sindrom<br/>Goodpasture-ov sind.<br/>Idiopatska hemosider.</b> |

Tabela 3

## Hronične IPB — nepoznate etiologije

| Agens                               | Patologija  | Primeri   |
|-------------------------------------|---|---|
| Celijske displazije i akumulacije   | Glatko mišić. ćelije  | Fibromuskularna displ.<br>Leiomiomatoza   |
|                                     | Ksantomatozni infilt.   | Hand-Schüller-Christian sindrom<br>Letterer-Siwe-ova bol.<br>Holesterolska pneum.   |
| Granulomi                           | Fibromusk. displazija<br>Neutrofibrom. displ.<br>Limfatična displazija<br>Lipoprot. akumulac. | Tuberozna skleroza<br>Neurofibromatoza<br>Limfangiektazije<br>Alveolarna proteinoza |
|                                     | Fibroza   | Sarkoidoza  |
| Nekrotizir. granul.                 |   | Eozinofilni granulom<br>Wegener-ova granulom.<br>Limfomatoidna granul.              |
| Hronične intersticijalne pneumonije |   | LIP<br>DIP<br>IPF<br>Obliterantni bronhiolit.<br>Kriptog. org. pneum.               |
| Hronične intersticijalne pneumonije | Udružene sa bolest. vezivnog tkiva  | Reumatoid artritis<br>SLE<br>Sistemska skleroza<br>Dermatomiozitis                  |
|                                     | Druge bolesti   | Hron. aktivni hepatitis<br>Ulcerozni kolitis<br>Renalna tubul. acidoza              |

IPB = Intersticijalna plućna bolest

IPF = Idiopatska plućna fibroza

Tabela 4

## Hronične IPB — poznatog uzročnika

| Agens                        | Patologija                                  | Primeri   |
|------------------------------|---|---|
| Infekcija                    | Organiz. i fibroz. alv.                     | Virusna pneumonija  |
| Hronični hemodinam. eksudati | Fibrozirajući alveolit. u patologiji        | Dugotrajna levo ventrikularna srčana insufic.<br>Uremija  |
| Hronič. inhalacija           | Lipoidna pneumonija<br>Aspirac. pneumonija  | Lipoidna pneumonija<br>Aspirac. pneumonija                |
| Hronični eksudati            | Fibrozir. alveolitis<br>Toksično oštećenje  | Lekovi  |
| Neorganske prašine           | Fibroza<br>Granulomi                        | Neorganske prašine<br>Berilioza                           |
| Organske prašine             | Granulomi/fibroza                           | Gljivice (farmer. pluća)                                  |
| Tumori                       | Limfangitis karcin.<br>Hematog. šir. tumora | Metastatsko šir. tumora<br>Alveolarni karcinom<br>Limfomi |
| Radijacija                   | Fibrozirajući alveol.                       | X-radijacija  |



ljanje imunoinflamatornih ćelija u alveolama i intersticijumu. Terminom alveolitisa (Scadding i Hinson 1967) označava se ova faza oštećenja u razvoju intersticijalne bolesti (5). Različiti karakteri alveolitisa uslovljeni su, pre svega, vrstom ćelijske infiltracije, kao i dominacijom pojedinih ćelija u njoj (limfociti, makrofagni, neutrofilni...) (6,8).

Alveolitis predstavlja reverzibilno oštećenje pod uslovom da se ukloni uzročnik i pristupi lečenju. U suprotnom, ova faza polako prelazi u fazu hroničnog alveolitisa ili pneumonitisa, a na osnovu histoloških promena u ovoj fazi izvedena je histološka klasifikacija hroničnih intersticijalnih pneumonija (Liebow 1968).

#### Histološka klasifikacija intersticijalnih pneumonija

1. UIP — klasična intersticijalna pneumonija (Usual interstitial pneumonia)

— Muralni fibrozirajući alveolitis (po Scadding-u)

— Poklapa se i sa prvim opisom koji su dali Hamman i Rich;

2. DIP — deskamativna intersticijalna pneumonija (Desquamative interstitial pneumonia)

— Deskvamativni fibrozirajući alveolitis (po Scadding-u);

3. LIP — Limfoidna intersticijalna pneumonija (Lymphocytic interstitial pneumonia)

— Limfocitni fibrozirajući alveolitis (po Scadding-u);

4. GIP — Gigantocelularna intersticijalna pneumonija (Giant cell interstitial pneumonia)

— gigantocelularni fibrozirajući alveolitis (po Scadding-u);

5. BOP — Bronhiolitis obliterans sa UIP (Bronchiolitis obliterans with usual interstitial pneumonia) kao poseban oblik opisan od strane Liebow-a 1968.

— (Liebow koristi termin »pneumonia« a Scadding »alveolitis« opisujući iste promene u plućnom intersticijumu (5).

Ne ulazeći detaljnije u histološke karakteristike ovih pneumonija, treba naglasiti da njihov nalaz potvrđuje intersticijalnu bolest, ali ne može poslužiti u postavljanju etiološke dijagnoze, jer se, na primer, UIP javlja kao krajnja faza alveolitisa različitih intersticijalnih bolesti. S druge strane, histološke karakteristike daju dobre podatke u odnosu na prognozu, tok i trajanje bolesti.

U nekih intersticijalnih bolesti nakon faze alveolitisa ćelijska infiltracija dobija specifičan

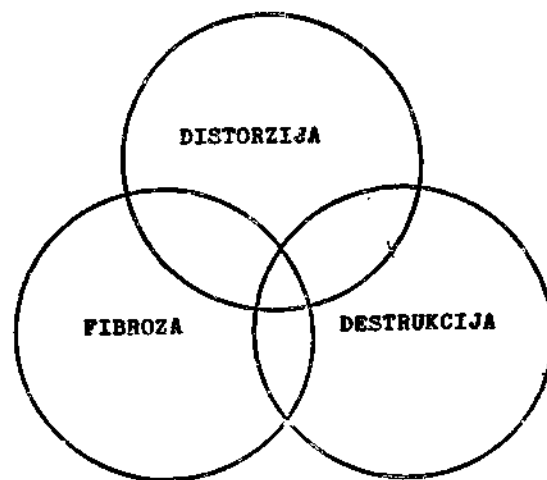
karakter i promene u plućnom intersticijumu idu ka stvaranju epiteloidnih granuloma (sarkoidoza, Wegener-ova granulomatoza, egzogeni alergijski alveolitis).

Krajnji stadijum intersticijalne bolesti, bez obzira na inicijalni uzročnik i put kojim se razvijala (hronična intersticijalna pneumonija, granulomi depozicija ekstracelularnog materijala, ćelijska displazija itd.), završavaju se sa manje ili više izraženim stepenom plućne fibroze, distorzije, dilatacije malih disajnih puteva i destrukcije normalne ćelijske arhitekture (7).

Prema mišljenju Crystal-a (7) oštećenje intersticijuma može se u tim slučajevima gradirati u odnosu na težinu, trostepeno: 1. distorzija koja podrazumeva nakupljanje ćelija (granulomi) i ekstracelularnog materijala u intersticijumu zbog čega dolazi do zadebljanja interalveolarnih septi i zida alveola; 2. fibroza, tj. umnožavanje vezivnog tkiva u intersticijumu, pervaskularno i peribronhijalno; 3. destrukcija koja podrazumeva gubitak normalnog integriteta intersticijuma.

Ako bismo želeli da shematski predstavimo ova tri procesa, onda bi to mogla biti 3 kruga (shema 1) koja se delom i međusobno poklapaju, a u intersticijalnim bolestima pojedinačno govoriti o dominantnom vidu oštećenja. Na osnovu ovog isti autor predlaže i klasifikaciju na osnovu dominantnog tipa oštećenja intersticijuma (tabele 5 i 6).

S H E M A Br.1



Shema 1

Tabela 5

Klasifikacija intersticijalnih bolesti pluća poznate etiologije na osnovu tipa oštećenja plućnog intersticijuma

| Bolest                                      | Dominantna forma oštećenja |       |        |
|---|----------------------------|-------|--------|
|   | dist.                      | fibr. | destr. |
| <b>Inhalacija:</b>                          |                            |       |        |
| — Neorganske prašine                        | +                          | ++    |        |
| — Organske prašine                          | +                          | ++    |        |
| — Lekovi                                    | +                          | ++    |        |
| — Sekundarna fibroza udružena sa infekcijom | +                          | ++    |        |
| — Radijacija                                | +                          | ++    |        |
| — Otrovi                                    | +                          | ++    |        |
| — Faza oporavka u ARDS-u                    | +                          | ++    |        |

Tabela 6

Klasifikacija intersticijalnih bolesti pluća nepoznate etiologije na osnovu tipa oštećenja plućnog intersticijuma

| Bolest   | Dominantna forma oštećenja |       |        |
|--|----------------------------|-------|--------|
|  | dist.                      | fibr. | destr. |
| Sarkoidoza                                       | ++                         | +     |        |
| IPF  | +                          | +     | +      |
| IPB* udružene sa kolagenozama i krvnim bolestima | +                          | +     |        |
| Histiocitoza X                                   | +                          | +     | +      |
| Hronična eozinofilna pneumonija                  | +                          | ++    |        |
| Idiopatska plućna hemosideroza                   | +                          | ++    |        |
| Goodpasture-ov sindrom                           | +                          | ++    |        |
| Hipereozinofilni sindrom                         | +                          | +4-   |        |
| <b>Imunoblastna limfadenopatija</b>              |                            |       |        |
| LIP  | +                          | +     |        |
| Limfangiomatosa                                  | +                          | ++    |        |
| Amiloidoza                                       | ++                         | +     |        |
| Alveolarna proteinoza                            | +                          | +     |        |
| Bronhocentrična granulomatoza                    | ++                         | +     |        |
| IPB udružene sa bolestima jetre                  |                            |       |        |
| — Hronični aktivni hepatitis                     | ++                         | +     |        |
| — Primarna bilijarna ciroza                      | ++                         | +     |        |

|  |    |    |
|--|----|----|
| <b>IPB udružene sa crevnim bolestima</b>     |    |    |
| — Whipple-ova bolest                         | +  | ++ |
| — Ulcerozni kolitis                          | ++ | +  |
| — Crohn-ova bolest                           | ++ | +  |
| <b>IPB udružene sa plućnim vaskulitisima</b> |    |    |
| — Wegener-ova granulomatoza                  | +  | ++ |
| — Limfoidna granulomatoza                    | ++ | +  |
| — Churg-Strauss s.                           | +  | ++ |
| <b>IPB udružene sa</b>                       |    |    |
| — slabošću leve komore                       | +  | ++ |
| — levo-desnim santom                         | +  | ++ |
| <b>Destruktivne plućne bolesti</b>           |    |    |
| — Deficit alfa-1 antitripsina                |    | ++ |
| — Stečeni emfizem                            |    | ++ |

\* Intersticijalne plućne bolesti

## LITERATURA

1. Turner-Warwick M. Infiltrative and interstitial lung disease. In: Respiratory medicine Ed. Brevis R, Gibson G. and Geddes D. Baillire Tindall London 1990, p. 1076.
2. Jackson L. Structural-functional features of interstitial lung diseases In: Pulmonary diseases and disorders, sec. ed. Fischman A. (edit.) New York. McGraw-Hill 1988, Vol. I p. 739.
3. Interstitial pneumonias and fibrosing alveolitis. In: Immunology of the lung. Turner-Warwick M, Edward Arnold (edit.) London 1978, p.p. 216-241.
4. Elias A. et al. Cytokine network in fibrosis of the lung. Chest. 07. 6. juni 1990, p. 1440-1445.
5. Ferluga D, Rott T. Alveolitis i difuzna intersticijalna fibroza pluća. Pluć. bol. tuberk. 1978, 30:90-105.
6. Đurić B. Imunološka zbivanja u bolestima plućnog parenhima, Seminar Zavoda za zdravstvenu zaštitu Beograd — Aktuelni problemi iz pneumoftizologije, Opatija 1984.
7. Crystal R. Reactions of the interstitial space to injury. In: Pulmonary diseases and disorders TT ed. Fischman A. (edit.) New York, McGraw-Hill 1988. Vol. I p. 711.
8. Đurić B. Sadašnji značaj bronhoalveolarne lavaže. Saopštenia. 1988, 53.
9. Turner-Warwick M. Widespread pulmonary fibrosis. In: Pulmonary diseases and disorders, sec. ed. Fischman A. New York. McGraw-Hill 1988, Vsl. I p.p. 755.

Rad je primljen oktobra 1991. godine.

## SINDROM FEBRILNOG PNEUMONITISA U IMUNOKOMPROMITOVANIH BOLESNIKA

### FEBRILE PNEUMONITIS SYNDROME IN THE IMMUNOCOMPROMISED HOST

Jelena Stanić\*, Živka Eri\*\*

#### Sažetak

Sindrom febrilnog pneumonitisa (SFP) je sve češće prisutan u literaturi i podrazumeva: 1) imunokompromitovanog domaćina, 2) povišenu temperaturu i 3) plućni infiltrat. Ovim radom je obuhvaćena etiologija SFP, patomorfološke promene i radiološke promene u plućima, kao i dijagnostički pristup SFP. Postavljanje etiološke dijagnoze plućnih promena u imunokompromitovanih bolesnika je izuzetno značajno ali i vrlo komplikovano i zahteva timski rad.

Ključne reci: sindrom febrilnog pneumonitisa, imunokompromitovani bolesnici.

#### Summary

Febrile pneumonitis syndrome is recently more frequently described in literature, involving: 1) immunocompromised host, 2) fever and 3) pulmonary infiltration. The paper gives the etiology, pathomorphologic changes, radiologic changes as well as a diagnostic approach. Making etiologic diagnosis of pulmonary changes in immunocompromised patients is very important but rather difficult, requiring joint work.

Key words: febrile pneumonitis syndrome, immunocompromised host.

\* Dr Jelena Stanić, lekar na specijalizaciji iz pneumofiziologije Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

\*\* Doc. dr sci med. Živka Eri, patolog-citolog, docent Medicinskog fakulteta Novi Sad, Institut za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

Sindrom febrilnog pneumonitisa (SFP) je termin koji je sve češće prisutan u literaturi kada je reč o plućnim manifestacijama u imunosuprimovanih bolesnika (1). Sam termin, rečju i smisla, sadrži tri uvek prisutne okolnosti: radi se o imunodeficientnom bolesniku sa povišenom temperaturom i plućnim infiltratom.

Prepoznavanje uzročnika, diferenciranje plućnih promena, sagledavanje kliničkih okolnosti, prirode imunološkog deficita, stadijuma progresije osnovne bolesti, patohistoloških i radiogramskih promena je složen postupak i, pre svega, traži timski rad.

Ovim preglednim radom obuhvaćen je opšti pristup sindromu febrilnog pneumonitisa u imunodeficientnih bolesnika. Sve atipičnosti u odnosu na pojavu, uzročnike i kliničku sliku,

kao i specifičnosti koje nameće imunodeficijencija, u celini ovog sindroma su sledeće:

#### I Etiologija

Ako se uporede dve najbrojnije kategorije imunodeficientnih bolesnika — bolesnici sa malignomima i transplantiranim organima i iskoristi iskustvo glavne bolnice Massachusetts (2), onda se može uočiti da su konvencionalne bakterijske vrste, virusi i gljivice, najčešći uzročnici infekcije u obe kategorije. *Nocardia asteroides* izaziva češće infekcije u bolesnika sa transplantatima, na mešane infekcije treba uvek misliti u obolelih od malignoma. Osim ovih, infiltrati u plućima mogu biti i neinfektivne geneze koji su u vezi sa osnovnom bolešću ili njenim lečenjem. Radijacioni pneumonitis i

pneumonitis izazvan lekovima, kao i ponovni tumor su česti u I seriji bolesnika, a plućna embolizacija i edem u seriji bolesnika sa transplantiranim bubregom (tabela 1/a).

Tabela 1/a

Etiologija sindroma febrilnog pneumonitisa\*

| Etiologija                    | Ukup.     |           |            | %           |
|-------------------------------|-----------|-----------|------------|-------------|
|                               | I         | II        | broj       |             |
| <b>INFEKTIVNI UZROČNICI</b>   |           |           |            |             |
| Konvencionalne bakterije      | 26        | 10        | 36         | 23,8        |
| Virusi                        | 11        | 9         | 20         | 13,2        |
| Gljivice                      | 10        | 6         | 16         | 10,6        |
| Nocardia asteroides           | 5         | 8         | 13         | 8,6         |
| Pneumocystis carinii          | 6         | 2         | 8          | 5,3         |
| Mycobacterium tuberculosis    | 1         | 0         | 1          | 0,7         |
| Mešana infekcija              | 14        | 1         | 15         | 9,9         |
| <b>Ukupno</b>                 | <b>73</b> | <b>36</b> | <b>109</b> | <b>72,1</b> |
| <b>NEINFEKTIVNI UZROČNICI</b> |           |           |            |             |
| Plućna embolizacija           | 3         | 9         | 12         | 7,9         |
| Ponovni tumor                 | 8         | 0         | 8          | 5,3         |
| Radij acioni pneumonitis      | 7         | 0         | 7          | 4,6         |
| Plućni edem                   | 1         | 6         | 7          | 4,6         |
| Lekovi                        | 5         | 0         | 5          | 3,3         |
| Leukoaglutinin reakcija       | 2         | 0         | 2          | 1,3         |
| Plućna hemoragija             | 1         | 0         | 1          | 0,7         |
| <b>Ukupno</b>                 | <b>27</b> | <b>15</b> | <b>42</b>  | <b>27,7</b> |

Seriya I — 100 obolelih sa malignomima  
Seriya II — 51 slučaj sa transplantiranim bubregom

\* Modifikovani podaci prema Rubin-u 1981. u serijama 100 obolelih od malignoma (I) i 51-og slučaja sa bubrežnim transplantatom (II) u Massachusetts General Hospital

## II Patomorfološke i histološke promene u plućima imunodeficientnih bolesnika

Osnovne karakteristike patomorfoloških promena u plućima imunodeficientnih bolesnika (tabela 1/b) su detaljno prikazane u radu Eri i saradnici (8).

Tabela 1/b

Osnovne histološke promene u imunodeficientnim stanjima

- I 1. Hronična intersticijalna pneumonija (Pneumonija u organizaciji, difuzno oštećenje alveola)
2. Intersticijalna pneumonija — UIP
3. Intersticijalna pneumonija sa pojavom penušavog eksudata u alveolama
4. Akutna pneumonija
  - bez nekroze
  - sa nekrozom
  - »infarkt—like« ili nodularna
- II Granulomi
  - bez nekroze
  - sa nekrozom
- III Nekrotizirajući traheobronhitis i bronhiolitis
- IV Difuzna alveolarna hemoragija
- V Tumori

## III Osnovne karakteristike kliničke slike i karaktera plućnih promena u odnosu na vrstu uzročnika u imunodeficientnih bolesnika

### I Infektivni uzročnici

Među brojnim funkcijama imunološkog sistema uloga u odbrani od infekcije je nesumnjivo najznačajnija. Dok su fizičko-hemijske barijere (integritet kože i sluzokože, sfinkteri, ekskreti itd.) esencijalne u sprečavanju prodiranja patogenih mikroorganizama, dotle nespecifične i specifične aktivnosti imunološkog sistema odgovorne za njihovo uništavanje i savlađivanje infekcije sačinjavaju veći deo prirodnih mehanizama telesne odbrane (tabela 2). Posmatrajući u ovom kontekstu, onda se za osobe koje pokazuju oslabljenu otpornost prema infekciji zbog defekta u bilo kom mehanizmu telesne odbrane, u širem smislu, može reći da su kompromitovane; a ukoliko se želi naglasiti da je ta oslabljena otpornost posledica defekta u imunološkom sistemu, onda govorimo o imunokompromitovanosti ili imunosupresiji.

Tabela 2

Antimikrobialni mehanizmi telesne odbrane

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Fizičke i hemijske barijere</b> |   |
| Integritet kože i sluzokoža        |   |
| Sfinkteri                          |   |
| Epiglotis                          |   |
| Sekreti i ekskreti                 |   |
| Endogena mikrobijalna flora        |   |
| Gastrični aciditet                 |   |
| <b>Inflamatorni odgovor</b>        |   |
| Cirkulišući fagociti               |   |
| Komplement                         |   |
| Humoralni medijatori               | (bradikinin, fibrinolitički sistem, arahidonska kiselina) |
| <b>Retikuloendotelni sistem</b>    |   |
| Sesilni (tkivni) fagociti          |   |
| <b>Imuni odgovor</b>               |   |
| T-limfociti i solubilni limfokini  |   |
| B-limfociti i imunoglobulini       |   |

Nespecifična fagocitno komplementarna i specifična celularna i humoralna aktivnost imunološkog sistema može biti oštećena primarno (tabela 3) ili sekundarno u brojnim stanjima, bolestima i nakon terapijskih procedura (tabela 4). Sekundarne imunodeficientije imaju veći značaj u odnosu na primarne, imajući u vidu njihov broj i porast koji se beleži u poslednjih 15 godina. Sve je više obolelih od malignoma, hroničnih bolesti, tretiranih citotok-

sičnim i imunosupresivnim lekovima, AIDS-a i osoba koje zbog gubitka funkcije organa imaju potrebu za njegovom zamenom (1, 8).

Tabela 3

Poremećaji imuniteta

|                   |            |
|-------------------|------------|
| <b>PRIMARNI</b>   |            |
| Specifični        | Humoralni  |
|                   | Celularni  |
|                   | Kombinovan |
| Nespecifični      | Fagocitni  |
|                   | Komplement |
|                   | Ostalo     |
| <b>SEKUNDARNI</b> |            |
| Specifični        | Humoralni  |
|                   | Celularni  |
|                   | Kombinovan |
| Nespecifični      | Fagocitni  |
|                   | Komplement |
|                   | Ostalo     |

Tabela 4

Sekundarne imunodeficijenoije

1. Limfoproliferativne i maligne bolesti
2. Imunosupresivna terapija
3. Infekcija
4. Malnutricije
5. Gubitak proteina kod gastrointestinalnih bolesti
6. Opekotine
7. Metabolički poremećaji
8. Bolesti bubrega
9. Hronične bolesti jetre
10. Drage hronične bolesti
11. Hirurgija i anestezija
12. Starost

### 1. Bakterijske pneumonije u IK bolesnika

Bakterijske infekcije u ovih bolesnika moraju se posmatrati sa tri aspekta:

- a) imunološkog deficita,
- b) neuobičajene — intrahospitalne ekspozicije, koja podrazumeva izloženost sredim bogatoj iselektiranim i prema antibioticima rezistentnim sojevima,
- c) narušenog ekološkog sistema mikroflora gornjeg respiratornog trakta.

U normalnih individua flora gornjeg respiratornog trakta naseljena je uglavnom Gram-pozitivnim i prema antibioticima senzitivnim sojevima. Ove bakterije imaju selektivnu prednost u naseljavanju zbog interakcije između njihove i površine epitelnih ćelija (2). U hospi-

talizovanih bolesnika sa granulocitopenijom nakon citotoksične terapije i u hemotološkim malignitetima ovaj ekološki sistem je narušen naseljavanjem Gram-negativnih sojeva, što remeti afinitet epitela prema Gram-pozitivnim sojevima, a time i opstanak normalne flore. Aspiracijom ovakvog sadržaja razvijaju se pneumonije čiji su prouzrokovani Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter i Acinetobacter.

U osoba sa stabilnim i duže tolerisanim transplantatom, solidnim tumorima i nekim formama AIDS-a češće se sreću piogeni stafilokok, Hemofilus influenzae (2).

Infekcija Legionellom (pneumophyla i micdadei) u imunokompromitovanim uslovima protiče pod kliničkom slikom pneumonije sa izraženim opštim i respiratornim simptomima, bradikardijom, neurološkim i gastrointestinalnim poremećajima. Sepsa sa bubrežnom insuficiencijom i DIK-om primetna je već na kraju prve nedelje bolesti u nelečenih slučajeva (9). Javlja se u osoba sa oštećenim celularnim imunitetom, a ovakav klinički tok pripisuje se intracelularnom parazitizmu uzročnika i oslobođanju brojnih endotoksina koji oštećuju makrofage, izazivaju hemolizu i destrukciju tkiva (4). Značaj postavljanja rane dijagnoze nije potrebno naglasiti, mada je opštepoznato da je to vrlo teško kada je Legionella u pitanju. Na osnovu kliničke slike, funkcionalnih testova (jetrenih, renalnih), patohistološkog nalaza može se samo posumnjati na infekciju Legionellom. Radiološki nalaz je karakterističan, ali nije specifičan. Opisuje se da pneumonije izazvane Legionellom u imunodeficientnih bolesnika počinju u 75% slučajeva kao obostrani intersticijalni infiltrati koji brzo prelaze u konsolidacije i često apscediraju. Dijagnoza se, ako za to postoje mogućnosti, postavlja na osnovu nalaza Legionella antigena u serumu, sputumu i u urinu, ili dokazivanjem specifičnih antitela imunofluorescentnom tehnikom.

### 2. Virusne pneumonije

Diseminovana reaktivirana Herpes simplex infekcija ili primarna diseminovana Herpes zoster infekcija u osoba sa depresijom celularnog imuniteta gotovo nikad ne zaobilazi pluća. Poznata je i izolovana Herpes simplex pneumonija u osoba nakon prolongirane endotrahejalne intubacije.

Poseban problem u imunokompromitovanih (IK) osoba, a naročito sa organskim transplantatom predstavlja Citomegalovirusna (CMV) infekcija. U većini slučajeva radi se o reaktiviranoj primarnoj infekciji (mada ona može biti

prenesena i kalemom) koja se javlja od 1–4-tog meseca nakon transplantacije. Praćena je povišenom temperaturom i karakteristično simetričnim procesom u plućima koji obično zahvata oba donja režnja. Reaktivaciju procesa potvrđuje viremija, virurija, kao i kliničke manifestacije drugih organskih lokalizacija: funkcionalna oštećenja jetre i hematološki poremećaji, leukopenija, trombocitopenija i pojava atipičnih limfocita.

CMV infekcija može protkati i asimptomatski, jedino praćena virurijom i izlučivanjem virusa preko pljuvačke. U takvim slučajevima se od šestog meseca nakon transplantacije razvija progresivni horioretinitis kao pozna manifestacija CMV infekcije (2, 4).

CMV infekcija je značajna i po tome što razvija i dispoziciju za superinfekciju sa *Aspergillusom*, Gram-bakterijama i *Pneumocystis carinii*.

### 3. Gljivične infekcije

Ove infekcije su višestruko značajne: zbog učestalosti, teškoća u dijagnostici (potrebna patohistološka verifikacija), invazivnosti i terapijskih ograničenosti.

3-1. *Aspergillus* je ubikvitarni specijes koji živi u raspadnutom organskom materijalu. Termin »*Aspergiloza*« podrazumeva različite kliničke sindrome koji uglavnom imaju glavnu »major« prezentaciju u plućima (tabela 5):

- Alergijski varijeteti bolesti,
- Micetom,
- Invazivna plućna *aspergiloza* (IPA).

Ovaj poslednji oblik se javlja samo u imunokompromitovanim uslovima. Nastaje aspiracijom spora *aspergilusa* u bolesnika sa:

- granulocitopenijom nakon citotoksične terapije,
- nakon primene visokih doza kortikosteroida (CS),
- funkcionalnim oštećenjem granulocita (leukoze).

Tabela 5

Kliničke forme invazivne *aspergiloze* pluća

#### IPA

- Nakon citotoksične terapije (leukopenija)
- Nakon primene visokih doza CS (transplantati)
- TJ hroničnoj granulomatoznoj bolesti zbog funkcionalnog oštećenja granulocita

#### SeVnrlarna TPA

- Nakon nosovnih i drugih virusnih (CMV) i bakterijskih epidemija među imunokompromitovanim bolesnicima

Semi invazivna PA (hronična nekrotizirajuća invazivna *aspergiloza*)

- Malnutricija
- Manje doze CS\*
- Diabetes mellitus

\* CS = citostatici

Klinički se uz respiratorne i opšte simptome u plućima razvija nekrotizirajuća pneumonija ili hemoragična infarkcija (8). Osim što lokalno u plućima izaziva visok stepen destrukcije tkiva, ova forma *aspergiloze* pokazuje i invaziju drugih organa, tako da su česta metastatska širenja u kožu, CNS itd.

Često se javljaju gastrointestinalna krvarenja zbog lokalne invazije *aspergilusa* ili poremećaja koagulacije (pseudo-DIK).

Rede su plućne promene asimptomatske, a metastatsko širenje naknadno upućuje na plućno ishodište *aspergilusa*.

Manje invazivna forma IPA-e sreće se u bolesnika sa inaktivnom tuberkulozom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i pneumokoniozama (3). Označava se kao hronična nekrotizirajuća invazivna *aspergiloza* ili Semi — IPA u kojoj je imunodeficijencija posledica malnutricije, primene manjih doza CS, a radiološki se prezentuje polako rastućim infiltratima obično u gornjim režnjevima sa čestom pojavom kaviteta.

Poseban oblik IPA-a opisuje se u imunokompromitovanih bolesnika nakon intrahospitalnih bakterijskih i virusnih epidemija i označava kao oblik sekundarne IPA-e (3).

Za razliku od klasičnog micetoma koji se sporo razvija u preegzistirajućoj plućnoj šupljini, u imunokompromitovanih bolesnika može brzo nastati u području hemoragične infarkcije sa slikom autoamputacije ili sekvestacije (5).

Radiološki aspekt IPA-e je predstavljen nodularnim ili bronhopneumoničnim žarištima koji ne poštuju incizure sa čestim razvojem kaviteta za šta je potrebno 10–14 dana i pojavom znaka polumeseca. Rede se sreće difuzni intersticijski proces (2, 5).

3-2. Plućna mukormikoza je invazivna oportunistička infekcija izazvana *Mucorom*, takođe ubikvitarnom gljivicom koja živi u raspadnutom organskom materijalu. Posebno su predisponirani dijabetičari, bolesnici sa leukemijama i limfomima, kao i oni koji primaju visoke doze kortikosteroida (oštećena funkcija granulocita). Za razliku od *aspergilusa*, infekcija *mucorom* je manji problem u bolesnika sa transplantatima, ali je zato veći problem bolesnika sa dijabetesom. Uočeno je da normalni serum obezbeđuje inhibiciju rasta hifa *mucora* što

nije slučaj sa serumom dijabetičara, a posebno onih u ketoacidozi (3).

Karakteristika mukormikoze je invazija krvnih sudova sa pojavom crnkastog eksudata, tkivna infarkcija sa progresivnom gangrenom tkiva, kao hematogene diseminacije (3).

3-3. Plućna kriptokokoza je sistemska mikoza izazvana *Cryptococcus neoformans*om koji je takođe ubikvitarci specijes, naročito je prisutan u ptičijim i golubijim ekskretima. Razvija se u osoba sa oštećenim celularnim imunitetom nakon kraće ili duže latentne faze bolesti, a protiče kao subklinička ili klinička infekcija subakutnog ili hroničnog toka. Infekcija sama po sebi nikad nije uzrok smrti, čak ni u bolesnika sa AIDS-om, ali veliki problem zadaje diseminacija procesa, naročito u meninge (3, 4).

3-4. Kandidijaza: iako se *Candida albicans* često izoluje iz sputuma (40% slučajeva nakon antibiotske i citostatske terapije), ipak primarna pneumonija izazvana kandidom je retka čak i u imunokompromitovanih bolesnika. Međutim, ako se kandida nađe u kulturi bioptičkog materijala, to je onda nešto drugo i znači:

— kandidijazu koja hematogenim širenjem zahvata pluća (40%) i najčešće je to iz centralnog venskog katetera,

— sekundarnu superinfekciju nastalu aspiracijom faringealnog sadržaja koloniziranog kandidima. Ovo se obično dešava u terminalnoj fazi akutne ili hronične plućne bolesti pre toga tretirane visokim dozama antibiotika i kortikosteroida (3).

#### 4. *Nocardia asteroides*

Nalazi se na prelazu između gljivica i bakterija po svojim morfološkim osobinama i acidorezistentnosti. Izaziva česte infekcije u obolelih od AIDS-a i hematoloških malignosti, ali je karakteristično da napada bolesnike sa transplantatom, naročito srčanim. Pri tome predilekciono mesto invazije je pleuralni prostor. Mortalitet od ove infekcije je visok i kreće se oko 80%. Rana dijagnoza i terapija produžava preživljavanje za 6–12 meseci pre pojave diseminacije bolesti (3).

#### 5. *Mycobacteriae*

Infekcija sa tipičnim i atipičnim mikobakterijama u imunokompromitovanim uslovima tipična za obolele od hairy-cell leukemije i AIDS-a.

Diseminovana infekcija sa *mycobacterium avium* antracellulare sa minimalnim lezi jama u plućima opisuje se u bolesnika sa HIV infekcijom.

Za plućne infekcije izazvane *aspergillusom*, *mucorom*, *nocardiom asteroides*, *mycobacterijama* i kriptokokusom (sve osim bakterijskih, virusnih i izazvanih parazitima) u imunokompromitovanim uslovima važe karakteristike prikazane na tabeli 6 (3).

Tabela 6

Neke zajedničke karakteristike pneumonija izazvanih nokardijom, mikobakterijama (tipičnim i atipičnim) *Aspergillusom*, *Mucorom* i *Kriptokokusom*

1. Fokalna ili multifokalna pneumonična žarišta sa subakutnim hroničnim tokom u osoba sa oštećenim celularnim imunitetom
2. Visoka incidenca hematogenih diseminacija
3. Nisu praćene ranom arterijskom hipoksemijom kao što je slučaj sa akutnim bakterijskim pneumonijama u imunodeficientnih osoba.  
(Ekstenzivnost plućnih promena nameće poremećaj u odnosu V/Q' i sledstvenu hipoksemiju).

#### 6. Parazitne infekcije

Oportunistička infekcija sa *Pneumocystis carinii* napada osobe sa celularnim imunološkim deficitom, ali je karakteristična i za osobe obolele od AIDS-a, nakon citostatske kortikosteroidne terapije. U odsustvu ovih okolnosti sugerira na larviranu infekciju.

Iako je uzročnik bolesti poznat više od 70 godina, prvo interesovanje pobudile su plasmocitne intersticijalne pneumonije u dece iz ratnih sirotišta posle II svetskog rata. Kasnije je opisana serija intersticijalnih pneumonija izazvanih sa *Pneumocystis carinii* u dece sa kongenitalnim imunološkim deficitima vezanim za T i B limfocitnu lozu. Od 60-tih i 70-tih godina opisuju se sporadični slučajevi difuznih intersticijalnih pneumonija nakon primene citostatske terapije u lečenju karcinoma. Početkom 80-tih godina *Pneumocystis-pneumonia* dobija veliki značaj kao prva na rang-listi oportunističkih infekcija u HIV inficiranih osoba (6).

U imunokompromitovanim uslovima reaktiviranjem latentne infekcije ostvarene u dečjem uzrastu razvija se *pneumocystis pneumonia* za koju je karakteristična dispnoja, povišena temperatura i kašalj.

U samom početku, zbog šantova i poremećenog odnosa ventilacije i perfuzije, ova pneumonija je praćena hipoksijom. Radiološke promene na plućima obično su predstavljene obostranim perihilarnim ili bazalnim infiltratima koji brzo rastu stvarajući veće konsolidacije, rede se javljaju nodularne lezi je i pleuralni izlivi (4).

Toksoplazmoza u imunokompromitovanim uslovima se može javiti u formi akutne infekcije sa fulminantnim tokom u bolesnika sa hematološkim malignostima. U polovini slučajeva zahvata CNS (encefalitis i meningoencefalitis) ili se može javiti u formi reaktivirane latentne infekcije. U tim slučajevima najčešće se javlja pneumonije, miokarditis, hepatitis i periferna Hmfadenopatija (4).

## 7. Mešane infekcije

Na mešane infekcije u plućima uvek treba misliti, bilo da počinju simultano i istovremeno, kada u plućima postoje infiltrati različitog tipa, kada se za vreme terapije razvijaju nov\* infiltrati, kada postoji insuficijentan odgovor na terapiju i kada se nakon inicijalnog odgovora na terapiju bolest pogorša (2).

Smanjena otpornost prema infekciji u imunokompromitovanim uslovima sadržana je u terminu »oportunizma« koji podrazumeva:

1. Mogućnost invazije saprofitne kategorije mikroorganizama, za koje je poznato da u imunokompetentnih osoba ne izazivaju bolest — apatogeni. Mogućnost invazije sopstvene mikrobne flore (autohtone infekcije) kako je već navedeno.

2. Oportunistički uslovi bitno menjaju karakter infekcije obligatno patogenih mikroorganizama kada se ispolje u imunokompromitovanim uslovima (10). Uvek teža forma infekcije evidentna je po kliničkoj slici, stepenu destrukcije tkiva, širenju i konačnom ishodu.

3. Oportunistički uslovi dozvoljavaju reaktivaciju latentnih infekcija (CMV, Pneumocystis carinii, Herpes simplex, Herpes Zoster, Toksoplazmosis).

4. Oportunistički uslovi daju mogućnost pojavi specifičnih kliničkih formi infekcije (IPA, Nocardiosa...).

## II Neinfektivni razlozi za pojavu sindroma febrilnog pneumonitisa

Neinfektivni uzroci u nastanku sindroma febrilnog pneumonitisa u imunokompromitovanih bolesnika su višestruko interesantni:

1. U opštem pojavljivanju ovog sindroma čine više od 1/4 razloga. Plućna embolizacija i edem praćeni visokom temperaturom česti su u bolesnika sa transplantatima. Ponovni tumor u sklopu opšte sklonosti ka malignomima poznatoj u imunodeficientnim okolnostima, leukemijski infiltrati u plućima, radijacioni i citotoksični pneumonitis, leukoaglutinska posttran-

sfuziona reakcija, plućna hemoragija i embolizacija mogu biti povodom SFP u kategoriji bolesnika sa malignomima.

2. Diferencijalna dijagnoza u međusobnom odnosu i u odnosu na infektivne uzroke SFP omogućava eventualno otklanjanje uzročnika, adekvatnu terapiju i nepotrebnu primenu antibiotika (sem ako ne postoji superponirana infekcija).

## Pneumonitisi izazvani zračenjem

Akutna faza postiradijacionog sindroma javlja se 1—6 meseci nakon radioterapije, a hronična faza nakon ovog vremena. Javlja se nakon radioterapije karcinoma dojke, limfoma i karcinoma bronha, medijastinuma. Učestalost se kreće od 5—10% bolesnika (2, 4).

Stepen radijacionog oštećenja pluća zavisi, pre svega, od veličine ozračenog područja, tj. volumena eksponiranog dela pluća, ukupne radijacione doze i vremenskog intervala proteklog od aplikacije zračenja. Individualna osetljivost, kao i prethodna aplikacija zračenja na istom području, naizmenična primena citostatika i ranija oštećenja plućnog parenhima može povećati rizik od radijacionog oštećenja. Glavne karakteristike su:

Progresivna dispneja, sa povišenom temperaturom i karakterističnim promenama u plućima koji se poklapaju sa zonom iradijacije. Histološki, u plućima se nalaze alveolarni edem i tromboza kapilara, atipija, hiperplazija i deskvamacija ćelija alveolarnog epitela u akutnoj fazi. Hronični postiradijacioni pneumonitis karakteriše veći ili manji stepen plućne fibroze. U akutnoj fazi kortikosteroidi mogu biti od koristi, dok u hroničnoj nemaju učinka (2).

## Pneumonitis izazvan lekovima

Ukoliko je pneumonitis izazvan citotoksičnim lekovima, onda se zbog efekta na alveolarni epitel i endotel krvnih sudova može ispoljiti kao:

a) subakutna intersticijalna progresivna pneumonija koja protiče sa povišenom temperaturom, neproduktivnim kašljem i progresivnom dispnejom i veoma podseća i klinički i radiološki na virusnu i Pneumocystis pneumoniju. Obično se javlja mesec dana nakon administracije lekova;

b) hronična intersticijalna fibroza, ranije protekla asimptomatski ili kao prikrivena infekcija;

c) hipersenzitivna reakcija na lekove se javlja nakon primene necitotoksičnih lekova f



karakteriše se pojavom nekazeoznih granuloma sagrađenih od limfočita, plazmaćelija i džinovskih višejedarnih ćelija, često praćena periferom eozinofilijom (2, 8).

Za razliku od prve dve reakcije na lekove ova poslednja dobro reaguje na primenu kortikosteroida.

### Dijagnostički pristup bolesnicima sa sindromom febrilnog pneumonitisa u imunokompromitovanim uslovima

Nije nužno naglasiti potrebu etiološke identifikacije, odnosno postavljanje specifične dijagnoze promene u plućima u imunodeficientnih bolesnika. Na taj način se izbegava primena nepotrebnih lekova i smanjuje rizik od superinfekcije zbog nepotrebne primene antibiotika. Drugo, treba naglasiti da je više od jedne četvrtine ovih pneumonitisa neinfektivne etiologije što znatno otežava dijagnostički postupak (tabela 7). Treće, u imunodeficientnim okolnostima mnoge dijagnostičke metode imaju manje mogućnosti ili manji dijagnostički značaj, nego u nekompromitovanim uslovima.

**1. Radiološki aspekti bolesti** su prikazani na tabeli 8 i odnose se na karakter plućnih promena, brzinu progresije infiltrata u plućima i moguće etiološke uzročnike (2).

Tabela 7

Dijagnostički pristup bolesnicima sa febrilnim pneumonitisnim sindromom

1. Radiološki aspekt bolesti
2. Konvencionalni pregled sputana
3. Imunološke tehnike
4. Transtrahealna aspiracija
5. Invazivne dijagnostičke procedure
  - transtorakalna punkcija
  - fiber-bronhoskopija sa TBBP i četkanjem bronha
  - BAL obolelog segmenta pluća
  - torakoskopija
  - otvorena biopsija pluća

**2. Značaj konvencionalnog pregleda sputuma** prikazan je na tabeli 9 (2, 4).

Tabela 9

Značaj sputana

1. Slaba produkcija sputuma (leukopenija)
2. Prisustvo prouzrokovala u sputumu u malom broju
3. Teško je izdiferencirati kauzalnog uzročnika iz brojne kolonizirane flore gornjeg respiratornog trakta
4. Pregled sputuma nema dijagnostičkog značaja kada su u pitanju neinfektivni uzročnici febrilnog pneumonitis sindroma

Tabela 8

Sindrom pneumonije u imunokompromitovanim sa aspekta etiologije, radiografskih promena i brzine progresije

| Karakter radiografskih promena                    | Brzina progresije   |   |
|---|---|---|
|   | Akutna*   | Subakutna - Hronična**  |
| Konsolidacija                                     | Bakterije (uključujući Legionelu)<br>Tromboembolizam<br>Plućna hemoragija (plućni edem) | Gljivice<br>Nocardia asteroides<br>Mikobakterije<br>Tumori (virusi, Pneumocystis c. radijacija, lekovi) |
| Intersticijalni (peribronhovaskularni) infiltrati | Plućni edem<br>Leukoaglutinin<br>Reakcija (bakterije)                                   | Virusi<br>Pneumocystis carini<br>Radijacija<br>Lekovi (gljivice, Nokardija a, Mikobakterije, tumor)     |
| Nodularne Lezije                                  | (bakterije, plućni edem)  | Tumori<br>Gljivice<br>Nocardia asteroides<br>Mikobakterije<br>(Pneumocystis carinii)                    |

(Modifikovano RUBIN 1981. g.)

\* manje od 24 h

\*\* od nekoliko dana do nekoliko nedelja

3. Svaki **imunološki test** u IK uslovima je ograničeno upotrebljiv iz sledećih razloga:

1. Imunološki odgovor na mikrobnu invaziju u imunokompromitovanih bolesnika može jako kasniti ili se uopšte ne javiti.

2. Većina oportunističkih infektivnih uzročnika kao saprofiti ostvaruju imunološki odgovor asimptomatskom infekcijom u opštoj populaciji (*Toxoplasmosis*, *Pneumocystis carinii*), tako da je veliki broj lažno pozitivnih testova.

3. Detekcija mikrobijalnog antigena ili specifičnih metabolita u telesnim tečnostima i tkivima je metoda koja više obećava. Tako se imunofluorescentnom tehnikom može dokazati *Legionella AG* u sputumu, plućnom tkivu ili pleuralnoj tečnosti, a kriptokokni kapsularni *AG* u serumu i likvoru (2, 4).

4. Transtrahealna aspiracija (semiinvazivna dijagnostička procedura) obezbeđuje minimalnu kontaminaciju orofaringealnom florom. Koristi se za bakteriološku identifikaciju uzročnika u bolesnika sa malom ili oskudnom produkcijom sputuma, u bolesnika za identifikaciju *Pneumocystis carinii* i *aspergillus*.

5. Invazivnim procedurama se pristupa ako su ove prethodne procedure bile nedovoljne. U dobijanju invazivnih procedura poštuje se:

- težina kliničke slike,
- faza progresije bolesti,
- tip prisutnih infiltrata u plućima, i
- specijaliziranost ustanove u kojoj se bolesnik leci.

Otvorena biopsija pluća je dijagnostička procedura koja se koristi kao poslednja metoda. Pre toga treba primeniti semiinvazivne kao što su transtorakalna punkcija u dijagnostici fokalnih prerifernih nodularnih lezija, posebno onih koje imaju kavitacije (citološka i bakteriološka analiza). Na žalost, ova metoda nije upotrebljiva za dijagnostiku difuznih plućnih infiltrata.

U tim slučajevima se koristi fiber-bronhoskopija sa transbronhijalnom biopsijom pluća (TBBP) i četkanjem bronha.

Postoji povećano interesovanje za BAL u obolelih od AIDS-a. Navode se podaci da lavaža obolelog segmenta pluća sa 200 ml sterilnog rastvora u 95% slučajeva otkriva *Pneumocystis* infekciju, 80% oportunističkih infekcija i više od 50% malignosti i toksičnog oštećenja lekovima (2).

## LITERATURA

1. Cooper M, Lawton A. III. Immune deficiency disease In: Principles of Internal medicine. Ed. by Harrison, T. McGraw-Hill Book Co. New York. 1988, 1385—11.
2. Rubin R. Pneumonia in the immunocompromised host. In: Fishman A. Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill Book Co. New York, 1988, 1745—1760.
3. Rubin R. Fungal infections in the immunocompromised host. In: Fishman A. Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill Book Co. New York, 1988, 1761—1744.
4. Saldo I, Burek V. Infekcije u imunodeficientnih bolesnika. Školska knjiga Zagreb, 1986.
5. Albelda S, Talbot G. Pulmonary Aspergillosis. In: Fishman A. Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill Book Co. New York, 1988, 1639—1654.
6. Fishman A. Protozoan infections of the lung. In: Fishman A. Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill Book Co. New York, 1988, 1657—1682.
7. Marchevsky A, Rosen M, Chrystals G, and Klenerman J. Pulmonary complications of the Acquired immunodeficiency syndrome. Human pathology. Vol. 16№ 7, 1985. 656—669.
8. Eri Z, Stanić J, Vlatković B. Plućne patološke promene u imunodeficientnim stanjima. Saopštenja Inst. pluć. bol. tbc. 1991, 3—4.
9. Meyer R, Edelstein P. Legionnaires' disease. In: Fishman A. Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill Book Co. New York, 1988, 1629—1638.
10. Budišin O. Značaj oportunističkih mikroorganizama. Saopštenja, 1980. 1—2:5—12.

Rad je primljen oktobra 1991. godine.

**ALMITRINE BISMESYLAT U TERAPIJI HIPOKSEMIJE KOD  
BOLESNIKA SA HRONICNIM OPSTRUKTIVNIM PLUĆNIM  
BOLESTIMA (HOPB)**

**ALMITRINE BISMESYLATE IN THE TREATMENT OF HYPOXEMIA  
DUE TO COPD**

**Žita Major-Zoričić\*, Božidar Anđelić,  
Vjenčeslava Todić, Đorđe Tabori, Douchka Maitre**

Sažetak

Almitrin je specifični agonist perifernih hemoreceptora koji modifikuju ventilaciono-perfuzioni odnos poboljšava pulmonalnu gasnu razmenu. Tačan mehanizam delovanja još nije poznat, da li se radi o redistribuciji plućne ventilacije ili perfuzije. U Jugoslaviji je na 35 ispitanika sprovedeno multicentrično duplo slepo ispitivanje uz korišćenje placeba radi utvrđivanja efikasnosti terapije Almitrinom. Institut u Sremskoj Kamenici je učestvovao u studiji sa 15 pacijenata koji boluju od HOPB sa reperfusijom na pulmonalnu gasnu razmenu u smislu hipoksemije sa normo- ili hiperkapnijom. Devetoro je primalo 2x50 mg Almitrina dnevno tokom 12 nedelja, a šestoro je dobijalo placebo. Promene u gasnoj razmeni, ventilacionim parametrima, subjektivnom osećanju dispneje, kao i dužini razdaljine koju pacijent pređe za 6 minuta su registrovane pre početka terapije, nakon 6 i 12 nedelja. U našoj podgrupi je PaOr porastao statistički signifikantno ( $p < 0,05$ ) sa 7,57 ( $\pm 0,81$ ) kPa na 8,48 ( $\pm 0,51$ ) kPa u pacijenata sa Almitrinom, dok se PaCor nije znatno menjao. U grupi sa placeboom je PaOr pao sa 7,80 ( $\pm 1,02$ ) kPa na 7,28 ( $\pm 0,97$ ) kPa, dok se PaCO<sub>r</sub> povećao sa 5,86 ( $\pm 0,58$ ) kPa na 6,09 ( $\pm 0,44$ ) kPa. Ove promene su statistički nesigifikantne (mali uzorak), dok su u celoj ispitivanoj skupini promene signifikantne na nivou  $p < 0,01$ . Ventilacioni parametri se nisu bitnije menjali tokom ispitivanja. Razdaljina koju su pacijenti prešli hodajući 6 minuta se signifikantno produžila ( $p < 0,05$ ) u pacijenata sa Almitrinom, i to sa 225 m na 313 m, dok se u grupi sa placeboom skratila. Slične promene su registrovane i u celoj grupi. Sporedna dejstva nisu registrovana. Zaključeno je da Almitrin u terapijskoj dozi dovodi do poboljšanja pulmonalne gasne razmene i tolerancije prema fizičkom naporu u lečenju HOPB sa reperfusijom na pulmonalnu gasnu razmenu.

Ključne reci: opstruktivna bolest pluća, respiratorna insuficijenoija, terapija almitrinom.

Summary

Almitrine is a specific agonist of peripheral chemoreceptors which improves alveolo-capillary gas exchange through modifications of ventilation-perfusion ratio. The mechanism is not entirely understood: redistribution of pulmonary ventilation or perfusion. A double-blind multicentric placebo-controlled trial was carried out in Yugoslavia involving 35 patients. Our Institute took part in it with 15 patients suffering from COPD with hypoxemia and normo- or hypercapnia. Nine of them received 2x50 mg/daily almitrine for 12 weeks, and 6 had placebo. The changes of blood gases, ventilation, dyspnea and distance of walking during 6 min. were controlled prior, after 6 and 12 weeks. In our subgroup PaOr increased statistically significantly

( $p < 0.05$ ) from 7.57 ( $\pm 0.81$ ) kPa to 8.48 ( $\pm 0.51$ ) kPa in patients with Almitrine, while PaCOs was not changed. In the group with placebo PaOr decreased from 7.80 ( $\pm 1.02$ ) kPa to 7.28 ( $\pm 0.97$ ) kPa, and of the same time the PaCOa increased from 5.86 ( $\pm 0.58$ ) kPa to 6.09 ( $\pm 0.44$ ) kPa. These changes show no statistical significance (small number of patients), while the whole Yugoslav group does. Our investigation shows no changes in ventilatory parameters, but the dyspnea was improved in patients with almitrine. The walking distance improved significantly in the group with almitrine ( $p < 0.05$ ) from 225 m to 313 m, while in the group with placebo it was even decreased. Undesired side effects were not observed. It was concluded that almitrine offers improvement in the treatment of hypoxemia caused by COPD.

Key words: Obstructive pulmonary disease, respiratory insufficiency, therapy, almitrine bismesylate.

Mr sci med. dr med. Žita Major-Zoričić, specijalista pneumoftizilog Zavoda za kliničku fiziologiju disanja Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

Lečenje uznapredovale hronične opstrukcije disajnih puteva sa respiratornom insuficijencijom predstavlja vrlo složen problem, jer su terapijske mogućnosti u tom stadijumu bolesti vrlo ograničene i često nedelotvorne. Izbor odgovarajućih preparata iz palete raspoloživih terapijskih agenasa zavisi od stadijuma bolesti, pri čemu je, svakako, najvažnija prevencija ili lečenje respiratornog infekta, ublažen je opstrukcije disajnih puteva primenom bronhospazmolitika, mukolitika uz adekvatnu rehidraciju, fizikalnu terapiju, a ako je potrebno, i primenom kortikosteroida. Oksigenoterapija može biti od koristi ako su vrednosti PaOr između 6,6 i 8 kPa (50–60 mmHg), dok je pri daljem padu PaOr ispod 6,6 kPa ona **neophodna**. U ovakvim slučajevima je primena centralnih analeptika od velikog značaja. Preparati kao što su coffein, theophyllin, pentylentetrasol (Cardiasol), niketamid (Coramin), ethamivan (Vandid), doxapram (Dopram) su korišćeni sa više ili manje uspeha.

Među terapijske inovacije u lečenju **HOPB** sa hipoksemijom spada almitrin bismesylat (Arminal®). Almitrin je derivat piperazina, koji deluje direktno stimulatивно na periferne hemo-receptore karotidnog telašca (1), modifikuje V/Q' odnos i time poboljšava gasnu razmenu. Tačan mehanizam delovanja još nije poznat, ispitivanja se vode oko toga da li se radi o redistribuciji pulmonalne ventilacije i/ili perfuzije (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Prema dosadašnjim literaturnim podacima se pokazao kao efikasan i podoban za dugotrajnu upotrebu. U dozi od 100 mg/dan dovodi do porasta PaOr od 1,5 kPa i smanjenja PaCO<sub>r</sub> kod bolesnika sa globalnom respiratornom insuficijencijom.

Cilj ovog ispitivanja je bio da se oceni terapijski učinak i podnošljivost almitrina\* pri oralnoj upotrebi pri lečenju hipoksemičnog oblika HOPB.

### Materijal i metodi

Testiranje je vršeno multicentrično, duplo-slepim placebo ogledom, metodom slučajnog izbora, uključujući ukupno 35 pacijenata. Naš Institut u Sr. Kamenici je učestvovao u studiji sa 15 ispitanika oba pola u kojih je postavljena dijagnoza hroničnog opstruktivnog bronhitisa sa ili bez emfizema pluća, vrednostima PaOr između 6 i 8,7 kPa, PaCO<sub>r</sub> između 4,7 i 8 kPa, sa vrednostima TLC preko 80% od norme, Tiffeneau-ovog indeksa između 25 i 65%, vrednostima FEV<sub>i</sub> ispod 70% od norme, dok se apsolutne vrednosti FEV<sub>i</sub> nisu smele menjati nakon primene bronhospazmolitika iz ručnog raspršivača u akutnom testu za više od 300 ml i/ili +20%.

U ispitivanje nisu uključeni pacijenti sa bronhijalnom astmom, fibrozom pluća, cističnom fibrozom pluća, kifoskoliozom, neuromuskularnim oboljenjima, pacijenti na veštačkoj ventilaciji, zatim bolesnici koji primaju Renamid (Diamox) ili Mikoren, pacijenti sa plućnom embolijom ili sa rizikom od plućne embolije, kardiopate teškog oblika, pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom koji imaju dijastolni pritisak 130 mmHg ili više, bolesnici sa permanentnim poremećajima srčanog ritma, sa nestabilnom anginom pektoris ili svežim infarktomiokarda (od pre tri meseca), žene u generativnom periodu bez efikasne kontracepcije, bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom kod kojih je kreatinin u serumu veći od 180 mmol/l, pa-

\* Lek, zahvaljujemo FI »Zorka« šabac, odnosno SERVIER Francuska

cijenti sa hepatalnim poremećajima, hiperkapničnom encefalopatijom i pacijenti sa interkurtnim oboljenjima.

Bolesnici koji su regrutovani na osnovu navedenih kriterijuma morali su proći tronedeljni stabilizacioni period koji podrazumeva kliničko laboratorijsko potvrđivanje da je pacijent u stabilnom kliničkom stanju (odsustvo slabosti leve komore, a kod insuficijencije desne komore, puls manji od 110/min, odsustvo akutizacije plućne insuficijencije, da se PaO<sub>a</sub> i PaCO<sub>a</sub> ne menjaju više od ±0,8 kPa uz stabilnu medikaciju). Tek tada se pacijent uključio u studiju i ordinirana je terapija almitrinom u narednih 12 nedelja u dozi od 100 mg/dan podeljene u 2 pojedinačne doze (ujutru i uveče) uz obrok. Aktivan lek i placebo su bili potpuno jednako izrađeni. Uobičajena terapija antibioticima, mukoliticima i bronhospazmoliticima se nije menjala. Kontrolni pregledi su predviđeni neposredno pre uključivanja u ispitivanje, nakon 6 i 12 nedelja kao što je na tabeli 1 prikazano.

Tabela 1

| Vrsta pregleda                            | Plan testiranja |           |            |
|---|-----------------|-----------|------------|
|   | 0 dan           | 6 nedelja | 12 nedelja |
| 1. Fizikalni nalaz na plućima             | +               | +         | +          |
| 2. Kompletan pregled plućne funkcije      | +               | +         | +          |
| 3. Biohemijski i hematološki pregled krvi | +               | +         | +          |
| 4. EKG                                    | +               | +         | +          |
| 5. PA snimak pluća                        | +               | +         | +          |
| 6. Test šestominutnog hodanja             | +               | +         | +          |
| 7. Stepent dispneje                       | +               | +         | +          |
| 8. Neurološki pregled                     | +               | +         | +          |
| 9. Klinička evaluacija                    | +               | +         | +          |

Tabela 4

Ventilacijski parametar, respiracijski gasovi u arterijskoj krvi i šestominutni test hodanja na početku ispitivanja

|                             |           | Almitrin |      | Placebo  |      |
|-----------------------------|-----------|----------|------|----------|------|
| VC (lit.)                   | $\bar{x}$ | 2,02     |      | 2,12     |      |
|                             | SD        | (±0,62)  | 41%  | (±0,44)  | 53%  |
| TLC (lit.)                  | $\bar{x}$ | 6,80     |      | 6,08     |      |
|                             | SD        | (±1,09)  | 100% | (±0,66)  | 110% |
| FEV <sub>i</sub> (lit.)     | $\bar{x}$ | 0,89     |      | 1,04     |      |
|                             | SD        | (±0,35)  | 25%  | (±0,31)  | 37%  |
| FEV <sub>i</sub> /VC% (o/o) | $\bar{x}$ | 43,8     |      | 48,3     |      |
|                             | SD        | (±12,29) |      | (±8,83)  |      |
| PaO <sub>2</sub> (kPa)      | $\bar{x}$ | 7,57     |      | 7,80     |      |
|                             | SD        | (±0,81)  |      | (±1,02)  |      |
| PaCO <sub>a</sub> (kPa)     | $\bar{x}$ | 5,99     |      | 5,86     |      |
|                             | SD        | (±0,82)  |      | (±0,58)  |      |
| SaO <sub>2</sub> (o/o)      | $\bar{x}$ | 87,84    |      | 89,3     |      |
|                             | SD        | (±7,55)  |      | (±3,89)  |      |
| Test hodanja 6 min.         | $\bar{x}$ | 225,44   |      | 291,67   |      |
|                             | SD        | (±56,19) |      | (±47,82) |      |

## Rezultati i diskusija

U ispitivanju sprovedenom u Sr. Kamenici je učestvovalo 15 pacijenata oba pola (9 u grupi almitrina, 6 u placebo grupi), hospitalizovanih zbog dispnoičnih tegoba i poremećaja u gasnoj razmeni u periodu od 1985—1986. god. Ispitivanje ni u jednog pacijenta nije prekinuto (tabela 2).

Tabela 2

Sastav ispitanika po polu

|          | Žene | Muškarci |
|----------|------|----------|
| Almitrin | 0    | 9        |
| Placebo  | 2    | 4        |
| Ukupno   | 2    | 13       |

Antropološke karakteristike ispitanika su prikazane na tabeli 3, te se vidi da su na osnovu navedenih parametara obe grupe homogene.

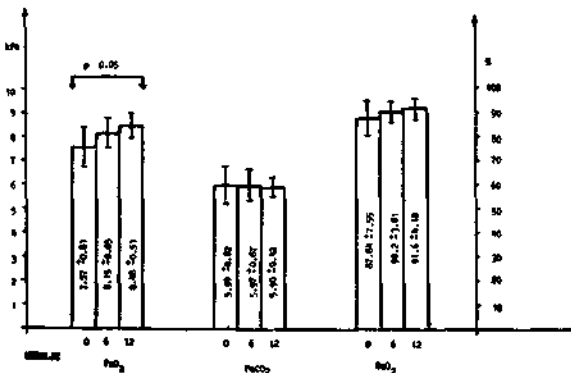
Tabela 3

Antropološke karakteristike ispitanika

|            | Starost | Težina | Visina |
|------------|---------|--------|--------|
| Almitrin   | 60,5    | 78,5   | 174,1  |
| Placebo    | 61,1    | 76,3   | 163,3  |
| Cela grupa | 60,8    | 77,6   | 169,8  |

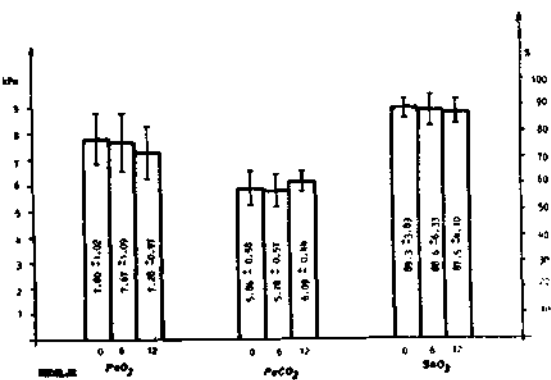
Prosečne vrednosti funkcijskih parametara ventilacije, respiracijskih gasova u arterijskoj krvi i šestominutnog hodanja na dan početka ispitivanja su se uklapale u uslove date protokolom, stepen poremećaja gasne razmene, intenzitet opstruktivnih smetnji i tolerancija fizičkog napora je podjednaka u obe ispitivane grupe (tabela 4).

Na grafikonu 1 su prikazane vrednosti PaOr, PaCOR i SaOa na početku ispitivanja, nakon 6 i 12 nedelja u grupi koja je primila aktivan preparat almitrina (grafikon 1).



Grafikon 1 — Vrednosti respiracijskih gasova pre ispitivanja, nakon 6 i 12 nedelja u pacijenata sa almitrinom

Nakon 12 nedelja terapije almitrinom je došlo do statistički signifikantnog porasta PaO<sub>3</sub> ( $p < 0,05$ ) sa 7,57 ( $\pm 0,81$ ) kPa na 8,48 ( $\pm 0,51$ ) kPa. U skladu sa tim su se popravile i vrednosti SaO<sub>a</sub> sa 87,84% (7,55) na 91,6% ( $\pm 4,18$ ), ali te promene ne pokazuju statističku značajnost. Objasnjenje za to leži delom u malom broju ispitanika, a delom u tome što se navedene vrednosti nalaze u gornjem, horizontalnom delu disocijacione krive oksihemoglobina gde i značajnije promene vrednosti PaO<sub>s</sub> rezultiraju blažim promenama SaO<sub>2</sub>. Slični rezultati su dobijeni u celoj grupi (ukupno 19 pacijenata) samo na višem stepenu značajnosti ( $p < 0,01$ ). Vrednosti PaCO<sub>a</sub> su se tokom ispitivanja diskretno smanjile sa 5,99 ( $\pm 0,82$ ) kPa na 5,90 ( $\pm 0,42$ ) kPa što statistički nije signifikantno. U celoj grupi je ta promena nakon 12 nedelja te-

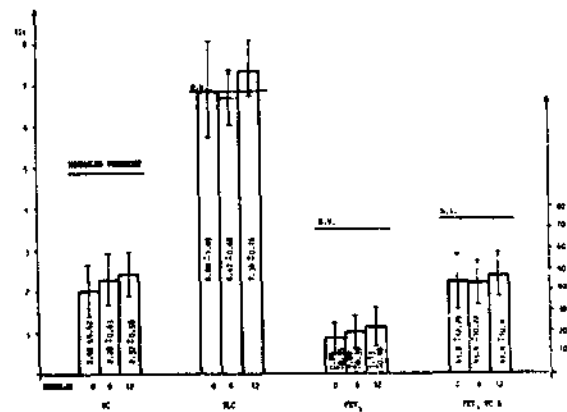


Grafikon 2 — Vrednosti respiracijskih gasova pre ispitivanja, nakon 6 i 12 nedelja u pacijenata sa placebom

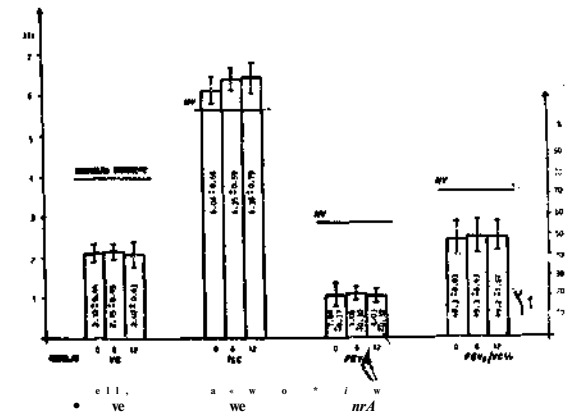
rapije statistički značajna na nivou  $p < 0,01$  (12, 13, 14, 15).

Na grafikonu 2 su prikazane vrednosti PaOr, PaCOa i SaC<sub>te</sub> na početku ispitivanja, nakon 6 i 12 nedelja u grupi koja je primala placebo (grafikon 2).

Vrednosti PaO<sub>3</sub> i SaO<sub>a</sub> pokazuju statistički, doduše, nesignifikantnu, ali jasnu tendenciju pogoršanja, i to: PaO<sub>a</sub> sa 7,80 ( $\pm 1,02$ ) kPa na 7,28 ( $\pm 0,97$ ) kPa a SaO<sub>2</sub> sa 89,3% ( $\pm 3,89$ ) na 87,5% ( $\pm 4,10$ ). Slični rezultati su registrovani i u celoj grupi. Vrednosti PaCOR takođe pokazuju tendenciju pogoršanja sa 5,86 ( $\pm 0,58$ ) kPa na 6,09 ( $\pm 0,44$ ) kPa što statistički nije signifikantno, ali ima klinički značaj posebno ako se posmatra paralelno sa kretanjima istog parametra u grupi sa aktivnim preparatom gde dolazi do diskretnog poboljšanja. Isti parametar posmatran u celoj grupi (svih 15 pacijenata) pokazuje statistički značajno pogoršanje PaCOR nakon 12 nedelja na nivou  $p < 0,01$  (12, 13, 14, 15).



Grafikon 3 — Ventilacijski parametri pre ispitivanja, nakon 6 i 12 nedelja u pacijenata sa almitrinom



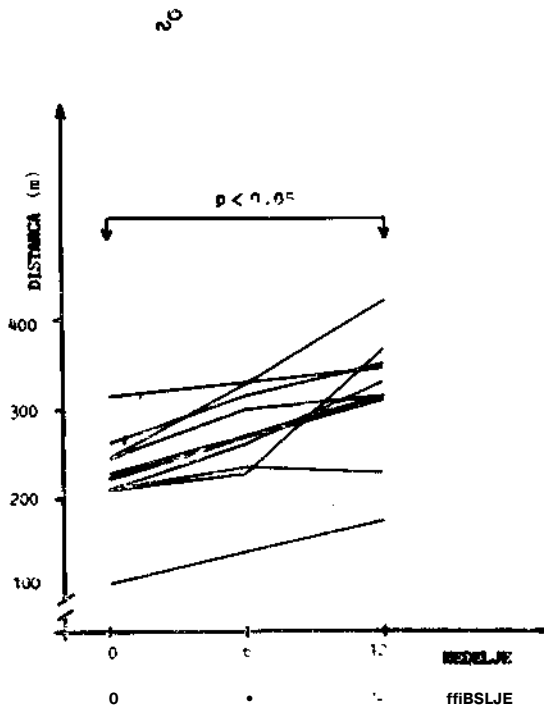
Grafikon 4 — Ventilacijski parametri pre ispitivanja, nakon 6 i 12 nedelja u pacijenata sa placebom

Funkcijski parametri ventilacije ispitanika su prikazani na grafikonima 3 i 4 (grafikon 3 i grafikon 4).

Promene zabeležene tokom ispitivanja u vrednostima vitalnog kapaciteta (VC), totalnog kapaciteta pluća (TLC), forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) i Tiffeneau-ovog indeksa (FEV<sub>1</sub>/VC%) ne pokazuju statističku značajnost ni u jednoj grupi. Slični rezultati su registrovani i u celom ispitivanom uzorku (14).

Na grafikonima 5 i 6 su prikazane vrednosti pređene razdaljine hodanjem u trajanju od 6 minuta za svakog ispitanika posebno, kao i srednja vrednost računata za svaku grupu posebno.

Ispitanici lečeni almitrinom su nakon 12 nedelja bili u stanju da pređu veću razdaljinu za 6 minuta nego pre lečenja. Ta promena sa pređenih 225,4 m ( $\pm 56,19$ ) za 6 minuta na 313,2 m ( $\pm 73,54$ ) statistički je značajna na nivou  $p < 0,05$  (grafikon 5).

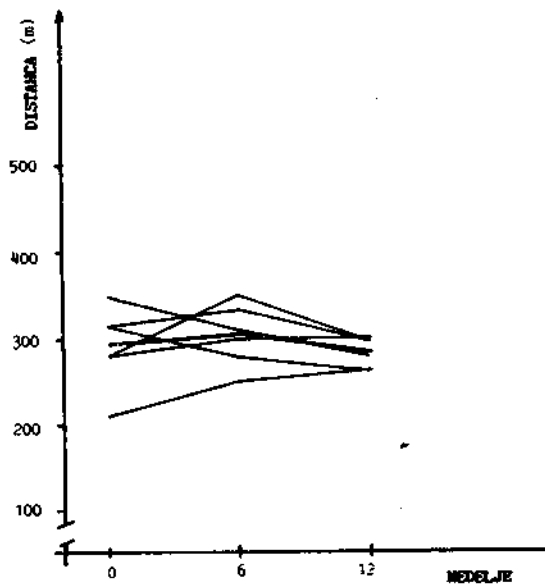


Grafikon 5 — Razdaljina koju pacijent sa almitrinom pređe za 6 minuta hodanja

Slične promene su registrovane i u celoj grupi samo na višem stepenu signifikantnosti ( $p < 0,01$ ).

U grupi ispitanika koji su primali placebo vrednosti pređene razdaljine za 6 minuta su se suprotno grupi sa aktivnim lekom nakon 12 ne-

delja ispitivanja smanjile sa 291,67 m ( $\pm 47,82$ ) na 282,83 m ( $\pm 17,58$ ). Navedena promena je statistički nesignifikantna, ali klinički značajna, posebno ako se ima u vidu da je istovremeno u grupi sa aktivnim preparatom došlo do statistički signifikantnog porasta istog parametra (grafikon 6).



Grafikon 6 — Razdaljina koju pacijent sa placebo pređe za 6 minuta hodanja

Slične promene su registrovane i u celoj grupi.

Neželjenih dejstava i nuspojava nije bilo, svi ispitanici su dobro podneli terapiju.

Delovanje na krvnu sliku i biohemijske parametre nije zapaženo.

#### Zaključak

U zaključku sasvim kratko možemo reći da almitrin u dozi od 100 mg/dan, odnosno 2x50 mg/dan, dovodi do poboljšanja gasne razmene i tolerancije fizičkog napora, te da njegova primena u lečenju HOPB sa reperkusijom na gasnu razmenu ima svoje puno opravdanje.

#### LITERATURA

1. Hervé Ph, Musset D, Simonneau G, Petitpretz P, Breton F, Girard Ph, Duroux P. Almitrine decreases the distensibility of the pulmonary artery in man. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987, 135, (4), A-301.

2. Prefaut C, Bourgouin-Karouni D, Ramonaxo M. A one year double blind follow up of blood gas tensions and haemodynamics in almitrine bismesylate therapy. *Eur. Resp. J.* 188, 1:41—50.
3. Castaing Y, Manier G, Guenard H. Improvement ventilation-perfusion relationships by almitrine in patients with COPD during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 134:910—916.
4. Escourrou P, Simonneau G, Ansquer JC, Duroux P. A single orally administered dose of almitrine improves pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1985, 134/4/Part 1:562—567.
5. Simonneau G, Hervé P, Cerrina J, Petit J, Losav J, Dartevelli P, Duroux P. Pulmonary hypertension induced by almitrine persists in human transplanted lung. *The Europ. Resp. Journ.* vol. 1, Suppl. 2, 1988, Abstract book—7th Congress of the European Society of Pneumology (SEP) 288s.
6. Hervé Ph, Musset D, Simonneau G, Salmeron S, Petitpretz P, Breton F, Duroux P. Almitrine decreases the compliance of the pulmonary arteries in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest*, 1988, 93 (3):1888.
7. Duroux P. Klinische-pharmakologische Untersuchung mit Almitrin bismesylate. In: Mathys H. and Fabel H. (Eds.). *Chronisch respiratorische Insuffizienz*. Medizin Verlag, München, 1985, 156—159.
8. Hervé P, Musset D, Simonneau G, Wagner W, Duroux P. Almitrine decreases the distensibility of the large pulmonary arteries in man. *Chest*, 1989, 96:572—577.
9. Hervé P, Simonneau G, Duroux P. Almitrine decreases compliance of pulmonary arteries in COPD. *Chest*, 1988, 94 (5):1119.
10. Duroux P, Simonneau G, Meignan M, Harf A. Modifications des rapports ventilation-perfusion induites par le bismesilate d'almitrine chez le bronchitique chronique. *Bulletin de l'Union Internationale contre le Tuberculose XXVI World Conference of IUCT*, Singapore (Nov. 4—7, 1986), 1986, 61 (3):150.
11. Duroux P, Simonneau G, Hervé Ph, Rosso J. Physiopathologie de la bronchite chronique. *Sem. Hôp Paris* 1984, 60 (22): 19556—57.
12. Gothe B, Cherniack N, Bachand R, Szalkowski M, Bianco R. Long term effects of almitrine bismesylate on oxygenation during wakefulness and sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Journ. Med.* 1988, Vol. 84.
13. Voisin C, Howard P, Ansquer JC. Arterial international multicentre study group. *Eur. Physiopathol. Resp.* 1987, 23 (Suppl. 11):167—84s.
14. Escourrou P, Simonneau P, Ansquer JC. A single orally administered dose of almitrine improves pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1986, 133:562—7.
15. Bakran I, Vrhovac B, Štangel B, Tabori Đ, Ivčević A. Klinički terapijski pokus almitrina u bolesnika s hroničnom respiracijskom insuficijencijom. *Izveštaj*.

Rad je primljen decembra 1991.



## SAVREMENI PRINCIPI LEČENJA TUBERKULOZE

### CONTEMPORARY PRINCIPLES OF TUBERCULOSIS TREATMENT

Slobodan Pavlović\*

#### Sažetak

Tuberkuloza je i dalje veoma ozbiljan zdravstveni problem u svetu. Najznačajnije mere u suzbijanju ove bolesti su BCG vakoinacija i lečenje obolelih. U terapiji tuberkuloze skraćeni režimi lečenja imaju puno medicinsko i ekonomsko opravdanje i primenjuju se i u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju.

Ključne reči: tuberkuloza, kratki režim hemioterapije.

#### Summary

Tuberculosis is still a very serious health problem in all the world. The most important measures against tuberculosis are BCG vaccination and treatment of patients. Short-course chemo-therapy of tuberculosis has great medical and economical importance and it is applying in developed countries and also in developing countries.

Key words: tuberculosis, short-course chemotherapy.

\* Doc. dl sci med. Slobodan Pavlović, pneumoftizilog, načelnik Zavoda za epidemiologiju Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici

#### Problem tuberkuloze u svetu

Prema podacima WHO (SZO), svake godine se u svetu okrije 8 miliona novih slučajeva tuberkuloze, od kojih 2,9 miliona umiru u starosnoj dobi od 15–59 godina. Zbog toga je tuberkuloza u mnogim zemljama najveći socijalno-medicinski problem (4).

Na osnovu informacija JU AT, u svetu ima više od 20 miliona aktivnih tuberkuloznih bolesnika.

Osnovne strateške mere za suzbijanje bolesti, u zemljama sa visokom prevalencom, jesu:

1. BCG vakcinacija,
2. Skraćeni režimi lečenja tuberkuloze.

Skraćeni režimi lečenja tuberkuloze imaju puno medicinsko i ekonomsko opravdanje. Prema proračunima eksperata Komisije za zdravstvena pitanja Svetske banke, ovakav tretman košta 243 US dolara, što ga svrstava u najefetivnije terapijske procedure u medicinskoj praksi (5).

#### Terapija tuberkuloze

Ciljevi i načela lečenja:

1. Brza eradikacija bakterija (INH, RMP),

2. Sprečavanje recidiva (PZA),
3. Sprečavanje rezistencije (inicijalna kombinacija tri ili četiri leka).
4. Kombinacija sinergističnih, baktericidnih lekova,
5. Trajanje lečenja najčešće 6 meseci, red 9 meseci i vrlo retko 12 meseci,
6. Kada je PZA kontraindikovano, lečenje traje najmanje 9 meseci.

#### Lekovi za hemoterapiju tuberkuloze

Lekovi prvog reda: RMP, INH, PZA, STM i EMB:

- Prva tri su danas standardna kombinacija u početnoj fazi šestomesečnog režima.
- STM ili EMB uključujemo kada je neki od prvih tri leka kontraindikovano.
- Uspeh lečenja u 95% slučajeva.

Lekovi drugog reda:

- Ethionamid, protionamid, paraaminosalicilna kiselina, Cycloserin, Kanamycin, Capreomycin, Amikacin.
  - Manje su efikasni, imaju više toksičnih efekata, ali su, na sreću, retko neophodni.
  - Aplikuju se isključivo u bolnici.
- Lekovi u eksperimentalnoj fazi:

— Rifabutin ili Ansamycin, kinoloni (**Ofl**oxacin, Roxitromycin), Ciprofloxacina, Clofazimina, makrolidi.

— Aplikuju se isključivo u bolnici.

### Osnovni terapijski režimi

1. Standardna šestomesečna terapija.
2. Produžena šestomesečna terapija.
3. Devetomesečna terapija.
4. Terapija »po meri bolesnika«.

### Standardna šestomesečna terapija

— Šestomesečna terapija je danas standardna metoda lečenja novootkrivene tuberkuloze.

— Indikacija za primenu je aktivna, novootkrivena, bakteriološki pozitivna ili negativna plućna ili vanplućna tuberkuloza odraslih i dece.

— Ne može se primeniti kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre ili bubrega i u slučaju rezistencije na lekove iz kombinacije.

— Nakon dva meseca ili nakon BK negativnog direktnog razmaza sputuma, isključuje se PZA, a nastavlja INH+RMP, do kraja **šestog** meseca.

— Stopa recidiva je ispod 3% u prvih 5 godina nakon završenog lečenja.

### Produžena šestomesečna terapija

— Kombinacija lekova kao kod standardne šestomesečne terapije.

— Inicijalna faza lečenja traje 3 meseca (INH, RMP, **PZA**).

— Nastavak lečenja 5 do 6 meseci (INH, RMP).

— Indikacije: kompromitovan imunitet, jako proširen tuberkulozni proces.

### Devetomesečna terapija

— Primenjuje se kada u inicijalnoj kombinaciji nije PZA.

— Početna kombinacija: INH, RMP, EMB dva meseca, nastavak INH, RMP do kraja devetog meseca.

— Kada je kontraindikovano EMB, u početnoj kombinaciji je STM.

### Hemoterapija »po meri bolesnika«

Indikacije:

- imunodeficijentna stanja,
- bolesti jetre i bubrega,
- graviditet, i
- kod starijih od 65 godina.

Ne odstupa bitno od standardnog šestomesečnog režima, ali se prilagodavaju doze lekova i dužina lečenja.

### Hemoterapija dečje tuberkuloze

- Osnovni principi su kao i kod odraslih.
- Kod manje dece se ne primenjuju EMB i STM zbog mogućih poremećaja vida i sluha.
- Adekvatno određivanje doza lekova (**1**).

### Kortikosteroidi u lečenju tuberkuloze

Uloga: smanjivanje eksudativne komponente i sprečavanje prevelike fibroplazije.

Indikacije:

— eksudativna i multikaverozna tuberkuloza,

— tuberkulozni meningitis, pleuritis i perikarditis,

— tuberkuloza bronha, milijarna tbc.

Primenjuje se u inicijalnoj fazi lečenja (uz ATL),

Doza: početna 30 mg/dnevno kod odraslih, a 1–2 mg/kg TT kod dece, uz postepeno smanjivanje.

### Terapija vanplućne tuberkuloze

— Primenjuju se ista načela kao kod plućne tuberkuloze.

— Terapiju sprovodi nadležni specijalista.

— Najčešće se primenjuje šestomesečni režim.

### Terapija tuberkuloze u trudnoći

— Apsolutno kontraindikovano STM u celoj trudnoći.

— Relativno je kontraindikovano PZA.

— INH i RMP se mogu primenjivati i u prvim nedeljama i nadalje.

— STM i EMB samo u vitalnim indikacijama.

— Indikacija za pobačaj je ako je majka primala **STM** (2).

### Kontrolni pregledi za vreme hemoterapije

RMP: hepatogram, KKS, trombociti:

- u početku jednom nedeljno,
- kasnije jednom mesečno,
- kod alkoholičara ili drugih oštećenja jetre, na 14 dana.

INH: hepatogram, KKS (kao kod **RMP**) i neurološki status svaka tri meseca.

PZ A: hepatogram, kreatinin, acidum uricum. U početku jednom nedeljno, zatim jednom mesečno.

EMB: oftalmološki pregled, raspoznavanje boja, vidno polje. Jednom mesečno.

STM: audiogram pre početka terapije, a zatim jednom mesečno.

#### Hemoterapija kod renalne insuficijencije

- RMP kao kod zdravih bubrega.
- INH puna doza sa prekidima od 2 dana u nedelji.

— PZA, EMB i STM, 2–3 puta nedeljno u punoj dozi.

— Bolesnici na dijalizi, ne uzimaju lek 6 sati pre dijalize.

#### Hemoterapija kod poremećaja funkcije jetre

- EMB i STM ne deluju toksično na jetru.
- Kao treći lek uključuje se RMP 450 mg ili INH 5 mg/kg TT dnevno, ali ne oba.
- Doza STM od 0,75 gr. do 1 gr. dnevno, uz punu dozu EMB.
- Lečenje traje 9 do 12 meseci.

Tabela 1

Doziranje hemoterapije

| Lek          | Deca<br>mg/kg | Odrasli<br>mg/kg | Doza u praksi<br>za odrasle     |
|--------------|---------------|------------------|---------------------------------|
| Rifampicin   | 10–20         | 10               | <50 kg 450 mg<br>>50 kg 600 mg  |
| Pirazynamid  | 15–30         | 15–30            | <50 kg 1,5 gr<br>>50 kg 2,0 gr  |
| Isoniazid    | 10–20         | 5                | 400 mg                          |
| Streptomycin | 20–40         | 5                | <50 kg 0,75 gr<br>>50 kg 1,0 gr |
| Ethambutol   | 15–25         | 15–25            | 0,8–2,0 gr                      |
| Protionamid  | 5–15          | 5–15             | 0,5–1,0 gr                      |

Tabela 2

Neželjeni efekti hemoterapije

|     | Često                               | Retko   | Vrlo retko   |
|-----|-------------------------------------|---|--|
| INH | Akne kod mladih                     | Porast transaminaza, hepatitis, periferna neuropatija, alergija | Vrtoglavica, neuritis, psihičke smetnje, artralgijske, agranulocitoza, anemija |
| RMP |                                     | Porast transaminaza, hepatitis, trombocitopenija, alergija      | Akutna bubrežna insuficijencija, hemolitična anemija                           |
| PZA | Hiperurikemija, anoreksija, nauzea  | Porast transaminaza, hepatitis, artralgijske                    | Sideroblastna anemija, fotosenzitivnost  |
| STM | Vrtoglavica, tinitus, alergija kože | Ataksija, gubitak sluha   | Neuropatija, aplastična anemija, agranulocitoza                                |
| EMB |                                     | Retrobulbarni neuritis, artralgijske                            | Alergija kože, porast transaminaza, periferna neuropatija                      |

— Ukoliko se INH i RMP ne mogu primeniti ni kraće vreme, uključuju se antituberkulotici II reda ili lekovi u eksperimentalnoj fazi, ali obavezno u bolničkim uslovima.

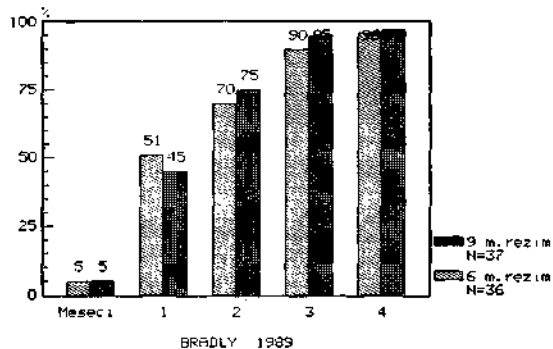
### Hemoterapija kod starijih od 65 godina

— Primenjuju se srednje doze antituberkulotika.

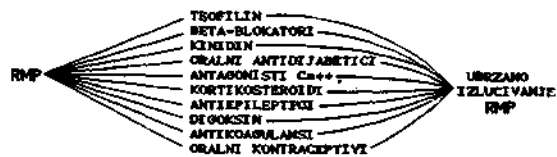
- INH 300 gr dnevno.
- RMP 400 gr dnevno.
- PZA 1,5 gr dnevno.
- STM 0,5–0,75 gr dnevno.

### Indikacije za bolničko lečenje tuberkuloze

- BK pozitivna tuberkuloza.
- Rezistentna tuberkuloza.
- Recidiv tuberkuloze.
- Milijarna tuberkuloza.
- Tuberkuloza kod drugih rizičnih bolesti (dijabetes, AIDS, silikoza, alkoholizam).
- Vanplućna tuberkuloza radi dijagnostike i inicijalne terapije (3).

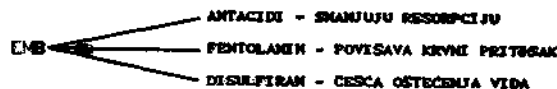


Grafikon 1 — Procenat bolesnika sa negativnom kulturom (5)



U TOH SLUČAJU DOZA RMP SE DELI U DVE. NA 12.

Shema 1 — Interakcija antituberkulotika sa drugim lekovima



Shema 2 — Interakcija antituberkulotika sa drugim lekovima



Shema 3 — Interakcija antituberkulotika sa drugim lekovima

### LITERATURA

1. Horn N. Modern Drug Treatment of Tuberculosis. The Chest, Heart and Stroke Association, Tavistock House North, London, 1990.
2. Fox W. Whither short-course chemotherapy? British Journal of Diseases of the Chest 75, 1982.
3. Styblo K. Epidemiology of Tuberculosis Selected papers, Volume 24, Hague, 1991.
4. Murray C. Tuberculosis control and research strategy for the 1990, Bulletin of the IUAT, October 1990.
5. Jamison DT, Mosley WH. Evolving health priorities in developing countries. In: Washington DC. Population, Health and Nutrition Division, World Bank, 1991.

Rad je primljen decembra 1991. godine.

**HIPERREAKTIBILITET TRAEOBRONHIJALNOG STABLA  
I NESPECIFIČNI BRONHOPROVOKACIONI TESTOVI**

**BRONCHIAL HYPERRESPONSIVNES AND NONSPECIFIC  
BRONCHOPROVOCATIONAL TESTS**

**Žita Major-Zoričić\***

**Sažetak**

Povećana osetljivost, hiperreaktivnost traheobronhijalnog stabla označava sklonost ka bronhokonstrikciji pod uticajem različitih noksi (inhalacija fiziko-hemijskih agensa i alergena, fizički napor, hiperventilacija). Postojanje preosetljivosti bronhokonstriktornih receptora se može ustanoviti farmakodinamskim testovima, u prvom redu bronhokonstriktornim testovima (nespecifični i specifični), ali i bronhodilatacijskim testom koji indirektno ukazuje na to šta leži u osnovi poremećaja. Nalaz hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla, međutim, ne podrazumeva i postavljanje dijagnoze bronhijalne astme, iako nema astme bez povećane osetljivosti disajnih puteva. Ona se u izvesnom procentu nalazi i kod drugih oboljenja respiratornih organa kao što su hronični bronhitis, akutne virusne infekcije gornjih disajnih puteva, alergijski rinitis i kod osoba izloženih visokim koncentracijama respiratornih iritansa.

Ključne reci: bronhalna hiperreaktivnost, bronhoprovokacijski testovi.

**Summary**

Increased sensitivity, i.e. hypersensitivity of the tracheobronchial system marks a tendency to bronchoconstriction under the influence of various noxae (inhalation of physicochemical agents and allergens, physical effort, hyperventilation). Hypersensitivity of bronchoconstrictive receptors can be detected by pharmacodynamic tests, bronchoconstriction tests above all (non-specific and specific), but by a bronchodilatation test as well that indirectly points to the basis of disorder. Hyperreactability of tracheobronchial system does not necessarily mean the diagnosis of asthma, but there is no asthma without increased sensitivity of the airways. It is in certain percentage present in other respiratory diseases as well, such as chronic bronchitis, acute virus infection of upper airways, allergic rhinitis and in persons exposed to high concentrations of respiratory irritants.

Key words: Bronchial hyperreactivity, bronchoprovocational test.

\* Mr. sci. med. dr Žita Major-Zoričić, lekar specijalista pneumoftizilog, Zavoda za kliničku fiziologiju disuija. Instituta za plućne bolesti i tbc, Sremskn Kamenica

Povećana osetljivost, hiperreaktivnost disajnih puteva podrazumeva njihovu veću sklonost ka suženju (bronhokonstrikciji) pod uticajem inhaliranih fiziko-hemijskih agensa, alergena, fizičkog napora i Mperventilacije.

Nalaz hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla ne podrazumeva i postavljanje dija-

gnoze bronhijalne astme, bez obzira na činjenicu da nema astme bez povećane osetljivosti disajnih puteva (1). Ona se nalazi u srazmerno visokom procentu i kod drugih oboljenja respiratornih organa. Tako je poznato da se može verifikovati u oko 50% bolesnika sa hroničnim bronhitisom. Isto tako se nalazi i u nekih inače

zdravih osoba sa akutnim virusnim infekcijama gornjih respiratornih puteva, kao i kod osoba koje su izložene visokim koncentracijama respiratornih iritansa. Kod oko polovine bolesnika sa alergijskim rinitisom takođe nalazimo hiperreaktibilitet traheobronhijalnog stabla. Iz istih razloga mehanizmi nastanka preosetljivosti disajnih puteva, kao i tačna evaluacija dobijenih rezultata znatno privlači funkcionog dijagnostičara kao i lekara praktičara.

Određivanje funkcijskih parametara ventilacije pre i posle udisanja izvesnih supstanci koje dovode do promene dinamskih odnosa u disajnim putevima nazivamo farmakodinamskim testovima. U zavisnosti od vrste udahnute materije razlikujemo bronhodilatacijske i bronhokonstriktorne testove.

Iako je metodologija bronhodilatacijskog testa srazmerno jednostavna, tumačenje nalaza je mnogo složeniji problem, posebno ako je reč o kliničkom značaju akutnog učinka bronhospazmolitika i promena do kojih oni dovode. Iz tih razloga zaslužuju posebno razmatranje. Na ovom mestu se bronhodilatacijski test spominje zbog toga što može da posluži za dokazivanje postojanja hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla. Naime, bronhodilatacijski test koji dovodi do promptne i izdašne dezobstrukcije ukazuje na činjenicu da u mehanizmu nastanka opstrukcije dominira bronhospazam, (a ne hiper- i diskripija, ni kolapsibilnost disajnih puteva) koji je prethodno nastao upravo pod uticajem nekih od već pomenutih faktora, odnosno na bazi hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla.

Bronhokonstriktorni test podrazumeva inhaliranje supstanci koje dovode do suženja disajnih puteva i povećanja disajnog rada. Razlikujemo dva tipa bronhoprovokacionih testova: nespecifični i specifični.

U ovom radu ćemo detaljnije govoriti o nespecifičnom bronhoprovokacionom testu, koji je naziv dobio na osnovu vrste udahnute materije i razlika u bronhijalnom odgovoru na njih u zdravih i reaktora. Naime, i kod jednih i kod drugih dovode do bronhokonstrikcije, ali su primenjene doze za postizanje istog intenziteta odgovora veoma različite. Na tai način je moguće pomoću ovih testova utvrditi individualne razlike i izdvojiti tzv. »hiperreaktivne« osobe, koje reaguju bronhokonstrikcijom na onu količinu preparata na koju zdrave osobe ne reaguju. Znači, u slučaju nespecifičnog bronhokonstriktornog testa su razlike u bronhijalnom odgovoru zdravih i bolesnika **kvantitativne**.

Drugi tip, specifični bronhoprovokacioni test podrazumeva primenu takvih materija

(npr. alergena) koji dovode do bronhospazma samo u određenih, već senzibilisanih osoba. Inhalacija iste materije u zdravih osoba ili u osoba koje su na neke druge materije senzibilisane ne dovodi do promena. U ovom slučaju razlike u bronhijalnom odgovoru zdravih i bolesnika nisu kvantitativne nego **kvalitativne**.

#### **Mehanizam nastanka hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla**

Pitanje šta zapravo leži u osnovi poremećaja reaktivnosti disajnih puteva je aktuelno još od doba Tiffeneau-a. Po njemu, bronhomotorna ekscitabilnost može da ima sledeće razloge:

1. smanjenje aktivnosti histaminaze,
2. smanjenje efekta adrenergičnog sistema, i
3. povećanje osetljivosti motornih ili holi-nergičnih nerava.

Iako na postavljena pitanja nije uspeo dati odgovor, ostavio je za sobom mnoštvo značajnih saznanja do kojih je došao tokom provokacije histaminom i acetilholinom i uvođenjem u dijagnostiku vrednosti FEV<sub>i</sub> i FEV<sub>i</sub>%.

Danas posle toliko godina još uvek nemamo rešenje, a zadržalo se nekoliko hipoteza o nastanku hiperreaktibiliteta, što potvrđuje kompleksnost ovog problema.

Smatra se da su osnovni patofiziološki poremećaji na specifične i nespecifične inhalacione materije sledeći (2):

1. povećan permeabilitet bronhijalnog epitela;
2. povećana osetljivost senzibilnih receptora, odnosno »iritant receptora«;
3. neutralni disbalans parasimpatičkog i simpatičkog sistema;
4. biohemijski disbalans na nivou receptora (beta receptorna teorija); i
5. povećana kontraktibilnost glatke muskulature bronha.

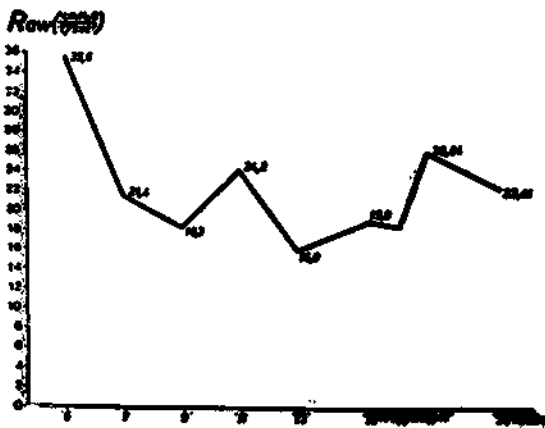
Ako pojačan bronhijalni odgovor ograničimo samo na bronhokonstrikciju, prema Holzmanna-u (1982) za njegov nastanak postoje dva glavna razloga (3):

1. promene glatkih mišićnih disajnih puteva:
  - a) uvećanje njihove mase,
  - b) uvećanje kontraktibilnosti;
2. promene autonomne regulacije:
  - a) uvećana parasimpatička aktivnost,
  - b) uvećana alfa i smanjena beta adrenergična aktivnost,
  - c) odsutnost ili smanjena aktivnost nadrenergičnog inhibitornog sistema.

Poznato je da u slučaju dugogodišnjih opstruktivnih smetnji vremenom se javlja hiper-

trofija i hiperplazija bronhijalnih mišića. Pola zeći od toga, nameće se pretpostavka da bi mišićna masa mogla uticati na intenzitet kontrakcije, te da u tome leži osnov hiperreaktibiliteta. Neki smatraju da se pri tome radi o poremećaju metabolizma kalcijuma (Ca).

Glatka muskulatura traheobronhijalnog stabla stoji pod kontrolom holinergičnog i adrenergičnog vegetativnog sistema. Tonus, jačina kontrakcije i relaksacije mišićnog tkiva je rezultat ravnoteže ta dva sistema. Dokaz za to je cirkadijani ritam kretanja otpora u disajnim putevima i u zdravih osoba sa jednim vrhom u ranopodnevnom (14h) satima, sa daljim porastom u kasnijim časovima i noću, sa najvišim vrednostima u ranojutarnjim časovima (zoru) kada je produkcija adrenalina najniža (grafikon 1).

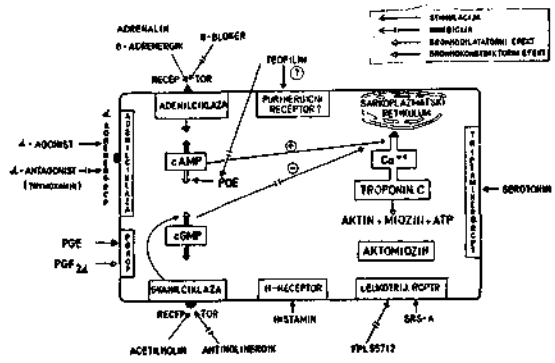


Grafikon 1 — Spontano dnevno kretanje rezistencije nelečenog astmatičnog bolesnika

Do relaksacije dolazi kada se ioni Ca prebace iz miofibrila u sarkoplazmatski retikulum (slika 1). Rad »Ca-pumpe« koji transportuje ione Ca stoji pod kontrolom dva ciklična nukleotida (2, 4, 5, 6, 7, 8) cAMP i cGMP. Prvi utiče na rad Ca-pumpe u pravcu stimulacije transporta Ca iz miofibrila u sarkoplazmatski retikulum, a drugi inhibira ovaj proces. Odnos ta dva nukleotida reguliše tonus glatke muskulature: povećanje nivoa cAMP dovodi do relaksacije, dok pad vrednosti cAMP i porast vrednosti cGMP dovodi do kontrakcije. Ta dva nukleotida se nazivaju drugim glasnikom (»second messenger«) jer prenose informacije od prvog glasnika, a to je vegetativni nervni sistem (9).

CAMP = ciklični adenozin monofosfat  
CGMP = ciklični granozni monofosfat

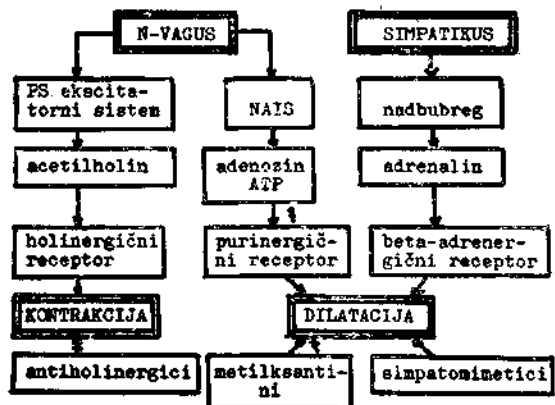
Između ta dva glasnika vezu ostvaruju neurotransmiteri, a to su adrenalin za beta adrenergični receptor uz enzim adenilciklazu Hi acetilholin za holinergični receptor uz enzim gvaniJ-ciklazu.



Slika 1

Prema novijim shvatanjima, postoji i direktan neuralni antagonist parasimpatikusa, a to je »neadrenergijski inhibitorni sistem« (NAIS) (10, 11), ili neadrenergijski-neholinergijski inhibitorni sistem (NANS), (tabela 1). Naime, izvesni naučnici su primetili da ako se farmakološki blokira holinergični i adrenergični receptor, a nakon toga stimuliše n. Vagus, nastaje na prvi pogled paradoksalna bronhodilatacija. Ta pojava se može pripisati samo postojanju jednog inhibitornog sistema koji je sastavni deo n. Vagus-a, odnosno NAIS čiji receptor je verovatno purinergijski receptor.

Tabela 1

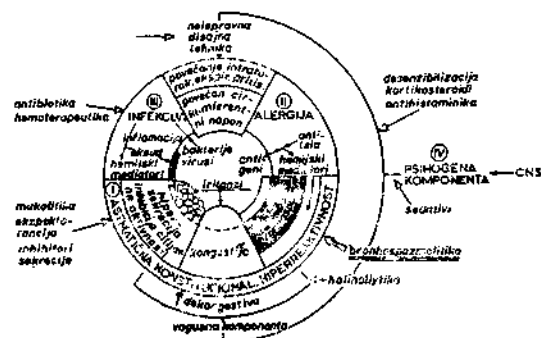


Ime »neadrenergijski inhibitorni sistem« potiče od Burnstock-a (1972), koji je pretpostavio da pored cirkulišućeg adenozina postoji i direktni neuralni antagonist parasimpatikusa. Da ovaj sistem postoji i ima značajnu ulogu u regulaciji gastrointestinalnog trakta, opšte je poznato preko poremećaja koji se javljaju kod Hiršprungove bolesti i ahalazije u smislu grčenja glatke muskulature. Ako se uz to zna za zajedničku embriogenezu creva i bronha, logično je pretpostaviti da i u traheobronhijalnom stablu postoji isti NAIS. Dosadašnja ispitivanja su pokazala (12) da se stimulacijom NANS javlja dugotrajna bronhodilatacija, kao i to da se ona može inhibirati ganglijskom blokadom. Nije sa sigurnošću utvrđeno, ali se pretpostavlja da ulogu neurotransmitera vrše neuropeptidi, verovatno tzv. vazoaaktivni polipeptidi (VIP). Pretpostavlja se da je on zaslužan za dugotrajnu bronhodilataciju, tvrdi se čak da je njegov relaksirajući efekat deset puta jači od onog što ostvaruje izoproterenol. Ima znatan učinak na mukocilijarni klirens putem regulacije sekrecije mukusa i vode. Ima dilatatorni uticaj i na plućnu cirkulaciju, zatim inhibira oslobađanje medijatora iz senzibilisane mast-ćelije. Smatra se da je fiziološki efekat VIP veoma sličan efektu simpatomimetika; naime, VIP aktivira adenil-ciklazu i dovodi do povećanja nivoa cAMP. Bez obzira na sve navedeno, smatra se da je uloga NANS u nastanku hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla ipak samo sekundarna, i to kao rezultat nekih inflamatornih procesa na sluzokoži i oslobađanja nekih medijatora.

Kliničko iskustvo povoljnog učinka atropina, antagonista muskarinskih receptora na opstrukciju disajnih puteva već ukazuje na posebnu ulogu holinergičnog sistema. Ta činjenica je podstakla naučnike da izvedu jedan eksperiment, u kome su eksperimentalnim životinjama ozonom izazvali bronhijalnu hiperreaktivnost, na koju je naknadna vagotomija imala pozitivan učinak, za razliku od adrenergičnog agoniste koji nije pokazao nikakav efekat. Na osnovu toga je postavljena hipoteza o povećanoj aktivnosti parasimpatičkog refleksnog luka kao uzroka hiperreaktibiliteta. Međutim, i dalje ostaje otvoreno pitanje zbog čega je baš aktivnost vagusnog refleksnog luka povećana kod opstrukcije disajnih puteva (1).

Odgovor na ovo pitanje je pokušala da da nova hipoteza koja inflamaciju smatra osnovnim uzrokom nastanka hiperreaktibiliteta. Polazna tačka za postavljanje ove hipoteze bila je da svi uzročnici koji dovode do razvoja hiperreaktibiliteta traheobronhi jalnog stabla, bez

obzira na razlike u mehanizmu dejstva etioloških faktora, ostavljaju za sobom zapaljenjske reakcije po nekoliko nedelja. Tako oštećena, delom deskvamirana sluznica, koja inače služi kao zaštitna barijera, postaje propustljiva za razne specifične i nespecifične agense. Pri tom na sluzokoži nastaju (2) otvori veći nego normalno, tzv. »leaky junctions« u epitelu umesto »tight junctions«. Na taj način senzibilni završeci n. Vagus-a tzv. »irritant receptors« postaju ogoljeni i pristupačni raznim fiziko-hemijskim stimulansima. To, naravno, povlači sa sobom povećanje aktivnosti vagusnog refleksnog luka na čijim motornim završecima se oslobađaju velike količine acetilholina. Ove promene rezultiraju spazmom glatkomišićne ćelije i sledstvene promene na krvnim sudovima i sluznim ćelijama. U ovom procesu veoma važnu ulogu igraju medijatori koji se oslobađaju iz mastocita (histamin, leukotrijeni, prostaglandini i lizozomalni enzimi) što sa svoje strane još više pojačava bronhospazam. Pored toga, dolazi i do masovnog okupljanja eozinofila i drugih ćelijskih elemenata (neutrofila, monocita) koji tu dospevaju pod uticajem oslobođenih hemotaktičnih faktora i na taj način se još više razvija inflamatorna reakcija i hiperreaktivnost (slika 2).



Slika 2 — Šema patogeneze i terapije bronhopatija po Ariensu (1964.)

Na taj način se kod osoba sa hipereaktivitetom traheobronhijalnog stabla vremenom izgrađuju neki novi, međusobno izukršteni etiopatogenetski odnosi, te na taj način čvrsto povezuju različite uzročne mehanizme sa sledstvenim promenama na traheobronhijalnom stablu.

#### Metodologija izvođenja nespecifičnih bronhoproprovokacionih testova

Za ocenu bronhijalnog odgovora, ili hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla je naj-



važniji podatak količina deponovanog bronhokonstriktornog agensa u bronhijalno stablo.

Ta količina zavisi od (14):

1. fizičkih osobina aerosola (u prvom redu od veličine i broja čestica u jedinici zapremine),

2. načina udisanja (veličina disajnog volumena brzine vazdušne struje), i

3. geometrijskih osobina disajnih puteva.

Na osnovu svega navedenog možemo zaključiti da je veoma teško kontrolisati nabrojane činioce za vreme inhalacije. Zbog toga je određivanje tačne količine provokativnog agensa koji je deponovan u disajnim putevima veoma teško, te je pretežno aproksimativno.

Većina današnjih aerosol aparata proizvodi polidisperzne aerosole, sa česticama dijametara od 1,5–15 mikrona. Za kvalitativnu i kvantitativnu ocenu aparata se danas koriste 2 pokazatelja:

1. dijametar medijalne mase, i

2. aerodinamični dijametar (veličina i gustina).

Optimalna veličina za odlaganje u traheobronhijalno stablo je od 3–7 mikrona. Veće čestice se odlažu u gornjim disajnim putevima, samo manje dopiru u niže partije. Veliki delići (preko 10 mikrona) vrlo brzo udare u zidove disajnih puteva zahvaljujući svojoj težini, inerciji i turbulentnom načinu kretanja vazduha, te se zbog toga zadržavaju u gornjim disajnim putevima. Nešto manji delići (između 10 i 5 mikrona) već uspevaju da prodru dublje na periferiju i tamo se odlažu usled gravitacijske sedimentacije. Samo oni najmanji delići (manji od 0,5 mikrona) prodiru u alveole i odlažu se na alveolarnu membranu usled difuzije. Na dubinu prodiranja čestice, pored njihove veličine, utiče i brzina strujanja vazduha, jer sa povećanjem brzine kretanja vazduha laminarno kretanje prelazi u turbulentno, te je prodiranje delića ka periferiji manje.

Način disanja za vreme izvođenja bronhokonstriktornog testa takođe utiče na količinu provokativne supstance koja se odlaže u disajnim putevima. Aplikacija provokativne supstance tokom provokacije može da bude kontinuirano i diskontinuirano. Kontinuirano je najneadekvatnije, jer aerosol izlazi iz aparata i za vreme ekspirijuma i odlazi u sobni vazduh. Prilikom diskontinuiranog davanja provokativne supstance se količina inhalirane aktivne materije može odrediti na dva načina:

1. merenjem inspirijumskog vremena, i

2. merenjem inspirijumskog volumena.

Mного se češće koristi prva metoda, mada su tako dobijeni rezultati netačniji. Drugi me-

tod se iz tehničkih razloga redje koristi, jer je za to potrebna dvosmerna valvula i pneumotahograf. Za obe metode, naravno, moramo poznavati količinu emitiranog medikamenta u jedinici vremena.

Za raspodelu inhaliranih čestica unutar bronhopulmonalnog sistema je veoma značajno da li ispitanik diše normalnim ili povećanim disajnim volumenom. Najveću depoziciju aerosola u perifernim, malim, disajnim putevima postizemo pri laganom, dubokom disanju. Dodatno ga možemo povećati ako ispitanik pri kraju inspirijuma zadrži dah nakratko, jer se na taj način produžava vreme za sedimentaciju i difuziju delića. Prema tome, približno je moguće oceniti samo količinu provokativne supstance koja je prešla preko usnika aparata, ali koliko je od toga ušlo u traheobronhijalni sistem, koliko se istaložilo u usnoj duplji i kako se preostali deo raspodelio u plućima, praktično je nemoguće odrediti. Količina inhalirane materije koja dovodi do bronhospazma se može iskazati prema Štanglu i saradnicima kao (3):

1. apsolutni broj — količina u mg,

2. određivanjem koncentracije provokativne materije u upotrebljenom rastvoru, ali se tada mora odrediti i način i broj udaha ili vreme trajanja inhalacije, i

3. u tzv. »inhalacionim jedinicama« pri čemu jedna inhalaciona jedinica iznosi količinu jednog udaha aerosola od 0,1% rastvora metaholina.

Bez obzira na sve navedeno, kao što to i Štangl naglašava, treba poći od sledećih činjenica: doze koje dovode do određenog odgovora bronhijalnog stabla bilo u zdravih ili bolesnih, mogu da budu i »pogrešne« u apsolutnim brojevima, ali su one u istom odnosu »pogrešne« za sve ispitanike pod uslovom da se tehnika pregleda ne menja. Zbog toga je važno standardizovati upravo te promenljive vrednosti (veličina i broj čestica, kao i način disanja), i to u svakoj laboratoriji posebno; tada možemo dobiti rezultate smatrati komparabilnim, jer ne zavise od upotrebljene tehnike. Najčešće upotrebljavani provokacioni testovi su metaholinski, acetilholinski, karbaminski, nešto redje histaminski, test opterećenja, a u novije vreme i test hladnim vazduhom.

U slučaju upotrebe acetilholina ili njemu sličnih supstanci kao provokativne materije treba obratiti pažnju na njegova dva osnovna dejstva:

1. bronhokonstrikcija sa intermitentnom hipersekrecijom žlezda bronhijalne sluznice, i

2. iritativni efekat na senzitivna vlakna tuzigenih zona traheobronhijalnog stabla.

Ovaj drugi se ispoljava pojavom spazmodičnog kašlja različitog intenziteta, a može se javiti čak i u vidu pravih napada kada je onemogućeno dalje ispitivanje. Upravo zbog toga je Tiffeneau predlagao detaljan opis karaktera kašlja tokom ispitivanja, jer i on sa svoje strane ukazuje na izvesnu iritabilnost bronhijalnog stabla, čak iako je sam test negativan.

Konstrukcijom novih aparata danas nam je omogućeno da se kretanje otpora u vazдушnim putevima kontinuirano registruje sve vreme provokiranja, i to oscilatornom metodom ili interrupcionim metodom (zaštićena imena aparata: Astograf, Bronchoscreen). Oba aparata su konstruisana na sistemu bočica, tako da se provokacija može vršiti i sa 10 različitih koncentracija provocirajuće supstance, a postoji mogućnost promptnog davanja bronhodilatatora ako se javi bronhospazam.

Test opterećenja se izvodi na bicikl-ergometru ili na »tread-mill« traci uz prethodnu registraciju EKG-a, pulsa i vrednosti Raw, SRaw i FEVi. Nakon adekvatnog opterećenja se merenja ponavljaju.

Rezultati testiranja hladnim vazduhom se izvode za to specijalnim aparatima, gde se komprimovanim CO<sub>2</sub> hladi vazduh na -15 stepeni C. Rezultati ovakvog testiranja su još malobrojni, ali ukazuju na pouzdanost, dobru reproducibilnost, kao i saglasnost sa metaholinским i histaminskim testom.

U rutinskom radu se nespecifična reaktivnost može odrediti merenjem bronhijalnog odgovora na jednu dozu provokativne supstance. Ocena je, naravno, mnogo preciznija i potpunija u slučaju ponavljanoг merenja odgovora na postepeno rastuće koncentracije ili doze iste supstance. Analizom dobijenih rezultata je moguće odrediti ne samo graničnu koncentraciju, dozu koja izaziva signifikantnu reakciju — odnosno senzitivnost, nego i stepen reakcije na primenjenu koncentraciju — odnosno reaktivnost.

Merenje metodom doza-odgovor je moguće izvesti kumulativno i nekumulativno.

Kod nekumulativnog načina testiranja se mora sačekati da se otpor disajnih puteva potpuno normalizuje pre davanja sledeće doze holinergičnog agonista.

Kod kumulativnog načina testiranja se efekti svake sledeće doze sumiraju sa prethodnim, čije delovanje još traje. Za ovu vrstu testiranja je najpogodniji karbapol, koji se jako sporo metabolise pa duže i deluje.

#### Tumačenje nalaza

Za procenu bronhijalnog odgovora na bronhokonstriktorni agens se koriste testovi koji

su jednostavni za izvođenje kako za ispitanika tako i za ispitivača, i ne iziskuju skupu aparaturu. Zbog toga u prvom redu tu spadaju testovi na osnovu maksimalnog forsiranog ekspirijuma (sa parametrima: forsiran ekspirijumski volumen u prvoj sekundi — FEVi, najveći ekspirijumski protok — PEF, srednje vreme protoka — FMFt, forsiran ekspirijumski protok između 25 i 75% vitalnog kapaciteta — FEF25-75).

U većim centrima koji raspolažu odgovarajućom aparaturom tu spadaju i testovi za merenje otpora u disajnim putevima (metodom pletizmografije celog tela najčešće, a rede oscilatornim ili interrupcionim metodom), pri tom prateći parametre totalnog otpora disajnih puteva (Raw) i specifičnog otpora disajnih puteva (SRaw) ili konduktanse (Gaw) i specifične konduktanse (SGaw), impendanse (Rz), otpora respiratornog sistema (Rrs).

Pri tom treba reći da u zdravih osoba dubok inspirijum dovodi do smanjenja otpora u disajnim putevima posle provokacije. Za razliku od njih, kod hiperreaktivnih osoba već sām dubok udah i forsiran ekspirijum može dovesti do bronhospazma i time povećati bronhokonstriktorni učinak farmakodinamskog testa.

Merenje otpora disajnih puteva tokom mirnog disanja pletizmografskim metodom je neposrednije povezano sa prečnikom disajnih puteva nego parametri dobijeni pri forsiranom ekspirijumu, ali se ograničavaju pretežno na velike disajne puteve. Pošto su širina disajnih puteva i otpor u njima u direktnoj zavisnosti od plućnog volumena, mnogo je pravilnije za procenu bronhokonstriktornog efekta koristiti SRaw ili SGaw, koji sadrže i jednu i drugu komponentu.

U našem Institutu se reakcija smatra pozitivnom ako se vrednosti FEVi smanje za 20 i više procenata, FEF25-75 za oko 50%. Raw povećava preko 0,6 kPa/1/sec<sup>-1</sup> ili SRaw povećava preko 2,0 kPa/1/sec<sup>-1</sup> i/ili na dva puta veću od referentne vrednosti nakon inhalacije. Ovi stavovi su u skladu sa stavovima Austrijskog udruženja pulmologa, kao i sa studijama Dautreband-a, Ulmer-a, Gonsior-a, Meier-Sydow-a i Koniecka.

Određivanjem krivulje doza-odgovor se dobijaju podaci o reaktivnosti i senzitivnosti neke osobe, i to na sledeći način. Za konstrukciju krivulje je potrebno minimum 3 različite koncentracije provocirajuće supstance. Određivanjem granične doze bronhokonstriktornog agensa za izazivanje signifikantne reakcije se određuje prag razdražljivosti, odnosno **senzitivnost ili osetljivost**. No bolesnici sa istom senzitivnošću mogu imati veoma različit odgovor

na inhalaciju veće doze materije, a to je **reaktivnost**. Tako odvojeno određivanje senzitivnosti i reaktivnosti još nije prihvaćena za rutinski rad, jer oduzima mnogo vremena. Iz istih razloga bi bilo mnogo tačnije kada bi se u rutinskim ekspertizama, gde se radi bronhoprovokacioni test sa jednom koncentracijom, umesto hiperreaktivnosti ili hipersenzitivnosti koristio izraz razdražljivost, osetljivost, **pojačani odgovor bronha**.

Indikacije za izvođenje bronhoprovokacionih testova (nespecifičnih) su dijagnostičke, epidemiološke i kliničke.

1. Dijagnostičke — u slučaju da anamnestički, fizikalni i drugi klinički znaci ukazuju na eventualnu prisutnost hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla postoji indikacija za izvođenje provokacionog testa. Ovo je od posebnog značaja za prepoznavanje subkliničkih formi astme. Istovremeno se ne sme zaboraviti ni postojanje prolaznog hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla, kao što se vidi, recimo, nakon akutne virusne infekcije. Prema tome, rezultate bronhoprovokacionog testa ne treba uzeti konačnim, jer nalaz ne znači da je poremećaj konačan.

Dalja analiza intenziteta bronhijalnog odgovora nam može pomoći u razlikovanju astme od drugih opstruktivnih bolesti pluća.

Analizom bronhijalnog odgovora istog ispitanika na različite inhalacione materije kao što su metaholin, histamin, prostaglandini može se steći uvid i u mehanizam nastanka hiperreaktibiliteta.

2. Epidemiološke — prilikom istraživanja uticaja životne i radne sredine na čovekovo zdravlje nespecifični bronhokonstriktorni test može da posluži za epidemiološka istraživanja.

3. Kliničke — ranije shvatanje da jednom ustanovljenu bronhijalnu hiperreaktivnost više ne treba proveravati ponovljenim bronhoprovokacionim testovima, obara se i činjenicom da je i te kako korisno objektivno kontrolisati efikasnost preduzete terapije kod prethodno ustanovljenog hiperreaktibiliteta (uz veliki oprez).

### **Mere opreza, komplikacije i kontraindikacije**

Pre početka testiranja ispitanika treba upoznati sa tehnikom izvođenja pregleda kao i sa mogućim posledicama. Iako su teže komplikacije od strane respiratornog i kardiovaskularnog trakta retke, izvesna opreznost je neophodna. Testiranje prvo treba vršiti rastvaračem, pa ako je reakcija pozitivna, dalje ispitivanje se ne može sprovesti, jer se rezultati ne

moгу sa sigurnošću pouzdano tumačiti. Za dalje testiranje u slučaju negativne reakcije početna koncentracija se određuje u zavisnosti od anamnestičkih podataka sa postepenim daljim porastom koncentracije i višekratnom proverom plućne funkcije. Testiranje se može obaviti samo ako je u blizini lekar, oprema za kompletnu kardiopulmonalnu reanimaciju, a od medikamenata: simpatomimetici za aerosolnu i parenteralnu primenu, metilksantini, kortikosteroidi, atropin itd. da bi se mogli i teži napadi kupirati.

Kontraindikacije za izvođenje bronhoprovokacionog testa su manifestna opstrukcija disajnih puteva, kao i teži restriktivni poremećaj ventilacije, prisustvo akutnih plućnih oboljenja ili neke uznapredovale plućne bolesti, zatim akutne alergijske promene po koži, teža koronarna bolest, kao i teža opšta oboljenja.

### LITERATURA

1. Tanurdžić SR, Đukanović J, Kunosić I, Vulević I. Hiperreaktivnost disajnih puteva u bronhijalnoj astmi. Krka u medicini i farmaciji — suppl. 1986.
2. Tabori Đ. Regulacija tonusa bronhijalne muskulature. Bronhodilatatori, Zbornik radova IX »Medicinskih dana«, Sombor, 1984.
3. Štangel B. Farmakodinamsko testiranje senzibiliteta i reaktivnosti bronhijalnog stabla. Bronhopneumonopneumonija i njeno lečenje, Beograd, nov. 1987.
4. Goldberg MD, Haddox NK, Nicol SE, Sanfold CH, Glass DB. Cyclic GMP and Cyclic AMP in Biological Regulation: The Ying-Yang Hypothesis. In: Stein M. (ed.): New Direction in Asthma Amer. Coll. Chest Phys. Parkridge/III, 1975.
5. Butcher RW, Sutherland EW. Adenosin-3',5'-bisphosphate in Biologic Material. J. Biol. Chem. 1966 273:1244.
6. Haxhiu MA. Mehanizmi regulacije reaktivnosti disajnih puteva. U: Haxhiu MA. (Ed.): Bronhijalni reaktivitet, KANU, Priština, 1979, 51—63.
7. Tabori Đ, Čonkić B, Todić V, Mijatović M, Mirković M, Zečević D, Čamprag Đ. Die bronchodilatatorische Wirkung von Reproterol bei Patienten mit Asthma Bronchiale und Chronisch Obstruktivfr Bronchitis. Drag.-Res. Arzneim. Forsch. 1977. 27:55.
8. Tabori Đ. Primena adrenergičnih beta-stimulatora kod promeniastne bronhijalne reaktivnosti. U: Haxhiu MA. (Ed.): Bronhijalni reaktivitet, KANTL, Priština, 1979.
9. Morlev T. Beta adrenergični receptori in Lung Tissue. In: Morlev T. (Ed.): Beta adrenergični receptori in asthma. Academic press. 1984. 67—91.
10. Rumshtnck G. Purinergic nerves. Pharm. Rev. 1987. 24:509.
11. Richardson TB. Non-adrenergic innervation of the lung. Lung, 1981. 159: 315.

12. Stevanović M. Neurogeni mehanizmi u regulaciji funkcije disajnih organa i nastajanju bronhijalne hiperreaktivnosti. Bronhopneumonologija i njeno lečenje. Beograd, nov. 1987, 11—15.

13. Ljaljević M, Tanurdžić S, Vuletić I, Kunosić J, Đukanović R, Zamurović V. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza bronhijalne astme. Krka u medicini i farmaciji. Suppl. 1986.

14. Štangel B. Nespecifični i specifični bronhoprovokacioni testovi. Plućne bolesti. 1984, 36: 1—2, 7—17.

15. Štangel B, Bizjak M, Fortič M. Farmakodinamsko testiranje bronhijalnog sistema. ПИ-НТ III «Г bronhijalnog sistema». U. Haxhiu MA. (Ed.): Bronhijalni reaktivitet. KANU, Priština, 117—120.

ZAKASNELI (?) PLEDOAJE ZA RUTINSKU PRIMENU  
FIBERBRONHOSKOPIJE I POTISKIVANJE RIGIDNOG  
BRONHOSKOPA IZ SVAKODNEVNE UPOTREBE U BRONHOLOGIJI

A LATE (?) PLEADING FOR THE USE OF FIBERBRONCHOSCOPY  
INSTEAD OF RIGID BRONCHOSCOPE IN THE ROUTINE  
BRONCHOLOGY

Karolj Horvat-Militići\*

Sažetak

Fiberbronhoskopiju bolesnici lakše podnose, manje je riskantna, u praksi gotovo nema kontraindikacija, zahteva manje pomoćnog osoblja, i može se raditi i ambulantno (dovoljno je da bolesnik, prethodno, 4 sata gladije). Fiberbronhoskopijom postignuti rezultati ni u čemu ne zaostaju za rigidnom bronhoskopijom u navedenim grupama bolesnika. Rezultati bronhobiopsije urađene fiberbronhoskopom prevazilaze rezultate dobijene velikim forcepsom iz garniture rigidnog bronhoskopa. Četka fiberbronhoskopa se pokazala najmanje toliko efikasna kao kateterbiopsija u ispitivanoj grupi bolesnika. Vreme je da primena fiberbronhoskopije profesora Ikeda u bronhološkoj praksi postane pravilo (gde to još nije), a primena rigidnog bronhoskopa redak izuzetak.

Ključne reci: fiberbronhoskopija, rigidni bronhoskop.

Summary

Fiberbronchoscopy is better tolerated by the patients, having less risks, being without contraindications in practice, requiring less auxiliary personnel. It can even be applied in O.P.D.-s. Food must be restricted 4 hours before the examinations (the patient having to starve 4 hours before). The attained results by fiberbronchoscopy, by no means are behind those of the rigid bronchoscopy within the mentioned patient groups. The bronchobiopsy results done by fiberbronchoscopy do overtake those received from the big forceps of the rigid bronchoscope's set. The fiberbronchoscope's brush is at least as efficacious as catheterbiopsy, within the examined patient group. It's time, that the use of professor IKEDA's fiberbronchoscopy has to be within the bronchological practice, (if it is not yet), as a rule, while the use of rigid bronchoscope, should be a rare exception.

Key words: bronchoscopy, fiberbronchoscopy, rigid bronchoscope.

\* Prim, dr med. Karolj Horvat-Militići,

Uvod

Novi metodi, dotada neprimenjivani u raznim granama medicine, kao uostalom i u drugim naukama, često izazivaju izvestan otpor među stručnjacima, naviklim da koriste neke već uhodane metode. To važi i za IKEDIN metod fiberbronhoskopije, koja je tek postepeno

našla svoje mesto u svakodnevnoj bronhološkoj rutini naše ustanove.

Jula 1980. godine prvi put u istoriji Instituta su u toku mesec dana sve bronhološke eksploracije bile rađene isključivo pomoću fiberbronhoskopa. Ovim napisom se želim zahvaliti svim kolegama koji su mi poklonili poverenje jula meseca te davne 1980. godine, ša-

ljući svoje bolesnike na fiberbronhoskopiju. Do kraja meseca urađeno je ukupno 72 fiberbronhoskopije. Nakon eliminacije pregleda vršenih isključivo radi ciljane bronhografije ili bronholavaže kod astmatičara, kao i terapijskih fiberbronhoskopija (radi aspiracije), preostali su za evaluaciju metode rezultati od 60 fiberbronhoskopija.

#### Materijal i metode

Sve fiberbronhoskopije su rađene jednim jedinim raspoloživim fiberbronhoskopom marke Olympus BP Typ B-3. Bronhobiopsija je rađena standardnim forcepsom. Forcepsom aligatorskog tipa, elipsoidnim forcepsom ili forcepsom sa trnom (nisam raspolagao). Da je, na primer, patohistolog signalizirao da su mi forcepsi tupi, ne bih mogao ništa da menjam, jer zamena dotrajalog materijala nije bila moguća. Rezultati fiberbronhoskopije upoređeni su sa rezultatima kontrolne grupe bolesnika kod kojih je bronhološka eksploracija bila rađena u opštoj anesteziji rigidnim bronhoskopom. Kontrolna grupa se sastoji od bolesnika eksplorisanih u toku juna 1980. godine a bila je nadopunjena sa nekoliko naslepo izabranih bolesnika iz prethodnog meseca da bi se dobio ekvivalentni broj za upoređenje. Izbegnuti su jedino slučajevi izolirane bronhografije, bronholavaže astmatičara, i slučajevi sa nepotpunom dokumentacijom. Upoređena je, također, efikasnost pojedinih metoda uzimanja materijala za histoi citopatološki pregled.

#### Rezultati rađa

Osnovno oboljenje je utvrđeno ili je dijagnoza potvrđena:

- fiberbronhoskopom u 33 bolesnika (55%),
- rigidnim bronhoskopom u 19 bolesnika (31,7%).

Malignih oboljenja je nađeno:

- fiberbronhoskopom 28 (3 žene i 25 muškaraca, odnos 1:8,3),
- rigidnim bronhoskopom 11 (1 žena i 10 muškaraca, odnos 1:10).

Ostalih oboljenja je nađeno:

- fiberbronhoskopom 5, od kojih: 3 kazeozne tuberkuloze, 2 pneumonije u toku organizacije,

- rigidnim bronhoskopom 8, od kojih: 2 kazeozne tuberkuloze, 2 pneumonije u toku organizacije, 2 opstruktivna pneumonija, 1 sarkoidoza, 1 sekvela tuberkuloze.

Među malignim oboljenjima bronha nađeno je:

- fiberbronhoskopom: epidermoidnih karcinoma 19, adenokarcinoma 4, mikrocelularnog karcinoma 3, netipizirani maligni tumor 1, maligni histiocitom 1,

- rigidnim bronhoskopom: epidermoidnih karcinoma 9, mikrocelularnog karcinoma 2.

Dijagnoza nije utvrđena niti potvrđena:

- fiberbronhoskopom u 7 bolesnika (11,7%),
- rigidnim bronhoskopom u 41 bolesnika (68,3%).

Među fiberskopiranim su bila 2 bolesnika koja su rebronhoskopirana nakon rigidne bronhoskopije kojom se nije ustanovila dijagnoza. Kod bolesnika C. S. (39 god.) bronhobiopsijom je dokazan epidermoidni karcinom, a kod bolesnika A.M. (74 god.) dijagnoza epidermoidnog karcinoma je utvrđena iz materijala dobij enog bronhobiopsijom i četkom, 18 dana nakon negativne rigidne bronhoskopije i nakon prve kure telekobaltne terapije.

Na tabeli 1 prikazano je pojedinačno i simultano učešće primenjenih bronholoških dijagnostičkih metoda u otkrivanju malignih oboljenja bronha u 28 fiberbronhoskopom i u 11 rigidnim bronhoskopom pregledana bolesnika.

Tabela 1

№ 28

| FBR | BB  | C   | BL  | TBPB |
|-----|-----|-----|-----|------|
| 3   | 3   | 3   | 3   | 0    |
| 1   | 1   | 0   | 1   | 0    |
| 8   | 8   | 8   | 0   | 0    |
| 11  | 11  | 0   | 0   | 0    |
| 0   | 0   | 1   | 0   | 0    |
| 0   | 0   | 0   | 1   | 0    |
| 0   | 2   | 0   | 0   | 0    |
| 0   | 0   | 0   | 0   | 1    |
| 23  | 25  | 12  | 5   | 1    |
| 82% | 89% | 43% | 18% | 4%   |

№ 11

| RBR | BB  | KB  | BL  |
|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 1   | 1   | 0   |
| 4   | 4   | 0   | 0   |
| 0   | 3   | 0   | 3   |
| 0   | 0   | 3   | 0   |
| 0   | 0   | 0   | 0   |
| 0   | 0   | 0   | 0   |
| 0   | 0   | 0   | 0   |
| 0   | 0   | 0   | 0   |
| 5   | 8   | 4   | 3   |
| 46% | 73% | 36% | 27% |

Legenda:

- FBR — fiberbronhoskopija
- RBR — rigidna bronhoskopija
- BB — bronhobiopsija
- C — četka
- KB — kateterbiopsija
- BL — bronholavaža
- TBPB — trasbronhijalna plućna biopsija

U obe grupe bolesnika prevalirali su karcinomi centralnog tipa. Među fiberbronhoskopiranimi bilo je 25 (89%), a među rigidnim bronhoskopom pregledanim, karcinom centralnog tipa je nađen U 8 (73%) bolesnika.

## Diskusija

Fiberbronhoskopija Japanca profesora Ikede je osvojila svet. U bronhološkoj eksplo raciji primena fiberbronhoskopa je postala pravilo, a primena rigidnog bronhoskopa sve redi izuzetak. U domenu rigidne bronhoskopije u opštoj anesteziji ostaće još izvesno vreme eksploracija male dece, jaka krvarenja, jaka diskinezija bronha zajedno sa trahejom, jako žilavi sputum, revizija postoperativnog patrljka bronha ako je suviše spljošten šavovima, poneki slučaj stranog tela u bronhu, kao i retki slučajevi alergije na lokalne anestetike.

Ako izuzmemo navedene slučajeve, kontraindikacije za fiberbronhoskopiju gotovo da nema. Lično sam izveo eksploraciju onesvećenog bolesnika ležećeg na nosilima na podu bolesničke sobe zbog sumnje na strano telo u bronhijalnom stablu. Podrazumeva se da u takvom stanju nikakva anestezija nije bila potrebna. Bolesnika K. M. (54 god.) sam zbog teškog opšteg stanja fiberbronhoskopirao u krevetu u bolesničkoj sobi. Bronhobiopsijom dobijen materijal je odgovarao nekrotičnom epidermoidnom karcinomu. Fiberbronhoskop se može uvesti i kroz kanilu traheostome, nisu prepreka veliki ili klimavi zubi, kratak vrat, Bechterew-jeva bolest, ekstremna kifoza itd. Nema straha ni od akcidentalne perforacije bronha ni od medijastinalnog emfizema. Ulazeći kroz nos, fiberbronhoskopom se mogu pregledati i oslabljeni i respiratorno ugroženi bolesnici. Potpuno radi ipak treba navesti sledeće apsolutne kontraindikacije za fiberbronhoskopiju: stenoza traheje sa otvorom promera manjeg od 9 mm, masivno krvavljenje u bronhu i uobičajene kontraindikacije za Xylocain: bradycardia, A-V block, dekompenzovano srce i teška hipotenzija. Među relativne kontraindikacije se ubrajaju jako mlad bolesnik, teža respiratorna insuficijencija i psihički uslovi koji zahtevaju narkozu. Što se tiče ove poslednje navedene relativne kontraindikacije, potrebno je reći da odbijanja postupka gotovo nema ako se bolesnik planiran za bronhoskopiju prethodni dan (a naročito prethodno poslepodne) poseti i ako mu bronholog objasni proceduru pregleda i ohrabri, na primer, recima: »Ne bojte se, i ja ću biti tamo!« Ima autora koji su, iz naročitih tera-

pijskih razloga, fiberbronhoskopiju bez bolesničkog opiranja ponovili i 10 puta. Od komplikacija kod fiberbronhoskopije strana literatura navodi sledeće: smrt jedna na 4800 pregleda, laringospazam, bronhospazam, sinkopa, bradycardija, ekstrasistolija, ventrikularna tahikardija, povišena telesna temperatura nakon intervencije, pneumonija i epistaksa.

Namerno ne navodim kontraindikacije za pojedine bioptične metode, jer su one potpuno iste i za rigidnu i za fiberbronhoskopiju. Uz sve ograde koje nam nalaže statistička interpretacija malih brojeva, ipak se može konstatovati da je u pregledanoj grupi bolesnika sa malignom bronha fiberbronhoskopom lokalizovana patološka promena u 82% a rigidnim bronhoskopom u 46% slučajeva. Iz tabele 1 se vidi, nadalje, da su postavljanju konačne dijagnoze simultano doprinele 4 metode (FBR, BB, Č i BL) u tri slučaja kod feberbronhoskopije. 3 metode (FBR, BB i BL odnosno FBR, BB i Č) su dale pozitivne rezultate u devet slučajeva kod fiberbronhoskopije, a u jednom slučaju (RBR, BB i KB) kod rigidne bronhoskopije. 2 metode (FBR i BB) su dale pozitivni rezultat u jedanaest slučajeva kod fiberbronhoskopije, a u sedam slučajeva (RBR i BB odnosno BB i BL) ukupno kod rigidne bronhoskopije.

Na prigovor retkih preostalih poklonika rigidne bronhoskopije, da je bioptični materijal dobijen (zahvaljujući većem ugrizu forcepsa) rigidnim bronhoskopom veći, uzvratilo bih poslovicom: »Ako ti je mač kratak, produži ga za jedan korak!«. Naime, uzimanjem malim forcepsom fiberbronhoskopa 5–6 uzoraka sa patološke promene na mestu jednog jedinog i eventualnom ekstempore patohistološkom kontrolom uzoraka može se čak dobiti reprezentativniji materijal nego velikim forcepsom rigidnog bronhoskopa. Pokazalo se da je to valjan način da se izbegne toliko spominjani nazovihendikep fiberbronhoskopom vršene bronhobiopsije. Ispravnost ove tvrdnje potvrđuje i činjenica da je, u prikazanim slučajevima, fiberbronhoskopom urađena bronhobiopsija u 89% slučajeva dala dovoljno bioptičnog materijala za patohistološku dijagnozu. Postotak kod rigidne bronhoskopije bio je 73%.

Interesantna je i činjenica da se sa nekada toliko cenjenom, iako prilično grubom i traumatizirajućom tehnikom kateterbiopsije rađene u toku rigidne bronhoskopije, uspešno takmiči četkanje bronha u toku fiberbronhoskopije. U prikazanim slučajevima kateterbiopsijom je dobijen materijal za dijagnozu u 36% slučajeva, a sa četkom u 43% slučajeva. Bronholavat je

omogućio ekološku potvrdu dijagnoze u 27% slučajeva kod rigidne bronhoskopije, a u 18% slučajeva pod fiberbronhoskopijom. Sapieniti  
sa **tl**.

## LITERATURA

Literatura je kod autora.

Rad je primljen jula 1991. godine.



## UPUTSTVO SARADNICIMA

### TEHNIČKA UPUTSTVA

**HARTIJA:** Treba da bude pisaća, da bi se mogle mastilom ispravljati greške pri lektorisanju i davati tehnička uputstva za štampariju u pogledu slaganja. Na nekvalitetnoj hartiji se mastilo razliva.

**KUCANJE:** Kucati na mašini čija su slova čista i pantljika ispravna (čitava i ne stara). Kucati s dvostrukim proredom i s margom po dva cm levo i desno, takođe zbog tehničkih uputstava štampariji. Poslati dva primerka, original i prvu kopiju. Na jednoj strani ne treba da bude više od 25 redova kucanog teksta.

**PRILOGE:** Fotose, crteže, grafikone (koji se kliširaju, može biti najviše 5 — preko 5 ide na teret autora) ne treba lepiti na hartiji gde je kucan tekst rada, nego u tekstu samo naznačiti gde treba da dođe taj prilog, na primer: ... »Postoji veći broj modela modifikacija sondi« (slika 1). Priloge treba staviti u poseban koverat, a na pozadini priloga napisati mastilom prezime autora i skraćeni naslov rada; takođe, treba na poleđini strelicom naznačiti položaj priloga, ukoliko se to iz samog priloga ne vidi (ovo naročito kod histoloških i patoanatomskih snimaka), kao i redosled priloga, posebno za svaku vrstu priloga: slika 1, crtež 1, grafikon 1 itd. Tabele kucati na određenom mestu u tekstu; tabele ne davati u fotoobliku, jer se one neće kliširati, a za slog su neupotrebljive. Tabele tako sačiniti da budu za jedan stubac, zbog lakšeg preloma. Isto tako treba izbegavati i velike priloge koji će se kliširati. Sve priloge koji će se kliširati dati u crno-beloj tehnici, a posebno obratiti pažnju na to da snimci (ako se radi o fotosima) budu oštri, a crteži, grafikoni i sheme čitko izvučeni tušem. Ako prilozi predstavljaju fotose pacijenta, treba se pridržavati ovih pravila: ako je na fotosu ime pacijenta, treba ga precrtati tušem; ako je fotos lica, treba preko očiju prevući crtu tušem; ako se radi o okulističkom slučaju, onda treba izbeći ostale delove lica, kako bi pacijent ostao neprepoznatljiv.

### KOMPOZICIJA RADOVA

1. Ustanova iz koje dolazi rad kuca se verzalom, u blok ulevo.
2. Naslov se kuca na sredini, verzalom. Prvo se kuca naslov na srpskohrvatskom, ispod njega naslov na engleskom. Naslov ne sme imati skraćenicu (na primer, ATD).
3. Imena autora pišu se punim imenom i prezimenom, ali bez titula i kucaju se u blok udesno.
4. Tekst Sažetka i Summary-a prvo na srpskohrvatskom jeziku, bez abzaca (samo na početku). Najviše jedna strana na istoj strani gde je kucan naslov. Na kraju strane treba otkucati ključne reci (na primer, epidemiologija tuberkuloze). Na drugoj strani treba otkucati tekst Summary-a, pa takođe na toj strani na kraju

Key words (isti primer: tuberculosis, epydemiology). To znači da tekst rada počinje sa 3. stranom.

5. Na kraju te treće strane treba dati adresu autora (ako ih je više, onda odabrati jednog), s punim imenom i prezimenom, ovog puta sa punom akademskom titulom.

6. Na početku treba dati kratki uvod, u kome se iznosi razlog ili povod zašto je izabrana ta tema.

7. Materijal i metodi rada je druga tema koju takođe treba kratko izneti.

8. Rezultati je deo na koji treba obratiti posebnu pažnju. U tom delu treba dati srž rada i on, prema tome, ima dominantan značaj, te zauzima najveći prostor. No, u tom delu ne treba se pozivati na tuđe radove, osim naravno, kod opšteg pregleda, jer je to tu glavna tema.

9. Diskusija treba da zauzme mnogo kraći prostor. Pozivajući se na tuđe radove, treba samo označiti redni broj iz literature, a redni broj treba da označava redosled pominjanja (1, 2 itd.) u zagradi.

10. Zaključak treba da bude kratak i da sadrži samo najhitnije stvari, jer će sažetak biti na jednoj strani i on će dati mogućnosti da se nešto više kaže.

11. Literatura (bibliografija) se navodi prema redosledu navođenja u radu. Radove pisati prema VANKUVERSKIM PRAVILIMA. Citiranje rada iz časopisa: Prezime i početna slova autora, razdvojena samo zarezom. Posle poslednjeg autora sledi tačka, razmak, pun naslov članka, skraćeni naziv časopisa (prema Index Medicus-u), godina, volumen, prva i zadnja stranica navedenog članka. Primer: Gribbin HR, Gardiner IT, Heinz GJ jr, Gibson GJ, Pride NB. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. Clin. Sci; 1983; 64:487—485. Knjige se navode na sledeći način: Prezime i početno slovo autora, naziv knjige, redni broj izdanja, mesto izdanja, izdavač, godina i broj stranice (pp). Primer za knjigu: Petro W, Netzer N. Schlafapnoe Screening II ed., München, Dustri, 1991, pp 22—9. Poglavlja ili radovi iz Zbornika ili knjiga sa mnogo autora: Prezime i početno slovo imena urednika (ako ga ima) sledi iza naslova poglavlja ili rada, navedenog na uobičajeni, napred navedeni način, s tim da se ispred stavi In: odnosno U:, a iza (Edt — Edts), zatim puni naziv knjige — zbornika. Ako se radi o knjizi završava se kao obično stranom (pp) a kod Zbornika se navodi mesto i vreme održavanja kongresa — sastanka. Primer: Daves GS. Transition to extrauterine life. In: Respiratory Adaptation, Olivèr TK (Edt.) US Public Health Service Publication 1432, Washington DC, 1988, pp 1158 6. Primer: Ulmer WT. Akute respiratorische Insuffizien bei obstruktiven Syndrom. U: Symposium o akutnoj respiratornoj insuficijenciji hroničnih plućnih bolesnika. Tabori Đ, Čonkić B, Lazić D. (Edts.), Sremska Kamenica, 1—3 aprila 1971. pp. 19—24.

## 12. Rubrike

- |                              |                                    |
|------------------------------|------------------------------------|
| 1. Van rubrike               | 6. Aktuelni problemi               |
| 2. Originalni radovi         | 7. Osvrti                          |
| 3. Opšti pregled             | 8. In Memoriam                     |
| 4. Terapija                  | 9. Vesti                           |
| 5. Prikaz slučajeva          | 10. Izveštaj sa kongresa, sastanka |
| 11. Prikazi knjiga i članaka |                                    |