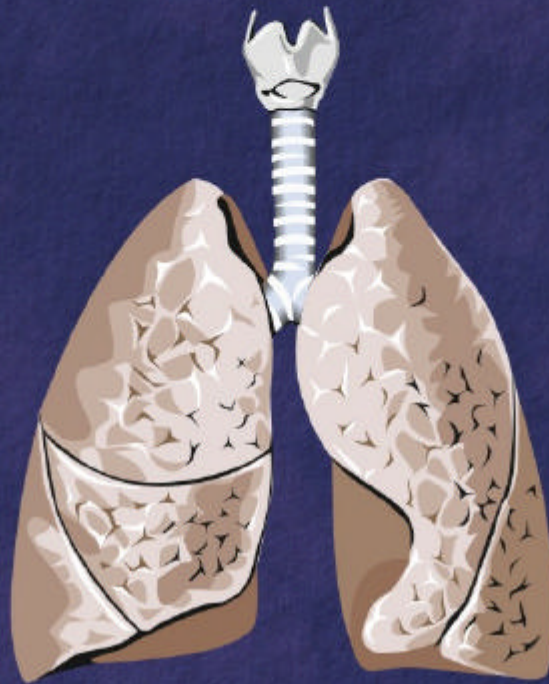


**Mirko Stanetić**



**PULMOLOŠKI  
PRIRUČNIK**

---

prvo izdanje



---

*"Ono što znamo nije ono što vidimo ili doznamo,  
nego ono što shvatimo"*

---



---

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET**

UREDNIK I PRIREĐIVAČ

Doc. dr sc. med. MIRKO STANETIĆ

**PULMOLOŠKI  
PRIRUČNIK**

Banja Luka, 2002.

---

---

**Univerzitet u Banjoj Luci  
Medicinski fakultet**

**Pulmološki priručnik**

**Urednik:**

**Doc. dr sc. med. Mirko Stanetić**

**Idavavač:**

**Medicinski fakultet u Banjoj Luci**

**Recezeni:**

**Prof. dr sc. med. Vesna Bošnjak-Petrović, Medicinski fakultet Beograd  
Prof. dr sc. med. Ružica Beljanski-Čonkić, Medicinski fakultet Novi Sad  
Prof. dr sc. med. Milovan Milanović, Medicinski fakultet Banja Luka**

**Lektori:**

**Ranko Pavlović  
dr Dušanka Brđanin**

**Kompjuterska obrada: Enver Bajgorić**

**Štampa: GRAFOMARK**

**Tiraž: 500**

**Odlukom Nastavno Naučnog Vijeća Medicinskog fakulteta broj:  
0602-103/02 od 15. 03. 2002. godine usvojene su recenzije.**

**Komisija za izdavačku djelatnost Univerziteta u Banjoj Luci  
odlukom br. 02/2-152/02 od 28.03.2002. godine  
dala je saglasnost da se knjiga "Pulmološki priručnik"  
autora doc. dr Mirka Stanetića i saradnika  
štampa kao univerzitetski udžbenik.**

**Mišljenje ministarstva nauke i kulture broj: 06-6-61-170/02.  
Knjiga "Pulmološki Priručnik" u izdanju Medicinskog fakulteta iz Banja  
Luke, a u recenziji Prof. dr Vesne Bošnjak-Petrović, Prof. dr Ružice  
Čonkić-Beljanski i Prof. dr Milovana Milanovića je publikacija od opšteg  
društvenog i nacionalnog interesa u oblasti nauke, te je shodno odredbama  
člana 30. stav 1. tačka 10. Zakona o akcizama i porezu na promet  
oslobođena plaćanja poreza na promet.**

---

---

Želim se iskreno zahvaliti svima koji  
su učestvovali ili na bilo koji  
način pomogli u stvaranju ove knjige.

Posebnu zahvalnost dugujem porodici.

UREDNIK  


---





---

## **Autori:**

**ARNAUTOVIĆ, Rada, pneumoftizilog, Klinika za plućne bolesti,  
Klinički centar Banja Luka,**

**ĐEKIĆ-ČAĐO, Mirjana, prim., pneumoftizilog, Klinika za plućne bolesti,  
Klinički centar Banja Luka,**

**ERI, Živka, prof. dr sc. med., patolog, subspec. citolog, Institut za plućne  
bolesti Sremska Kamenica, Katedra za patologiju,  
Medicinski fakultet Novi Sad,**

**JANKOVIĆ, Slobodan, prof. dr sc. med., pneumoftizilog, Klinika za plućne  
bolesti, Klinički centar Banja Luka, Katedra interne medicine,  
Medicinski fakultet Banja Luka,**

**JOVIĆ, Stevan, mr sc. med., pneumoftizilog,  
Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske,**

**MANDARIĆ, Dragan, prof. dr sc. med., torakalni hirurg, Klinika za grudnu  
hirurgiju, Institut za plućne bolesti, Beograd, Katedra za hirurgiju,  
Medicinski fakultet Beograd,**

**STANETIĆ, Mirko, doc. dr sc. med., pneumoftizilog, Klinika za plućne  
bolesti, Klinički centar Banja Luka, Katedra za internu medicinu,  
Medicinski fakultet Banja Luka,**

**STANIĆ, Jelena, Viši ass. mr sc. med. pneumoftizilog, subspec. onkolog,  
Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica, Katedra za internu medicinu,  
Medicinski fakultet Srbinje,**

**STOJISAVLJEVIĆ-ŠATARA, Svjetlana, doc. dr sc. med.,  
Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet Banja Luka,**

**SUBOTIĆ, Dragan, doc. dr sc. med., torakalni hirurg, Klinika za grudnu  
hirurgiju, Institut za plućne bolesti, Beograd, Katedra za hirurgiju,  
Medicinski fakultet Beograd,**

**ŠKRBIĆ, Ranko, doc. dr sc. med., Katedra za farmakologiju,  
Medicinski fakultet Banja Luka,**

**ŽIKIĆ, Tamara, prof. dr sc. med., pneumoftizilog, Institut za plućne bolesti  
Sremska Kamenica, Katedra za internu medicinu,  
Medicinski fakultet Novi Sad.**

---



---

## PREDGOVOR

*Ideja o priređivanju Pulmološkog Priručnika nastala je na osnovu praktičnih potreba koje su iskazali studenti i kolege iz primarnog nivoa zdravstvene zaštite, uključujući i specijalizante porodične medicine, specijalizanti pulmologije i drugih srodnih grana. Uočavajući poteškoće u savlađivanju gradiva iz pojedinih oblasti, kao i nedovoljnu informisanost o savremenim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima, namjera je da se na jednom mjestu i na najprihvatljiviji način izlože znanja i vještine iz pulmologije, sa ciljem preciznijeg postavljanja dijagnoze bolesti, te primjene racionalnije i djelotvornije terapije. Priručnik nije zamjena izuzetno vrijednim pulmološkim udžbenicima. Sa njima treba da čini logičnu cjelinu.*

*S obzirom na to da priručnik sadrži poglavlja o anamnezi, kliničkom pregledu plućnog bolesnika, radiologiji u pulmologiji, funkcionalnoj, endoskopskoj i morfološkoj dijagnostici, te farmakološkoj, hirurškoj i fizikalnoj terapiji, nemoguće je izbjeći neka ponavljanja, ali smo nastojali da kroz cijeli priručnik naglašavamo novija stanovišta. Uprkos zalaganju autora za sveobuhvatnošću, vjerovatno će već u momentu izlaženja ovog priručnika biti novina, koje će zahtijevati da se priloži u knjizi vremenom dopune.*

*Ilustrujući svako poglavlje, namjeravali smo da svakodnevno korištenje priručnika pojednostavimo. Komentari čitalaca su dobrodošli, pošto imamo namjeru da idemo u korak sa dostignućima.*

AUTORI

---



---

## Recenzije

"Pulmologija, kao i interna medicina u celini, vrlo je dinamična oblast i bavi se mnogobrojnim, različitim oboljenjima. Dostignuća savremene nauke svakodnevno rešavaju nepoznanice i dileme u medicini. Naušna otkrića dopiru do najsloženijih ćelijskih i subćelijskih elemenata, što ima odraza kako na dijagnostičke tako i terapijske postupke.

U isto vreme, povećava se incidencija neinfektivnih, infektivnih i drugih oboljenja pluća, tako, da su respiratorne bolesti u žiži stručnog interesovanja ali i društvene zajednice u celini.

Kada su autori rukopisa PULMOLOŠKI PRIRUČNIK odlučili da napišu tekst ove knjige, imali su u vidu obilje naučnih otkrića i brzinu njihovog povećavanja, rasprostranjenost oboljenja i izbor medicinske literature na srpskom jeziku. Autori su potrebu za priručnikom uočili tokom dugogodišnjeg angažovanja u redovnoj i posle diplomskoj edukaciji lekara i drugih zdravstvenih radnika. Odabrana je aktuelna problematika koja ima upliva u većinu oboljenja respiratornog sistema.

Koncipirani sadržaj rukopisa je komplementaran postojećim udžbenicima pulmologije i obuhvata najveći deo praktičnih pulmoloških tema. Rukopis sadrži trinaest poglavlja i odnosi se na aktuelne dijagnostičke postupke (anamnezu, fizički pregled, ispitivanje plućne funkcije, radiološku i neradiološku dijagnostiku, endoskopiju i citološku dijagnostiku oboljenja respiratornog trakta. Veliki deo teksta posvećen je malignim tumorima grudnog koša, kao jednom od sve češćih oboljenja u celom svetu. Farmakoterapijska sredstva raspoloživa za liječenje pulmoloških oboljenja, kao i osnove u pulmološkoj rehabilitaciji, upotpunjuju deo u rukopisu. U hirurškom poglavlju iznete su dijagnostičke i terapijske procedure iz domena grudne hirurgije. Poslednji segment rukopisa posvećen je najčešćem i vrlo prisutnom faktoru rizika za više različitih bolesti disajnog sistema, ali i drugih sistema u organizmu-duvanskom dimu.

Tekst je napisan na više od 300 stranica vrlo jasnim stilom i dobrim jezikom. Nakon čitanja rukopisa primetna je ujednačenost strukture poglavlja. To je rezultat dobre pripreme i preciznih upustava, što je preduslov za ostvarenje jedinstvenog načina pisanja više autora. Autori poglavlja su odabrali prema posebnom interesovanju i potvrđenom stručnom iskustvu, tako da su bili u mogućnosti da iznesu najznačajnije naučne stavove filtrirane stručnošću i umećem lekarskog poziva.

Rukopis sadrži vrlo pregledne tabele, lepe grafičke priloge, izvanredno dobre fotografije bronhoskopskih nalaza, citološke prikaze, radiološke snimke, rezultate ispitivanja plućne funkcije i slično. Veoma vešto su primenjene mogućnosti savremene računarske tehnike, tako da tekst zadovoljava visoke estetske i grafičke kriterijume.

Korištena je uglavnom savremena literatura i pravilno je navedena.

Na osnovu pažljivog čitanja i uvida u tekst rukopisa PULMOLOŠKI PRIRUČNIK podnosim pozitivnu recenziju i smatram da u potpunosti ispunjava uslove da bude objavljen i predlažem Nastavno\_Naučnom Vijeću Medicinskog fakulteta u Banja Luci da ga prihvati kao udžbenik.

PULMOLOŠKI PRIRUČNIK će koristiti lekarima na specijalizaciji različitih disciplina (interne medicine, pneumoftziologije, porodične medicine i onkologije).

Verujem da će ova knjiga popuniti prazninu u medicinskoj literaturi, poboljšati i olakšati edukaciju lekara i zdravstvenih radnika mnogih profila, pošto do sada kod nas nije napisana knjiga sličnog sadržaja."

U Beogradu, 14. februara 2002. godine

Recenzent:

Dr. Vesna Bošnjak-Petrović

Profesor Interne medicine

Medicinski fakultet, Beograd

---



---

"Pulmološki priručnik je napisan na preko 300 stranica sa brojnim slikama, grafikonima i tabelama. Problem je obrađen u 13 odvojenih poglavlja.

Uvodno poglavlje obrađuje anatomiju i fiziologiju respiratornih organa u celini. Ostala poglavlja obrađuju dijagnostiku i terapiju plućnih oboljenja. Od anamneze i simptomatologije koji su osnov za postavljanje dijagnoze, uz mnoštvo ilustracija, obrađeni su fizikalni pregled, rendgenološki pregled uključujući i detaljno objašnjenje kompjuterizovane tomografije, bronhoskopije, bakteriologije, histologije i citologije.

Funkcionalno ispitivanje pluća preko osnovnih do komplikovanih metoda uz brojne grafikone, prikazuje značaj u terapiji i prognostici plućnih oboljenja.

Poglavlje o terapiji, obuhvata medikamentoznu terapiju, razne detalje fizikalne procedure, hirurške intervencije od jednostavnih do veoma komplikovanih, te zračnu terapiju.

Sva poglavlja u knjizi, prikazana su pristupačno i vrlo stručno. Knjiga predstavlja izvanredan vodič kroz pulmološku problematiku, kako za studente medicine, tako i za svršene lekare i pulmologe."

Prof. dr Ružica Beljanski-Čonkić

"Pred nama je rukopis Pulmološkog priručnika Doc. dr Mirka Stanetića i autora saradnika. Mada je rukopis zamišljen kao priručnik, prema naučnom pristupu, obimu, metodologiji i drugim parametrima mogao bi zadovoljiti kriterijume udžbenika iz pulmologije, za studente medicine pa i ljekara na specijalizaciji Interne medicine, porodične medicine, pedijatrije i drugih grana medicine gdje je poznavanje pulmološke kazuistike dio osnovne specijalizacije, pa i specijalizacije iz pneumoftziologije.

Rukopis priručnika iz pulmologije napisan je na preko 300 stranica, raspoređenih u 13 poglavlja, na solidan, moderan i prihvatljiv način obrađuje savremena naučna znanja iz ove oblasti, sa vrlo solidnim slikama u boji, crtežima, tabelama i grafikonima.

Poglavlja priručnika su složena logično, pregledno i praktično, te obuhvataju praktično celokupnu problematiku sa kojom se sreće lekar u svakodnevnoj praksi tretmana pulmološkog bolesnika.

Ukupni utisak je veoma upečatljiv, bezrezervno prihvatljiv, kako za visoko stručnog čitaoca tako i za one lekare i studente kojima može vrlo solidno da posluži kao osnovno udžbeničko štivo.

Predlažem Nastavno-Naučnom Vijeću Medicinskog fakulteta da prihvati štampanje ovog Priručnika sa svim namerama radi kojih su autori uložili značajan trud u njegovom pisanju."

Prof.dr sci med. Milovan Milanović

---





---

## Sadržaj

1. Uvodno poglavlje .....	1
2. Specifičnosti pulmološke anamneze i simptomatologija plućnih bolesti .....	37
3. Fizikalni pregled plućnog bolesnika .....	47
4. Ispitivanje plućne funkcije .....	71
5. “Imaging” dijagnostičke metode .....	111
6. Endoskopija i nehirurške dijagnostičke metode .....	151
7. Citološka dijagnostika oboljenja respiratornog trakta .....	177
8. Patologija tumora grudnog koša .....	195
9. Kliničko-onkološki vodič za karcinom bronha .....	217
10. Izbor lijekova za bolesti respiratornog sistema .....	249
11. Fizikalna terapija plućnih bolesti .....	291
12. Hirurgija u pulmologiji .....	319
13. Pušenje .....	365

---

---

# 1. Uvodno poglavlje

1.1. Anatomija	3
1.2. Klinička fiziologija disanja	10
1.2.1. Plućna ventilacija	10
1.2.1.1. Regulacija disanja	10
1.2.1.2. Mehanika disanja	12
1.2.1.3. Mehanizam inspirijuma	14
1.2.1.4. Mehanizam ekspirijuma	14
1.2.2. Distribucija	16
1.2.2.1. Zone distribucije	16
1.2.2.2. Faze procesa distribucije	16
1.2.3. Membranska difuzija	17
1.2.4. Plućna perfuzija	18
1.3. Patofiziologija disanja	19
1.3.1. Poremećaji regulacije disanja	19
1.3.1.1. Apneja	19
1.3.1.2. Apneja u snu	19
1.3.1.3. Posebni oblici disanja	20
1.3.1.4. Kašalj	20
1.3.1.5. Štucanje	21
1.3.1.6. Kardijalna astma	21
1.3.2. Poremećaji ventilacije	21
1.3.2.1. Hiperventilacija	21
1.3.2.2. Hipoventilacija	22
1.3.2.3. Hipoventilacija gojaznih osoba	22
1.3.2.4. Opstruktivni poremećaji ventilacije	22
1.3.2.4.1. Endobronhalna opstrukcija	23
1.3.2.4.2. Egzobronhalna opstrukcija	24
1.3.2.5. Restriktivni poremećaji ventilacije	24
1.3.3. Poremećaji distribucije gasova u plućima	25
1.3.3.1. Regionski poremećaji distribucije	25
1.3.3.2. Longitudinalni poremećaji distribucije	26
1.3.4. Poremećaji membranske difuzije	26
1.4.1. Poremećaji na alveolarnoj membrani	27
1.4.2. Poremećaji plućnog krvotoka	28
1.4.2.1. Pojava šanta	28
1.4.2.2. Poremećaji ventilaciono-perfuzionog odnosa	28
1.4.2.2.1. Plućni edem	28
1.4.2.2.1.1. Kardiogeni plućni edem	29
1.4.2.2.1.2. Nekardiogeni edem pluća	29
1.4.2.2.2. Plućna hipertenzija	30
1.5. Respiratorna insuficijencija	31
1.5.1. Podjela respiratorne insuficijencije	32
Literatura	35

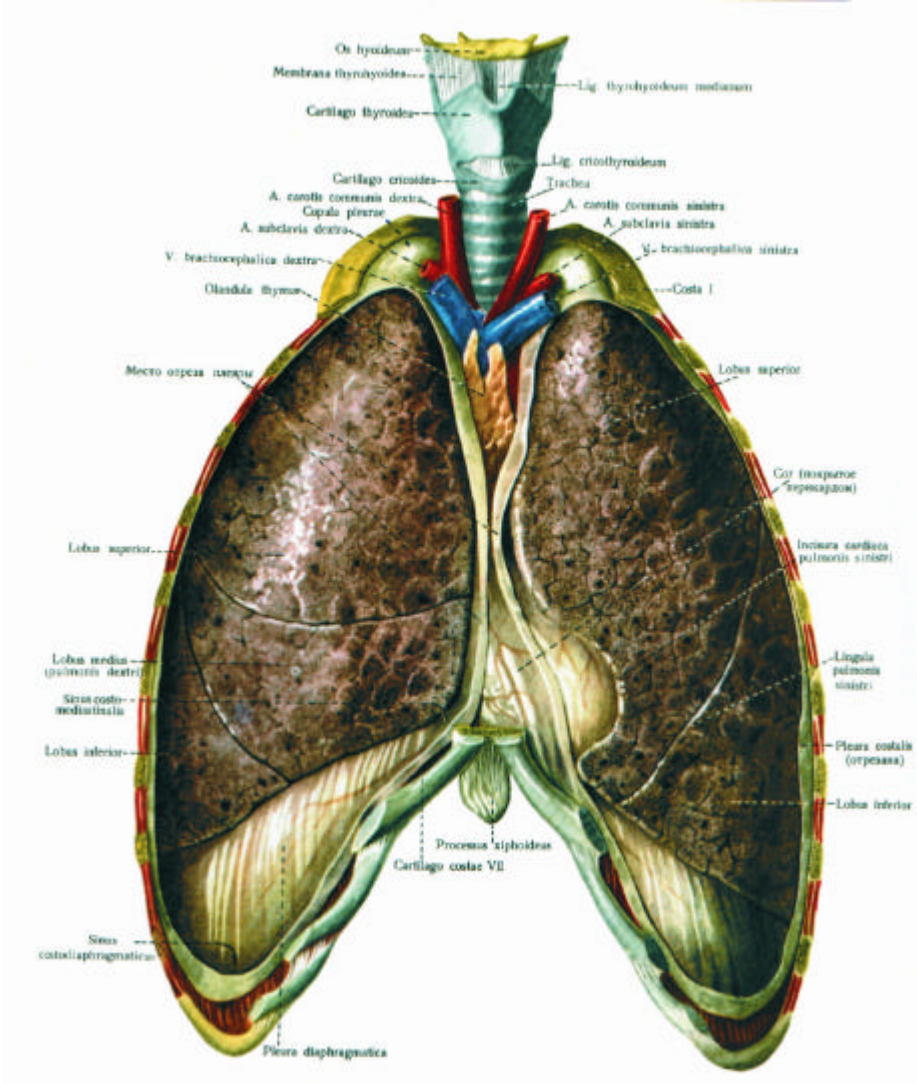
---



## 1. Uvodno poglavlje

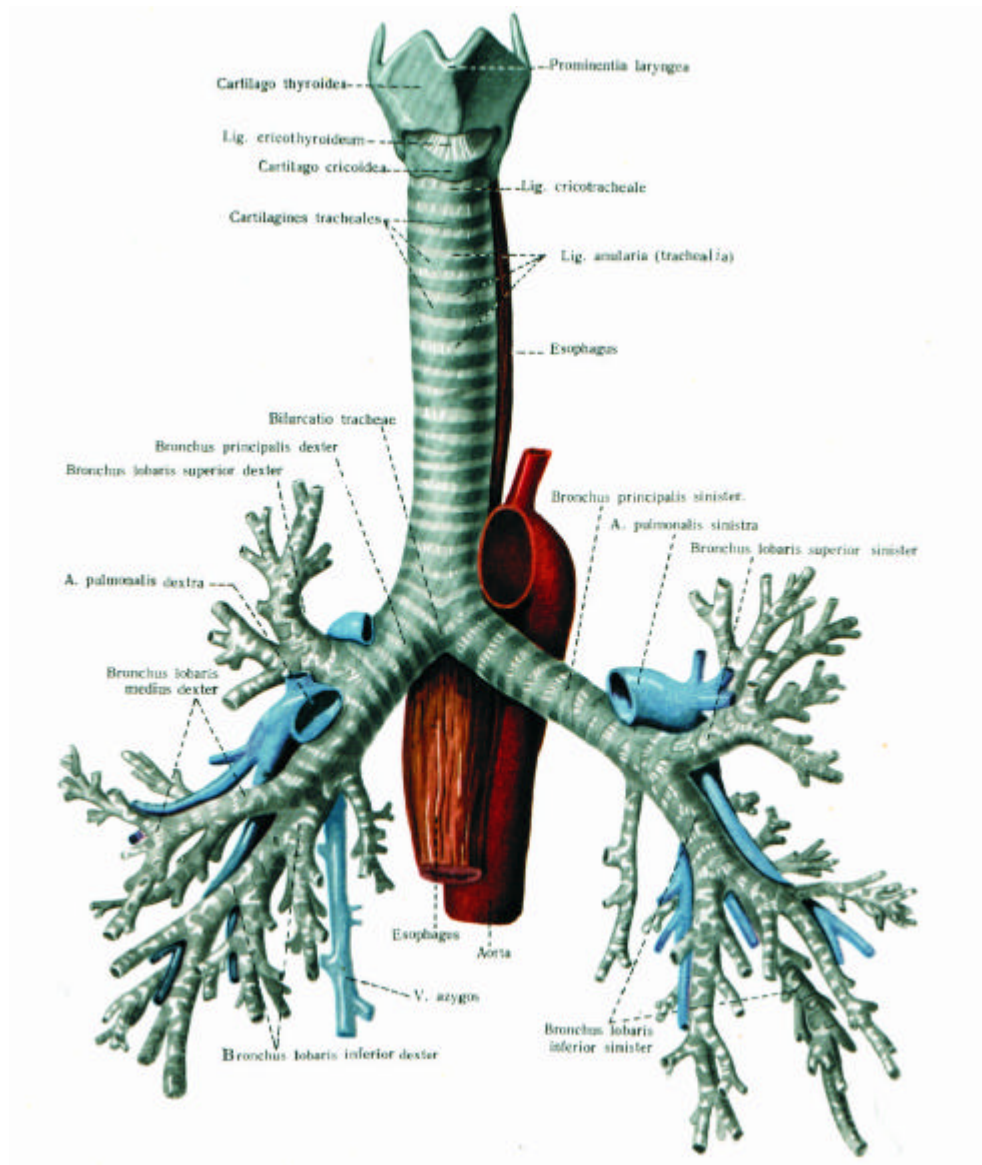
### 1.1. Anatomija

Dva plućna krila su smještena u grudnom košu u negativnom virtuelnom prostoru, između dva lista pleure, od kojih jedan pokriva pluća, a drugi rebra sa unutrašnje strane (*slika 1.1*)<sup>[1]</sup>.



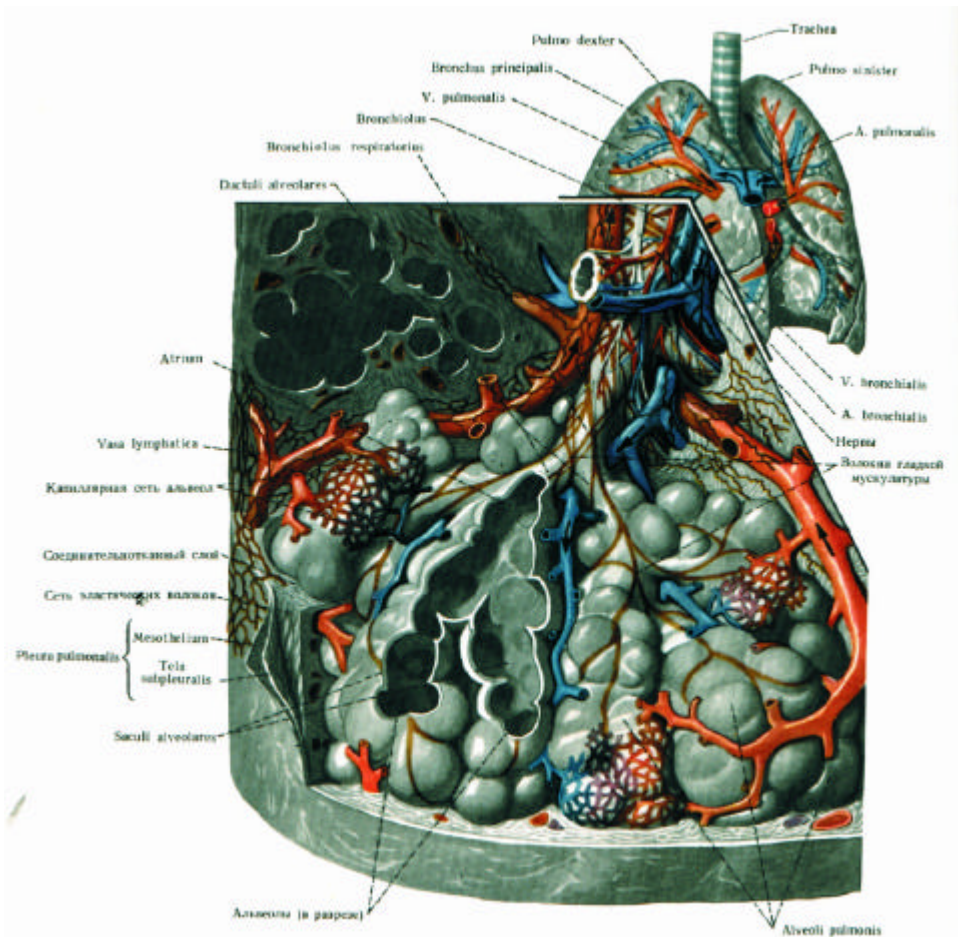
*Slika 1.1. Pluća sa prednje strane grudnog koša*

Provodne disajne puteve respiratornog sistema sačinjavaju nos ili usta, larinks, traheja, bronhije i bronhiole. Traheja se dijeli na dva glavna bronha koji se dijele desno na tri, a lijevo na dva lobarna bronha. Lobarni bronhi se dijele na segmentalne, subsegmentalne, odnosno dihotonim asimetričnim grananjem do terminalnih bronhiola (17. generacija grananja), kojih u plućima odrasle osobe ima oko 30000. U ovom prostoru ne vrši se gasna razmjena i naziva se mrtvi prostor. Prosječan volumen mrtvog prostora iznosi oko 150 ml (*slika 1.2*).



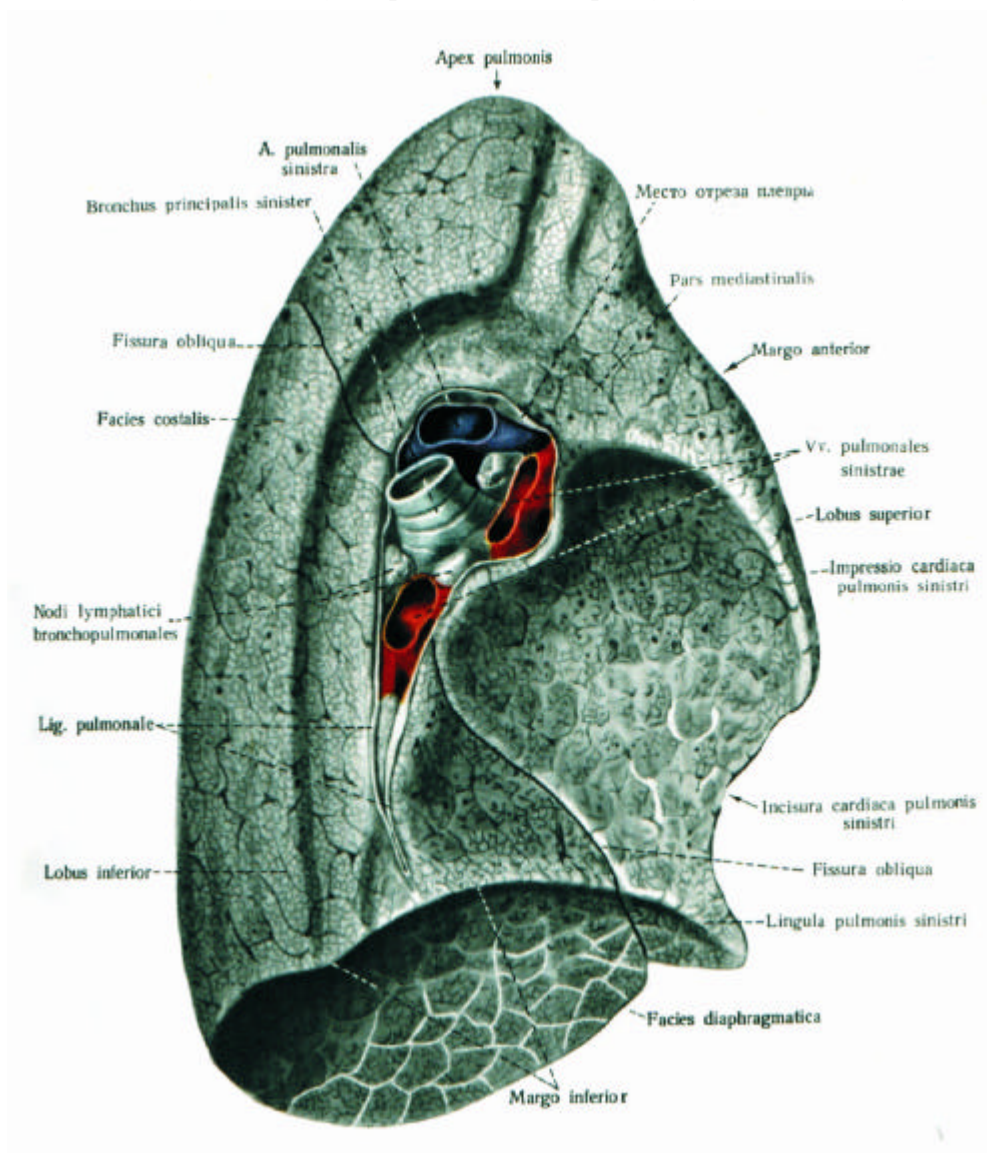
*Slika 1.2. Građa traheobronhalnog stabla*

Acinus odgovara jednoj funkcionalnoj jedinici, koja otpočinje poslije dihotomne diobe terminalne bronhiole na dvije respiratorne bronhiole prvog reda, koje se potom granaju do treće generacije. Respiratorne bronhiole (17. 18. i 19. generacija grananja traheobronhalnog stabla) predstavljaju prelaznu zonu razmjene gasova jer vazduh i dalje struji ali se, uporedo sa grananjem, povećava broj alveola u kojima se vrši razmjena gasova. Broj alveola prema trećoj generaciji grananja je sve veći. Respiratorne bronhiole završavaju alveolarnim kanalićima u koje se otvara prosječno oko 5 alveola (23. generacija grananja). Broj alveola u plućima odrasle osobe je oko 300 miliona. Kapilari unutar alveolarnog zida obrazuju vrlo gustu mrežu, u obliku heksagonalnih petlji, čime se na velikoj površini ostvaruje bliski konatakt, preko alveo-kapilarne membrane, između intraalveolarnog vazduha i krvi. U funkcionalnom smislu, u plućima, arterije dopremaju neoksigenisanu krv iz desne strane srca, a vene odvođe oksigenisanu krv u lijevu srčanu pretkomoru (*slika 1.3*).

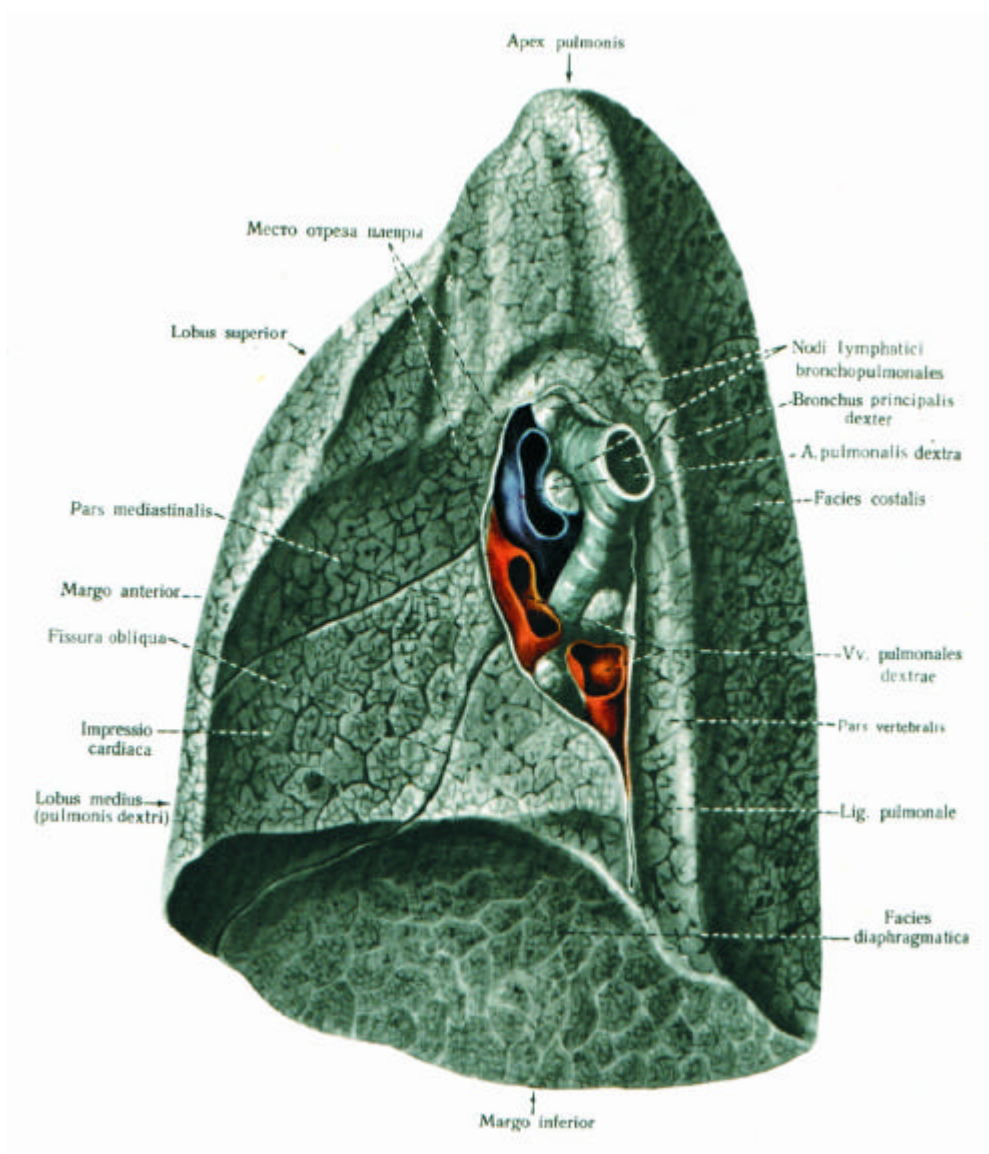


Slika 1.3. Šema acinusa

Lijevo plućno krilo podijeljeno je incizurama na dva lobusa. Desno plućno krilo podijeljeno je na tri lobusa. Svaki lobus ima svoj pleuralni omotač. Pluća su sa medijastinalne strane u bliskom odnosu sa ostalim intra-torakalnim organima, koji na plućima čine impresije (*slika 1.4, 1.5, 1.6*).

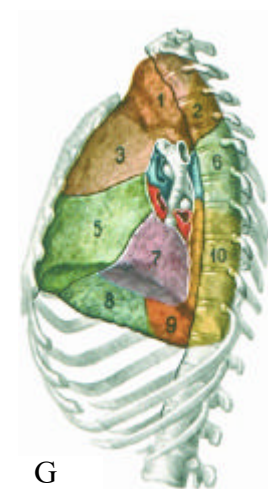
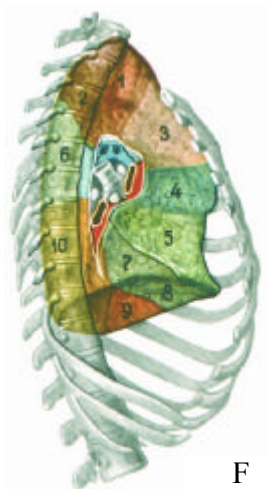
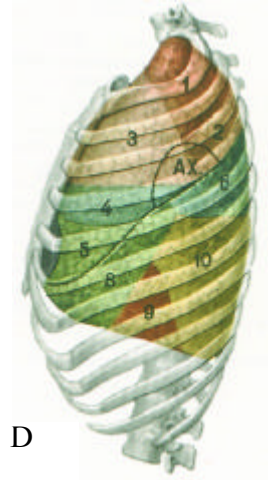
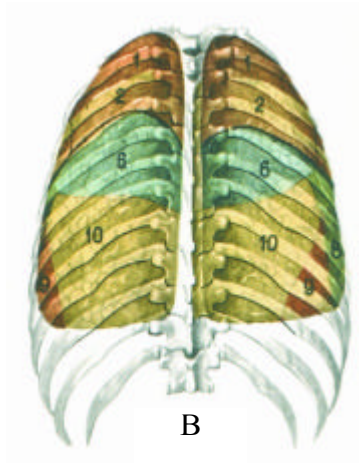
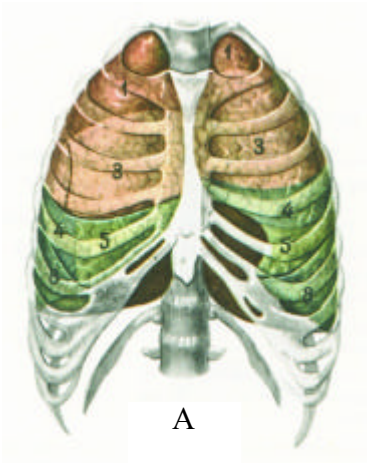


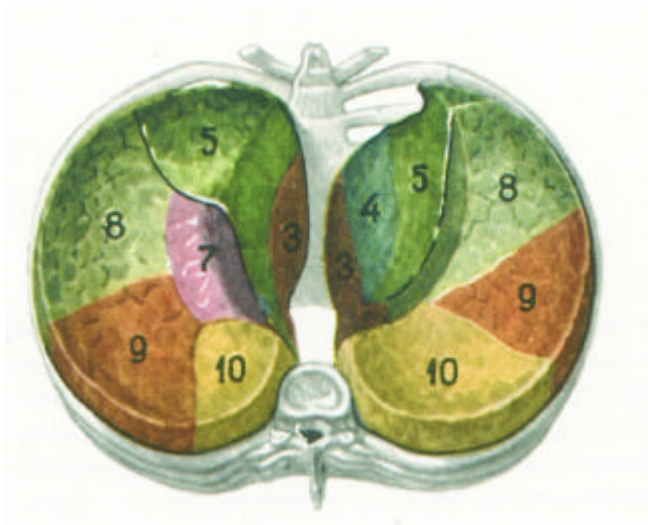
*Slika 1.4. Lijevo plućno krilo sa medijalne strane*



Slika 1.5. Desno plućno krilo sa medijalne strane







**Slika 1.6. Šematski prikazani lobusi pluća**

A: Sa prednje strane, B: Sa leđne strane, C: Sa desne bočne strane, D: Sa lijeve bočne strane, F: Sa medijalne strane lijevo plućno krilo, G: Sa medijalne strane desno plućno krilo, H: Odozgo

Lobusi su podijeljeni na segmente, između kojih po pravilu ne postoje incizure. Svaki segment predstavlja dio parenhima pluća, u obliku piramide, čiji je vrh okrenut prema hilusu. Segmenti imaju svoj segmentalni bronh i odgovarajuću krvnu mrežu (*tabela 1.1*).

**Tabela 1.1. Podjela pluća na segmente**

<b>Desno plućno krilo</b>
<b>Gornji lobus:</b>
1. segmentum apicale
2. segmentum posterius
3. segmentum anterius
<b>Srednji režanj:</b>
4. segmentum laterale
5. segmentum mediale
<b>Donji režanj:</b>
6. segmentum apicale
7. segmentum basale mediale
8. segmentum basale anterius
9. segmentum basale laterale
10. segmentum basale posterius

<b>Lijevo plućno krilo</b>
<b>Gornji lobus:</b>
1. segmentum apicale
2. segmentum posterius
3. segmentum anterius
4. segmentum lingulare superius
5. segmentum lingulare inferius
<b>Donji režanj:</b>
6. segmentum apicale
7. segmentum basale mediale
8. segmentum basale anterius
9. segmentum basale laterale
10. segmentum basale posterius

## 1.2. Klinička fiziologija disanja

Osnovna uloga pluća je razmjena gasova. U fiziološkim granicama održavajući ventilaciju i perfuziju alveolarnih prostora, obezbjeđuju dovoljnu oksigenaciju krvi i eliminaciju ugljen-dioksida nastalog metaboličkim procesima. Normalne vrijednosti parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) su u rasponu 9,3 - 14,7 kPa, a ugljen-dioksida ( $\text{PaCO}_2$ ) 4,8 - 5,9 kPa<sup>[2,3,4]</sup>.

Plućna funkcija se odvija u fazama koje su čvrsto međusobno povezane:

- ◆ plućna ventilacija,
- ◆ distribucija,
- ◆ membranska difuzija,
- ◆ plućna perfuzija.

Potrebno je napomenuti da pluća imaju i metaboličku funkciju koja se ogleda u sintezi surfaktanta (fosfolipidna materija) koji je neophodan da bi se smanjila površinska napetost unutar alveola, čime se sprečava kolaps alveola. U plućima se takođe sintetišu histamin, leukotrieni i prostaglandini, a vrši se pretvaranje angiotenzin-konvertaze I u angiotenzin-konvertazu II.

### 1.2.1. Plućna ventilacija

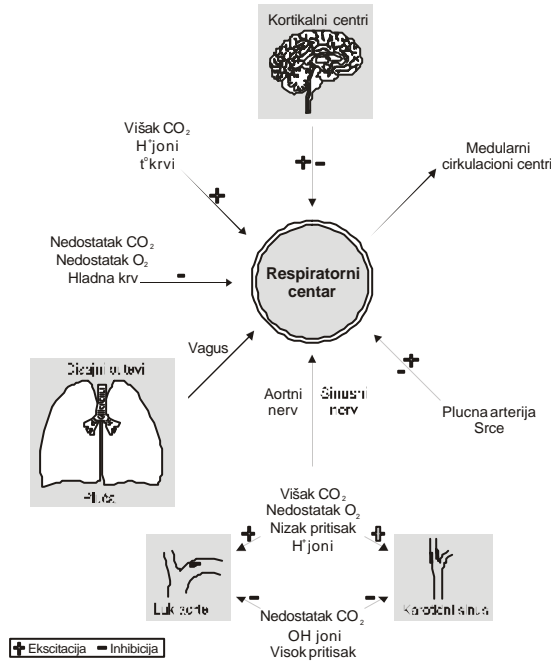
Plućna ventilacija je razmjena gasova između spoljašnje sredine i alveolarnih prostora u plućima.

Da bi se ovaj dio funkcije pluća adekvatno obavljao, neophodni su:

- ◆ normalna funkcija centra za disanje u CNS-u,
- ◆ nesmetan prenos impulsa od tih centara ka plućima i obratno,
- ◆ normalna pokretljivost zidova grudnog koša,
- ◆ očuvana funkcija disajnih mišića, prvenstveno dijafragme,
- ◆ dovoljna rastegljivost i elastičnost pluća,
- ◆ očuvana prohodnost disajnih puteva.

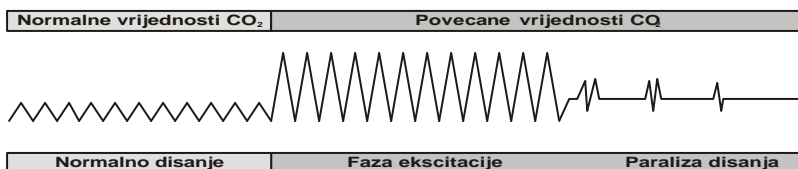
#### 1.2.1.1. Regulacija disanja

Mehanizam automatizma disanja vrlo je kompleksan. Najjači podsticaj centru za regulaciju disanja jeste poremećaj koncentracije ugljen-dioksida i vodonikovih jona (*slika 1.7*).



Slika 1.7. Regulacija disanja

Povišene vrijednosti ugljen-dioksida djeluju ekscitacijski na centar za disanje. Posljedica je tahipneja i hiperventilacija što ima za cilj eliminaciju viška ugljen-dioksida. Bolesnici dublje i brže dišu uz maksimalno angažovanje respiratorne muskulature. Uporedo sa ekscitacijom centra za disanje, povišene vrijednosti ugljen-dioksida djeluju ekscitirajuće na CNS, tako da su bolesnici uznemireni i razdražljivi. Rad srca je ubrzan, vrijednosti krvnog pritiska su povišene, što se manifestuje crvenilom lica i pojačanim znojenjem. Dalje povećavanje koncentracije ugljen-dioksida, do visokih vrijednosti, dovodi do depresije centra za disanje što se klinički manifestuje prestankom disanja. Hipoksija, poremećaj acidobaznog statusa, respiratorna acidoza, nagomilavanje bikarbonata zbog kompenzatorne funkcije bubrega i nagomilavanje tkivnih tečnosti zbog dilatacije krvnih sudova dovodi, pored izrazite depresije CNS, do edema tkiva, što se klinički manifestuje glavoboljom, poremećajem vida, sluha, suženjem svijesti, bradikardijom i zastojem srca (slika 1.8).



Slika 1.8. Djelovanje ugljen-dioksida na centar za disanje

Sniženje parcijalnog pritiska kiseonika ne utiče direktno na centar za disanje. Niska koncentracija kiseonika preko hemoreceptora iz karotidnog sinusa i luka aorte podstiče disanje. Takođe, promjena temperature, pritiska, promjena brzine strujanja vazduha u krupnim disajnim putevima i impulsi iz mehanoreceptora indirektno utiču na centar za disanje.

### 1.2.1.2. Mehanika disanja

Pluća smještena unutar grudnog koša predstavljaju integrisani elastični prostor u kojem je promjenom pritiska omogućena promjena zapremine. Ventilacija pluća obavlja se radom disajne muskulature<sup>[3,5]</sup>.

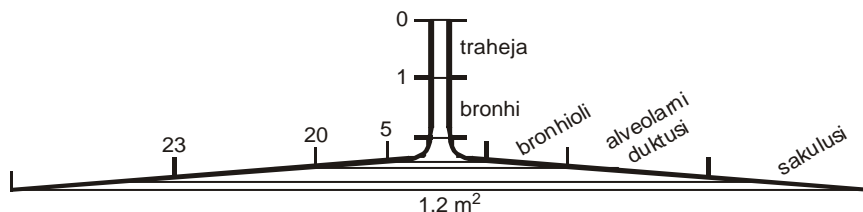
Na kraju mirnog spontanog ekspirijuma u pleuralnom prostoru vlada pritisak koji je nešto niži od atmosferskog. Ovaj negativan pritisak rezultat je retrakcionih sila plućnog parenhima, koje nastoje da smanje zapreminu pluća i suprotnih sila koštanih struktura grudnog koša, koje u tom položaju nastoje da prošire grudni koš. Ove dvije sile suprotnog smjera su u momentu završetka mirnog ekspirijuma u ravnoteži. U tom položaju pleuralni pritisak je lako negativan, a u alveolama je jednak atmosferskom.

Otpor strujanju vazduha nastaje usljed činilaca koji se suprotstavljaju kretanju vazduha između okolne sredine i unutrašnjosti pluća. Ukupni otpor u disajnom sistemu čine:

- ♦ otpor disajnih puteva ( $R_{aw}$ ),
- ♦ otpor grudnog koša ( $R_{cw}$ ),
- ♦ otpor plućnog tkiva ( $R_{ti}$ ).

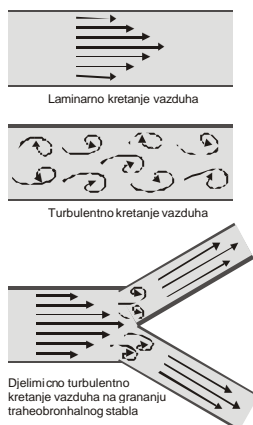
Od ukupnog otpora u disajnom sistemu, otpor u disajnim putevima je najvažniji.

Ukupna poprečna površina lumena disajnih puteva ne mijenja se od traheje sve do 5. generacije grananja traheobronhalnog stabla i iznosi oko  $3 \text{ cm}^2$ . Od 5. do 17. generacije disajnih puteva, poprečna površina se neznatno povećava, a počev od 17. generacije grananja bronha, naglo se proširuje u ogroman otvor prečnika oko  $1,2 \text{ m}^2$  (*slika 1.9*).



*Slika 1.9. Šematski prikaz poprečnog presjeka kroz disajne puteve*

Zbog ovakvog oblika disajnih puteva, brzina strujanja vazduha u pojedinim dijelovima traheobronhalnog stabla je različita. U traheji i prvih pet generacija grananja, velika je brzina vazduha (4m/sek), tako da kretanje ima turbulentan izgled. U distalnijim dijelovima traheobronhalnog stabla strujanje vazduha ima laminaran karakter. Poslije 17. generacije grananja kretanje vazduha veoma je sporo, difuzijskog tipa (*slika 1.10*).



**Slika 1.10. Oblici kretanja vazduha kroz disajne puteve**

S obzirom na to da od brzine kretanja vazduha i prečnika lumena disajnog puta direktno zavisi otpor strujanja (ukoliko je brzina veća, minimalne promjene prečnika izazivaju velike promjene otpora), traheja i krupni bronhi mjesta su gdje se stvara najveći dio ukupnog otpora što nastaje strujanjem vazduha u disajnim putevima. Već relativno male promjene lumena bronha dovode do jasnog povećanja endobronhalnog otpora. Samo kod velikih poremećaja funkcije malih disajnih puteva dolazi do povećanja otpora.

Otpor ( $R_{aw}$ ) zavisi od onih činilaca koji utiču na širinu lumena disajnih puteva:

- ◆ tonus glatke muskulature bronha koji je pod kontrolom simpatikusa i parasimpatikusa; parasimpatički impulsi povećavaju tonus glatke muskulature i samim tim sužavaju lumen disajnih puteva,
- ◆ debljina bronhalne sluznice; zadebljanje sluznice usljed otoka ili edema sužava lumen,
- ◆ intraluminalni sekret; hiperkrinija (povećano lučenje sluzi) i disktrinija (promijenjen kvalitet sluzi) otežavaju prohodnost disajnih puteva. Normalno je sluznica bronha prekrivena slojem sluzi debljine oko 5 mikrona. Kod oboljelih, debljina tog sloja može dosegnuti i do 500 mikrona, što direktno sužava lumen naročito malih disajnih puteva,
- ◆ nestabilnost bronhijalnih zidova; širina lumena manjih bronhija

održava se trakcijom elastičnih elemenata okolnog plućnog parenhima. Kod slabljenja elastične retraktilnosti pluća sa njihovom povećanom popustljivošću, pri forsiranom izdisaju može da dođe do sužavanja i kolabiranja disajnih puteva. Znači, ovdje povećanje otpora nastaje sužavanjem disajnih puteva u toku dinamičke kompresije bronhalnih zidova,

- ♦ zapremina pluća utiče i na lumen bronha; istraživanja su pokazala da otpor stoji u obrnutoj proporciji sa volumenom pluća. Otpor je veći u "malim" plućima. Zbog toga se otpor povećava za vrijeme ekspirijuma. Gojazne osobe i gravidne žene imaju povećane otpore disajnih puteva zbog smanjenog volumena pluća.

Za savlađivanje otpora protoku vazduha u disajnim putevima mora da postoji razlika između alveolarnog i atmosferskog pritiska.

Nasuprot čestim promjenama lumena bronha zbog raznih oboljenja, dužina disajnog sistema se neznatno mijenja.

### **1.2.1.3. Mehanizam inspirijuma**

Inspirijum je aktivni dio ventilacionog ciklusa koji se obavlja kontrakcijama respiratorne muskulature koja širi grudni koš i rasteže pluća. Pleuralni pritisak postaje jače negativan, tj. niži od atmosferskog nego što je bio na kraju mirnog ekspirijuma. Rastezanjem pluća i širenjem alveola pritisak postaje u njima negativan, te vazduh struji iz okoline u alveolarni prostor kroz traheobronhalno stablo. Za vrijeme inspirijuma respiratorna muskulatura vrši određeni rad uz potrošnju energije.

Tokom normalne ventilacije samo kontrakcijama dijafragme grudni koš povećava svoju zapreminu. U uslovima otežane ventilacije, tokom inspirijuma angažuje se pomoćna respiratorna muskulatura, koja obezbjeđuje dodatnu snagu za savlađivanje otpora inspirijumu.

Pri mirnom disanju u fiziološkim okolnostima sa svakim inspirijumom u već postojeći vazduh u plućima se dodaje oko 500 ml svježeg vazduha, od čega se oko 150 ml zadrži u anatomskom mrtvom prostoru.

### **1.2.1.4. Mehanizam ekspirijuma**

Prilikom mirnog fiziološkog disanja ekspiracija je pasivan proces u kome ne učestvuje respiratorna muskulatura. Ona se koristi u ekspirijumu samo prilikom forsirane ekspiracije, kašlja i u stanjima kada je ekspirijum otežan.

Nakon završetka inspirijuma, inspiratorna muskulatura se relaksira, toraks i pluća se vraćaju u položaj ravnoteže pod dejstvom elastične retraktilnosti pluća. Jačina sila retraktilnosti zavisi od jačine inspirijuma, odnosno što je volumen pluća veći retraktilne sile su snažnije. Retraktilnim silama odupire se koštana građa grudnog koša.

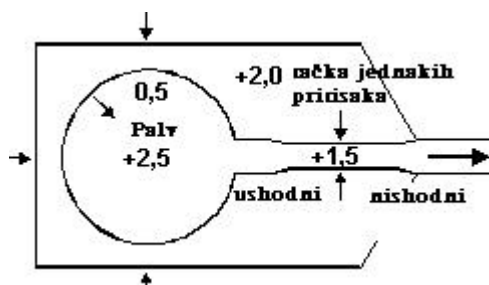
U ispoljavanju elastične retraktilnosti pluća učestvuju dvije sile:

- ♦ sila elastičnih vlakana plućnog parenhima koju stvaraju istegnute elastične niti tokom inspirijuma. U momentu prestanka rada disajne muskulature nastoje da se vrate u prvobitni položaj.
- ♦ sila površinskog napona koja se javlja na granici između vazduha i tečnosti u alveolama i teži da smanji dodirnu površinu<sup>61</sup>. Ona se mijenja tokom respiratornog ciklusa, a direktno zavisi od debljine surfaktanta<sup>1</sup> koji oblaže alveole i najmanje disajne puteve. U inspirijumu, kada je alveolarna površina veća, molekule surfaktanta nisu međusobno u bliskom kontaktu, te je sila površinskog napona veća. U ekspirijumu alveole smanjuju svoju površinu, molekuli surfaktanta se zbijaju i na kraju ekspirijuma smanjuju silu površinskog napona na nulu. Na ovaj način sila površinskog napona se direktno odupire prekomjernom širenju ili skupljanju alveola.

Pleuralni pritisak tokom ekspirijuma postaje manje negativan (približava se opet nuli), dok pritisak u alveolama postaje pozitivan tj. veći od atmosferskog, tako da vazduh struji obrnutim smjerom, iz alveola u okolinu. Razlika između alveolarnog i atmosferskog pritiska predstavlja pogonsku snagu u ekspirijumu koja se "troši" za savlađivanje otpora u disajnim putevima. Visina alveolarnog pritiska određena je silom retraktilnosti i silom pleuralnog pritiska. Sila pleuralnog pritiska ne djeluje samo na alveole nego i zidove disajnih puteva čitavom dužinom, težeći da ih suzi, odnosno da smanji prolaznost disajnog puta. Neposredna posljedica ove pojave jeste da se na određenoj dužini disajnog puta, pošto se "utroši" pogonska sila, intrabronhijski pritisak izjednači sa peribronhijskim pritiskom. Na tom mjestu je tačka jednakih pritisaka koja dijeli disajni put na ushodni, prema alveoli i nishodni prema vanjskoj sredini (*slika 1.11*)

<sup>1</sup> surfaktant je lipoproteinska materije porijeklom iz Clara ćelija koja smanjuje površinski napon tečnosti na unutrašnjoj površini alveola





Slika 1.11. Tačka jednakih pritisaka

Komplijansa predstavlja odnos između pritiska i volumena. Pri većoj raširenosti pluća potrebno je da djeluje veći pritisak da bi se izazvala promjena volumena. Stoga pluća pokazuju veću komplijansu pri manjim i umjerenim volumenima.

## 1.2.2. Distribucija

Ova faza plućne funkcije odnosi se na raspodjelu udahnutog vazduha u plućima. Pri mirnom disanju pluća sadrže oko 150 ml vazduha što predstavlja funkcionalni rezidualni volumen. Sa novim udisajem praktično se prvo udahne vazduh iz ovog prostora te još oko 350 ml atmosferskog vazduha. U idealnim uslovima udahnuti vazduh bi trebao da bude jednako raspoređen u svim dijelovima pluća<sup>[3,7]</sup>.

### 1.2.2.1. Zone distribucije

Vazdušni prostor u plućima se dijeli u tri zone:

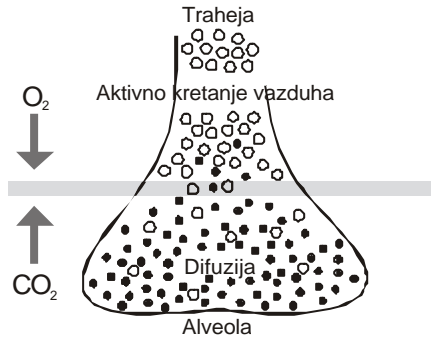
- ◆ provodna zona obuhvata disajne puteve do terminalnih bronhiola u kojima nema razmjene gasova,
- ◆ prelaznu zonu čine tri generacije grananja respiratornih bronhiola, koje sa svakim novim grananjem imaju sve veći broj alveola. Ovi disajni putevi pored provođenja vazduha imaju respiratornu ulogu,
- ◆ respiratorna zona se sastoji od alveolarnih duktusa i sakulusa sa alveolama.

### 1.2.2.2. Faze distribucije

Distribucija udahnutog vazduha u plućima odvija se u dvije faze:

- ◆ faza protoka obuhvata raspoređivanje udahnutog vazduha kroz razgranati sistem traheobronhalnog stabla. Brzina i oblici kre-

- tanja vazduha zavise od poprečnog presjeka disajnog puta,
- ♦ faza gasne difuzije predstavlja kretanje molekula gasova na nivou respiratorne zone koje se odvija na osnovu razlike u koncentraciji, tako da se molekuli kiseonika kreću ka alveolama, a molekule ugljen-dioksida iz alveola. Manji molekuli kiseonika znatno brže difunduju. Otpori kretanju gasova su zanemarljivi (*slika 1.12*)



*Slika 1.12. Alveolarna ventilacija*

### 1.2.3. Membranska difuzija

Difuzija gasova kroz alveo-kapilarnu membranu se odvija u tečnoj sredini u dva procesa<sup>[3,7]</sup>:

- ♦ proces prodiranja gasa u tečnu sredinu koji direktno zavisi od parcijalnog pritiska gasa izvan tečnosti i njegove rastvorljivosti. Ukoliko je parcijalni pritisak gasa veći brzina prodiranja gasa u tečnost je veća. Rastvorljivost gasa zavisi od fizičkih osobina gasa. Poznato je da je ugljen-dioksid oko 20 puta rastvorljiviji od kiseonika,
- ♦ proces difuzije kroz samu tečnost odvija se na osnovu razlike u koncentraciji gasova.

Kiseonik iz alveolarnog prostora procesom difuzije prolazi sloj surfaktanta, ćelijsku plazmu alveolarnog epitela, sloj vezivnog tkiva alveolarne pregrade, endotel kapilara, krvnu plazmu i zid eritrocita, te se veže za hemoglobin. Kretanje ugljen-dioksida je u obrnutom smjeru. Proces difuzije zavisi od razlike parcijalnih pritisaka gasova u alveolama i krvi, vremena u kojem krv i vazduh ostaju u kontaktu, debljine alveo-kapilarne membrane, aktivne alveolarne površine raspoložive za difuziju gasova i stepena rastvorljivosti gasova. Ugljen-dioksid se oko 20 puta brže difunduje kroz alveo-kapilarnu membranu u odnosu na kiseonik.

#### 1.2.4. Plućna perfuzija

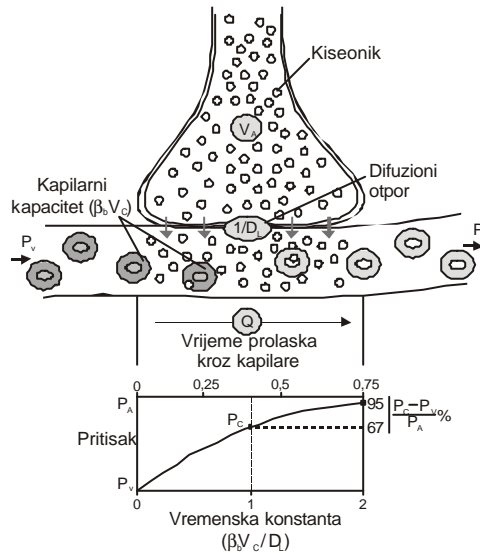
Protok krvi kroz pluća se odvija na osnovu malog gradijenta pritiska koji nije u normalnom plućnom krvotoku veći od 10 mm Hg, uz neznatan otpor<sup>17)</sup>. Povećanje protoka i do dvostruko većih vrijednosti ne dovodi do porasta plućnog arterijskog pritiska. Na krvne sudove plućnog krvotoka vazokonstriktorski djeluju: noradrenalin, angiotenzin II, serotonin, histamin, prostaglandini F<sub>2</sub>-alfa, E<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, leukotrieni, interleukin 2, faktor nekroze tumora, endotelin 1. Vazodilatatorno djeluju: prostaciklin, beta-adrenergički agonisti, bradikinin, faktor aktivacije trombocita, azot-monoksid, adenozin, prostaglandini E<sub>1</sub> i E<sub>2</sub>.

Protok krvi kroz pojedine dijelove pluća nije ravnomjeran zbog uticaja hidrostatskog pritiska na perfuzioni pritisak plućnih kapilara. U uspravnom položaju je najveći u bazalnim dijelovima pluća i opada prema vrhovima pluća. Donji dijelovi pluća su bolje prokrvljeni nego gornji.

Odnos ventilacije i perfuzije ( $V_a/Q$ ) normalno iznosi 0,8. U bazalnim dijelovima arterijski i venski pritisci su veći od alveolarnog, što omogućuje stalnu perfuziju. U vrhovima pluća alveolarni pritisci su veći od kapilarnih, te kompromituju cirkulaciju. Između baza i vrhova pluća, nalazi se zona u kojoj je perfuzija intermitentna.

Debljina alveolarnih kapilara ne prelazi 300 nm. Površina na kojoj se odvija difuzija je oko 80 m<sup>2</sup>. Vrijeme razmjene gasova između alveo-kapilarne membrane i krvi je mala i iznosi 0,25 sekunda. Krv kroz alveolarne kapilare u mirovanju protiče 0,75 sekunda, što stvara vremensku rezervu za dovoljnu oksigenaciju krvi i kada je difuzija gasova usporena usljed promjena na alveo-kapilarnoj membrani. U toku fizičkog naprezanja krv kroz alveo-kapilarne membrane protiče znatno brže ali i tada ima dovoljno vremena za adekvatnu oksigenaciju krvi u alveolarnom kapilaru (*slika 1.13*).

Kiseonik se prenosi dijelom rastvoren u krvi (0,3 ml/100ml krvi) i vezan za hemoglobin (19,5 ml/100ml krvi ili 98%). Ugljen-dioksid se prenosi rastvoren u citoplazmi eritrocita u obliku disocirane ugljene kiseline. Pravilna doprema kiseonika do tkivnih ćelija uz eliminaciju ugljen-dioksida, obezbjeđuje normalne metaboličke procese i sprečava nagomilavanje laktata. Eliminacijom ugljen-dioksida pluća direktno utiču na regulaciju acidobaznog statusa.



Slika 1.13. Difuzija gasova iz alveole u plućne kapilare

### 1.3. Patofiziologija disanja

#### 1.3.1. Poremećaji regulacije disanja

##### 1.3.1.1. Apneja

Prestanak disanja obično je privremen. Voljna apneja traje nekoliko minuta, a nagomilovanje ugljen-dioksida dovodi do uspostavljanja disanja. Funkcionalna apneja nastaje poslije perioda hiperventilacije. Tada mala količina ugljen-dioksida ne vrši dovoljnu ekscitaciju respiratornog centra<sup>8,91</sup>.

Apneja može biti izazvana i direktnom inhibicijom centra za disanje narkotičnim sredstvima (eter, barbiturati, morfijum).

Prenaduvana pluća, povećanje pritiska u karotidnoj arteriji preko aferentnih vlakana vagusa takođe dovode do depresije centra za disanje.

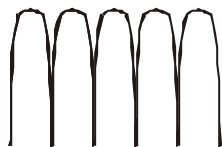
##### 1.3.1.2. Apneja u snu

Manifestuje se periodima prestanka disanja u toku sna koji traju do 100 sekundi. Nastupa asfiksija, hiperkapnija, ekscitacija koja dovodi do buđenja i uspostavljanja normalnog ritma disanja. U osnovi ovog kompleksnog poremećaja je neurološko oboljenje produžene kičmene moždine. Poremećen rad centra za disanje, koordinaciju pokreta respiratorne muskulature i pokreta epiglotisa dovodi do privremenog zatvaranja gornjih disajnih puteva, uz relaksaciju respiratorne muskulature.

### 1.3.1.3. Posebni oblici disanja

#### a) *Kussmaul-ovo* disanje

Javlja se u acidozi. Bolesnik diše šumno i duboko (*slika 1.14*).



*Slika 1.14. Kussmaul-ovo disanje*

#### b) *Cheyne-Stokes-ovo* disanje

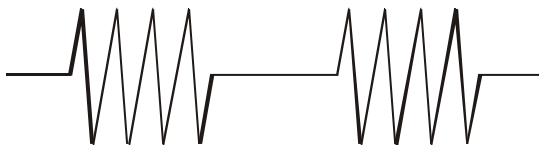
Ovo je poseban tip periodičnog disanja sa periodima usporenog i oslabljenog disanja, poslije kojih slijede periodi ubrzanog i pojačanog disanja. Faze disanja se stalno ponavljaju (*slika 1.15*).



*Slika 1.15. Cheyne-Stokes-ovo disanje*

#### c) *Biot-ovo* disanje

Ovo je periodično disanje u kojem se smjenjuju faze tahipneje sa fazama apneje. Ovaj tip disanja je regulisan hipoksemijom koja podražuje hemoreceptore u karotidnom sinusu. Respiratorni centar koji reaguje na višak ugljen-dioksida je neosjetljiv (*slika 1.16*).



*Slika 1.16. Biot-ovo disanje*

### 1.3.1.4. Kašalj

Kašljanje predstavlja zaštitni refleks. Nadražaji do centra za kašljanje u produženoj moždini dolaze sa različitih mjesta iz respiratornog trakta ali i drugih dijelova tijela aferentnim nitima iz vagusnih receptora. Centar za kašalj

koordinira rad ekspiratorne muskulature i glotisa. Izaziva naglo povećanje pritiska u traheobronhalnom stablu uz zatvoren grkljan. Poslije otvaranja, velika količina vazduha ogromnom brzinom izlazi napolje pod velikim pritiskom, noseći sa sobom sekret, čestice prašine, iritirajuće materije. Hronični kašalj predstavlja smetnju jer zamara bolesnika, ometa san, povećava intrakranijalni pritisak, te povećava količinu vazduha u alveolama, zbog ventilnog efekta zarobljavanja u najsitnijim dijelovima pluća.

#### 1.3.1.5. Štucanje

Iznenadni nepravilni inspiratorni pokreti dijafragme, uz inspirijum preko zatvorenog glotisa, dovode do ovih karakterističnih poremećaja. Podražaj vagusa ili frenikusa usljed naduvenosti stomaka, izrazite gojaznosti, trudnoće, ali i tumorskih promjena u medijastinumu i trbušnoj šupljini izazivaju "refleksno" štucanje. Porast intrakranijalnog pritiska može dovesti do "centralnog" štucanja.

#### 1.3.1.6. Kardijalna astma

Napadi noćnog gušenja kod bolesnika sa srčanom dekompenzacijom javljaju se noću, u poslijeponoćnim satima, zbog produžene preraspodjele plućne cirkulacije u ležećem položaju, odnosno zadebljanja alveo-kapilarne membrane uzrokovane nakupljanjem tečnosti.

### 1.3.2. Poremećaji ventilacije

#### 1.3.2.1. Hiperventilacija

Kompenzatorna hiperventilacija je prolazna kada je povećana vrijednost parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u krvi. Centar za disanje, kada se vrijednosti ugljen-dioksida normalizuju, reguliše hiperventilaciju. Kompenzatorna hiperventilacija javlja se u stanju metaboličke acidoze<sup>(8,9)</sup>.

Trajna hiperventilacija je stanje kada se alveolarni prostor ventilira više nego što je potrebno za eliminaciju ugljen-dioksida i dopremu kiseonika. Bilo da nastane kod meningitisa ili encefalitisa, usljed djelovanja lijekova (salicilati, adrenalin), straha, temperature ili kod psihogenih poremećaja, odlikuje se time što prekomjerna eliminacija ugljen-dioksida dovodi do respiratorne alkaloze, koja je u početku kompenzovana pojačanim eliminisanjem bikarbonata putem bubrega. Produžavanje hiperventilacije i nastanak dekompenzovane respiratorne alkaloze usljed vazokonstrikcije krvnih sudova u CNS-u

dovodi do neuroloških poremećaja (glavobolja, uznemirenost, vrtoglavica). Takođe, zbog smanjivanja jona kalcijuma u plazmi hiperventilacija izaziva bolove, nekontrolisano grčenje mišića, povremeno i konvulzije.

### 1.3.2.2. Hipoventilacija

Hipoventilacija je stanje kada do alveolarnog prostora ne dopire dovoljno vazduha usljed smanjenog broja respiracija. Stanje hipoventilacije javlja se veoma rijetko. Nedovoljna eliminacija ugljen-dioksida, uz nedovoljan dotok kiseonika do alveola (plitke i česte respiracije, disanje na većim visinama) dovodi do hipoksemije<sup>[8,9]</sup>.

Hipoventilacija može da se razvije kod bolesnika sa promjenama u CNS-u (cerebrovaskularni inzulit, traume moždanog stabla, polimijelitis). Predoziranje anestheticima, barbituratima, fenotijazinima, meprobamatom, opijatskim analgeticima takođe može izazvati hipoventilaciju. Bolesti mišića (mijastenija gravis, polimijelozitis) kao i teške traume grudnog koša izazivaju hipoventilaciju. Smanjena količina dopreme kiseonika i smanjena mogućnost eliminacije ugljen-dioksida dovodi pored hipoksemije do hiperkapnije. Ukoliko je hipoventilacija nastala zbog oštećenja centra za disanje, kompenzatornih mehanizma nema. Pored dekompenzovane respiratorne acidoze stalna i sve dublja hipoksija dodatno oštećuje CNS. Hipoksija izaziva vazokonstrikciju krvnih sudova u plućima, povećanje plućnog otpora, povećanje pritiska u plućnim arterijama a time i dilataciju i dekompenzaciju desne strane srca.

### 1.3.2.3. Hipoventilacija gojaznih osoba (*Pickwick*-ov sindrom)

Kod ekstremno debelih osoba, smanjenje rastezljivosti grudnog koša, visok položaj dijafragme, uz ograničenost pokreta, dovode do smanjenja disajnih kapaciteta odnosno hipoventilacije. Ukupno smanjenje ventilacije dovodi do toga da je razmjena gasova nedovoljna za ukupne potrebe organizma, te dolazi do razvoja hipoksemije praćene hiperkapnijom. Ukoliko je poremećaj praćen opstruktivnim poremećajima ventilacije, a što je čest slučaj, globalna insuficijencija se razvija rano.

### 1.3.2.4. Opstruktivni poremećaji ventilacije

Opstrukcija može biti endobronhalna i egzobronhalna<sup>[3,8,9]</sup>.

### 1.3.2.4.1. Endobronhalna opstrukcija

#### *a) Diskrinija i otok bronhalne sluznice*

Edematozna sluznica uz hiperprodukciju sluzi izaziva difuzno sužavanje disajnih puteva. Pojedini segmenti pluća budu usljed velike produkcije sluzi zatvoreni. Poremećaj je najizraženiji u malim disajnim putevima, gdje usljed prijevremenog zatvaranja lumena disajnog puta zbog povećanog ekspiratornog pritiska dolazi do pomjeranja tačke dinamičke kompresije prema alveolama i zarobljavanja manje ili veće količine vazduha, što rezultuje povećanjem ventilacionog mrtvog prostora i smanjenjem ventilacije. Akutna opstrukcija ne rezultuje trajnim promjenama. Međutim, ukoliko poremećaj traje duže ili trajno, promjene u alveolarnom prostoru su ireverzibilne.

#### *b) Bronhospazam*

Za nastanak hiperreaktivnosti traheobronhalnog stabla postoje mnogobrojni vanjski i unutrašnji faktori koji dovode do spazma glatke muskulature zida bronhiola. Alergeni u obliku aerosola, hladan vazduh, emocionalne promjene, serotonin, histamin, samo su neke od materija koje su odgovorne za nastanak bronhospazma. Spazam dovodi do sužavanja lumena bronha, a time i do velikog povećanja endobronhalnog otpora. Bronhospazam je uglavnom reverzibilnog karaktera. Samo dugotrajan i učestali spazam dovodi do trajnih poremećaja.

Endobronhalne opstrukcije samo su rijetko pojedinačne. Obično su diskrinija, edem i bronhospazam kombinovani. Kod opstruktivnog bronhitisa preovladavaju diskrinija i edem, komplikovane sekundarnom bakterijskom infekcijom. Kod bronhijalne astme bronhospazam je dominirajući, ali postoji i edem sluznice uz povećanu produkciju sluzi. Kod bolesti koje su praćene povećanom produkcijom sluzi, smanjenom eliminacijom i upalnim promjenama, ventilni efekt je znatno izraženiji, bolest češće dovodi do nastanka prenaduvanosti pluća, povećanja funkcionalnog mrtvog prostora, odnosno smanjenja alveolarne površine zbog destrukcije intraalveolarnih septa.

#### *c) Opstrukcija gornjih disajnih puteva*

Laringospazam, otok larinksa, zadebljanje glasnica, tumori larinksa, štitnjače, postintubaciona stenoza dušnika u gornjoj trećini, ili strani sadržaj (bolus hrane, npr.) izazivaju suženje krupnog disajnog puta, odnosno onemogućuju udisanje dovoljne količine vazduha. Bez obzira na razlog nastanka, ove promjene su dramatičnog toka, dovode do angažovanja cjelokupne inspiratorne i ekspiratorne muskulature, uz čujan karakterističan inspiratorni stridor. Hipoksemija i hiperkapnija dodatno ekscitiraju CNS.

#### *d) Asfiksija*

Predstavlja akutni prekid dovođenja vazduha u pluća. Mogućnosti nastajanja asfiksije su velike: strano tijelo, difterične naslage u grlu, bulbarna par-



aliza, prestanak rada dijafragme. Hipoksemija je praćena hiperkapnijom. Po prestanku dovođenja vazduha u prvoj fazi (ekscitacija) refleksno se javlja tahipneja koja pokušava angažovanjem cjelokupne muskulature da savlada prepreku. Nagomilavanje ugljen-dioksida bez eliminacije, dovodi do hiperkapnije i acidoze. Oslabađanje adrenalina i noradrenalina dovodi do povećanja krvnog pritiska i tahikardije, ekscitacija motornih centara u kori velikog mozga dovodi do grčeva muskulature, a ekscitacija vegetativnih centara dovodi do hipersalivacije, defekacije, uriniranja. U drugoj fazi (depresija) disanje postaje sve pliće sa sve dužim periodima prestanka disanja. Sva muskulatura zahvaćena je toničkim grčevima. Refleksi se usporavaju i gase. Cijanoza je sve izraženija. Smrt organizma nastupa oko 5 minuta po nastanku asfiksije, prestankom rada vitalnih centara.

#### **1.3.2.4.2. Egzobronhalna opstrukcija**

Povećanje plućne popustljivosti, nastalo gubitkom elasticiteta plućnog tkiva, uzrokuje da i normalna jačina ekspiratornog pritiska dovodi u ekspirijumu do ranijeg sužavanja i zatvaranja malih disajnih puteva, odnosno nastajanja ventilnog efekta koji dovodi do povećanja intraalveolarnog prostora (emfizem). Ovaj patološki poremećaj po pravilu je praćen poremećajem eliminacije sekreta, te se egzobronhalnom mehanizmu opstrukcije pridružuje i endobronhalni.

#### **1.3.2.5. Restriktivni poremećaji ventilacije**

Restriktivni poremećaji ventilacije dovode do smanjenja plućnog volumena<sup>[3,8,9]</sup>. Nastaju zbog smanjene pokretljivosti i rastezljivosti grudnog koša, smanjene funkcije respiratorne muskulature, ili smanjene respiratorne površine kod bolesti sa difuznom intersticijskom fibrozom. Testovima plućne funkcije otkriju se poremećaji u statičkim plućnim kapacitetima. Otpori u disajnim putevima nisu bitno povećani, te su opstruktivne smetnje ventilacije znatno manje u odnosu na opstruktivnu bolest pluća.

Deformiteti grudnog koša (najčešće izražena skolioza) smanjuju mogućnost širenja i time ne dopuštaju unošenje dovoljne količine vazduha unutar pluća, izazivajući hipoventilaciju. Takođe, veliki pleuralni izliv, pneumotoraks i opsežan fibrotoraks izazivaju restriktivni poremećaj ventilacije. Mali i česti udisaji (mali minutni volumen ventilacije) dovodi do alveolarne hipoventilacije, koja, iako je perfuzija zadovoljavajuća, ne dozvoljava dovoljnu oksigenaciju krvi što se manifestuje niskim vrijednostima parcijalnog pritiska kiseonika u krvi.

Ukoliko postoji bolest mišića, posebno grudnog koša (miastenia gravis), nastaje restriktivni poremećaj ventilacije. Ukoliko je praćena oštećenjem dijafragme, restrikcija je toliko izražena da dolazi do manifestne hipoksemije i hiperkapnije.

Kod difuznih fibroznih bolesti plućnog intersticija, osim gubitka elastičnosti, dolazi do redukcije alveolarnog prostora ali i do zadebljanja alveo-kapilarne membrane. Kod ovih bolesti, u odnosu na druge koje izazivaju restriktivne poremećaje ventilacije, dolazi znatno ranije do pojave hipoksemije u arterijskoj krvi, koju izaziva alveolarna hipoventilacija ali i smanjena propustljivost alveo-kapilarne membrane za kiseonik. Bolesnici ubrzano dišu, time eliminišući prekomjernu količinu ugljen-dioksida, te nastaje respiratorna alkalozna. U terminalnom stadijumu bolesti razvija se hiperkapnija.

### 1.3.3. Poremećaji distribucije gasova u plućima

Poremećaji distribucije gasova u plućima mogu biti:

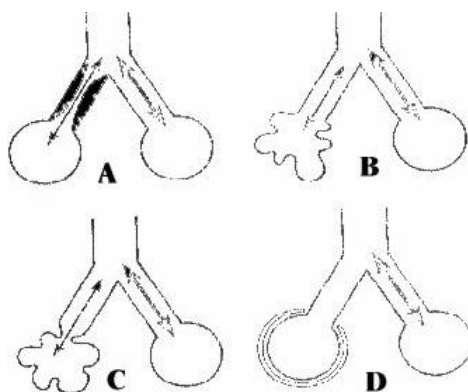
- ◆ poremećaji u fazi protoka (regionski poremećaji distribucije),
- ◆ poremećaji u fazi gasne razmjene (longitudinalni poremećaji distribucije).

#### 1.3.3.1. Regionski poremećaji distribucije

Karakteristično je za ovaj poremećaj ventilacije da su pojedine zone pluća zahvaćene hipoventilacijom dok druge hiperventiliraju.

Bolesti koje izazivaju promjene u disajnim putevima i time dovode do poremećaja distribucije, ne zahvataju ravnomjerno cijela pluća. Osnovni patofiziološki mehanizmi se mogu svrstati u:

- ◆ regionska opstrukcija kod astme i opstruktivnog bronhitisa (*slika 1.17.A*),
- ◆ lokalizovane promjene elastičnosti kod emfizema i fibroze (*slika 1.17.B*),
- ◆ kombinacija regionske opstrukcije i promjena plućne kompljanse (*slika 1.17.C*),
- ◆ smanjeno regionsko širenje pluća usljed pleuralnog izliva ili jednostrane paralize dijafragme (*slika 1.17.D*).



**Slika 1.17 Regionalni poremećaji distribucije**

Regionalni poremećaji distribucije dovode do smanjena ventilacije alveolarnog prostora, te se u tom dijelu javlja hipoksemija i hiperkapnija, koja podražuje centar za disanje, što dovodi do pojačanih i ubrzanih respiracija. Pojačana ventilacija u zdravim disajnim putevima dovodi do povećane eliminacije ugljen-dioksida. Iako je perfuzija očuvana, zbog toga što je krv u ovom području već zasićena oko 100%, arterijska hipoksemija se ne normalizuje (parcijalna respiratorna insuficijencija distribucionog tipa). Ukoliko proces zahvata sve veći broj disajnih puteva ovaj kompenzatorni mehanizam slabi, te se uz hipoksemiju javlja hiperkapnija koja se ne smanjuje uprkos ubrzanim respiracijama. Pojačano angažovanje respiratorne muskulature dovodi do povećanja intrapleuralnog pritiska koji je u normalnim prilikama niži od atmosferskog. Povećanje pritiska dovodi do smanjenog venskog priliva u desnu stranu srca, odnosno dovodi do smanjenog minutnog volumena srca, produbljujući time tkivnu hipoksiju.

### 1.3.3.2. Longitudinalni poremećaji distribucije

Ovi poremećaji, u drugoj etapi distribucije, nastaju kada se produži put difuzije gasnih molekula, što se javlja u patološkim stanjima praćenim povećanjem zapremine vazduha (emfizem) u zoni difuzije. Zbog ovoga, kod panacinusnog emfizema poremećaji difuzije gasova su više izraženi nego kod centroacinusnog emfizema. Poremećaji u ovoj fazi distribucije uzrokovani morfološkim promjenama su trajni.

### 1.3.4. Poremećaji membranske difuzije

Proces difuzije gasova može biti znatno poremećen ako je došlo do promjena na alveolarnoj membrani, zadebljanja intersticijuma, promjena na kapilarnoj membrani ili smanjenja koncentracije hemoglobina u eritrocitima<sup>[3,8,9]</sup>.

### 1.4.1. Poremećaji na alveolarnoj membrani

Difuzne promjene intersticijuma, bez obzira na etiologiju, produžavaju put difuzije gasova, time značajno smanjuju oksigenaciju kapilarne krvi, a u kasnijoj fazi i eliminaciju ugljen-dioksida.

Različiti su uzroci i patomorfološke promjene za nastajanje ovog poremećaja:

- ◆ difuzna intersticijska fibroza pluća (*Hamman-Rich*-ov sindrom, sklerodermija, eritematozni lupus, reumatoidni artritis, dermatomiozitis) zbog edema i infiltracije intersticijuma uz prekomjerno stvaranje kolagena i fibroziranje,
- ◆ alergijski alveolitis zbog edema intersticijuma,
- ◆ intersticijska pneumonija zbog edema i infiltracije intersticijuma,
- ◆ hronični zastoj u plućima (mitralna stenoza, insuficijencija lijevog srca) zbog edema i hemosideroze intersticijuma,
- ◆ pneumokonioze (azbestoza, silikoza, berilioza) zbog zadebljanja bazalnih membrana i umnožavanja vezivnog tkiva,
- ◆ sarkoidoza (gr. II i III) zbog fibroze intersticijuma koja je posljedica granulomatozne upale,
- ◆ milijarna tuberkuloza, *Hodgkin*-ova bolest, leukemijski infiltrati, karcinoma, bronhioloalveolarni karcinom zbog infiltracije intersticijuma.

Različite bolesti koje smanjuju alveolarni prostor, smanjujući respiratornu površinu, posredno utiču na difuziju gasova:

- ◆ pneumonija,
- ◆ opsežni postupalni ožiljci plućnog parenhima,
- ◆ karcinom bronha,
- ◆ hronični opstruktivni bronhitis,
- ◆ atelektaza,
- ◆ pneumonektomija, lobektomija,
- ◆ edem pluća, alveolarna proteinoza, nekardiogeni edem pluća.

Smanjenje broja kapilara ometa difuziju gasova. Većina procesa mora biti jako uznapredovala, da bi dovela do značajnijeg poremećaja difuzije gasova:

- ◆ plućna embolija,
- ◆ *Wegener*-ova granulomatoza, alergijski angitis, nodozni panarteritis,
- ◆ emfizem pluća.

Difuzija gasova iz alveolarnog prostora u kapilarni zavisi ne samo od razlike u pritisku nego i od mogućnosti krvi da primi određenu količinu gasova.

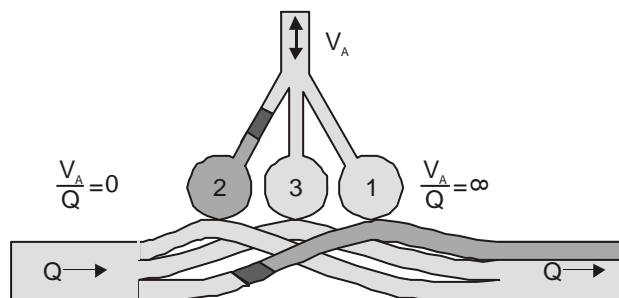
Kod izražene anemije dolazi do smanjenja koncentracije hemoglobina u eritrocitu, čime je, iako je proces difuzije u užem smislu očuvan, smanjena mogućnost vezivanja kiseonika za hemoglobin i njegovog transporta do tkiva.

## 1.4.2. Poremećaji plućnog krvotoka

### 1.4.2.1. Pojava šanta

Unutar plućnog parenhima krvotok nije ravnomjerno raspoređen<sup>[8]</sup>. Osim položaja tijela koji ima uticaja na odnos između ventilacije i perfuzije, mnogobrojne bolesti značajno narušavaju ovaj odnos (*slika 1.18*):

- ♦ šant predstavlja perfuziju neventilisanih dijelova pluća zbog atelektaze ili infiltrativnih promjena,
- ♦ efekt šanta stvaraju dijelovi pluća koji su dobro perfundovani a loše ventilisani,
- ♦ mrtvi prostor u respiratornom smislu predstavlja područje koje je dobro ventilisano uz potpuno odsustvo perfuzije uzrokovano embolijom plućne arterije,
- ♦ efekt mrtvog prostora stvara dobro ventilisani prostor sa smanjenom perfuzijom uzrokovan nekompletnom okluzijom plućnih arterija, primarnom ili sekundarnom plućnom hipertenzijom, popuštanjem desne strane srca.



**Slika 1.18. Odnos ventilacije i perfuzije**

1. mrtvi prostor, 2. šant, 3. normalan odnos

## 1.4.2.2. Poremećaji ventilaciono-perfuzionog odnosa

### 1.4.2.2.1. Plućni edem

Plućni edem karakteriše prekomjerno nakupljanje tečnosti unutar plućnog parenhima. Nastaje kada je poremećen odnos između hidrostatskog i koloidno-osmotskog pritiska unutar plućnih kapilara i intersticijuma. Nastajanje plućnog edema može uzrokovati i povećana propustljivost kapilara ili smanjena limfna drenaža.

U stadijumu kada je nakupljanje tečnosti samo unutar intersticijuma, osim produženja puta difuzije gasova između alveola i kapilara, dolazi do smanjenja volumena najsitnijih disajnih puteva. Time se smanjuje alveolarna ventilacija, odnosno poremećaj ventilacije je u korist perfuzije. Hipoksemija je zbog hiperventilacije praćena hipokapnijom.

U drugom stadijumu bolesti, kada dolazi do izlivanja tečnosti unutar alveolarnog prostora, disajni volumeni se smanjuju, pojedini dijelovi plućnog parenhima prestaju sa ventilacijom. Perfuzija je očuvana, ali kako nema oksigenacije kapilarne krvi dolazi do pojave desno-lijevog šanta praćenog arterijskom hipoksemijom koja se pojačava i komplikuje hiperkapnijom.

#### **1.4.2.1.1. Kardiogeni plućni edem**

Nastaje povećanjem hidrostatskog pritiska unutar plućnih kapilara usljed srčane slabosti, aortalne insuficijencije ili mitralne stenoze. Povećanje hidrostatskog pritiska dovodi do cijeđenja tečnosti bez bjelančevina, koja, nakupljajući se u intersticijumu i kasnije u alveolarnom prostoru, smanjuje alveolarnu ventilaciju i difuziju gasova. Hipoksemija je manifestna. U samom početku razvoja plućnog edema u stojećem i sjedećem položaju tečnost se nakuplja u bazalnim dijelovima pluća. Vrhovi pluća su slobodni. U ležećem položaju izaziva brzo osjećaj gušenja koji se smanjuje promjenom položaja. Kasnije su dispneja i ortopneja jako izražene, praćene kliničkim znakovima centralne cijanoze i arterijskom hipoksemijom.

#### **1.4.2.1.2. Nekardiogeni edem pluća (*Adult Respiratory Distress Syndrome*)**

Predstavlja urgentno stanje, sa velikom smrtnošću, koje dovodi do respiratorne insuficijencije za kratko vrijeme, obično poslije nekoliko dana latencije.

Uzroci mogu biti različiti:

- ◆ infekcija: sepsa, virusne, bakterijske i gljivične pneumonije,
- ◆ trauma: kontuzija toraksa, povrede glave, embolizacija pluća,
- ◆ udisanje štetnih tvari: hlor, fozgen, dušikov oksid, dim,
- ◆ lijekovi: salicilati, narkotici,
- ◆ šok,
- ◆ pankreatitis,
- ◆ diseminovana koagulacija,
- ◆ opsežne transfuzije krvi.

Mehanizam nastanka edema je veoma kompleksan. Udisanje toksičnih materija dovodi do oštećenja alveolarne i kapilarne membrane. Povećanje propustljivosti membrane dovodi do nakupljanja tečnosti u intersticijumu ali i u alveolarnom prostoru. Takođe, kod brojnih infektivnih agenasa aktivacijom komplementa (C5) dolazi do nagomilavanja i agregacije neutrofilnih granulocita na samom zidu plućnog kapilara. Lučenje proteaza i kolagenaza dovodi do lize dijelova zida, time se povećava propustljivost membrane iako je koloidno-osmotski i hidrostatski pritisak normalan. Istovremeno je smanjena inhibitorna funkcija alfa-1-antitripsina. Pokretanje ovog mehanizma dovodi do agregacije trombocita unutar kapilara, te se razvija mikrovaskularna tromboza. Oštećenje alveolarnih pneumocita tipa 2 dovodi do smanjene proizvodnje surfaktanta, što ima za posljedicu stvaranje atelektatičnih lezija.

Hipoksemija se razvija vrlo brzo, dijelom zbog značajno produženog puta difuzije ali i zbog poremećenog odnosa između ventilacije i perfuzije u atelektatičnim područjima, kao i u područjima sa mikrotrombozom. Hiperventilacija ne uspijeva da spriječi nastanak hiperkapnije. Oksigenacija bolesnika često je nedovoljna da spriječi nastanak globalne respiratorne insuficijencije. Kortikosteroidna terapija značajno poboljšava prognozu ovog oboljenja.

#### **1.4.2.2. Plućna hipertenzija**

Idiopatska plućna hipertenzija nastaje zbog obliteracije krvnih sudova, odnosno proliferacije endotela plućnih kapilara. Pritisak u desnoj srčanoj komori raste zbog savlađivanja povećanog vaskularnog otpora u plućnoj cirkulaciji, što dovodi do dilatacije i popuštanja desne komore.

Sekundarna plućna hipertenzija nastaje kod hroničnih opstruktivnih bolesti kao posljedica hipoksije i neregulisane acidoze, što za posljedicu ima vazokonstrikciju plućnih krvnih sudova. U stanjima hipoksije glatki mišići plućnih arterija dovode do sužavanja lumena i time uzrokuju povećanje otpora unutar plućnog krvotoka.

Kod bolesti intersticijuma, odnosno fibroznih oboljenja, obliteracija krvnih sudova počinje na nivou plućnih kapilara, te se plućna hipertenzija razvija uporedo sa progresivnim tokom fibroznog oboljenja.

Slabljenje lijeve komore, mitralna stenoza ili aortalna insuficijencija, pretkomorni septalni defekt dovode do povećanja pritiska u lijevoj pretkomori, a time i u plućnoj cirkulaciji. Povećanje pritiska unutar kapilara i plućnih arterija dovodi do hipertrofije glatkih mišića arterija, proliferacije intime i stvaranja ateroma, što dalje povećava otpor, odnosno dovodi do daljeg povećanja plućne hipertenzije. Postepeno se javljaju dilatacija i popuštanje desne komore, odnosno razvoja dekompenzovanog plućnog srca.

Embolizacija plućnih krvnih sudova dovodi do povećanja pritiska. Potrebno je da bude zahvaćeno više od 50% krvnih sudova da se klinički u mirovanju manifestuje popuštanje desne komore. Masivna embolizacija plućnih krvnih sudova dovodi do akutnog popuštanja desne strane srca.

Odnos između ventilacije i perfuzije mijenja se u korist ventilacije, odnosno dolazi do ventilacije mrtvog prostora. Hipoksemija je posljedica loše ventilacije koja potiče od osnovne bolesti. Hipokapnija se dugo održava kao posljedica refleksne hiperventilacije.

### 1.5. Respiratorna insuficijencija

Plućna insuficijencija se definiše kao postojanje hipoksemije arterijske krvi, izolovane ili udružene sa hiperkapnijom<sup>[10]</sup>. Smatra se da hipoksemija postoji kada je vrijednost parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi manja od 9,3 kPa, odnosno kada je saturacija hemoglobina kiseonikom ispod 0,94. Hiperkapnija postoji kada je parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi preko 6,3 kPa.

Respiratorna insuficijencija se klasifikuje prema stepenu poremećaja gasova na:

#### 1. Hipoksemijska respiratorna insuficijencija

Osnovu patofiziološkog mehanizma čini poremećaj odnosa između ventilacije i perfuzije.

Uzroci:

- ◆ alveolarni i intersticijski poremećaji: pneumonija, granulomatozne bolesti, fibrozne promjene, plućni kardiogeni edem, nekardiogeni plućni edem (ARDS), maligne bolesti,
- ◆ vaskularni poremećaji: plućna embolija, primarna plućna hipertenzija,
- ◆ vanplućni poremećaji: jetrena insuficijencija, akutni pankreatitis, peritonitis, sepsa, ekstrakorporalna cirkulacija, posttraumatska stanja (ekstratorakalne ozljede).

#### 2. Hipoksemijska, hiperkapnijska respiratorna insuficijencija

Osnovu patofiziološkog mehanizma čini poremećaj alveolarne ventilacije, odnosno stvaranje efekta A-V šanta.

Uzroci:

- ◆ opstruktivne bolesti disajnih puteva: hronični bronhitis, emfizem, bronhijalna astma, strano tijelo, laringitis,



- ◆ pleuralne promjene: opsežni izlivi, fibrotoraks, ventilni pneumotoraks,
- ◆ ozljede grudnog koša: mnogostruki prelom rebara.

### 3. Hiperkapnijska respiratorna insuficijencija

Osnovu čini poremećaj rada centra za disanje, odnosno poremećaj rada respiratorne muskulature, što ima za posljedicu alveolarnu hipoventilaciju.

Uzroci:

- ◆ poremećaji centralnog nervnog sistema;
  - intoksikacija lijekovima: psihofarmacima, barbituratima, anestetičnim gasovima,
  - cerebrovaskularni inzult, šok, srčani arrest,
  - encefalitis, bulbarni polimijelitis,
  - primarna alveolarna hipoventilacija, miksedem, epileptični status,
- ◆ poremećaji perifernih živaca: *Guillain-Barre-ov* sindrom, poliomijelitis, polineuritis,
- ◆ poremećaji mioneuralnog spoja: mijastenija gravis, tetanus, upotreba kurariformnih lijekova (kurare, polimiksin, streptomycin, kanamicin, gentamicin),
- ◆ mišićni poremećaji: polimiozitis, mišićne distrofije, miontonija,
- ◆ deformiteti grudnog koša: kongenitalna, idiopatska i stečena skolioza, posttraumatski deformiteti grudnog koša, posttuberkulozni deformiteti, *Marfan-ov* sindrom.

#### 1.5.1. Podjela respiratorne insuficijencije

Prema brzini razvoja respiratorna insuficijencija se dijeli na akutnu i hroničnu.

Akutni oblik nastaje naglo, bilo kod osoba sa prethodno normalnom plućnom funkcijom, ili kod bolesnika sa postojećom hroničnom respiratornom insuficijencijom koja je akutno pogoršana, najčešće usljed recidiva bronhoplućne infekcije.

Hronična respiratorna insuficijencija ima spor progresivan tok, zavisano od osnovne bolesti, te se prema sastavu gasova u arterijskoj krvi dijeli na latentnu i manifestnu, odnosno na parcijalnu i globalnu (*tabela 1.2*).

**Tabela 1.2. Podjela hronične respiratorne insuficijencije**

Naziv	Sastav gasova u arterijskoj krvi	
	U mirovanju	Pri opterećenju
Latentna hronična respiratorna insuficijencija	Normalan	Hiposaturacija
Manifestna hronična respiratorna insuficijencija		
I Parcijalna:		
a) difuziona	Hiposaturacija, normo ili hipokapnija	Pogoršanje saturacije
b) distribuciona	Hiposaturacija, normo ili hipokapnija	Poboljšanje saturacije
II Globalna	Hiposaturacija i hiperkapnija	Pogoršanje

Razmjena gasova između alveola i venske krvi zavisi od očuvanog integriteta ventilacije, ravnomjerne distribucije ventilacije i perfuzije, difuzije, perfuzije i veličine disajnog rada. U osnovi nastanka respiratorne insuficijencije nalazi se poremećaj odnosa između ventilacije i perfuzije. Hipoventilacija bez obzira na razlog nastanka (opstrukcija, restrikcija, poremećaj centra za disanje) dovodi do smanjenja oksigenacije kapilarne krvi odnosno u uslovima očuvane perfuzije stvara se efekt A-V šanta. Krajnji efekt ovog funkcionalnog šanta identičan je efektu anatomske šanta.

Kod većine plućnih oboljenja, hipoventilacijom su zahvaćeni samo pojedini dijelovi plućnog parenhima, dok je u preostalim očuvana ventilacija. Iako u područjima očuvane ventilacije dolazi do hiperventilacije, poboljšanje hipoksemije nije moguće jer je kapilarna krv u tim područjima već maksimalno zasićena kiseonikom. U ovom dijelu respiratorne insuficijencije postoji normo ili čak hipokapnija usljed hiperventilacije. Prilikom opterećenja dolazi do poboljšanja perfuzije kroz dijelove pluća sa očuvanom ventilacijom, te dolazi do poboljšanja stanja gasova u arterijskoj krvi (distribuciona parcijalna respiratorna insuficijencija).

Kod većih poremećaja difuzije usljed redukcije alveolarne kapilarne mreže, hipoksemija je i u mirovanju manifestna, praćena normo ili hiperkapnijom, bez obzira na očuvanu ventilaciju. Prilikom napora nema poboljšanja stanja gasova u arterijskoj krvi (difuziona parcijalna respiratorna insuficijencija).

Smanjena oksigenacija kapilarne krvi dovodi do stalne potrebe za pojačanim radom plućne muskulature, koja zamarajući se dovodi do pogoršanja razmjene gasova pored udruženih patološkoanatomskih lezija. Smanjenje alveolarne ventilacije dovodi do pojave hiperkapnije u arterijskoj krvi. Hiperkapnija djeluje depresivno na centar za disanje te se stanje respira-

torne insuficijencije dalje pogoršava (manifestna globalna respiratorna insuficijencija). Bubrežni kompenzatorni mehanizmi, odnosno povećana reasorpcija bikarbonata nisu dovoljni da spriječe nastanak respiratorne acidoze. Osim depresije centra za disanje, acidoza i hipoksija dovode do vazokonstrukcije krvnih sudova u plućima. Time se stanje respiratorne insuficijencije dodatno pogoršava. Mnogobrojni metabolički (nagomilavanje kiselih produkata), kardiovaskularni (opterećenje i popuštanje desnog srca), renalni (smanjenje diureze, hiperkalijemija) i hematološki poremećaji (povećana proizvodnja crvenih krvnih zrnaca, povećanje hematokrita) posljedica su globalne respiratorne insuficijencije.

**Literatura:**

1. Sinelbinkov RD. *Atlas anatomii čeloveka*. Moskva, Medicina, 1979
2. Slavković V. *Funkcija pluća*. U: Plućne bolesti. Danilović V., Beograd - Zagreb, Medicinska knjiga, 1982: 19 - 59.
3. West JB. *Pulmonary Psysiology the essentials*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995: 151- 164.
4. Stojčić V. *Osnovi anatomije i fiziologije respiratornog sistema*. U: Popovac D. Bolesti pluća. Beograd, Data Status, 1999
5. Freedman S. *Mechanics of ventilation*. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM. Respiratory medicine. London, Bailliere Tindall, 1990: 114-130.
6. Higenboottam T. *Lung liquids*. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM. Respiratory medicine. London, Bailliere Tindall, 1990: 103-114.
7. Hughes JMB. *Pulmonary gas exchange*. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM. Respiratory medicine. London, Bailliere Tindall, 1990: 131-160.
8. Tadžer I. *Specijalna patološka fiziologija*. Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb, 1980: 113-139.
9. Fishman PA. *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York, McGraw-Hill Book Company, Vol. 1, 1988
10. Bogdanović M. *Hronična plućna insuficijencija*. U: Ristić MS. Stefanovićev udžbenik Interna medicina, IX izmjenjeno i dopunjeno izdanje. Beograd, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva i Medicinska knjiga, 1994: 523-532.

---

## **2. Specifičnosti pulmološke anamneze i simptomatologija plućnih bolesti**

<b>2.1. Anamneza</b>	<b>39</b>
2.1.1. Glavne tegobe	39
2.1.2. Sadašnja bolest	40
2.1.3. Anamneza po drugim sistemima	40
2.1.4. Lična anamneza	40
2.1.5. Porodične bolesti	40
2.1.6. Socijalno-medicinski podaci	40
<b>2.2. Simptomatologija plućnih bolesti</b>	<b>41</b>
2.2.1. Kašalj	41
2.2.2. Ekspektoracija	42
2.2.3. Hemoptizije	43
2.2.4. Bol u grudima	43
2.2.5. Dispneja	44
<b>Literatura</b>	<b>45</b>



## 2. Specifičnosti pulmološke anamneze i simptomatologija plućnih bolesti

### 2.1. Anamneza

**Anamneza (od grčke riječi *anamnesis* - sjećanje) subjektivno je iskazivanje vlastite bolesti.**

Pluća su specifičan organ sa višestrukom funkcijom. Ona reaguju na bolesti koje ih zahvataju, ali i na bolesti drugih organa. Rijetko koji organ ima tako široki dijapazon reagovanja<sup>[1,2]</sup>.

Zbog toga je pulmološka anamneza osobena i za njeno uzimanje potrebni su iskustvo i strpljenje ljekara. Dobro uzeta anamneza najbolja je garancija dobroj i brznoj dijagnozi.

Kad ljekar nauči da korektno uzima pulmološku anamnezu može se smatratiiskusnim i stručnim. Vremenski, uzimanje anamneze ne smije biti ni predugo ni prekratko. Treba da traje toliko dugo da bude besprijeekorna, ali da ne traje u nedogled. Bolesnikova ličnost mora se poštovati, ali se sa vremenom treba ekonomisati. Nepotrebno je bolesniku dopuštati da govori ono što nije u interesu postavljanja brze i dobre dijagnoze, odnosno zbog čega se obraća ljekaru. Pitanja ne smiju biti sugestibilna, a ljekar kao pacijentov sagovornik mora da ima dosta takta i korektnosti.

***Nekada bolest utiče na dužinu uzimanja anamneze, a inventivnost i strpljenje ljekara uvijek.***

Bolesnikova preokupacija je sadašnja bolest. Zato preporučujemo da se razgovor sa bolesnikom započne njegovim interpretiranjem tegoba koje su ga prisilile da dođe na pregled. Poslije toga se kratko prelazi na ličnu anamnezu i još kraće (samo kad su u pitanju nasljedne ili zarazne bolesti), na porodičnu. Na kraju ostaju socijalno-medicinski podaci koji danas ne igraju veliku ulogu kao nekada. Pulmološka anamneza ipak mora biti u kompleksu opšte anamneze.

#### 2.1.1. Glavne tegobe

Bolesniku treba dopustiti da u nekoliko osnovnih rečenica nesmetano iznese glavne tegobe. Bolesnik ih interpretira uglavnom bez pomoći ljekara. Tokom razgovora bolesnici obično navode vremensku pojavu ključnih tegoba. One su uzrok obraćanja ljekaru i svi dalji dijagnostički postupci i terapije vezani su za njih. Ljekaru služe, osim za uspostavljanje komunikacije sa bolesnikom, kao putokaz za dobijanje kompletnih anamnestičkih podataka.

### **2.1.2. Sadašnja bolest**

Usmjeravajući razgovor s bolesnikom, pokušavamo da bolest pratimo od njenog početka, obraćajući pažnju na promjene u intenzitetu i popratne smetnje. Pitanja ljekara treba da služe prvenstveno da se bolesnik prisjeti nekih minimalnih početnih znakova bolesti; pojave kašlja i iskašljavanja, jačine, učestalosti, produktivnosti kašlja, te količine i kvaliteta iskašljaja, prisustva, jačine i lokalizacije bola, pojave dispneje, njeno napredovanje, vezanost uz napor, povišene temperature. Takođe, bitno je tokom razgovora sa bolesnikom saznati za dosadašnje bolničko ili vanbolničko liječenje, korištenje i učinak lijekova, uhranjenost, ponašanje, pokretljivost i slično.

### **2.1.3. Anamneza po drugim sistemima**

Nakratko ljekar treba da ispita bolesnika o simptomima od strane drugih sistema, time uočavajući vezu plućne bolesti sa bolestima drugih organa.

### **2.1.4. Lična anamneza**

Ljekar treba da se interesuje posebno o ranijim plućnim oboljenjima i načinu njihovog liječenja, te drugim težim bolestima, operacijama, alergiji, urođenim manama.

### **2.1.5. Porodične bolesti**

Od interesa su nasljedne i zarazne bolesti. Pitanjima da li neko od roditelja boluje od bronhijalne astme, dijabetesa, malignih bolesti, alergije, tuberkuloze, može se uočiti povezanost sa sadašnjim plućnim oboljenjem.

### **2.1.6. Socijalno-medicinski podaci**

Danas im se daje manji značaj, ali kod nekih plućnih bolesti imaju opravdanja. Za većinu plućnih bolesti od interesa je dobijanje podataka o pušenju, konzumiranju alkohola, ishrani, dok je za profesionalne bolesti pluća važno sadašnje i ranije zanimanje.

Pušenje etiološki spada u najčešće spominjane razloge za nastajanje plućnih oboljenja. Važni su podaci o dužini pušenja, količini dnevno popušenih cigareta, vrsti i načinu pušenja, vremenu i razlogu prestajanja pušenja, odrastanju u porodici (ne)pušača.



## 2.2. Simptomatologija plućnih bolesti

Kod organa za disanje se, kao rijetko gdje, isprepliću opšti i relativno specifični simptomi bolesti<sup>[3]</sup>.

O p š t i simptomi su: febrilnost, znojenje, gubitak apetita, malaksalost, promjena boje kože, poremećaj sna, svijesti i drugo.

R e l a t i v n o s p e c i f i č n i simptomi bolesti organa za disanje su: kašalj sa ili bez iskašljavanja, dispneja, hemoptizije, bol u grudima, eventualno promjene na zidu grudnog koša.

### 2.2.1. Kašalj

Ovaj zaštitni odbrambeni refleks štiti sluzokožu respiratornog sistema od stranih materija. Najčešći je simptom bolesti u čovjekovom životu. Osim što može biti izazvan lokalnim procesima (zapaljenja, malignomi, hemijski podražaji, posljedica povrede), može se javiti i kod udaljenih patoloških zbivanja u organizmu (upala trbušne maramice, srednjeg uva, sinusa, bolesti želuca, jednjaka, perikarda, nefro i kardiopatije, sistemskih bolesti i slično).

Tusogene zone nalaze se oko karine i bifurkacije velikih bronha, u larinksu, na pleuralnim listovima, a ima ih i u farinksu. Refleksni luk za kašalj čine aferentna vlakna vagusa, trigeminusa, glosofaringeusa, a eferentna u povratnom laringealnom nervu koji reguliše zatvaranje glotisa. Spinalni nervi regulišu kontrakcije dijafragme i drugih mišića koji imaju udjela u otvaranju glotisa.

Blizu centra za disanje u produženoj moždini nalazi se centar za kašalj. On je pod kontrolom moždane kore. Pokretanjem refleksa za kašalj, podražajem nervnih završetaka u tusogenim zonama dolazi do dubokog inspirijuma pri zatvorenom epiglotisu, uz kontrakciju respiratornih mišića javlja se snažna ekspiracija koja podiže pritisak u plućima. Povećana brzina kretanja vazduha pospješuje eliminaciju nagomilanog sekreta ili materija koje su izazvale nadražaj na kašalj. Slabljenje refleksa kašlja nije poželjno. Do toga dolazi smanjenjem nadražljivosti CNS pod uticajem narkotika, prevelike upotrebe antitusika i dr. Takođe dugotrajni nadražaj tusogenih zona može da ih učini manje osjetljivim.

Kašalj može biti štetan ili koristan, suv ili produktivan, prolazan ili dugotrajn. Iskusni ljekari slušajući intenzitet i osobine kašlja mogu da postave dijagnozu bolesti.

Različiti su tipovi kašlja kod pojedinih bolesti:

- ♦ s u v kašalj se sreće kod tuberkuloze, virusnih infekcija, karcinoma pluća. Uporan, suv kašalj javlja se kao simptom popuštanja srca, kod mitralne stenoze. On je i prvi simptom opstruktivne bolesti (bronhitisa, emfizema, astme). Sreće se kod fibroze pluća, hronične upale grla, na psihičkoj osnovi,
- ♦ p r o d u k t i v a n kašalj obično evoluira od suvog uplitanjem bakterijske infekcije,
- ♦ b i t o n a l a n kašalj: tumor medijastinuma, ekstrapuralna kompresija bronhalnog stabla, aneurizme aorte, akutno zapaljenje larinska,
- ♦ kašalj sa š i š t a n j e m (vizingom): u astmatičnom napadu, kod hronične opstruktivne bolesti, fibroze pluća, malignoma,
- ♦ kašalj sa z a c e n j i v a n j e m : pertusis, hronična opstruktivna bolest pluća, pušenje, nemogućnost iskašljavanja žilavog, ljepljivog sputuma. Kašalj sa obilnim iskašljavanjem kod bronhiektazija, apscesa, ekscaviranog karcinoma,
- ♦ kašalj u l e ž e ć e m položaju kardiovaskularnog porijekla,
- ♦ j u t a r n j i kašalj kod pušača,
- ♦ p o s l i j e p o n o ć n i i jutarnji kašalj kod astme,
- ♦ h r a k a n j e se proizvodi voljno i spada u rudimentarni oblik kašlja.

### 2.2.2. Ekspektoracija

Podrazumijeva iskašljavanje veće količine nagomilanog sekreta. Kod zdravih osoba sekret se stvara u količini od oko 100 ml za 24 časa, dospijevajući u farinks se guta ili iskašlja. Pod ekspektoracijom podrazumijevamo prekomjerno stvaranje sluzi i drugih produkata lučenja. Nastaje kod purulentnih procesa u plućima, hipertrofije mukoznih žlijezda ili oboljenja epitela traheobronhalnog stabla. Može biti prolazna ili hronična. Ekspektoracija obično donosi olakšanje bolesniku.

Kod sputuma gledamo: boju, količinu, izgled, konzistenciju (žilav, tečan, pjenušav), da li ima primjese krvi, osjeća li se miris i sl. Makroskopski se može odrediti da li se radi o sluzi, gnoju, krvi, sukrvici, seroznom sadržaju. Kod apscesa i gangrene pluća mogu se naći komadići tkiva u iskašljanom sadržaju. Od interesa je i količina sputuma. Iskašljavanje “na puna usta” dešava se tokom pražnjenja empijemskih (apscesnih) kavitacija. Smrdljivi sadržaj je znak prisutne anaerobne infekcije, što je slučaj kod apscesa i gangrene.

### 2.2.3. Hemoptizije

Krvarenje iz pluća (*haemoptisys*) ima velikog značaja u kliničkoj praksi pulmologa<sup>41</sup>. Najprije treba razdvojiti krvarenje iz pluća (hemoptizije) od krvarenja iz organa za varenje (hematemeza), ili krvarenja iz nosa (epistaksa). Ranije se pod hemoptizijama podrazumijevalo manje krvarenje, a pod hemoptoama obilno. Danas se hemoptizije gradišu u manje, srednje i velike. One obilnije su dramatične, te kod bolesnika i medicinskog osoblja izazivaju strah i uznemirenost. Ljekari sa iskustvom opravdano prilaze ovom simptomu uvijek sa zabrinutošću. Hemoptizije su nepredvidive i treba biti vrlo kritičan u procjeni ishoda. Nekada krvarenje bude prvi simptom oboljenja pluća i tada je čovjekov saveznik, naročito kad je po obimu malo.

Svako krvarenje iz pluća je indikacija za hospitalizaciju, jer se ne zna da li će spontano prestati, pogoršati se ili izazvati smrt.

Obilna krvarenja događaju se kod erodiranja većeg krvnog suda usljed malignog oboljenja bronha, tuberkuloze, bronhiektazija, apscesa, prskanja aneurizme.

Najčešća, manje obilna krvarenja sreću se kod: hroničnog bronhitisa, embolije pluća, tuberkuloze pluća, akutnih i hroničnih upala, hipertenzije, srčanih grešaka, hematoloških poremećaja. Sukrvičast iskašljaj sreće se kod edema pluća, a boje rđe (rubiginozan) kod upale izazvane pneumokokom.

Hemoptizije se mogu javljati kod rjeđih bolesti pluća: plućnog arteritisa, *Goodpasture*-ova sindroma, plućne hemosideroze i dr. Takođe, mikotične bolesti: aspergiloza, kandidijaza, aktinomikoza, ili parazitne bolesti pluća: ehinokokoza, ankilostomijaza, su nekada uzrok krvarenju.

Bolesnicima koji krvare iz pluća treba posvetiti posebnu njegu. Oni su najčešće za intenzivnu pulmološku njegu. Treba ih sedirati, smjestiti u krevet s podignutim gornjim dijelom tijela, dati sredstva protiv krvarenja, protiv kašlja, hladne obloge, eventualno antibiotike ako se sumnja na upalne promjene. Obavezno odrediti krvnu grupu i pripremiti krv za transfuziju koja je potrebna češće i u manjim količinama. U krajnjem slučaju, kada krvarenje ne prestaje, misliti na hiruršku intervenciju.

### 2.2.4. Bol u grudima

Bol u grudima može izazvati oboljenje pluća, plućne maramice, grudnog koša i organa koji su smješteni u grudnom košu ili u blizini (iradirajući bol)<sup>51</sup>. Bol se javlja kod upale pleure, medijastinalnih organa, ishemijske bolesti srca, koštano-zglobnih struktura grudnog koša, upale dijafragme ili abdominalnih

organa. Bol je različit po intenzitetu, dužini trajanja i stalnosti. Nekada ga pojačavaju pokreti, kašalj, položaj tijela. Pluća, visceralna pleura i bronhije ne bole, jer nemaju senzitivnih vlakana osjetljivih na bol. S druge strane, parijetalna pleura i zid traheje bogati su senzitivnim vlaknima i registruju bol. Pleuralni bol koji je najčešći, nastaje trenjem pleuralnih listova, refleksnog spazma međurebarnih mišića i kao posljedica rastezanja oboljelog tkiva. Na početku pleuritisa bol je snažan i pojačava se pri pokretu, kašlju, dubokom inspirijumu. Kad se ispuni pleuralna šupljina tečnošću, bol malaksava i prestaje. Bol iz donjih dijelova grudnog koša prenosi se na abdomen što stvara sliku akutnog hirurškog oboljenja.

Jak, iznenadan bol iza grudne kosti može biti anginozonog tipa, ali i posljedica pneumotoraksa, plućne embolije i herpes zostera.

### **2.2.5. Dispneja**

Otežano disanje (*dyspnoe*) odražava osjećaj nedostatka vazduha<sup>[6]</sup>. Posljedica je insuficijentnosti respiratornih mišića da u raznim uslovima obavljaju ulogu održavanja alveolarnog pritiska. Javlja se ako je fizičko opterećenje prevazišlo fizičku pripremljenost.

Najčešće je dispneja posljedica oboljenja pluća: hronični bronhitis, astma, emfizem, ali i difuzna fibroza, tromboembolizam. Drugi uzroci mogu biti: anemija, bolesti srca, metabolički poremećaji (ketoacidoza kod dijabetesa, hipertireoidoza). Od interesa je podatak kada i kako se javlja: u miru, pri naporu, noću, danju, postepen ili nagli početak, koliko traje, prvenstveno u diferencijalnodijagnostičke svrhe.

**Literatura:**

1. Khan G, Lynen J. *Pulmonary Disease and Therapy*. Baltimore, Maryland, Williams Wilkins, 1997
2. Popovac D. *Plućne bolesti*, Beograd, 1999
3. Flenley DC. *Respiratory medicine, Symptoms and signs of respiratory disease*. London, Bailliere Tindall, 1990; 46-66.
4. Schesnutt MS, Prendergast TJ, Stauffer JL. *Hemoptysis*. In: Current Medical Diagnosis. Treatment. Appleton Lange, Stamford Co, 1999; 257-258.
5. Mitić-Milikić M. *Bol u grudima*. U: Vesna Bošnjak-Petrović. Akutana stanja u pulmologiji. Beograd, Savremena administracija, 1995
6. Tobin MJ. *Dyspnea*, JAMA , 1999; 2 (1): 5-14.

---

## 3. Fizikalni pregled pulmološkog bolesnika

3.1. Orijentacija na grudnom košu	49
3.1.1. Brojanje rebara	49
3.1.1.1. Brojanje rebara sa prednje strane grudnog koša	49
3.1.1.2. Brojanje rebara sa leđne strane grudnog koša	49
3.1.2. Brojanje torakalnih pršljenova	50
3.1.3. Zamišljene linije i predjeli na grudnom zidu	50
3.2. Topografija	52
3.2.1. Topografija prednje strane grudnog koša	52
3.2.2. Topografija leđne strane grudnog koša	53
3.2.3. Topografija desne strane grudnog koša	54
3.2.4. Topografija lijeve strane grudnog koša	55
3.2.5. Određivanje položaja traheje	55
3.3. Inspekcija	55
3.3.1. Stav bolesnika	55
3.3.2. Oblik grudnog koša	56
3.3.3. Broj respiracija	57
3.3.4. Drugi inspekcijski nalazi	58
3.4. Palpacija	59
3.4.1. Određivanje pokretljivosti grudnog koša	59
3.4.2. Određivanje govornog fremitusa	59
3.4.3. Palpacija supraklavikularnih, aksilarnih jama i kože	60
3.5. Perkusija	61
3.6. Auskultacija	63
3.6.1. Nastanak disajnog šuma	63
3.6.1.1. Normalan disajni šum	64
3.6.1.2. Bronhijalno disanje	64
3.6.1.3. Oslabljeno i nečujno disanje	64
3.6.1.4. Pooštreno disanje	65
3.6.1.5. Amforično disanje	65
3.6.1.6. Kompresivno disanje	65
3.6.2. Prapatni šumovi	65
3.6.2.1. Pukoti	66
3.6.2.2. Zvižduci	66
Literatura	69

---



### 3. Fizikalni pregled pulmološkog bolesnika

#### 3.1. Orijentacija na grudnom košu

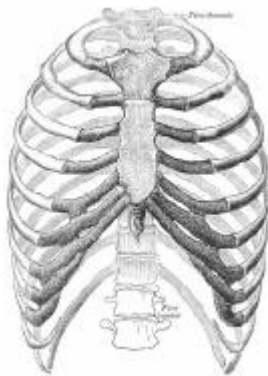
Prije nego što pristupi fizikalnom pregledu pacijenta, ljekar mora znati pravilno brojati rebra, određivati pršljenove kičmenog stuba i projekcije zamišljenih linija na zidu grudnog koša<sup>11</sup>.

##### 3.1.1. Brojanje rebara

###### 3.1.1.1. Brojanje rebara sa prednje strane grudnog koša

Kažiprst se postavlja na bazu vrata u središnjoj liniji na suprasternalni usjek. Iz suprasternalnog usjeka, povlačenjem prsta prema dolje za nekoliko cm, palpira se horizontalni greben, koji predstavlja mjesto gdje se spaja manubrijum sa korpusom sternuma. Od tog mjesta pomjeranjem prsta desno ili lijevo nailazi se na kostosternalni zglob koji odgovara drugom rebbru. Međurebarni prostor ispod je II međurebarni prostor. Dalje brojanje međurebarnih prostora nastavlja se u kaudalnom pravcu na odstojanju oko 5 cm od lateralne ivice sternuma.

Samo prvih sedam rebara se artikuliše sa sternumom, VIII, IX i X rebro su spojeni preko zajedničke kostalne hrskavice sa sternumom. XI i XII rebro su tzv. "vita rebra" čiji je prednji okrajak slobodan, odnosno nije spojen sa sternumom (*slika 3.1*).



*Slika 3.1. Položaj rebara sa prednje strane grudnog koša*

###### 3.1.1.2. Brojanje rebara sa leđne strane grudnog koša

Brojanje rebara sa leđne strane je teško. Obično se za orijentaciju uzima angulus scapule, u čijoj visini je VII rebro ili VII međurebarni prostor (*slika 3.2*).

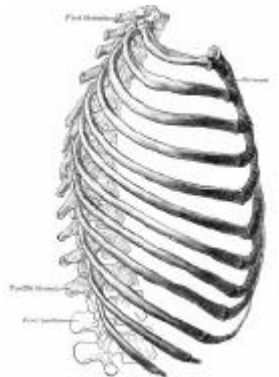




*Slika 3.2. Rebra sa leđne strane*

### 3.1.2. Brojanje torakalnih pršljenova

Za precizniju lokalizaciju promjena na leđnoj strani grudnog koša koriste se torakalni pršljenovi. Kada pacijent savije glavu prema grudnoj kosti onda najizbočeniji pršljenski nastavak odgovara C7 ili ukoliko su dva onda su to C7 i Th1. Povlačenjem palca po kičmenom stubu prema kaudalno broje se pršljenski nastavci. Kako su oni često srasli, pršljenski nastavak odgovara tijelu niže položenog pršljena. Tako npr. šesti spinozni nastavak odgovara tijelu sedmog pršljena, odnosno pripoju VII rebra (*slika 3.3*).

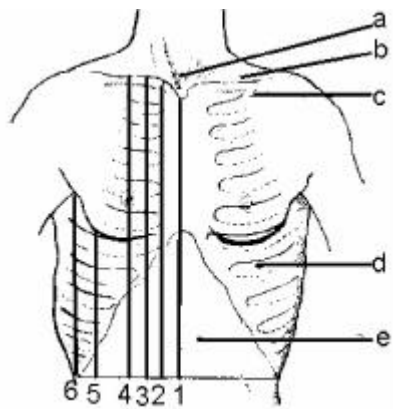


*Slika 3.3. Koštana građa grudnog koša u bočnoj projekciji*

### 3.1.3. Zamišljene linije i predjeli na grudnom zidu

Na prednjoj strani grudnog koša natključna i potključna loža su manje ili više izražena ulegnuća iznad i ispod ključne kosti. Jugularna loža je udubljenje iznad grudne kosti, sa obje strane omeđena sternokleidomastoidnim

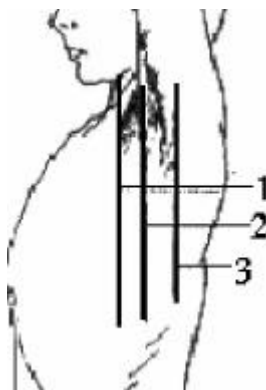
mišićima. Središnja linija prolazi sredinom grudne kosti, dok zamišljena sternalna linija ide njenom ivicom sa obje strane. Medioklavikularna linija ide sredinom ključne kosti prema dolje obostrano. Parasternalna linija se nalazi na 2 cm lateralno od sternalne, praktično između medioklavikularne i sternalne linije. Rebarni obod, lijevi i desni, vidljiva je donja granica torakalnog skeleta. Epigastrični ugao je predio kojem stranice ugla čini rebarni obod (slika 3.4).



**Slika 3.4. Zamišljene linije i predjeli prednje strane grudnog koša**

1. prednja središnja linija, 2. sternalna linija, 3. parasternalna linija, 4. medioklavikularna linija, 5. prednja aksilarna linija, 6. srednja aksilarna linija
- a) jugularna loža, b) supraklavikularna loža, c) infraklavikularna loža,
- d) hipohondrijum, e) epigastrijum

Iz vrha aksilarne lože okomito prema dolje proteže se aksilarna linija. Na njenom prednjem kraju je prednja, a na zadnjem zadnja aksilarna linija (slika 3.5).

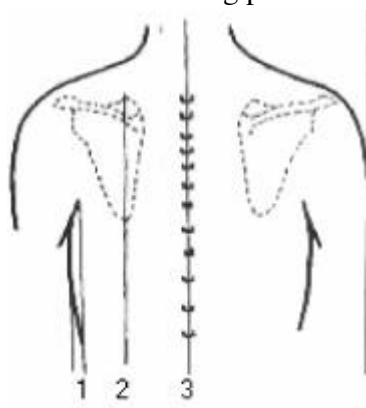


**Slika 3.5. Pazušne linije**

1. prednja pazušna linija, 2. srednja pazušna linija, 3. zadnja pazušna linija

Na leđnoj strani grudnog koša sredinom kičme proteže se zadnja središnja linija. Skapularna linija ide od donjeg lopatičnog ugla prema dolje.

Zadnja aksilarna linija proteže se od zadnjeg ruba aksilarne lože. Interskapularni prostor obuhvaćen je medijalnom ivicom lopatica, koje se inače prostiru od I do VI međurebarnog prostora sa leđne strane (*slika 3.6*).



**Slika 3.6. Zamišljene linije sa leđne strane grudnog koša**

1. zadnja aksilarna linija, 2. skapularna linija, 3. zadnja središnja linija

## 3.2. Topografija

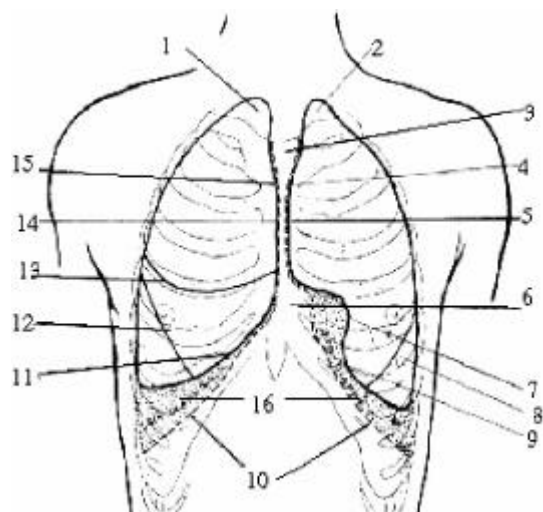
Topografski se mogu na zidu grudnog koša sve uočene patološke promjene tačno lokalizovati<sup>[1,2]</sup>.

### 3.2.1. Topografija prednje strane grudnog koša

Na prednju stranu grudnog koša plućni vršci se projektuju obostrano u medijalni dio natključne jame. Donji rub desnog i lijevog plućnog krila pri mirnom disanju nalazi se na horizontalnoj liniji koja u medioklavikularnoj liniji počinje u visini VI rebra i ide kroz pazušni predio prema X i XI grudnom pršljenu.

Na desnoj strani grudnog koša gornja granica srednjeg režnja odgovara sprijeda toku IV rebra. Sprijeda na lijevoj strani grudnog koša projektuje se samo gornji režanj, dok desno iznad IV rebra je gornji, a ispod srednji režanj. Donji režnjevi se na prednju stranu grudnog koša projektuju samo kao klinasti dijelovi lateralno uz torakalni zid obostrano.

Predio plućnih hilusa na prednju stranu grudnog koša se projektuje obostrano u II i III međurebarni prostor (*slika 2.7*).



**Slika 3.7. Šematski prikazana topografija pluća na prednju stranu grudnog koša**

1. desni vršak, 2. lijevi vršak, 3. interpleuralni prostor gornji, 4. prednja granica lijeve pleuralne kese, 5. prednji rub, 6. interpleuralni prostor donji, 7. kardijalna incizura, 8. lobarna incizura lijevog plućnog krila, 9. donji rub lijevog plućnog krila, 10. donja granica lijeve i desne pleuralne kese, 11. donji rub desnog plućnog krila, 12. velika lobarna incizura desnog plućnog krila, 13. mala lobarna incizura desnog plućnog krila, 14. prednji medijalni rub desnog plućnog krila, 15. prednja medijalna granica desne pleuralne kese, 16. kostodijafragmalni sinus

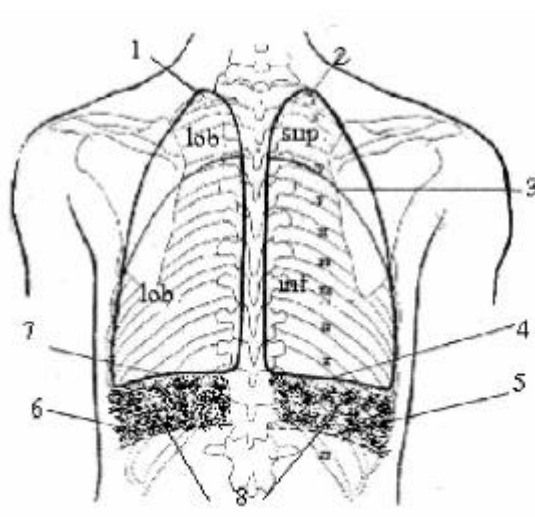
### 3.2.2. Topografija leđne strane grudnog koša

Na leđnu stranu plućni vršci projektuju se u medijalni dio nadključne jame.

Velika lobarna incizura sa leđne strane polazi od III grudnog pršljena, ide koso naniže kroz pazušnu jamu do koštanog kraja VI rebra (nešto izvan medioklavikularne linije) simetrično sa obje strane.

Praktično sa leđne strane obostrano prostor iznad IV rebra pripada gornjem režnju, a donjem ispod IV rebra, odnosno približno ispod medijalnog kraja lopatičnog grebena.

Plućni hilusi projektuju se na leđnu stranu grudnog koša u paravertebralni prostor između V i VII dorzalnog pršljena (*slika 3.8*).

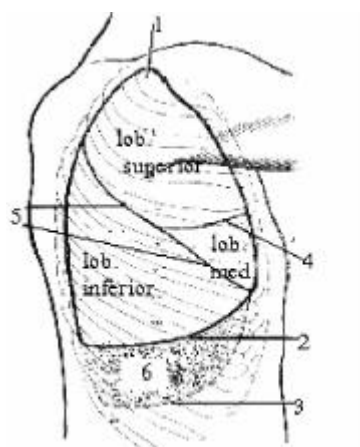


**Slika 3.8.** Šematski prikazana topografija pluća na leđnu stranu grudnog koša

1. lijevi vršak, 2. desni vršak, 3. velika lobarna incizura, 4. donji rub desnog plućnog krila,
5. donja granica desnog plućnog krila, 6. donja granica lijevog plućnog krila, 7. donji rub lijevog plućnog krila, 8. zadnji dio desnog i lijevog kostodijafragmalnog sinusa

### 3.2.3. Topografija desne strane grudnog koša

U desnom bočnom položaju ispod zamišljene linije velike lobarne incizure koja polazi od III grudnog pršljena, ide koso naniže kroz pazušnu jamu do koštanog kraja VI rebra nalazi se donji režanj, a iznad srednji režanj desnog plućnog krila. U samoj pazušnoj jami je gornji režanj (*slika 3.9*).

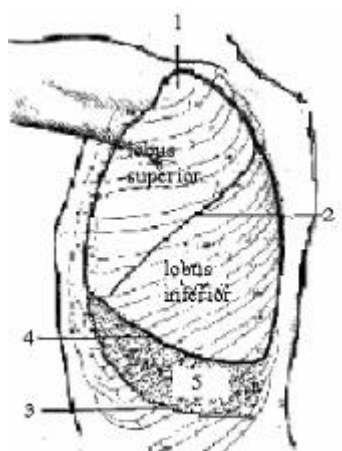


**Slika 3.9.** Šematski prikazana topografija desne bočne strane

1. vršak, 2. donji rub pluća, 3. donja granica pleuralne kese, 4. mala lobarna incizura, 5. velika lobarna incizura, 6. lateralni dio kostodijafragmalnog sinusa

### 3.2.4. Topografija lijeve strane grudnog koša

U lijevom bočnom položaju gornji režanj lijevog plućnog krila projektuje se iznad kose linije koja spaja vrh pazušne jame i hrskavičnog nastavka VI rebra (*slika 3.10*).



**Slika 3.10.** Šematski prikazana topografija lijeve bočne strane

1. vršak, 2. interlobarna incizura, 3. donja granica pleuralne kese, 4. donji rub plućnog krila, 5. lateralni dio kostodijafragmalnog sinusa

### 3.2.5. Određivanje položaja traheje

Potrebno je da bolesnik uradi ekstenziju vrata prema nazad u središnjoj liniji. Ljekar postavlja palac i kažiprst u centar suprasternalne jame, u prednjoj središnjoj liniji, te se između jagodica pipa prednji trahealni zid.

## 3.3. Inspekcija

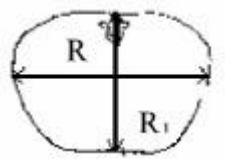
### 3.3.1. Stav bolesnika

Inspekcija započinje ocjenom stava koji bolesnik zauzima u postelji. Aktivan stav je kada je bolesnik normalno pokretljiv, što je klinički znak očuvane snage. Pasivan stav sa prisilnim položajem bolesnik zauzima nastojeći smanjiti bol unutar grudnog koša, omogućiti lakše disanje u polusjedećem ili sjedećem položaju. Prisilan položaj bolesnici zauzimaju tokom dugotrajnog kašlja ili tokom obilnije ekspektoracije.

Detaljnju inpekciju grudnog koša potrebno je izvoditi postavljanjem bolesnika, ukoliko je moguće, u sjedeći položaj, svučenog do pojasa, sa rukama prekrštenim u krilu<sup>[2,3,4]</sup>.

### 3.3.2. Oblik grudnog koša

Normalan grudni koš je cilindričnog oblika sa odnosom lateralnog (R) prema anteroposterionom prečniku ( $R_1$ ) grudnog koša 7:5 ili 2:1 (*slika 3.11*).



*Slika 3.11. Šematski prikazani prečnici grudnog koša*  
R lateralni,  $R_1$  anteroposteriorni

Patološki oblici grudnog koša:

- ♦ **bačvast** - odnos prečnika unutar grudnog koša je 1:1. Ima izgled kao da je na vrhuncu udisaja. On je kratak, širok, sa blago povišenom kičmom prema naprijed u gornjem dijelu, rebra su gotovo vodoravna, ključne kosti i ramena blago izdignuta, a epigastrični ugao je tup. Ovaj tip grudnog koša nalazimo kod osoba sa pikničkom konstitucijom, kao i kod bolesnika sa dugotrajnim hroničnim bronhitisom (*slika 3.12*),



*Slika 3.12. Bačvasti grudni koš*

- ♦ **emfizematozni** - grudni koš je dubok, rebra teku vodoravno, te prilikom respiracija djeluje kao da ne mijenja svoj obim, a jasno je uočljivo angažovanje pomoćne respiratorne muskulature tokom disanja. Ovakav tip grudnog koša tipičan je za bolesnike sa izraženim emfizemom (*slika 3.13*),



*Slika 3.13. Emfizematozni grudni koš*

- ◆ **pectus excavatum** - depresija donjeg dijela grudne kosti, antero-posteriori dijametar je smanjen (*slika 3.14*),



*Slika 3.14. Pectus excavatum*

- ◆ **pectus carinatum** - sternum je izbočen prema naprijed i antero-posteriori dijametar je povećan (*slika 3.15*),



*Slika 3.15. "Kokošja" prsa*

- ◆ **kyphoskoliosis** - potpuno nepravilan oblik grudnog koša (*slika 3.16*).



*Slika 3.16. Kifoskolioza*

### 3.3.3. Broj respiracija

Normalno odrasla zdrava osoba ima od 8 -16 respiracija u minuti, dok djeca normalno imaju oko 40 respiracija u minuti.



Patološki nalaz:

- ♦ **tachypnea** su brze i plitke respiracije koje se javljaju kod neadaptiranih osoba na veće fizičke napore (trčanje, težak rad), restriktivnih plućnih bolesti, visokog položaja dijafragme i psihičkog uzbuđenja,
- ♦ **hyperventilata, hyperpnea** su brze duboke respiracije, a javljaju se kod napora, uzbuđenja, te kod bolesti koje dovode do metabolične acidoze (*Kussmaul*-ovo disanje),
- ♦ **bradypnea** je sporo disanje, a javlja se kod stanja koja dovode do depresije disanja (trovanje lijekovima, porast intrakranijalnog pritiska),
- ♦ **Cheyne-Stokes-ovo** disanje je kada se naizmjenično smjenjuju periodi hiperventilacije sa periodom apneje. Javlja se kod djece i starijih osobe tokom spavanja, srčane slabosti, uremije i promjena u CNS-u.
- ♦ **Biot-ovo** isprekidano disanje je iregularno disanje sa apnoičnim pauzama. Javlja se kod centralne depresije disanja uzrokovane težim oštećenjem mozga.

### 3.3.4. Drugi inspekcijski nalazi

Posmatraju se pokreti grudnog zida pri mirnom i forsiranom disanju. Zaostajanje jedne strane grudnog koša lako je uočljivo kod opsežnih fibrotoraksa.

Inspekcijom je potrebno zabilježiti svaku promijenu na koži toraksa. Nalaženje opšte cijanoze je znak smanjene oksigenacije krvi (saturacija manja od 80%). Posebno je karakteristična cijanoza sa edemom glave, vrata, grudi i gornjih udova koja se javlja kod medijastinalne lokalizacije tumora unutar grudnog koša (*Stokes-ova pelerina*, **slika 3.17**).



**Slika 3.17. Stokes-ova pelerina**

Uočavanje kolateralne cirkulacije na zidu grudnog koša predstavlja siguran znak pritiska na gornju šuplju venu (*slika 3.18*).



*Slika 3.18. Kolateralna cirkulacija na zidu grudnog koša*

Suva perutava koža može upućivati na teške oblike tuberkuloze pluća.

Nalaženje potkožnog emfizema (karakteristično pucketanje pod pritiskom prstiju) siguran je znak da postoji neprirodana komunikacija između disajnih puteva, pleuralnog prostora i potkožnog tkiva.

Inspekcijom je potrebno obuhvatiti izgled prstiju na rukama. Nalaženje batičastih prstiju (*digiti hippocratici*) gotovo je siguran znak hroniciteta plućnog oboljenja (*slika 3.19*).



*Slika 3.19. Batičasti prsti*

### **3.4. Palpacija**

#### **3.4.1. Određivanje pokretljivosti grudnog koša**

Dlanovi se stave na bočni zid grudnog koša u visini angulusa skapule i posmatra se njihovo kretanje. Osjetljivija je metoda za određivanje pokretljivosti zida grudnog koša nego inspekcija<sup>[2,3,4]</sup>.

#### **3.4.2. Određivanje govornog fremitusa**

Prenos govornog zvuka kroz normalno vazdušasto pluće je slabo.

Vibracije zida toraksa su minimalne i govorni fremitus se oseća na prstima kao blago podrhtavanje. U stanjima konsolidacije pluća, a kod prolaznih disajnih puteva transmisija je pojačana, te je podrhtavanje na zidu grudnog koša jače izraženo. Vibracije izostaju kod pleuralnih izliva i atelektaza. Izvodi se tako da se od pacijenta traži da polako, sa pauzom, ponavlja riječi kao što su truba ili taraba (eksplozivan bezvučni dentalni konsonant “T” iza koga slijedi alveolarni sonant “R”). Za ispitivanje govornog fremitusa na torakalni zid se postavlja najosjetljiviji dio šake (*slika 3.20*).



*Slika 3.20. Ispitivanje pektoralnog fremitusa*

### 3.4.3. Palpacija supraklavikularnih, aksilarnih jama i kože

Palpacija supraklavikularnih jama izvodi se tako što liječnik stoji iza leđa pacijenta i obe šake postavlja u supraklavikularne jame. Normalno su jame prazne. «Uvećani limfni nodusi se palpiraju najčešće usljed diseminacije karcinoma bronha ali i malignoma u regiji glave i vrata, digestivnog trakta. Opisuju se oblik, veličina, konzistencija i pokretljivost (*slika 3.21*).



*Slika 3.21. Palpacija supraklavikularnih loža*

Palpacija aksilarnih loža izvodi se tako da liječnik koji stoji ispred pacijenta, postavlja ruku koja vrši palpaciju u aksilarnu jamu dlanom okrenutom ka zidu grudnog koša (desna šaka za eksploraciju lijeve pazušne jame). Vrhom prstiju se eksploriše sama kupola jame (*slika 3.22*).



**Slika 3.22. Palpacija pazušnih jama**

Kod palpacije promjena na koži, u koži ili u mišićima opisuje se lokalizacija, veličina, konzistencija i pokretljivost u odnosu na tkivo u kome se nalazi.

### 3.5. Perkusija

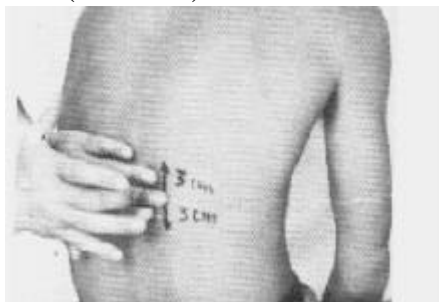
Perkusijom, odnosno kuckanjem po zidu grudnog koša proizvodi se titranje zida grudnog koša i organa u dubini koje se čuje u obliku perkutornog zvuka<sup>[2,3,4]</sup>. Prema perkutornom zvuku određuju se sadržaj vazduha, konzistencija i veličina promjene unutar grudnog koša. Danas se uglavnom radi indirektna perkusija tako što je srednji prst jedne ruke plesimeter a prst druge ruke je pleksor (*slika 3.23*). Potrebno je izbjegavati veće mišićne mase i skapulu te perkutovati u međurebarnom prostoru. Plesimeter se postavlja obavezno paralelno sa ivicom rebara. Promjena u plućnom parenhimu treba da je na površini većoj od 5 cm i ne dublja od 5 cm od torakalnog zida da bi se detektovala perkusijom.

Perkusijom nad normalnim plućima izaziva se sonoran ili normalan perkutorni zvuk, koji se po svojim karakteristikama nalazi između tmulog (dobija se perkusijom nad mišićima npr. nadkoljenice) i timpaničnog (perkusi-jom abdomena u području crijeva). Najizraženiji je u II i III interkostalnom prostoru.

Tmuo perkutorni zvuk nad plućima čuje se nad područjem kondenzacije plućnog parenhima ili nad pleuralnim izlivom. Hipersonoran zvuk čuje se nad područjem rarefikacije plućnog parenhima (emfizem) ili u stanjima pneumo-toraksa.

Perkusijom plućnih baza po skapularnoj liniji prema kaudalno, određuje se njihova visina. Na mjestu promjene perkutornog zvuka kada se sonoran plućni zvuk zamjenjuje tmulim zvukom bubrežnog predjela nalazi se dijafragma. Visina joj je uobičajeno na tijelu Th10. Respiratorna pokretljivost se određuje tako što se visina plućne baze pri mirnom disanju uzme kao polazna

tačka, zatim se perkusija vrši ili prema kranijalno (pacijent je u maksimalnom ekspirijumu) ili prema kaudalno (pacijent je u maksimalnom inspirijumu). Normalna pokretljivost je 3 - 4 cm kranijalno odnosno kaudalno, te je ukupna pokretljivost oko 10 cm (*slika 3.23*).



**Slika 3.23. Pravilan položaj prstiju tokom perkusije i perkutorno ispitivanje plućnih baza**

Perkutuju se simetrična plućna polja (uporedna perkusija) na lijevom i desnom hemitoraksu, sa prednje i leđne strane (*slika 3.24*).



**Slika 3.24. Položaj bolesnika i perkutorne linije sa leđne strane grudnog koša**

Perkusija plućnih vrhova radi se tako što se plesimeter postavlja na ivicu trapezijusa. Perkutuje se sa tmulosti vratnih mišića, preko sonornosti vrhova, do tmulosti ramenog predjela. Širina *Kröning*-ovih polja nad kojim se dobija sonorani zvuk je oko 5cm (*slika 3.25*).

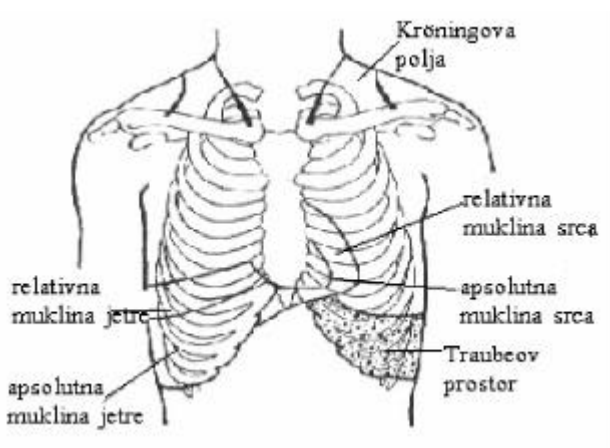


**Slika 3.25. Perkusija Kröning-ova polja**

Perkusija srca radi se tako što se plesimeter od medioklavikularne linije pomjera prema medijalno. Sa desne strane se na oko 1 - 1,5 cm od sternuma nalazi tmulost koja odgovara desnoj srčanoj granici. Postupak se ponovi sa lijeve strane. Ograničena tmulost odgovara tmulosti srca i krvnih sudova baze srca.

Perkusija relativne i apsolutne tmulosti jetre izvodi se tako što se perku-tuje po medioklavikularnoj liniji prema kaudalno i na VI rebru sprijeda nailazi se na područje tmulosti jetre.

Perkusijom se određuje veličina Traubeovog prostora koji je ograničen sa desne strane lijevom ivicom jetre, sa lijeve strane slezinom, kranijalno svodom lijeve hemidijafragme i kaudalno rebarnim lukom. Širine je oko 5 - 6 cm. Zbog spuštenih plućnih baza, smanjen je kod emfizema (*slika 3.26*).



*Slika 3.26. Područja relativne i apsolutne perkutorne mukline*

### 3.6. Auskultacija

#### 3.6.1. Nastanak disajnog šuma

Prema klasičnom tumačenju inspiratorni šum je posljedica napinjanja i titranja alveolarnih zidova u trenutku ulaska vazduha u njih. Za ekspiratorni šum se smatralo da je ostatak fiziološkog trahealnog disanja.

Danas se zna da je normalan disajni šum bronhalnog porijekla (*Forgacs 1978.*). Naime, velika brzina kretanja od 4 m/sek kroz centralne disajne puteve sa talasastim zidom, dovodi do pojave turbulentnog kretanja vazduha, koje uzrokuje treperenje zidova bronha i nastajanje šuma frekvencije od 200 - 2000 Hz. Šum poput slova "h" koji se čuje golim uhom ispred usta ili auskulataci-jom nad trahejom je šum trahealnog disanja. Prema periferiji, posebno

poslije šeste generacije grananja brzina kretanja vazdušne mase opada i u terminalnim bronhiolama se kreće oko 80 mikrona u sekundi što nije dovoljno za nastanak šumova. Zvuk koji je nastao u centralnim dijelovima pluća prenosi se prema periferiji kroz pluća. Pri tom prenosu opada intenzitet zvuka usljed apsorpcije i refleksije zvučnih talasa, pa jako oslabljen stiže do zida grudnog koša. Potrebno je istaći da plućni parenhim redukuje više frekvencije te se na zidu grudnog koša, stetoskopom u inspirijumu čuju samo šumovi frekvencije oko 300 Hz. Tokom ekspirijuma na zidu grudnog koša čuje se jako oslabljen ili nečujan disajni šum<sup>[4,5]</sup>.

### 3.6.1.1. Normalan disajni šum

Normalan disajni šum, kod osobe bez plućnih promjena, čuje se nad cijelim plućima, intenzivnije pri bazama pluća. Slikovito se prikazuje kao dugo aspirovano “v” tokom cijelog inspirijuma i kao blago ekspiratorno “f” ili “h” tokom ekspirijuma. Pri asukultaciji se može zapaziti da je disajni šum u inspirijumu jasniji, duži i naglašeniji nego šum u ekspirijumu. Ekspiratorni disajni šum traje oko 1/3 inspirijuma.

### 3.6.1.2. Bronhijalno disanje

Bronhijalno disanje nije ništa drugo nego trahealno disanje koje se zbog patoloških promjena unutar plućnog parenhima prenosi do zida grudnog koša. Ovaj patološki disajni šum čuje se iznad područja konsolidacije kod otvorenog disajnog puta, tako da se nesmetano prenose zvučni fenomeni iz velikih disajnih puteva do periferije odnosno do stetoskopa. Ekspirijum je jači, naglašeniji, traje isto ili nešto duže nego inspirijum. Referentno mjesto za poređenje je iznad sedmog vratnog pršljena. Postavljanjem stetoskopa nad C7 čuje se inspiratorno-ekspiratorni šum koji se može uporediti sa izgovaranjem glasova “h-u-u” ili “h-a-a” tokom respiratornog ciklusa. Inspirijum je pri tome kraći a ekspirijum duži i jači.

Nad normalnim plućima bronhijalno disanje se čuje uz desnu ivicu sternuma i intraskapularno više sa desne strane u nivou Th3.

### 3.6.1.3. Oslabljeno i nečujno disanje

Ukoliko postoji prepreka širenju zvuka iz velikih bronha prema periferiji, što je slučaj kod atelektaza, ili ukoliko se šum prenosi od pluća na membranu stetoskopa kroz sredine različite gustine, kao što je slučaj kod izliva ili

prisustva vazduha u pleuralnom prostoru, ne čuje se disajni šum. To stanje bilježi se kao nečujno disanje.

U plućnom emfizemu zbog hiperinflacije parenhim slabije prenosi plućni zvuk, koji stetoskopom može biti jedva čujan, odnosno nečujan.

#### **3.6.1.4. Pooštreno disanje**

Ovaj disajni šum podsjeća na šum koji se dobija kod uvlačenja vazduha kroz malo otvorena usta ili na oštro i visoko inspiratorno “f”. Po inspiratorno-ekspiratornim odnosima trajanja ima karakteristike normalnog disajnog šuma. Može se čuti i nad normalnim plućima kada osoba forsirano diše (npr. poslije napora), ili kod asteničnih osoba.

Ukoliko ovo disanje nađemo samo na jednom mjestu tada je to patološki nalaz i ukazuje na prisustvo manje količine izliva (auskultuje se iznad područja perkutorne tmulosti izazvane izlivom), odnosno na veću infiltraciju plućnog parenhima. Kod pulmektomiranih bolesnika, nad preostalim plućnim krilom čuje se pooštreno disanje.

#### **3.6.1.5. Amforično disanje**

Amforično disanje je tip patološkog disanja koje se čuje nad šupljinama koje imaju drenažni bronh. Podsjeća na zvuk koji se dobija kod duvanja u praznu bocu (amforu) i ima metalni karakter (primjese visokih tonova koje se stvaraju u šupljinama većim od 5 cm, glatkih, fibroznih zidova). Može se čuti i kod pneumotoraksa (intenzitet zvuka direktno zavisi od debljine kolabirano-og pluća i pritiska vazduha u pleuralnom prostoru).

#### **3.6.1.6. Kompresivno disanje**

Iznad perkutorne tmulosti uslovljene velikim izlivom čuje se šum koji podsjeća na šapatom izgovoreno dugo “he”.

### **3.6.2. Propratni šumovi**

Za nastanak popratnih šumova vrsta sekreta ne igra bitnu ulogu iako doprinosi suženju disajnih puteva. Frekvencija šumova i hropaca zavisi isključivo od brzine strujanja vazduha i elastičnih svojstava tkiva koja vibriraju, a ne od širine disajnog puta.



### 3.6.2.1. Pukoti

To su zvukovi koji se čuju nad plućnim parenhimom slični onima koji se dobijaju trljanjem kose između prstiju blizu uha, ili kada se kroz slamku udvava vazduh u tečnost. To su nemuzikalni tonovi, različite frekvencije i jačine, kratkog trajanja. Nastaju naglim otvaranjem manjeg ili većeg bronha, koji je do tada bio zatvoren.

- ♦ **Kasni inspiratorni pukoti** čuju se nad lokalizovanim područjem pluća u pneumonijama, difuzno kod plućne fibroze i bazalno, uglavnom obostrano, kod srčane slabosti, starijih i gojaznih osoba. Mogu se čuti i nad zdravim plućem ali iščezavaju sa dubokim disanjem. Nastaju u manjim perifernijim disajnim putevima, niske su jačine i ponavljaju se (*slika 3.27*).

inspirijum	ekspirijum
oooooo oooooo	

*Slika 3.27. Kasni inspiratorni pukoti*

- ♦ **Rani inspiratorni pukoti** čuju se kod hroničnog bronhitisa. Nastaju naglim otvaranjem krupnijih disajnih puteva u ranoj fazi inspirijuma (*slika 3.28*).

inspirijum	ekspirijum
oooooo	

*Slika 3.28. Rani inspiratorni pukoti*

- ♦ **Inspiratorno-ekspiratorni pukoti** čuju se obično kod bronhiektazija (*slika 3.29*).

inspirijum	ekspirijum
oooooo	oooooooooooooooooooo


*Slika 3.29. Inspiratorno-ekspiratorni pukoti*

### 3.6.2.2. Zvižduci (“wheezes”)

Zvižduci su muzikalni šumovi koji nastaju oscilacijom zida bronha usljed protoka vazdušne struje. Intenzitet treperenja zavisi od veličine, čvrstine i elastičnosti tkiva koje je podstaknuto na treperenje. Kada vazдушna masa

struji kroz veću i mlitavu masu zviždanje ima niskotonski karakter. Brzo strujanje vazduha kroz tkiva koja su laka i čvrsta, stvara visokotonsko zviždanje. Pošto je strujanje vazdušne mase kroz male disajne puteve sporo, nema treperenja zidova, odnosno ne stvaraju se zvukovi. Samo djelimično karakter zviždanja zavisi od debljine disajnih puteva. Krupniji osciluju nižom frekvencijom za razliku od tanjih zidova manjih bronhija. Zvižduci su karakterističan auskultatorni nalaz za opstruktivnu bolest pluća. Obično nastaju u ekspirijumu, ali se mogu javiti i u inspirijumu i ekspirijumu.

- ◆ **Polifono zviždanje** u ekspirijumu karakterističan je nalaz bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom. Zvižduci su različite jačine i tonaliteta, ali iste dužine trajanja (*slika 3.30*).

inspirijum	ekspirijum
	

*Slika 3.30. Polifono zviždanje*

- ◆ **Monofono zviždanje** je više odvojenih zvižduka različitog tonaliteta i trajanja, koji se čuju u obe faze disajnog ciklusa. Nastaju u disajnim putevima čiji se zidovi gotovo dodiruju. Karakterističan su auskultatorni nalaz kod bolesnika koji boluju od astme (*slika 3.31*).

inspirijum	ekspirijum
	

*Slika 3.31. Monofono zviždanje*

- ◆ **“Nijema pluća”** su auskultatorni fenomen koji se javlja kod teških opstruktivnih poremećaja ventilacije, praćenih prenaduvanošću pluća (*slika 3.32*).

inspirijum	ekspirijum

*Slika 3.32. “Nijema pluća”*

- ◆ **Perzistentno monofono zviždanje** (stridor) je zvuk stalnog karaktera koji je posljedica parcijalne opstrukcije bronha najčešće tumorom ili stranim tijelom. Može biti inspiratorni, ekspiratorni ili se čuje u obe faze disajnog ciklusa (*slika 3.33*).

inspirijum	ekspirijum
-----	-----

**Slika 3.33. Monofono zviždanje**

- ◆ **Pleuralni tarež** se javlja ukoliko postoji upala između dva lista pleure. Može se čuti u početku diskretan, a kasnije veoma čujan šum, inspiratorno-ekspiratornog karaktera, koji podsjeća na škripave tonove prilikom hodanja po suvom snijegu. Normalno je klizanje visceralne pleure preko parijetalne nečujno (*slika 3.34*).

inspirijum	ekspirijum
////////////////////	////////////////////

**Slika 3.34. Pleuralni tarež**

**Literatura:**

1. Radosavljević A. *Opšta patologija, dijagnostika i terapija plućnih bolesti*. Geca Kon A. D., Beograd, 1937
2. Antonin B. *Propedeutika interne medicine*. Jugoslavenska medicinska naklada, Zagreb, 1982
3. Danilović V. *Simptomatologija, dijagnostika i terapija plućnih bolesti*. U: Danilović V. Plućne bolesti. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1982
4. Popovac D. *Bolesti pluća i propedeutika*. Privredni pregled, Beograd, 1987
5. Ogilvie M.C. *Clinical Features*. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM. Respiratory Medicine. Baillere Tindall, London, 1990

---

## 4. Ispitivanje plućne funkcije

4.1. Uvod	73
4.2. Plućne zapremine i kapaciteti	73
4.3. Dinamički parametri ventilacije	74
4.4. Ispitivanje plućne ventilacije	75
4.4.1. Spirometrija	75
4.4.1.1. Opstruktivni poremećaji ventilacije	77
4.4.1.2. Restriktivni poremećaji ventilacije	78
4.4.1.3. Mješoviti poremećaji ventilacije	79
4.4.2. Krivulja protok-volumen	80
4.4.2.1. Vršni ekspirijumski protok	83
4.4.3. Tjelesna pletizmografija	83
4.4.3.1. Plućni volumeni	84
4.4.3.2. Otpor	86
4.4.3.2.1. Kvantitativno vrednovanje Raw i iz njega izvedenih parametara	87
4.4.3.3. Primjeri pletizmografskih nalaza	89
4.4.3.3.1. Uredan nalaz	89
4.4.3.3.2. Opstruktivni poremećaji ventilacije	89
4.4.3.3.3. Restriktivni poremećaji ventilacije	91
4.5. Farmakodinamski testovi	93
4.5.1. Primjeri rezultata BPT	95
4.5.1.1. Pozitivan nalaz BPT	95
4.5.1.2. Jako pozitivan nalaz	96
4.5.1.3. Izrazito jako pozitivan nalaz	96
4.6. Ispitivanje difuzionog kapaciteta ili transfer faktora	97
4.7. Gasna analiza i acidobazni status krvi	98
4.7.1. Respiratorna acidoza	103
4.7.2. Respiratorna alkalozna	103
4.7.3. Metabolička acidoza	103
4.7.4. Metabolička alkalozna	103
4.8. Ergospirometrija	105
4.9. Alergološka ispitivanja	106
4.9.1. Alergološke kožne probe	106
4.9.2. Alergološki testovi za nutritivne alergene	107
Literatura	110

---



## 4. Ispitivanje plućne funkcije

### 4.1. Uvod

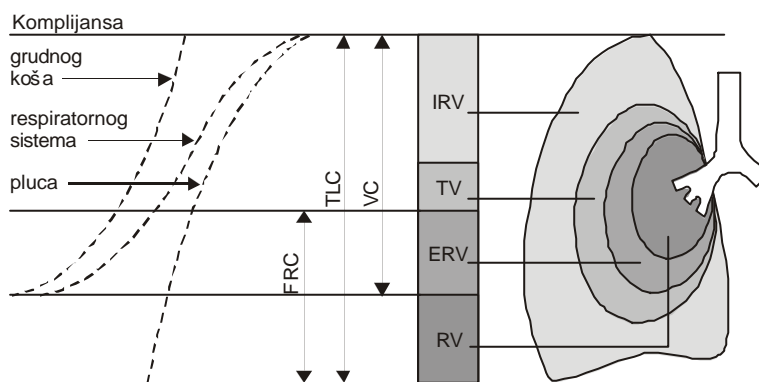
Ispitivanje plućne funkcije danas se smatra posebnim dijagnostičkim postupkom koji omogućava praćenje evolutivnog toka plućnih oboljenja, izbor terapije i kontrolu njenih efekata, te procjenu hirurške operabilnosti, kao i procjenu privremene i trajne radne nesposobnosti. Pouzdanost dobijenih rezultata kod većine testova u velikoj mjeri zavisi od saradnje ispitivane osobe. Iskustvo i vještina ispitivača značajni su u pripremi i izvođenju testova. Danas se za ispitivanje plućne funkcije koriste usavršeniji novi i veoma složeni aparati koji zahtijevaju svakodnevno baždarenje<sup>[1]</sup>.

### 4.2. Plućne zapremine i kapaciteti (statički parametri ventilacije)

Zapremina pluća neprestano se mijenja u toku respiracije. Plućni volumeni i kapaciteti predstavljaju funkcioanatomske mjere plućnih prostora. Njihovo mjerenje nije zavisno od vremena, pa se zato nazivaju statičkim parametrima ventilacije (*tabela 4.1, slika 4.1*).

**Tabela 4.1 Plućne zapremine i kapaciteti**

Naziv	Skraćenica	Definicija
Disajni volumen (eng. Tidal volumen)	TV	Zapremina vazduha koja se udahne ili izdahne u toku mirne respiracije
Ekspiratorni rezervni volumen	ERV	Maksimalna zapremina vazduha koja se može izdahnuti poslije normalne mirne ekspiracije
Inspiratorni rezervni volumen	IRV	Maksimalna količina vazduha koja se može udahnuti poslije normalne mirne inspiracije
Rezidualni volumen	RV	Zapremina vazduha koja preostane u plućima nakon maksimalnog ekspirijuma i koja se ne može izdahnuti nikakvim naprezanjem
Vitalni kapacitet (eng. Vital capacity)	VC	Maksimalna zapremina vazduha od maksimalnog ekspirijuma do maksimalnog inspirijuma
Inspiratorni kapacitet	IC	Zapremina vazduha od mirnog ekspirijuma do maksimalnog inspirijuma
Totalni plućni kapacitet (eng. Total Lung Capacity)	TLC	Ukupna zapremina vazduha koja ostaje u plućima poslije maksimalnog inspirijuma
Funkcionalni rezidualni kapacitet	FRC ili ITGV	Zapremina vazduha koja ostaje u plućima nakon mirnog ekspirijuma



**Slika 4.1. Prikaz komplijanse disajnog sistema, plućnih volumena i kapaciteta**

### 4.3. Dinamički parametri ventilacije

Ventilacija pluća je dinamičan proces. Za ispitivanje funkcije pluća važno je određivanje volumena udahnutog ili izdahnutog vazduha u određenom vremenu. Promjene plućnih zapremina u relaciji sa vremenom predstavljaju tzv. dinamičke parametre ventilacije. Vrijednost tih parametara zavisi prvenstveno od otpora u disajnim putevima, te od elastičnosti pluća i toraksa.

Najviše korišteni dinamički parametri ventilacije su:

1.  $FEV_1$  - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi ekspiracije. Predstavlja volumen vazduha koji se može izdahnuti za jednu sekundu forsiranim ekspiratornim naporom iz položaja maksimalnog inspirijuma. Zdrava osoba može za jednu sekundu da izdahne 70 - 80% svog vitalnog kapaciteta. Procentualni odnos  $FEV_1$  i FVC je *Tiffeneau-ov* indeks.

$$\text{Tiffeneau \%} = \frac{FEV_1}{FVC} \times 100$$

2. Brzina protoka vazduha za vrijeme forsiranog ekspirijuma. Obično se procjenjuje samo na određenim nivoima vitalnog kapaciteta. Promjene ekspiratornog protoka javljaju se kod opstruktivnih smetnji intratorakalnih disajnih puteva, dok je inspiratorni protok vazduha redukovan kod opstrukcije ekstratorakalnih puteva (larinks, traheja).



Od kliničkog interesa je razmatranje ekspiratornih protoka:

- ♦ **PEF** (*Peak Expiratory Flow*) je najveća brzina forsiranog ekspiratornog protoka i obično se postiže odmah nakon početka forsiranog ekspirijuma, dakle sasvim blizu TLC kada su pluća i bronhi još znatno prošireni. Napominje se da dobijene vrijednosti PEF-a zavise u znatnoj mjeri od saradnje bolesnika prilikom izvođenja,
- ♦ **MEF<sub>50</sub>** ili **FEF<sub>50</sub>** je brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC. Ovaj parametar manje zavisi od saradnje bolesnika nego PEF, a osjetljiviji je na početne, rane opstruktivne smetnje u malim perifernim bronhijama,
- ♦ **MEF<sub>25</sub>** ili **FEF<sub>75</sub>** je brzina protoka ekspiratorne struje vazduha na 25% VC, znači u posljednjoj četvrtini VC bliže RV,
- ♦ **MEF<sub>75/25</sub>** ili **FEF<sub>75/25</sub>** je prosječna brzina ekspiratorne struje vazduha u srednjem dijelu vitalnog kapaciteta, između 75% i 25% VC. Test je nezavisan od ekspiratornog napora (ne zavisi od saradnje bolesnika prilikom izvođenja), a osjetljiv je na promjene prohodnosti malih disajnih puteva<sup>[2]</sup>.

#### 4.4. Ispitivanje plućne ventilacije

Osnovna i najčešće korištena metoda ispitivanja plućne ventilacije je spirometrija. Dodatne metode su krivulja protok-volumen i tjelesna pletizmografija.

##### 4.4.1. Spirometrija

Tradicionalni spirometri kod kojih se promjena volumena bilježi na kimografu pripadaju prošlosti. Danas se za izvođenje spirometrije koriste savremeni aparati koji su priključeni na računare, sa mogućnošću vizuelne kontrole disajnih manevara, automatskog izračunavanja dobijenih parametara i njihovog procentnog odnosa prema referentnim vrijednostima, sa grafičkim prikazima rezultata<sup>[3]</sup>. Savremeni spirometri opremljeni su pneumotahografom, tako da se neposredno (*on-line*), osim krivulje volumena u vremenu, bilježi i odnos volumena i protoka. Danas mjerenje krivulje protok-volumen (F/V) predstavlja dio spirometrijskog mjerenja (*slika 4.2*).



*Slika 4.2. Savremeni spirometar*

Kod izvođenja testova koriste se dva različita disajna postupka:

- ◆ maksimalni i spori,
- ◆ maksimalni i forsirani.

Kod oba postupka inspirijum i ekspirijum izvode se maksimalno. U sporom se izvodi bez žurbe i naprežanja, a kod forsiranog izvođenja koristi se najveća snaga disajne muskulature (što je moguće brže i jače). Instrumenti automatski iskazuju izmjerene volumene pod BTPS uslovima koji vladaju u organizmu (*Body Temperature, Pressure, Saturated - BTPS*). Zbog toga je potrebno u računar spirometra unijeti podatke o atmosferskom pritisku, vlažnosti i temperaturi vazduha u prostoriji. Aparat mora svakodnevno da se kalibriše pomoću kalibracione pumpe. Spirometrijski testovi otkrivaju o kakvom poremećaju ventilacije se radi, kao i stepen oštećenja.

Dobijene vrijednosti spirometrijskih parametara upoređuju se sa predviđenim vrijednostima. Referentna (normalna, tablična) vrijednost predstavlja prosječnu vrijednost do koje se došlo mjerenjem većeg broja zdravih osoba, određene dobi, pola, visine, tjelesne mase. Za osobe ženskog pola postoje posebne vrijednosti ili se vrijednosti za muškarce umanjuju za 10%. Za djecu postoje posebne norme. Kod nas su u upotrebi tzv. Evropske norme (C.E.C.A.), koje je dala Evropska unija za uglj i čelik. Danas se norme unose u kompjuterske programe (*slika 4.3*).

	Pred.	Act.	Act./Pred.
<b>Spirometry</b>			
VCin	3,36	3,62	105%
IRV	-	-	-
ERV	-	-	-
VT	-	-	-
<b>Flow/Volume</b>			
FVCex	3,27	3,40	104%
FEV1	2,82	3,25	115%
FEV1/VCmax	81	90	111%
MEF25	1,74	2,45	141%
MEF50	4,10	3,75	92%
MEF75	5,81	7,16	123%
MEF75-85	-	6,11	-
PEF	6,67	9,09	136%
PIF	-	3,00	-
AREAex	8,85	14,44	163%

Slika 4.3. Uredan spirometrijski nalaz

U prvoj vertikalnoj koloni (“pred”) date su referentne vrijednosti u litrima. Druga kolona (“act”) pokazuje ostvarene vrijednosti u litrima, a u trećoj koloni (“act/pred”) dat je procentni odnos ostvarenih vrijednosti u odnosu na referentne. Ukoliko su ostvarene vrijednosti spirometrijskih parametara 80% i više od referentnih, nalaz je uredan.

#### 4.4.1.1. Opstruktivni poremećaji ventilacije

Bolesti koje dovode do sužavanja lumena endobronhalnog stabla i povećanja endobronhalnog otpora protoku vazduha (astma i hronična opstruktivna bolest), dovode do opstruktivnih poremećaja ventilacije. Ovaj poremećaj karakteriše smanjenje vrijednosti dinamičkih parametara (FEV<sub>1</sub>, PEF, MEF<sub>75/25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>25</sub>). Ukoliko je istovremeno snižen i VC, redukcija dinamičkih parametara je uvijek jače izražena te je i *Tiffeneau*-ov indeks snižen. FEV<sub>1</sub> je smanjen ako postoji ekspiratorna opstrukcija ili ako je VC smanjen. Za razliku od restriktivnih poremećaja ventilacije, kod opstruktivnih poremećaja ventilacije *Tiffeneau*-ov indeks je snižen (slika 4.4).

Ukoliko je *Tiffeneau*-ov indeks smanjen do 60% radi se o lakšim, 40 - 60% srednje teškim, a ispod 40% teškim opstruktivnim smetnjama ventilacije.

	Pred.	Act.	Act./Pred.
<b>Spirometry</b>			
VCin	4,77	3,92	82%
IRV	-	1,03	-
ERV	-	0,92	-
VT	-	1,90	-
<b>Flow/Volume</b>			
FVCex	4,57	3,33	73%
FEV1	3,50	1,90	53%
FEV1/VCmax	76	48	63%
MEF25	1,85	0,81	44%
MEF50	4,69	1,38	29%
MEF75	7,73	2,15	28%
MEF75-85	-	2,38	-
PEF	8,76	4,67	53%
PIF	-	3,95	-
AREAex	13,96	5,34	38%

Slika 4.4. Srednje teška ventilaciona insuficijencija opstruktivnog tipa

#### 4.4.1.2. Restriktivni poremećaji ventilacije

Kod restriktivnih poremećaja ventilacije postoji smanjenje plućne zapremine, odnosno VC.

Kod ventilacione insuficijencije restriktivnog tipa, uz smanjenje VC, razumljivo postoji smanjenje FEV<sub>1</sub>, ali je *Tiffeneau*-ov indeks u granici referentnih vrijednosti (slika 4.5).

	Pred.	Act.	Act./Pred.
<b>Spirometry</b>			
VCin	3,77	1,50	40%
IRV	-	0,58	-
ERV	-	0,56	-
VT	-	0,34	-
<b>Flow/Volume</b>			
FVCex	3,63	1,23	34%
FEV1	2,88	1,16	40%
FEV1/VCmax	76	77	101%
MEF25	1,40	0,80	57%
MEF50	4,06	2,18	54%
MEF75	6,82	2,45	36%
MEF75-85	-	1,97	-
PEF	7,73	2,71	35%
PIF	-	3,78	-
AREAex	9,21	1,66	18%

Slika 4.5. Spirometrijski nalaz kod restriktivnih poremećaja ventilacije

Ukoliko vrijednosti VC iznose 60 - 80% od referentnih vrijednosti, radi se o lakšem poremećaju ventilacije restriktivnog tipa, 40 - 60% srednje teškom poremećaju. Vrijednosti VC ispod 40% su spirometrijski dokaz o ventilatornoj insuficijenciji restriktivnog tipa teškog stepena. Danas se sve više sreću klasifikacije po kojima vrijednosti niže od 50% od referentnih govore za ventilatornu insuficijenciju teškog stepena<sup>[4]</sup>.

Kod restriktivnog poremećaja ventilacije spirometrijski nalaz treba potkrijepiti anamnezom, fizikalnim pregledom i naročito radiološkim pregledom, te krivuljom protok-volumen. Samo smanjenje VC (bez podataka o RV, TLC, FRC) ne mora da znači i stvarno smanjenje cjelokupnog plućnog volumena, već to može da bude posljedica predistribucije u korist RV što se viđa kod emfizema i hiperinflacije pluća, kao i kod opstrukcije perifernih disajnih puteva (tzv. pseudorestrikcija, *slika 4.6*).

	Pred.	Act.	Act./Pred.
<b>Spirometry</b>			
VCIn	4,20	2,86	68%
IRV	-	1,27	-
ERV	-	1,03	-
VT	-	0,58	-
<b>Flow/Volume</b>			
FVCex	4,20	2,73	65%
FEV1	3,49	2,30	66%
FEV1/VCmax	-	80	-
MEF25	2,25	1,18	52%
MEF50	4,36	2,76	63%
MEF75	6,14	4,99	81%
MEF75-85	-	5,25	-
PEF	7,13	5,43	76%
PIF	-	4,16	-
AREAex	13,21	7,38	56%

*Slika 4.6. Spirometrijski nalaz kod tzv. pseudorestrikcije*

#### 4.4.1.3. Mješoviti poremećaji ventilacije

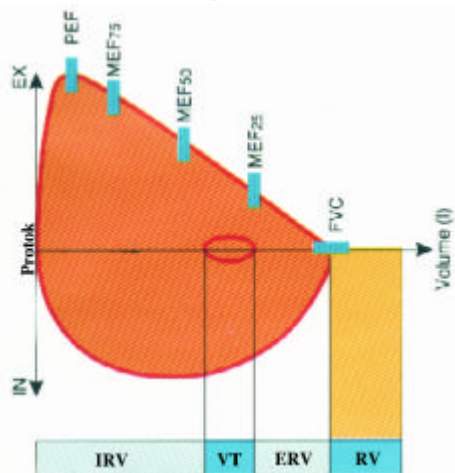
Kod mješovitih poremećaja ventilacije postoje karakteristike kako restriktivnih tako i opstruktivnih poremećaja ventilacije (*slika 4.7*).

	Pred.	Act.	Act./Pred.
<b>Spirometry</b>			
VCin	3,83	1,64	43%
IRV	-	0,63	-
ERV	-	0,53	-
VT	-	0,50	-
<b>Flow/Volume</b>			
FVCex	3,75	1,38	37%
FEV1	3,27	0,90	28%
FEV1/VCmax	83	55	66%
MEF25	2,04	0,38	19%
MEF50	4,47	0,67	15%
MEF75	6,22	1,12	18%
MEF75-85	-	1,54	-
PEF	7,24	2,93	40%
PIF	-	3,35	-
AREAex	11,67	1,20	10%

Slika 4.7. Teška ventilatorna insuficijencija mješovitog tipa

#### 4.4.2. Krivulja protok-volumen

Za ispitivanje protoka kroz male disajne puteve u toku forsiranog inspirijuma i ekspirijuma koristi se krivulja protok-volumen. Pri snimanju ove krivulje prvo se načini nekoliko normalnih disajnih pokreta, zatim snažno udahne do kraja i potom svom snagom, što jače i brže izduva sav vazduh iz pluća. Pisač spirometra tada bilježi krivulju određenog oblika i veoma osobenog izgleda, na osnovu čega se može odmah sa velikim stepenom pouzdanosti reći da li je ispitanik sa ili bez opstruktivnog sindroma (slika 4.8).

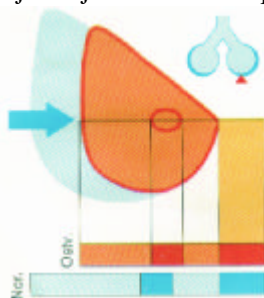


Slika 4.8. Krivulja protok-volumen

Na slici je prikazan dijagram maksimalnog protoka-volumena u inspirijumu (prema dolje od nulte linije) i ekspirijumu (prema gore od nulte linije). Promjene volumena se zapisuju na osovini X, a promjene protoka po osovini Y. Neke fiksne tačke ekspiratornog dijela krivulje od velikog su značaja za dijagnozu. To su PEF (najveća brzina ekspiratornog protoka) te  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$ , odnosno brzina protoka na 75%, 50% i 25% FVC. Na krivulji se uočava da je najveći ekspiratorni protok (PEF) postignut odmah na početku ekspirijuma u dijelu VC blizu TLC, a zatim se postepeno smanjuje do kraja FVC, prema RV.

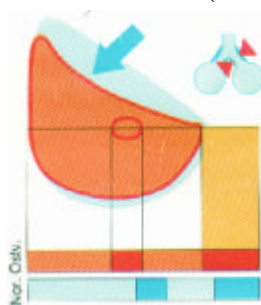
Oblik krivulje protok-volumen može da ukaže na tip i lokalizaciju poremećaja protoka<sup>[5]</sup>.

Restriktivni poremećaji ventilacije daju skoro normalan izgled krivulje protok-volumen uz smanjenje vrijednosti VC i protoka MEF (*slika 4.9*).



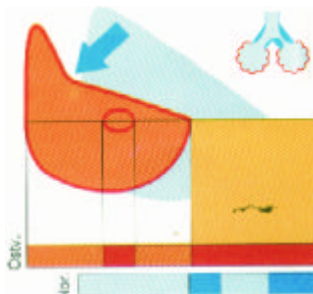
**Slika 4.9. Izgled krivulje protok-volumen kod restriktivnih poremećaja ventilacije**

Kod opstruktivnih poremećaja ventilacije postoje promjene oblika ekspirijumskog dijela krivulje i to toliko izraženije ukoliko je veći stepen opstrukcije. U slučaju lake opstrukcije disajnih puteva krivulja pokazuje odstupanje od normalnog oblika već u srednjem dijelu FVC, a posebno u završnom dijelu. Ukoliko je opstrukcija strujanju vazduha veća, utoliko je srednji i završni dio krivulje više konkavan (*slika 4.10*).



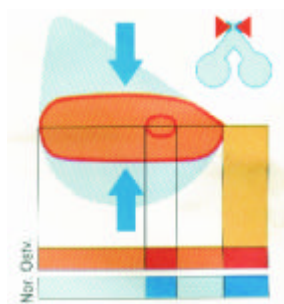
**Slika 4.10. Izgled krivulje protok-volumen kod opstruktivnih poremećaja ventilacije**

U slučaju teške opstrukcije ili izraženog gubitka elastičnosti plućnog tkiva (emfizem), naglo smanjen protok odmah poslije najvećeg protoka i zatim gotovo neprimjetan i veoma mali protok sve vrijeme do kraja ekspirijuma, daje tipičan “kolapsni” oblik krivulje protok-volumen (*slika 4.11*).



**Slika 4.11.** Izgled krivulje protok-volumen kod emfizema pluća

Ukoliko je ekspiratorna krivulja zaravnjena u vidu platoa, to ukazuje na nefiksirano suženje intratorakalnih puteva. Zaravnjenje inspiratorne i ekspiratorne krivulje u obliku platoa ukazuje na stenozu velikih disajnih puteva (*slika 4.12*).



**Slika 4.12.** Izgled krivulje protok-volumen kod stenozе krupnih disajnih puteva

Poseban dijagnostički značaj pripisuje se parametrima  $MEF_{50}$  i  $MEF_{25}$ . Smatra se da donji dio krivulje protok-volumen, tj. dio bliži rezidualnom volumenu, samo neznatno zavisi od saradnje bolesnika. Stoga se ovi parametri koriste za dijagnostiku početnih opstruktivnih smetnji u malim disajnim putevima. U gornjem dijelu krivulje, do TLC, postoji znatna ovisnost od saradnje ispitanika, što smanjuje pouzdanost parametara kao što su PEF i  $MEF_{75}$ .

**Tabela 4.2.** Stepen oštećenja ventilacione funkcije po Morrisu i sar<sup>[1]</sup>.

Stepen oštećenja	Ispitivani parametri u % od norme	
	VC, FVC, $FEV_1$	$FEF_{75/25}$
Normalan nalaz	80%	75 – 100 %
Laki poremećaj	65 – 80 %	60 – 74 %
Srednje težak poremećaj	50 – 64 %	45 – 59 %
Težak poremećaj	35 – 49 %	30 – 44 %
Veoma težak poremećaj	manji od 35%	manji od 30%



#### 4.4.2.1. Vršni ekspirijumski protok

Vršni ekspirijumski protok (*Peak Expiratory Flow - PEF*) može se mjeriti i pomoću malog priručnog jednostavnog aparata, koji se naziva mjerac vršnog protoka (*Peak Flow Meter*). Mjerac vršnog protoka jednostavan je za upotrebu, a od velike je pomoći u dijagnostikovanju astme, procjeni težine bolesti i praćenju liječenja. PEF ispoljava cirkadijalne varijacije, najniži je ujutru, a najviši u popodnevним satima<sup>[6,7]</sup>. Dnevna varijabilnost PEF-a se izražava kao indeks.

$$\text{Varijabilnost \%} = \frac{\text{Najviša dnevna vrijednost} - \text{najniža dnevna vrijednost}}{\text{Srednja vrijednost svih mjerenja PEF} - a} \times 100$$

Dnevna varijabilnost PEF-a karakteristična za astmu je veća od 15%. Mjerac vršnog protoka je prvenstveno namijenjen bolesnicima sa astmom i HOBP, za individualno praćenje stanja bronhijalne opstrukcije. Vrijednosti PEF-a od 50-80% i dnevna varijabilnost iznad 20% znak su akutnog pogoršanja bolesti<sup>[8]</sup>.

#### 4.4.3. Tjelesna pletizmografija

Tjelesnom pletizmografijom određuje se ukupna zapremina vazduha u grudnom košu i otpori u disajnim putevima<sup>[9]</sup>. Pošto se u komoru pletizmografa smješta cijelo tijelo ispitanika, naziva se tjelesni. Tjelesnom pletizmografijom pored specifičnih mjerenja (Raw, RV, TGV) možemo da obavimo do sada spomenuta ispitivanja (spirometrija, krivulja protok-volumen). Zbog toga, iako se radi o skupom i složenom aparatu, tjelesni pletizmograf predstavlja centralni instrument za ispitivanje disajne mehanike i ventilacije pluća (*slika 4.13*).



Slika 4.13. Pletizmograf

#### 4.4.3.1. Plućni volumeni

Rezidualni volumen (RV) je volumen vazduha koji se nakon maksimalnog ekspirijuma nalazi u plućima. Predstavlja tampon zonu koja sa stalno prisutnim volumenom vazduha, nasuprot naizmjeničnim ciklusima disanja, omogućuje kontinuiranu i ravnomjernu razmjenu respiratornih gasova.

Funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC), odnosno intratorakalni gasni volumen (ITGV), predstavlja zapreminu vazduha koja zaostaje u plućima nakon završenog mirnog izdaha. Sačinjavaju ga ekspiratorni rezervni volumen (ERV) i rezidualni volumen (RV), koji ostaje u plućima i nakon maksimalnog ekspirijuma. Kada se FRC i RV mjere pletizmografskom metodom, tada se pored ventilisanih, mjeri zapremina i neventilisanih dijelova pluća (bule, ciste). Tako mjerena FRC naziva se torakalni gasni volumen. Totalni plućni kapacitet predstavlja zbir svih volumena mjerenih u plućima<sup>[10]</sup>.

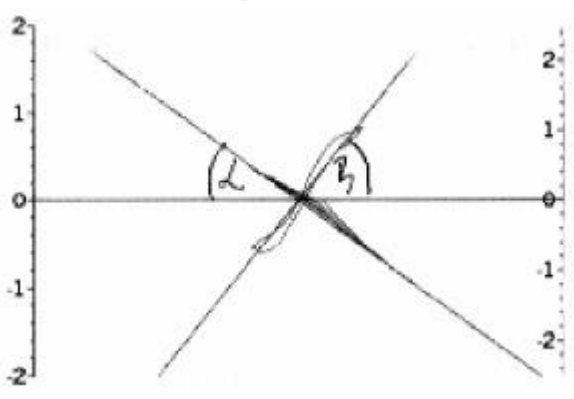
Kod zdravih mladih ljudi rezidualnom volumenu pripada 20-35% od totalnog plućnog kapaciteta. Procentualno učešće RV u TLC može da bude povećano zbog apsolutnog povećanja RV, što je slučaj u opstruktivnim bolestima. Poremećen odnos između RV i TLC se sreće kod restriktivnih bolesti zbog smanjenja TLC. Zbog toga se odnos RV/TLC% mora uvijek tumačiti u sklopu svih ostalih parametara plućne funkcije.

Princip mjerenja FRC (TGV) zasniva se na *Boyle-Moriotte*-ovom zakonu po kome je proizvod pritiska i gasa u zatvorenom sistemu konstantan, ako postoje izotermijski uslovi ( $P \times V = \text{konst.}$ ). Mjerenje se izvodi tako što bolesnik diše u komori pletizmografa iz jedne vreće u kojoj je vazduh pod BTPS uslovima. Sa udahom, vazduh u plućima se dekomprimira a u kabini pletizmografa komprimira. Pri izdisaju situacija je obrnuta. Promjena volumena pluća ( $dV$ ) izaziva proporcionalnu promjenu pritiska u komori pletizmografa ( $dP_k$ ) koja se mjeri manometrom. Na taj način pomoću  $dP_k$  i samim tim i  $dP$  može se izmjeriti  $dV$  odnosno TGV<sup>[1,4]</sup> (slika 4.14).

	Soll	Ist1%	(Ist1/Soll)
VC IN ..... [l]	3.19	1.04	32.7
FVC ..... [l]	3.09	1.19	38.6
FEV 1 ..... [l]	2.64	1.01	38.4
FEV 1 % VC IN ..... [%]	79.41	97.40	122.7
PEF ..... [l/s]	6.44	2.12	32.9
MEF 75 ..... [l/s]	5.64	1.92	34.1
MEF 50 ..... [l/s]	3.93	1.05	26.7
MEF 25 ..... [l/s]	1.57	0.57	36.3
MEEF 75/25 ..... [l/s]	3.25	1.00	30.7
PEF 75/95 ..... [l/s]	0.87	0.45	52.2
R tot ..... [kPa*s/l]	0.30	0.44	145.2
R eff ..... [kPa*s/l]	0.30	0.39	130.0
SR tot ..... [kPa*s]	0.96	0.89	93.0
ITGV ..... [l]	2.75	1.92	66.1
RV ..... [l]	1.80	0.64	35.7
TLC ..... [l]	5.10	1.84	36.0
RV % TLC ..... [%]	36.30	35.02	96.5

Slika 4.14. Numeričke vrijednosti parametara izmjerenih pletizmografom

Osim numeričkih vrijednosti izmjerenih parametara (RV, ITGV, TLC, RV/TLC), gdje su u prvoj vertikalnoj koloni predstavljene referentne vrijednosti, u drugoj koloni ostvarene vrijednosti u litrama, a u trećoj njihov procentualni odnos, dobija se grafički prikaz (*slika 4.15*).



**Slika 4.15. Grafički prikaz parametara izmjerenih pletizmografom**

dPk (promjena pritiska u komori pletizmografa) registruje se na X - osovini, a dP (promjena pritiska u plućima) na Y - osovini osciloskopa. Time nastaje prava koja sa apscisom zatvara ugao alfa. Posmatranjem izgleda pletizmografskog dijagrama uočava se da je torakalni gasni volumen veći, što je prava ili petlja koja zatvara ugao alfa položenija ka apscisi. RV, ITGV, TLC, RV/TLC% su osnovni pokazatelji hiperinflacije plućnog parenhima. Na osnovu kvantitativnih vrijednosti u odnosu na C.E.C.A. norme može se odrediti stepen hiperinflacije (*tabela 4.3*).

**Tabela 4.3. Stepeni hiperinflacije prema C.E.C.A. normama**

ITGV, RV, TLC	Laka	Umjerena	Jaka hiperinflacija
	140 – 170%	170 – 250%	Više od 250%

Hiperinflacija (prenaduvanost pluća) predstavlja jednu od značajnijih promjena ventilatorne funkcije koja se javlja kao prateća pojava kod oboljenja sa opstrukcijom disajnih puteva i destrukcijom elastičnih struktura parenhima. Hiperinflacija nije prevashodno promjena vezana za emfizemska oboljenja pluća nego sama po sebi predstavlja ozbiljnu patofiziološku promjenu. Od svih testova za dokazivanje prisustva i stepena hiperinflacije (RV, FRC, TLC, %RV/TLC) rezidualni volumen obično prvi registruje pojavu hiperinflatornih promjena i zadnji njihov nestanak kada su one reverzibilne. Zato je ovaj parametar pogodan za rano otkrivanje opstruktivnih promjena kao i za praćenje terapijskih efekata<sup>[11]</sup>.

Iz navedenog se na kraju može reći da funkcijski testovi za praćenje hiperinflacije svoju pravu primjenu nalaze u otkrivanju i praćenju emfizema pluća.

#### 4.4.3.2. Otpor (*Airways resistance -Raw*)

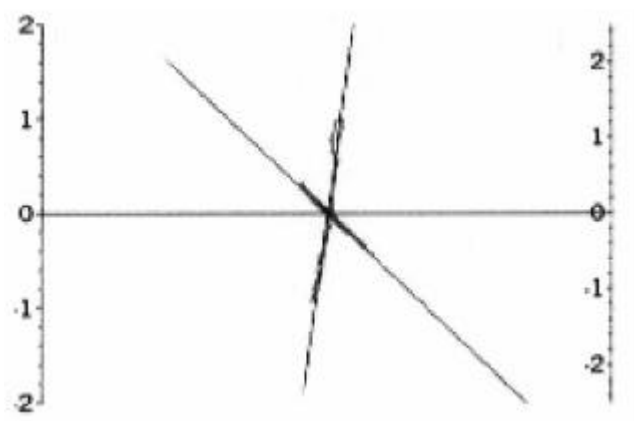
Otpor disajnih puteva zavisi od prečnika disajnih puteva kao i njihove dužine<sup>[12]</sup>.

Da bi se odredio otpor potrebna su dva podatka:

- ◆ brzina protoka vazduha u jedinici vremena,
- ◆ razlika pritiska koji vlada na dva kraja konduktivnog sistema za vrijeme strujanja vazduha.

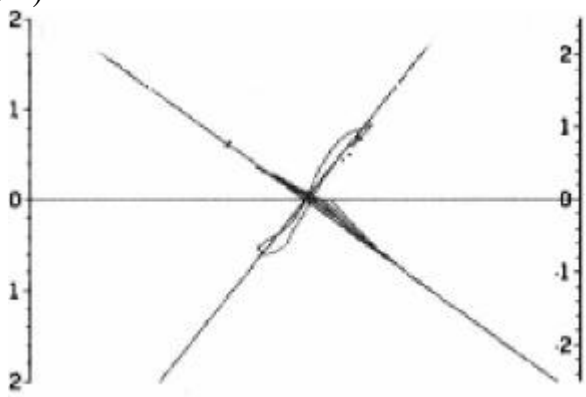
Mjerenje Raw se vrši metodom tjelesne pletizmografije pri mirnom spontanom disanju ispitanika tako da vrijednosti dobijenih rezultata ne zavise od saradnje ispitanika (zdrave odrasle osobe ostvaruju protok brzine 1 l/sek sa alveolarnim pritiskom koji je manji ili jednak 0,3 kPa). Dok ispitanik sjedi u komori pletizmografa i diše iz vreće vazduh pod BPTS uslovima (zasićen vlagom i zagrijan na 37 stepeni Celzijusa) pneumotahograf bilježi brzinu protoka. Podatak o alveolarnom pritisku dobije se preko pritiska u komori pletizmografa (Pk). Pri disanju promjena pritiska u alveolama (Pa) obrnuto je proporcionalna promjeni pritiska u komori (Pk). Promjena pritiska u komori (dPk) registruje se na X - osovini, a promjena protoka na Y - osovini, iz čijeg se nagiba prema apscisi odmah vidi otpor u inspirijumu (iznad nulte linije), u ekspirijumu (ispod nulte linije) ili tzv. totalni otpor. Prava zatvara ugao beta sa apscisom (*slika 4.15*).

Tangens ugla beta određuje "totalnu rezistencu" (Rt ili Raw) tokom cijelog respiratornog ciklusa. Izgled pletizmografske krivulje protok-pritiskak pruža dragocjene informacije za analizu pletizmografskih testova. Dijagram zdravih lica predstavlja jednu skoro vertikalnu usku petlju, kod kojeg nema pomaka faza pritiska na apscisi i brzine protoka vazduha na ordinati (*slika 4.16*).



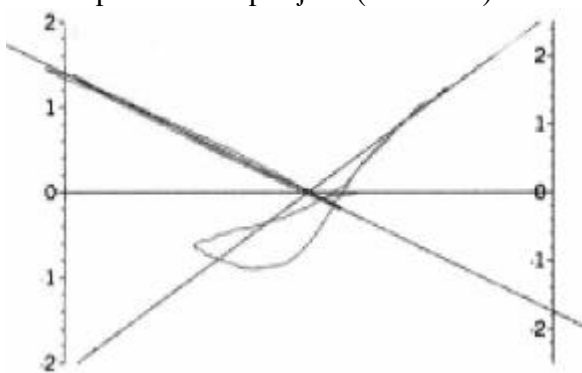
*Slika 4.16. Pletizmografski dijagram zdrave osobe*

U slučajevima umjerenog povećanja endobronhalnog otpora, petlja se naginje apscisi i postaje šira, time pokazujući povećanje otpora u disajnim putevima, a petlja je registrovana i u ekspiratornom i u inspiratornom dijelu ciklusa (*slika 4.17*).



*Slika 4.17. Pletizmografski dijagram kod povećanja endobronhalnog otpora*

U težim slučajevima dijagram registruje jako izražene otpore u disajnim putevima, velikom ekspiratornom petljom (*slika 4.18*).



*Slika 4.18. Pletizmografski dijagram kod jako izraženih endobronhalnih otpora*

#### 4.4.3.2.1. Kvantitativno vrednovanje $R_{aw}$ i iz njega izvedenih parametara

Ukupni otpor u disajnim putevima predstavljen je razlikom pritiska u ustima i u alveolarnom prostoru potrebnom da se ostvari protok jednog litra vazduha u jednoj sekundi.

Provodljivost ili konduktansa disajnih puteva ( $G_{aw}$ ) je protok koji se stvara po jedinici razlike pritiska u disajnim putevima. On predstavlja recipročnu vrijednost od  $R_{aw}$  ( $1/R_{aw}$ ) i pokazuje koliki se protok vazduha kroz disajne puteve u sekundi postiže alveolarnim pritiskom od 0,1 kPa.

Pošto se povećanjem plućnog volumena Raw smanjuje a Gaw povećava, radi boljeg praćenja promjena, njihove vrijednosti se koriguju vrijednošću FRC (ili TGV) tokom mjerenja. Tako se dobijaju parametri Sraw i Sgaw.

- ◆ Specifični otpor (**Sraw**) = Raw x FRC  
(Normalne vrijednosti su do 1,1)
- ◆ Specifična provodljivost (**Sgaw**) = Gaw/FRC

S obzirom da su Gaw i Sgaw u obrnutoj srazmjeri, danas se rjeđe određuju.

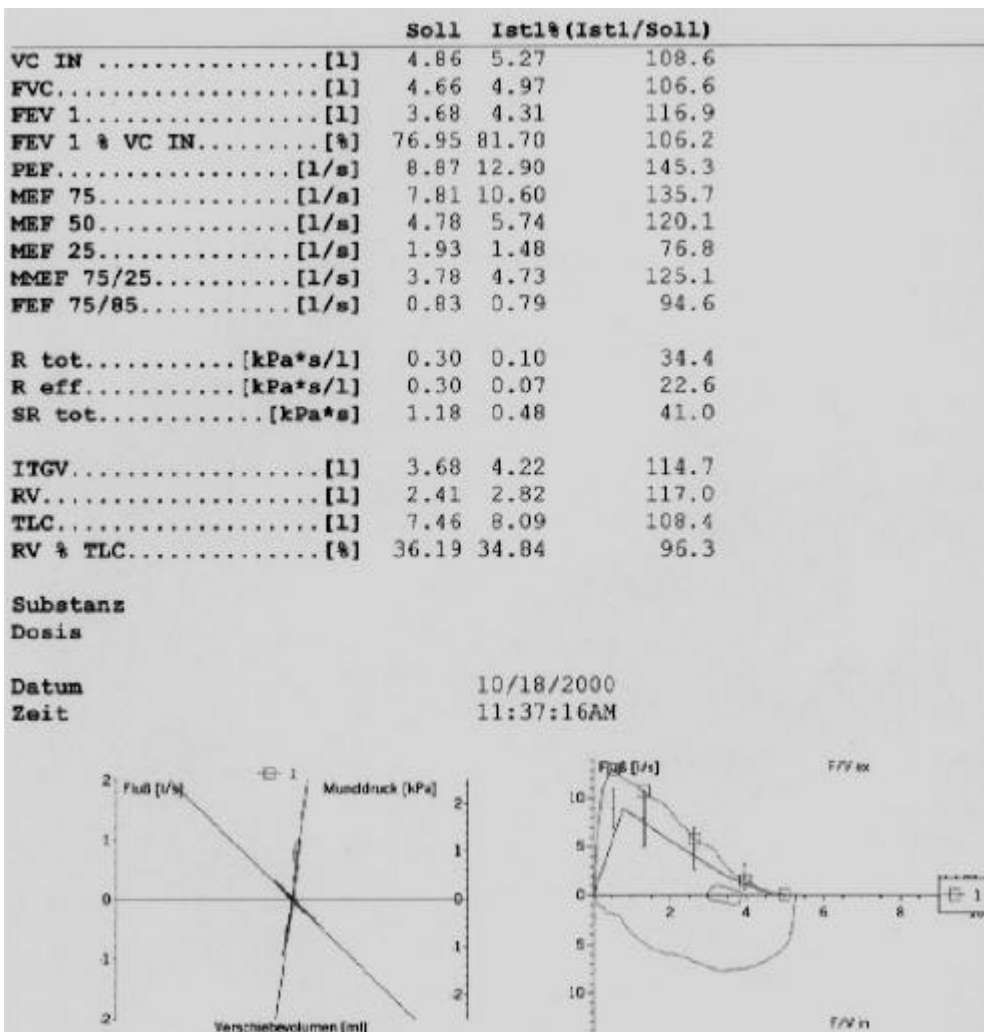
Prema stepenu izraženosti povećanja pletizmografski direktno mjerenih otpora u disajnim putevima postoje četiri mogućnosti (*tabela 4.4*).

**Tabela 4.4. Stepni težine otpora i specifičnog otpora**

	Raw (Rt)	Sraw (SRt)
Lako povećan otpor	0,3 – 0,6 kPa	1,1 – 2,5 kPa
Umjereno povećan otpor	0,6 – 1,2 kPa	2,5 – 5,0 kPa
Jako povećan otpor	1,2 – 2,0 kPa	više od 5,0 kPa
Veoma jako povećan otpor	više od 2,0 kPa	

### 4.4.3.3. Primjeri pletizmografskih nalaza

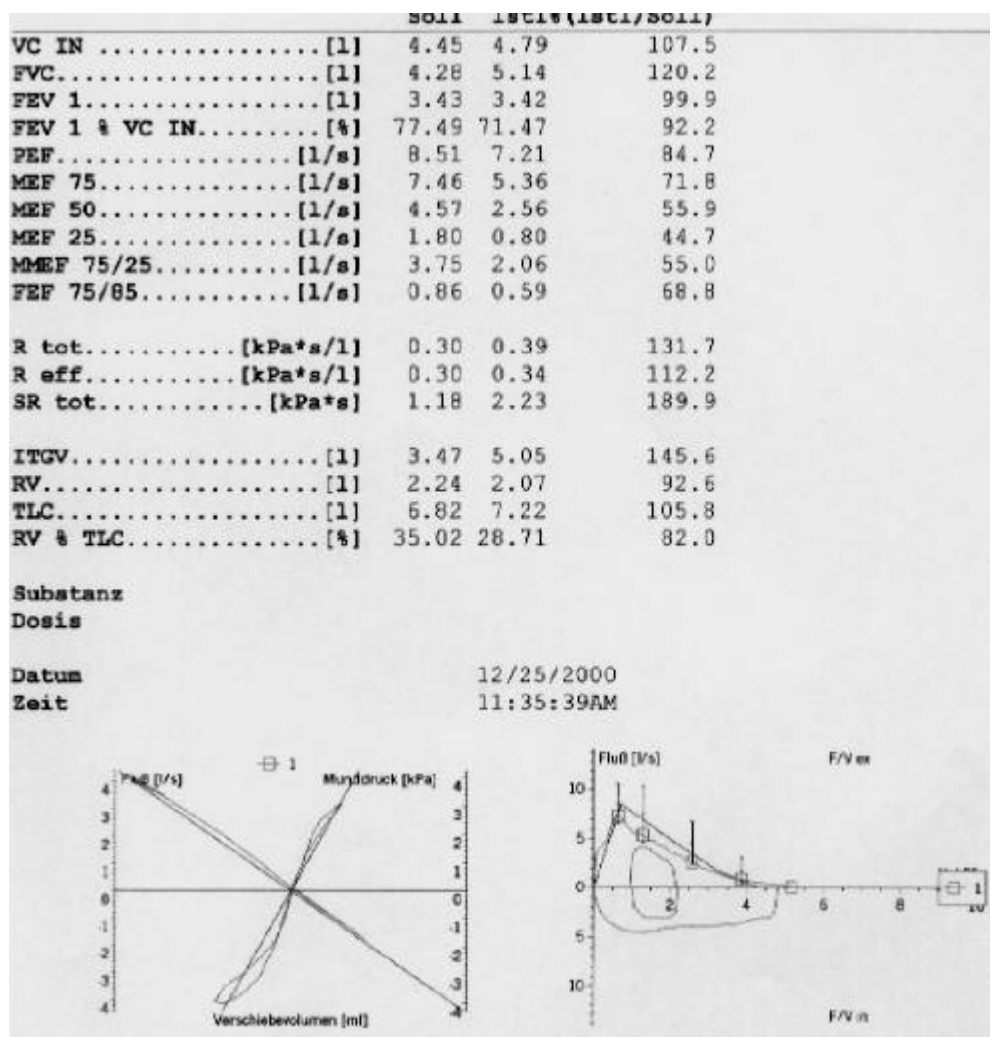
#### 4.4.3.3.1. Uredan nalaz



Slika 4.19. Uredan nalaz pletizmografije

#### 4.4.3.3.2. Opstruktivni poremećaji ventilacije

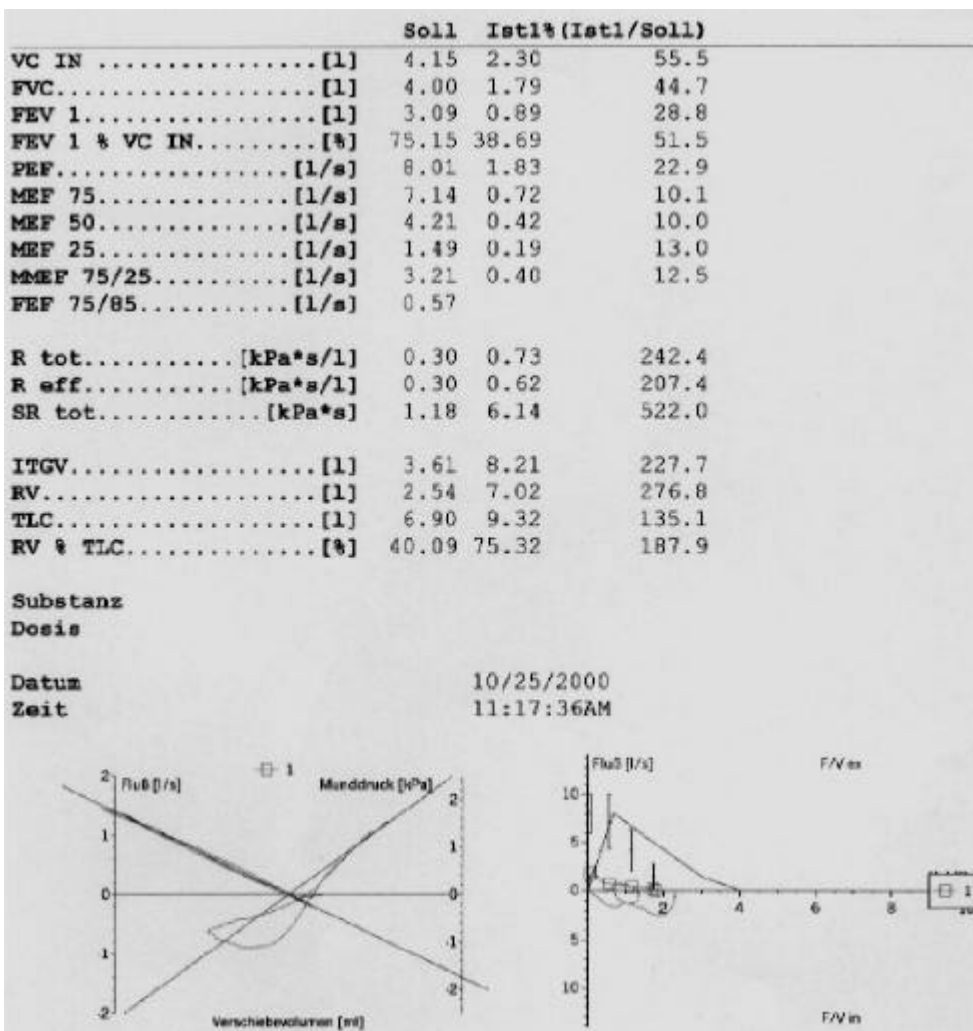
U ovom pletizmografskom nalazu uočava se postojanje lakše ventilatorne insuficijencije opstruktivnog tipa. VC je u okviru referentnih vrijednosti, a Tiffeneau-ov indeks je lako snižen. Sniženi  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$ ,  $MEF_{75/25}$ , dokazuju opstrukciju malih disajnih puteva. Postoji povećanje endobronhalnog otpora lakšeg stepena ( $R_t=0,39$ ,  $SR_t=2,23$ ). Nema znakova hiperinflacije (slika 4.20).



Slika 4.20. Laki opstruktivni poremećaj ventilacije

Ovim pletizmografskim nalazom prikazani su parametri teške ventilatorne insuficijencije opstruktivnog tipa. VC je snižen na račun povišenog RV (TLC u granici referentnih vrijednosti) FEV<sub>1</sub>, Tiffeneau-ov index te parametri prohodnosti malih disajnih puteva su umanjeni. Postoji povećanje endobronhalnih otpora srednje teškog do teškog stepena (Rt=0,73, SRt= 6,14) a na pletizmografskom dijagramu vidi se postojanje šire ekspiratorne petlje. Izražena je hiperinflacija (ITGV=227%, RV=276%, RV/TLC=75%, (slika 4.21).

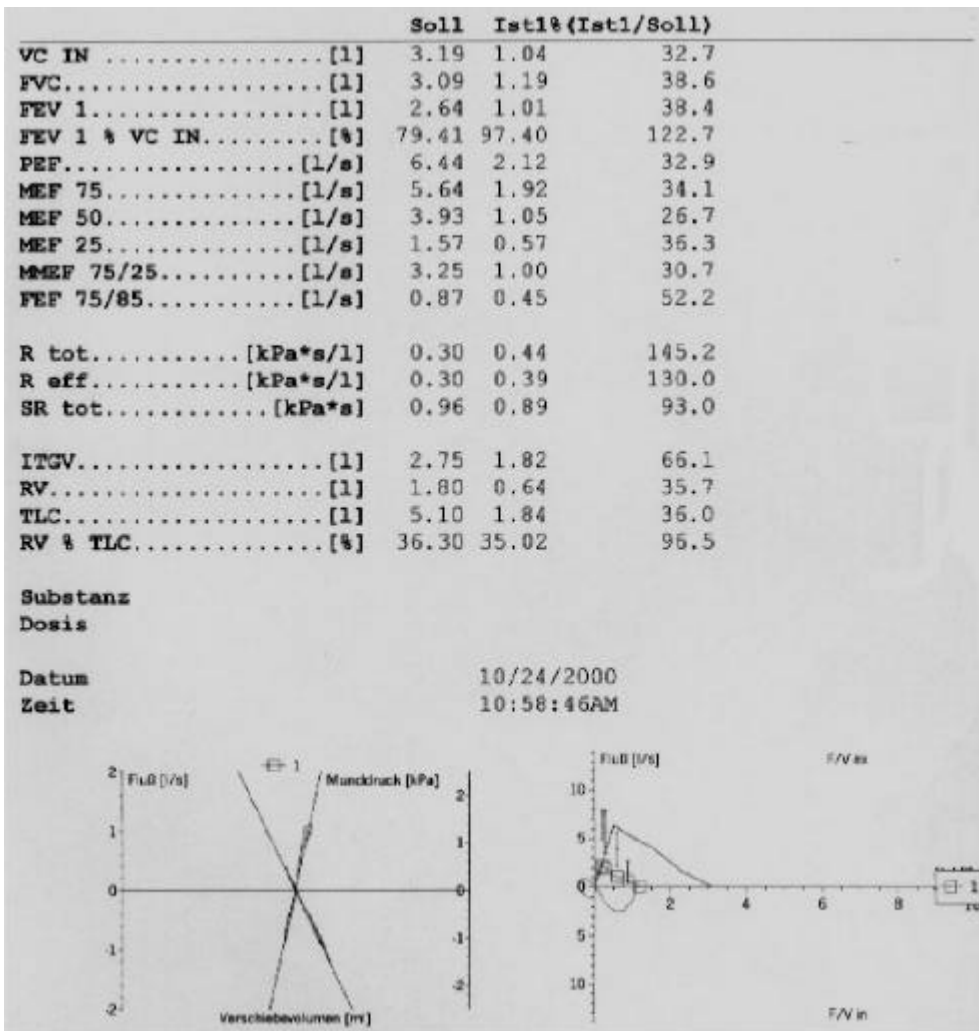




Slika 4.21. Težak opstruktivni poremećaj ventilacije sa hiperinflacijom plućnog parenhima

#### 4.4.3.3. Restriktivni poremećaji ventilacije

Ovim pletizmografskim nalazom prikazani su parametri teške ventilatorne insuficijencije restriktivnog tipa. VC je jako smanjen (32% u odnosu na referentne vrijednosti), samim tim snižen je FEV<sub>1</sub> ali je *Tiffeneau*-ov indeks očuvan (97,4%). RV i TLC su takođe jako sniženi (36%). Rt je neznatno povišen (0,44 kPa/1sek) ali je SR<sub>t</sub> uredan. Na pletizmografskom dijagramu vide se gotovo vertikalne prave (slika 4.22).



Slika 4.22. Težak restriktivni poremećaj ventilacije

#### 4.5. Farmakodinamski testovi

Pojedine farmakološke supstance (metaholin, histamin, karbahol) mogu da izazovu bronhospazam i tako dovode do povećanja otpora strujanju vazduha u disajnim putevima, dok nasuprot njima, druga grupa supstanci dovodi do nestanka bronhospazma i bolje prohodnosti disajnih puteva. Ovo predstavlja suštinu farmakodinamske reverzibilnosti otpora u disajnim putevima.

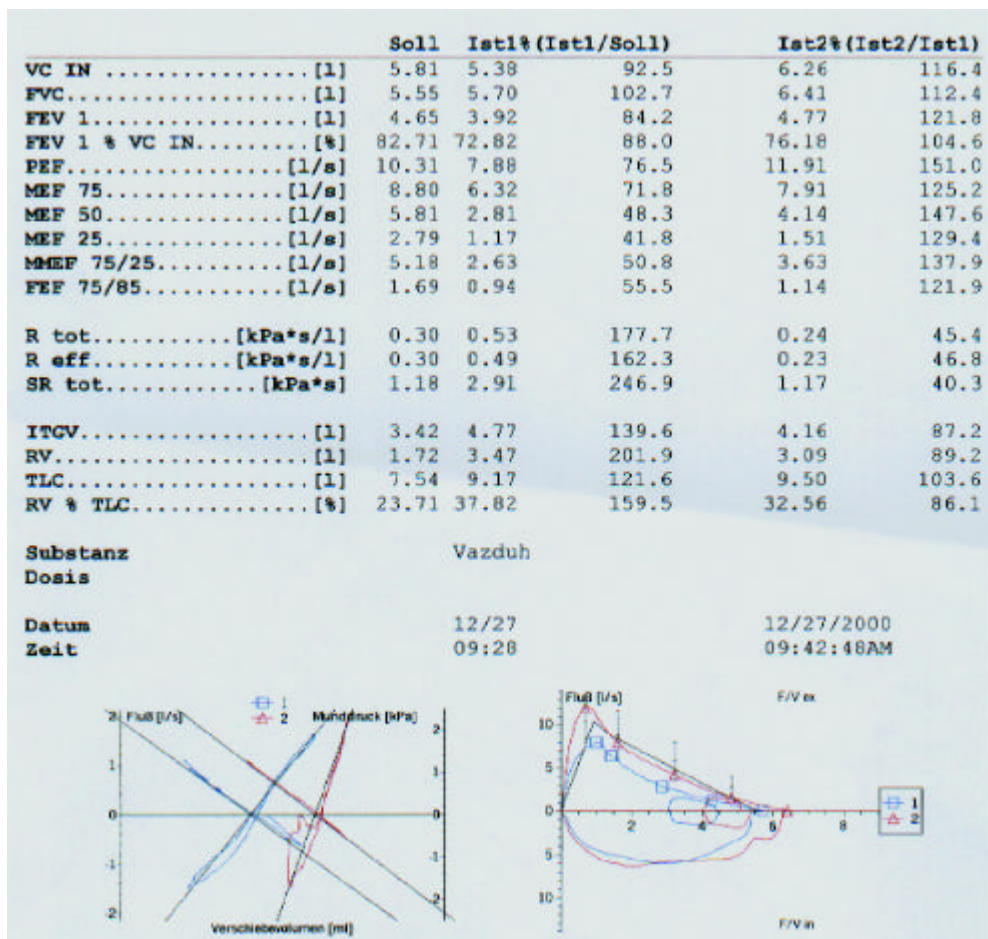
Princip farmakodinamskih testova sastoji se u mjerenju parametara plućne funkcije prije i poslije dozirane aplikacije neke supstance sa farmakološkim dejstvom na bronhalno stablo. Najčešće se farmakološki agens primjenjuje putem inhalacije.

Razlikuju se dva osnovna tipa farmakodinamskih testova:

- ◆ bronhodilatatorni ili spazmolitički test,
- ◆ bronhokonstriktorni ili provokacioni test.

Bronhodilatatorni ili spazmolitički test (**BDT**) obavlja se primjenom nekog bronhospazmolitika kod bolesnika sa manifestnom opstrukcijom disajnih puteva. Kao bronhodilatator se upotrebljava simpatikomimetik sa selektivnim dejstvom na beta 2 receptore koji se aplikuje inhalatornim putem u tačno doziranim aerosolima (Ventolin, Berodual). Mjerenja (spirometrija, krivulja protok-volumen, pletizmografija) vrše se prije i petnaest minuta poslije aplikacije lijeka. Cilj testa je da se ispita akutna reverzibilnost poremećaja, odnosno efikasnost lijeka koji se namjerava uključiti u terapiju. Nalaz akutne reverzibilnosti ukazuje na postojanje spazma kao jednog od mehanizama nastanka bronhoopstrukcije. Dilatatorni test se smatra pozitivnim ako se FEV<sub>1</sub> povećava za bar 15% i više od početne vrijednosti, odnosno ako se Raw smanji za 20% i više od vrijednosti koja je izmjerena prije aplikacije lijeka<sup>(13)</sup>. Kod negativnog BDT treba pokušati sa drugim lijekom, a u slučaju ponovnog negativnog bronhodilatatornog testa može se pretpostaviti da bronhospazam ne igra značajnu ulogu u patogenezi opstrukcije (inflamacija, edem). Kod uznapredovalog emfizema poremećaji su većinom trajno ireverzibilni i fiksirani. Kad se kod BDT umjesto očekivanog spazmolitičkog efekta dobije još veće povećanje otpora, onda je to inverzna reakcija na lijek.

Prikazan je pozitivan BDT. Radi se o potpuno reverzibilnoj akutnoj reakciji. VC, FEV<sub>1</sub> i ostali spirometrijski parametri znatno su poboljšani, što se vidi i na krivulji protok-volumen. Raw je smanjen za 50% sa ispravljanjem prave na pletizmografskom dijagramu (*slika 4.23*).



Slika 4.23. Bronhodilatatorni test

Drugi tip, bronhoprovokativni test (BPT), služi za dijagnostiku latentnih spazama, odnosno, ovim testovima se procjenjuje hiperreaktivnost i hipersenzitivnost bronhijalnog stabla. Postoje nespecifični i specifični BPT. Kod nespecifičnog BPT inhalirane supstance (metaholin, karbahol) izazivaju bronhospazam, ne samo kod bolesnika nego i kod zdravih osoba, ali je razlika u tome što su osobe koje imaju povišen bronhijalni odgovor prekomjerno nadražljive i reaguju na neuporedivo manje doze nego zdrave osobe. Astmatičari reaguju bronhospazmom na nespecifične agense i brže i jače 10 - 100 puta nego zdrave osobe. Specifični BPT izvodi se alergenima ili drugim materijama životne ili radne sredine koje izazivaju bronhoopstrukciju samo u određenih, na tu materiju senzibilisanih osoba, te se ovi testovi uglavnom vrše radi potvrde profesionalne bronhijalne astme. Inhalacija ovih materija ne dovodi do bronhospazma kod zdravih osoba<sup>[14]</sup>.

Farmakološki agensi koji izazivaju konstrikciju glatke muskulature bron-

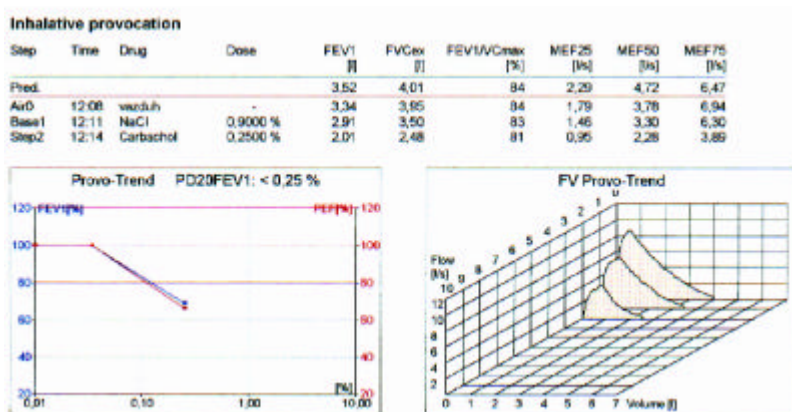
ha i najčešće se koriste kod nespecifičnog BPT (metaholin, histamin, karba-hol) mogu da izazovu i neželjene sistemske efekte kao što su iritacija grla, kašalj, crvenilo, znojenje, palpitacije, poremećaji srčanog ritma. Tokom izvođenja testa postoji opasnost burne reakcije sa jakim bronhospazmom te se smije izvoditi samo u ustanovama koje su u potpunosti opremljene za kar-diopulmonalnu reanimaciju. Za izvođenje testa potreban je pristanak ispitanika. BPT je kontraindikovan kod bolesnika sa jako smanjenom ventilacionom funkcijom, kod bolesnika sa koronarnom insuficijencijom i sa arterijskom hipotenzijom<sup>[15]</sup>.

Za vrijeme izvođenja testa ispitanik udiše aerosol preko usnika normalnim disanjem tokom jednog minuta. Za to vrijeme nos mora biti zatvoren štikaljkom. Dozu udahnutog konstriktionog agensa moguće je izračunati ako su poznati podaci o njegovoj koncentraciji, moć raspršivanja aparata i trajanje udara. Širina disajnih puteva ocjenjuje se direktnim mjerenjem otpora u bronhijama (Raw), ili mjerenjem vazdušnog protoka za vrijeme forsirane ekspiracije. Kod BPT najčešće se koristi FEV<sub>1</sub>. Prije početka testa potrebno je uraditi kompletno ispitivanje plućne funkcije. Ispitivana osoba potom udiše fiziološku otopinu, u toku jedne minute, a poslije 2-3 minuta ponovo se određuje FEV<sub>1</sub>. Ukoliko nema značajnog smanjenja FEV<sub>1</sub>, test se nastavlja udisanjem najniže koncentracije bronhokonstriktora (0,25% karbahola) u toku jedne minute. Nakon 2 - 3 minuta ponovo se mjeri FEV<sub>1</sub>. Isto se ponavlja sa 0,5% i 1,0% karbahola uz veoma pažljivo posmatranje ispitanika kako bi se u slučaju potrebe testiranje pravovremeno prekinulo. Test se smatra pozitivnim ako je došlo do pada vrijednosti FEV<sub>1</sub> za 20% i više u odnosu na početnu vrijednost. BPT treba završiti prije nego se FEV<sub>1</sub> smanji za 40% i više. Test se smatra pozitivnim ako se Raw poveća na 0,6 ili više, a Sraw na 2,0 kPa/1sek i više, ITGV više od 30%. Ukoliko se određuje Sgaw, test se smatra pozitivnim ako su vrijednosti smanjene za više od 50%.

#### **4.5.1. Primjeri rezultata BPT**

##### **4.5.1.1. Pozitivan nalaz BPT**

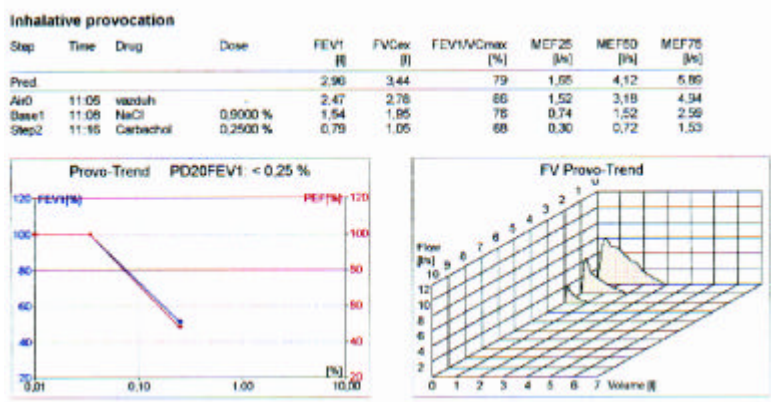
Prikazan je nalaz kod pozitivnog NBPT gdje je nakon inhalacije 0,25% karbahola došlo do pada FEV<sub>1</sub> za 30% (*slika 4.24*).



Slika 4.24. Bronhoprovokativni test, pozitivan nalaz

#### 4.5.1.2. Jako pozitivan nalaz

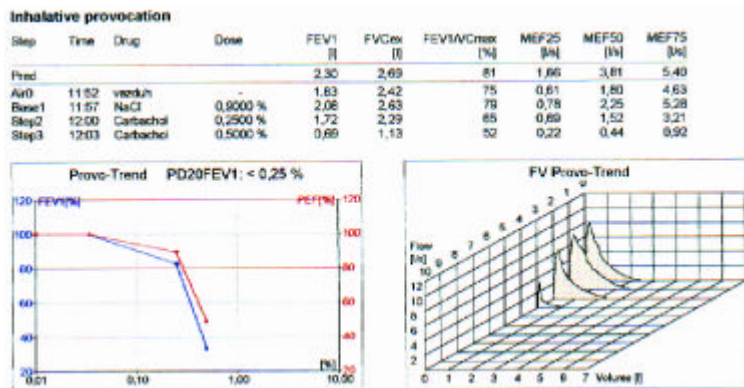
Prikazan je jak odgovor kod NBPT. Nakon udisanja 0,25% karbahaola došlo je do znatnog pada FEV<sub>1</sub> za 50% u odnosu na vrijednost poslije inhalacije fiziološke otopine (slika 4.25).



Slika 4.25. Bronhoprovokativni test, jako pozitivan nalaz

#### 4.5.1.3. Izrazito jako pozitivan nalaz

Prikazan je nagli pad FEV<sub>1</sub> na svega 0,69 l nakon inhalacije 0,5% karbahaola. Zbog jakog bronhospazma indicovana je parenteralna terapija Aminophyllinom i Urbasonom (slika 4.26).



Slika 4.26. Bronhprovokativni test, izrazito jako pozitivan

U dijagnostici bronhijalne astme provokativni test bronhokonstriktornim agensima dosta je pouzdan, ali pozitivan test sam za sebe ne znači dijagnozu bronhijalne astme, nego se mora dopuniti i drugim dijagnostičkim metodama. Međutim, negativan bronhprovokativni test sigurno isključuje aktivnu bronhijalnu astmu.

#### 4.6. Ispitivanje difuzionog kapaciteta ili transfer faktora

(transfer gasova na alveo-kapilarnoj membrani)

Razmjena respiratornih gasova u plućima zavisi pored ventilacije, distribucije i cirkulacije, još i od transfera molekula kiseonika i ugljen-dioksida kroz alveo-kapilarnu membranu. Praktičan značaj ima samo ispitivanje difuzije kiseonika, s obzirom na to da nisu poznate smetnje u difuziji ugljen-dioksida. On difunduje znatno lakše i brže prvenstveno zahvaljujući njegovoj topivosti.

Pri mirnom disanju frontalni dio udahnutog vazduha doseže do alveolarnih duktusa. Kretanje vazduha u najmanjim disajnim putevima je sve sporije i postepeno prestaje, prelazeći u proces difuzije. Gasno-krvna barijera ima veliku površinu, 50-100 m<sup>2</sup>, a njena debljina je svega oko 0,2 mikrona. Molekuli kiseonika na svom putu do hemoglobina treba da prođu kroz anatomske strukture alveo-kapilarne membrane: sloj surfaktanta, alveolarni epitel, kapilarni epitel, sloj krvne plazme, membranu eritrocita.

Najvažniji činioci koji utiču na difuziju gasova su: debljina difuzione membrane, njena efektivna površina, krv u plućnim kapilarima<sup>[16]</sup>.

Totalni otpor prema difuziji gasa ima dvije komponente:

- ◆ otpor same membrane (membranska komponenta),
- ◆ krvna ili kapilarna komponenta (količina hemoglobina, vrijeme kontakta između gasa i krvi).

Potisnu silu koja treba da savlada ove otpore čini razlika između pritiska u alveolama i pritiska u krvi kapilara. Ona obezbjeđuje transfer molekula kiseonika kroz alveo-kapilarnu membranu.

Ugljen-monoksid se isključivo upotrebljava za mjerenje transfer faktora (TL) ili difuzionog kapaciteta (DL). Transfer faktor označava onu količinu ugljen-monoksida koja u toku jedne minute difunduje kroz alveo-kapilarnu membranu pri razlici parcijalnih pritisaka ovog gasa sa obje strane membrane od 1 kPa.

$$T_{LCO} = V_{CO} / (P_{ACO} - P_{CCO})$$

$V_{CO}$  - količina gasa koji je difundovao

$P_A$  - parcijalni pritisak gasa u alveolama

$P_C$  - parcijalni pritisak gasa u kapilarama

(koncentracija gasa u tkivima je identična pojmu parcijalni pritisak)

Sve metode za mjerenje transfer faktora baziraju se na ovoj jednačini. Najviše se koriste dvije metode sa ugljen-monoksidom; metod jednog udaha (*single breath*) i metod stabilnog stanja (*steady state ili tidal metode*). U obje metode bolesnik udiše gasnu smjesu za testiranje iz inspiratorne vreće. Koncentracija ugljen-monoksida je 0,1% ili 0,3% (ne smije biti veća od 4%). Određena količina izdahnutog vazduha skuplja se u posebnu vreću kao alveolarni uzorak za analizu. Iz uzorka za analizu određuje se količina ugljen-monoksida i helijuma. Metoda jednog udaha češće se koristi jer je brza, lakše se standardizuje i nije potrebno uzimanje krvi, ali dosta zavisi od saradnje bolesnika. Mjerenje se ne preporučuje ako je VC manji od 1,5 l. Srednja vrijednost  $T_{LCO}$  kod zdravih osoba iznosi 4 -16 mmol/min/kPa, a za koeficijent difuzije  $T_{LCO}/V_A$  iznosi 1,3 - 1,9 mmol/min/kPa. Dozvoljena odstupanja od referentnih vrijednosti su 20%<sup>[1,17]</sup> (*tabela 4.5*).

**Tabela 4.5 Stepni smanjenja difuzijskog kapaciteta**

60 – 80%	Blagi stepen oštećenja
40 – 60%	Srednje teški stepen
Manje od 40%	Veoma težak stepen oštećenja

#### 4.7. Gasna analiza i acidobazni status krvi

Plućna gasna razmjena služi obezbjeđenju dovoljnih količina kiseonika za potrebe organizma, za eliminaciju viška ugljen-dioksida nastalog metaboličkim procesima i regulaciju acidobaznog statusa. Rezultati gasne razmjene najbolje se dobijaju mjerenjem parcijalnih pritisaka kiseonika i ugljen-dioksida arterijske krvi, u njenoj zasićenosti oksihemoglobinom i u aci-



dobaznom stanju. Stanje u kome disanje nije u mogućnosti da obezbijedi normalan nivo respiratornih gasova u arterijskoj krvi označava se kao respiratorna insuficijencija. Uzroci respiratorne insuficijencije mogu da budu oboljenja i povrede respiratornih centara, neuromuskularnog aparata koji učestvuju u respiraciji, toraksa, pleure, pluća. Ako su osnovni uzrok respiratorne insuficijencije oboljenja pluća, govori se o plućnoj insuficijenciji, što je uži pojam od respiratorne insuficijencije.

Gasnom analizom se mjere tri osnovna parametra:

- ◆ pH krvi - negativni logaritam koncentracije vodonikovih jona u krvi,
- ◆ PaCO<sub>2</sub> - parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi,
- ◆ PaO<sub>2</sub> - parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi.

Iz ova tri osnovna, računskim putem se dobijaju i ostali parametri:

- ◆ SaO<sub>2</sub> - saturacija arterijske krvi oksihemoglobinom,
- ◆ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - bikarbonati,
- ◆ St HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - standardni bikarbonati,
- ◆ CO<sub>2</sub> - ukupni ugljen-dioksid,
- ◆ BE - bazni eksces.

Mjerenje PaO<sub>2</sub> je indikator adekvatnosti pulmonalne razmjene kiseonika. Kiseonik se u arterijskoj krvi prenosi u dva oblika; kao otopljeni i u hemijskom spoju sa hemoglobinom eritrocita. Najveći dio kiseonika vezuje se za hemoglobin gradeći oksihemoglobin. (Najveća količina kiseonika koja može da se veže za Hgb naziva se kapacitet kiseonika i iznosi 0,8 mlO<sub>2</sub>/100 ml krvi). Postoje brojni fiziološki mehanizmi koji regulišu afinitet Hgb prema kiseoniku (pH krvi, tjelesna temperatura).

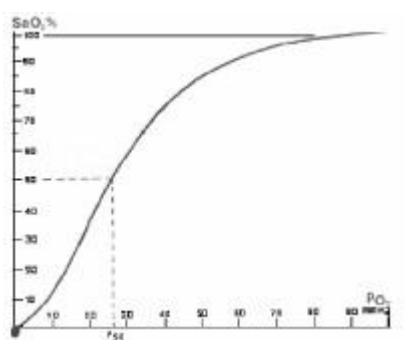
Po izlasku iz pluća arterijska krv nije u potpunosti oksigenisana (95-98%).

Postoji više razloga za to:

- ◆ parcijalni pritisak kiseonika u alveolarnom vazduhu nije tako veliki da bi mogao zasititi sav hemoglobin kiseonikom,
- ◆ nepotpuna prolaznost alveo-kapilarne membrane za kiseonik,
- ◆ jedan mali dio venske krvi organizma ne prolazi kroz pluća i ulijeva se neoksisgenisana direktno u arterijsku krv. To je stvarna venska primjesa koja iznosi oko 4% od ukupnog protoka krvi u plućima.

Saturacija (SaO<sub>2</sub>) je procentualna vrijednost oksihemoglobina (HgbO<sub>2</sub>) od ukupnog hemoglobina. Odnos PaO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> pokazuje disocijacijska krivulja oksihemoglobina iz koje se vidi afinitet Hgb prema kiseoniku.

Krivulja disocijacije oksihemoglobina dobija se ako se na apscisu nanese parcijalni pritisak kiseonika, a na ordinatu  $SaO_2$  odnosno procenat zasićenja hemoglobina kiseonikom. Kriva ima oblik hiperbole i pokazuje da između  $PaO_2$  i količine stvorenog oksihemoglobina nema direktne proporcionalne zavisnosti. Lijevi dio krive naglo se diže ka vrhu, a desni dio krive ima gotovo horizontalan pravac. U zoni visokog parcijalnog pritiska kiseonika (9,3-13,3 kPa), na tzv. gotovo horizontalnom dijelu krivulje,  $SaO_2$  malo zavisi od  $PaO_2$ , odnosno  $SaO_2$  je visoka bez obzira čak i na jače promjene  $PaO_2$ . Lijevi dio krive dobija zavoj i cijela kriva podsjeća na slovo S. Na strmom dijelu krivulje (naročito ako je  $PaO_2$  između 1,33-5,3 kPa) kiseonik se lako oslobađa od hemoglobina jer već male promjene  $PaO_2$  dovode do znatnih promjena  $SaO_2$ . Nizak  $PaO_2$ , niži pH i veća temperatura u tkivima olakšava odavanje kiseonika. Sniženje pH, tj. porast koncentracije  $H^+$  jona, kao i porast  $PaCO_2$  pomjeraju disocijacijsku krivulju udesno, tj. smanjuju afinitet Hgb za kiseonik. Pomak krivulje usljed sniženja pH naziva se *Bohr*-ovim efektom koji olakšava otpuštanje vezanog kiseonika u tkivima. Istovremeno se poboljšava kapacitet hemoglobina za transport  $CO_2$  što se naziva *Haldane*-ovim efektom. Povećanje pH tj. smanjenje koncentracije  $H^+$  jona, kao i smanjenje  $PaCO_2$ , pomjeraju disocijacijsku krivulju ulijevo, odnosno povećavaju afinitet Hgb za  $O_2$  (slika 4.27).



Slika 4.27. Krivulja disocijacije hemoglobina

Hipoksemija (sniženje kiseonika u arterijskoj krvi) može se cijeniti samo prema  $PaO_2$ :

- ◆ 9,3 - 13,3 kPa - normalno stanje,
- ◆ 7,3 - 9,2 kPa - lakši poremećaj,
- ◆ 5,3 - 7,2 kPa - težak poremećaj,
- ◆ ispod 5,3 kPa - veoma težak poremećaj.

Parcijalni pritisak ugljen-dioksida ( $PaCO_2$ ) veoma je senzitivian indikator adekvatnosti plućne ventilacije. Povećanje  $PaCO_2$  ukazuje na hipoventilaciju, a smanjenje na hiperventilaciju. Udahnuti vazduh sadrži samo male količine

CO<sub>2</sub>, svega oko 0,004%. Iz tkivnih ćelija CO<sub>2</sub> difuzijom prelazi u kapilarnu krv, na osnovu gradijenta pritiska. Dijelom hemijski vezan, dijelom fizički rastvoren, venskom krvlju prenosi se do pluća. U plućima iz venske krvi difunduje u alveolarni prostor. U tkivnim tečnostima i krvnoj plazmi CO<sub>2</sub> se rastvara gradeći sa vodom ugljenu kiselinu (HCO<sub>3</sub>). Mali broj molekula ove kiseline disosovan je na vodonikov i bikarbonatni jon. Najveći dio CO<sub>2</sub> u krvi prelazi u eritrocite gdje se vrši hidratizacija CO<sub>2</sub> u ugljenu kiselinu. Disosovani vodonikov jon ugljene kiseline vezuje se za hemoglobin, dok bikarbonatni jon difunduje iz eritrocita u krvnu plazmu. Tako se dvije trećine ukupno proizvedenog CO<sub>2</sub> nalaze rastvorene u krvnoj plazmi. U plućima reakcija teče u suprotnom smjeru. Pluća su najvažniji organ za eliminaciju kiselina jer izlučuju volatilne (isparljive) kiseline, dok bubreg izlučuje nevolatilne kiseline. PaCO<sub>2</sub> ima relativno uske fiziološke granice 5,3+/-0,6 kPa.

Ulmer i saradnici daju sljedeće preporuke za procjenu PaCO<sub>2</sub>:

- ◆ 6,06 - 6,65 kPa - laka hiperkapnija,
- ◆ 6,66 - 7,32 kPa - srednje teška hiperkapnija,
- ◆ 7,33 - 8,5 kPa - teška hiperkapnija,
- ◆ iznad 8,5 kPa - veoma teška hiperkapnija,
- ◆ ispod 4,66 kPa - hipokapnija.

Pošto CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O stvaraju H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, koncentracija CO<sub>2</sub> je od centralnog značaja i u acidobaznom statusu.

Pod acidobaznim stanjem podrazumijeva se koncentracija H<sup>+</sup> jona i njene promjene u organizmu. Umjesto koncentracije H<sup>+</sup> jona, obično se koristi pH (*potentia hydrogenii*). Ako iz bilo kojeg razloga dođe do poremećaja u koncentraciji H<sup>+</sup>, odnosno pH, organizam nastoji da normalizuje stanje preko svojih regulacionih mehanizama od kojih su najvažniji puferi. Puferi su smjese slabih kiselina i njihovih soli. Za regulaciju acidobaznog stanja najvažniji je bikarbonatni pufer (ugljena kiselina-bikarbonat). Ako se u organizmu javi neka jača kiselina, ona reaguje sa Na<sup>+</sup> jonima bikarbonata te se stvara neutralna so jake kiseline, a H<sup>+</sup> jake kiseline vezuju se za radikal čime se povećava koncentracija ugljene (slabe) kiseline. Višak ugljene kiseline se eliminiše preko pluća u obliku CO<sub>2</sub>, te u organizmu ostaje samo voda. Slično se neutrališu jake baze koje u tom slučaju reaguju sa kiselinom. Nivo bikarbonatne komponente reguliše se funkcijom bubrega.

Acidobazno stanje definisano je odnosima pH, bikarbonata i PaCO<sub>2</sub> u Hasselbelch-Hendersen-ovoj jednačini:

$$\text{pH} = \frac{\text{pK} + \log \text{HCO}_3}{0,03 \times \text{PaCO}_2}$$

$\text{PaCO}_2$  je respiratorna a  $\text{HCO}_3$  metabolička komponenta, te se jednačina uprošteno može prikazati:

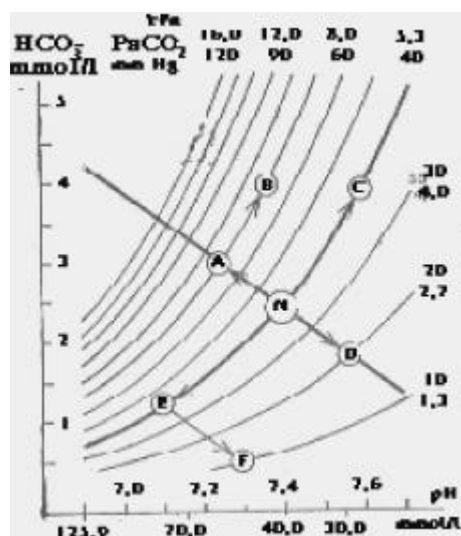
$$\text{pH} = \frac{\text{konstanta} + \text{bubrezi}}{\text{pluća}}$$

Za ocjenu acidobaznog statusa potrebno je poznavanje najmanje ova tri parametra. Za praćenje nerrespiratornih poremećaja, važan pokazatelj je višak ili manjak baza (*Base excess* - **BE**) čija je normalna vrijednost  $0 \pm 2,5$ . Višak, odnosno manjak baza krvi predstavlja onu količinu kiseline (ili baze) izražene u miliekvivalentima na litar, koja je potrebna da se doda krvi da bi se poremećena vrijednost pH vratila na 7,4.

Iz *Hasselbelch-Hendersen*-ove jednačine vidi se da se pH povećava, odnosno pomjera u pravcu alkaloze ako se poveća koncentracija bikarbonata ili smanji  $\text{PaCO}_2$ . Suprotno, povećanjem koncentracije ugljene kiseline odnosno  $\text{PaCO}_2$  ili sniženjem bikarbonata, pH se smanjuje, što znači acidozu (*slika 4.28*).

pH:

- ◆ 7,35 - 7,45 - normalne vrijednosti,
- ◆ 7,35 - 7,30 - laka acidoza,
- ◆ 7,30 - 7,10 - teška acidoza,
- ◆ ispod - 7,10 - veoma teška acidoza,
- ◆ 7,45 - 7,50 - laka alkalozna,
- ◆ 7,50 - 7,55 - teška alkalozna,
- ◆ preko 7,55 vrlo teška alkalozna.



Slika 4.28. Grafički prikazana Hasselbelch-Hendersen-ova jednačina

Poremećaji acidobaznog stanja mogu se podijeliti na respiratorne i metaboličke.

#### **4.7.1. Respiratorna acidoza**

Kod postojanja alveolarne hipoventilacije,  $\text{PaCO}_2$  raste, a  $\text{PaO}_2$  opada. Zbog povišenog  $\text{CO}_2$  postoji acidemija, odnosno pH je snižen ispod 7,35. Bubrezi retencijom bikarbonata postepeno kompenzuju acidemiju i pH se više ili manje vraća prema normalnim vrijednostima.

#### **4.7.2. Respiratorna alkalozia**

Kod hiperventilacije  $\text{PaCO}_2$  je niži od normalnog, dok je pH povišen (akutna nekompenzovana respiratorna alkalozia). U cilju kompenzacije povećava se renalna ekskrecija bikarbonata pa se pH smanjuje prema normalnim vrijednostima (kompenzovana respiratorna alkalozia sa niskim  $\text{PaCO}_2$ , sniženim vrijednostima bikarbonata i približno normalnim vrijednostima pH). Respiratorna alkalozia nastaje kod oboljenja CNS-a, kod trovanja salicilatima, ciroze jetre i u početku akutnog teškog napada astme.

#### **4.7.3. Metabolička acidoza**

Usljed povećanog stvaranja (dijabetes) ili nedovoljnog izlučivanja kiselih produkata (bubrežna insuficijencija), kao i zbog gubitka alkalija, stvara se metabolička acidoza. Karakterišu je snižen pH, sniženi bikarbonati i negativan BE uz normalan  $\text{PaCO}_2$ . U cilju kompenzacije, disanjem se izlučuju povećane količine  $\text{CO}_2$ , ali se potpuna kompenzacija rijetko postiže.

#### **4.7.4. Metabolička alkalozia**

Prekomjerno unošenje alkalija, gubitak kiselina i elektrolita povraćanjem ili diureticima, najčešći su uzroci nerespiratorne alkaloze. Karakterišu je povišeni bikarbonati, povišen odnosno pozitivan BE, povišen pH. Mogućnost respiratorne kompenzacije hipoventilacijom je ograničena istovremenom hipoksemijom.

Rezultati gasne analize omogućuju prepoznavanje, praćenje i liječenje plućne insuficijencije i korekciju acidobaznog stanja. Gasna analiza zahtijeva preciznost izvođenja i obučeni kadar. Najmanje greške dovode do pogrešnih rezultata što je od presudnog kliničkog značaja.

Analiza parcijalnih pritisaka respiratornih gasova i acidobaznog stanja vrši se u uzorku arterijske krvi ili arterijalizovane kapilarne krvi. Arterijska krv (iz a. radialis, a. brachialis) dobija se arterijskom mikropunkcijom sa atraumatskom iglom i priključenim kapilarnim cjevčicama. Pregled treba obaviti odmah po uzimanju krvi ili čuvati kapilare na ledu jer stajanjem na sobnoj temeperaturi dolazi do sniženja PaO<sub>2</sub> i porasta PaCO<sub>2</sub>.

Arterijalizovana kapilarna krv uzima se prvenstveno iz resice ušne školjke. Obavezna je hiperemizacija prije uzimanja krvi antireumatskim mas-tima (Finalgon ung.) ili toplotom. Nakon pet minuta mast se potpuno ukloni i izvrši se širok, dubok, ubod sterilnom lancetom tako da krv sponatano navire. Prva se kap obriše a uzorak se uzima iz druge kapi u heparinizovanu kapilarnu cjevčicu. Pregled se obavlja odmah, a obrada podataka i davanje rezultata vrši se kompjuterski (slika 4.29).

RADIOMETER ABL505			
ABL505 PATIENT REPORT		February 8, 2001 10:20 Sample # 396	
IDENTIFICATIONS			
Operator ID	ZORICA	Patient	
Department	PULM	Sex	Male
Sample type	Capillary	Age	0 years
Sampling time		Weight	0 kg
Patient temp.	37.0 °C	Height	0 cm
p50(st) <sub>a</sub>	3.578 kPa		
tHb <sub>a</sub>	150 g/L		
FIO <sub>2a</sub>	21.0 %		
		Report layout	# 1
BLOOD GAS VALUES		ACID BASE STATUS	
pH	7.358	HCO <sub>3e</sub>	45.7 mmol/L
pCO <sub>2</sub>	11.07 kPa	SBC <sub>e</sub>	38.2 mmol/L
pO <sub>2</sub>	6.77 kPa	tCO <sub>2</sub> (P) <sub>e</sub>	108.1 Vol %
		ABE <sub>a</sub>	15.6 mmol/L
		SBE <sub>e</sub>	19.2 mmol/L
TEMPERATURE CORRECTED VALUES			
pH (37.0°)	7.358		
pCO <sub>2</sub> (37.0°)	11.07 kPa		
pO <sub>2</sub> (37.0°)	6.77 kPa		
ELECTROLYTE VALUES		OXYGEN STATUS	
K <sup>+</sup>	4.8 mmol/L	sO <sub>2e</sub>	82.8 %
? Na <sup>+</sup>	143 mmol/L	tO <sub>2e</sub>	..... Vol %
Ca <sup>++</sup>	1.23 mmol/L	p <sub>x</sub>	..... kPa
Ca(7.4) <sub>e</sub>	1.20 mmol/L	c <sub>x</sub>	..... Vol %
		SPECIAL CALCULATED VALUES	
		Hct <sub>e</sub>	..... %
		RI <sub>e</sub>	5 %
		RI,T <sub>e</sub>	5 %
		O <sub>2</sub> CAP <sub>e</sub>	..... Vol %
? : Errors detected.			
Printed February 8, 2001 10:21 from analyzer KC BANJALUKA			

Slika 4.29. Manifestna globalna plućna insuficijencija

#### 4.8. Ergospirometrija (testiranje plućne funkcije tokom fizičkog naprežanja)

Od velikog dijagnostičkog značaja je ispitivanje funkcije pluća pod uslovima opterećenja mišićnim radom različitog intenziteta. Pluća posjeduju velike funkcionalne i regulacione rezerve. Povećan metabolizam usljed mišićnog rada zahtijeva od pluća veće zadatke pri kojima se može manifestovati poremećaj gasne razmjene koji je latentan u mirovanju. U nekim slučajevima latentne astme, fizičko naprežanje može da provocira napad (“*exercisse induced asthma*”).

Kontraindikacije za primjenu testova fizičkog opterećenja mogu biti apsolutne i relativne.

Apsolutne kontraindikacije:

- ◆ prijeteci ili postojeći infarkt miokarda,
- ◆ nestabilna angina pectoris i anginozni bol neposredno pred testiranje,
- ◆ manifestna srčana insuficijencija,
- ◆ tahikardija u miru sa frekvencijom 120/min i više,
- ◆ hipertenzija u mirovanju 180/120 mm Hg i više,
- ◆ akutna infektivna oboljenja,
- ◆ plućna embolija.

Relativne kontraindikacije:

- ◆ arijalna fibrilacija i flater,
- ◆ A-V blok II i III stepena, WPW sindrom,
- ◆ hipertireoidizam,
- ◆ jača uznemirenost ispitanika.

Za opterećenje se uglavnom koriste biciklergometri ili pokretna traka po kojoj ispitanik hoda. Danas se mahom izvode višestepeni testovi sa kontinuirano rastućim opterećenjem svaka 3 minuta.

Svaki test opterećenja sadrži tri osnovne faze:

- ◆ period mirovanja koji prethodi testiranju i traje najmanje 5 minuta,
- ◆ period opterećenja koji se izvodi prema izabranom protokolu,
- ◆ period oporavka nakon testiranja i traje najmanje 5 minuta.

Prema intenzitetu mišićnog rada testovi opterećenja mogu biti submaksimalni i maksimalni. Stepenn opterećenja izražava se u vatima (W). Opterećenja preko 120 W smatraju se teškim fizičkim radom, opterećenja 80 -120 W srednje teškim fizičkim naprežanjem. Opterećenja ispod 80 W smatraju se lakim fizičkim naprežanjem.

Ergospirometrija je ispitivanje ventilacije pod uslovima fizičkog opterećenja<sup>[18]</sup>. Pri tome se mjeri: minutana ventilacija (VE), disajni volumen (TV), frekvencija disanja (f), maksimalna voljna ventilacija (MVV), potrošnja kiseonika ( $VO_2$ ), produkcija ugljen-dioksida ( $VCO_2$ ), parcijalni pritisak kiseonika u krvi ( $PaO_2$ ), parcijalni pritisak ugljen-dioksida ( $PaCO_2$ ), kiselost krvi (pH), alveolarno-arterijski gradijent ( $PO_2/A-a$ ).

Kod poremećaja ventilacije testovi opterećenja pokazuju:

- ♦ povećan disajni rad ali sa neadekvatnim poboljšanjem ventilacije,
- ♦ povećanu potrošnju kiseonika i povećano stvaranje  $CO_2$ ,
- ♦ pad alveolarnog i arterijskog  $O_2$  i porast alveolarnog i arterijskog  $CO_2$ .

## 4.9. Alergološka ispitivanja

### 4.9.1. Alergološke kožne probe

Kožne probe su važan početni dijagnostički test za ispitivanje alergijskih bolesti jer omogućavaju odvajanje atopičara od neatopičara i otkrivanje specifičnih antigena. One predstavljaju lokalnu reprodukciju reakcije preosjetljivosti ranog tipa na unošenje u kožu alergena koji se ispituje. Najčešći standardni inhalacioni alergeni su: poleni, kućna prašina, grinje, dlaka, krzno životinja, perje, insekti, pčele, duvan. Kožne probe su pogodne jer su jednostavne za izvođenje, nije potrebna skupa oprema, brzo se dobijaju rezultati.

Tehnike izvođenja su različite:

- ♦ **skarifikaciona metoda**; Na koži podlaktice prave se lancetom zarezi dužine oko 0,5 cm na koje se stavljaju ekstrakti alergena. Rezultat se čita poslije 10 - 15 minuta. Metoda je bezopasna ali manje osjetljiva,
- ♦ **intradermalna metoda**; Radi se sterilnim vodenim rastvorima alergena. U kožu podlaktice tuberkulinskim špricom ubrizga se intradermalno 0,1 ml ekstrakta alergena. Reakcija se čita poslije 10 - 15 minuta, a pozitivne probe prema veličini papule označavaju se sa 1, 2, 3, 4 plusa (+, ++, +++, +++++). Slaba strana je što se češće dobijaju lažno pozitivne kožne probe. Kod ovih metoda postoji rizik od pojave opšte anafilaktičke reakcije, razvoja anafilaktičkog šoka, a opisani su i fatalni ishodi, te su ove metode uglavnom zamijenjene metodom uboda,
- ♦ **PRICK-test** (metoda ubodom); Na volarnoj strani podlaktice stavljaju se kapi vodenog rastvora ekstrakta alergena na rasto-



janju od oko 5 cm. Kroz kap se napravi ubod sterilnom lancetom (posebna lanceta za svaki ubod). Reakcija se čita nakon 10-15 minuta (*tabela 4.6*). Rade se i kontrolne sa tečnošću u kojoj se rastvara alergen ali bez alergena (negativna kontrola) i sa histaminom u omjeru 1:1000 (pozitivna kontrola).

**Tabela 4.6. Označavanje pozitivnog alergotesta**

Opis kožne reakcije	Označavanje
Eritem bez papule	+
Papula veličine 3 – 7 mm	++
Papula veća od 8 mm	+++
Papula sa pseudopodama	++++

Ova metoda je u dobroj korelaciji sa in vitro određenim nivoom specifičnih IgE a zanemarljivo je mali rizik od neželjenih reakcija. Kožne probe ne mogu se raditi u slučajevima jakog dermatografizma jer se rezultati ne mogu tačno tumačiti. Lažno pozitivne kožne probe češće izazivaju crvenilo bez papule, ranije se javljaju i brže se povlače. Kožne probe mogu biti i lažno negativne. Reaktivnost kože smanjuju antihistaminici i zato se ne uzimaju 48 sati prije testiranja. Kortikosteroidi ne utiču na rezultate testiranja (*slika 4.30*).



**Slika 4.30. Pozitivan alergotest PRICK metodom na koži podlaktice**

#### 4.9.2. Alergološki testovi za nutritivne alergene

Alergija na određenu vrstu hrane ili aditiv može izazvati respiratorne simptome. Među nutritivnim alergenima najčešći su: jaja, mlijeko, pšenično brašno, kikiriki, kakao, riba i školjke.

Dijagnostički testovi za nutritivnu alergiju uključuju:

- ◆ kožne PRICK probe,
- ◆ radioalergosorbent testove (RAST),
- ◆ duple-slijep placebo-kontrolisane probe (*Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenges - DBPCFC*).

Smatra se da je DBPCFC zlatni standard za dijagnostikovanje alergije na hranu. Odabiranje hrane za testiranje pomoću DBPCFC zasniva se na anamnezi i rezultatima kožnog i/ili RAST testiranja. Prije izvođenja testa, potrebno je da se iz ishrane ukloni sumnjiva hrana u toku 10-14 dana. DBPCFC izvodi se tako što se natašte daju hrana na koju bolesnik može biti alergičan i placebo u liofiliziranoj formi, u obliku kapsula ili tečnosti. Počinje se sa niskim dozama, koje se udvostručavaju svakih 15-60 minuta, u zavisnosti od tipa reakcije na koju se sumnja. Dužina opservacije poslije provokacije je obično oko 2 sata za reakcije posredovane IgE antitijelima. DBPCFC treba izvoditi u hospitalnim uslovima i samo ukoliko je prisutno obučeno osoblje za liječenje sistemske anafilaksije. Dijagnoza alergije na hranu ostaje klinička i zavisi od dobro uzete anamneze, kožnih i RAST testova, odgovarajuće eliminacione dijeta i provokacije na slijepo<sup>[19]</sup>.

Zbog velike opasnosti kožna testiranja ne rade se sa medikamentima, posebno sa penicilinom. Takođe, zbog jače reakcije u sezoni polena, kožne probe sa polenima, naročito pojedinačnim, treba raditi van sezone i tako smanjiti rizik neželjenih reakcija.

Za dijagnozu alergijskih bolesti koriste se brojni testovi in vitro. Time se izlaganje organizma težim nepoželjnim reakcijama smanjuje na minimum.

Najčešće se koriste:

- ◆ broj eozinofilnih granulocita u krvi i sekretima,
- ◆ nivo ukupnih IgE (RIST test),
- ◆ određivanje specifičnih IgE antitijela u serumu (RAST test).

Povećanje broja eozinofilnih granulocita često je u korelaciji sa prisustvom reagenskih antitijela. Pošto je određivanje broja eozinofila u perifernoj krvi jednostavan postupak, to eozinofilija može da bude koristan pokazatelj alergijske etiologije bolesti. Određivanje lokalne eozinofilije u sputumu i nosnom sekretu, koristi se u dijagnozi alergije respiratornih organa.

Zbog veoma male koncentracije IgE u serumu, za njegovo mjerenje koriste se radioimunosorbent-test (RIST) i njegove modifikacije (PRIST). Princip testa je mjerenje kapaciteta IgE u nepoznatom serumu da inhibiše reakciju između izotopski obilježenih IgE i anti-IgE. PRIST se radi na papiru (*Paper Radioimunosorbent Test*) pomoću obilježivača J<sup>125</sup>. Za određivanje IgE u serumu postoji i enzimski metoda u kojoj se umjesto J<sup>25</sup> koristi alikalna fosfataza za markiranje IgE. To je metoda ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). Rezultati izmjerenih IgE obično se izražavaju u internacionalnim jedinicama IgE po mililitru (IJ/ml ili J/ml) u kojima jedna IJ odgovara 2,4 ng.

Dozvoljene vrijednosti za odrasle osobe su do 100IJ/ml dok su za djecu vrijednosti nešto veće, ovisno o dobi.

Ukupni IgE u serumu mogu samo da ukažu na postojanje atopije ali ne mogu da otkriju i uzročne alergene. Za određivanje specifičnih IgE-antitijela koristi se RAST test (*Radioallergosorbent Test*). Rezultat RAST-a najčešće se slaže sa rezultatom kožnih proba. Zbog toga se ova komplikovana i skupa metoda koristi ako se ispituje veoma jak alergen koji može izazvati teške sistemske reakcije, u slučajevima generalizovanog dermatitisa i kod jakog dermografizma kože<sup>[20]</sup>.

Za dijagnozu medikamentne alergije koristi se *Shelly*-ev test degranulacije bazofilnih leukocita. Bazofilima periferne krvi ispitanika dodaje se, *in vitro*, alergen koji se ispituje. Ako se na površini bazofila nalaze IgE antitijela za taj alergen, nastaće degranulacija bazofila. Test je pozitivan ako je nastala degranulacija preko 30% bazofila pod uslovom da je kontrola sa fiziološkom otopinom umjesto alergena, negativna.

**Literatura:**

1. Hamzagić H. *Savremene mogućnosti kliničke fiziologije disanja*. Sarajevo, 1999
2. American Thoracic Society *Standards for diagnostic and care of patient with chronic obstructive pulmonary disease*. Am. J. Res. Crit Care Med, 1995; 152: 77-120.
3. Rebić P. *Spirometrija-vrste spirometara i način mjerenja*. JUDAH Škola astme, Banja Luka, 2001
4. Todić V, Anđelić B. *Funkcionalna dijagnostika bronhijalne astme*. Pneumon, 1994; 32: 33-35.
5. Popovac D. *Ispitivanje plućne funkcije*. U: Bolesti pluća, V dopunjeno i prerađeno izdanje, Beograd, 1999
6. Beljanski-Čonkić R, Kuruc V. *Značaj vršnog protoka (PEF) u terapiji hroničnih opstruktivnih bolesnika*. Pneumon, 1993; 31: 3-4, 143-146.
7. Higgins B. *Peak expiratory flow variability in general population*. Eur Respir J, 1997; 10: Supp 24: 45-48.
8. Bošnjak-Petrović V. i sar. *Smjernice za dijagnostikovanje i liječenje astme*. Medicina Moderna, Beograd, 1998
9. Anđelić B, Major-Zoričić Z, Lučić S, Miličević B. *Plućna funkcija u HOBP*. U: Petrović M. Hronične opstruktivne bolesti pluća-smjernice za dijagnostiku i liječenje i astma. Sremska Kamenica, 1996
10. Đurđević T, Anđelić B, Obradović-Anđelić S. *Uticaj intratorakalnog gasnog volumena na parcijalni pritisk kiseonika u arterijskoj krvi*. Saopštenja, 1990; 28: 47-50.
11. Miličević B, Anđelić B, Major-Zoričić Z. *Desno-levi šant i uticaj šanta na emfizem pluća*. Pneumon 2000; 38(1-2): 101-105.
12. Slavković V. *Funkcija pluća*. U: Danilović V. Bolesti pluća. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1982
13. D'Urzo AD. *Controlling asthma*. Canadian Family Physician, 2000; 46: 895-898.
14. Holgate ST. *Asthma: past, present and future*. Eur Respir J, 1993; 6: 1507-1520.
15. Gruden-Gros A. *Preventivne mjere kod bronhoprovokacijskih testova*. Plućne bolesti, 1990; 42: 178-182.
16. Mandura I, Jakupi M, Hasbahta V, Dreshaj I.A, Haxhiu MA. *Normalne vrijednosti difuzijskog kapaciteta pluća u odraslih osoba*. Plućne bolesti, 1990; 42:178 -182.
17. Pozojević F. *Metode mjerenja transfer faktora pluća pomoću ugljen-monoksida*. Saopštenja, 1990; 28:163-165.
18. Ajanović E, Prnjavorac B, Ajanović M. *Ergospirometrija u pulmološkoj dijagnostici*. Saopštenja, 1991; 29: 83-90.
19. Sampson HA, Metcalfe DD. *Alergija na hranu*. U: Alergijske i imunološke bolesti. Medicina Moderna, Beograd, 1994
20. Lopez M, Fleisher TH, DeShazo RG. *Korištenje i tumačenje dijagnostičkih imunoloških laboratorijskih analiza*. U: Alergijske i imunološke bolesti. Medicina Moderna, Beograd, 1994

---

## 5. "Imaging" dijagnostičke metode

5.1. Uvod	113
5.2. Rendgenografija pluća	113
5.2.1. Normalan radiološki nalaz	113
5.2.1.1. Rendgentopografija	114
5.2.1.2. Interpretacija rendgen snimaka	116
5.2.2. Patološki rendgenografski nalazi	117
5.2.2.1. Bolesti pluća praćene smetnjama ventilacije	117
5.2.2.2. Radiološke manifestacije srčane bolesti i vaskularna oboljenja pluća	121
5.2.2.3. Cistične promjene	123
5.2.2.4. Bolesti medijastinuma	124
5.2.2.5. Inflamatorne promjene plućnog parenhima	126
5.2.2.6. Oboljenja pleure	131
5.2.2.7. Maligna oboljenja respiratornog trakta	132
5.3. Rendgenoskopija pluća	135
5.4. Tomografija pluća	136
5.5. Kompjuterizovana tomografija	138
5.5.1. Topografija na snimcima kompjuterizovane tomografije	138
5.5.2. Indikacije za kompjuterizovanu tomografiju	140
5.6. Bronhografija	143
5.7. Ostale radiološke pretrage	144
5.8. Ostale "imaging" dijagnostičke metode	145
5.8.1. Scintigrafija pluća	145
5.8.2. Ultrazvučna dijagnostika	146
5.8.3. Magnetna rezonanca	147
5.8.4. Pozitrona emisiona tomografija	148
Literatura	149

---



## 5. "Imaging" dijagnostičke metode

### 5.1. Uvod

U dijagnostici oboljenja respiratornog trakta radiološka dijagnostika je nezaobilazna. Standardni posteroanteriorni i bočni snimci pluća predstavljaju osnovni i najčešći radiološki nalaz u praksi. Sa ciljem sticanja kompletnog uvida u oblik, veličinu, građu, položaj, proširenost i odnos patološkog procesa sa okolnim strukturama unutar grudnog koša koriste se dopunski snimci u različitim pravcima, rendgenoskopija, tomografija, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca, pozitrona emisija tomografija i ultrazvučni pregledi<sup>[1]</sup>.

### 5.2. Rendgenografija pluća

Uobičajeno standardni snimak pluća dobija se slikanjem bolesnika u stojećem posteroanteriornom položaju<sup>[1,2,3]</sup>. Snimanje pluća teških bolesnika se može obaviti u sjedećem i anteroposteriornom položaju. Bolesnici u komatoznom stanju snimaju pluća u ležećem položaju. Na ovako dobijenim snimcima mora postojati jasna oznaka položaja.

#### 5.2.1. Normalan radiološki nalaz

Posteroanteriorni snimak pluća (P-A) je sumacijski snimak u jednoj ravni konusne projekcije svih struktura grudnog koša. Na snimku se prikazuju kompleksi sjenki i svjetlina od sumiranih struktura mekog i koštanog tkiva grudnog koša. Svjetline su na snimku "crne". Nastaju u onim područjima gdje je apsorpcija rendgen zraka mala, odnosno kada one prolaze kroz vazdušasti prostor pluća. Sjenke su "bije" ili "sive", što zavisi od tkivne apsorpcije rendgen zraka.

Snimak pluća je upotrebljiv za analizu ako je načinjen u pravilnom stavu bolesnika (sjenke klavikula simetrične i jednako udaljene od vertikalne linije), ako obuhvata sve dijelove grudnog koša i ako je optimalno kontrastan sa vidljivom svjetlinom vazdušnog stuba u dušniku do visine račvanja, kroz koju se razaznaju intervertebralni prostori (*slika 5.1*).



*Slika 5.1. Uredan intratorakalni status*

### **5.2.1.1. Rendgentopografija**

Pluća se na P-A snimku prikazuju kao dvije simetrične svijetle površine koje razdvaja medijastinalna sjenka. Gornju rendgenografsku granicu čini zamišljena linija koja spaja tuberkulume II rebra, donju svodovi dijafragme, unutrašnju lateralni rubovi središnje sjenke, dok lateralnu granicu čine spoljni dijelovi rebarnih lukova.

Svjetlina pluća narušena je projekcijom ključnih kostiju, prednjih i zadnjih okrajaka rebra i sjenkama hilovaskularnih struktura. Rebra daju intenzitet sjenke kostiju. Prednji okrajci širi su od zadnjih, ali pošto su tanji manjeg su intenziteta. Kalcifikacije rebarnih hrskavica normalan su radiološki nalaz kod osoba starijih od 20 godina. U vrhu pluća mogu se uočiti sjenke vratnih rebra.

Svjelina pluća u srednjem plućnom polju neznatno je smanjena zbog projekcije pektoralnih mišića. U donjem plućnom polju prozračnost plućnog parenhima narušena je sjenkama bradavica i dojki.

Hilusne sjenke, koje potiču od desne i lijeve plućne arterije, projektuju se paramedijastinalno između sternalnih pripoja II i IV rebra. Sjenka desnog hilusa niže je postavljena, trakastog je oblika, strmo postavljena i homogene strukture. Sjena lijevog hilusa je viša za oko 2 cm, nepravilnog je oblika, nepodesna za mjerenje jer je djelimično prekrivena srčanom sjenom. U samoj sjenci hilusa ili parahilarno često se mogu uočiti sjenke različite veličine, oštrih kontura, okruglastog oblika koje odgovaraju ortorendgenskim presjecima segmentalnih grana plućne arterije ili odgovarajućeg segmentalnog bronha.

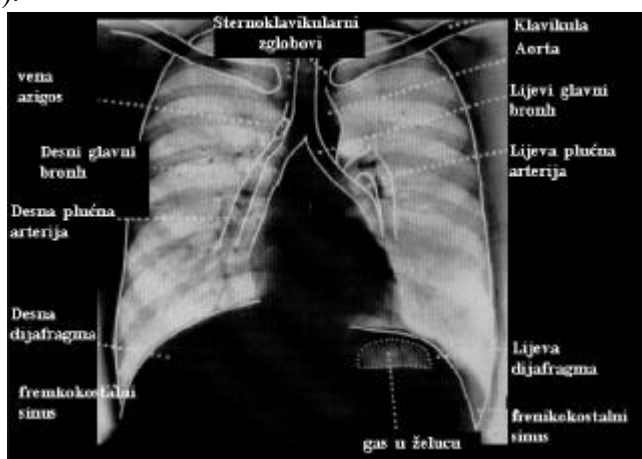


Hilobazalna šara je normalno izraženija nego hiloapikalna. Samo u slučajevima plućne hipertenzije hiloapikalna sudovna šara je izraženija nego bazalno.

Pleura na posteroanteriornom snimku uočava se kao nježna lučna sjenka koja prati donji rub zadnjeg okrajka II rebra. Unutar svjetline pluća, poput niti, može se uočiti lučna sjena koja potiče od lateralnog dijela prednjeg kraja IV rebra, prema sredini desnog hilusa i odgovara velikoj lobarnoj incizuri. Sjenka koja se uočava u gornjem plućnom polju, a dijeli desni vršak na medijali i lateralni odgovara impresiji vene azigos.

Rendgenološki medijastinum je predstavljen središnjom sjenkom koja razdvaja svjetline plućnih krila u kojoj su smješteni svi organi grudnog koša osim pluća i parijetalne pleure. Sjenka medijastinuma podsjeća na pješčani sat sa suženjem iznad baze srca.

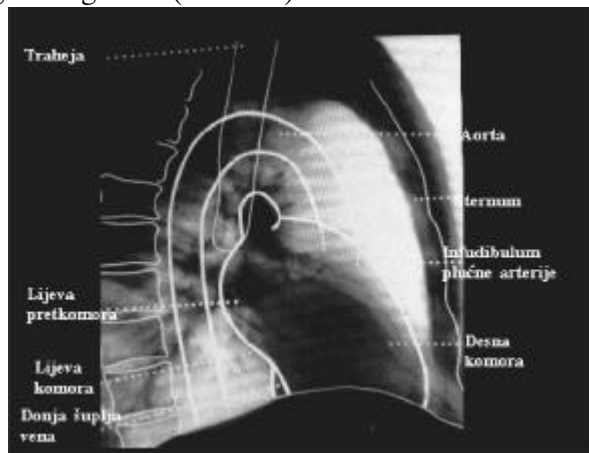
Dijafragma je u normalnom položaju pravilno svedenih kontura, sa desnom kupolom u visini prednjeg okrajka V - VI rebra i lijevom postavljeno niže za oko 2 cm. Sjenka lijeve kupole dijafragme jasno se uočava jer u kontrastu u odnosu na svjetlinu baze pluća i svjetlinu vazduha u želucu ispod dijafragme. Sjenka desne dijafragme istovremeno označava gornju granicu jetre (*slika 5.2*).



*Slika 5.2. Orijentaciona topografija na P-A snimku*

Bočni snimak je komplementaran P-A snimku, jer pruža informacije o promjenama unutar grudnog koša koje se na sumacijskom snimku ne prikazuju. Bočni snimak otkriva restrosternalni i retrokardijalni prostor, prednji i zadnji pleuralni prostor, te prikazuje incizure. Takođe se jasno na ovim snimcima uočavaju odnosi u hilarnom predjelu i položaj medijastinalnih struktura. Bočni snimci služe za prostorno određivanje patološkog procesa unutar plućnog parenhima, te određivanje "dubine" tomografskih presjeka. Na

bočnom snimku prikazuje se torakalni dio kičmenog stuba i strenuma sa prednje strane grudnog koša (*slika 5.3*).



*Slika 5.3. Orijentaciona topografija na desnom bočnom snimku u inspirijumu*

### 5.2.1.2. Interpretacija rendgen snimaka

Svaka analiza rendgen snimka započinje procjenom tehničke ispravnosti. Snimak mora biti načinjen u pravilnom položaju bolesnika, optimalno kontrastan, mora obuhvatati sve dijelove pluća, te biti pravilno obilježen. Dozvoljena je samo interpretacija tehnički ispravnog snimka.

Analiza snimka započinje poređenjem prozračnosti oba plućna krila. Poslije toga vrši se uporedna analiza plućnog parenhima. Uočavanje nesimetričnosti predstavlja patološki nalaz. Zatim se analizira položaj dijafragme uz pregled frenikokostalnih sinusa. Pažnju treba pokloniti i supfreničnom prostoru. Analizu hilusnih sjenki treba obavezno dopuniti analizom sudovne šare plućnog parenhima. Pregled snimka završava se analizom srčane sjene i samog medijastinuma.

Prilikom opisa rendgenskih promjena potrebno je pridržavati se određenog redoslijeda:

#### 1. Lokalizacija

Promjena može biti lokalizovana u jednom plućnom krilu, režnju, segmentu, interlobiju, parahilano, bazalno, apikalno.

#### 2. Veličina

Veličina promjene mjeri se lenjirom i izražava se u centimetrima.

#### 3. Homogenost

Promjena je homogena ako je po cijeloj površini istog intenziteta. Nehomogena sjenka je različitog intenziteta, sa ili bez transparentija, ili je sastavljena od mrljastih sjenki.

#### 4. Kontura

Uočena promjena može biti jasno ili nejasno ograničena.

#### 5. Oblik

Oblik sjenki izražava se u geometrijskim oblicima, kao što su kružni, ovalni, prstenasti, trouglasti, trakasti, linearni. Isto važi i za transparentnije.

#### 6. Intenzitet

Sjenke mogu imati intenzitet mekog tkiva, kosti i intenzitet metala.

#### 7. Broj

god je moguće potrebno je izjasniti se o broju uočenih promjena.

#### 8. Veza promjene sa okolinom

Kada je uočena veza sjenke sa hilusom ili drugim strukturama mora se jasno naznačiti.

#### 9. Stanje okolnog tkiva

Ukoliko postoji promjena plućnog parenhima oko jasno uočene sjenke u interpretaciji radiološkog nalaza mora biti navedena.

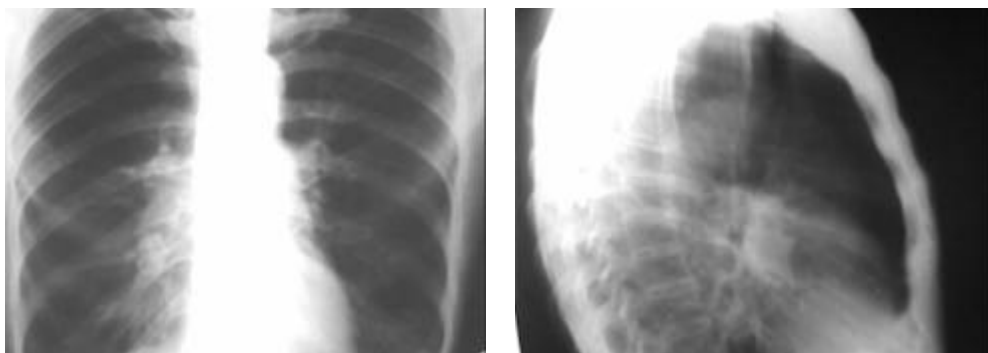
#### 10. Odnos prema susjednim strukturama

Unutar grudnog koša opisuje se odnos promjena prema medijastinumu, odnosno da li ima pomjeranja medijastinuma u istu ili suprotnu stranu.

### 5.2.2. Patološki rendgenografski nalazi

Mnoge bolesti respiratornog sistema imaju manje ili više karakterističan radiološki nalaz<sup>[1,2,3,4,5,6,7]</sup>. Ipak treba napomenuti da odsustvo radiološkog nalaza ne isključuje bolest.

#### 5.2.2.1. Bolesti pluća praćene smetnjama ventilacije



**Slika 5.4. Emfizem**

*P-A: Hiperinflacija plućnog parenhima, zaravnjene dijafragme, prošireni međurebarni prostor, srčana silueta viseće forme. DP: Uvećana retrosternalna svjetlina*



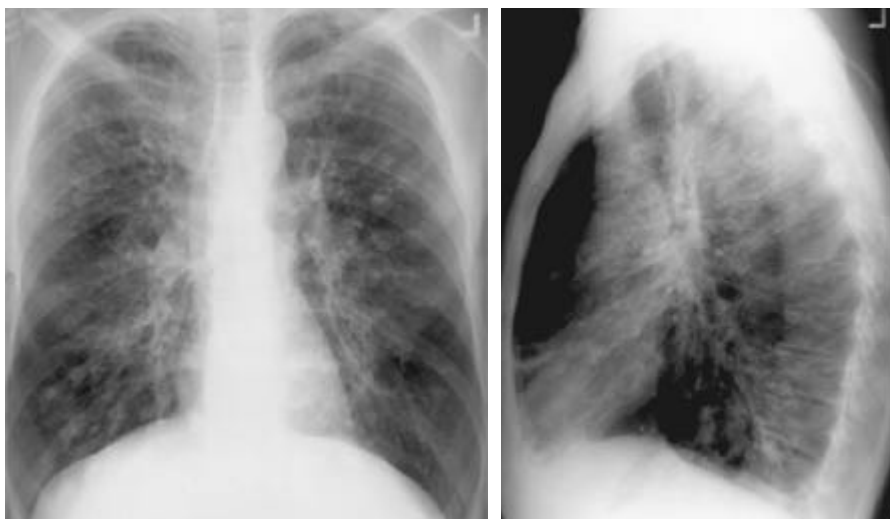
**Slika 5.5. Bulozni emfizem**

*P-A: Hiperinflacija plućnog parenhima, velike bulozne promjene tankih zidova.*

*LP: Uvećana retrosternalna svjetlina, zaravnjena dijafragma, nekoliko nepravilnih buloznih promjena*



**Slika 5.6. Parcijalni pneumotoraks**



**Slika 5.7. Bronhiektazije**

*P-A: Obostrano mrljaste promjene uz naglašen bronhovaskularni crtež. LP: Opisane promjene lokalizovane difuzno u svim dijelovima pluća*



**Slika 5.8. Bronhiektazije - fenomen "lastavičijeg gnijezda"**

*P-A: Obostrano bazalno okruglaste cistične promjene tankih zidova, djelimično ispunjene tečnim sadržajem, posebno jasno prikazane desno u donjoj trećini*

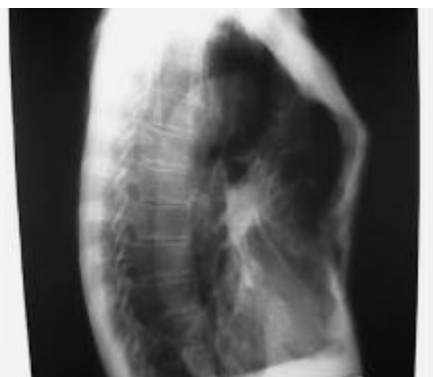


**Slika 5.9. Agenezija lijevog pluća**

*P-A: Lijevo se uočava samo mali dio plućnog parenhima uz lateralni zid, sa pomakom medijastinuma lijevo*

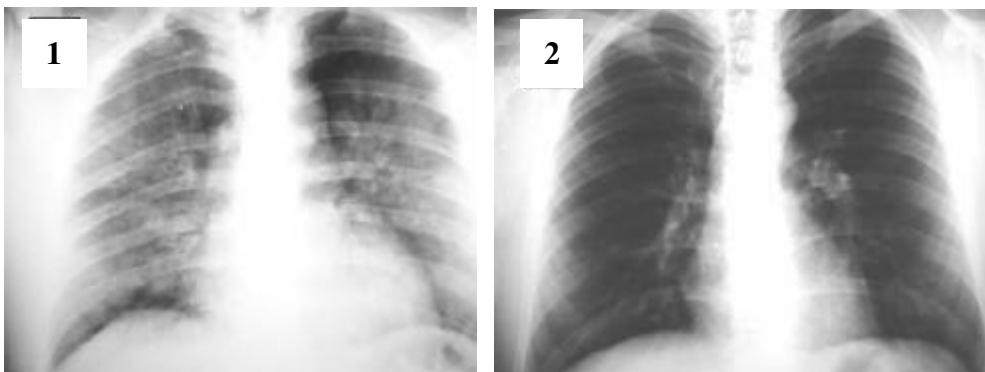


**Slika 5.10. Intratorakalni status poslije pneumonektomije desno**



**Slika 5.11. "Kokošja" prsa**

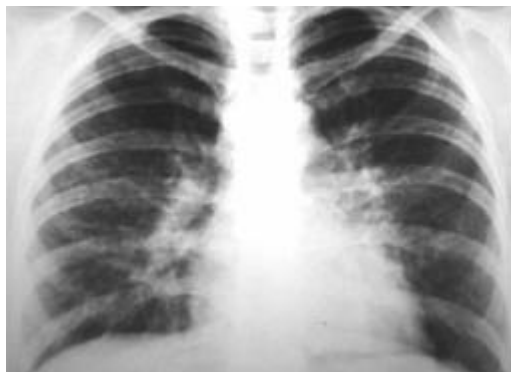
*DP: Jasno izbočenje sternuma prema naprijed*



**Slika 5.12. Adultni respiratorni distress sindrom**

1. P-A: Difuzno inhomogena nježna maglušava zasjenjenja unutar plućnog parenhima,
2. P-A: Kontrolni snimak nakon terapije, uredan nalaz

#### 5.2.2.2. Radiološke manifestacije srčane bolesti i vaskularna oboljenja pluća



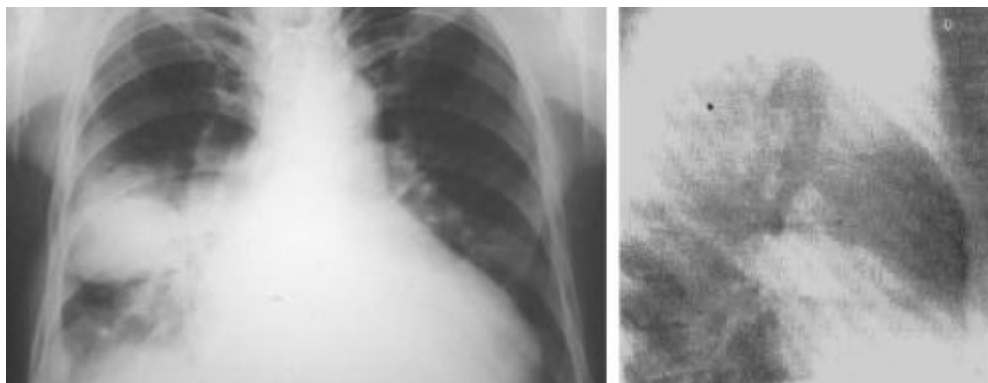
**Slika 5.13. Srčana subdekompenzacija**

P-A: Srčana sjena miopatske forme, oba hilusa vaskularno uvećana, sa naglašenim bronhovaskularnim crtežom u donjim polovinama i pojavom Kerlijev-ih linija koje sežu do lateralnog zida grudnog koša



**Slika 5.14. Plućni edem**

P-A: Zastojne promjene unutar plućnog parenhima koje se šire poput krila leptira od hilusa prema periferiji



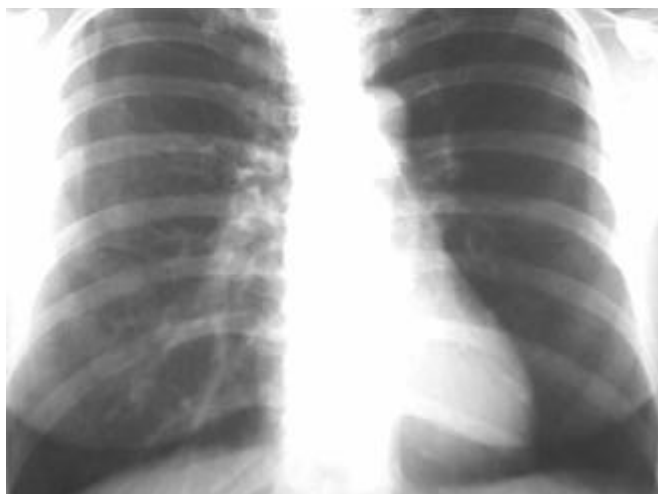
**Slika 5.15. Interlobarni izliv tzv. "fantom tumor"**

*P-A: Desno na granici srednje i donje trećine homogeno zasjenjenje elipsastog izgleda jasno ograničeno od okoline, srčana silueta uvećana, široko naliježe na dijafragmu.*

*DP: Veliki vretenasti interlobarni izliv desno*



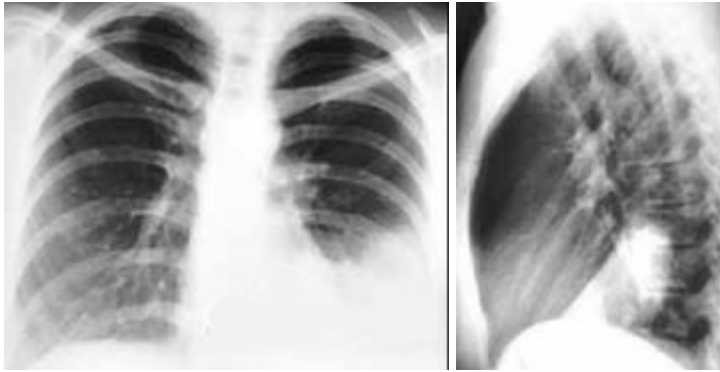
**Slika 5.16. Intratorakalni položaj pejsmejкера**



**Slika 5.17. Anomalije plućne arterije**

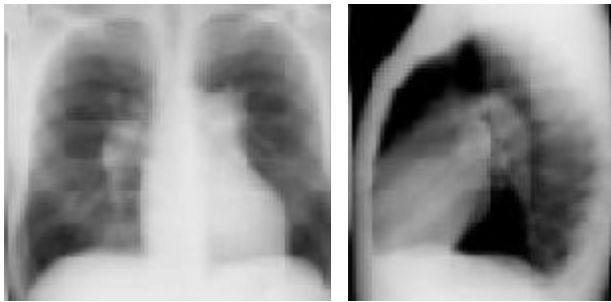
*P-A: Lijevo nedostaje bronhovaskularni crtež - sindrom svijetlog pluća (Mac-Leod-Swyer-James-ov sindrom)*





**Slika 5.18. Embolija pluća**

*P-A: Lijevo bazalno smanjena prozračnost plućnog parenhima uz zasjenjenje samog lijevog frenikokostalnog sinusa. LP: Tipično trouglasto zasjenjenje lijevo bazalno*



**Slika 5.19. Plućna hipertenzija**

*P-A: Uvećani hilusi uz gubitak vaskularne mreže prema periferiji. LP: Povećan retrosternalni prostor uz smanjenu vaskularizaciju parenhima i uvećanu srčanu sjenu*

### 5.2.2.3. Cistične promjene



**Slika 5.20. Ciste**

*P-A: Homogeno zasjenjenje lijevog plućnog krila jasno ograničeno prema preostalom dijelu plućnog parenhima sa manjim pomakom medijastinuma desno. Intenzitet zasjenjenja jednak intenzitetu sjene medijastinuma. LP: Okrugla, homogena, jasno ograničena zasjenjenja koja ispunjavaju lijevi hemitoraks*



**Slika 5.21. Ehinokokne ciste**

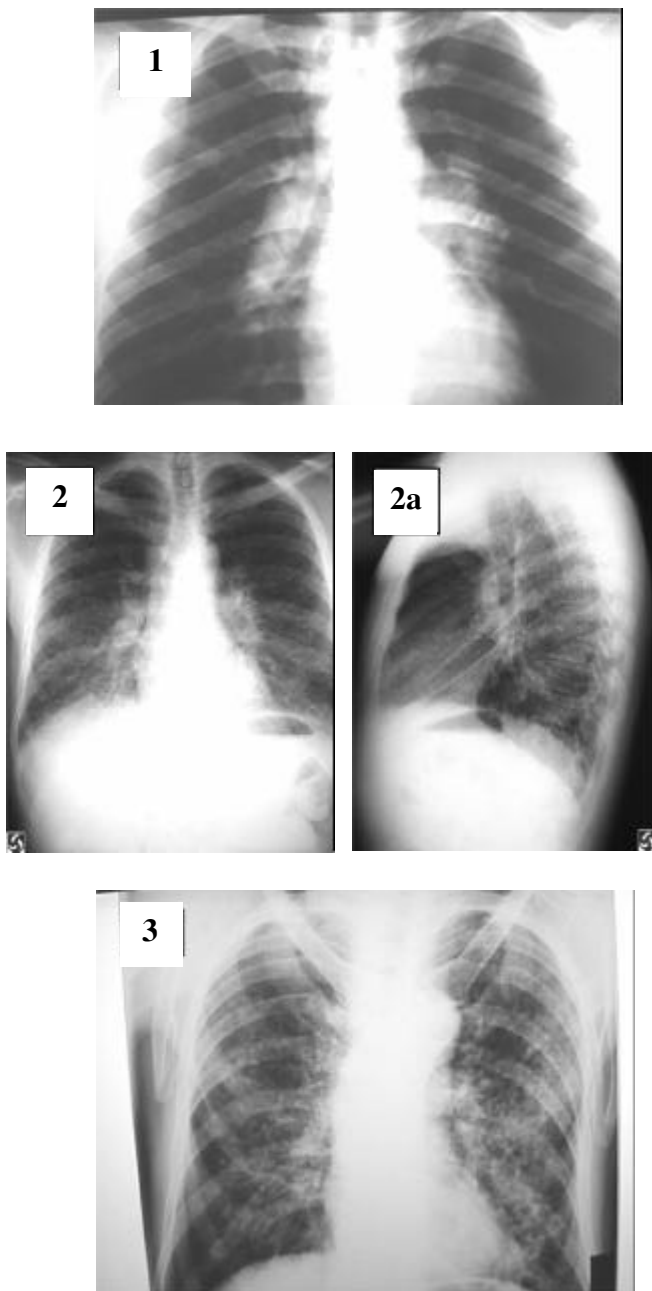
*P-A: U donjoj polovini desnog plućnog krila dvije okruglaste sjene tankih zidova koje se međusobno preklapaju, jasno ograničene od okoline*

#### 5.2.2.4. Bolesti medijastinuma



**Slika 5.22. Struma**

*P-A: Proširena sjena gornjeg medijastinuma jasno ograničena od okolnog plućnog parenhima*



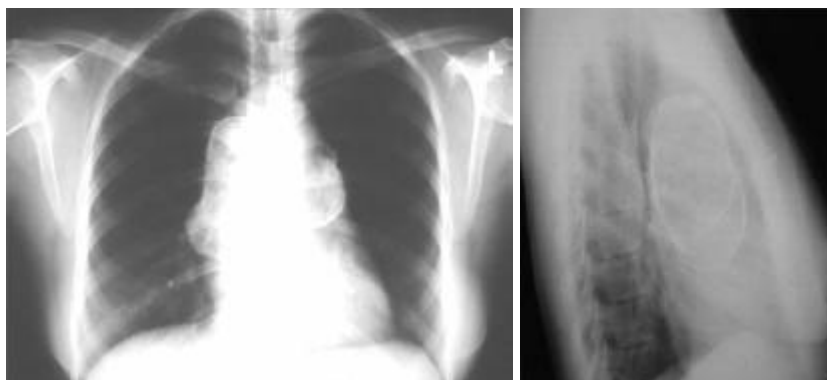
**Slika 5.23. Sarkoidoza**

*1. P-A: Bihilarna adenopatija. 2. P-A: Uz uvećane hiluse obostrano izražene intersticijske promjene u srednjim i donjim plućnim poljima. 2a. LP: Hilarne i intersticijske promjene. 3. P-A: Radiološki znaci uznapredovale fibroze, posebno u srednjim plućnim poljima obostrano*



**Slika 5.24. Limfom**

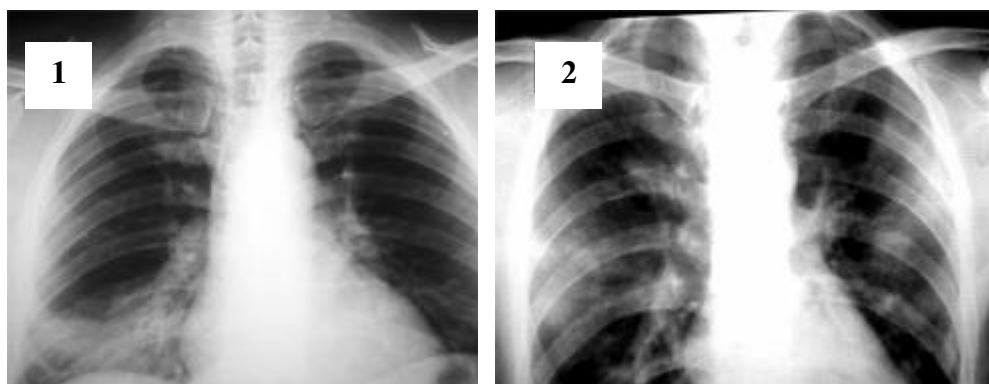
*P-A: Proširena sjena medijastinuma, obostrano prema plućnom parenhimu, više desno, jasno ograničena od okolnog parenhima. DP: Lokalizacija u prednjem gornjem medijastinumu*

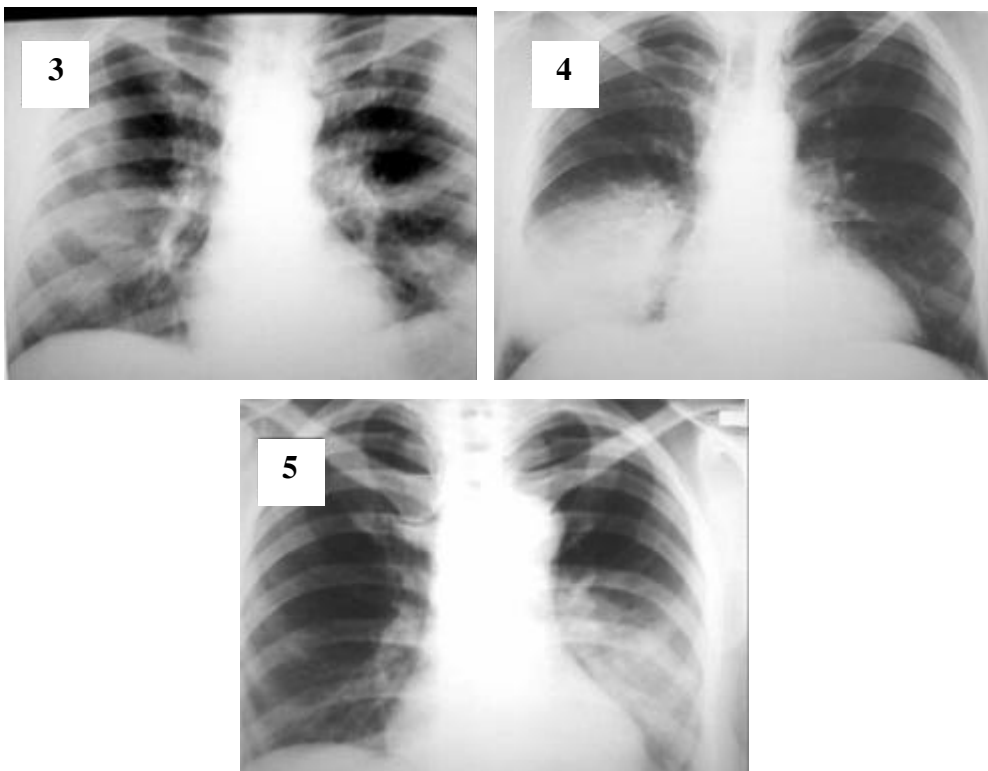


**Slika 5.25. Medijastinalna cista**

*P-A: Sjena medijastinuma u srednjem dijelu proširena sa cističnom promjenom koja ima kalcifikovan zid. DP: Lokalizacija u srednjem medijastinumu*

### 5.2.2.5. Inflamatorne promjene plućnog parenhima





**Slika 5.26. Pneumonične infiltracije**

1. Inhomogeno zasjenjenje manjeg intenziteta u donjoj trećini desnog plućnog krila koje ostavlja slobodan desni frenikokostalni sinus, 2. Obostrano u srednjim plućnim poljima mrljasta nejasno ograničena bronhopneumonična zasjenjenja, 3. Obostrano u bazalnim dijelovima mrljasta, različite veličine i intenziteta, konfluirajuća bronhopneumonična zasjenjenja, 4. Homogeno pneumonično zasjenjenje donje polovine desno. 5. Pneumonično zasjenjenje različitog intenziteta, nejasno ograničeno od okolnog plućnog parenhima donje polovine lijevo



**Slika 5.27. AIDS**

P-A: Intersticijski milijarni rasap



**Slika 5.28. Virusna obostrana pneumonija**

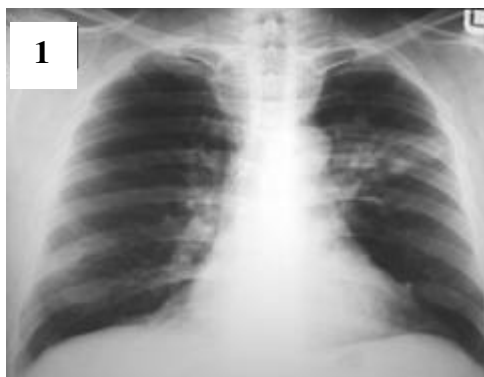


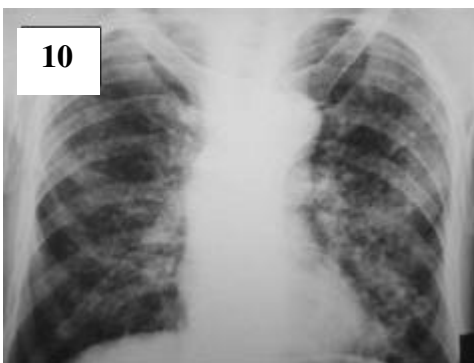
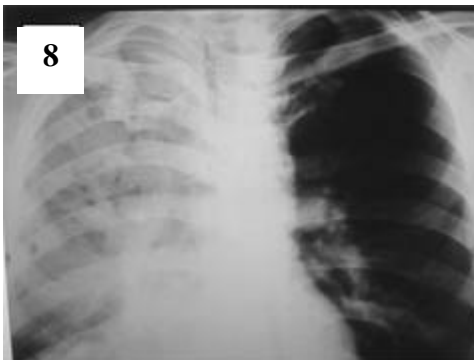
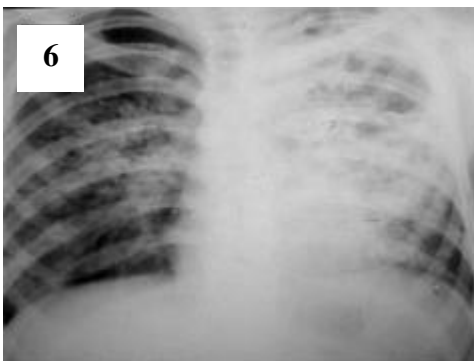
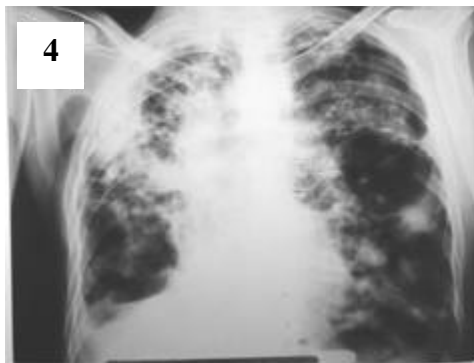
**Slika 5.29. Eozinofilni infiltrat**

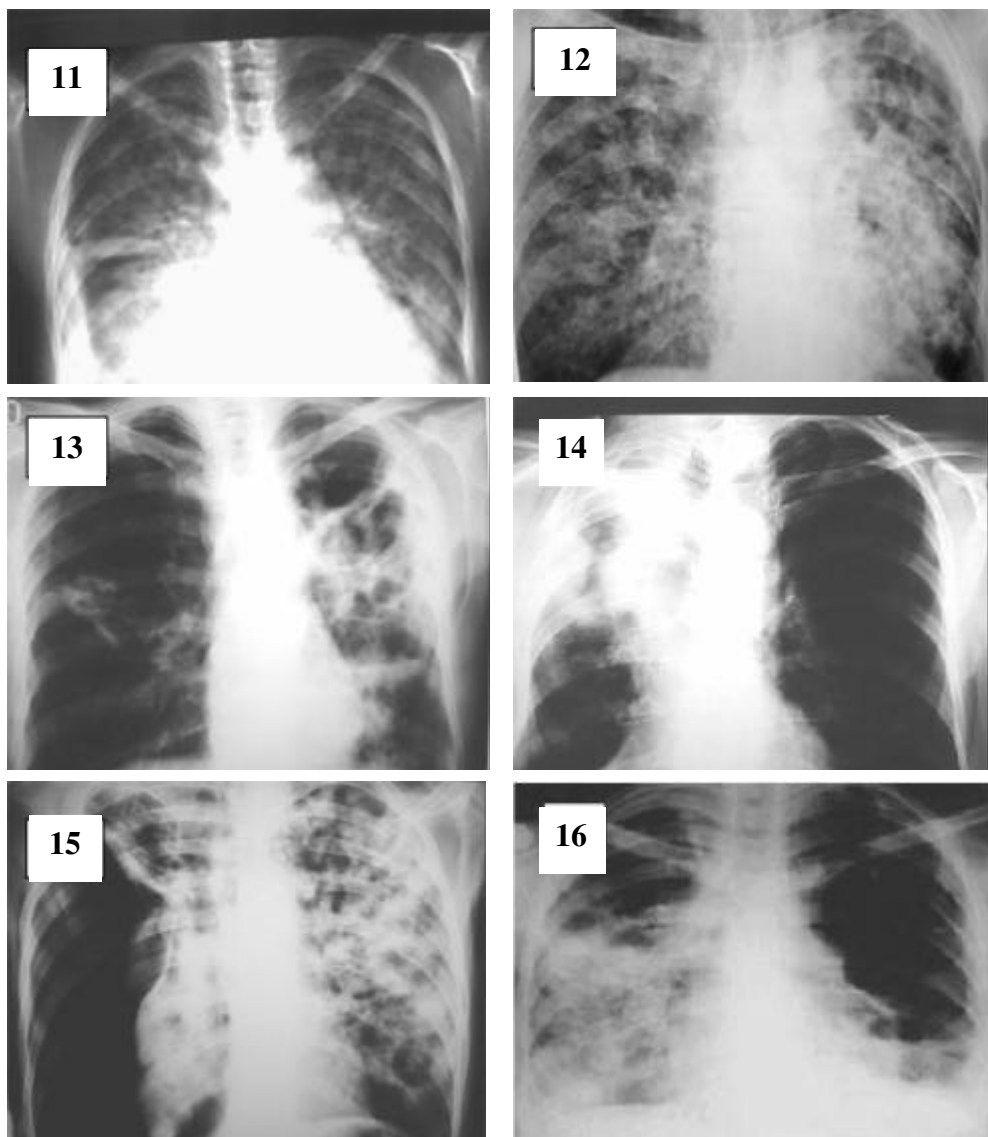


**Slika 5.30. Apsces pluća**

*LP: Velika šupljina donjeg režnja lijevo, tankih zidova, koja je djelimično ispunjena sadržajem, jasno se uočava granica između tečnosti i vazduha u obliku ravne linije*





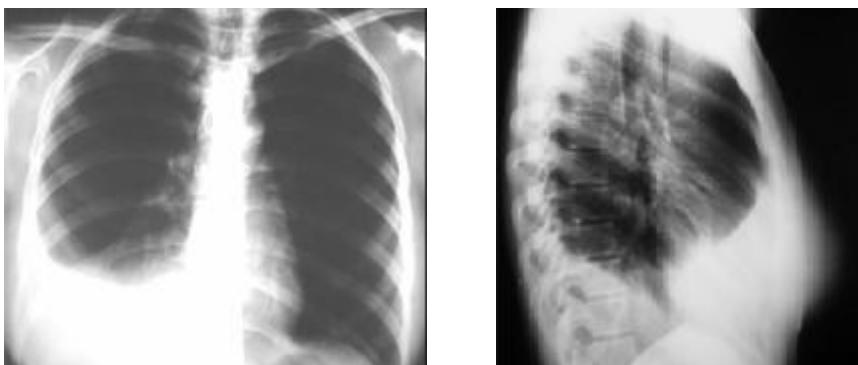


**Slika 5.31. Različite radiološke forme tuberkuloze pluća**

1. Lijevo na granici između gornje i srednje trećine inhomogeno zasjenjenje sa destruktivnim lezijama plućnog parenhima, 2. Aktivne specifične promjene u desnom gornjem vršku, 3. Lijevo u gornjoj polovini velika kavernoza promjena debelih zidova, 4. Obostrane opsežne kazeokavernozne promjene, lijevo velika šupljina, 5. Velika šupljina sa nivoom desno, uz kompletno inhomogeno zasjenjenje desnog plućnog krila i inhomogeno zasjenjenje u srednjem plućnom polju lijevo, 6. Opsežne fibrozne promjene specifične etiologije lijevo, sa kavernoznim promjenama desno, 7. Obostrana inhomogena zasjenjenja u gornjim polovinama sa znacima destrukcije plućnog parenhima, 8. Desno fibrozne promjene specifične etiologije, lijevo posljedična hiperinflacija, 9. Obostrano opsežne fibrozne promjene, uz znakove reaktivacije, 10. Sitno zrnasti milijarni rasap obostrano, 11. Obostrano milijarne promjene, sa pleuralnim izlivom desno i proširenom trouglastom siluetom srca 12. Obostrano specifične promjene sa destruktivnim lezijama različite veličine, 13. Lijevo fibrozne promjene sa velikom stacionarnom šupljinom, 14. Fibrozirano desno plućno krilo, 15. Lijevo inhomogena zasjenjenja sa velikom brojem šupljina, desno posljedični pneumotoraks, 16. Potpuna destrukcija pluća, velike šupljine obostrano

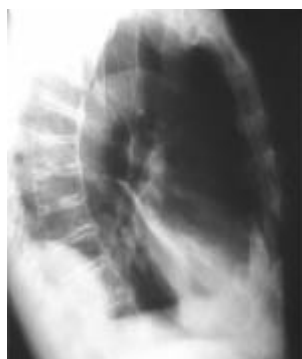


### 5.2.2.6. Oboljenja pleure



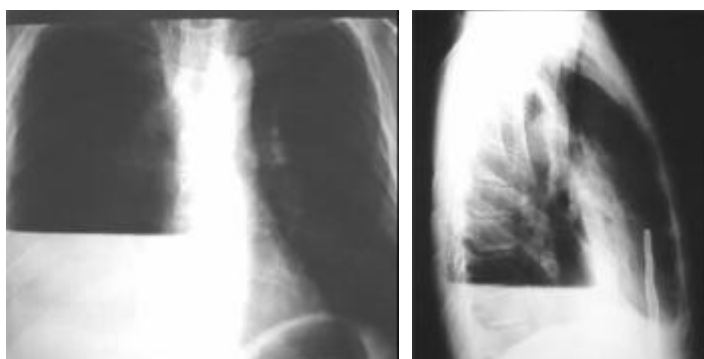
**Slika 5.32. Pleuralni izliv**

*P-A: Homogeno zasjenjenje desno bazalno sa karakterističnom uzlaznom linijom.  
DP: Karakterističan radiološki nalaz kod pleuralnog izliva koji je lokalizovan sprijeda i straga*



**Slika 5.33. Inkapsulirani pleuralni izliv**

*DP: Pleuralni izliv straga sa izbočenjem u plućni parenhim, uz naglašen interlobij*



**Slika 5.34. Likvidopneumotoraks**

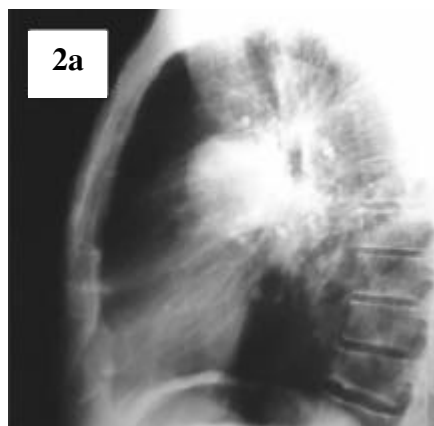
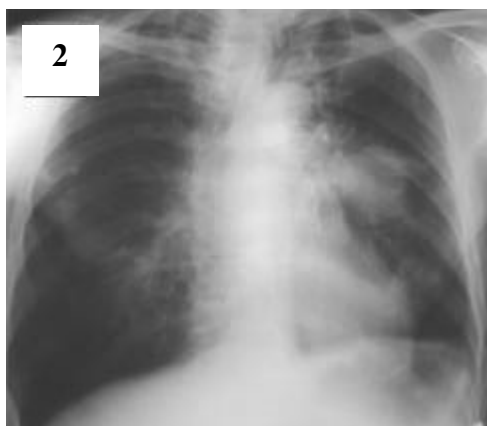
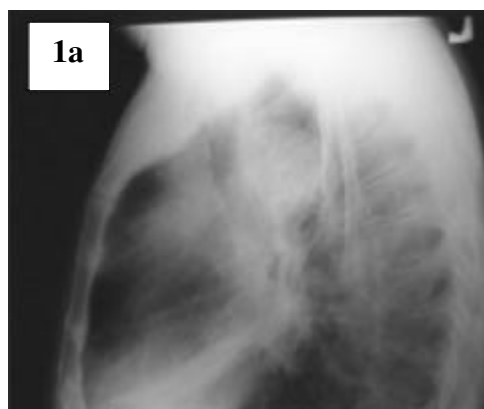
*P-A: Karakteristična ravna linija na granici između nivoa vazduha i tečnosti. Desno plućno krilo kolabirano. DP: lokalizovan u donjem režnju desnog plućnog krila*

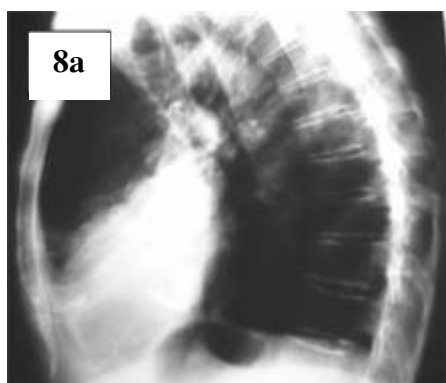
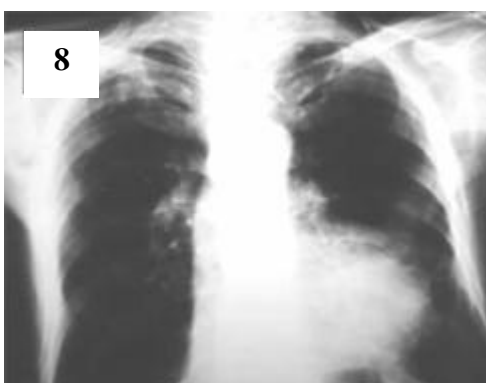
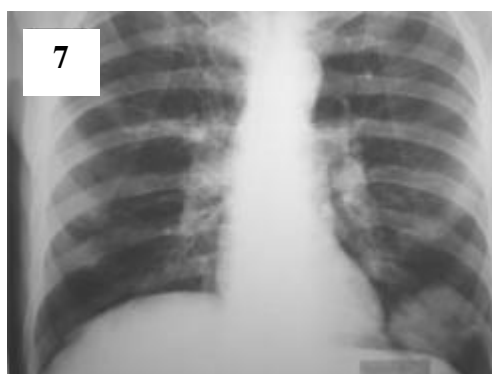
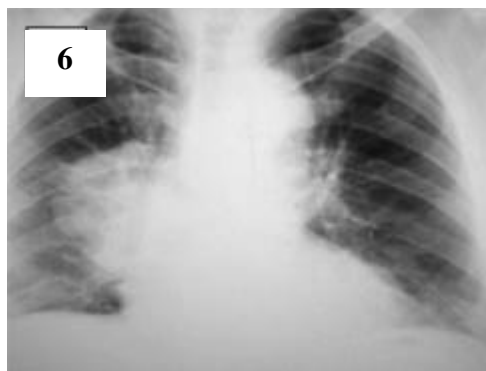
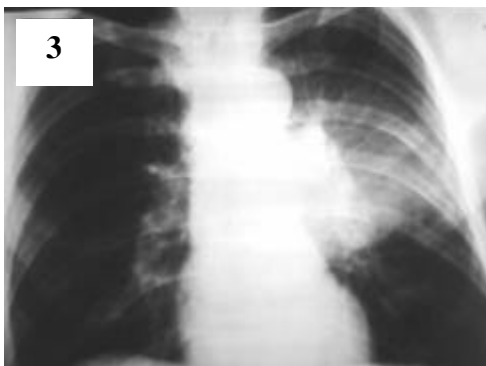


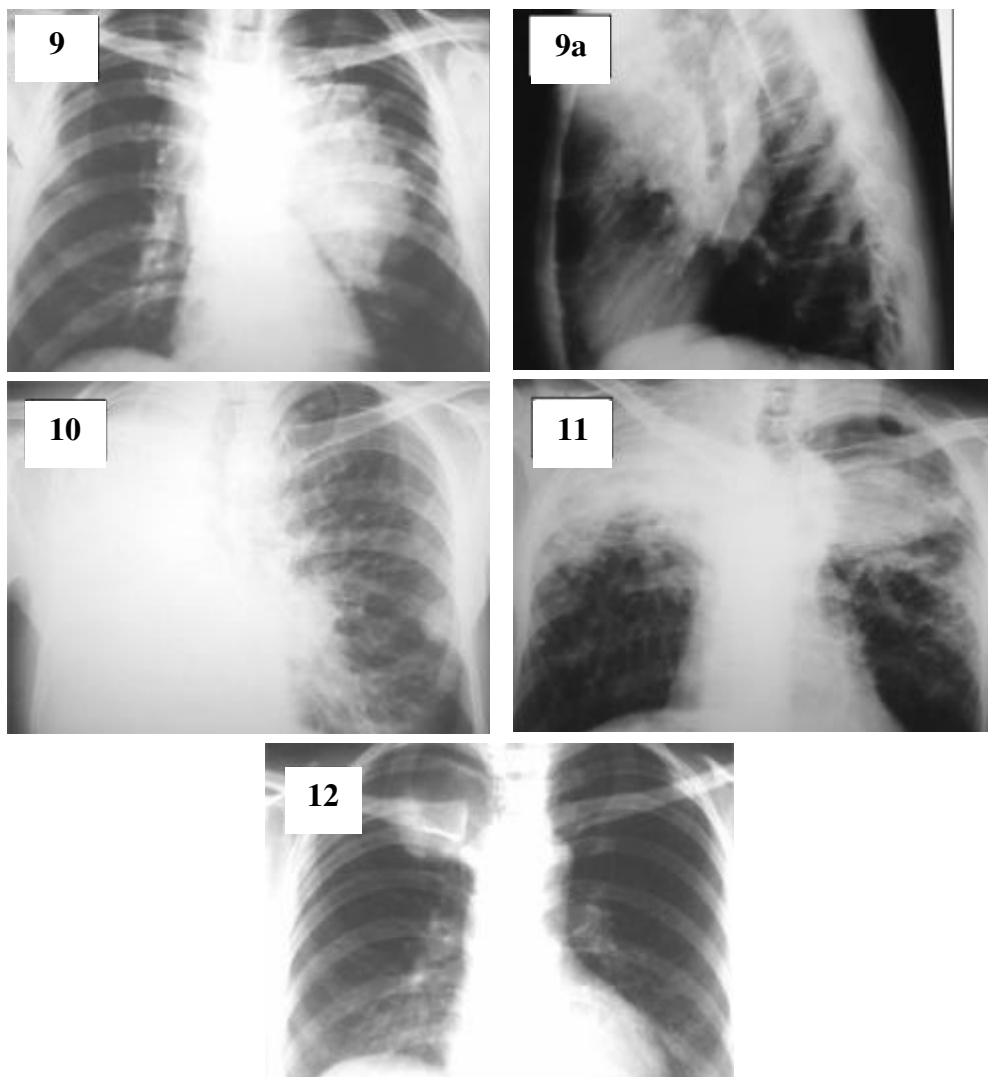
**Slika 5.35. Azbestoza**

*P-A: Karakteristični kalcifikati kod azbestoze pleure*

### 5.2.2.7. Maligna oboljenja respiratornog trakta







**Slika 5.36. Tumori pluća**

1. Lijevo epihilarno intenzivno homogeno zasjenjenje, nejasno ograničeno od okoline, 1.a. Lokalizacija promjene u anteriornom segmentu gornjeg lijevo, 2. U gornjoj polovini desno homogeno zasjenjenje, dosta jasno ograničeno od okoline, 2.a. Lokalizacija u samom lijevom hilusu, 3. Policiklično uvećan lijevi hilus sa atelekatozom plućnog parenhima u srednjem plućnom polju, 4. Tumorožno uvećanje lijevog hilusa, 5. Tumorožno uvećanje desnog hilusa, sa proširenjem srednjeg dijela medijastinuma, uz atelekatozu plućnog parenhima u gornjem polju desno, 6. Veliko tumorožno parakardijalno zasjenjenje desno, nejasno ograničeno od okolnog plućnog parenhima, 7. Okruglasto homogeno, zasjenjenje u donjoj trećini lijevo, dosta jasno ograničeno od okoline, 8. Parakardijalno zasjenjenje lijevo, homogeno, nejasno ograničeno od okoline, proširuje siluetu srca, 8. a. Lokalizovano u samom lijevom hilusu uz atelekatozu lingule, 9. Policiklično uvećanje lijevog hilusa, 9. a. Lokalizovano u gornjem lijevom lobusu, 10. Kompletna atelektaza desnog plućnog krila, 11. Obostrano u gornjim trećinama opsežne fibrozne promjene, lijevo intenzivnije homogeno okruglasto zasjenjenje koje povlači traheju lijevo, 12. Homogeno zasjenjenje infraklavikularno desno, sa destrukcijom I i II rebra



**Slika 5.37. Metastaze**

*P-A: Brojne okruglaste, obostrane sjenke, homogene, jasno ograničene od okolnog plućnog parenhima*



**Slika 5.38. Metastaze**

*P-A: Sitne zrnaste sjenke difuzno unutar plućnog parenhima, limfogeni rasap*

### 5.3. Rendgenoskopija pluća

Rendgenoskopija je dopunska radiološka dijagnostička metoda koja slijedi rendgenografiju. Koristi se za procjenu prostorne lokalizacije promjene uočene na standardnom sumacijskom snimku, kada je potrebno da se odrede njihovi topografski odnosi sa okolnim strukturama ili kao dopuna radiološkom ispitivanju medijastinuma i dijafragme. Samo ukoliko osnovni snimci nisu dovoljni za donošenje zaključka indicovana je rendgenoskopija<sup>[2,3]</sup>.

Bolesnik se dijaskopira u stojećem položaju u A-P projekciji, koja omogućuje kvalitetno prosvjetljavanje samih plućnih vrhova. Tokom rendgenoskopije potrebno je nakratko prosvjetliti cijela pluća, a potom sa suženim otvorom blende uporedno pregledati svaki dio pluća posebno. Po završetku dijaskopije u A-P projekciji bolesnik se dijaskopira u bočnom

položaju. Rendgenoskopija dijafragme važan je dio radiološkog pregleda pluća. Lako se uočavaju smanjeni ili paradoksalni pokreti bilo da su posljedica pleuralnog izliva ili oštećenja n. phrenicusa medijastinalnim procesom, posebno tokom izvođenja tzv. *Milerovog* manevra. Tada bolesnik pokušava udahnuti sa zatvorenim nosom i ustima, pri čemu se bolesna strana dijafragme podiže u odnosu na zdravu.

Mali pleuralni izlivi lakše se otkriju tokom dijaskopije pluća, jer se prilikom kašljanja razlikuju od pleuralnih priraslica po tome što se u obliku trake penju uz lateralni zid grudnog koša. Kada je u pitanju likvidopneumotoraks, nivo tečnosti, osim što se vidi talasanje, penje se prilikom udisaja.

Dijaskopski je moguće diferencirati vaskularne od nevaskularnih hilusnih promjena na osnovu pulzacija, sinhronih sa srčanim pulzacijama.

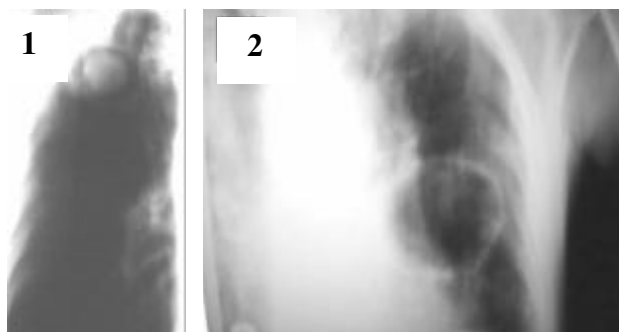
Klaćenje medijastinuma (*Holz-Jacobsohn*-ov fenomen) dijaskopski predstavlja pomjeranje medijastinuma na bolesnu stranu tokom inspirijuma. Posljedica je atelektaze pluća uzrokovane stranim tijelom ili tumorskom masom, ciroze pluća ili ventilnog pneumotoraksa.

Uprkos mogućnostima dijaskopije, ne treba zaboraviti da je rendgenski film osjetljiviji od ljudske mrežnjače i da registruje desetak puta više detalja. Svaki snimak predstavlja trajni dokument.

#### 5.4. Tomografija pluća

Tomografija pluća je metoda snimanja kojom se izdvaja određena promjena u plućima, brisanjem struktura koje se nalaze ispred i iza nje. Ovakav efekt postiže se istovremenim kretanjem rendgenske cijevi i kasete sa filmom ali u suprotnim pravcima, sa preciznim određivanjem dubine sloja koji se nastoji prikazati na standardnom profilnom snimku<sup>[2,3]</sup>.

Tomografijom se precizno određuju morfološke karakteristike promjene vidljive na osnovnom snimku koje su zbog superponiranja sjena nejasno prikazane. Otklanjajući efekt sumacije, određuje se tačno dubinska lokalizacija promjene, prisustvo kalcifikata ili šupljina, pravilnost prstenaste sjenke, sama struktura sjenke, preciznija analiza hilusnih sjenki te diferencijacija promjena u medijastinumu (*slika 5.39,5.40,5.41*).



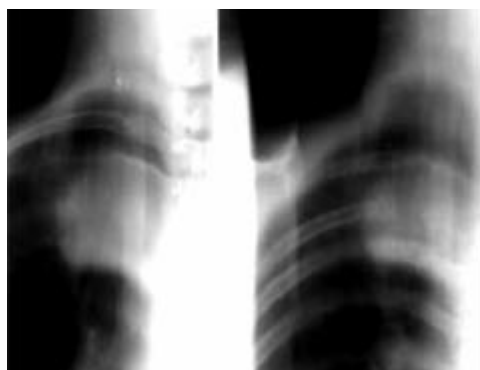
**Slika 5.39. Kavernozne promjene**

1. Tomogram desnog plućnog krila: Kavernozna promjena u desnom vršku,
2. Tomogram lijevog plućnog krila: Velika pravilna okruglasta šupljina tankih zidova



**Slika 5.40. Sarkoidoza**

Tomogram kroz bifurkaciju traheje: Uvećani paratrahealni i peribronhalni limfni nodusi



**Slika 5.41. Tumor pluća**

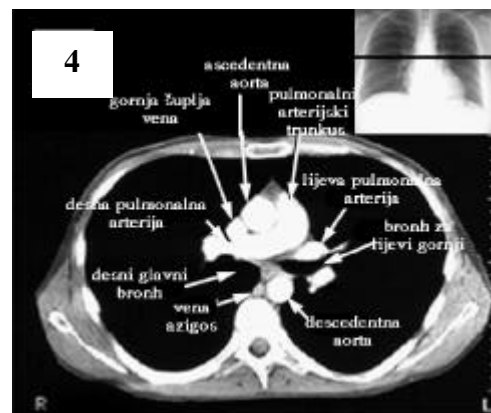
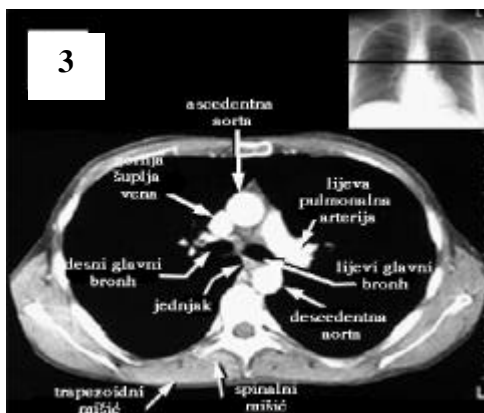
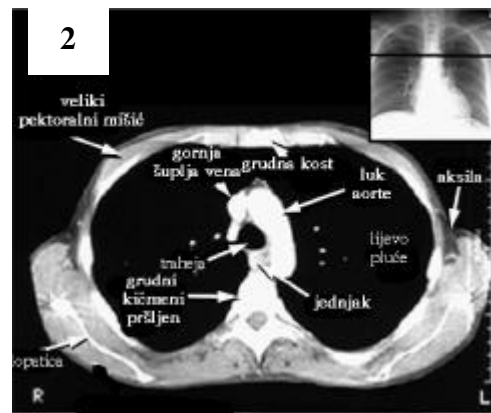
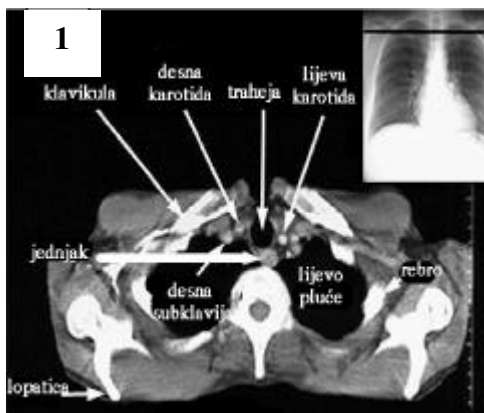
Tomogram desne gornje polovine: Homogeno okruglasto zasjenjenje bez destrukcije plućnog parenhima, a sa destrukcijom rebara

Najveći nedostatak tomografije je što je ozračivanje bolesnika veliko. Takođe voluminozne sjenke unutar plućnog parenhima, kičmeni stub, opsežan fibrotoraks onemogućuju kvalitetno tomografsko snimanje.

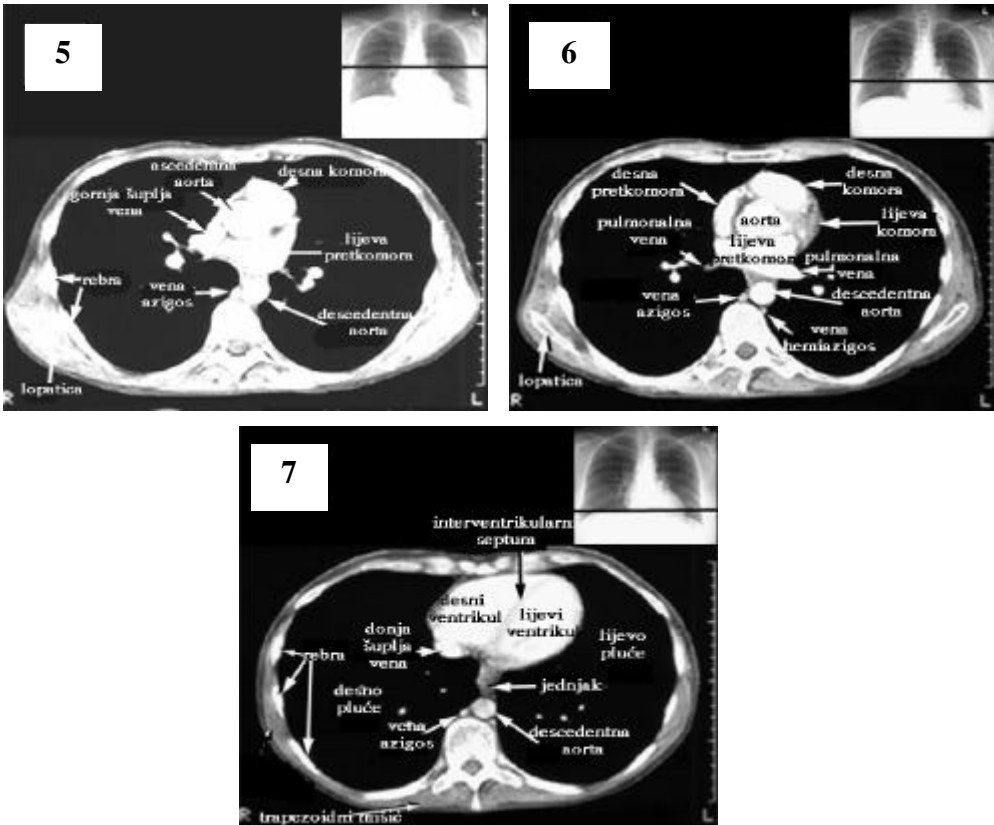
## 5.5. Kompjuterizovana tomografija

### 5.5.1. Topografija na snimcima kompjuterizovane tomografije

U savremenoj dijagnostici oboljenja respiratornog trakta kompjuterizovana tomografija (CT) zamijenila je klasičnu tomografiju<sup>[8,9,10]</sup>. Ona omogućuje u poprečnim presjecima slikovito prikazivanje intratorakalnih organa, njihov međusobni odnos i građu. Zahvaljujući razlici u gustini tkiva i koeficijenta apsorpcije, dobija se sivo-bijela slika sa tačno određenim vrijednostima linearnog koeficijenta atenuacije. Kao referentna vrijednost izabrana je vrijednost atenuacije vode, koja je jednaka nuli. Relativne vrijednosti koeficijenta atenuacije nose naziv *Hounsfield-ove jedinice* (H) po pronalazaču kompjuterizovane tomografije (*slika 5.42,5.43*).

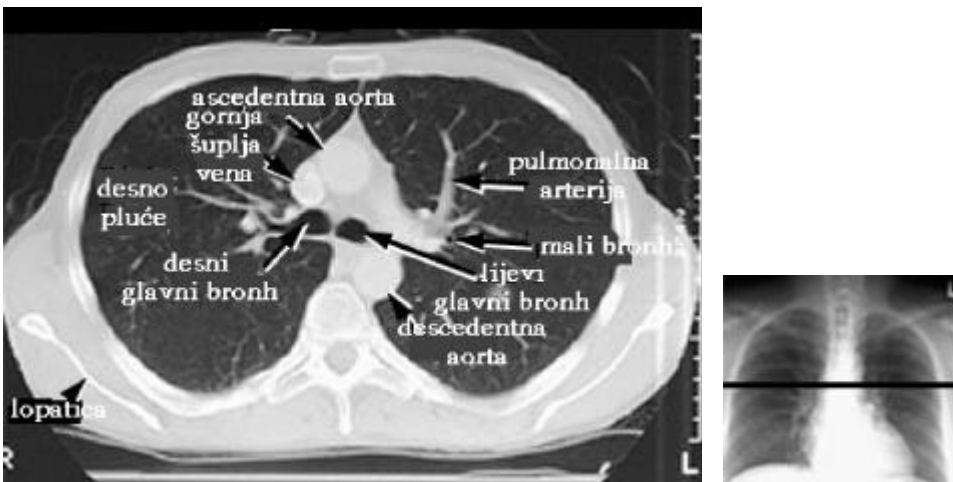






**Slika 5.42. CT toraksa ("aksijalno -medijastinalni prozor")**

1. Presjek u nivou klavikula, 2. Presjek u nivou luka aorte, 3. Presjek u nivou gornjeg pola hilusa,
4. Presjek kroz plućne hiluse, 5. Presjek kroz donji pol hilusa, 6. Presjek u nivou srca,
7. Presjek u nivou kupola dijafragme

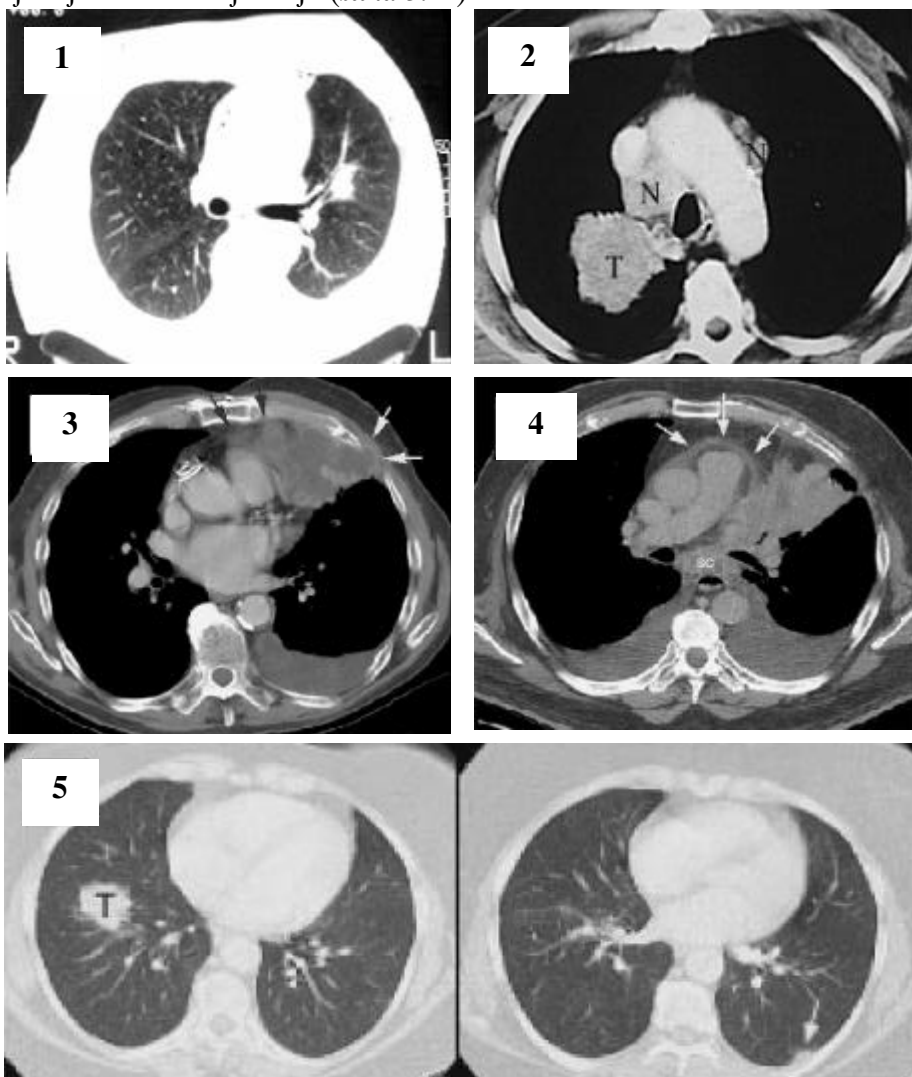


**Slika 5.43. CT toraksa ("aksijalno - plućni prozor")**

Presjek u nivou hilusa

### 5.5.2. Indikacije za kompjuterizovanu tomografiju

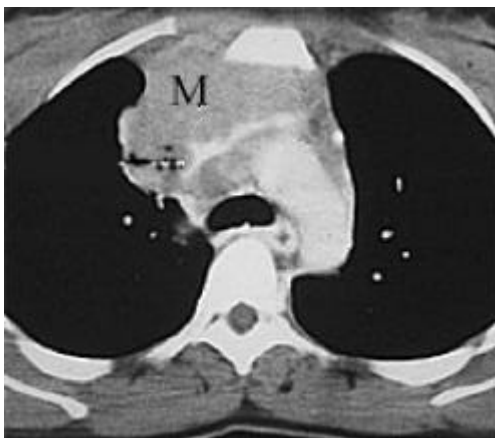
1. Procjena operabilnosti dijagnostikovanog karcinoma bronha na osnovu CT nalaza je neophodna prije hiruškog zahvata. Uvećanje limfnih nodusa većih od 1 cm patološki je nalaz. Ukoliko se nalaze sa iste strane sa karcinomom procjenjuje se da je moguća pneumonektomija. Nalaženje hilarnih ili metastaza u parenhimu pluća sa suprotne strane u potpunosti isključuje hirurško liječenje (*slika 5.44*).



**Slika 5.44. Tumori pluća različite lokalizacije i uznapredovalosti bolesti**

1. Tumor lokalizovan u parenhimu lijevog plućnog krila bez znakova uvećanih mediastinalnih limfnih nodusa,
2. Tumor lokalizovan u desnom plućnom krilu sa obostranim mediastinalnim limfnim nodusima,
3. Velika tumorska masa u lijevom plućnom krilu sa zahvatanjem zida grudnog koša,
4. Tumorska masa sa infiltracijom perikarda,
5. Desnostrana lokalizacija tumora sa metastazom u suprotnom plućnom krilu

2. Diferencijacija patoloških promjena u medijastinumu zasniva se na različitom stepenu atenuacije, koji omogućuje da se pored oblika i veličine, odredi i tkivni sastav tumora (*slika 5.45*).

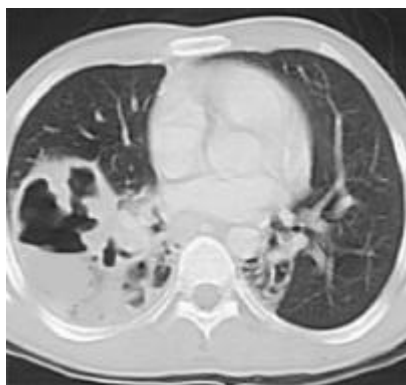


**Slika 5.45. Tumor medijastinuma**  
*Tumorska masa komprimira gornju šuplju venu*

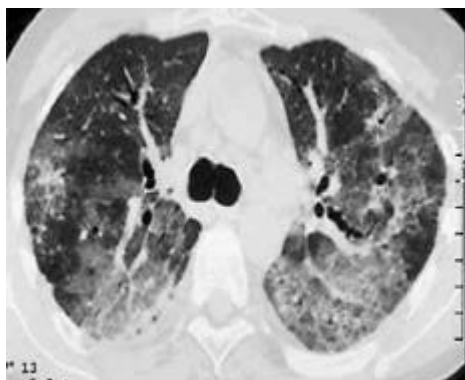
3. Diferencijacija promjena unutar plućnog parenhima, intersticijskog karaktera, te mogućnost verifikacije bronhiektazija ili apscesnih šupljina (*slika 5.46,5.47,5.48,5.49,5.50*).



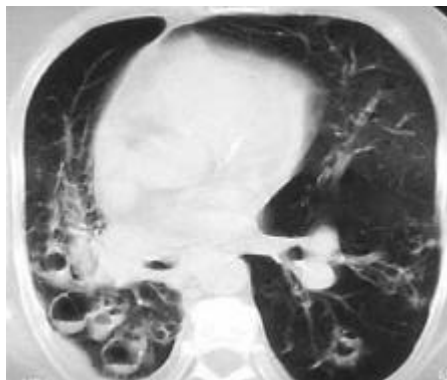
**Slika 5.46. Sarkoidoza**  
*Bihilarna adenopatija, uz jasne fibrozne promjene plućnog parenhima*



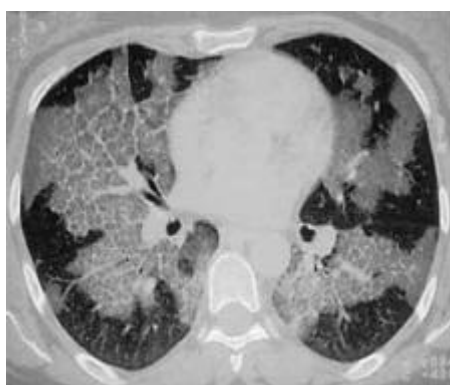
**Slika 5.47. Apscesne šupljine desnog plućnog krila**



**Slika 5.48. Intersticijska pneumonija**

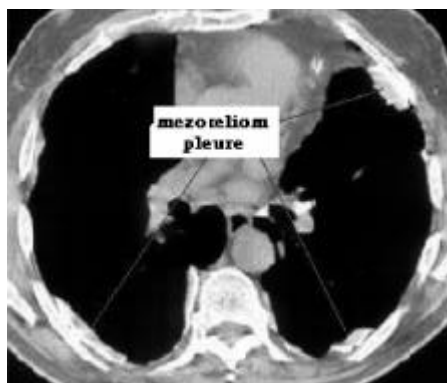


**Slika 5.49. Saćaste bronhiektazije**



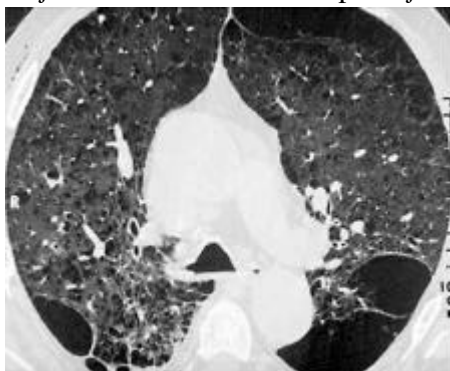
**Slika 5.50. Alveolarna proteinoza**

4. Rana dijagnostika promjena na pleuri, mekotkivnim i koštanim strukturama torakalnog zida koje se ne mogu izdiferencirati na standardnim snimcima (*slika 5.51*).



**Slika 5.51. Mezoteliom pleure**

5. Dijagnostikovanje emfizema i buloznih promjena pluća (*slika 5.52*).



*Slika 5.52. Bulozne promjene i uznapredovali emfizem pluća*

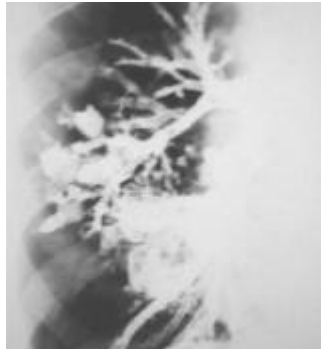
6. Ciljana punkcija ili biopsija pod kontrolom kompjuterizovane tomografije moguća je bez obzira na lokalizaciju unutar grudnog koša.

### 5.6. Bronhografija

Predstavlja invazivnu radiološku pretragu, gdje se nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva prikazuje traheobronhalno stablo koje se na standardnim snimcima ne vidi<sup>[2,3]</sup>.

Indikacije za bronhografiju su sva oboljenja bronhalnog stabla, prvenstveno sumnja na bronhiektazije, deformantni bronhitis, fistulozne komunikacije između bronha i jednjaka ili između bronha i pleuralnog prostora (*slika 5.53*). Mogućnost precizne dijagnostike kompjuterizovanom tomografijom smanjuje broj indikacija za bronhografiju.

Kontraindikacije za izvođenje bronhografije su preosjetljivost na jodna kontrastna sredstva, respiratorna insuficijencija, akutne respiratorne infekcije, hemoptizije, tireotoksikoza, jetrena i bubrežna insuficijencija.



*Slika 5.53. Cistične bronhiektazije*

*Jasno se uočavaju prošireni dijelovi bronhalnog stabla ispunjeni kontrastnim sredstvom*

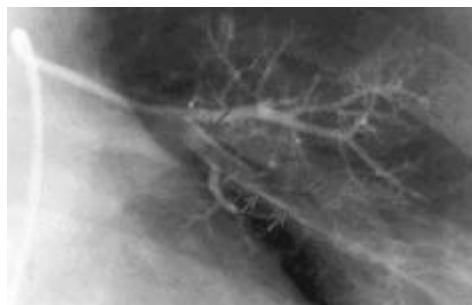
### 5.7. Ostale radiološke pretrage

Radiofotografija-fluorografija je metoda koja se koristi u depistaži i trijaži oboljenja intratorakalnih organa. Primjenjuje se kod masovnih pregleda odraslog stanovništva. Ranije je izvođena planski i bila obavezna, dok se danas fluorografija rijetko primjenjuje. Potrebno je znati da je ozračivanje oko četrdeset puta veće nego kod standardne grafije.

Arteriografija plućne arterije je kontrastni prikaz plućne arterije i njenih ogranaka. Indikovana je kod sumnje na primarnu ili sekundarnu plućnu hipertenziju, plućnu emboliju te kod urođenih ili stečenih anomalija plućnih arterija (*slika 5.54,5.55*). Angiografija bronhalnih arterija metoda je kojom se poslije ubrizgavanja kontrastnog sredstva prikazuju arterije koje su dio sistemske cirkulacije.



*Slika 5.54. Uredan nalaz angiografije plućnih arterija*



*Slika 5.55. Angiografski nalaz ispada vaskularizacije donjeg lijevog režnja*

Medijastinumskom flebografijom kontrastno se prikazuje venski sistem medijastinuma.

Azigografija je kontrastna metoda za prikazivanje venskog sistema vene azigos. Izmijenjen nalaz nađe se kod anomalija plućne drenaže, kongestivne srčane insuficijencije, opstrukcije gornje ili donje šuplje vene, portalne hipertenzije ili kod samostalnih oboljenja vene azigos.

Dijagnostički pneumotoraks ili pneumomedijastinum, odnosno radiološka obrada poslije ubacivanja vazduha intrapleuralno ili u prostor medijastinuma, danas je uglavnom zamijenjena kompjuterizovanom tomografijom.

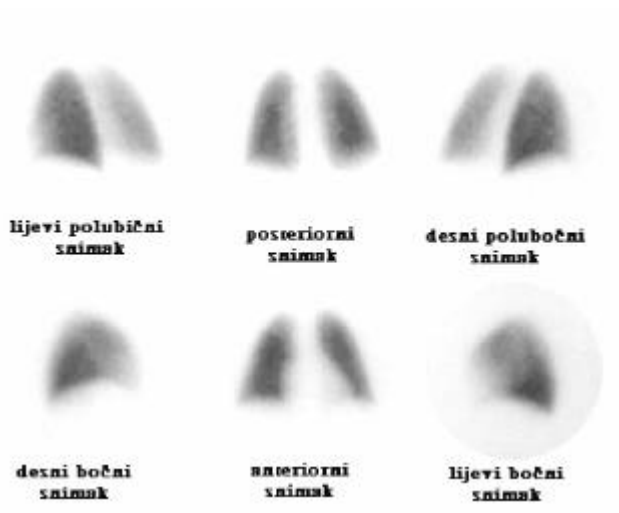
## 5.8. Ostale "imaging" dijagnostičke metode

### 5.8.1. Scintigrafija pluća

Perfuziona scintigrafija pluća danas se koristi kao brz, neinvazivan i potpuno neškodljiv dijagnostički postupak za dobijanje informacija o topografskoj distribuciji plućne perfuzije<sup>[1,4]</sup>.

Indikovana je u ranom otkrivanju tromboembolijske bolesti pluća, kao i kod procjene zahvaćenosti vaskularnih struktura kod malignih ili intersticijskih oboljenja pluća.

Najčešće korišten oblik radiofarmaka u perfuzionoju scintigrafiji je makroagregirani humani albumin obilježen radioaktivnim tehnecijumom (<sup>99</sup>Tc). U detekciji tromboembolijske bolesti primjenjuje se i fibrinogen obilježen radioaktivnim jodom (<sup>131</sup>I). Poslije aplikacije radiofarmaka, gama kamerom se prati njegova distribucija unutar plućnog parenhima (*slika 5.56*).

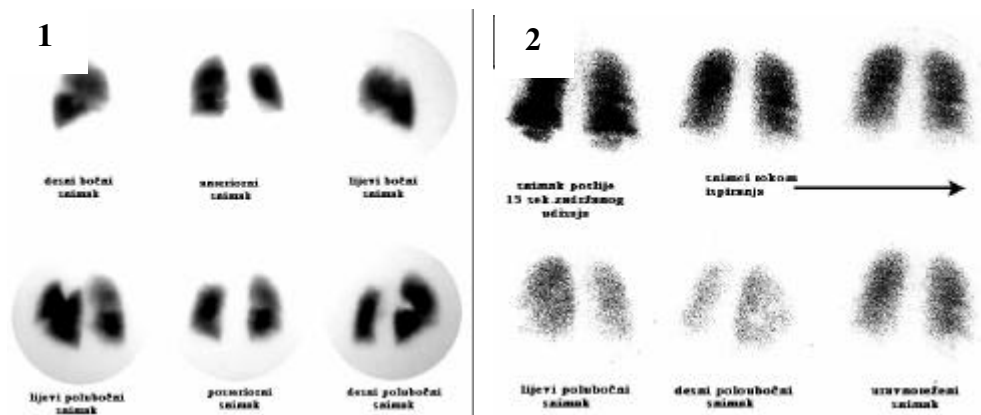


*Slika 5.56. Uredan nalaz perfuzione scintigrafije pluća*

Inhalaciona scintigrafija dopunska je metoda u procjeni plućne ventilacije, odnosno zajedno sa perfuzionom scintigrafijom u procjeni odnosa ventilacije i perfuzije. Najčešće se izvodi radiofarmakološki obilježenim inertnim gasom ksenonom (<sup>133</sup>Xe). Koristi se metoda jednog udisaja, poslije kojeg se pravi snimak u toku zadržanog disanja, a kasnije i tokom ispiranja. Takođe se koristi metoda u kojoj bolesnik udiše tačno određenu koncentraciju gasa iz zatvorenog sistema, a snimak se pravi u "ekvilibrijumu".

Scintigrafsko postavljanje dijagnoze plućne embolije moguće je samo ako su urađene obje scintigrafije. Nalaženje perfuzionih ispada nije siguran znak embolizacije. Takvi ispadi uočavaju se kod infiltrativnih promjena, koje i u

ventilacionoj scintigrafiji pokazuju patološki nalaz. Međutim, perfuzioni scintigrafski ispadi uz urednu inhalacionu scintigrafiju sa velikom sigurnošću znak su embolizacije (*slika 5.57*).



**Slika 5.57. Scintigrafija pluća, embolizacija**

1. Perfuziona scintigrafija, obostrani ispadi perfuzije, 2. Inhalaciona scintigrafija, uredan nalaz

### 5.8.2. Ultrazvučna dijagnostika

Ultrazvučna dijagnostika nema široku primjenu u pulmologiji. Iako su pluća organ koji ne daju kvalitetan ultrazvučni eho i nisu pogodna za ovakav tip dijagnostike, mnoge strukture se mogu dobro prikazati ovom metodom, te ima potrebe za daljom afirmacijom ove metode u pulmologiji<sup>[1,4]</sup>.

Različitim ultrazvučnim tehnikama (Real-time, pulsni Doppler, kolor Doppler), može da se procijeni debljina torakalanog zida, odvojeno prikažu parijetalna i visceralna pleura, utvrdi postojanje pleuralnog izliva, postojanje metastatskih promjena na pleuri. Takođe je moguće razdvojiti pleuralni od subpleuralnog procesa, empijem pleure od periferno lokalizovanog apscesa pluća ili hemoragičnog sadržaja. Cistične promjene prednjeg medijastinuma mogu se izdiferencirati ultrazvučnim pregledom.

Kolor Doppler omogućuje prikazivanje vaskularnih struktura medijastinuma, arteriovenskih malformacija i aneurizmi, vaskularozovanih tumora pluća i medijastinuma.

Ultrazvuk se može koristiti za navođenje igle u punkcionoj biopsiji perifernih lezija.



### 5.8.3. Magnetna rezonanca

Savremeni aparati kompjuteriozovane tomografije (standardni i spiralni) koji daju slike visoke rezolucije, imaju mogućnost veće gustine presjeka i rekonstrukcije struktura unutar grudnog koša, ne ističu prednosti magnetne rezonance u pulmologiji, kao što je slučaj kod nekih drugih sistema<sup>[11,12]</sup>.

Magnetna rezonanca (MRI) prvenstveno se koristi u dijagnostici tumorskih promjena u medijastinumu, za procjenu stepena invazivnosti malignih procesa u medijastinumu, te zamjenjuje endografske metode pregleda vaskularnih struktura u medijastinumu.

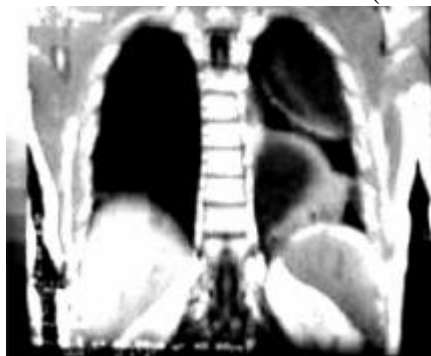
Digitalna slika dobijena magnetnom rezonancom nisu samo aksijalni presjeci već su i u sagitalnim i koronarnim ravnima, što omogućava prikaz različitih medijastinalnih struktura i po njihovoj dužnoj osovini (*slika 5.58*).



**Slika 5.58. MRI**

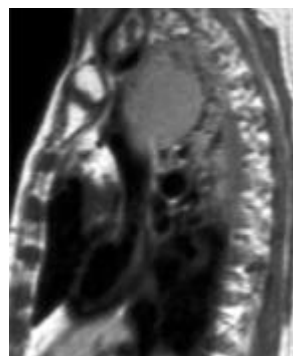
*Uredan intratorakalni nalaz, na različitim koronarnim ravnima*

Prednost magnetne rezonance je da može razlučiti vaskularni od nevaskularnog tumora bez upotrebe kontrastnog sredstva. Takođe, precizno definiše odnos tumora prema krvnom sudu, ili invaziju krvnog suda tumorskom masom iz okoline (*slika 5.59,5.60*).



**Slika 5.59. MRI**

*Cistične promjene unutar lijevog plućnog krila*



**Slika 5.60. MRI**

*Pancoast tumor lijevo*

### 5.8.4. Pozitrona emisiona tomografija

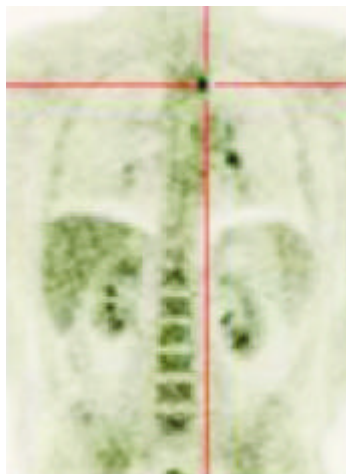
Na pretpostavci da mnoge bolesti imaju hemijske promjene koje dovode do nakupljanja radiofarmaka koje se može registrovati gama kamerom, zasniva se pozitrona emisiona tomografija (*Position Emission Tomography* - **PET**). Ovom metodom skupljaju se informacije na osnovu protonske tkivne aktivnosti. Time se PET suštinski razlikuje od magnetne rezonance i kompjuterizovane tomografije, koje se zasnivaju na prikazivanju morfoloških abnormalnosti<sup>[13,14,15,16,17]</sup>. Praktično pozitrona emisiona tomografija je tehnika mjerenja koncentracije pozitronne emisije radioizotopa unutar tkiva živog subjekta (*slika 5.61*).



**Slika 5.61. PET aparatura**

Široka je upotreba PET-a. Zavisno od korištenog radiofarmaka ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ) sa vremenski različitom dužinom poluraspada, moguće je uraditi ispitivanje različitih organa. PET ima značajno mjesto u otkrivanju neuroloških oboljenja, ispitivanja kardiovaskularnog sistema, kao i u ranoj detekciji primarnog karcinoma te otkrivanju proširenosti malignog oboljenja. Senzitivnost i specifičnost metode visoka je, a za pojedine organe se kreće se od 50 - 100%.

Vodeći radionukleotid za PET karcinoma pluća je  $^{18}\text{F}$ fluorodezoksiglukoza. Karcinomske ćelije imaju izraženije metaboličke aktivnosti nego ćelije normalnog plućnog tkiva, te se gama kamerom lako registruje mjesto nakupljanja radiofarmaka. Time se otkrivaju promjene znatno ranije nego standardnim radiološkim pretragama (*slika 5.62*). Lažno negativni nalaz se sreće kod bolesnika sa karcinoidom bronha, bronhioloalveolarnim karcinomom i fokusim promjenama manjim od 10 mm. Lažno pozitivan nalaz može biti u reumatoidnom pluću, tuberkulozi i histoplazmozi.



**Slika 5.62. PET**

*Primarni tumor pluća i udaljene metastaze*

**Literatura:**

1. Hollings N, Shaw P. *Diagnostic imaging of lung cancer*. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6 (17) Chapter 8: 120-150.
2. Goldner B. *Radiološka dijagnostika organa za disanje*. U: Sekulić S, urednik. Plućne bolesti. Elit Medica, Beograd, 2000
3. Goldner B. *Rendgenologija respiratornog sistema*. U: Lazić J, urednik. Radiologija. Medicinska knjiga, Beograd, 1997
4. <http://www.netmedicine.com/xray/xr.htm>
5. Taveras JM. *Radiology*. J. B. Lippincott company, 1995
6. Henschke C, McCauley D, Yankelevitz D, Naidich D, McGuinness G, Miettinen O, et al. *Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening*. Lancet, 1999; 354: 99 -105.
7. Muhm JR, Miller WE, Fontana RS, et all, *Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs*. Radiology, 1983; 148: 609 - 615.
8. Wegener OH. *Whole body computed tomography*. Blackwell, Boston, 1992
9. Hyer JD, Silvestri G. *Diagnosis and staging of lung cancer*. Clinic Chest Med, 2000; 21: 95-106.
10. Sone S, Takashima S, Li F, et all. *Mass screening for lung cancer with portable spiral computed tomography scanner*. Lancet, 1998; 89: 857 - 862.
11. Gefer WB. *Magnetic resonance imaging in the evaluation of lung cancer*. Semin Roentgenol 1990; 25: 73 - 84.
12. Padovani B, Mouroux J, Seksik L, e al. *Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma:evaluation with MR imaging*. Radiology, 1993; 187: 33-38.
13. Coleman RE. *PET in lung cancer*. J Nucl Med, 1999; 40: 814-20.
14. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. *Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules*. J Clin Oncol, 1998; 16: 1075- 84.
15. Scott WJ, et all. *Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using 18 F fluorodeoxyglucose*. Ann Thorac Surg, 1994; 58: 598 -703.
16. Weber W, Young C, Abdel-Dayem HM, et al. *Assessment of pulmonary lesions with 18 F-fluorodeoxyglucose positron imaging using coincidence mode gamma cameras*. J Nucl Med, 1999; 40: 574 - 8.
17. Valk PE, et all. *Staging non-small cell lung cancer by whole-body emission tomographic imaging*. Ann Thorac Surg, 1995; 60:1573 -1582.

## **6. Endoskopija i nehirurške dijagnostičke metode**

<b>6.1. Bronhoskopija</b>	<b>153</b>
6.1.1. Endoskopska aparatura	153
6.1.2. Indikacije za bronhoskopiju	156
6.1.3. Kontraindikacije za bronhoskopiju	156
6.1.4. Komplikacije bronhoskopije	157
6.1.5. Izvođenje bronhoskopije	157
6.1.6. Endoskopski nalaz	159
6.1.6.1. Normalan endoskopski nalaz	159
6.1.6.2. Patološki endoskopski nalaz	159
6.1.7. Bronhoskopske mogućnosti za dobijanje materijala	161
6.1.7.1. Biopsija	161
6.1.7.2. Dobijanje materijala kateterom	163
6.1.7.3. Četkanje bronha	164
6.1.7.4. Aspiraciona iglena punkcija	165
6.1.7.5. Bronhoalveolarni lavat	166
6.1.8. Fluorescentna bronhoskopija	167
6.1.9. Terapijska bronhoskopija	168
6.1.9.1. Endoskopska palijativna terapija karcinoma bronha	168
6.1.10. Bronhološki izvještaj	170
<b>6.2. Nehirurške dijagnostičke metode</b>	<b>172</b>
6.2.1. Perkutana transtorakalna punkcija	172
6.2.2. Punkcija limfnog čvora	173
6.2.3. Pleuralna punkcija	173
Literatura	175



## 6. Endoskopija i nehirurške dijagnostičke metode

Za definitivnu morfološku potvrdu bolesti histološkom i/ili citološkom analizom, potreban je reprezentativan uzorak tkiva, koji je moguće obezbijediti :

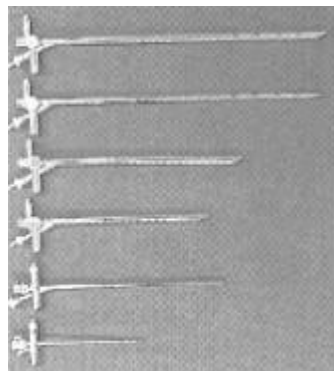
- ◆ endobronhalnim putem
- ◆ transbronhalnim putem
- ◆ perkutanim putem
- ◆ transpleuralnim putem
- ◆ operativno

### 6.1. Bronhoskopija

Mogućnost endoskopskog pregleda traheobronhalnog stabla svakako predstavlja najveći doprinos u dijagnostici plućnih oboljenja, posebno karcinoma bronha. Osim kvalitetne inspekcije disajnih puteva, endoskopskim putem postoje različite mogućnosti dobijanja reprezentativnog materijala za morfološku, mikrobiološku i biohemijsku dijagnostiku<sup>[1,2,3]</sup>.

#### 6.1.1. Endoskopska aparatura

Smatra se da bronhoskopija datira od 1897. godine. Tada je specijalista za bolesti uha, grla i nosa, *Kilian G.*, izvijestio o inspekciji traheje i glavnih bronha koristeći se *Kirstein*-ovim laringoskopom, a godinu dana kasnije i o prvoj terapijskoj bronhoskopiji kojom je izvađeno strano tijelo iz traheje. Poslije ovog vremena, instrumenti za inspekciju traheobronhalnog stabla se stalno tehnički unapređuju. Tome su najviše doprinijeli *Brunings* u Evropi i *Jakson* u Americi (*slika 6.1*).

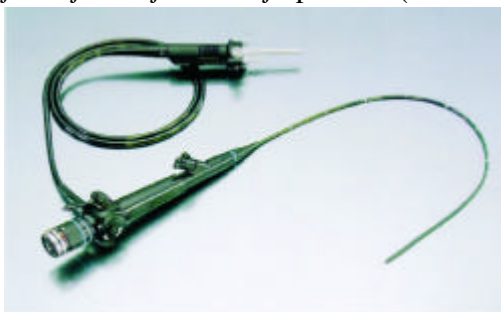


*Slika 6.1. Rigidni bronhoskop*

Nova era razvoja endoskopskih instrumenata počinje od 1964. godine, kada je usavršen prenos slike kroz fiberoptička vlakna, koji omogućuje

uvođenje fiberoptičkih instrumenata za pregled traheobronhalnog stabla. Ikeda S. smatra se za autora koji je prvi dao uputstva za izvođenje bronhoskopije savitljivim instrumentom.

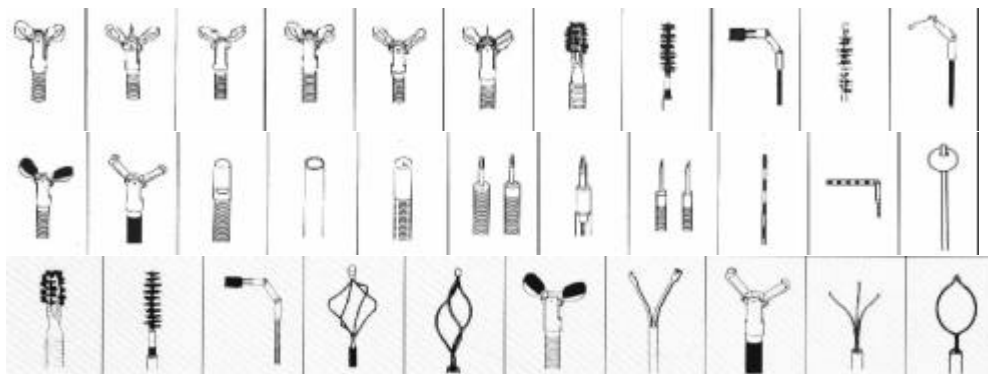
Povećane tehničke mogućnosti savremenih savitljivih bronhoskopa, značajno su doprinijele njihovoj sve široj upotrebi (*slika 6.2*).



*Slika 6.2. Fleksibilni bronhoskop*

Pojavom fiberoptičkih instrumenata endoskopski pregled je ne samo olakšan, nego je omogućeno ambulantno izvođenje bronhoskopije, čime je izbjegnuta duža priprema bolesnika, što racionalizuje dijagnostički postupak. Danas je sve veća primjena fiberoptičkih instrumenata u rutinskom radu, tako da se sada omjer između rigidne i fiberoptičke bronhoskopije kreće 1:10.

Uparedo sa razvojem samog bronhoskopskog instrumenta stalno se usavršava prateći pribor, koji omogućuje dobijanje reprezentativnog materijala za morfološku dijagnostiku. U samom početku, bronhoskopske biopsije su bile ograničene na centralne disajne puteve. Anderson H.A. 1965. godine opisuje mogućnosti biopsija perifernih plućnih lezija. Danas je moguće, koristeći se raznim tipovima bioptičkih kliješta, četkica, katetera i punkcionih igala, dobiti reprezentativan materijal za morfološku analizu bez obzira na lokalizaciju promjene (*slika 6.3*).



*Slika 6.3. Pribor fleksibilnog bronhoskopa*

Među ljekarima koji izvode bronhoskopiju postoje podijeljena mišljenja između rigidne i fiberoptičke bronhoskopije.

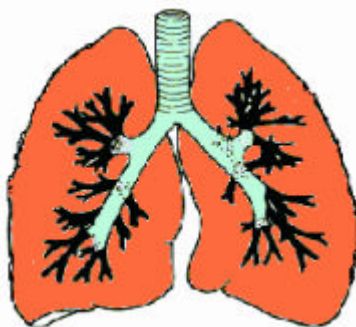
Pristalice rigidne bronhoskopije ističu prednosti ove metode kao što su:

- ♦ tokom bronhoskopije vazdušni putevi su široko otvoreni, što omogućuje lako održavanje ventilacije,
- ♦ veća širina vidnog polja omogućuje bolju inspekciju u centralnim dijelovima traheobronhalnog stabla,
- ♦ kroz široki kanal postoji mogućnost za dobijanje većih biopsijskih uzoraka,
- ♦ mogućnost boljeg oslonca za transbronhalnu iglenu punkciju,
- ♦ veće terapijske mogućnosti rigidnog bronhoskopa kod vađenja stranog tijela, posebno kod djece, te veće mogućnosti za zaustavljanje krvarenja.

U nedostatke rigidne bronhoskopije svakako spada potreba za brojnim timom u toku izvođenja (bronholog, anesteziolog, tehničari) i potreba za uvođenjem bolesnika u opštu anesteziju.

Zagovornici fiberoptičke bronhoskopije u prednosti navode:

- ♦ jednostavnost izvođenja bez dugotrajnih priprema bolesnika,
- ♦ praktično nepostojanje kontraindikacija,
- ♦ mogućnost inspekcije distalnijih dijelova bronhalnog stabla, praktično do pete generacije grananja traheobronhalnog stabla (*slika 6.4*).



**Slika 6.4. Mogućnost endoskopske inspekcije traheobronhalnog stabla**

■ rigidni bronhoskop, ■ fleksibilni bronhoskop

U nedostake fiberoptičke bronhoskopije pripisuju se mali uzorci, nemogućnost oslonca za izvođenje transbronhalnih punkcija i smanjene terapijske mogućnosti.

U potpunosti je opravdano samo prihvatanje obje metode endoskopskog pregleda. Jednostavnost korištenja fiberbronhoskopa ne isključuje upotrebu



rigidnog bronhoskopa, koji je u izvođenju transbronhalne iglene punkcije, te u nekim terapijskim postupcima zaustavljanja krvarenja, vađenja krupnijeg stranog tijela, implantacije stenta nezamjenljiv.

### 6.1.2. Indikacije za bronhoskopiju

Indikacije za bronhoskopiju su kliničke, radiološke i terapijske<sup>[1]</sup>.

**Kliničke** indikacije su:

- ◆ dugotrajan kašalj,
- ◆ hemoptizije,
- ◆ recidivirajuća infekcija,
- ◆ sumnja na difuzne intersticijske promjene,
- ◆ lokalizovan klinički nalaz (*wheesing*),
- ◆ putridni sputum,
- ◆ anamnestički moguće prisustvo stranog tijela.

**Radiološke** indikacije su:

- ◆ atelektaza,
- ◆ neresorbovan infiltrat,
- ◆ tumorozni hilus,
- ◆ paraliza dijafragme.

**Terapijske** indikacije su:

- ◆ strano tijelo,
- ◆ aspiracija akumuliranog sekreta kod intubiranih bolesnika,
- ◆ liječenje aspiracione pneumonije,
- ◆ pomoć kod intubacije,
- ◆ preoperativna i postoperativna procjena stanja,
- ◆ stavljanje stenta,
- ◆ rekanalizacija bronha,
- ◆ endoluminalna brahioterapija.

### 6.1.3. Kontraindikacije za bronhoskopiju

Kontraindikacije za bronhoskopiju su:

- ◆ nekooperativni bolesnici,
- ◆ nekorigovana hemoragična dijateza, broj trombocita manji od 50000,
- ◆ hipoksija sa  $\text{PaO}_2$  manjim od 8 kPa,
- ◆ akutna hiperkapnija sa  $\text{PaCO}_2$  većim od 8 kPa,

- ◆ ozbiljne aritmije,
- ◆ stanje poslije infarkta miokarda manje od 150 dana.

Navedene kontraindikacije za izvođenje fiberbronhoskopije su relativne. Apsolutnih kontraindikacija nema.

#### 6.1.4. Komplikacije bronhoskopije

Komplikacije tokom izvođenja bronhoskopije su veoma rijetke<sup>[1,4,5,6]</sup>. Nešto učestalije u odnosu na druge komplikacije javlja se hipoksemija i poremećaji srčanog ritma. Pravilnom medikacijom i praćenjem rizičnih bolesnika tokom izvođenja bronhoskopije elektrokardiografom i pulsним oksimetrom učestalost ovih komplikacija svodi se na minimum.

Veoma rijetko, neki bolesnici na lokalno davanje anestetika reaguju anafilaktičnom reakcijom.

Nepažljivo i neobučeno rukovanje rigidnim bronhoskopom za poljedicu može imati mehanička oštećenja orofarinksa, larinksa, perforaciju zadnjeg zida traheje.

Prenošenje infekcije bronhoskopom i korištenim priborom, moguće je ukoliko nisu ispoštovana sva pravila dezinfekcije. Najčešći uzročnici intrahospitalnih infekcija koji mogu biti preneseni tokom bronhoskopija su: *Mycobacterium tuberculosis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus spp*<sup>[7]</sup>.

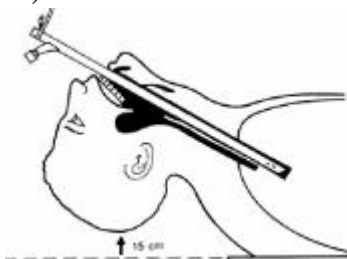
#### 6.1.5. Izvođenje bronhoskopije

Kod odraslih osoba rigidna i fiberoptička bronhoskopija može se uraditi u lokalnoj ili opštoj anesteziji<sup>[8]</sup>. Ipak izvođenje rigidne bronhoskopije u opštoj anesteziji ima prednost u odnosu na lokalnu trahealnu anesteziju. Bronhoskopija kod djece se radi samo u opštoj anesteziji.

U pripremi bolesnika prije bronhoskopije potrebno je izbjegavati obroke minimalno 8 sati prije izvođenja. U premedikaciji se daje Atropin 0,8 - 10 mg intramuskularno oko 30 minuta prije bronhoskopije da bi se postigla blokada vazovagalnog refleksa, smanjila bronhoreja i neutralizovali bronhospastički nadražaji bronhoskopa. Za upotrebu sedativa u premedikaciji postoje različita mišljenja. Samo kod jako uznemirenih bolesnika potrebno je ordinirati *diazepam*.

Rigidni bronhoskop plasira se kroz širom otvorena usta, dok je glava

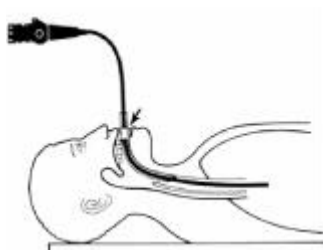
zabačena prema nazad. Da bi se dobila dobra vidljivost glasnica, odnosno usmjerio tubus bronhoskopa između glasnica potrebno je pomoću laringoskopa podići epiglotis. Izvođenje rigidne bronhoskopije zahtijeva spretnost i iskustvo (*slika 6.5*).



*Slika 6.5. Šematski prikazano uvođenje rigidnog bronhoskopa u traheobronhalno stablo*

Fiberbronhoskop se uvodi najčešće kroz nos<sup>[9]</sup>. Samo rijetko se uvodi kroz usta, prvenstveno kada su izražene deformacije nosa, jako krvarenje ili povrede. Kada se uvodi kroz usta potrebno je bronhoskop uvesti kroz štitnik da bi se izbjegla oštećenja vanjskog omotača bronhoskopa zubima.

Najpovoljniji položaj za izvođenje bronhoskopije je da bolesnik leži na leđima (*slika 6.6*). Rijetko, kada okolnosti zahtijevaju, fiberbronhoskopija se radi u sjedećem položaju.



*Slika 6.6. Šematski prikazano uvođenje fleksibilnog bronhoskopa u traheobronhalno stablo*

**Sve šira upotreba fiberoptičkog bronhoskopa, jednostavnost izvođenja u lokalnoj anesteziji, uz široku lepezu pratećeg pribora, mogućnost ambulantnog rada, favorizuje fiberoptičku bronhoskopiju, te je potrebno dati poseban osvrt na ovu metodu.**

## 6.1.6. Endoskopski nalaz

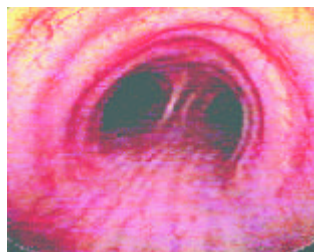
### 6.1.6.1. Normalan endoskopski nalaz

Jednostavan upravljački mehanizam omogućuje uvođenje bronhoskopa u različite dijelove traheobronhalnog stabla, time omogućujući kvalitetnu inspekciju traheobronhalnog stabla do subsegmentalnih ušća. Endoskopskom inspekcijom potrebno je obuhvatiti gornje disajne puteve, larinks i sve dijelove traheobronhalnog stabla dostupne endoskopu<sup>[10]</sup>.

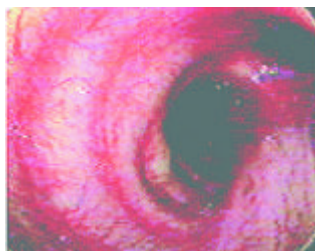
Poželjno je prilikom inspekcije traheobronhalnog stabla prvo pregledati zdravu, a potom bolesnu stranu pluća, prvenstveno radi smanjenja mogućnosti prenošenja infekcije. Jasno se uočavaju hrskavičavi prstenovi dušnika, glavnih bronha kao i membranozni dijelovi. Endoskopsko svjetlo daje karakterističan sjaj bronhalne sluznice, koja je prožeta krvnim sudovima (*slika 6.7, 6.8, 6.9*).



*Slika 6.7. Glasnice*



*Slika 6.8. Centralna karina*



*Slika 6.9. Intermedi-jarni bronh desno*

### 6.1.6.2. Patološki endoskopski nalaz

Inspekcijom je potrebno uočiti sve promjene na zidu bronha bilo da se odnose na mukozu ili submukozne strukture. Takođe je potrebno opisati promjene širine lumena bronha kao i sadržaj unutar lumena bronha.

Postoje različite podjele endoskopskog nalaza. Jedna od njih, koja se danas često primjenjuje je ona koju je objavila japanska asocijacija za karcinom bronha (*tabela 6.1*)<sup>[11]</sup>.

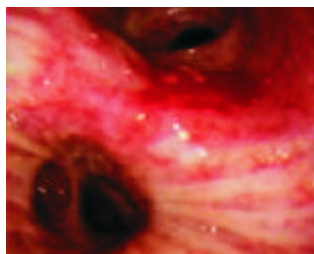
**Tabela 6.1. Klasifikacija endoskopskog nalaza**

Struktura bronhalnog zida	Mukozni epitel Submukozne strukture
Lumen bronha	Stenoza Opstrukcija Zapušenost Ekstramuralna kompresija Prekobrojno grananje Deformiteti bifurkacija
Abnormalne supstance	Pojačana sekrecija Krvarenje Kalcifikati Strano tijelo
Poremećaji kretanja	Nenormalno kretanje prilikom respiracija Nenormalno kretanje prilikom kašlja

Upotrebom kamere ili video sistema uz fleksibilni bronhoskop, omogućeno je da uočeni patološki nalaz bude dokumentovan (*slika 6.10, 6.11, 6.12, 6.13, 6.14, 6.15, 6.16*)<sup>[12]</sup>.



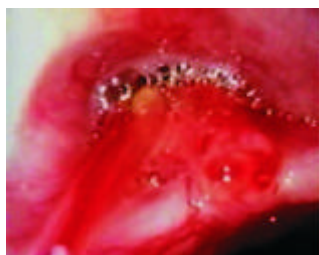
**Slika 6.10.**  
**Endoluminalni tumor**



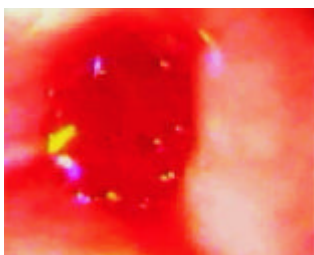
**Slika 6.11. Maligna infiltracija lobarne karine**



**Slika 6.12. Infiltrovana i nekrotična sluznica bronha**



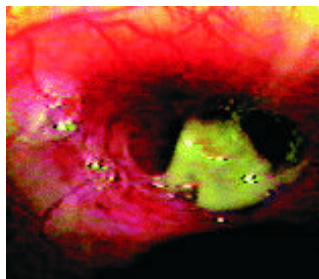
**Slika 6.13.**  
**Endoluminalni hemoragični tumor**



**Slika 6.14. Krvarenje iz bronha**



**Slika 6.15.**  
**Ekstramuralna kompresija uz zadebljanje sluzničkih nabora**



**Slika 6.16.** Strano tijelo unutar lumena bronha (dio zubne proteze)

### 6.1.7. Bronhoskopske mogućnosti za dobijanje materijala

I pored toga što pojedine bolesti imaju karakterističan endoskopski izgled, sigurna dijagnoza bolesti može se postaviti samo morfološkom analizom, koja se prema potrebi dopunjava mikrobiološkim i drugim analizama. To posebno važi za periferno i paracentralno lokalizovane tumore i intersticijske bolesti. Zbog toga je, pored inspekcije, tokom bronhoskopije izuzetno važno dobijanje reprezentativnog materijala<sup>[1,13,14,15,16,17,18,19,21,22]</sup>.

Neke primjedbe kod fiberbronhoskopije koje su se odnosile na veličinu uzorka, danas je potrebno u potpunosti zanemariti i isključivo razmatrati kvalitet dobijenog materijala. Prateći pribor i dovoljna širina radnog kanala savremenih fiberbronhoskopa omogućuju dobijanje reprezentativnog materijala za definitivnu morfološku potvrdu bolesti.

#### 6.1.7.1. Biopsija

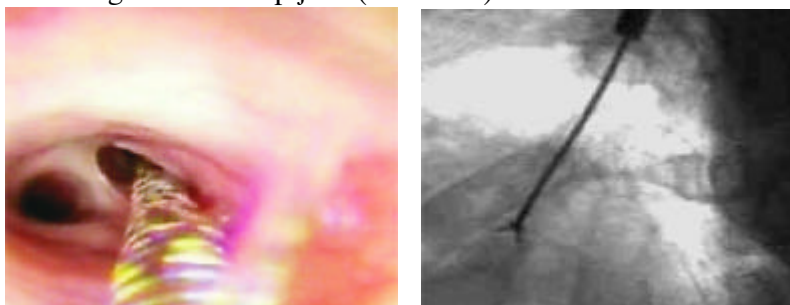
Kada je endoskopski unutar lumena centralnih bronha uočena tumorska masa, biopsija sa samog tumora lako je izvodljiva (*slika 6.17*).



**Slika 6.17.** Biopsija centralno lokalizovanog tumora unutar lumena bronha malim kliještima

Dobijeni bioptički materijal omogućuje definitivnu morfološku potvrdu malignog oboljenja. U dijagnostičkom smislu ovakav tip patoloških promjena obično ne predstavlja problem, jer je mogućnost za dobijanje lažno negativnog nalaza svedena na minimum i dešava se povremeno, kada se radi o nekrotičnoj tumorskoj masi, ukoliko bioptička kliješta nisu dovoljno duboko plasirana u sam tumor. Takođe, obilnije krvarenje može ometati vidljivost tokom biopsije. Ukoliko je promjena lokalizovana na zidu bronha, za biopsiju je bolje koristiti kliješta sa iglom ili kliješta koja se otvaraju na stranu.

Kod perifernih promjena gdje ne postoji endoskopska vidljivost, iako je bronhoskop zaglavljnjen u subsegmentalnom ušću, bioptička kliješta se navode u promjenu rendgenskom skopijom (*slika 6.18*).

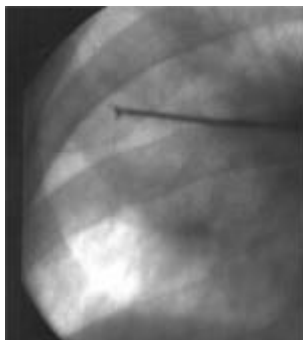


**Slika 6.18. Biopsija periferno lokalizovanog tumora malim kliještima,**  
Lijevo: kliješta plasirana u periferne dijelove, desno: radiološki snimak biopsije periferno lokalizovanog tumora

Kod izvođenja perifernih biopsija potrebno je biti siguran da se kliješta nalaze u samom patološkom procesu. To se može obezbijediti ukoliko se dijaskopija radi u više projekcija.

Potrebno je posebno naglasiti, da je, osim biopsije sa izmijenjenih mjesta, obavezno uraditi biopsije susjednih karina kao i centralne karine sa ciljem procjene proširenosti patološkog procesa.

Ukoliko je potrebno dobiti bioptički materijal za histološku verifikaciju difuznih oboljenja plućnog parenhima kliješta se plasiraju periferno pod rendgenskom kontrolom praktično blizu torakalanog zida, te se tada uzima biopsija (*Bronchoscopic Lung Biopsy - BLB*). Materijal koji je ovako dobijen prilično je oskudan, ali poslije nekoliko ponavljanih biopsija moguće je obezbijediti dovoljno materijala. Potrebno je istaći da je mogućnost komplikacija, posebno nastanka pneumotoraksa, kod ove pretrage dosta visoka (*slika 6.19*).



**Slika 6.19. Radiološki snimak bronhoskopske biopsije pluća**

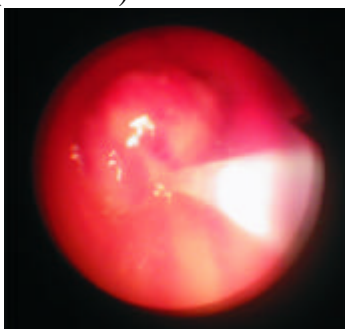
Na ovaj način možemo uraditi specifičnu dijagnozu bronhoalveolarnog karcinoma, karcinomske limfangioze, limfoma, sarkoidoze, alveolarne proteinoze i infekcija prouzrokovanih citomegalovirusom, pneumocystis carinii, mycobacterium tuberculosis. Pneumokonioza, azbestoza, kolagene vaskularne bolesti, *Wegener*-ova granulomatoza, *Goodpasture*-ov sindrom, histiocitoza, promjene izazvane lijekovima i zračenjem potvrđuju se histološkom i drugim laboratorijskim analizama bioptičkog materijala sa periferije.

Takođe, promjene u disajnim putevima astmatičara, dokazuju se histološkom analizom bioptičkog materijala dobijenim na ovaj način.

#### **6.1.7.2. Dobijanje materijala kateterom**

Dobijanje materijala na ovaj način se radi tako da se kroz radni kanal bronhoskopa uvede plastična cjevčica, koja se endoskopski plasira na mjesto promjene. Potrebno je vrhom katetera erodovati izmijenjena mjesta uz neprekidnu aspiraciju.

Kateter biopsija endoskopski vidljivih promjena daje izuzetno reprezentativan materijal koji omogućuje u visokom postotku pored histološke i citološku dijagnozu bolesti (*slika 6.20*).



**Slika 6.20. Kateter biopsija sa endoskopski jasno vidljivog tumora**



Ukoliko je promjena periferno, endoskopski “nevidljiva”, kateterizacijom uz radiološko praćenje, moguće je takođe dobiti visokokvalitetan materijal za morfološku dijagnozu (*slika 6.21*).

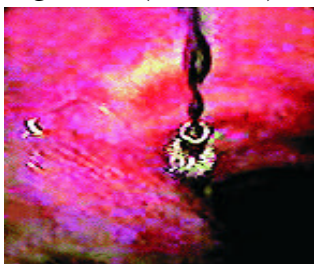


*Slika 6.21. Dobijanje materijala kateterom kod periferne lokalizacije i endoskopski urednog nalaza*

Takođe, kateterizacijom bronha je omogućeno dobijanje kvalitetnog materijala za bakteriološku analizu iz određenog segmenta, što je posebno značajno kod minimalnih promjena, periferno lokalizovanih unutar plućnog parenhima, a gdje se uobičajenim bakteriološkim analizama sputuma nije dokazalo oboljenje.

### 6.1.7.3. Četkanje bronha

Posebno oblikovanom četkicom, koja je endoskopom dovedena na izmijenjeno mjesto, moguće je dobiti materijal, obično za citološku analizu. Praktično četkanje bronha se može uraditi u centralnim ali i perifernim dijelovima traheobronhalnog stabla (*slika 6.22*).



*Slika 6.22. “Braš” biopsija*

Četkica se poslije vađenja iz radnog kanala bronhoskopa prisloni na predmetno staklo, tako da se sa svih strana obriše. Moguće je četkicu isprati fiziološkim rastvorom, a dobijeni materijal se poslije centrifugiranja priprema za citološku analizu.

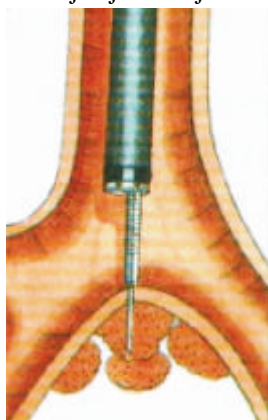
U praksi se pokazalo da ovaj tip materijala nema prednost u odnosu na materijal dobijen kateterom ili aspiracionom punkcijom.

#### 6.1.7.4. Aspiraciona iglena punkcija

Za kvalitetnu procjenu proširenosti malignog oboljenja, uzimajući materijal sa susjednih karina, ili za dobijanje materijala iz peribronhalnih limfnih nodusa, koristi se aspiraciona iglena punkcija.

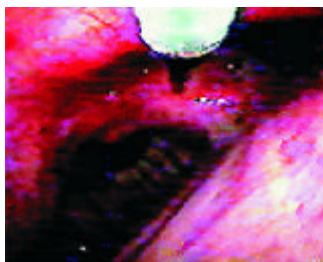
Dobijanje materijala sa ili kroz karinu ili kroz zid bronha lakše je uraditi koristeći igle prilagođene za rigidni bronhoskop.

Fleksibini bronhoskop, je opremljen savitljivom iglom za transbronhalnu punkciju. Nemogućnost čvrstog oslonca na fleksibilnom bronhoskopu gotovo onemogućava punktiranje zdravih dijelova traheobronhalnog stabla. Plasirati ju je moguće uglavnom kroz izmijenjene dijelove (*slika 6.23*).



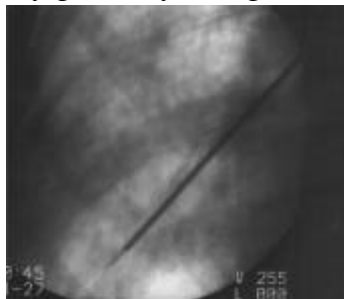
*Slika 6.23. Šematski prikaz transbronhalne iglene aspiracione punkcije*

Na osnovu vlastitih iskustava kod endoskopskih promjena koje se označavaju kao indirektni znaci malignosti, postoji mogućnost da uobičajeno uzimanje materijala bioptičkim kliještima za histološku analizu te četkanjem i kateterizacijom bronha za citološku analizu nije dovoljno za konačnu potvrdu malignog oboljenja. Aspiracioni punktati mukoznih i submukoznih dijelova traheobronhalnog stabla, omogućuje dobijanje visoko reprezentativnog materijala, koji je posebno pogodan za citološku analizu. U odnosu na druge materijale ima posebnu prednost kod dijagnostikovanja mikrocelularnog karcinoma (*slika 6.24*).



*Slika 6.24. Aspiraciona iglena punkcija lobarne karine*

Kod periferno lokalizovanih promjena unutar plućnog parenhima ili difuznih promjena plućnog parenhima, iglom, navođenom rendgen dijaskopijom u sam patološki proces, moguće je dobiti kvalitetan materijal za morfološku, posebno citološku analizu. U praksi se pokazalo da je na taj način moguće dobijanje kvalitetnijeg materijala nego kateterom (*slika 6.25*).



*Slika 6.25. Radiološki snimak aspiracione punkcije difuznih promjena plućnog parenhima*

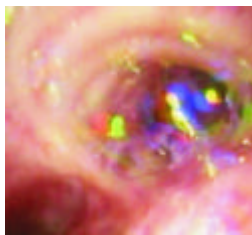
Tehnički komplikovana igla za jednokratnu upotrebu i njena visoka cijena onemogućuju njenu češću upotrebu (*slika 6.26*).



*Slika 6.26 . Fleksibilna aspiraciona igla*

#### **6.1.7.5. Bronhoalveolarni lavat**

Ispiranjem pojedinih dijelova traheobronhalnog stabla, dobije se veća količina tečnog sadržaja, koji je pogodan za mikrobiološku i biohemijsku, a poslije centrifugiranja i sediment za citološku analizu. Lavaža bronha se radi naizmjeničnim ubrizgavanjem i aspiriranjem oko 20 ml mlake fiziološke otopine. Preporučljivo je isprani sadržaj skupljati u posude sa silikonskim zidom (*slika 6.27*).



**Slika 6.27. Ispiranje bronha za donji režanj lijevog plućnog krila**

Iz dobijenog ispranog sadržaja veoma je lako identifikovati mikrobiološkog uzročnika inflamatornih promjena, bilo da se radi o bakterijama ili gljivicama.

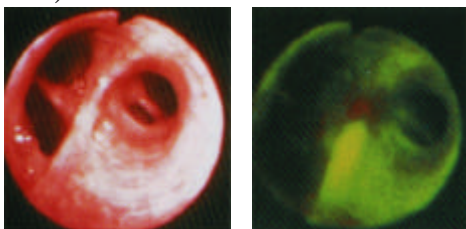
Neutrofilija u ispranom sadržaju ukazuje na purulentnu bakterijsku infekciju, ili kod intersticijskih promjena na dalju progresiju bolesti. Limfocitoza, sa odnosom između CD4 i CD8 limfocita većim od 4, gotovo je siguran dokaz sarkoidoze. Veliki broj eozinofilnih granulocita u bronhalnom lavatu dokazuje eozinofilnu pneumoniju i neke druge srodne bolesti.

Bronhoalveolani lavat kod alveolarne proteinoze, makroskopski ima karakterističan mliječni izgled.

Citološkom analizom sedimenta lavata, ranije nego drugim metodama, moguće je otkriti deskvamirane ćelije karcinoma bronha.

#### 6.1.8. Fluorescentna bronhoskopija

Fluorescentni sistem bronhoskopije (*Lung Imaging Fluorescence Endoscope - LIFE*) bazira se na činjenici da postoji razlika između normalne i izmijenjene sluznice u emisiji fluorescentne svjetlosti<sup>[23,24,25]</sup>. Kompjuterskom obradom dobijenog intenziteta signala moguće je stvoriti sliku koja jasno pokazuje na mjesta početnih malignih promjena, a koje se nisu uočile običnom svjetlosnom bronhoskopijom. To doprinosi uzimanju materijala za morfološku dijagnozu upravo sa tih mjesta, a time otkrivanje maligne promjene u samom početku kada je bolesnik bez simptoma bolesti, a terapijski učinak najveći (*slika 6.28*).



**Slika 6.28. Fluorescentni sistem bronhoskopije**

Lijevo: svjetlosna bronhoskopija, endoskopski uredan nalaz lijeve lobarne karine, desno: fluorescentna slika prekancerozne lezije na lobarnoj karini

### 6.1.9. Terapijska bronhoskopija

Koristeći bronhoskop sa pratećim priborom lako se u terapijske svrhe može uraditi toaleta bronha, posebno kada je u pitanju sluzavognojni sadržaj. Kod takvog sadržaja potrebno je kroz bronhoskop dodati fiziološke otopine koja je prethodno zagrijana na tjelesnu temperaturu.

Bolesnicima sa alveolarnom proteinozom lavaža bronha je apsolutno neophodna<sup>[26]</sup>.

U slučaju jačeg krvarenja, tamponada pojedinih bronha izvodljiva je pomoću balona kojim se zatvori bronh.

Strano tijelo koje se nalazi u endoskopski dostupnim dijelovima traheo-bronhalnog stabla moguće je posebno konstruisanim hvataljkama u obliku udice, košarice ili omče izvaditi. Kod metalnih stranih tijela unutar bronha koristi se magnetni ekstraktor<sup>[27]</sup>.

#### 6.1.9.1. Endoskopska palijativna terapija karcinoma bronha

Tumori lokalizovani u traheji i velikim bronhima uzrokuju brojne komplikacije, prvenstveno poremećaje plućne funkcije, posljedične atelektaze, pneumonitise i septična stanja. Najčešće ovi poremećaji predstavljaju neposredne uzroke smrti bolesnika sa inoperabilnim karcinomima bronha.

Za dezopstrukciju bronhalnog stabla koriste se metode:

- ◆ **Mehanička dezopstrukcija**  
Koristeći tubus rigidnog bronhoskopa, moguće je izvesti mehaničko odstranjenje tumora iz velikih bronha, ali zbog uglavnom obilnih krvarenja, koja prate ovu intervenciju, ova metoda nije široko prihvaćena.
- ◆ **Krioterapija**  
Korištenjem posebnih instrumenata, moguće je uraditi smrzanje tumorskog tkiva. Ova metoda koja je bila dosta popularna ranije zbog nemogućnosti kontrole terapijskog učinka i posljedičnih obilnih krvarenja iz nekrotičnog tkiva danas je izgubila na značaju<sup>[28]</sup>.
- ◆ **Elektroresekcija**  
Konstruisanjem instrumenata sličnih instrumentima koji se koriste za odstranjivanje polipa u gastroenterologiji, nastojalo se postići dezopstruktivni efekt kod inoperabilnih karcinoma bronha. Međutim, pošto karcinomi nisu polipoidnog izgleda, osim rijetkih, te nisu pogodni za ovakav tip resekcije, ova metoda nije naišla na širu primjenu<sup>[29]</sup>.

◆ **Endobronhijalna brahiterapija**

Datira još od 1933. godine kada je Kernan uradio prvu endobronhijalnu aplikaciju  $^{222}\text{Ra}$ . Međutim, tek konstruisanjem izvora zračenja malih dimenzija sa visokim početnim dozama zračenja (HDR- $^{192}\text{Ir}$ ), koji je moguće aplikovati koristeći se radnim kanalom fiberbronhoskopa neposredno kraj tumorskog tkiva, ova metoda daje rezultate koji obećavaju napredak u liječenju tumora pluća. Danas je moguće uraditi i dodatno punjenje tako da se ovakav vid terapije provodi dovoljnom jačinom<sup>[30,31]</sup>.

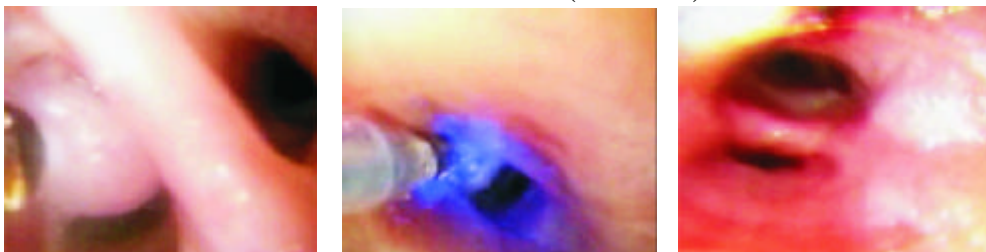
Obično se kombinuje sa drugim vidovima radioterapije, ili sa drugim palijativnim endoskopskim metodama.

Komplikacije u obliku radijacionog bronhitisa, trahejitisa, obilnog krvarenja, stvaranja bronhoezofagealne fistule su rijeđe ako su frakcionirane doze zračenja niže.

◆ **Laserska resekcija tumora**

Laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) predstavlja pojačanje svjetlosti pomoću pobuđene emisije zračenja. Laserska zraka je fotonska, koherentna, monohromatska, usmjerena svjetlost velike gustine, koja na tkivima ima termičko (koagulacija i vaporizacija), električno (promjene u izmjeni jona kroz ćelijske membrane), mehaničko i fotohemijsko dejstvo (aktivacija intraćelijskih ili naknadno ubrizganih materija koje uništavaju ozračene ćelije).

*Neodymium-Yttrium-Aluminum-Garnet - Nd-YAG* laser je poslije uvođenja u kliničku upotrebu 1993. godine zbog svoje zadovoljavajuće sposobnosti fotoresekcije i dovoljne dubine penetracije, prihvaćen kao metoda dezopstrukcione terapije<sup>[32,33]</sup>. U poslednjih nekoliko godina laser se koristi sa malom snagom, te su komplikacije u obliku pojačanog krvarenja ili perforacije bronha svedene na minimum (*slika 6.29*).

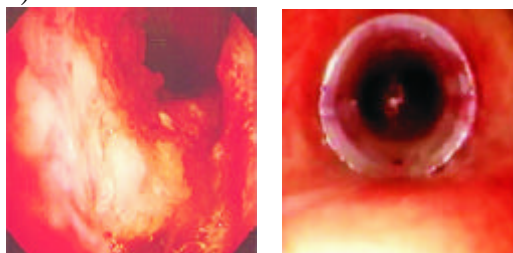


**Slika 6.29. Laserska resekcija tumorske mase**

*Lijevo: prije, u sredini: tokom, desno: poslije intervencije*

Na žalost, učinak laserske rekanalizacije bronha je dosta mali. Uglavnom u roku 30 - 90 dana dolazi do potpunog regenerisanja tumora na ranijem mjestu.

- ♦ **Aplikacija endobronhalne proteze (stent)**  
Sa ciljem sprečavanja stenoza, usljed ektramuralne kompresije, endoluminalnog rasta tumora, ili nakon rekanalizacije uz pomoć brahiterapije ili laserske resekcije, u krupne disajne puteve stavljaju se stentovi, rigidnim bronhoskopom. Mogu biti metalni u obliku mrežica ili košarica koje se poslije aplikacije automatski rašire. U novije vrijeme su u upotrebi silikonski stentovi različitih oblika koji su oblikom prilagođeni anatomskom izgledu centralnih dijelova traheobronhalnog stabla (*slika 6.30*)<sup>[34]</sup>.



**Slika 6.30. Palijativna terapija stentom-om sužene traheje nakon laserske rekanalizacije**

*Lijevo: prije, desno poslije stavljanja stenta-a*

#### 6.1.10. Bronhološki izvještaj

Poslije endoskopskog pregleda traheobronhalnog stabla popunjava se bronhološki izvještaj, koji je u većini ustanova sličan i omogućuje da se na pregledan način upišu sva zapažanja, načini uzimanja materijala za bakteriološku i morfološku analizu, te prijedlozi za eventualne dodatne pretrage (*slika 6.31*). Ovako koncipiran bronhološki izvještaj omogućuje kvalitetnu računarsku obradu podataka.

**КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР БАЉА ЛУКА  
КЛИНИКА ЗА ПЛУЋНЕ БОЛЕСТИ**

**БРОНХОЛОШКИ ИЗВЈЕШТАЈ**

И.Д.Б. \_\_\_\_\_  
 Број протокола \_\_\_\_\_  
 Датум пријема \_\_\_\_\_

Презиме Име		Пол	Год.
Место			
Лекар	Страна		

РИГИДНА	ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА
ФЛЕКСИБИЛНА	ЛОКАЛНА
КВН	ЛЕКОВИ
ДИЈАГНА ФУНКЦИЈА	
	T    N    M

1. Fokusi	
2. Bronhoskopija	
3. Bronhoskopi	
4. Katar	
5. mala kista	
6. kista	
7. infekc.	
8. transbronh. prolaps	
9. Mem. - in katar	
10. TBI pluća	
11. ciste, stranih tela	
12. Bronkopne.	
13. Apur. tip. Lun.	
14. B.A.L. limfoid	
15. Sida (Pneum.)	
16. Virus	

1. TBI			
2. nekroza			
3. nekroza			
4. atrofični stadij			
5. zap. skleroz.			
6. zap. fibro.			
7. in. pr. karcinoma			
8. nekroza			
9. nekroza			
10. priok. skleroz.			
11. trakeja			
12. bronh.			
13. karcin.			
14. karcin.			
15. slij.			
16. pnc.			
17. krv.			
18. zidjak			
19. granulom.			
20. ml. telo.			
21. infek.			
22. hel. paraziti			
23. trusni nabir			

БРОНХОПАФИЈА	BT
1. dist.	
2. dist.	
3. dist.	
4. dist.	
5. dist.	
6. dist.	
7. dist.	
8. dist.	
9. dist. in.	
10. dist.	
11. dist.	
12. dist.	
13. dist.	
14. karcin.	
15. dist. dist.	
16. adenok.	
17. dist.	

DG:
OPIS:
ZAKLJUČAK:
PH:

Датум \_\_\_\_\_

Потпис \_\_\_\_\_

Издање: "Извод из ендоскопије" Б. Лука  
 тел. - 011-313-016    Маши. 06164

Slika 6.31. Bronhološki izvještaj

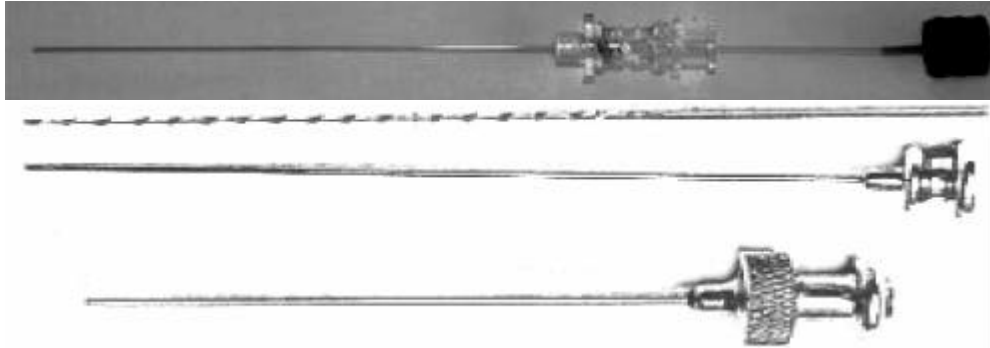


## 6.2. Nehirurške dijagnostičke metode

### 6.2.1. Perkutana transtorakalna punkcija

Koristeći različite vrste igala, moguće je dobiti reprezentativan materijal za citološku, odnosno histološku analizu<sup>[35,36]</sup>.

U upotrebi je nekoliko tipova igala (*slika 6.32*).



*Slika 6.32. Igle za perkutanu punkciju*

Indikacija za perkutanu transtorakalnu punkciju je dijagnostika svih promjena unutar grudnog koša koje nisu dostupne endoskopskom pregledu bez obzira na lokalizaciju.

Perkutana punkcija se može izvesti pod kontrolom:

- ♦ dijaskopije, rendgen aparatom koji omogućuje projekcije u nekoliko pravaca (štetno djelovanje jonizujućeg zračenja na bolesnika i osoblje),
- ♦ kompjuterizovane tomografije (najsigurniji način, ali u našim uslovima skup),
- ♦ ultrazvuka (ograničena samo za promjene na zidu grudnog koša i u njegovoj neposrednoj blizini).

Perkutana punkcija radi se u ležećem položaju koji je najpogodniji za izvođenje punkcije, odnosno omogućuje najlakši pristup, bez oštećenja drugih intratorakalnih organa (*slika 6.33*).

Transtorakalnom punkcijom postižu se pozitivni rezultati u 95% slučajeva<sup>[38]</sup>.

Poslije urađene perkutane punkcije obavezno je mirovanje bolesnika i radiološka kontrola. Pneumotoraks je najčešća komplikacija ove metode, koja se korištenjem tankih igala i izvođenjem punkcije u ekspirijumu, javlja kod 2% bolesnika. Intrapulmonalna krvarenja, gasna embolija i druge komplikacije javljaju se veoma rijetko.



*Slika 6.33. Radiološki snimak perkutane iglene aspiracione punkcije*

### 6.2.2. Punkcija limfnog čvora

Diseminacija malignog procesa često se manifestuje uvećanjem regionalnih limfnih čvorova. Morfološka potvrda oboljenja dobija se analizom materijala dobijenog aspiracionom iglenom punkcijom limfnog čvora (*slika 6.34*).



*Slika 6.34. Iglena aspiraciona punkcija limfnog čvora*

### 6.2.3. Pleuralna punkcija

Samo pleuralnom punkcijom može se dokazati sigurno postojanje pleuralnog izliva. Ona je ne samo pouzdan metod za dokazivanje postojanja izliva, nego se na ovaj način dobija kvalitetan materijal za mikrobiološku, biohemijsku i citološku analizu<sup>[38]</sup>.

Pleuralna punkcija se radi na osnovu kliničkog i radiološkog nalaza, odnosno na mjestu najveće potmulosti perkutornog zvuka ili najhomogenijeg radiološkog zasjenjenja. Sjedeći položaj je najpovoljniji za izvođenje pleuralne punkcije, ukoliko stanje bolesnika to dozvoljava. Punkcija pleure se može raditi i u ležećem položaju.

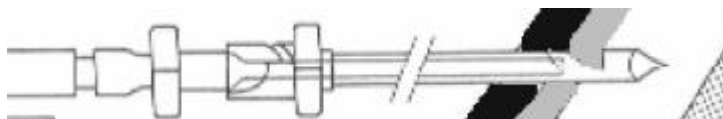
Poslije adekvatnog čišćenja kože (benzin, alkohol, jod), injekciona igla se usmjerava kroz međurebarni prostor, gornjim rubom donjeg rebra. Ulaskom

u pleuralni prostor u injekcionu špricu ili sistem za evakuaciju dobije se tečni sadržaj (slika 6.35).

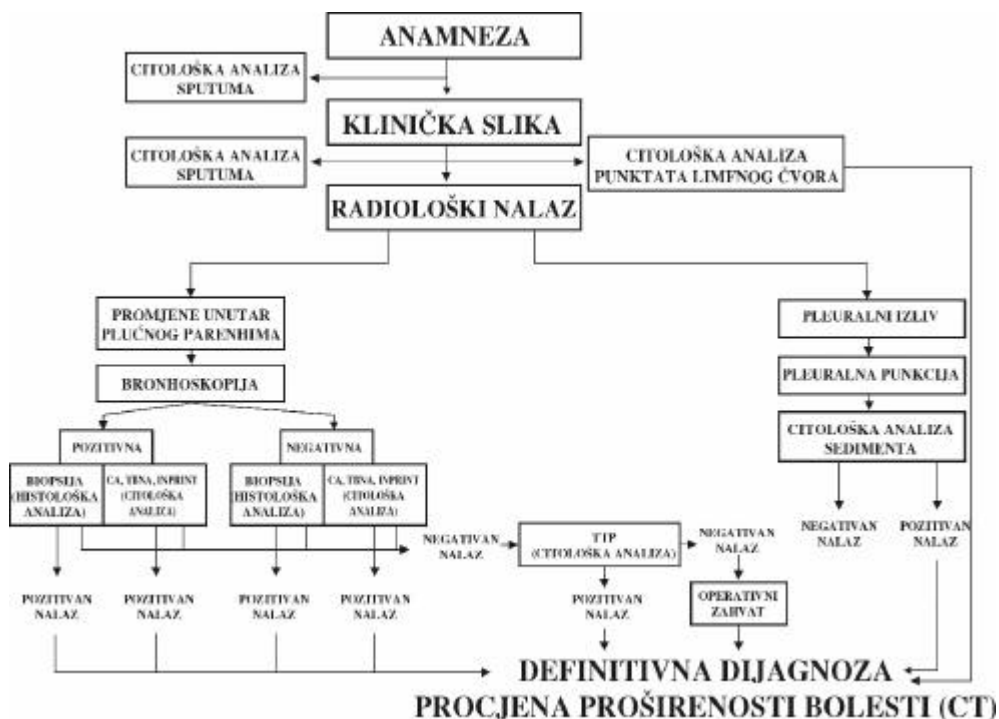


Slika 6.35. Pleuralna punkcija

Prije uvođenja video-asistirane torakoskopije (VATS), slijepa biopsija pleure modifikovanom iglom (Abrams) dosta često se radila sa ciljem dobijanja materijala za histološku analizu, posebno kod sumnje na maligne procese lokalizovane na pleuri (slika 6.36).



Slika 6.36. Šematski prikazana biopsija pleure Abrams-ovom iglom



Dijagnostički algoritam

**Literatura:**

1. Dierkesmann R, Dobbertin I. *Different techniques of bronchoscopy*. In: Strausz J. Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques. Eur Resp Monograph, 1998; 3(9)Chapter 1: 1-21.
2. Jain SK. *Flexible fiberoptic bronchoscopy*. Ind J Chest, 1982; 24(4): 235.
3. Jindal SK, Dhand R, Malik SK, Datta BN, Gupta SK. *Experience with fiberoptic bronchoscopy in lung cancer*. Ind J Chest Dis, 1982; 239-243.
4. Pue CA, Pacht ER. *Complications of fiberoptic bronchoscopy at university hospital*. Chest, 1995; 107: 430-432.
5. Prakash UBS. *Pseudoepidemic of infections caused by bronchoscopy*. J Bronchol, 1998; 5: 4-8.
6. Grant IWB. *Hazards of bronchoscopy*. BMJ, 1986; 293: 286-287.
7. Chastre J, Trouillet JL. *The role of bronchoscopy in the diagnosis of nosocomial bacterial infections*. J Bronchol 1997; 35: 54-57.
8. Lee AC, Wu CL, Feins RH, Ward DS. *The use fiberoptic endoscopy in anesthesia*. Chest Surgery Clin N Am, 1996; 6:329-347.
9. Sackner MA. *State of the art: Bronchofiberscopy*. Am Rev Respir Dis, 1995; 111: 62-88.
10. Ikeda S. *Atlas of flexible bronchofiberscopy*. Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1974
11. Oho K, Amemiya R. *Practical Fiberoptic Bronchoscopy*. Igaku-Shoin, Tokyo and New York, 1984; p69.
12. Balaban G, Žikić T, Čanak V. *Bronhoskopski aspekti karcinoma bronha*. Pneumon, 1996; 34 (1-4):23-29.
13. Pande JN, Sharma SK, Tandon M, Verma K, Guleria JS. *Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of malignant lesions of lung, a 3-year experience*. Ind J Chest Dis, 1982; 244-250.
14. Golden JA, Wang KP, Keith FM. *Bronchoscopy, Lung Biopsy, and Other Diagnostic Procedures*. In: Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine, 1994; 711-781.
15. Gasparini S. *Bronchoscopic biopsy techniques in diagnostic and staging of lung cancer*. Monaldi Arch Chest Dis, 1997;52 : 392-398.
16. Zaman MK. *Bronchoscopic brush techniques in diagnosis of lung cancer*. J Bronchol 1994; 1: 269-275.
17. Dasgupta A, Mehta AC. *Transbronchial Needle Aspiration*. An Underused Diagnostic Technique. Chest, 1999; 20 :39-51.
18. Bhat N, Bhagat P, Pearlman E, Kane G, Figuerova W, Kannan V, Kline TS. *Transbronchial needle aspiration biopsy in the diagnosis of pulmonary neoplasms*. Diagnosis Citopathology, 1990; 6 (1) :14-7.
19. Wang KP, Haponik EF, Britt EJ, Khouri N, Erozan Y. *Transbronchial needle aspiration of periferal pulmonary nodules*.Chest, 1984;86:819-823.
20. Cagle P, Kovach M, Ramzy I. *Causes of false rezults in transthoracic fine needle lung aspiratis*.Acta cytologica, 1993; 37 (1) :16-20.
21. Baba M, Fujosawa T, Namamoto Y, Kohno Y, et all. *Cytologic Diagnosis of Small (20 mmor Less in Diameter) Peripheral Lung Cancer by FNA Combined with Brushing Cytology and/or Transbronchial Forceps Biopsy*.Acta Cytologica, 1996;40:451-50.
22. Bernard J, Gree L, Pick RB. *Bronchoalveolar lavage*. Thorax, 1980; 35:1.
23. Huber RM, Haubinger K, Krug M, Baumgartner R, Jocham D. *Photodynamic diagnosis in lung cancer, experiences from pilot study at Muinch*. Eur Resp J, 1991;4 Suppl. 14, A174.

24. Bolliger CT, Haeussinger K. *Early detection of lung cancer*. In: Strausz J. Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques. Eur Resp Monograph, 1998; 3(9)Chapter 2: 22-35.
25. Lam S, MacAulay C, Hung J, et al. *Detection of dysplasia and carcinoma in situ using a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device*. J Thorac Cardivasc Surg, 1993; 105: 1035-1040.
26. Baughman RP. *Bronchoalveolar Lavage*. St.Louis, Mosby Year Book, 1992
27. Kreuzer A. *Foreign body extraction from the airways in adults*. In: Strausz J. Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques. Eur Resp Monograph, 1998; 3(9)Chapter 3: 36-48.
28. Walsh DA, Maiwand MO, Nath AR, Lockwood P, Lloyd MH, Sab M. *Bronchoscopic cryotherapy for advanced bronchial carcinoma*. Thorax, 1990; 45: 509-513.
29. Sutedja G, Van Krailingen K, Schramel F, Posmus PE. *Fiberoptic bronchoscopic electro-surgery under local anaesthesia for rapid palliation in patients with central airway malignancies: a preliminary report*. Thorax, 1994; 49: 1243-1246.
30. Čanak V. *Klinički značaj endobronhijalne brahiterapije u lečenju karcinoma bronha*. Magistrski rad, Novi Sad, 1993
31. Perol M, Caliendo R, Poumier P, et all. *Curative irradiation of limitedendobronchial carcinomas with high dose rate brachytherapy*. Chest, 1997; 111:141-1423.
32. Dumon M . *Laser bronchoscopy*.2nd International congress on Lung Cancer, Crete, November 9-13, 1996; 33-38.
33. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C. *Endobronchial laser treatment* In: Strausz J. Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques. Eur Resp Monograph, 1998; 3(9)Chapter 4: 49-64.
34. Freitag L. *Tracheobronchial stents*. In: Strausz J. Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques. Eur Resp Monograph, 1998; 3(9)Chapter 6: 79-105.
35. Eri Ž, Cvejin B.*Transthoracic fine needle lung aspirates providing a final diagnosis-yes or no?* Archive of Oncology, 1996;4(4):193-194.
36. DiDonna A, Bazzochi M, Dolocet F, Springolo E. *CT-guided transthoracic needle aspiration of solitary lung lesion,Personal experience in 118 cases*. Rad Med Torino,1995;89(3): 287-294.
37. Burt ME, Flye MW, Webber BL, Wesley RA. *Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates*. Ann Thor Surg, 1981; 32(2): 146-153.
38. Light RW. *Pleural diseases*. 3 rd Ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995



---

## 7. Citološka dijagnostika oboljenja respiratornog trakta

7.1. Definicija	179
7.2. Istorijat	179
7.3. Citodijagnostičke metode	180
7.4. Tehnika pripreme razmaza	180
7.5. Metode bojenja	181
7.6. Citološki materijali	181
7.6.1. Sputum	182
7.6.2. Bronhoalveolarni lavat	185
7.6.3. Kateter aspirat	185
7.6.4. Otisak bioptičkog ili postoperativnog tkiva	186
7.6.5. Pleuralni punktati	186
7.6.6. Perkutana iglena aspiraciona punkcija	187
7.6.6.1. Aspiraciona iglena punkcija limfnih čvorova	188
7.6.7. Transbronhalna iglena aspiraciona punkcija	188
7.7. Citološka slika najčešćih karcinoma pluća	188
7.7.1. Skvamozni karcinom	189
7.7.2. Adenokarcinom	190
7.7.3. Mikrocelularni karcinom	191
7.7.4. Makrocelularni karcinom	192
7.7.5. Karcinoid	192
7.7.6. Mezoteliom	193
Literatura	194

---





## 7. Citološka dijagnostika oboljenja respiratornog trakta

### 7.1. Definicija

Citodijagnostika je morfološka metoda koja proučavanjem pojedinih ćelija nastoji ustanoviti o kojoj se bolesti radi. Temelji se na pretpostavci da svaki patološki proces ima svoju karakterističnu ćeliju ili više ćelija. Danas je poznato da karcinom pokazuje u razmazu, među mnoštvom ćelija i takve koje se razlikuju od ćelija drugih malignih i benignih tumora, upalnih procesa i slično. Prema tome, za oboljenje su od dijagnostičke važnosti<sup>[1,2]</sup>.

Ponekad je za postavljanje dijagnoze i tipizaciju tumora dovoljno da se u citološkom razmazu pojavi jedna karakteristična tj. dijagnostička ćelija (npr. *Reed-Sternberg*-ova u *Hodgkin*-ovoj bolesti). Međutim nije moguće dijagnostikovati svaki proces analizirajući jednu ćeliju, zbog same prirode bolesti. Iako je proučavanjem morfologije ćelija u razmazu moguće odijeliti maligne i benigne tumore, odnosno jedne od drugih, upalni procesi se ne mogu prepoznati samo na osnovu jednog tipa ćelija. Samo pregledom cijelog razmaza i proučavanjem ćelijskih elemenata, dobija se citološka slika tipa upalnog procesa.

### 7.2. Istorijat

Sputum je prvi materijal koji je pregledan citološkom analizom. *Walske* 1846. godine objavljuje publikaciju o ćelijama raka u sputumu. Kasnije, *Donne* 1855. godine objavljuje studiju o ekfoliranim ćelijama respiratornog trakta. *Quensel* početkom dvadesetog vijeka objedinjuje ranije radove o ekfolijativnom materijalu dopunjujući ih vlastitim iskustvima. Poslije objavljivanja radova *Papanicolaoua* ekfolijativna citodijagnostika sve više se proučava. Uporedo se razvijaju i metode za dobijanje aspiracionog materijala, posebno od strane *Martina*, *Elisa* i *Stewart*a, po kojima se i danas rade aspiraciona punkcija i citološka analiza materijala.

Posljednje decenije citološka dijagnostika sve više zauzima ravnopravno mjesto sa histologijom. Jednostavnost izvođenja, mogućnost ponavljanja i visoka definitivnost ove morfološke metode u mnogome je olakšala dijagnostikovanje oboljenja u pulmologiji. Poseban doprinos citologije je u dijagnostici malignih oboljenja respiratornog trakta. Visok procenat tačnosti citoloških analiza materijala iz respiratornog trakta doprinio je da citološka analiza ima značajno mjesto u savremenoj dijagnostici ne isključujući histologiju, nego je nadopunjujući.

### 7.3. Citodijagnostičke metode

Danas se upotrebljavaju dvije citodijagnostičke metode<sup>[3,4]</sup>:

- ♦ metoda eksfolijativne citodijagnostike,
- ♦ metoda aspiracione citodijagnostike.

U svakodnevnom radu u citološkoj analizi i preciznom postavljanju dijagnoze bolesti, ove dvije metode međusobno se dopunjuju, iako je materijal dobijen jednom ili drugom različit.

Eksfolijativna citodijagnostika služi za identifikaciju deskvamiranih ćelija sluznica i seroznih opni, odnosno za identifikaciju odljuštenih ćelija u različitim patološkim procesima koji se razvijaju na sluznicama ili seroznim opnama. Eksfolijativna citodijagnostika bavi se proučavanjem ćelija u sekretima, ekskretima i izlivima. Praktično, eksfolijativnom citodijagnostikom postavlja se dijagnoza bolesti analiziranjem ćelija površnog sloja sluznice, a samim tim i iz ćelija površnog odljuštenog sloja tumora.

Aspiracionom metodom, putem punkcije određene patološke promjene tankom iglom, pod pretpostavkom da je proces "pogođen", dobija se vrlo kvalitetan citološki uzorak, sa praktično neoštećenim ćelijama. Na ovako dobijenim preparatima mogu se mnogo lakše uočiti morfološke pojedinosti ćelije, znatno lakše nego na preparatima dobijenim eksfolijativnom metodom.

Indikacije za primjenu jedne ili druge citodijagnostičke metode su različite. Eksfolijativna citodijagnostika dolazi do izražaja u slučajevima kada se patološki proces nalazi u ranom stadijumu razvoja na površini sluznica ili seroznih opni, a koji često nije moguće vidjeti i radiološki tačno lokalizovati. Međutim, ukoliko se radi o promjenama koje su jasno lokalizovane a dostupne punkciji, aspiraciona citodijagnostika daje bolje rezultate.

U dijagnostičkom postupku ove dvije metode se upotpunjuju. Citološka potvrda karcinoma bronha sa endoluminalnim rastom dobija se analizom sputuma. Dokazivanje promjena unutar plućnog parenhima periferne lokalizacije, pojava metastaza u regionalnim limfnim nodusima, zahtijeva dobijanje reprezentativnog materijala za citološku dijagnozu aspiracionim putem. U rutinskom radu ove dvije metode se isprepliću i često samo istovremenom primjenom obiju, upoređujući rezultate jedne i druge metode, dobija se uvid u prirodu i proširenost patološkog procesa.

### 7.4. Tehnika pripreme razmaza

Bolesniku kojem je predviđena citološka analiza sputuma, potrebno je objasniti da od kvaliteta iskašljavanja zavisi i kvalitet uzorka. Nužno je prvi

jutarnji “duboki” iskašljaj iskašljati u petrijevu šolju, iz koje se ezom prenose na predmetno staklo oni dijelovi koji makroskopski odudaraju od obične pljuvačke.

Lavažom bronha dobijeni sadržaj potrebno je skupljati u posebne posude, centrifugirati ga na 1500 obrtaja/minut u trajanju od 5 minuta. Sediment se na predmetno staklo nanosi pomoću četkice od prirodnih vlakana u paralelnim linijama.

Pleuralni punktati takođe se centrifugira na istom broju obrtaja, uz prethodno dodavanje manje količine citrata, da bi se spriječila koagulacija kod hemoragičnih izliva. Sediment se nanosi četkicom na predmetno staklo, kao i sediment lavata.

Kateter aspirat ili materijal koji je dobijen četkanjem bronha, odnosno sa površine patološkog procesa, nanosi se direktno na predmetno staklo.

Svi punkcioni materijali direktno se iz igle istresaju na predmetno staklo.

Bilo da je u pitanju sputum, kateter aspirat ili aspiracioni materijali, poslije stavljanja materijala na predmetno stakalce, potrebno ga je drugim stakalcetom razvući u tankom sloju po cijelom stakalcetu.

## 7.5. Metode bojenja

U citodijagnostici materijala dobijenog iz respiratornog trakta uglavnom se koristi bojenje *May-Grünwald-Giemsa* - **MGG** i to za bojenje svih materijala, bilo da se radi o eksfolijativnim ili aspiracionim materijalima. Ova metoda bojenja nameće se jeftinoćom, jednostavnošću i dobijenim rezultatima.

Druga metoda je *Papanicolaou* - **PAPA** bojenje. Datira od samih početaka eksfolijativne citodijagnostike. Ipak složeni način bojenja ne omogućuje njenu rutinsku upotrebu.

Posljednjih godina u citodijagnostiku se uvode reagenski koji selektivno boje neke materije. Bojenje po PAS-u na ugljikohidrate, Sudan blek i Sudan III za masti, bojenje azo bojama na kiselu fosfatazu, reakcije berlinsko plavog na željezo, pretvaraju citodijagnostiku u citohemijsku metodu.

## 7.6. Citološki materijali

U citološkoj dijagnostici plućnih oboljenja koriste se eksfolijativni i aspiracioni materijali (*tabela 7.1*).

**Tabela 7.1. Vrste citološkog materijala**

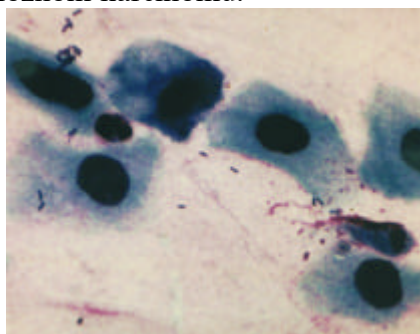
Vrsta materijala	Način dobijanja	Uzorak
Eksfolijativni materijal	Iskašljavanje	Sputum
	Ispiranje bronha	Bronhoalveolarni lavat
	Četkanje bronha	"Braš" materijal
Aspiracioni materijal	Kateterizacija bronha	Kateter aspirat
	Pleuralna punkcija	Pleuralni punkt
	Otisak biopičkog ili postoperativnog tkiva	Inprint materijal
	Perkutana iglena aspiraciona punkcija	Punkcioni materijal
	Promjena unutar plućnog parenhima, medijastinuma, limfnih čvorova	
	Transbronhalna iglena aspiraciona punkcija	Punkcioni materijal

U svakodnevnom radu veći stepen pozitivnosti postiže se citološkom analizom različitih materijala.

### 7.6.1. Sputum

Ćelijski sadržaj čine ćelije koje eksfoliraju iz usne šupljine, te ćelije iz traheobronhalnog stabla i veoma rijetko iz terminalnih bronhiola<sup>[5,6,7]</sup>.

Pločaste ćelije gornjih respiratornih puteva često su u nekvalitetnom iskašljaju dominantan nalaz. Kod starijih osoba sa dužim pušačkim stažom često se uočavaju, pored normalnih, metaplastično izmijenjene pločaste ćelije. Osim tamnijeg uvećanog jedra uočavaju se svjetlija citoplazma i jasan ćelijski zid (*slika 7.1*). Ekstremna metaplazija diferencijalnodijagnostički predstavlja problem prema skvamoznom karcinomu.

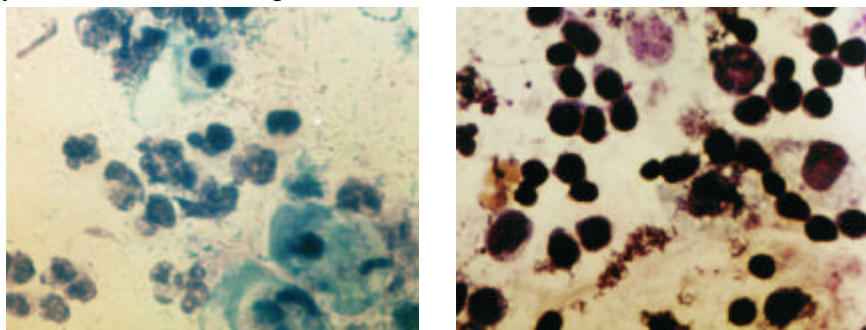


**Slika 7.1. Sputum**

*Pločaste dijelom metaplastične ćelije iz gornjih disajnih puteva (MGGx400)*

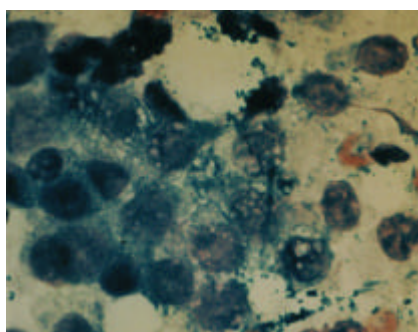
Makrofagi su sami po sebi pokazatelji kvaliteta sputuma. Ukoliko se pregledom sputuma ne nađu, takav materijal nije reprezentativan za analizu jer potiče iz gornjih respiratornih puteva i predstavlja salivu. Osim ovih ćelija u razmazima se mogu naći neutrofilni granulociti, limfociti, eozinofilni granu-

lociti i plazma ćelije (*slika 7.2, 7.3*). Zavisno od tipa bolesti, javlja se predominacija ovih elemenata u sputumu.



**Slika 7.2. Sputum**

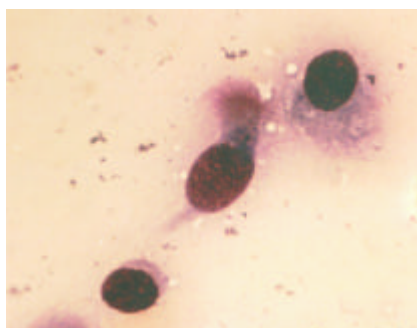
Lijevo: makrofagi i neutrofilni granulociti (MGGx400), desno: predominacija limfocita (MGGx400)



**Slika 7.3. Sputum**

Masa malih limfoidnih ćelija malignog limfoma (MGGx400)

Samo rijetko u iskašljanom sadržaju nađu se respiratorne ćelije ili njihovi dijelovi (*slika 7.4*).

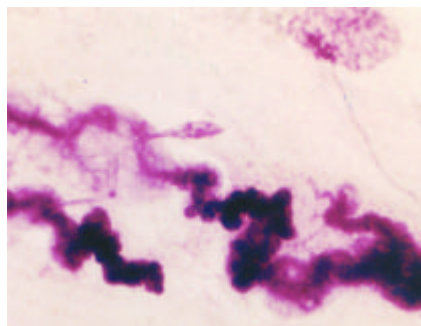


**Slika 7.4. Sputum**

Respiratorne ćelije (MGGx400)

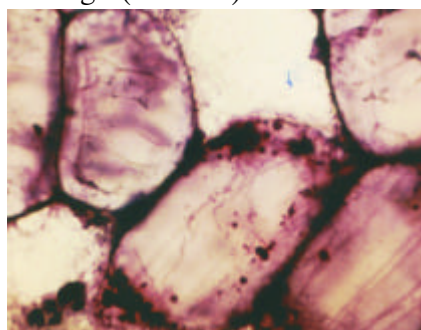
Citološkom analizom sputuma mogu se naći razne nežive strukture. Curschmann-ove spirale produkt su malih bronhiola (*slika 7.5*). Povećanje nji-

h ovog broja u sputumu je karakteristično za bolesti koje imaju ekscesivno povećanje produkcije sluzi.



**Slika 7.5. Sputum**  
*Curschmann-ova spirala (MGGx200)*

Ponekad se analizom sputuma nađu azbestna tjelašca, korpura amilacea, pelud, skrobna granula i drugo (*slika 7.6*).



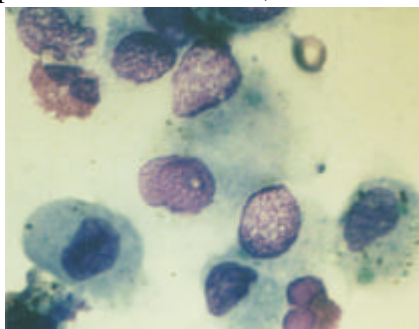
**Slika 7.6. Sputum**  
*Biljna vlakna (MGGx400)*

Analizom sputuma lako je identifikovati mikoze. Uobičajenim bojenjem uzročnik bolesti dobro se prikazuje. Za identifikaciju intracelularne gljivice *Pneumocystis Carinii*, koja se često javlja kod osoba sa imunodeficijencijentnim bolestima, potrebno je specijalno bojenje metamin srebrom.

Za virusne infekcije karakteristična je pojava ciliocitoftorije, degenerativne promjene na ćelijama respiratornog epitela, kada se ćelije raspadaju na anuklearni dio sa cilijama i degenerisano jedro. Kod specifičnih infekcija virusom herpesa ili citomegalovirusom unutar relativno mirnog jedra mogu se vidjeti inkluziona tjelašca, sa migracijom hromatina unutar jedra.

### 7.6.2. Bronhoalveolarni lavat

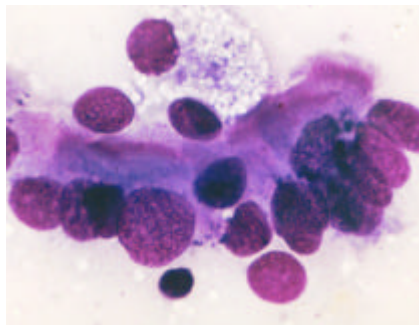
Procjena broja nađenih ćelija, njihovog međusobnog odnosa, u sedimentu lavata pomaže u diferencijalnodijagnostičkom smislu (*slika 7.7*). Broj eksfoliranih tumorskih ćelija znatno je veći nego u sputumu, dok je broj ćelija iz gornjih respiratornih puteva izuzetno mali, što olakšava dijagnostiku<sup>[8]</sup>.



**Slika 7.7. Bronhoalveolarni lavat**  
*Masa makrofaga (MGGx400)*

### 7.6.3. Kateter aspirat

Zahvaljujući jednostavnosti izvođenja fiberbronhoskopije, te većoj mogućnosti za dobijanje reprezentativnog materijala za citološku analizu, ova metoda je dobila na značaju (*slika 7.8*). Tokom bronhoskopije moguće je tankim plastičnim kateterom erodovati izmijenjena mjesta, te aspirirani sadržaj predstavlja visoko reprezentativan uzorak za citološku analizu<sup>[8]</sup>. Ukoliko je kateter plasiran u tumorsku masu, gotovo sav sadržaj predstavlja tumorске ćelije čime je identifikacija olakšana. Kateter se kod endoskopski nedostupnih promjena (perifernih lezija), navođen radiološki, plasira u tačno određeni segment pluća i time omogućuje dobijanje vrlo reprezentativnog materijala za citološku analizu, uprkos endoskopskoj nevidljivosti.



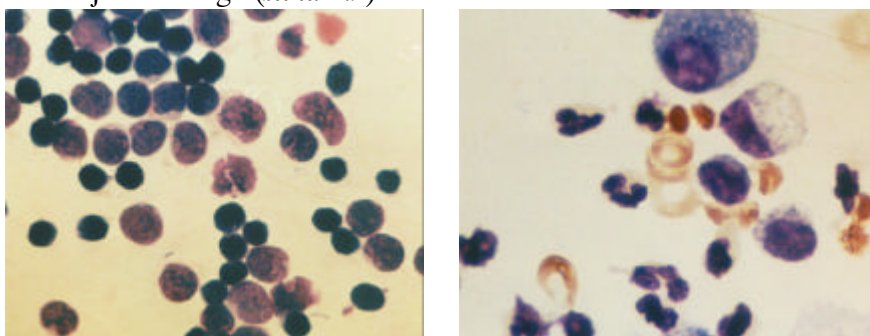
**Slika 7.8. Kateter aspirat**  
*Niz cilindričnih ćelija sa makrofagom sačaste citoplazme*

#### 7.6.4. Otisak bioptičkog ili postoperativnog tkiva

Inprint materijal za citološku analizu dobije se tako što se od bioptičkog ili postoperativnog materijala načini otisak na predmetno staklo. Time se obezbjeđuje visoko reprezentativan materijal u kome su ćelije očuvane, a pri tome je očuvan odnos tumorskih ćelija sa okolinom.

#### 7.6.5. Pleuralni punktati

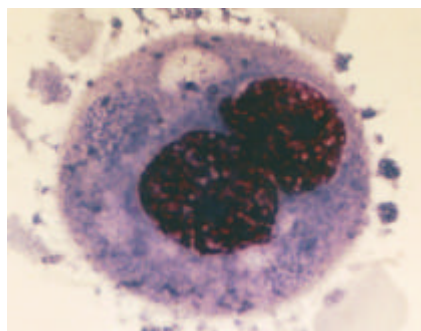
Pleuralni izlivi različitog makroskopskog izgleda, od bistre žućkaste tečnosti, preko žućkasto zelenkaste, guste, do tamne hemoragične, daju citološkim analiziranjem dosta kvalitetne podatke<sup>[9]</sup>. U takvom sadržaju uočava se različit broj eritrocita, koji su u zavisnosti od starosti pleuralnog izliva očuvani ili djelimično lizirani. Nađe se različit broj granulocita i limfocita, te se, na osnovu predominacije, određuje tip pleuralnog izliva. Pored ovih, nađe se različit broj makrofaga (*slika 7.9*).



**Slika 7.9. Pleuralni punktati**

*Lijevo: limfocitni tip izliva (MGGx400), desno: granulociti i nekoliko makrofaga (MGGx400)*

Mezotelne ćelije, u odnosu na druge ćelije, uglavnom se rjeđe nalaze (*slika 7.10*).



**Slika 7.10. Pleuralni punktati**

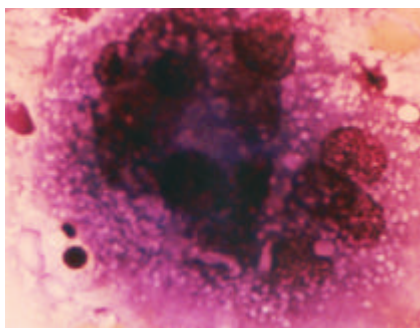
*Mezotelna ćelija sa karakterističnim citoplazmatskim ispustima (MGGx1000)*



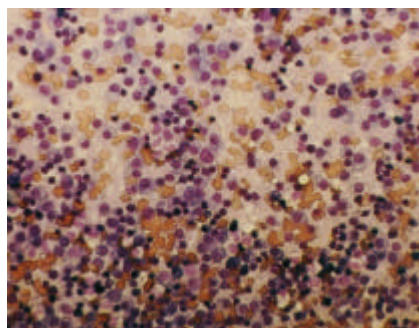
Citološkom analizom pleuralnog izliva koji je posljedica maligne bolesti uočava se veći broj malignih ćelija. Posebno je tipična citološka slika adenokarcinoma i mezotelioma.

#### 7.6.6. Perkutana iglena aspiraciona punkcija

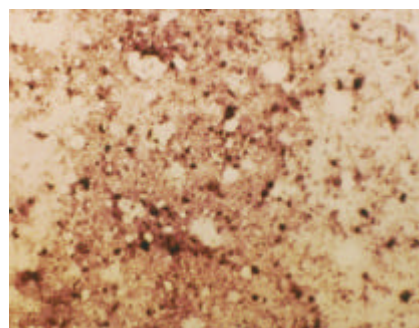
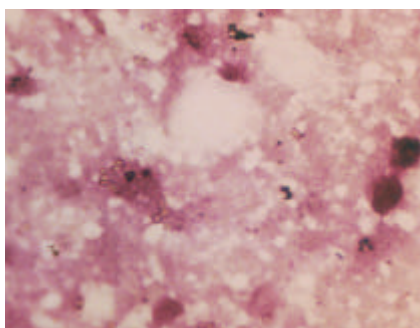
Mogućnost perkutane iglene punkcije gotovo svih promjena unutar grudnog koša omogućila je dobijanje materijala i u onim slučajevima kada su promjene nedostupne za endoskopsku inspekciju. Precizno radiološko navođenje igle u promjenu omogućuje dobijanje izuzetno reprezentativnog materijala. Mnogi autori objavljuju velike postotke tačnosti dijagnoze postavljene na osnovu citološke analize ovih preparata, ističući specifičnost i senzibilnost ove metode<sup>[10,11,12,13]</sup>. Visoka pozitivnost materijala dobijenog percutanom iglenom punkcijom promjena unutar grudnog koša je i očekivana, jer u aspiriranom sadržaju, praktično osim u potpunosti očuvanih ćelija iz patološkog procesa drugih i nema, što znatno olakšava citološku analizu (*slika 7.11, 7.12, 7.13*). Brojne su studije koje pokazuju prednosti perkutane aspiracione punkcije u dijagnostici nemalignih i malignih oboljenja unutar grudnog koša.



**Slika 7.11. Perkutana iglena aspiraciona punkcija**  
Džinovska multijedarna ćelija (MGGx400)



**Slika 7.12. Perkutana iglena aspiraciona punkcija**  
Plazmocitom (MGGx200)



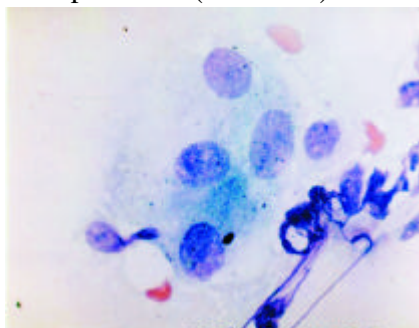
**Slika 7.13. Perkutana iglena aspiraciona punkcija**  
Lijevo: kazeozna nekroza, desno: tumorska nekroza (MGGx200)

### 7.6.6.1. Aspiraciona iglena punkcija limfnih čvorova

Kod diseminacije malignog procesa, praćene uvećanjem regionalnih limfnih čvorova, citološka dijagnoza postavlja se analizom iglenog punktata limfnog čvora. Citološki materijal sadrži ćelije koje odgovaraju izgledom ćelijama primarnog tumora<sup>[14]</sup>.

### 7.6.7. Transbronhalna iglena aspiraciona punkcija

Korištenje fleksibilne igle za aspiracionu punkciju zida ili kroz zid bronha, te aspiracionu punkciju promjena koje se nalaze u endoskopu nedostupnim distalnim dijelovima pluća, omogućuje dobijanje reprezentativnog materijala za definitivnu citološku dijagnozu bolesti<sup>[15]</sup>. Kao i kod aspiracionog materijala dobijenog perkutanom iglenom punkcijom, citološkom analizom materijala iz patološke promjene omogućeno je postavljanje definitivne citološke dijagnoze u visokom postotku (*slika 7.14*).



*Slika 7.14. Transbronhalna iglena aspiraciona punkcija  
Granulom od epitelioidnih ćelija (MGGx400)*

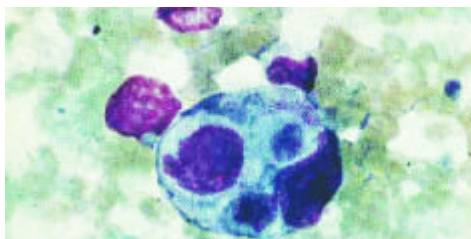
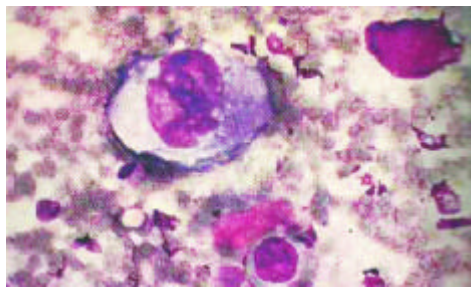
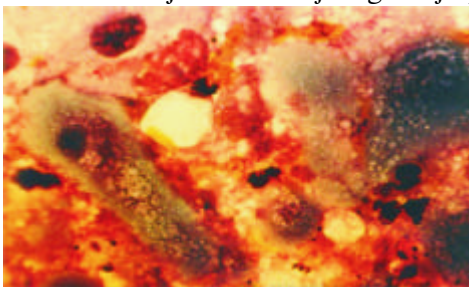
## 7.7. Citološka slika najčešćih karcinoma pluća

Novom histogenezi karcinoma pluća, prema kojoj svi vode porijeklo iz indiferentne pluripotentne matične ćelije, moguće je objasniti zašto karcinomi nemaju uvijek unificiranu citološku/histološku sliku. Od 1981. godine, kada je Svjetska zdravstvena organizacija objavila klasifikaciju koja se danas najčešće primjenjuje, u dosta publikacija navedeno je da većina plućnih karcinoma sadrži više od jednog histološkog tipa. Smatra se da minimalno 10% tumora sadrži elemente skvamozne i adenodiferencijacije. Citološki se na osnovu predominacije ćelija određuje tip karcinoma<sup>[16]</sup>.

### 7.7.1. Skvamozni karcinom

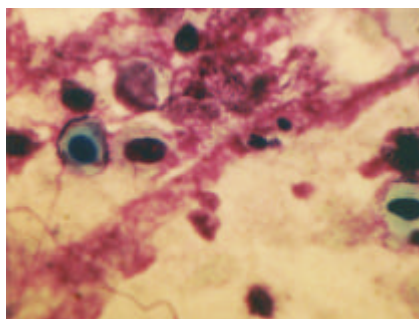
Zbog svoje najčešće centralne lokalizacije i endoluminalnog rasta, često se citološki dijagnostikuje u sputumu.

Skvamozni karcinom sa orožavanjem ističe se polimorfizmom, počev od sitnih ćelija sa piknotičnim jedrima pa do krupnih, bizarnog izgleda<sup>[17,18,19,20]</sup>. U izduženom obliku mogu imati zmijoliku formu ili izgled punoglavca, "fiber cels". Unutar ćelije uočava se krupno nepravilno jedro, sa neravnim rubom i uskom svijetlom zonom citoplazme oko njega. Hromatin unutar jedra je grub, grudvast. Jedarno-citoplazmatski odnos je poremećen. Može biti veći ili manji nego normalan. Unutar debelog ćelijskog zida jasno se vide zone orožavanja (slike 7.15, 7.16). Kod ovog tipa može se uočiti fenomen kanibalizma jedne maligne ćelije od strane druge. Usljed preobilne keratinizacije kod pojedinih ćelija može se uočiti pojava nestanka jedra, jer je ono "preplavljeno" keratinom. Ove bezjedarne ćelije izgledaju poput sablasti.



**Slika 7.15. Kateter aspirat**

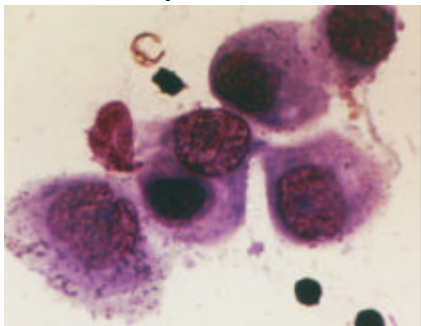
Skvamozni karcinom sa orožavanjem (MGGx400)



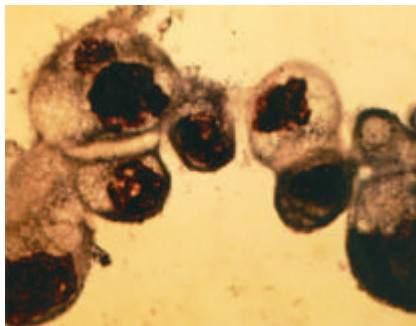
**Slika 7.16. Perkutana iglena aspiraciona punkcija**

Skvamozni karcinom (MGGx400)

Međutim, dijagnoza slabo diferentovanog skvamoznog karcinoma može se postaviti samo u slučaju da se nađu rijetke orožene atipične pločaste epitelne ćelije (*slika 7.17, 7.18*). U protivnom, vrlo teško se razlikuje od adenokarcinoma, makrocelularnog ili mikrocelularnog karcinoma, u zavisnosti od veličine ćelija.



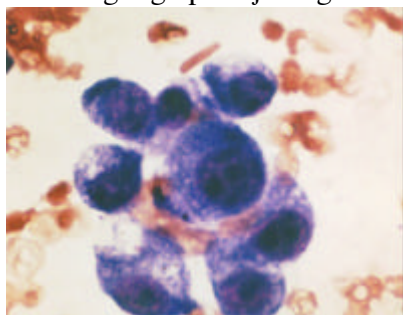
**Slika 7.17. Kateter aspirat**  
Skvamozni karcinom (MGGx1000)



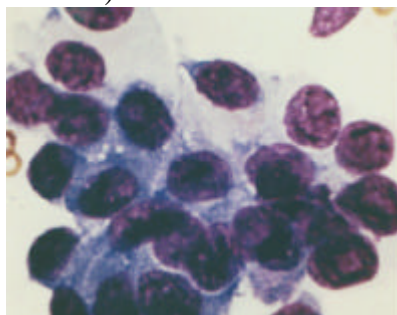
**Slika 7.18. Pleuralni punktata**  
Skvamozni karcinom (MGGx400)

### 7.7.2. Adenokarcinom

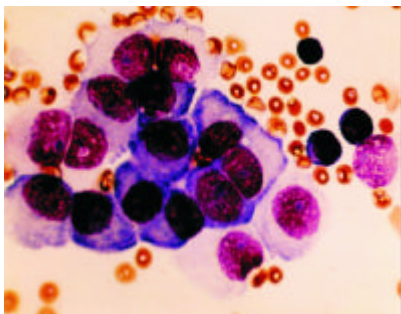
Citološki je zastupljen u svim formama ćelija: okrugle, ovalne, cilindrične, pleomorfne i druge<sup>[17,18,19,20]</sup>. Nalazi se u karakterističnim nakupinama superponiranih ćelija, što predstavlja citološki pandan tumorskim papilama (*slike 7.19, 7.20*). Deskvamirane pojedinačne ćelije su krupnije, okrugle ili ovalnog oblika. Citoplazma im je obilnija, bazofilno prebojena i obično vakuolizovana. Jedra su krupna, nježnijeg ujednačenog hromatina, češće sa prominentnim nukleolusima (*slika 7.21*). Primarni adenokarcinom je nekad teško razlikovati od makrocelularnog karcinoma, metastatskih adenokarcinoma i malignog epitelijalnog mezotelioma (*slika 7.22*).



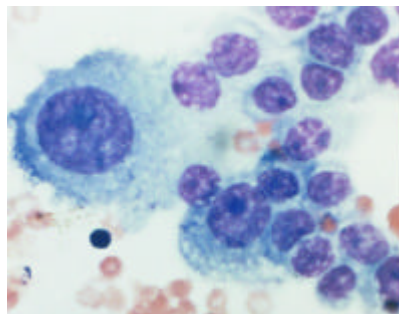
**Slika 7.19. Sputum**  
Adenokarcinom (MGGx400)



**Slika 7.20. Kateter aspirat**  
Adenokarcinom (MGGx400)



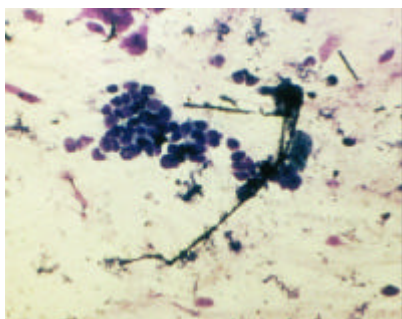
**Slika 7.21.**  
**Perkutana aspiraciona punkcija**  
*Adenokarcinom (MGGx400)*



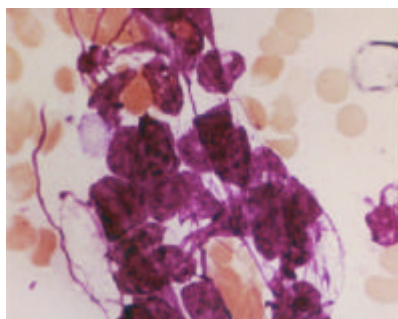
**Slika 7.22.**  
**Pleuralni punktata**  
*Adenokarcinoma (MGGx400)*

### 7.7.3. Mikrocelularni karcinom

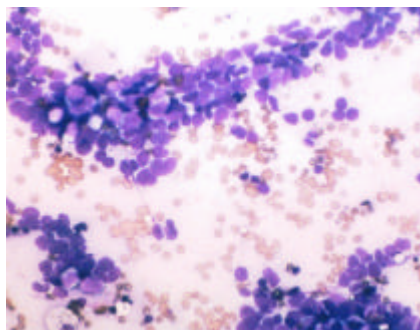
Ovaj tip karcinoma velike malignosti ima karakterističnu citološku sliku<sup>[17,18,19,20]</sup>. Čelije karcinoma su veličine limfocita ili nešto veće, a ističu se ujednačenim izgledom unutar rahle grupe (*slika 7.23*). Unutar dominantnog hiperhromnog jedra, hromatin je fino prašinst. Citoplazma je veoma oskudna, gotovo da se ne primjećuje. U grupama se stiče utisak da se ćelije međusobno slažu (*slike 7.24, 7.25*). Ponekad se nalaze i superponirane ćelije, što podsjeća na upljuvak muva. Najčešće diferencijalnodijagnostičke probleme predstavljaju nakupine bazalnih ćelija površnog epitela, ćelije malignog limfoma, kao i ćelije slabo diferentovanog sitnoćelijskog skvamoznog i adenokarcinoma.



**Slika 7.23. Sputum**  
*Mikrocelularni karcinom (MGGx200)*



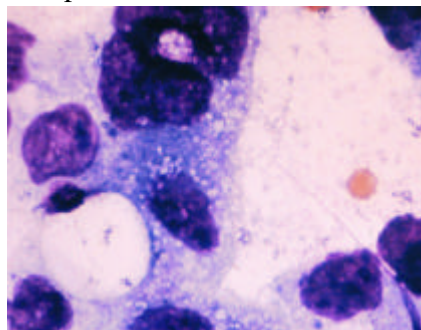
**Slika 7.24. Kateter aspirat**  
*Mikrocelularni karcinom (MGGx1000)*



**Slika 7.25. Transbronhalna iglena aspiraciona punkcija**  
*Mikrocelularni karcinom (MGGx200)*

#### 7.7.4. Makrocelularni karcinom

Makrocelularni karcinom je epitelni tumor koji je karakterističan po krupnim ćelijama sa velikim oštro ograničenim jedrima i prominentnim nukleolusima unutar njih<sup>[17,18,19,20]</sup>. Citoplazma je obilna, obično homogena, blijedo eozinofilna ili bazofilna (*slika 7.26*). Ćelije ovog tipa karcinoma često su pojedinačne ali i u nakupinama bez superponiranja. Ponekad se nalaze džinovske, bizarne višejedarne ćelije. Neke polimorfne ćelije imaju sposobnost fagocitoze. Citohemijski, kod pojedinih varijanti ovog karcinoma može se dokazati glikogen. Ovaj tip tumora u citološkoj analizi može da predstavlja diferencijalnodijagnostički problem prema skvamoznom ili adenokarcinomu.

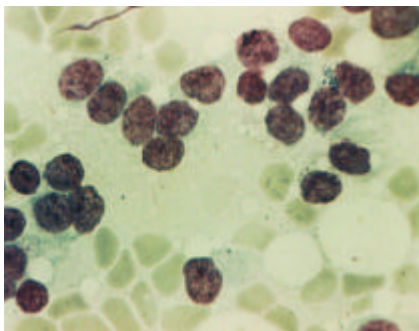


**Slika 7.26. Perkutana iglena aspiraciona punkcija**  
*Makrocelularni karcinom (MGGx1000)*

#### 7.7.5. Karcinoid

Ćelije ovog dosta rijetkog tumora, citološki daju ujednačenu sliku sitnih ćelija koje imaju fino ovalno jedro sa zrnastim hromatinom unutar kojeg je

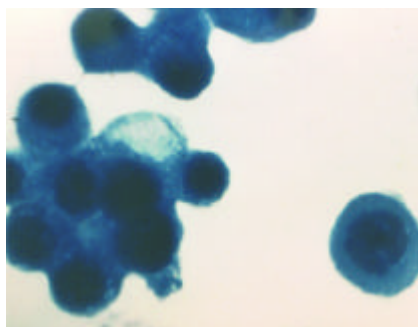
prominentan nukleolus<sup>[17,18,19,20]</sup>. Citoplazma je veća nego kod mikrocelularnog karcinoma (*slika 7.27*). Granica između ćelija je jasna. Ne postoji slaganje ćelija. Specijalnim bojenjem unutar citoplazme mogu se dokazati argirofilna granula.



**Slika 7.27. Kateter aspirat**  
*Karcinoid (MGGx1000)*

#### 7.7.6. Mezoteliom

Citološkom analizom pleuralnog punktata, uglavnom je moguće dokazati mezoteliom, koji ima karakterističnu citološku sliku<sup>[17,18,19,20]</sup>. Ćelije se uočavaju u obliku okruglastih grupa, tamnijeg su ekscentrično postavljenog jedra, sa različitom količinom bazofilne citoplazme (*slika 7.28*). Ipak, dijagnoza mezotelioma može biti teška ukoliko se radi o atipičnim reaktivno izmijenjenim ćelijama.



**Slika 7.28. Pleuralni punktata**  
*Ćelije malignog mezotelioma (MGGx400)*

**Literatura:**

1. McCullough S, Brinson J. *Collection and interpretation of respiratory cytology*. Clin Tech Small Anim Pract 1999;14(4):220-6
2. <http://www.cytology.com/home.htm>
3. Naib ZM. *Exfoliative Cytopathology*. 3rd ed. Little-Brown 1985
4. Mair S, Dunbar F, Backer P, Pleis W. *Fine needle cytology aspiration suction necessary?* Acta cytologica:1989; 33(6): 809-813.
5. Cantri GA. *Color Atlas of sputum cytology. The Early Diagnosis of Lung Cancer*, Wolfe Medical Publication Ltd. Year Book Medical Publishers. Inc. 1988
6. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, et al. *Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study*, Am Rev Respir Dis, 1984; 130:555 - 560.
7. Gledhill A, Bates C, Henderson D, DaCosta P, Thomas G. *Sputum cytology a limited role*, Journal Clinical Pathology, 1997; 50: 566 - 568.
8. Funahasi A, Browne TK, Houser WC, Hanricka Lj. *Diagnostic value of bronchial aspirate and postbronchoscopic sputum in fiberoptic bronchoscopy*, Chest, 1979; 76: 514 - 517.
9. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Mainwa Y. *Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma*. Ann Surg, 1999; 229: 579-584.
10. Francis D. *Transthoracic aspiration biopsy: cytological classification of aspirated malignant tumor cells*, Acta Pathol Microbiol, 1977; 85: 535 - 38.
11. Eri Ž, Cvejic B. *Transthoracic fine needle lung aspirates providing a final diagnosis-yes or no?* Archive of Oncology 1996;4(4):193-194.
12. Cagle P, Kovach M, Ramzy I. *Causes of false results in transthoracic fine needle lung aspirates*. Acta cytologica, 1993; 37 (1) :16-20.
13. Baba M, Fujisawa T, Namamoto Y, Kohno Y, et al. *Cytologic Diagnosis of Small (20 mm or Less in Diameter) Peripheral Lung Cancer by FNA Combined with Brushing Cytology and/or Transbronchial Forceps Biopsy*. Acta Cytologica, 1996;40:451-50.
14. Mountain CF, Dresler CM. *Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging*, Chest, 1997; 111: 1718 - 23.
15. Bhat N, Bhagat P, Pearlman E, Kane G, Figuerova W, Kannan V, Kline TS. *Transbronchial needle aspiration biopsy in the diagnosis of pulmonary neoplasms*. Diagnosis Cytopathology, 1990; 6 (1) :14-7.
16. Travis WD, Linder J, Mackay B. *Lung cancer: classification, histology, cytology and electron microscopy*. In: Pass H I, Mitchell J B, Johnson DH, Turrisi A : Lung cancer, principles and practice. Lippincott - Raven, Philadelphia, 361, 1996
17. Cardoso L. *Atlas of Clinical cytology*, Targa :Hertogenbosch, 1976
18. Hammar SP, et al. *Pulmonary pathology, 1st ed*. New York, Springer Verlag, 1988
19. Hess FG, McDowell EM, et al. *Pulmonary cytology: Current status of cytologic typing of respiratory tract tumors*, A J Pathol, 1981; 103 (2): 323 - 33.
20. Johnston WW. *Cytologic diagnosis of lung cancer: principles and problems*, Path Res Prac, 1986;181: 1 - 36.



---

## 8. Patologija tumora grudnog koša

8.1. Histološka klasifikacija tumora pluća i pleure	197
8.2. Najčešći tumori pluća	201
8.2.1. Benigni tumori	201
8.2.1.1. Benigni epitelni tumori	201
8.2.1.2. Benigni mezenhimni tumori	201
8.2.2. Maligni epitelni tumori	203
8.2.2.1. Lokalizacija i makroskopski izgled	204
8.2.2.2. Histološke karakteristike najčešćih karcinoma bronha	205
8.2.2.2.1. Skvamozni karcinom	205
8.2.2.2.2. Mikrocelularni karcinom	206
8.2.2.2.3. Adenokarcinom	208
8.2.2.2.4. Makrocelularni karcinom	209
8.2.2.2.5. Karcinomi sa pleomorfnim, sarkomatoidnim ili sarkomatoznim elementima	210
8.2.2.2.6. Karcinoid	210
8.2.2.3. Širenje karcinoma bronha	211
8.2.3. Sekundarni tumori pluća	212
8.3. Tumori pleure	213
8.3.1. Primarni tumori pleure	213
8.3.2. Sekundarni tumori pleure	214
8.4. Tumori medijastinuma	215
Literatura	216

---



## 8. Patologija tumora grudnog koša

U plućima se mogu pojavljivati najraznovrsniji tipovi tumora. Pojedini od njih su vrlo česte neoplazme, dok su neki tumori izuzetno rijetki. Kao i u većini ostalih organa, tumori u plućima mogu biti epitelni i mezenhimni, benigni i maligni, primarni i sekundarni (metastatski).

### 8.1. Histološka klasifikacija tumora pluća i pleure

Savremi pristup liječenju, novi dijagnostički postupci i brojna saznanja, naročito o molekularnim poremećajima u tumorima pluća, doveli su do revizije klasifikacije tumora pluća Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1981. godine<sup>(1)</sup>.

Najnovija klasifikacija tumora pluća SZO iz 1999. godine bazira se primarno na svjetlosnomikroskopskim karakteristikama tumora i konvencionalnim metodama bojenja uzoraka tkiva, iako pomoćne histohemijske i imunohistohemijske tehnike, elektronska mikroskopija, kultura tkiva i molekularna biologija mogu pružiti značajne informacije o karcinogenezi, histogenezi i diferencijaciji tumora pluća<sup>(2,3)</sup>.

#### Histološka klasifikacija tumora pluća i pleure, WHO, 1999

##### 1. Epitelni tumori

##### 1.1. Benigni tumori

###### 1.1.1. Papilomi

###### 1.1.1.1. Skvamozni papilom

###### 1.1.1.1.1. Endoluminalni

###### 1.1.1.1.2. Muralni

###### 1.1.1.2. Žljezdani papilom

###### 1.1.1.3. Miješani skvamozni i žljezdani papilom

###### 1.1.2. Adenomi

###### 1.1.2.1. Alveolarni adenom

###### 1.1.2.2. Papilarni adenom

###### 1.1.2.3. Adenomi tipa pljuvačne žlijezde

###### 1.1.2.3.1. Mucinozni žljezdani adenom

###### 1.1.2.3.2. Pleomorfni adenom

###### 1.1.2.3.3. Drugi

##### 1.2. Preinvazivne lezije

###### 1.2.1. Skvamozna displazija, "karcinom in situ"

###### 1.2.2. Atipična adenomatozna hiperplazija

###### 1.2.3. Difuzna idiopatska pulmonalna hiperplazija neuroendokrinih ćelija

### 1.3. Maligni tumori

- 1.3.1. Skvamozni karcinom
  - 1.3.1.1. Papilarni
  - 1.3.1.2. Karcinom svijetlih ćelija
  - 1.3.1.3. Karcinom malih ćelija
  - 1.3.1.4. Bazaloidni
- 1.3.2. Mikrocelularni karcinom
  - 1.3.2.1. Kombinovani mikrocelularni karcinom
- 1.3.3. Adenokarcinom
  - 1.3.3.1. Acinarni
  - 1.3.3.2. Papilarni
  - 1.3.3.3. Bronhioloalveolarni karcinom
    - 1.3.3.3.1. Nemucinozni (Clara ćelije/pneumociti tip II)
    - 1.3.3.3.2. Mucinozni (peharaste ćelije)
    - 1.3.3.3.3. Miješani mucinozni i nemucinozni (Clara ćelije/pneumociti tip II i peharaste ćelije)
  - 1.3.3.4. Solidni adenokarcinom sa mucinoznom formacijom
  - 1.3.3.5. Adenokarcinom sa miješanim podtipovima
  - 1.3.3.6. Varijante
    - 1.3.3.6.1. Dobro diferentovan fetalni adenokarcinom
    - 1.3.3.6.2. Mucinozni (koloidni) adenokarcinom
    - 1.3.3.6.3. Mucinozni cistadenokarcinom
    - 1.3.3.6.4. Adenokarcinom ćelija prstena pečatnjaka
    - 1.3.3.6.5. Adenokarcinom svijetlih ćelija
- 1.3.4. Makrocelularni karcinom
  - 1.3.4.1. Neuroendokrini karcinom krupnih ćelija
    - 1.3.4.1.1. Kombinovani neuroendokrini karcinom krupnih ćelija
  - 1.3.4.2. Bazaloidni karcinom
  - 1.3.4.3. Limfoepiteliomu sličan karcinom
  - 1.3.4.4. Karcinom svijetlih ćelija
  - 1.3.4.5. Karcinom krupnih ćelija sa rabdoidnim fenotipom
- 1.3.5. Adenoskvamozni karcinom
- 1.3.6. Pleomorfni karcinomi, sarkomatoidni ili sa elementima sarkoma
  - 1.3.6.1. Karcinom sa vretenastim i/ili gigantskim ćelijama
    - 1.3.6.1.1. Pleomorfni karcinom
    - 1.3.6.1.2. Vretenastoćelijski karcinom
    - 1.3.6.1.3. Gigantoćelijski karcinom
  - 1.3.6.2. Karcinosarkom
  - 1.3.6.3. Plućni blastom
  - 1.3.6.4. Drugi

- 1.3.7. Karcinoid
  - 1.3.7.1. Tipični karcinoid
  - 1.3.7.2. Atipični karcinoid
- 1.3.8. Karcinomi tipa pljuvačnih žlijezda
  - 1.3.8.1. Mukoepidermoidni karcinom
  - 1.3.8.2. Adenoid cistični karcinom
  - 1.3.8.3. Drugi
- 1.3.9. Neklasifikovani karcinomi

## **2. Tumori mekih tkiva**

- 2.1. Lokalizovani fibrozni tumor
- 2.2. Epiteloidni hemangioendoteliom
- 2.3. Pleuropulmonalni blastom
- 2.4. Hondrom
- 2.5. Kalcifikovani pseudotumor pleure
- 2.6. Kongenitalni peribronhalni miofibroblastni tumor
- 2.7. Difuzna pulmonalna limfangiomatoza
- 2.8. Dezmodoplastični tumor okruglih ćelija
- 2.9. Drugo

## **3. Mezotelni tumori**

- 3.1. Benigni
  - 3.1.1. Adenomatoidni tumor
- 3.2. Maligni
  - 3.2.1. Epiteloidni mezoteliom
  - 3.2.2. Sarkomatoidni mezoteliom
    - 3.2.2.1. Dezmodoplastični mezoteliom
  - 3.2.3. Bifazni mezoteliom
  - 3.2.4. Drugi

## **4. Rjeđi tumori**

- 4.1. Hamartom
- 4.2. Sklerozirajući hemangiom
- 4.3. Tumor svijetlih ćelija
- 4.4. Germinativni tumori
  - 4.4.1. Teratom, zreo i nezreo
  - 4.4.2. Drugi germinativni tumori
- 4.5. Timom
- 4.6. Maligni melanom
- 4.7. Drugi

## **5. Limfoproliferativne bolesti**

- 5.1. Limfoidna intersticijalna pneumonija
- 5.2. Nodularna limfoidna hiperplazija

5.3. B zone MALT-limfomi niskog stepena malignosti

5.4. Limfomatoidna granulomatoza

## 6. Sekundarni tumori

## 7. Neklasifikovani tumori

## 8. Tumorima slične lezije

8.1. Tumorlet

8.2. Multipli meningoepiteloidni čvorovi

8.3. Langerhansova histiocitoza

8.4. Inflamatorni pseudotumor

8.5. Lokalizovana organizovana pneumonija

8.6. Amiloidni tumor

8.7. Hijalizirani granulom

8.8. Limfangiolejomiomatoza

8.9. Mikronodularna hiperplazija pneumocita

8.10. Endometroza

8.11. Bronhalni inflamatorni polip

8.12. Drugi

Najčešći tumori pluća (oko 90%) su karcinomi koji su, na žalost, najveći problem ove klasifikacije<sup>[4]</sup>.

Generalno, karcinom pluća klasifikuje se prema najbolje diferentovanoj komponenti, a stepen diferentovanosti određuje se prema najlošije diferentovanoj komponenti. Na primjer, ako loše diferentovani karcinom sadrži fokalna područja skvamoznog karcinoma ili adenokarcinoma, treba ga klasifikovati kao loše diferentovani skvamozni karcinom ili slabo diferentovani adenokarcinom. Ovaj princip ne važi za mikrocelularni karcinom, pleomorfni karcinom i karcinosarkom, jer su oni uvijek loše diferentovani tumori.

Ako skvamozni karcinom ili adenokarcinom sadrže i komponente mikrocelularnog karcinoma, gigantoćelijskog i/ili vretenastoćelijskog karcinoma ili sarkoma sa heterolognim elementima, onda se klasifikuju kao kombinovani mikrocelularni karcinom, odnosno pleomorfni karcinom, ili karcinosarkom.

Značajno je napomenuti da karcinomi bronha vrlo često pokazuju cito-lošku i histološku heterogenost: varijacije u obliku i veličini ćelija, njihovom histološkom aranžmanu i diferencijaciji od mikroskopskog polja do polja i od histološkog reza do reza. Skoro u 50% karcinoma pluća postoji heterogenost koja se teško može ustanoviti na sitnom bioptičkom uzorku i svjetlosnomikroskopskoj morfologiji tumora. Ovim se objašnjava česta nepodudarnost u interpretaciji i tipizaciji karcinoma pluća u sitnim bioptičkim i krupnim hirurškim uzorcima istog ili različitih patologa. Heterogenost karcinoma

pluća još je upadljivija pri ultrastrukturnoj i imunohistohemijskoj analizi. Zato je dogovoreno da nalaz neke druge komponente karcinoma u nekom dominantnom tipu karcinoma ne mijenja osnovni tip ako se nalazi u manje od 10%.

## 8.2. Najčešći tumori pluća

### 8.2.1. Benigni tumori

#### 8.2.1.1. Benigni epitelni tumori

Benigni epitelni tumori su papilomi i adenomi<sup>[5,6,7,8]</sup>.

*Papilloma bronchi* vode porijeklo iz površnog epitela traheobronhalnog stabla i često su udruženi sa papilomima grla. Mogu biti solitarni i multipli. Papilom raste kao meka, sočna, drobljiva, malini slična lezija, obično lokalizovana u lobarnom ili segmentalnom bronhu. Često ulceriše i lako krvari. Histološki, građeni su od prstolikih resica sastavljenih od centralne nježne vezivnovaskularne strome pokriveno pločasto slojevitim epitelom sa orožavanjem ili bez njega, ili epitelom prelaznog tipa. U solitarnom papilomu često se mogu naći i područja karcinoma in situ, pa iako rijedak tumor, značajan je zbog mogućnosti prelaska u papilarni karcinom.

*Adenoma bronchi* još su rjeđi tumori porijeklom iz bronhijalnih žlijezda i čine manje od 1% svih tumora pluća. Histološki su vrlo slični tumorima pljuvačnih žlijezda i opisuju se pleomorfni adenom, monomorfni adenom (onkocitom, acinocelularni, svijetloćelijski adenom) i drugi (cistadenom).

#### 8.2.1.2. Benigni mezenhimni tumori

Benigni mezenhimni tumori vrlo su rijetki<sup>[5,6,7]</sup>. Opisuju se lipomi, fibromi, hondromi, lejomiomi i drugi. Oni su makroskopski i histološki identični sa istim neoplazmama bilo koje lokalizacije.

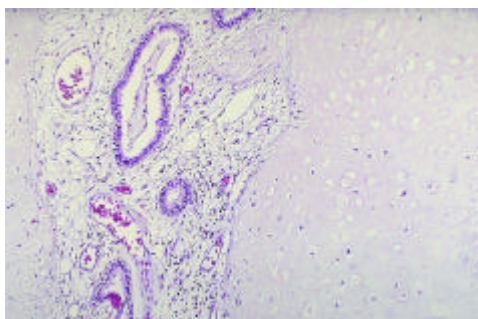
Tumorima slične lezije kao što su hamartomi i inflamatorni pseudotumori zaslužuju kratak opis baš u ovom poglavlju.

Hamartom (*hamartoma*) najčešće je okrugao, jasno ograničeni, reznjeviti, modrikastobjeličast, čvrst čvor promjera do 4 cm, najčešće lokalizovan periferno u plućnom parenhimu, a vrlo rijetko endobronhijalno (*slika 8.1*).



**Slika 8.1. Hamartom**  
Lokalizovan subpleuralno

Histološki se sastoji uglavnom od zrele hijaline hrskavice sa primjesama vezivnog i masnog tkiva, krvnih sudova, fokalnih nakupina limfocita i brojnih pukotinastih ili cističnih prostora obloženih nisko ili visokocilindričnim epitelom, sa trepljama ili bez njih (*slika 8.2*). Ponekad se nalazi obilna mukoidna transformacija. Čvorovi mogu biti multipli i bilateralni, ali vrlo rijetko.



**Slika 8.2. Hamartom**

*Sagrađen od hijaline hrskavice i nepravilnih prostora obloženih cilindričnim epitelom (HEx200)*

Inflamatorni pseudotumor (*pseudotumor inflammatorius*) jeste neneoplastična, najvjerovatnije postupalna lezija pluća, solitarna, rjeđe multipla, u vidu perifernog čvora veličine nekoliko do desetak centimetara. Rijetko se nalazi endobronhijalno u vidu tumora glatke površine. Može biti lokalno infiltrovan. Opisani su slučajevi urastanja u visceralnu pleuru, medijastinalne organe i strukture, kao i recidivi nakon nekompletnog hirurškog odstranjenja. Histološki, sagrađeni su od vretenastih mezenhimnih ćelija (fibroblasta, fibrocita, miocita), limfocita, plazmocita, granulocita, histiocita sa predominacijom histiocita saćaste citoplazme. S obzirom na prevagu ćelijskog sastava, dijele se u tri podtipa: pneumonija-organizirajući, limfoplazmocitni i fibrozno - histiocitni.

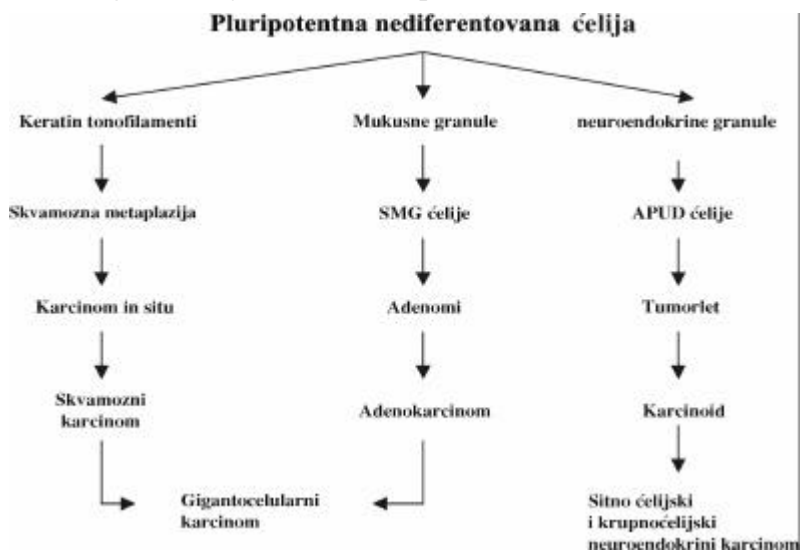
Diferencijalnodijagnostički u obzir dolazi hronična pneumonija, maligni limfomi, benigni i maligni fibrozni histiocitom, itd.



### 8.2.2. Maligni epitelni tumori

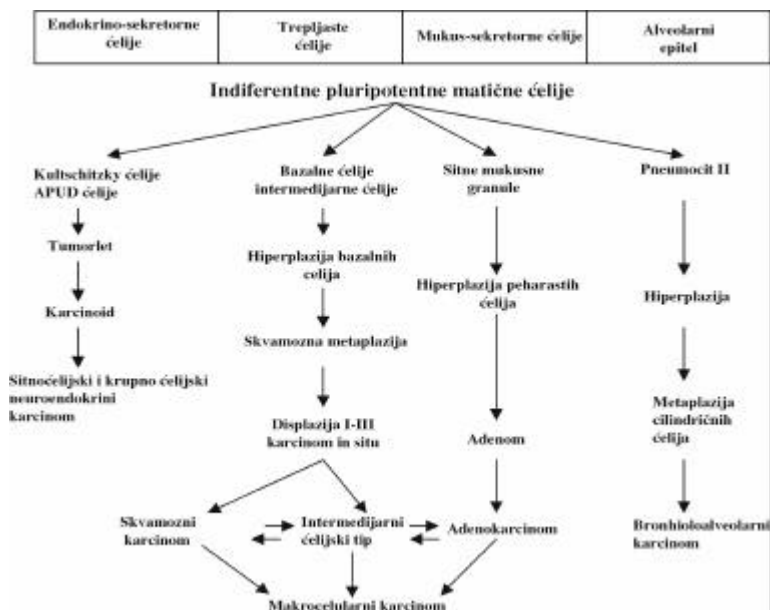
Maligni epitelni tumori pluća su na prvom mjestu među veoma raznolikim tumorima koji mogu nastati u plućima i smatraju se karcinomima bronhijalnog porijekla (*carcinoma bronchogenes*), pošto do sada ne postoje sigurni dokazi da karcinomi mogu nastati iz alveolarnih ćelija (šema 8.1, 8.2)<sup>[9]</sup>.

Šema 8.1. Histogeneza najčešćih tumora pluća



SMG: male mukusne granule, APUD: Amine and Precursor Uptake and Decarboxylation

Šema 8.2. Noviji koncept histogeneze najčešćih tumora pluća



### 8.3.2.1. Lokalizacija i makroskopski izgled

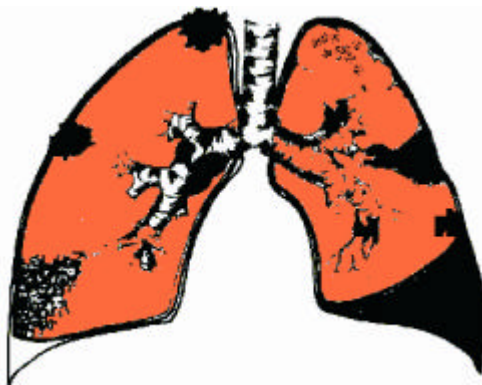
Prema **l o k a l i z a c i j i** unutar traheobronhalnog stabla karcinomi bronha se dijele na<sup>[4,9]</sup>:

- ◆ centralne, vode porijeklo iz glavnog ili lobarnog bronha,
- ◆ intermedijarne, karcinomi porijeklom iz segmentalnog i subsegmentalnog bronha,
- ◆ periferne, porijeklom distalnije od pete generacije grananja traheobronhalnog stabla,
- ◆ paracentralne, porijeklom iz sitnijeg bronha a svojim rastom su topografski u blizini hilusa.

**M a k r o s k o p s k i**, karcinom bronha može se pojaviti u više varijanti, što zavisi od histološkog tipa (*slika 8.3*)<sup>[9]</sup>.

Karcinom može da raste:

- ◆ endobronhijalno: egzofitno, karfiolasto, polipoidno,
- ◆ intramuralno, pri čemu cirkularno obuhvata bronh bez značajnijeg suženja lumena,
- ◆ medijastinalno, veći dio tumorske mase nalazi se van pluća u medijastinumu,
- ◆ u obliku perifernog čvora: okrugli ili policiklični,
- ◆ u vidu karcinomske kaverne, ako centralni dio nekrotiče,
- ◆ difuzno mrežasto (retikularno tj. limfangitično) ako se karcinom širi kroz limfne vodove intersticijuma,
- ◆ pneumonično, odnosno intraalveolarno,
- ◆ pseudomezotelijalno, kad se tumor širi van pluća po pleuri u obliku debele švarte,
- ◆ karcinom u ožiljku, ako je čvor lokalizovan subpleuralno sa pupčasto uvučenom pleurom i velikom količinom veziva,
- ◆ kao Pancoast, ako je lokalizovan u plućnom vrhu i infiltruje strukture gornje torakalne aperture.



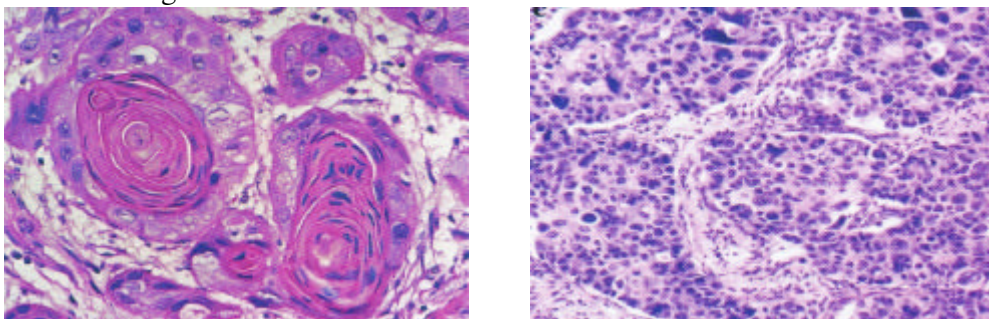
*Slika 8.3. Šematski prikaz makroskopskog izgleda tumora pluća*

### 8.2.2.2. Histološke karakteristike najčešćih karcinoma bronha

Histološki se razlikuje više tipova: skvamozni, mikrocelularni, makrocelularni, adenoskvamozni karcinom, adenokarcinom, karcinomi sa pleomorfnom, sarkomatoidnom ili sarkomatoznom komponentom, karcinoid i karcinomi bronhijalnih žlijezda (mukoepidermoidni i adenoid-cistični karcinom)<sup>[5,6,7,8,10,11,12]</sup>.

#### 8.2.2.2.1. Skvamozni karcinom (*carcinoma squamosum*)

Ranije nazivan epidermoidni karcinom (*carcinoma epidermoides*) najčešći je tip bronhogenog karcinoma. Brojne studije pokazale su da pojavi skvamoznog karcinoma prethode promjene u površnom respiratornom epitelu bronha: hiperplazija bazalnih ćelija, skvamozna metaplazija i displazija lakog, srednjeg i teškog stepena, karcinom in situ, mikroinfiltrativni i konačno infiltrativni skvamozni karcinom (*slika 8.4*). Histološki, tumor je sagrađen od solidnih nakupina atipičnih pločastih epitelnih ćelija i srednje obilne vezivno-vaskularne strome. Dijagnoza i stepen diferentovanosti postavlja se na osnovu nalaza orožalih tumorskih ćelija i/ili upadljivih međućelijskih mostića. Dobro diferentovani skvamozni karcinom ima brojne međućelijske mostiće i brojne orožale tumorske ćelije koje formiraju keratinske perle dok se u slabo diferentovanom nalaze vrlo rijetke pojedinačne orožale ćelije, što otežava tipizaciju. Može se pojaviti i u varijantama papilarnog, svijetloćelijskog, sitnoćelijskog i bazaloidnog karcinoma.



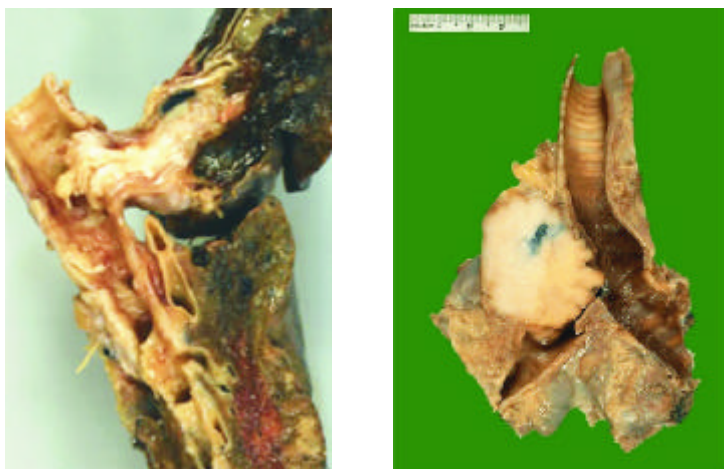
**Slika 8.4. Skvamozni karcinom**

Lijevo: dobro diferentovan sa izraženim orožavanjem (HE x 200),  
desno: slabo diferentovan sa rijetkim orožalim ali brojnim džinovskim ćelijama (HE x 200)

Tumorske ćelije su jasno pozitivne na citokeratin uglavnom veće molekulske težine (17,18), epitelni membranski antigen (EMA) i CD 44. U 30 - 60% mogu se naći fokalna žarišta neuroendokrine diferencijacije.

Genetske karakteristike tumorskih ćelija: mutacija p53 u 50%, ekspresija p16INK4A u 60%, cerb-B2 u 30% i bcl-2 u 25%, delecija 3p u 50%.

Makroskopski, tumori su u 2/3 lokalizovani centralno, endobronhijalno, te izazivaju djelimičnu ili potpunu opstrukciju lumena sa posljedičnim opstruktivnim pneumonitisom, bronhiektazijama ili hiperinflacijom pluća (*slika 8.5*). Mogu biti lokalizovani i periferno bilo u vidu tumorskog čvora ili “karcinomske kaverne” (u oko 10% dobro diferentovanih skvamoznih karcinoma). Značajna i opasna komplikacija nekroze i kavitacije tumora jeste erozija većeg krvnog suda sa posljedičnim hemoptizijama i sufokativnom asfiksijom.



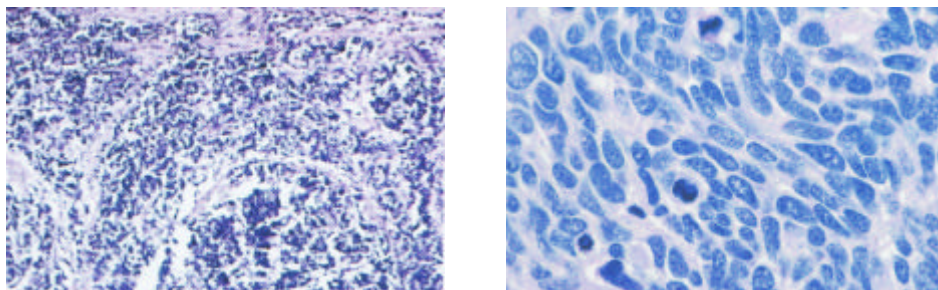
**Slika 8.5. Skvamozni karcinom**

*Lijevo: endobronhijalni polipoidni rast, desno: većim dijelom karcinom raste van bronha*

Metastazira u regionalne limfne čvorove, nadbubrežne žlijezde, jetru, centralni nervni sistem itd. Ponekad luči supstancu sličnu parathormonu ili faktoru aktivacije osteoklasta što dovodi do pojave hiperkalcemije.

#### **8.3.2.2.2. Mikrocelularni karcinom (*carcinoma microcellulare*)**

Ovo je najmaligniji tumor pluća koji vodi porijeklo iz ćelija APUD sistema, a sagrađen je od uniformnih sitnih, ovalnih ćelija sličnih zrnu ovsa (“*oat cell*”) ili sličnih limfocitima, zbog vrlo malog, okruglog ili ovalnog jedra i vrlo oskudne citoplazme (*slika 8.6*). Ponekad su ćelije poligonalne ili vretenaste. Stroma je oskudnija od hijalinizovanog veziva. Nekroze su obilne, često slivene u vidu geografske karte. U zidovima krvnih sudova i okolnom vezivnom tkivu nalaze se obilne hematoksilinske mase, tj. bazofilni nukleuski materijal (tzv. Azzopardijev efekat).



**Slika 8.6. Mikrocelularni karcinom**

Lijevo: gusto zbijene tumorske ćelije (HE x 100), desno: sitne uniformne okrugle ćelije (HE x 400)

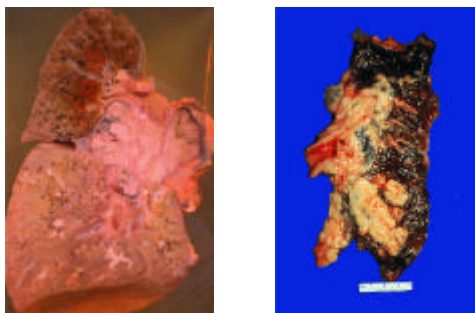
U 3% slučajeva može se javiti u kombinaciji sa skvamoznim ili adenokarcinomom.

Tumorske ćelije su jasno pozitivne na opšte markere neuroendokrine diferencijacije: neuron specifičnu enolazu (NSE), hromogranin, sinaptofizin. U najvećem broju slučajeva pozitivne su na citokeratin i EMA. Problem se javlja u onim slučajevima mikrocelularnog karcinoma koji ne pokazuju ekspresiju nijednog od navedenih markera ili samo ponekog. Tada se diferencijalnodijagnostički teško razlikuje od malignih limfoma, neuroblastoma, slabo diferentovanog skvamoznog karcinoma i adenokarcinoma kao i velike grupe sitnoćelijskih malignih tumora.

Ultrastrukturno, karakteristične su elektronski guste (*dense core*) neuroendokrine granule koje su rijetke i ne nalaze se u svim ćelijama.

Genetski poremećaji u tumorskim ćelijama su brojni: u preko 90% postoji amplifikacija (4 - 135 kopija) i pretjerana ekspresija c-myc onkogen a i tačkasta mutacija, delecija i pretjerana ekspresija p53; u 70% poremećaj dugog kraka 13 hromozoma (13q14) gde je lociran rb gen što ima za posljedicu stvaranje mutirane forme rb proteina.

Makroskopski, raste tipično muralno tj. peribronhijalno ili medijastinalno (*slika 8.7*). Metastazira vrlo rano i brzo u mozak, jetru i , naročito, u nadbubrežne žlijezde.

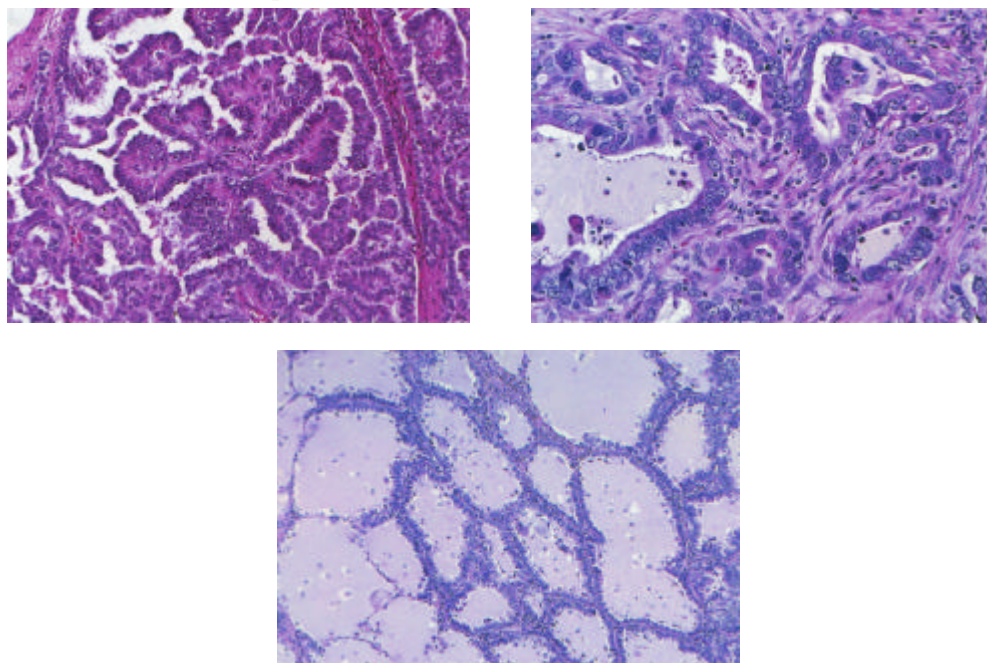


**Slika 8.7. Mikrocelularni karcinom**

Intermedijarna lokalizacija sa intramuralnim rastom

### 8.2.2.2.3. Adenokarcinom (*adenocarcinoma*)

Sagrađen je od atipičnih cilindričnih epitelnih ćelija aranžiranih u acinuse, tubule, papile ili solidne nakupine sa produkcijom sluzi od strane tumorskih ćelija ili bez nje (*slika 8.8*). Poseban podtip adenokarcinoma je bronhioloalveolarni karcinom (*carcinoma bronchioloalveolare*) koji vodi porijeklo iz ćelija bronhiola i raste tako da “tapacira” zidove preegzistirajućih alveola koje su uglavnom nepromijenjene.



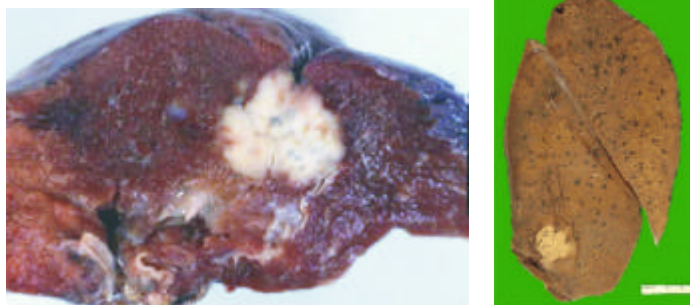
**Slika 8.8. Adenokarcinom**

*Lijevo: papilarni (HE x 200), desno: acinarni (HE x 400), dolje: bronhioloalveolarni (HE x 200)*

Tumorske ćelije pozitivne su na citokeratin (7,18,19), karcinoembrionalni antigen (CEA) i HMFG-2 (human milk fat globule 2).

Genetske karakteristike tumorskih ćelija adenokarcinoma su pretjerana ekspresija Erb-B-2 onkogene (u preko 90%), mutacija K-ras onkogene i p53.

Makroskopski, adenokarcinom raste u obliku okruglog ili policikličnog čvora, karcinoma u ožiljku, endobronhijalno u vidu polipa, difuzno mrežasto limfangitično i pneumonično infiltrativno, što je naročito karakteristično za bronhioloalveolarni karcinom (*slika 8.9*).



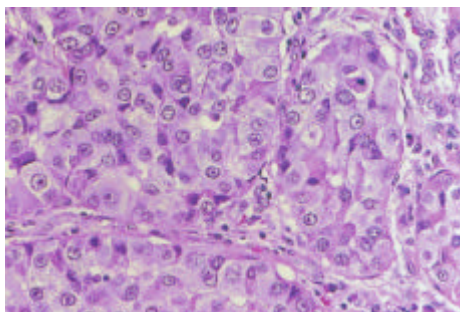
**Slika 8.9. Adenokarcinom**

*Lijevo: u ožiljku, desno: periferno u obliku čvora*

Najveći diferencijalnodijagnostički problem predstavlja razlikovanje primarnog od metastatskog adenokarcinoma pluća, a ovaj drugi vrlo je čest. Ne manji diferencijalnodijagnostički problem predstavlja i maligni epitelijski mezoteliom pleure.

#### **8.2.2.2.4. Makrocelularni karcinom (*carcinoma macrocellulare*)**

Ovo je rijedak tumor i čini oko 5% bronhogenih karcinoma. Sastoji se od krupnih ćelija, obilne eozinofilne ili svijetle citoplazme, krupnog vezikularnog jedra sa upadljivim jedarcetom, bez znakova skvamozne i adeno diferencijacije (*slika 8.10*).



**Slika 10.10. Makrocelularni karcinom**

*Krupne ćelije obilne citoplazme i vezikularnog jedra (HE x 200)*

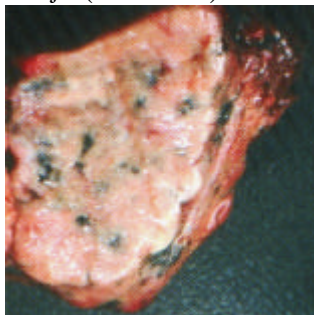
Imunohistohemijski, postoji ekspresija citokeratina uglavnom niske molekulske težine i EMA.

Genetske anomalije su brojne: 1q11-12, 1p13, 7q11, 17p11-13.

Posebna varijanta je makrocelularni neuroendokrini karcinom koji se sastoji od tumorskih ćelija gore opisanih osobina, aranžiranim u organoidne, palisadne ili trabekularne strukture kao i rozete. Mitotski indeks je vrlo visok.

Nekroze su obilne. Imunohistohemijski i ultrastrukturno tumorske ćelije pokazuju neuroendokrinu diferencijaciju.

Makroskopski, to su obično periferni tumori, znatne veličine sa većim područjima nekroze i krvarenja (*slika 8.11*).



**Slika 8.11. Makrocelularni karcinom**

*U obliku velikog perifernog čvora*

Diferencijalnodijagnostički u obzir dolazi metastatski adenokarcinom bubrega, karcinom dojke, maligni amelanotični melanom, krupnoćelijski maligni limfom, kao i svi slabo diferencijirani primarni bronhogeni karcinomi.

#### **8.2.2.2.5. Karcinomi sa pleomorfim, sarkomatoidnim ili sarkomatoznim elementima**

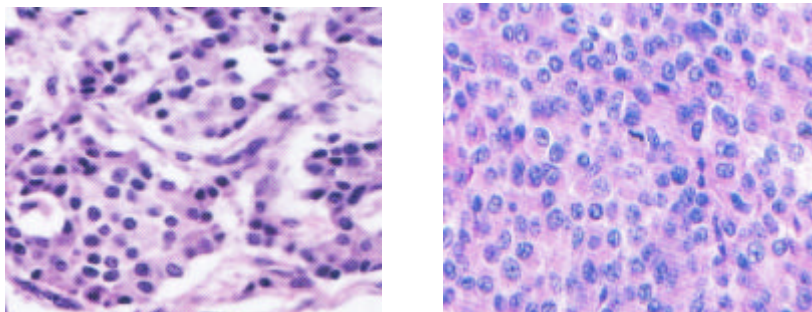
Čine vrlo neobičnu grupu tumora koju karakterišu tumorske ćelije bifazičnog izgleda, tj. istovremena epitelna i mezenhimalna diferencijacija. Na osnovu dominantne histološke slike razlikuje se nekoliko varijanti: karcinom vretenastih ćelija, karcinom džinovskih ćelija, pleomorfni karcinom (ako su prisutne i vretenaste i džinovske ćelije), karcinosarkom (ako su i epitelna i mezenhimalna komponenta maligne) i blastom pluća (ako je građen od primitivne epitelne i mezenhimalne komponente te svojom građom podsjeća na pseudoglandularni period razvoja pluća).

#### **8.2.2.2.6. Karcinoid (*tumor carcinoides*)**

Ovaj tip tumora vodi porijeklo iz Kultschitzkyevih ćelija. Ovi tumori, centralno lokalizovani (tipični karcinoidi) pokazuju mozaični ili trabekularni aranžman poligonalnih ćelija sa granulisanom eozinofilnom ili svijetlom citoplazmom i regularnim okruglim jedrima. Nukleolusi su tipično prominentni. Mitoze su rijetke (*slika 8.12*). Tumori mogu imati acinuse i mogu proizvoditi sluz. Ako su tumori periferno lokalizovani onda dominiraju vretenaste ćelije. Stroma je oskudnija od hijalizovanog veziva, često sa područjima kalcifikacije



i koštane metaplazije. Ponekad se javljaju nekroze i krvarenje. Plućni karcinoidi niskog su stepena malignosti. Termin atipični karcinoid koristi se za tumor sa izraženom ćelijskom polimorfijom i lošijom prognozom.



**Slika 8.12. Karcinoid**

*Lijevo: mozaična građa (HE x 400), desno atipični oblik (HE x 400)*

Tumorske ćelije su jasno pozitivne na opšte markere neuroendokrine diferencijacije. Pozitivna je i *Grimelius*-ova reakcija na argirofilne granule.

Ultrastrukturno, nalaze se intracitoplazmatske brojne elektronski guste granule, dijametra od 100 do 400 nm.

Genetski poremećaji su rijetke hromozomske aberacije kao što su delecija 1q32, 17p13 i 4q25.

Makroskopski, karcinoidi koji nastaju u velikim bronhima rastu endobronhijalno polipoidno, a oni porijeklom iz manjih u vidu perifernog čvora.

Periferni karcinoid maksimalne veličine do 2 mm, udružen sa bronhiektazijama i fibrozom pluća različite etiologije naziva se tumorlet.

Ostali histološki tipovi bronhogenog karcinoma javljaju se mnogo rjeđe. Karcinomi bronhijalnih žlijezda slični su tumorima pljuvačnih žlijezda.

### 8.2.2.3. Širenje karcinoma bronha

Metastatsko širenje karcinoma bronha može biti putem limfotoka, krvotoka i direktno širenjem u pleuru, perikard, srce, mediastinum i zid grudnog koša (*slika 8.13*).



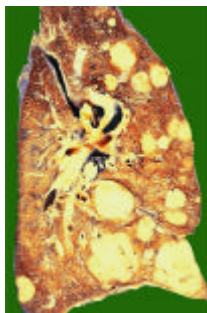
**Slika 8.13. Multiple metastaze bronhogenog karcinoma u plućnom parenhimu**

Udaljene metastaze karcinoma bronha česte su, pretežno zbog hematogenog širenja, ali se često ne mogu dokazati u vrijeme određivanja stadijuma. Učestalost udaljenih metastaza zavisi od histološkog tipa. Nije primijećen organotropizam. Metastaze mogu da se pojave u svim organima, ali najčešće u jetri, nadbubrežnim žlijezdama, kostima i mozgu. Koštane metastaze obično su litične lezije, ali mogu biti i osteoplastične. Nadbubrežne žlijezde često su mjesto metastaziranja bronhogenog karcinoma, ali simptomi insuficijencije žlijezda za vrijeme života javljaju se rijetko.

### 8.2.3. Sekundarni tumori pluća

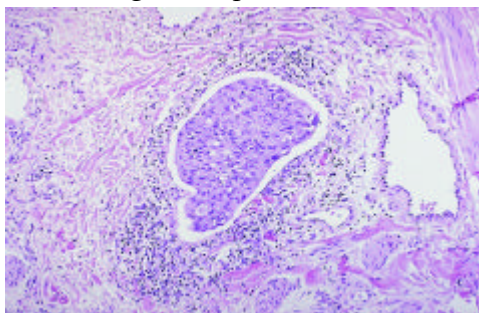
Pluća su vrlo često mjesto metastaziranja karcinoma i sarkoma neke druge lokalizacije, bilo limfogeno, hematogeno ili direktnim per kontinuitatem urastanjem iz okolnih struktura.

Makroskopski izgled metastaza u plućima je različit. Najčešće su to pojedinačni ili multipli čvorovi uglavnom u perifernim dijelovima pluća, rjeđe endobronhijalno u centralnim dijelovima (*slika 8.14*).



**Slika 8.14. Multiple metastaze unutar plućnog parenhima**

Mikroskopski nalaz odgovara primarnom tumoru (*slika 8.15*).



**Slika 8.15. Metastaza**

*Duktalnog karcinoma dojke u plućnom parenhimu (HE x 200)*

### 8.3. Tumori pleure

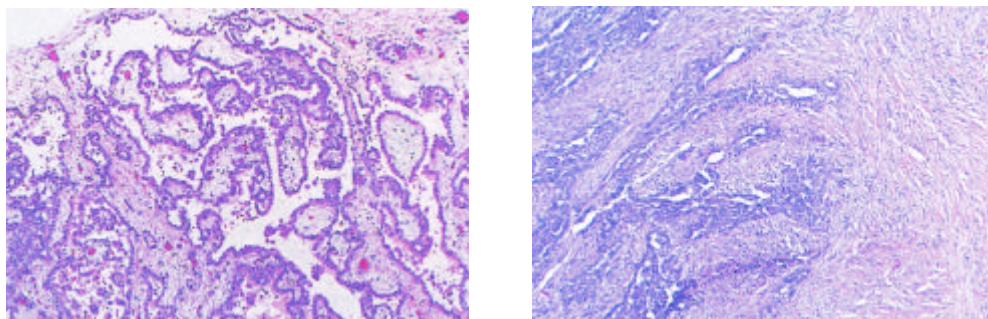
#### 8.3.1. Primarni tumori pleure

Primarni tumori pleure su rijetki<sup>[6,7,8]</sup>. Među njima su najčešći mezoteliomi (*mesothelioma*), koji potiču iz pokrovnih ćelija pleure (*slika 8.16*).



**Slika 8.16. Difuzan maligni mezoteliom pleure sa infiltracijom ispodležćeg alveolarnog tkiva**

Mezotelne ćelije mogu da se diferentuju u ćelije slične epitelnim i ćelije slične mezenhimnim. Na osnovu toga mezoteliomi se dijele na epitelijalne, fibrozne i miješane, bifazične. Epitelijalni su sagrađeni od relativno uniformnih kuboidalnih i poligonalnih ćelija sa centralno lokalizovanim okruglim jedrom, vidljivim nukleolusom, blijedo eozinofilnom citoplazmom, koja je ponekad vrlo obilna, rjeđe vakuolizovana. Ćelije su aranžirane u solidne nakupine, papile, tubule i tubulopapilarne strukture. Stroma je srednje obilna, vezivovaskularna, ponekad miksoidno transformisana (*slika 8.17*). Fibrozni mezoteliomi građeni su od vretenastih ćelija aranžiranih u tračke i histološki liče na fibrom, fibrosarkom, lejomiosarkom ili maligni fibrozni histiocitom. U papilarnom tipu mezotelioma česte su psamozne kalcifikacije.



**Slika 8.17. Maligni mezoteliom**

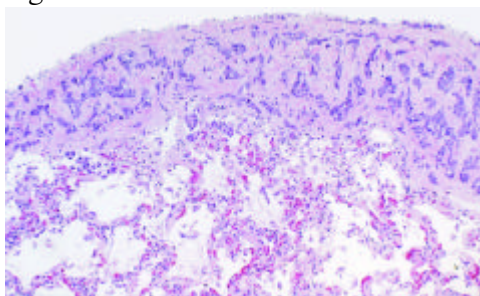
*Lijevo: epitelijalni oblik (HE x 200), desno: bifazični oblik (HE x 200)*

Mezoteliomi mogu biti i bifazičnog izgleda. Kad je bifazičan, nalazi se u različitom odnosu mješavina ćelija sličnih epitelnim i vretenastim ćelijama.

U diferencijalnoj dijagnozi između epitelijalnog malignog mezotelioma i adenokarcinoma kao i sarkomatoidnog malignog mezotelioma i sarkoma značajnu ulogu imaju tumorski markeri. I pored brojnih markera za sada ne postoji nijedan dovoljno specifičan za dijagnostiku i razlikovanje navedenih tumora. Imunohistohemijski, adenokarcinomi su češće pozitivni na karcinoembriogeni antigen (CEA), Leu-M1, epitelni membranski antigen (EMA) i monoklonalna antitijela na humani metastatski karcinom dojke (B.72.3) i HMFG-2 (human milk fat globule-2). To što su mezoteliomi češće pozitivni na citokeratine visoke molekulske težine koristi se za diferencijaciju u odnosu na adenokarcinome a naročito u odnosu na sarkome koji su uvek negativni na citokeratin.

### 8.3.2. Sekundarni tumori pleure

Sekundarni tumori u pleuri su česti. U pleuru metastaziraju mnogi primarni tumori drugih organa (pluća, dojka, želudac, štitasta žlijezda itd.) (*slika 8.18*). Obično se tada nalaze brojni čvorići, pa u takvim slučajevima govorimo o karcinozi pleure. Većinom se javlja i hemoragičan eksudat u kome se citološkom pretragom mogu otkriti i dokazati deskvamirane ćelije tumora.



**Slika 8.18. Pleuralna metastaza karcinoma dojke (HE x 200)**

## 8.4. Tumori medijastinuma

Medijastinum je podijeljen na nekoliko anatomskih spratova.

*Gornji medijastinum* leži iznad perikarda i sadrži aortni luk, velike krvne sudove, timus, traheju, ezofagus i ductus thoracicus. *Donji medijastinum* ima tri odjeljka. *Prednji medijastinum* je prostor između perikarda i tijela sternuma koji sadrži neke limfne čvorove. *Srednji medijastinum* sadrži srce i perikard, bifurkaciju traheje i plućne arterije i vene. *Zadnji medijastinum* se nalazi iza traheje, perikarda i zadnje površine dijafragme. To je prostor ispred kičmenog stuba, a sadrži torakalnu aortu, vene azigos i hemiazigos, ezofagus i ductus thoracicus.

Najznačajniji patološki procesi u medijastinumu su medijastinalni emfizem, zapaljenja, tumori i ciste<sup>[6,7,8]</sup>.

*Mediastinitis acuta purulenta, mediastinitis chronica fibrosa i mediastinitis idiopathica fibrosa* najčešća su inflamatorna oboljenja medijastinuma, sa vrlo teškom kliničkom slikom i uglavnom lošom prognozom.

Različiti su tumori i ciste, kao i njihova lokalizacija u medijastinumu (*tabela 8.1*).

**Tabela 8.1. Lokalizacija tumora i cista u medijastinumu**

Prednji medijastinum	Gornji medijastinum	Srednji medijastinum	Zadnji medijastinum
Timom	Struma štitaste žlijezde	Bronhogena cista	Švanom (benigni, maligni)
Teratom	Bronhogena cista	Limfomi	Neurofibrom
Struma štitaste žlijezde	Adenom paraštitaste žlijezde	Perikardijalna cista	Ganglioneuroblastom
Adenom paraštitaste žlijezde	Miksom	Plazmocitom	Fibrosarkom
Limfomi	Limfomi		Limfomi
Lipom			Struma štitaste žlijezde
Fibrom			Ksantofibrom
Limfangiom			Gastroenterična cista
Hemangiom			Hondrom
Hondrom			Miksom
Hiperplazija džinovskih limfnih čvorova			Heterotopija koštane srži
Cista timusa			Meningocele
Rabdomiosarkom			Paragangliom

Svi nabrojani tumori i ciste u medijastinumu makroskopski i histološki identični su sa istim neoplazmama i cistama bilo koje druge lokalizacije.

**Literatura:**

1. WHO. *Histological typing of lung tumours*. Geneve, 1981
2. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumours*, WHO. World Health Organisation. International Histological Classification of Tumours. Springer-Verlag, Berlin, 1999
3. Travis WD, Linder J, Mackay B. *Lung cancer: classification, histology, cytology and electron microscopy*. In: Pass H I, Mittchel J B, Johnson DH, Turrisi A. Lung cancer, principles and practice. Lippincot - Raven, Philadelphia, 361, 1996
4. Miller KM. *Lung cancer: morphology*. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6(17) Chapter 3: 34 - 47.
5. Carter D, Eggleston CJ. *Tumors of the Lower Respiratory Tract*, Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1988
6. Spenser H. *Pathology of the Lung*, Pergamon Press Ltd, 1985
7. Thurlbeck MW. *Pathology of the Lung*, New York, Theime Medical Publishers Inc, 1988
8. Hammer SPD. *Pulmonary Pathology*, New York, Springer-Verlag, 1988
9. Eri Ž. *Maligni tumori*. U: Eri Ž. Patologija respiratornog sistema. Novi Sad, Univerzitetski udžbenik, 1996: 86 - 91.
10. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, Coll L, Moro D, Negoescu A, Brambilla C. *p53 mutant immunophenotype and deregulation of p53 transcription pathway (Bcl2, Ba7, and Waf1) in precursor bronchial lesions and lung cancer*, Clin Cancer Res, 1998; 4 : 1609.
11. Kondo K, Miyoshi T, Hino N, Shimizu E, Masuda N, Takada M, Uyama T, Monden Y. *High frequency e7pressions of CD44 standard and variant in non-small cell lung cancers, but not in small cell lung cancers*. J Surg Oncol, 1998; 68: 128.
12. Travis WD, Linnola RI, Tsokos MG et al. *Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases*. Am J Surg Pathol, 1991; 15: 529.

---

## 9. Kliničko-onkološki vodič za karcinom pluća

9.1. Uvod	219
9.1.1. Incidenca	219
9.1.2. Etiologija	220
9.1.3. Prevencija	220
9.1.3.1. Screening	220
9.2. Klinička slika	221
9.2.1. Lokalni simptomi	221
9.2.2. Simptomi intratorakalne ekstenzivne proširenosti raka pluća	222
9.2.3. Simptomi i znaci izazvani ekstratorakalnim širenjem raka pluća	222
9.2.4. Paraneoplastični sindromi raka pluća	223
9.3. Staging raka pluća (TNM klasifikacija)	225
9.3.1. Staging mikrocelularnog karcinoma	229
9.4. Dijagnostičke procedure u raku pluća	229
9.4.1. Dijagnostika promjena u traheobronhalnom stablu	229
9.4.2. Dijagnostika pleuralnih promjena	230
9.4.3. Dijagnostika medijastinalne proširenosti bolesti	231
9.4.4. Radiološka dijagnostika tumora pluća	231
9.5. Prognostički faktori karcinoma bronha	232
9.6. Liječenje raka pluća	233
9.6.1. Liječenje NSCLC	233
9.6.1.1. Hirurško liječenje NSCLC	233
9.6.1.2. Radioterapija NSCLC	237
9.6.1.3. Hemioterapija NSCLC	240
9.6.2. Liječenje SCLC	241
9.6.2.1. Hemioterapija SCLC	241
9.6.2.2. Radioterapija SCLC	242
9.6.2.3. Hirurško liječenje SCLC	244
9.7. Intervencijske bronhoskopske procedure	244
9.8. Kvalitet života i kontrola simptoma	244
9.9. Podsjetnik	246
Literatura	247

---





## 9. Kliničko-onkološki vodič za karcinom pluća

### 9.1. Uvod

U ovom poglavlju dat je poseban osvrt na karcinom bronha zbog:

1. Visoke incidence i mortaliteta od raka pluća u većini zemalja svijeta koja je dostigla epidemijske razmjere. Svake godine u svijetu od raka pluća umre 3 miliona ljudi.
2. Karcinom bronha prednjači u morbiditetu (18% svih tumora) i mortalitetu od malignih tumora kod muškaraca. Kod žena prednjači u mortalitetu, a u morbiditetu je iza karcinoma dojke, rektuma i cerviksa, na četvrtom mjestu.
3. Svake godine u svijetu se registruje 1,04 milion novih slučajeva.
4. Ukupno petogodišnje preživljavanje može se očekivati kod 12% muškaraca i 17% žena.

#### 9.1.1. Incidenca

Incidenca raka pluća u većini zemalja svijeta dostigla je veoma visok nivo. U posljednjoj dekadi prošlog stoljeća iznosila je, u zavisnosti od geografskog područja, od 40 do 99 kod muškaraca, kod žena od 10 do 39 novih slučajeva na 100 000 stanovnika<sup>(1)</sup>. Na kraju pomenutog perioda incidenca je u blagoj stagnaciji kod muškaraca u odnosu na prethodne godine, dok je kod žena i dalje ispoljena tendencija rasta (*grafikon 9.1.*).

**Grafikon 9.1. Incidenca mortaliteta karcinoma bronha**



Ovakav epidemiološki tok, u razvijenijim zemljama, objašnjava se učinkom dobro vođenih nacionalnih programa prevencije i kampanjama protiv pušenja. Posebno zabrinjavajuća epidemiološka situacija početkom ovog milenijuma očekuje se u zemljama jugoistočne Evrope. Dalji rast incidence oboljenja, a naročito u mlađem životnom dobu, biće rezultat slabog učinka kampanje protiv pušenja i dalje ekstenzivno prisutne ove navike.

### 9.1.2. Etiologija

Pušenje cigareta glavni je uzročnik raka pluća. Njegova pojava se može očekivati nakon dvadesetogodišnjeg “pušačkog staža”. Navika pušenja postoji kod 83 - 92% muškaraca oboljelih od raka pluća, a kod žena 57 - 80% oboljelih. Takođe, naglašava se i značaj pasivne ekspozicije duvanskom dimu. Studije upućuju na to da je 4 - 17% raka pluća kod nepušača posljedica ekspozicije duvanskom dimu u djetinjstvu i adolescenciji<sup>[2]</sup>.

Drugi etiološki faktori koji se vezuju za pojavu raka pluća su deficit beta-karotena u ishrani, profesionalna ekspozicija radioizotopima, azbestu, polikličnim aromatičnim ugljovodonicima, radonu, niklu, hromu, arsenu i kadmijumu. Ispitivanja pokazuju takođe da se rak pluća češće javlja u uslovima prepostojeće plućne bolesti, a naročito ako je ona praćena fibrozom. Familijarna agregacija je uočena u bronhioloalveolarnom karcinomu pluća.

### 9.1.3. Prevencija

Prevencija raka pluća podrazumijeva nacionalne programe u borbi protiv pušenja. Ove akcije su u nekim visoko razvijenim zemljama dale prve rezultate u stagnaciji incidence ovog oboljenja među muškarcima<sup>[3]</sup>.

#### 9.1.3.1. Screening<sup>1</sup>

Uočeno je da slučajno otkriveni pacijenti sa rakom pluća, dakle u presimptomatskoj fazi, imaju duže preživljavanje u odnosu na one kod kojih je rak pluća otkriven povodom simptoma. Ovo navodi na hipotezu da bi dobar *screening* mogao dovesti do redukcije mortaliteta<sup>[4]</sup>.

Ranijih godina, u cilju rane detekcije raka pluća, sprovedeni su programi sa jednogodišnjom radiografijom grudnog koša, citološkim pregledom sputuma (4 puta tokom godine), pregledom sputuma na okultno krvarenje. Međutim, ovi programi nisu doveli do smanjenja mortaliteta od raka pluća. Ciljani *screening* rizične grupe (muškarci, pušači preko 40 cigareta, stariji od 40 godina) dovodi do neznatnog smanjenja mortaliteta. Iz tih razloga za sada nema standardnih metoda preporučenih za *screening* raka pluća.

U novije vrijeme stručni radovi na području otkrivanja ranog raka pluća upućuju na to da se niskodozažnom, spiralnom kompjuterizovanom tomografijom toraksa (*Computed Tomography* - CT) otkrije 73 - 84% sjenki više

---

<sup>1</sup>Screenig je metoda sekundarne prevencije namijenjena za masovnu upotrebu u cilju ranog otkrivanja bolesti, senzitivnim, jednostavnim, brzim i jeftinim pregledom.

nego na standardnoj radiografiji. CT-om se može redukovati doza zračenja na dozu ekvivalentnu dozi standardne radiografije, što otvara mogućnost da ova metoda bude standardizovana u *screening*-u ranog raka pluća.

## 9.2. Klinička slika

Simptomi i znaci raka pluća zavise od lokalizacije, veličine, postojanja udaljenih metastaza i sistemskih manifestacija (paraneoplastični sindromi)<sup>[5,6]</sup>. Više od 90% pacijanata imaju simptome u vrijeme otkrivanja bolesti, sa različitom učestalošću i patogenezom (*tabela 9.1*).

**Tabela 9.1. Učestalost inicijalnih simptoma i njihovi potencijalni uzročnici**

Simptomi i znaci	Učestalost u %	Patogenetski razlog
Kašalj	75	Opstrukcija, kompresija, tumorska infiltracija
Gubitak tjelesne mase	68	Uznapredovali karcinom, metastaze u jetri
Dispneja	58 – 60	Opstrukcija velikog disajnog puta, izliv, paraliza freničnog nerva
Bol u grudima	45 – 49	Infiltracija pleure, grudnog zida nervnih vlakana
Hemoptizije	29 – 35	Infiltracija zida bronha
Bol u kostima	25	Koštane metastaze
Maljičasti prsti	20	Depozicija osteoida u periost
Temperatura	15 – 20	Opstruktivni pneumonitis, metastaze u jetri, nepoznatog uzroka
Slabost	10	Periferna neuropatija, miastenični sindrom
Sindrom gornje šuplje vene	4	Neoplastična opstrukcija
Disfagija	2	Kompresija ili infiltracija jednjaka
Stridor	2	Trahealna ili opstrukcija glavnih bronha tumorskom masom

### 9.2.1. Lokalni simptomi

Rast tumora može se ispoljiti kao centralni i periferni, a u zavisnosti od toga javljaju se i neki karakteristični simptomi.

Centralno lokalizovani tumori obično su praćeni suvim neproduktivnim kašljem, hemoptizijama, dispnejom zbog opstrukcije, “sviranjem u grudima” ili stridorom. Tjelesna temperatura može biti povišena zbog opstruktivnog pneumonitisa.

Tumore periferne lokalizacije prati kašalj, dispneja zbog restriktivnih poremećaja ventilacije ili izliva, bol.

### 9.2.2. Simptomi intratorakalne ekstenzivne proširenosti raka pluća

#### a) Pancoast tumor ili superior sulcus tumor

Ovaj tumor raste u plućnom vrhu, u blizini brahijalnog pleksusa, uz moguću infiltraciju sedmog vratnog i prvog torakalnog pršljena. Prati ga intenzivan bol u ramenu koji se širi u ulnarnu regiju ruke. Većina "probija" pleuru i urasta u grudni zid uz destrukciju I i II rebra. Zbog invazije ogranaka i ganglija vratnog simpatikusa može se ispoljiti *Horner-ov* sindrom (ptoza gornjeg očnog kapka, mioza, crvenilo i anhidroza lica).

#### b) Sindrom gornje šuplje vene

Ovaj sindrom je akutni ili subakutni proces koji može biti uzrokovan i drugim ekspanzivnim tumorima medijastinuma, ali je najčešće (75%) izazvan karcinomom bronha. Izraženi su otok, pletora, prošireni venski sudovi u koži vrata, ramena i gornjeg dijela grudnog koša. Postoje dispneja, bol, glavobolja, vertigo, kašalj i disfagija.

#### c) Paraliza rekurentnog nerva

Praćena je promuklošću i najčešća je kod tumora u lijevom gornjem režnju zbog mogućnosti da u području aortnog luka nerv bude zahvaćen tumorskim rastom.

#### d) Pareza freničnog nerva

Uzrokuje podizanje hemidijafragme i njene paradoksalne pokrete pri disanju.

#### e) Invazija zida grudnog koša

Praćena intenzivnim bolom na mjestu tumorske invazije.

#### f) Invazija plućne maramice i dijafragme

Invazija visceralne pleure obično je praćena izlivom. Stanje prate bol, gušenje i kašalj. Pojava masivnog hemoragičnog izliva kod pacijenata starijih od 40 godina obično je uzrokovana rakom pluća.

#### g) Invazija jednjaka

Disfagija kod bolesnika sa rakom pluća može biti izazvana direktnom invazijom tumora ili kompresijom zbog uvećanih limfnih čvorova na zidove jednjaka. Disfagija korelira sa uznapredovalim plućnim rakom i inoperabilnošću.

### 9.2.3. Simptomi i znaci izazvani ekstratorakalnim širenjem raka pluća

Simptomi i znaci ekstratorakalne proširenosti često dominiraju u kliničkoj slici, a nerijetko su prvi znaci bolesti.

**a) Metastaze u centralnom nervnom sistemu**

Nalaze se kod 10% pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze raka pluća, a kod 15 - 20% bolesnika se javljaju u toku bolesti. Moždane metastaze uzrokuju glavobolju, muku, povraćanje, alteraciju mentalnog statusa, fokalne neurološke ispade. Glavobolja je naročito izražena u jutarnjim satima, praćena letargijom, konfuzijom. Znaci fokalnog ispada moždane funkcije su motorni ispadi, hemipareza, ataksija, afazija. Nalaženje fokalnog ispada upućuje na lokalizaciju metastatskog procesa unutar centralnog nervnog sistema.

**b) Metastaze u kostima**

Najčešće su zahvaćena tijela kičmenih pršljenova, karlica, natkoljениčna kost i rebra. Bol, patološke frakture, hiperkalcemija, neurološki defekti i imobilitet zbog zahvaćenosti kičmenih pršljenova, znatno narušavaju kvalitet života ovih pacijenata.

**c) Metastaze u jetri**

Metastaze u jetri sreću se kod 1 - 35% bolesnika. Praćene su mučninom, gubitkom apetita, bolom u epigastrijumu i oštećenom funkcijom jetre.

**d) Metastaze u nadbubrežnim žlijezdama**

Postmortalne studije govore da su nadbubrežne žlijezde najčešći metastatski lokus karcinoma bronha. Ove metastaze su klinički "nijeme" te se CT nadbubrega preporučuje kao odgovarajuća metoda pregleda ove regije u potencijalno resektabilnim karcinomima bronha.

#### **9.2.4. Paraneoplastični sindromi raka pluća**

Ovi sindromi sreću se približno kod 10 - 20% bolesnika. Nastaju zbog produkcije sistemskih faktora od strane tumora (polipeptidni hormoni, citokini, amini, hormonima sličnih supstanci, imunih kompleksa, antitijela). Ponekad je teško odrediti da li su simptomi posljedica neželjenih efekata terapije, mikrometastatske bolesti, infekcije ili su paraneoplastični sindromi. Prepoznavanje paraneoplastičnog sindroma može doprinijeti ranom otkrivanju bolesti (*tabela 9.2*).

**Tabela 9.2. Paraneoplastični sindromi karcinoma bronha**

Najčešći histološki tip karcinoma	Klinički nalaz (sindrom)	Zahvaćeni sistem
Mikrocelularni	Cushing-ov sindrom, neodgovarajuća sekrecija ADH	Endokrini ili metaboliški
Epidermoidni	Hiperkalcemija	
Makrocelularni	Ginekomastija	Vezivno i koštano tkivo
Epidermoidni	Maljičasti prsti	
Adenokarcinom i makrocelularni	Hipertrofična plućna osteoartropatija	
Mikrocelularni	Periferne neuropatije (senzorne i senzomotorne), subakutna cerebralna degeneracija	Neuromuskularni
Svi tipovi	Miastenija, dermatomiozitis	Kardiovaskularni
Adenokarcinom	Tromboflebitis, nebakterijski endokarditis	
Svi tipovi	Anemija, DIK, eozinofilija, trombocitoza	Hematološki
Svi tipovi	Akantozis nigrans	Kožni

Intenzitet simptoma ne zavisi od veličine primarnog tumora, a njihova ponovna pojava u toku liječenja označava relaps bolesti.

**a) Endokrini paraneoplastični sindromi**

Ektopična sekrecija ACTH obično se vezuje za mikrocelularni karcinom bronha te dovodi do pojave *Cushing*-ovog sindroma kod 30 - 50% bolesnika. Ovo je loš prognostički znak i postoji povećan rizik za razvoj oportunističkih infekcija za vrijeme primjene polihemioterapije.

**b) Nemetastatska hiperkalcemija**

Nastaje zbog tumorske produkcije supstance slične parathormonu. Dominiraju neurološki simptomi i dehidracija, a oštećenje renalne funkcije nastaje zbog hiperkalcemije i može izazvati hipokalijemijsku alkalozu.

**c) Sindrom neprimjerene sekrecije antidiureznog hormona (ADH)**

Povišene vrednosti ADH sreću se kod 70% pacijenata sa karcinomom bronha, od kojih većina ima kliničke manifestacije bolesti u vidu anoreksije, mučnine, povraćanja, letargije. U serumu su znatno snižene vrijednosti Na<sup>+</sup>.

**d) Neurološki sindromi**

Ovi sindromi izazvani su autoimunom reakcijom zbog produkcije antitijela protiv nervnog tkiva. Najčešće su udruženi sa mikrocelularnim karcinomom bronha, a ispoljavaju se u vidu subakutne senzorne neuropatije, encefalomijelitisa, *Lambert-Eatonov*-og mijasteničnog sindroma.

**e) Hematološki poremećaji**

Približno 25 - 35% pacijenata sa rakom pluća, a naročito oni

sa adenokarcinomom, imaju promjene u perifernoj krvi u vidu anemije, leukemoidne reakcije i trombocitoze. Poremećaji u hemostazi mogu izazvati migratorni tromboflebitis, nebakterijski endokarditis i diseminovanu intravaskularnu koagulaciju.

**f) Opšti sindromi**

Hipertrofičnu osteoartropatiju karakteriše trijas: maljičasti prsti, periosealna proliferacija kosti i artritis. Periosealna proliferacija oseina obično se javlja na donjim ekstremitetima, praćena je bolom, kao i kod artritisa koji obično zahvata koljena, skočne i zglobove ruku.

**9.3. Staging<sup>2</sup> raka pluća (TNM klasifikacija)**

Internacionalni *staging* sistem bazira se na definiciji tumora (T), limfnih čvorova (N) i udaljenih metastaza (M), kao osnove za grupisanje pacijenata u stadijume proširenosti bolesti<sup>(7)</sup>. *TNM staging* prihvaćen je od strane Združenog američkog internacionalnog komiteta za rak (*American Joint Commitette on Cancer - AJCC*) i Internacionalne unije za borbu protiv raka (*Union Internationale Contre le Cancer - UICC*).

Da bi se sistem TNM klasifikacije primjenjivao, potrebno je da svaki bolesnik ima patomorfološku dijagnozu karcinoma.

Postoji pet tipova klasifikacije (*tabela 9.3*).

**Tabela 9.3. Tipovi TNM klasifikacije**

Klinička klasifikacija – cTNM	Utvrđuje se na osnovu rezultata kombinovanih pretraga, uključujući i hirurške dijagnostičke metode, koji dokazuju postojanje primarnog tumora, njegovu proširenost i odnos sa okolnim strukturama, zahvatanje regionalnih limfnih čvorova i pojavu udaljenih metastaza. Cilj procjene je da se odredi najpovoljniji vid terapije za svakog bolesnika.
Posthirurška-patoanatomska klasifikacija – pTNM	Odnosi se na one bolesnike kod kojih je na osnovu kliničke procjene urađen hirurški terapijski zahvat. Histološkom analizom postoperativnog materijala (tumor, okolna tkiva, regionalni limfni čvorovi) utvrđuje se proširenost procesa i time dopunjuje klinička klasifikacija.
Hirurška klasifikacija – sTNM	Utvrđuje se kada se oboljenje utvrdi eksplorativnom torakotomijom
Klasifikacija prilikom ponovnog stejdžinga – rTNM	Utvrđuje se nakon slobodnog intervala poslije provedenog primarnog liječenja
Obdukcijska klasifikacija – aTNM	Radi se ukoliko je karcinom verifikovan obdukcijom

<sup>2</sup>Staging je usvojena tuđica, a podrazumijeva određivanje proširenosti bolesti i grupisanje pacijenata u logičke grupe iz pragmatičkih, analitičkih i terapijskih razloga.

**a) Definicija tumora (T)**

- ◆  $T_x$  - tumor dokazan citološkim pregledom sputuma, ali se ne može vidjeti bronhoskopskim i rendgenskim pregledom,
- ◆  $T_0$  - ne postoji dokaz o primarnom tumoru,
- ◆  $T_{is}$  - carcinoma in situ,
- ◆  $T_1$  - tumor 3 cm ili manjih dimenzija bez bronhoskopske potvrde o invaziji proksimalno od lobarnog bronha,
- ◆  $T_2$  - tumor veći od 3 cm, ili tumor u glavnom bronhu 2 cm distalno od glavne karine, ili tumor koji zahvata visceralnu pleuru, tumor udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji ne zahvata cijelo plućno krilo,
- ◆  $T_3$  - tumor bilo koje veličine koji zahvata grudni zid, dijafragmu, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard ili tumor u glavnom bronhu na manje od 2 cm od glavne karine ili udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom unutar pluća,
- ◆  $T_4$  - tumor bilo koje veličine koji zahvata medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, glavnu karinu, jednjak, kičmeni pršljen, tumor sa malignom pleuralnom ili perikardijalnom efuzijom.

*Rijetki superficijalni tumori bilo koje veličine sa svojom invazivnom komponentom ograničenom na bronhalni zid, koji može biti proširen na glavni bronh, klasifikuje se kao  $T_1$ .*

*Većina pleuralnih izliva udruženih sa karcinomom bronha su usljed tumora, međutim, kod bolesnika kod kojih je citopatološki izliv negativan u smislu maligniteta (u više od jednog uzorka) i nije krvav ili nije eksudat i gdje se klinički prosuđuje da izliv nije povezan sa tumorom, tumor se klasifikuje kao  $T_1, T_2$  ili  $T_3$ , isključujući izliv kao element za stejdžing.*

**b) Definicija regionalnog nodalnog statusa (N)**

- ◆  $N_x$  - metastaza u regionalnom limfnom čvoru ne može se dokazati,
- ◆  $N_0$  - bez metastaze u regionalnom limfnom čvoru,
- ◆  $N_1$  - metastaze u ipsilateralnim peribronhijalnim i/ili hilarnim limfnim čvorovima i zahvatanje limfnog čvora direktnom invazijom tumora,
- ◆  $N_2$  - metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima,
- ◆  $N_3$  - metastaze u supraklavikularnim kontra ili ipsilateralnim limfnim čvorovima, kontralateralnim hilarnim i medijastinalnim limfnim čvorovima.



**c) Definicija udaljenih metastaza (M)**

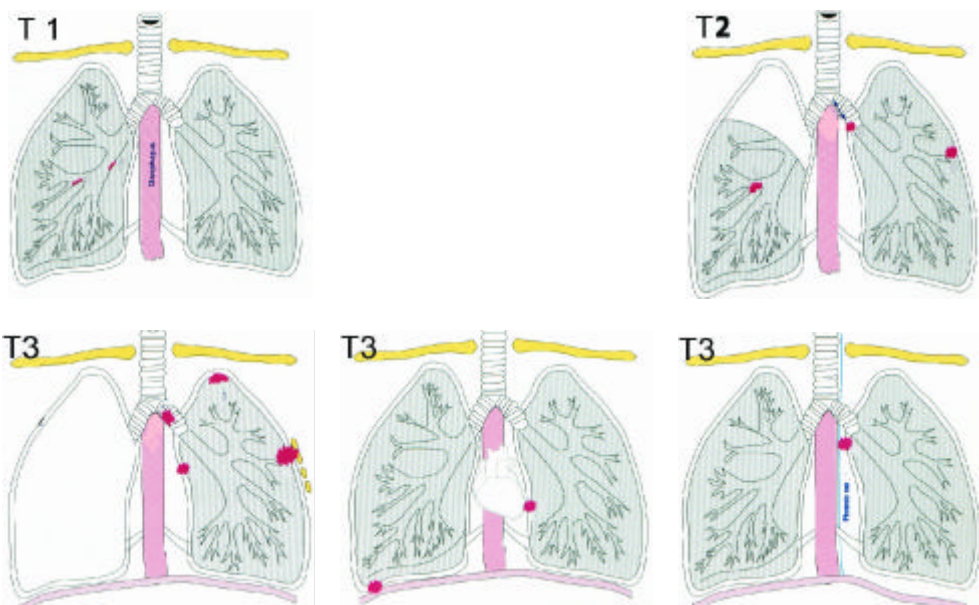
- ◆  $M_x$  - postojanje udaljenih metastaza ne može se utvrditi,
- ◆  $M_0$  - ne postoje udaljene metastaze,
- ◆  $M_1$  - udaljene metastaze postoje ili odvojen tumorski nodus u ipsilateralnom lobusu van ishodišta primarnog tumora.

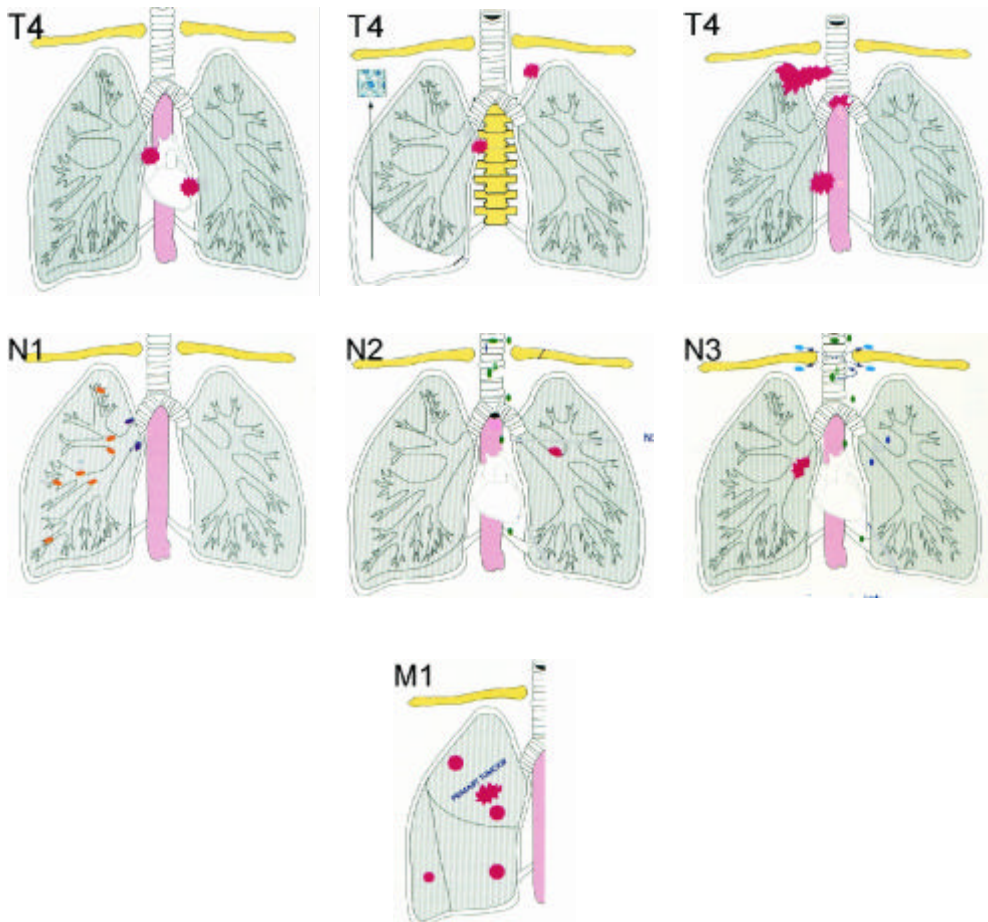
**d) Grupisanje u stadijume proširenosti bolesti**

Stadijumi proširenosti karcinoma bronha, na osnovu TNM klasifikacije, određuju se po Internacionalnom *staging* sistemu. Posljednja revizija je urađena 1997. godine (*tabela 9.4*).

**Tabela 9.4. Stadijumi bolesti**

Stadijum	Obilježja
Okultni	$T_x N_0 M_0$
0	$T_{is} N_0 M_0$
I A	$T_1 N_0 M_0$
I B	$T_2 N_0 M_0$
II A	$T_1 N_1 M_0$
II B	$T_2 N_1 M_0$ $T_3 N_0 M_0$
III A	$T_3 N_1 M_0$ $T_1 N_2 M_0$ $T_2 N_2 M_0$ $T_3 N_2 M_0$
III B	Bilo koji $T N_3 M_0$ $T_4$ bilo koji $N M_0$ Maligna efuzija
IV	Bilo koji $T$ , bilo koji $N$ , $M_1$





**Slika 9.1. Šematski prikaz TNM klasifikacije**

Otvoreni problemi u TNM *staging* sistemu su:

- ♦ sinhroni multipli tumori pluća, po preporuci, klasifikuju se svaki posebno, a tumor višeg stadijuma proširenosti ili lošijih prognostičkih faktora određuje terapijske strategije,
- ♦ tumorski lokusi na visceralnoj i parijetalnoj pleuri koji nisu posljedica direktne invazije (tumorski lokusi u diskontinuitetu sa primarnim tumorom) klasifikuju se kao T<sub>4</sub>. Tumorski lokusi na dijafragmi i grudnom zidu van pleuralnog prostora definišu se kao M<sub>1</sub>,
- ♦ invazija rekurentnog nerva klasifikuje se kao T<sub>4</sub>, frenikusa kao T<sub>3</sub>, kao i invazija plućnih arterija van perikarda,
- ♦ pancoast tumor sa invazijom u tijelo kičmenog pršljena ne tretira se hirurški, a prognostički je T<sub>4</sub> kategorije,

- ◆ bronhioloalveolarni karcinom sa prisustvom difuznih infiltrata klasifikuje se kao T<sub>x</sub>, a obostrano prisutna bolest definiše se kao M<sub>1</sub>,

### 9.3.1. Staging mikrocelularnog karcinoma

#### (Small-Cell Lung Cancer - SCLC)

Postoje dva *staging* sistema za SCLC. Prvi koji je preporučen od strane *Veterans Administration Lung Cancer Group* - VALG i drugi po posljednjoj reviziji TNM klasifikacije iz 1997. godine<sup>[7]</sup>.

Prvi *staging* sistem je dvojni - po njemu SCLC može biti ograničena bolest (*Limited disease* - LD) i proširena bolest (*Extensiv disease* - ED). LD označava bolest proširenu unutar jednog hemitoraksa koja može biti "pokrivena" jednim zračnim poljem, uključujući i istostranu supraklavikularnu regiju. Sve druge lokalizacije bolesti van ovih regija označavaju se kao ED.

Promjena stava o potrebi kombinovanih metoda liječenja mikrocelularnog karcinoma, prvenstveno uvođenje hirurške terapije (T<sub>1-2</sub> N<sub>0</sub>), uvrstili su i mikrocelularni karcinom u TNM *staging*. Primjenjuje se isti princip TNM klasifikacije kao i za nemikrocelularni karcinom.

Postoji opšte prihvaćena klinička klasifikacija raka pluća na osnovu histološkog tipa, uniformnog pristupa u planiranju liječenja i biološkog ponašanja tumora:

- ◆ Mikrocelularni karcinom bronha (SCLC),
  - ◆ Nemikrocelularni karcinom bronha (NSCLC).
- Pripadaju svi histološki tipovi raka pluća osim SCLC.

## 9.4. Dijagnostičke procedure u raku pluća

### 9.4.1. Dijagnostika promjena u traheobronhalnom stablu

Histološka ili citološka verifikacija tumora u domenu kliničkih i radioloških promjena nezaobilazna je stepenica u planiranju liječenja<sup>[8,9]</sup>. Izuzetno se ona ne mora sprovesti kod starih osoba i osoba kod kojih se ne može primijeniti specifični antitumorski tretman.

#### a) Citološki pregled sputuma

Najbolji uzorak za citološki pregled je jutarnji iskašljaj ili 1 - 4 časa nakon bronhoskopije. Pozitivnost citološke analize

iskašljanog sadržaja je najveća kod centralno, endoluminalno lokalizovanih skvamoznih karcinoma bronha i kreće se oko 10%.

**b) Fleksibilna fiberoptička bronhoskopija**

U endoskopski vidljivim tumorima uzimanjem nekoliko bioptičkih uzoraka, uključujući i bronhijalno “četkanje” (*brushing*), dijagnoza se postavlja u više od 90% slučajeva.

Kada je u pitanju intramuralni rast tumora, pozitivnost bronhobiopijskih uzoraka pada na 55%.

U uslovima perifernih, endoskopski nevidljivih tumora, transbronhijalnom biopsijom dijagnoza se postavlja u oko 60% slučajeva, uz napomenu da ovaj postupak može biti dopunjen bronhoalveolarnom lavažom (BAL) adekvatnog plućnog segmenta. Transbronhijalna iglena aspiracija (TBNA) obezbjeđuje citološki uzorak endobronhijalnih, submukoznih i perifernih lezija, kao i medijastinalnih promjena koje se, prije svega, odnose na nodalnu proširenost bolesti.

Fluorescentna bronhoskopija je endoskopska metoda za detekciju ranih neoplastičnih i preneoplastičnih promjena u bronhijalnom zidu: karcinoma *in situ* i displazije epitela.

**c) Transtorakalna iglena aspiracija/biopsija**

(*Transthoracic fine needle aspiration /biopsy - TTNA*)

Ovom metodom najlakše se pristupa perifernim plućnim lezijama uz kontrolu navođenja igle pomoću fluoroskopije, ultrazvuka ili CT-om. Pozitivnost uzoraka kreće se od 70 –100%. Postojanje emfizema nosi visok rizik od arteficioznog pneumotoraksa pri izvođenju ove dijagnostičke procedure.

#### 9.4.2. Dijagnostika pleuralnih promjena

- a) **Citološki pregled** pleuralnog sadržaja najjednostavniji je metod, pozitivan u oko 50 - 75% uzoraka kod pleure zahvaćene malignim procesom.
- b) “**Slijepa**” **biopsija pleure** *Abrams*-ovom iglom obezbjeđuje dijagnostički uzorak u 40 -70%, naročito ako je navođena ultrazvukom.
- c) **Pleuroskopija** podrazumijeva vizuelni pregled pleuralnog prostora i uzimanje bioptičkih uzoraka sa vidljivih promjena na parijetalnoj i visceralnoj pleuri.

### 9.4.3. Dijagnostika medijastinalne proširenosti bolesti

- a) **Video asistirana torakoskopija (VATS)** hirurška je metoda koja omogućava vizuelnu evaluaciju pleuralnog prostora i oba lista pleure i medijastinalnih struktura u definitivnom *staging*-u i procjeni operabilnosti<sup>[10]</sup>. Ova dijagnostička procedura može se planirati kao uvod u hiruršku resekciju. Postojanje tumorskih promjena na pleuri i medijastinalne invazije isključuje operabilnost.
- b) **Medijastinoskopija** je hirurška metoda koja obezbjeđuje dijagnozu, hirurški *staging* (pN) medijastinalnih limfnih čvorova (N<sub>2</sub> i N<sub>3</sub>) u definitivnoj procjeni operabilnosti tumora i liječenje raka pluća. Limfni čvorovi paratrahealne (lijeve i desne), supraaortalne, rjeđe subkarinalne regije dostupne su ovim pregledom, dok se limfnim čvorovima aortopulmonalnog prozora, zbog interpozicije luka aorte, ovim pregledom ne može pristupiti.

### 9.4.4. Radiološka dijagnostika tumora pluća

Radiološke karakteristike za pojedine histološke tipove raka pluća<sup>[11]</sup>:

#### a) Adenokarcinom

Od svih tumora bronha ovaj histološki tip tumora zastupljen je sa oko 30%. Tipično je lokalizovan periferno, manji od 4 cm, rijetko sa kavitacijom, a uvećanje hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova prati više od 50% ovih tumora.

Sa radiološkog aspekta i brzine rasta u novije vrijeme prepoznate su dvije forme ovog tumora:

- ◆ forma sporo rastućih lokalizovanih zasjenčenja izgleda poput mliječnog stakla (vrijeme udvostručavanja je duže od 1 godine),
- ◆ forma solidnih tumorskih masa koje rastu brzo (vrijeme udvostručavanja je kraće od 1 godine).

Bronhioloalveolarni karcinom, podtip adenokarcinoma, zastupljen je sa 2 - 8% u ovom histološkom tipu. Radiološki može imati aspekt solitarnog čvora ili tumorske mase (41%), multi-centričnosti (36%) ili difuzne bolesti (22%). Uvećanje hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova rijetko je prisutno.

#### b) Skvamozni karcinom

Ovaj karcinom je zastupljen sa 30% po učestalosti. Radiološki, obično je centralno lokalizovan u vidu većih

tumorskih masa sa kavitacijom. Zbog lokalizacije u većim bronhijama uzrokuju segmentalnu ili lobarnu atelektazu.

**c) Mikrocelularni karcinom**

Ovaj karcinom čini oko 20% od svih karcinoma bronha. Obično se radiološki manifestuje kao centralna tumorska masa spojena sa hilusom i praćena medijastinalnom limfadenomegalijom.

**d) Makrocelularni karcinom**

Sreće se u oko 5% svih karcinoma bronha. Raste veoma brzo, radiološki u obliku nepravilne tumorske mase, te daje rane metastaze u medijastinum i mozak.

Kompjuterizovana tomografija je senzitivnija metoda od rendgenografije u detekciji promjena u plućima manjih od 10 mm.

Predstavlja standardnu preoperativnu metodu u detekciji uvećanih limfnih čvorova, zahvaćenosti pleure i grudnog zida. Sa intravenskom aplikacijom kontrasta omogućuje se jasniji prikaz vaskularnih struktura i njihov odnos sa tumorom i limfnim čvorovima.

Magnetna rezonanca je metoda koja je, u odnosu na CT, senzitivnija u detekciji promjena na koštanim strukturama, dijafragmi, pleuri i grudnom zidu. Ima prednost u evaluaciji superior sulcus tumora i aortopulmonalnog prozora.

Pozitrona emisiona tomografija je noviji dijagnostički postupak kojim se pregleda cijelo tijelo, te se osim tumora, fokalnih plućnih promjena, metastaza u medijastinumu, mogu otkriti fokusi u kostima, nadbubrežima, jetri, mozgu.

## 9.5. Prognostički faktori karcinoma bronha

Glavni činioci koji determinišu prognozu bolesti su<sup>[12]</sup>:

- ◆ performans status<sup>3</sup>,
- ◆ stadijum proširenosti bolesti,
- ◆ histološki tip,
- ◆ gubitak tjelesne težine.

---

<sup>3</sup>Performans status je usvojena tuđica koja označava procjenu funkcionalnog statusa, odnosno stepena onesposobljenosti za obavljanje dnevnih aktivnosti. U svakodnevnoj praksi najčešće se koriste Karnofsky skala (indeks) i skala istočne kooperativne onkološke grupe - ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Prva sadrži 11 kategorija označenih od 100 (asimptomatski bolesnik) do 0 (smrt) i kombinuje sposobnost bolesnika da funkcioniše na poslu, kod kuće, težinu kliničkih simptoma i potrebu za medicinskom pomoći i njegom. Druga skala je petostepena, lakša i preciznija, bolesnici se rangiraju od potpuno aktivnih (0), simptomatskih ali pokretnih (1), onih koji su u postelji manje od 50% vremena (2) ili više od 50% vremena (3) do potpuno nepokretnih (4).

Ovaj konsenzusni stav proizvod je multicentričnih ispitivanja u determinisanju prognostičkih faktora karcinoma bronha. Na ovom području ispitivanja se provode i dalje u smjeru iznalaženja bioloških markera kao prediktora ishoda bolesti.

Rezultati ispitivanja za neke od markera su kontradiktorni, na neka pitanja još nema odgovora, ali se kao potencijalni prognostički indikatori navode:

- ♦ aberantne genske ekspresije - gubitak alela na hromozomu 3p i mutacija na tumor supresorskom genu p53. Zbog neujednačenih opažanja i kontradiktornih rezultata njihova ekspresija u tomorskim ćelijama nije prihvaćena kao loš prognostički znak,
- ♦ vrijednost pretretmanske serumske enolaze (*Neuron Specific Enolase*- NSE), kao i odsustvo normalizacije u toku liječenja i u uslovima kada je postignuta parcijalna remisija bolesti, predstavljaju loš prognostički znak za ovu vrstu tumora,
- ♦ serumska laktat dehidrogenaza (LDH) nezavisan je prognostički faktor za SCLC. Povišene vrijednosti koreliraju sa ekstenzivnošću bolesti i dužinom preživljavanja.

## Neuroendokrina aktivnost raka pluća

Ova aktivnost se esencijalno vezuje za SCLC. Ona podrazumijeva prisustvo neurosekretornih granula u histološkoj i imunohistohemijskoj slici, kao i produkciju neuroendokrinih peptida, dopa-dekarboksilaze, kalcitonina, NSE i dr. Brojne studije ukazuju na to da se kod 20% NSCLC može dokazati neurosekretorna aktivnost. Postojanje ove aktivnosti predstavlja loš prognostički znak, ali povećava šanse za dobar odgovor na hemioterapiju.

## 9.6. Liječenje raka pluća

### 9.6.1. Liječenje NSCLC

#### 9.6.1.1. Hirurško liječenje NSCLC

Hirurška resekcija raka pluća jedina obezbjeđuje šansu za izlječenje. Odabir pacijenata za hirurško liječenje bazira se na preoperativnom *staging-u*, dopunskim dijagnostičkim procedurama, ultrasonografiji organa gornjeg abdomena, funkcionalnom i kardiorespiratornom statusu. Vrijednosti FEV<sub>1</sub> manje od 1 litra, kao i svjež infarkt miokarda su kontraindikacija za hirurško liječenje<sup>[13,14,15]</sup>.

Resektabilnost raka pluća definisana je kompletnom resekcijom primarnog tumora i njegove lokalne ekstenzije, pri čemu sve resekcione površine moraju ostati bez tumora.

Adekvatnom procjenom se za hirurško liječenje odabere između 20 - 30% pacijenata sa karcinomom bronha.

#### a) Okultni rak pluća

Pacijenti bez radiografskih promjena na plućima, a sa tumorskim ćelijama otkrivenim citološkim pregledom sputuma, podvrgavaju se najprije otorinolaringološkom pregledu. Ukoliko u gornjem dijelu respiratornog trakta nema tumora, pristupa se fiberoptičkoj bronhoskopiji. Kod postojanja endoskopski vidljivih promjena biopsijom se dobija reprezentativan materijal za morfološku dijagnozu. U slučaju odsustva vidljivih promjena u bronhijalnom stablu potrebno je uraditi CT. Ukoliko se ovim pregledom ne uoče lezije, ponavlja se fiberbronhoskopija sa uzimanjem materijala iz svih subsegmenta odvojeno. Ukoliko je pozitivni citološki nalaz potvrđen, procedura se ponavlja u segmentu ili režnju koji je zahvaćen. Nakon potvrde pozitivnog rezultata (u dvije odvojene intervencije), pristupa se hirurškom liječenju.

#### b) Hirurško liječenje I i II stadijuma NSCLC

Rani stadijum raka pluća (I A) ograničena je bolest kod koje se, nakon kompletne resekcije, može očekivati petogodišnje preživljavanje kod 80% pacijenata, što ujedno navodi na zaključak da 20% pacijenata i u ovom stadijumu bolesti ima okultne metastaze. Po statističkim podacima koji se odnose na I A i I B stadijum bolesti kod 65% pacijenata može se očekivati petogodišnje preživljavanje, dok kod 30% pacijenata nastaje relaps, 10% zbog lokalnog i u 20% zbog udaljenog širenja (tabela 9.5).

**Tabela 9.5. Petogodišnje preživljavanje nakon kompletne resekcije NSCLC u odnosu na stadijume bolesti**

Stadijum bolesti	pTNM	Petogodišnje preživljavanje (%)	Relaps bolesti	
			Lokalno širenje (%)	Udaljene metastaze (%)
I	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub>	65	10	20
II A	T <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	50	15	30
II B	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub>	50	15	30
	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	40	15	35
III A	T <sub>3</sub> N <sub>1</sub>	25	20	45
	T <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	20	25	50



S obzirom na to da se odluka o hirurškom liječenju donosi na osnovu kliničkog stadijuma proširenosti i da u pojedinim uslovima bolest ima nepovoljniji klinički tok od očekivanog, retrogradne analize diskrepance između p i c TNM *staging*-a nalaze da ona postoji kod 18 - 38% pacijenata. Najmanje diskrepanci postoji u definiciji T statusa (1- 9%) i N<sub>1</sub> statusa (7 - 18%). Diskrepanca u proceni N<sub>2</sub> je nešto veća (11 - 23%), a postojanje metastaza u N<sub>2</sub> nivou regionalnih limfnih čvorova pri odsustvu istog procesa u N<sub>1</sub> nivou nalazi se kod 25 - 33% operisanih karcinoma.

N<sub>1</sub> proširenost bolesti zbog direktne ekstenzije tumora ili metastaze u intrapulmonalnom ili hilarnom limfnom čvoru, redukuje petogodišnje preživljavanje u II stadijumu bolesti na 50%, pri čemu broj zahvaćenih limfnih čvorova nema uticaj na preživljavanje. Postoje male razlike u preživljavanju u odnosu na zahvaćenost lobarnih (53%) i hilarnih limfnih čvorova (38%).

Model relapsa bolesti<sup>4</sup> nakon kompletne resekcije tumora: lokalni / udaljeni je 1:2 u korist udaljenih metastaza. Osnovni razlog širenja bolesti je neočekivana mikrodiseminacija tumorskih embolusa.

Postoperativna (adjuvantna) zračna terapija smanjuje broj lokalnih relapsa bolesti, ali ne proizvodi *benefit*<sup>5</sup> u preživljavanju u II stadijumu proširenosti bolesti.

Preliminarni rezultati randomiziranih studija sa indukcijom<sup>6</sup> hemioterapijom kod inicijalno resektabilnih plućnih tumora u IB i II stadijumu NSCLC ukazuju da postoji produženje perioda bez znakova bolesti bez *benefit*-a u odnosu na ukupno vrijeme preživljavanja<sup>16</sup>.

Biološki markeri mogu biti prediktori relapsa ili lošijeg vre-

---

<sup>4</sup>Svi terapijski postupci u liječenju malignih tumora proizvode određeni biomedicinski ishod koji se u onkološkoj praksi mora uzeti kao osnova vrednovanja uspjeha liječenja, potrebe nastavljavanja, promjene ili nastavljavanja terapijskog protokola.

Standardizovano je ocjenjivanje: tumorskog odgovora, remisije ili vremena bez znakova bolesti, relapsa (ponovne pojave bolesti lokalnih ili udaljenih metastaza), ukupnog preživljavanja, srednjeg vremena preživljavanja, toksičnih efekata liječenja.

<sup>5</sup>*Benefit* je usvojena tuđica, a podrazumijeva boljitak ili korist

<sup>6</sup>Indukciona terapija definisana je kao citoreduktivna hemioterapija data prije definitivne lokoregionalne terapije. Pri tome se misli na hirurško liječenje. Ukoliko se ono, nakon indukcione terapije, ne može sprovesti, radioterapija se primjenjuje u liječenju lokoregionalne bolesti. Preporučuje se kao bolji termin u odnosu na manje precizan i jasan termin "neoadjuvantna terapija".

mena preživljavanja u ovom stadijumu proširenosti. U selekciji pacijenata za indukcionu terapiju navode se sljedeći biološki markeri: p53 (apoptoza), faktor VIII (angiogeneza), erb. b2 (regulacija rasta) i CD-44 (adhezivnost). Konsenzusnog stava u vezi sa ovim pitanjima za sada nema.

Kompletna hirurška resekcija T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> tumora koji zahvataju dijafragmu i grudni zid omogućava petogodišnje preživljavanje kod 40% pacijenata, te je ovaj stadijum proširenosti iz ranijeg III B svrstan, po posljednjoj reviziji TNM klasifikacije, u II B stadijum.

Za superior sulcus tumore preporučuje se multimodalni terapijski pristup.

### c) Hirurško liječenje III stadijuma NSCLC

U III A stadijumu (T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>) proširenosti bolesti petogodišnje preživljavanje može se očekivati u manje od 30% slučajeva. U grupi sa ekstenzivnom N<sub>2</sub> proširenošću preživljavanje je oko 5 - 20%.

III B stadijum definiše se kao neresektabilan zbog invazije vitalnih struktura (T<sub>4</sub>) ili kontralateralne medijastinalne ili supraklavikularne limfogene diseminacije bolesti. U manjem broju operisanih pacijenata sa T<sub>4</sub> N<sub>0</sub> proširenošću bolesti, petogodišnje preživljavane zabilježeno je u 19% slučajeva.

Značaj postoperativne zračne terapije kontroverzan je, većina retrogradnih analiza otkriva bolju kontrolu lokalnih recidiva bolesti, ali *benefit* u preživljavanju se ne uočava.

Postoperativne adjuvantne hemioterapije popravljaju preživljavanje za 5% i smanjuju rizik od smrti za 13%.

**Indukciona hemioterapija** u III A stadijumu raka pluća omogućuje petogodišnje preživljavanje pacijenata u ovom stadijumu bolesti nakon operativnog liječenja oko 20%, što navodi na pretpostavku da se primjenom indukciono terapije ostvaruje niži stadijum proširenosti bolesti, smanjuje produkcija faktora rasta tumora i redukuje mikrometastatsko širenje bolesti i popravljaja učinak liječenja<sup>[17]</sup>. Nije sasvim jasno da li hemioterapija sa hirurškim liječenjem u odnosu na samo hirurško liječenje proizvodi terapijski *benefit*. Do sada rađene studije nisu dovoljno izbalansirane, te je odgovor na indukcionu terapiju varijabilan. Rutinska primjena indukciono terapije nema konsenzusne osnove, ali je pitanje njenog učinka na poboljšanje uspjeha liječenja otvoreno i traži odgovor.

Nakon **indukciono hemio i radioterapije** u III B stadijumu bolesti prediktor ishoda liječenja je postindukciono i postoperativna TNM klasifikacija<sup>[18]</sup>.

Indukciona terapija povećava resektabilnost i lokalnu kontrolu bolesti, ali sa ograničenim učinkom na ukupno preživljavanje.

#### d) Hirurško liječenje IV stadijuma NSCLC

Sinhrono ili metahrono solitarne metastaze u CNS i nadbubregu mogu biti potencijalno hirurški liječene nakon detaljnog *staging*-a i eventualno indukcione terapije.

Rjeđe hirurške intervencije kod NSCLC:

- ◆ superior sulcus tumor može se hirurški liječiti na sljedeći način: inicijalno hirurški, a potom zračenjem (60Gy) ili inicijalnim zračenjem od 35Gy, a potom "en bloc" resekcijom. Ovim se može petogodišnje preživljavanje ostvariti u 30% pacijenata,
- ◆ atipični karcinoidi se tretiraju kao NSCLC,
- ◆ fokalni bronhoalveolarni karcinom takođe može biti hirurški tretiran,
- ◆ kod sinhronih višestrukih karcinoma pluća terapijski program određuje se na osnovu dominantnog tumora klasičnim uobičajenim protokolom, a za druge lokalizacije adaptiranim strategijama.

#### 9.6.1.2. Radioterapija NSCLC

U liječenju NSCLC radioterapija se primjenjuje<sup>[19]</sup>:

- ◆ kao samostalni terapijski modalitet,
- ◆ u kombinaciji sa hirurškom i hemioterapijom,
- ◆ kao palijativni metod lečenja.

Radioterapija se bazira na dva osnovna činioca: ukupna tumorska doza i volumen. Ukupna doza zračenja kreće se 40 - 65 Gy, rjeđe 70 Gy, a terapijski odgovor korelira sa veličinom ukupne doze zračenja. Ukupna doza zračenja uobičajeno se frakcioniše 1x dnevno po 2 Gy od ukupne doze, mada postoje protokoli sa hipo i hiperfrakcionisanim dozama, kao i akcelerisano frakcionisanje.

Na ovim osnovama je definisano nekoliko protokola:

- ◆ *split-course* tehnika podrazumijeva dnevnu aplikaciju manju od 2 Gy tokom 1 - 2 nedjelje sa pauzom od 4 nedjelje,
- ◆ hiperfrakcionisano zračenje podrazumijeva 2 - 3 frakcije dnevno sa razmakom od 6 sati i dozom 1 - 1,2 Gy po frakciji, ukupno 60 Gy,
- ◆ akcelerisano hiperfrakcionisano zračenje u kontinuitetu

(*Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy - CHAT*) sa ukupnom dozom od 54 Gy tokom 12 dana sa frakcijama tri puta dnevno od 1,5 Gy doprinosi dužem preživljavanju, boljoj kontroli lokalne bolesti kao i redukciji udaljenih metastaza.

#### a) Kurativna radioterapija i terapijski parametri

Ukupno petogodišnje preživljavanje pacijenata liječenih samo zračnom terapijom varira između 5 - 10%. U ovoj kategoriji bolesnika prognostički faktori su: performans status, gubitak tjelesne težine, veličina tumora, kao i neki terapijski parametri (količina doze, broj frakcionisanja).

Učink radioterapije u ranim stadijumima ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $N_0$  ili  $N_1$ ) kod pacijenata koji ne mogu biti podvrgnuti hirurškom liječenju iz drugih medicinskih razloga je po rezultatima kontroverzan. Broj pacijenata tretiranih na ovaj način je mali, a primjenjivani su različiti programi radijacije, tako da ukupno petogodišnje preživljavanje varira 6 - 32%.

Za lokalno proširene tumore tretirane samo sa radoterapijom u dozi 40 - 65 Gy tokom 6 nedjelja sa dnevnom frakcijom od 2 Gy, dvogodišnje preživljavanje se kreće 13 - 30%, dok se trogodišnje preživljavanje može očekivati kod 6 - 20% pacijenata.

#### b) Preoperativna radioterapija

Preoperativna radioterapija ima za cilj konverziju tumora iz neresektabilnih u resektabilne uslove. Studije rađene na većem uzorku u evaluaciji preoperativne zračne terapije pokazale su da ne postoji *benefit* u preživljavanju, postoperativne komplikacije su češće, a procenat eksplorativnih torakotomija je veći od 20%.

U grupi inicijalno resektabilnih tumora III stadijuma podaci su kontroverzni, a uzorak ispitanika je mali. Nakon preoperativne radioterapije sa dozom od 30 Gy (aplikovanih najkraće za 2 nedjelje) bilježi se petogodišnje preživljavanje u 18% pacijenata. Za sada nema konsenzusnog stava i preporuka za primjenu preoperativne radioterapije, što se ne odnosi na indukcione programe koji uključuju hemioterapiju i radioterapiju. Ovi protokoli testirani su i dobro definisani sa ciljem da povećaju lokalnu kontrolu bolesti.

#### c) Postoperativna radioterapija

Urađene meta analize na velikom broju bolesnika ukazuju na to da postoperativna radioterapija u I i II stadijumu nakon kompletne hirurške resekcije nije potrebna.

Postoperativna radioterapija redukuje rizik od lokalnog relapsa u III stadijumu bolesti, a učinak na *benefit* preživljavanja nije jasan, između ostalog i zbog heterogenosti grupa. Preživljavanje je bolje u stadijumu T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> (zahvaćen glavni bronh ili zahvaćen grudni zid bez superior sulcus tumora) nego u N<sub>2</sub> stadijumu proširenosti bolesti.

U praksi se u III stadijumu nakon indukcione i hirurške terapije postoperativno primjenjuje zračna terapija, ukoliko je potvrđeno postojanje pN<sub>2</sub> proširenosti bolesti.

#### d) Endobronhijalna brahiterapija (EBBT)

Podrazumijeva dovođenje izvora zračenja na mjesto endobronhijalne prezentacije tumora. Izvodi se pomoću fiberoptičkog bronhoskopa, u lokalnoj anesteziji, plasiranjem fleksibilnog katetera u koji se dovodi izvor zračenja.

Indikacije za ovu vrstu zračne terapije su:

- ◆ palijativno rješavanje endobronhijalne opstrukcije,
- ◆ ponovni endobronhijalni rast tumora.

Obično se primjenjuje u kombinaciji sa transkutanom iradijacijom (III i IV stadijum bolesti). Ako se primjenjuje sama EBBT, jednogodišnje preživljavanje sreće se u 19% pacijenata, a u kombinaciji sa transkutanom iradijacijom u 21% pacijenata.

#### e) Palijativna radioterapija

Cilj ove vrste zračenja jeste popravljavanje kvaliteta života smanjenjem intenziteta simptoma. Sprovodi se kod sindroma gornje šuplje vene, metastaza u kičmenim pršljenovima, mozgu, invazije velikih bronha. U ova zračenja spada i brahiterapija, koja se primjenjuje sa ciljem smanjenja endobronhijalne opstrukcije.

Toksični efekti radioterapije su:

- ◆ radijacioni ezofagitis - razvija se za vrijeme tretmana ili ubrzo nakon toga. Prolazi uglavnom uz simptomatsku terapiju. Rjeđe se ispoljavaju teže komplikacije, kao što je ezofagealna fistula,
- ◆ radijacioni mijelitis - predstavlja oštećenje kičmene moždine zbog incidentalne iradijacije. Može se ispoljiti ranim tranzitornim neurološkim i senzornim simptomima koji prolaze spontano. Kasna radijaciona mijelopatija razvija se godinu dana nakon iradijacije, progresivnog je toka, ne prolazi spontano, a neurološki ispadi ispod zone iradijacije mogu se manifestovati i potpunom paraplegijom donjih ekstremiteta sa gubitkom kontrole sfinktera.

### 9.6.1.3. Hemioterapija NSCLC

Citotoksična hemioterapija ima značajan udio u liječenju NSCLC. Kod pacijanata sa lokalnom bolešću dodatni sistemski tretman poboljšava uspjeh u liječenju a kod pacijenata sa odmaklim stadijumom proširenosti bolesti prolongira preživljavanje i popravlja kvalitet života<sup>[20]</sup>.

Više od 40% pacijenata u vrijeme otkrivanja NSCLC imaju odmakli stadijum proširenosti bolesti, a petogodišnje preživljavanje je manje od 1%. NSCLC pripada grupi relativno hemorezistentnih tumora, stoga primjena jednog hemioterapeutika (*Single Agent Hemotherapy*) ne proizvodi zadovoljavajući *benefit*. Pravi učinak primjene jednog hemioterapeutika u odnosu na polihemioterapiju ne može se u potpunosti ocijeniti zbog malog broja pacijenata podvrgnutih terapiji i njihove heterogenosti.

Uspjeh u liječenju zavisi i od prognostičkih faktora. U ovoj grupi pacijenata to su: stadijum proširenosti bolesti, performans status, pol, lokalizacija metastaza, serumske vrijednosti LDH, kalcijuma, natrijuma, hemoglobin veći od 11 g/l i primjene Cisplatine u hemioterapijskom protokolu.

Komparativne analize koje su rađene zbog vrednovanja učinka polihemioterapije i dobre potporne njege (*Best Supportive Care - BSC*) ukazuju da se bolji uspjeh u liječenju postiže uz primjenu polihemioterapije (*tabela 9.6*).

**Tabela 9.6. Srednje vrijeme preživljavanja (nedjelje) pacijenata u odmaklom stadijumu NSCLC u odnosu na primjenu hemioterapije ili BSC**

	Hemioterapija	BSC
Cisplatina+ Etoposid	29	11
Carboplatina +Etoposid	29	11
Cisplatina +Ifosfamid +Mitomycin	29	20
Vinorelbin	28	20
Paclitaxel	29	20
Gemcitabin <sup>7</sup>	24	26

U hemioterapijskim kombinacijama u liječenju NSCLC Cisplatina treba da bude osnova protokola, a dodatni hemioterapeutici odabiraju se u zavisnosti od efikasnosti lijeka, starosti i ekonomske mogućnosti pacijenta.

<sup>7</sup> U grupi pacijenata koji su primali Gemcitabin zabilježen je bolji kvalitet života, dok *benefit* u preživljavanju nije bio zabilježen u signifikantnoj razlici u odnosu na BSC.

## 9.6.2. Liječenje SCLC

### 9.6.2.1. Hemioterapija SCLC

Mikrocelularni karcinom bronha poznat je kao veoma agresivan tumor, u neliječenim slučajevima smrt može da nastupi u toku nekoliko nedjelja. Zbog brzog rasta, ranog metastaziranja i hemiosenzitivnosti, hemioterapija je osnovni vid liječenja ovog tumora. Njegova učestalost među ostalim histološkim tipovima tumora ima tendencu porasta, zastupljen je u oko 20% slučajeva. Do sada su identifikovani mnogi prognostički faktori kao prediktori ishoda liječenja<sup>[21]</sup>.

Definisane su strategije liječenja:

- ◆ u liječenju ograničene bolesti uz primjenu novih terapijskih protokala broj hemioterapijskih ciklusa može se redukovati sa VI na IV,
- ◆ intenzifikacija hemioterapije može se izvesti autotransplantacijom koštane srži i primjenom faktora rasta granulocitnih kolonija (*Granulocyte Colony Stimulating Factor* - **G-CSF**),
- ◆ primjena konkurentne hemioradioterapije,
- ◆ profilaktička iradijacija kranijuma nakon postizanja remisije bolesti smanjuje za polovinu rizik od pojave moždanih metastaza,
- ◆ primjena novih citotoksičnih lijekova, kao i antagonista angiogeneze i vakcina u randomiziranim kliničkim trajalima.

#### a) Hemioterapija ograničene bolesti SCLC

U ograničenoj bolesti mikrocelularnog karcinoma preporuka je da se primjenjuje kombinovana hemioradioterapija<sup>[22]</sup>. Na osnovu retrogradnih analiza dokazano je da se ovakvim liječenjem ograničene bolesti popravljaju dvogodišnje i trogodišnje preživljavanje, prema različitim izvorima, za više od 5%.

Po ovom osnovu programirani su mnogi režimi liječenja ograničene bolesti (*tabela 9.7*).

**Tabela 9.7. Režimi liječenja ograničene bolesti SCLC**

Radioterapija			Hemioterapija		Preživljavanje	
Jačina	Nedjelja aplikacije	Vrijeme radioterapije	Protokol	Konkomitantna	Dvogodišnje (%)	Petogodišnje (%)
45Gy 22frakcije	1-2; 6-7	Rano	P 60mg/m <sup>2</sup> / 1 dan	Ne	20	11
45Gy split-course	18-19; 23-24	Kasno	Etop. 120mg 1-3 dan P 60mg/m <sup>2</sup> /1 dan	Ne	19	12
40Gy 15frakcija	3-5	Rano	P 25mg/m <sup>2</sup> 1-3 dan + Etop. 100mg 1-3 dan	Da	40	20
40Gy 15frakcija	15-17	Kasno	P 25mg/m <sup>2</sup> 1-3 dana + Etop. 100mg 1-3 dana	Da	34	11

P: Platina, Etp: Etoposid

◆ **Profilaktička kranijalna iradijacija (PCI)**

Metastaze u mozgu razvijaju se za vrijeme liječenja kod približno 20-30% pacijenata sa SCLC. Pacijenti sa kompletnom remisijom bolesti nakon hemio-radioterapije kandidati su za PCI. Ovaj terapijski pristup redukuje broj metastaza u naredne 2 godine za 50 - 60% i produžava dvogodišnje preživljavanje sa 21,5% (u pacijenata bez PCI) na 29%. S obzirom na to da se kod 50% pacijenata 2 godine nakon PCI uočavaju oštećenja kognitivne funkcije, neurološki i psihički poremećaji, postavlja se pitanje da li je doza 24 - 36 Gy obavezna ili je za PCI dovoljna doza 24 - 25 Gy.

**b) Hemioterapija proširene bolesti SCLC**

Retrospektivne analize ne nalaze jasne sugestije u odabiru terapijskog postupka u proširenoj bolesti mikrocelularnog karcinoma. Između ostalog, ove preporuke ne mogu se izvesti uniformno za cijelu grupu pacijenata zbog veoma izražene heterogenosti. Kod jednog pacijenta ekstenzivna bolest prisutna je zbog moždanih metastaza, a kod drugog zbog uvećanog limfnog čvora na vratu. Stoga su terapijski režimi u ovom stadijumu u odnosu na intenzitet razvrstani trostepeno: veoma agresivan, umjeren i minimalni terapijski postupak za one sa lošom prognozom i starije pacijente.

Agresivni tretman u odnosu na konvencionalni ne proizvodi *benefit* u preživljavanju i nosi povećan rizik od neutropenije. To su preliminarni rezultati ovog terapijskog postupka.

Upotreba Ciklofosfamida i/ili Etopozida per os preporučuje se kod starijih i pacijenata sa lošom prognozom (loš performans status, snižene vrijednosti serumskog albumina i povišene vrijednosti LDH).

### 9.6.2.2. Radioterapija SCLC

Zbog intenzivne proliferacije i ranog metastaziranja primjena lokalne terapije (hirurško liječenje i zračenje) objašnjava loše ishode liječenja u tim okolnostima<sup>[19]</sup>.

Prema podacima dobijenim na velikom uzorku pacijanata sa SCLC navodi se da se najbolji uspjeh u liječenju proizvodi kombinacijom hemioterapije i zračenja. U tim uslovima može se očekivati trogodišnje preživljavanje u 14% pacijenata. Ako je primijenjena samo zračna ili samo hemioterapija, onda se u 9%, odnosno 14% pacijenata može očekivati ovakav uspjeh u liječenju.



**a) Sekvencijalna terapija**

Hemioterapija je inicijalni dio liječenja čime se kontroliše diseminacija bolesti i redukuje veličina primarnog tumora. Radioterapija je usmjerena na reziduu tumora nakon hemioterapije pri čemu volumen iradiranog područja treba da odgovara veličini tumora prije liječenja hemioterapijom. U ovako programiranim šemama može se očekivati dvogodišnje preživljavanje kod 20% pacijenata.

**b) Alternativna hemioradioterapija**

Alternativna hemioradioterapija podrazumijeva primjenu hemio i radioterapije u vremenskim razmacima 1 - 2 sedmice uz očekivanje visoke toksičnosti ovog programa liječenja.

Uobičajeno je da se programiraju inicijalno 2 ciklusa hemioterapije nakon čega se, uz zračnu terapiju, koja se provodi tokom 4 ciklusa, daje i hemioterapija između pojedinačnih ciklusa zračenja. Ovako programirano liječenje smanjuje mogućnost razvoja hemorezistentnih tumorskih ćelija, proizvodi neznatan *benefit* u preživljavanju i nosi visok rizik od razvoja toksičnih efekata (ranih i kasnih) hemio i radioterapije.

**c) Konkomitantna terapija**

Simultana, ili konkomitantna terapija podrazumijeva istovremenu primjenu hemio i radioterapije. Sinergistička ili aditivna aktivnost odražava se u tumorskom i normalnim tkivima. To se mora imati na umu zbog toksičnih efekata liječenja. Najbolji sinergizam uočava se u primjeni Cisplatine i Etoposida bez značajnog povećanja toksičnosti na srce i jednjak. Učinak Cisplatine jeste ubrzavanje radijacione reparacije tkiva, a Etopozid povećava radijacioni efekt na tumorske ćelije. Serije pacijenata sa ovako programiranim liječenjem ukazuju na *benefit* u dvogodišnjem preživljavanju kod 40 - 60% pacijenata.

Programiranje liječenja može se izvesti na više načina, inicijalna radioterapija od 40 Gy sa I ciklusom hemioterapije (rana iradijacija) ili na kraju (kasna iradijacija) sa posljednjim ciklusom hemioterapije. Ovako programirano liječenje, naročito sa ranom konkurentnom iradijacijom, daje dobre rezultate i u preživljavanju i u produženju perioda bez znakova bolesti.

Radioterapija data u uslovima kompletne remisije bolesti koja je postignuta primjenom hemioterapije ne proizvodi *benefit* u liječenju, stoga preporuke su da se radioterapija treba aplikovati u toku prvih ciklusa hemioterapije. Ovim se smanjuje i rizik od razvoja rezistentnih tumorskih ćelija.

### 9.6.2.3. Hirurško liječenje SCLC

U posljednjih 20 godina mišljenja o mjestu i ulozi hirurškog liječenja u SCLC su kontroverzna. Odgovor na neka pitanja ipak postoji.

- ◆ **Da li hirurgija kao adjuvantni tretman prije primjene hemioterapije može popraviti ishod liječenja?**

Pokazalo se da resekcija tumora + konvencionalni tretman u grupi pacijenata sa ograničenom bolešću ne proizvodi *benefit* u preživljavanju. Usporedne analize su utvrdile da je dvogodišnje preživljavanje 20% u obje podgrupe ispitivane serije.

Opažanja koja se navode u hirurškoj litereturi ukazuju na to da hirurški tretman SCLC dovodi do redukcije lokalnog relapsa bolesti.

Periferne okrugle sjenke koje su hirurškom dijagnostičkoterapijskom torakotomijom potvrđene kao ograničena bolest SCLC moraju se nakon operativnog liječenja tretirati kompletnim konvencionalnim tretmanom za ovu vrstu tumora.

## 9.7. Intervencijske bronhoskopske procedure

Ove procedure primjenjuju se kod tumorskog rasta u centralnim disajnim putevima. Kod približno 20 - 30% pacijenta neophodne su ovakve intervencije. Primarne indikacije za ove intervencije su tumori traheje i glavnog bronha. Većina ovih pacijenata imaju, zbog endobronhijalne opstrukcije, ventilacione poremećaje, infekciju distalno od opstrukcije kao i znake vitalne ugroženosti. Optimalni palijativni tretman u ovim uslovima podrazumijeva lasersku resekciju tumora, spoljašnju i/ili brahiterapiju. U bronhološkoj praksi najčešće se koristi Nd-YAG laser kojim se inicijalno oslobađa lumen bronha od tumorskog rasta, popravlja ventilacija, a nakon toga pacijenti se podvrgavaju spoljašnjem zračenju i brahiterapiji ili samo spoljašnjem zračenju.

Iako ove procedure pripadaju domenu palijativne terapije, odgovor nakon intervencije je brz, većina simptoma nestaje ili se znatno smanjuje, popravljaju se kvalitet života ovih pacijenata i daje mogućnosti da se nastavi sa daljim antitumorskim liječenjem.

## 9.8. Kvalitet života i kontrola simptoma

Tradicionalna vrednovanja terapijskog efekta zasnivaju se na fizičkim mjerenjima kao što su vrijeme preživljavanja, smanjenje prvobitne tumorske veličine, produženje perioda bez znakova bolesti itd. S obzirom na to da anti-

tumorski tretman može proizvesti mnoge toksične simptome nezavisne od samog tumora, a koji znatno utiču na život pacijenta, definisan je pojam kvaliteta života (*Quality of life* - **QoL**)<sup>[23]</sup>.

Kao nova dimenzija u vrednovanju ishoda liječenja, uvodi se subjektivna ocjena pacijenta na osnovu upitnika koji su koncipirani tako da se dobijaju odgovori na:

- ◆ simptome vezane za bolest i toksične efekte liječenja,
- ◆ funkcionalni status i aktivnost,
- ◆ psihosocijalno blagostanje.

Stoga se u većinu kliničkih ispitivanja mora inkorporirati mjerenje QoL u vrednovanju terapijskog postupka.

#### **a) Kvalitet života kod hirurški tretiranih pacijenata**

Pacijenti nakon radikalne hirurške intervencije nisu ciljna grupa za vrednovanje QoL, jer imaju odlične funkcije, minimalne ili potpuno odsutne simptome. Pacijenti kod kojih se hirurško liječenje završi eksplorativnom torakotomijom imaju lošiji QoL u odnosu na pacijente u istom stadijumu proširenosti bolesti bez ove intervencije.

Studije koje su vrednovale QoL kod pacijenta kod kojih je sproveden indukcionni tretman u preoperativnom liječenju kao i adjuvanti tretman nakon operacije, ukazuju na to da produženje preživljavanja nije kompromitovano lošijim QoL.

QoL kod pacijenata sa odmaklim stadijumom NSCLC tretiranih hemioterapijom ukazuje na to da, iako hemioterapija može izazvati prolazno pogoršanje bolesti, simptomi zavisni od toksičnih efekata bolesti, pogoršanja performans statusa i psihosocijalnog blagostanja ne utiču toliko na QoL, koliko je to izraženo kada dođe do pogoršanja simptoma, performans statusa i psihosocijalnog blagostanja usljed progresije bolesti. U ovoj grupi pacijenata na većem uzorku dokazano je da primjena polihemioterapije sa Platinom u odnosu na primjenu BSC ne pogoršava QoL.

#### **b) Kvalitet života kod pacijenata sa odmaklim stadijumom NSCLC tretiranih radioterapijom**

Studije u ovoj grupi pacijenata ukazuju da terapija lokoregionalne bolesti, većim dozama iradijacije kod N<sub>2</sub> proširenosti, proizvodi mali *benefit* u preživljavanju i nije praćen znatnijim pogoršanjem QoL.

#### **c) Kvalitet života nakon profilaktičke iradijacije kranijuma**

PCI u liječenju ograničene bolesti SCLC u uslovima kom-

pletne remisije bolesti, nije praćena pogoršanjem QoL u odnosu na grupu pacijenata kod kojih nije sprovedena PCI.

### 9.9. Podsjetnik

- 1. Rak pluća je vodeći uzrok smrti od malignih tumora u većini zemalja svijeta.*
- 2. Rak pluća je najčešće posljedica navike pušenja što ukazuje na mogućnost primarne prevencije.*
- 3. Ne postoji standardizovan screening program u cilju masovne rane detekcije bolesti.*
- 4. U vrijeme otkrivanja raka pluća kod 90% pacijenata bolest je simptomatska, a trećina simptoma je uzrokovana udaljenim metastazama.*
- 5. Metastaze u supraklavikularnim i vratnim limfnim čvorovima prisutne su u 15 - 30% pacijenata (dostupne pregledu).*
- 6. Prikupljanje svih kliničkih informacija provodi se u cilju preciznog staginga bolesti, definisanja stadijuma proširenosti bolesti i tretmanske strategije.*
- 7. Preživljavanje je obrnuto proporcionalno stadijumu proširenosti bolesti.*
- 8. Novi terapijski režimi moraju se provjeriti u randomiziranim kliničkim ispitivanjima u više centara i porediti sa rezultatima sličnih. Terapijski benefit mora biti statistički potvrđen.*
- 9. Radioterapija u NSCLC poboljšava lokalnu kontrolu bolesti, a u kombinaciji sa hemioterapijom u SCLC produžava preživljavanje.*
- 10. Hemioterapija sa Platinom u odmaklom stadijumu NSCLC produžava preživljavanje.*
- 11. Ograničena bolest SCLC liječi se hemioterapijom, radioterapijom i profilaktičnom iradijacijom kranijuma.*
- 12. Kontrola simptoma bolesti osnova je liječenja svih pacijenata sa rakom pluća.*

**Literatura:**

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. **Cancer Incidence in five Continents**. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997; 7.
2. Boyle P. **Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: A review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting**, Helsinki oct. 1996. Lung Cancer, 1997; 17 (1): 1 - 6l.
3. Zandwijk N. **Aetiology and prevention of Lung Cancer**. In: Spiro SG. Lung Cancer. European Respiratory Monograph, 2001; 6 (17) Chapter 2: 13-33.
4. Hirsch FR, Brambilla E, Gray N, Gritz GJ, Kelloff RI, Linnoila U, Pastorino JI. **Prevention and early detection of lung cancer-clinical aspects**. Lung Cancer, 1997; 17 (1): 163-174.
5. Scagliotti GV. **Symptoms, signs and staging of lung cancer**. In: Spiro SG. Lung Cancer. European Respiratory Monograph, 2001; 6 (17) Chapter 7: 86 -119.
6. Bunn PA. **Lung Cancer**. New Jersey, Princeton, 1992
7. Mountain CF. **Revisions in the International System for staging Lung Cancer**. Chest, 1997; 111: 1710-17.
8. Reid PT, Rudd R. **Diagnostic investigation in lung cancer**. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6 (17) Chapter 9: 151-169.
9. Muers MF, Haward RA. **Management of lung cancer**. Thorax, 1996; 51 (6): 557-560.
10. Goldstraw P. **Video-assisted thoracic surgery in the management of lung cancer**. Lung Cancer, 1997; 18 (2): 18 - 19.
11. Hollings N, Shaw P. **Diagnostic imaging of lung cancer**. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6 (17) Chapter 8: 120-150.
12. Charloux A. Et all. **Prognostic value of histology in patients with non-small lung cancer**. Lung Cancer, 1997; 17 (1): 123-134.
13. American Thoracic Society/European Respiratory society: **Pretraetmen evaluation of Non-Small-Cell Lung Cancer**. Am J Resp Care Med, 1997; 156: 320-332.
14. Rocmans PA. **Surgical treatment of non small cell lung cancer**. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6 (17)Chapter 10: 170 - 189.
15. Kaiser LR and Friedberg JS. **The role of Surgery in the Multimodality Management of Non-Small-Cell lung Cancer**. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1997; 9: 60-76.
16. Klastersky J. et all. **Induction therapy for NSCLC: a consensus report**. Lung Cancer, 1991; 7: 15-17.
17. Elias AD, et all. **Neoadjuvant therapy for stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC)**. Lung Cancer, 1997; 17 (1): 147 - 161.
18. Payne DG. **Is there a role for induction radiotherapy in stage IIIA NSCLC**. Lung Cancer, Aug. 1997; 18 (2): 53 - 54.
19. Van Houtte P. **Radiotherapy of nonsmall and small-cell lung cancer**. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6 (17) Chapter 11: 190 - 218.
20. Potter V, Woll PJ. **Chemotherapy in nonsmall-cell lung cancer**. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6 (17)Chapter 12: 218-233.
21. Blanke CD and Johnson DH. **Treatment of Small-Cell Lung Cancer**. Seminars in Thoracic and Cardiovascular surgery, 1997; 9: 101-110.
22. Osterlind K. **Chemotherapy in smal cell lung cancer**. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6 (17)Chapter 13: 234 - 258. 23. Muers MF. **Quality of life and symptom conrtol**. In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6 (17)Chapter 16: 305-329.

Veselina Masleše 18  
Banja Luka

telefon 051/ 212-800  
fax 051/ 212-812



Centralna	212-804
Prvi maj	211-088
Zvijezda	463-065
Zmijanje	305-576
Borik	305-608
Zdravlje	463-594
Boska	218-407
Palas	217-574
Lauš	280-452
Galenska laboratorija	429-652
Veledrogerija	429-603
Apoteka u Laktašima	832-709
Apoteka u Prnjavoru	860-696
Apoteka u Čelincu	851-047
Apoteka u Kotor Varošu	880-147
Apoteka u Gradišci	814-968
Apoteka u Kneževu	891-124

## apotekarska ustanova

je zdravstvena ustanova koja obavlja djelatnost snabdjevanja stanovništva lijekovima, pomoćnim lijekovitim sredstvima i medicinskim sredstvima na veliko i malo, izrađuje magistralne lijekove i galenske pripravke, te obavlja ispitivanja ispravnosti lijekova, lijekovitim supstanci i galenskih pripravaka.

**BANJA LUKA**

---

## 10. Izbor lijekova za bolesti respiratornog sistema

10.1. Bronhodilatatori	251
10.1.1. Adrenergički bronhodilatatori	251
10.1.2. Antimuskarinski bronhodilatatori	254
10.1.3. Teofilin	255
10.2. Glikokortikoidi	257
10.2.1. Inhalacioni kortikosteroidi	260
10.2.2. Sistemske kortikosteroidi	261
10.3. Stabilizatori membrane mastocita	264
10.4. Antagonisti leukotriena	265
10.5. Blokatori H <sub>1</sub> histaminskih receptora	267
10.5.1. Sedativni antihistaminici	268
10.5.2. Nosedativni antihistaminici	268
10.6. Sekretoliti i sekretomotorici	269
10.7. Antitusici	269
10.8. Lijekovi za terapiju sluznice nosa	270
10.8.1. Lijekovi za lokalnu terapiju sluznice nosa	270
10.8.2. Lijekovi za oralnu terapiju sluznice nosa	270
10.9. Izbor antibiotika u liječenju infekcija respiratornog trakta	271
10.9.1. Izbor antibiotika u liječenju infekcija gornjih respiratornih puteva	271
10.9.1.1. Liječenje streptokoknog faringitisa	271
10.9.1.2. Liječenje akutne bakterijske upale srednjeg uva	273
10.9.1.3. Liječenje akutnog sinuzitisa	274
10.9.2. Izbor antibiotika u liječenju infekcija donjih respiratornih puteva	274
10.9.2.1. Liječenje akutnog bronhitisa	275
10.9.2.2. Liječenje egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća	275
10.9.2.3. Izbor antibiotika u liječenju vanbolničkih pneumonija	275
10.9.2.3.1. Vanbolničke pneumonije kod prethodno zdravih pacijenata	276
10.9.2.3.2. Vanbolničke pneumonije kod prethodno bolesnih pacijenata	277
10.9.2.3.3. Vanbolničke aspiracione pneumonije	278
10.9.2.4. Izbor antibiotika u liječenju bolničkih pneumonija	279
10.9.3. Interakcije antibiotika sa drugim lijekovima	280
10.10. Antituberkulotici	284
Literatura	289

---





## **10. Izbor lijekova za bolesti respiratornog sistema**

U ovom poglavlju obrađene su grupe lijekova koje se najčešće koriste za liječenje različitih respiratornih oboljenja i to:

- ◆ **bronhodilatatori,**
- ◆ **glikokortikoidi,**
- ◆ **stabilizatori membrane mastocita,**
- ◆ **antagonisti leukotrienskih receptora,**
- ◆ **blokatori H<sub>1</sub> histaminskih receptora,**
- ◆ **sekretolitici i sekretomotorici (mukolitici),**
- ◆ **antitusici,**
- ◆ **lijekovi za terapiju sluznice nosa,**
- ◆ **antibiotici,**
- ◆ **antituberkulotici.**

### **10.1. Bronhodilatatori**

Prema mehanizmu djelovanja svi bronhodilatatori dijele se u tri grupe:

- ◆ adrenergički bronhodilatatori,
- ◆ antimuskarinski bronhodilatatori (ipratropijum bromid),
- ◆ teofilin.

#### **10.1.1. Adrenergički bronhodilatatori**

Adrenergički bronhodilatatori spadaju među najviše upotrebljavane lijekove u pulmološkoj farmakoterapiji. Osnovno djelovanje ovih lijekova jeste da prouzrokuju relaksaciju glatkih mišića bronhija. Sposobnost ovih lijekova da smanje otpor proticanju vazduha vrlo je korisna u terapiji astme, bronhitisa i reverzibilne opstrukcije bronhija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća<sup>[1]</sup>. Pored bronhodilatacije, ovi lijekovi olakšavaju mukocilijarni transport sekreta u bronhijama što može biti korisno za terapiju pneumonije, bronhiektazija, cistične fibroze.

U adrenergičke bronhodilatatore spadaju:

- ◆ kratkodjelujući agonisti beta<sub>2</sub> receptora (salbutamol, terbutalin, fenoterol) i dugodjelujući agonisti beta<sub>2</sub> receptora (salmeterol, formoterol),
- ◆ agonisti alfa + beta receptora (adrenalin),
- ◆ agonisti beta<sub>1</sub> + beta<sub>2</sub> receptora (izoprenalin).

## Hemijska struktura

Najveći broj adrenergičkih bronhodilatatora po hemijskom sastavu su kateholamini, ili njihovi derivati. Prirodni kateholamini su dopamin, nora-drenalin i adrenalin, od kojih se samo adrenalin, i to vrlo rijetko, koristi kao bronhodilatator. Sintetski kateholamini su izoprenalin i izoetarin. Adrenalin djeluje i na alfa i na beta receptore. Izoprenalin djeluje podjednako na beta<sub>1</sub> i beta<sub>2</sub> receptore, dok izoetarin djeluje isključivo na beta<sub>2</sub> receptore. Svi kateholamini se u organizmu brzo inaktiviraju pod dejstvom katehol-o-metiltransferaze (COMT), pa im je dejstvo kratkotrajno. To je bio razlog sintetisanja novih adrenergičkih bronhodilatatora (rezorcinola i saligenina) koji nisu supstrat za COMT, što im znatno produžava bronhodilatatorno djelovanje. Najpoznatiji predstavnici grupe rezorcinola su orciprenalin, terbutalin, fenoterol, a saligenina salbutamol.

## Farmakokinetika

Preparati iz grupe kateholaminskih bronhodilatatora moraju se primjenjivati ili u obliku aerosola ili parenteralno. Poslije oralne aplikacije kateholamini djeluju slabo i nepouzdana, jer se u jetri i crijevima brzo inaktiviraju konjugovanjem sa sulfatom i glukuronskom kiselinom. Čak i poslije parenteralne primjene kateholamini se brzo inaktiviraju pod dejstvom COMT-a, tako da trajanje njihovog dejstva iznosi 90 minuta do 3 časa<sup>21</sup>. Pod dejstvom svjetlosti, toplote ili vazduha, kateholaminski bronhodilatatori pretvaraju se u neaktivne adrenochrome, koji imaju crvenkastu boju. Zbog toga, sputum bolesnika koji ih inhalira može poprimiti crvenkastu boju.

Rezorcinoli i saligenini mogu se unositi i oralno, jer ne podliježu inaktivaciji u gastrointestinalnom traktu, a i nisu supstrat za COMT, pa njihovo bronhodilatatorno djelovanje traje do 6 časova.

Dugodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti (salmeterol, formoterol) djeluju sporije i dugotrajnije (do 12 časova) i ne smiju se koristiti za suzbijanje akutnog napada astme, već samo za hroničnu profilaksu.

## Mehanizam djelovanja

Adrenergički bronhodilatatori stimuliraju beta<sub>2</sub> receptore, lokalizovane u bronhijama, što dovodi do stimulacije adenilatne ciklaze i pojačane produkcije cikličnog adenozin monofosfata (cAMP). Stvoreni cAMP pomaže fosforilaciju i time omogućuje pojačano deponovanje kalcijuma u sarkoplazmatskom retikulumu, što smanjuje koncentraciju slobodnog intracelularnog kalcijuma neophodnog za proces kontrakcije. Usljed toga, nastupa relaksacija glatkog mišića bronhija. Smatra se da istim ovim mehanizmom adrenergički

bronhodilatatori stimulišu mukocilijarni klirens i usporavaju oslobađanje medijatora zapaljenske reakcije<sup>[3]</sup>.

Selektivni beta<sub>2</sub> agonisti kao salbutamol, terbutalin, fenoterol i salmeterol stimulišu samo beta receptore u bronhijama, a ne djeluju na beta<sub>1</sub> receptore u srcu. Neselektivni beta agonisti kao izoprenalin, orciprenalin i dr. napušteni su jer često izazivaju tahikardiju, zbog stimulacije beta<sub>1</sub> receptora. Čak i kod lijekova koji su selektivni beta<sub>2</sub> agonisti (salbutamol i dr.), selektivnost se gubi ukoliko se prekorači uobičajena terapijska doza.

#### Put primjene adrenergičkih bronhodilatatora

Adrenergički bronhodilatatori mogu se primijeniti inhalacionim i oralnim putem. Inhalacionom putu primjene daje se prednost jer na ovaj način lijek dolazi u neposredni kontakt sa velikom površinom traheobronhijalnog stabla i alveola. Nadalje, lijek se primjenjuje u niskim dozama jer djeluje neposredno na ćelijske receptore u respiratornom sistemu, počinje brzo da djeluje (poslije 5-6 minuta), a zbog niske koncentracije lijeka u plazmi, sistemske pojave i neželjena dejstva su rijetka<sup>[4]</sup>.

Da bi inhalaciona terapija bila efikasna potrebno je obezbijediti slijedeće uslove:

- ◆ aerodinamički prečnik čestica manji od 5mm,
- ◆ pravilnu tehniku inhalacije,
- ◆ prolazne disajne puteve.

Zbog navedenih uslova, koje najčešće nije moguće u potpunosti ispuniti, u pluća dospije svega 15-20% date doze lijeka, što je sasvim dovoljno za terapijski učinak. U praksi, terapijski učinak se ostvaruje već sa 10% date doze lijeka.

Danas su u upotrebi četiri različita sistema za inhalacionu primjenu lijekova<sup>[5]</sup>.

To su:

- ◆ inhalatori sa doziranim aerosolom lijeka (*Metered dose inhalers-MDI*),
- ◆ inhalatori lijeka u obliku suvog praha (*Dry-powder inhalers- DPI*),
- ◆ nebulizatori ili raspršivači,
- ◆ dodaci za inhalatore u vidu komora različitog oblika i veličine (*spacers*) sa ili bez maske za lice.

Oralna primjena beta<sub>2</sub> adrenergičkih agonista široko je rasprostranjena, mada je manje efikasna od inhalacijske primjene. Parenteralna aplikacija

beta<sub>2</sub> agonista (salbutamol) može biti opravdana samo u vrlo teškim i hitnim slučajevima. Salbutamol se može dati, sporom intravenskom injekcijom u dozi od 250 µg, pod stalnom EKG kontrolom<sup>[5]</sup>. Novije studije su pokazale da efekt inhalacijske primjene salbutamola, ako se dobro sprovodi, ne zaostaje za intravenskom primjenom.

### Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva adrenergičkih bronhodilatatora su: tremor, palpitacije i tahikardija. Mogući su, ali veoma rijetko, glavobolja, povišenje arterijskog krvnog pritiska, vrtoglavica, nauzeja. Tremor je posljedica stimulacije beta<sub>2</sub> adrenergičkih receptora u skeletnim mišićima. Upotrebom adrenergičkih bronhodilatatora u obliku doziranog aerosola, neželjena dejstva su svedena na minimum.

### Tolerancija

U toku prve dvije nedjelje primjene, prema adrenergičkim bronhodilatatorima razvija se tolerancija. Najvjerovatniji uzrok ove tolerancije je nishodna regulacija adrenergičkih beta receptora (smanjivanje broja receptora), koja se uvijek odigrava ukoliko je agonist duže prisutan na nivou receptora. Tolerancija se gubi za 1 do 2 nedjelje po prestanku uzimanja lijeka. Smatra se da se reaktivnost prema adrenergičkim bronhodilatatorima može, bar djelimično, uspostaviti istovremenom primjenom glikokortikoida<sup>[2]</sup>. Glikokortikoidi povećavaju broj beta<sub>2</sub> adrenergičkih receptora, što dovodi do vraćanja reaktivnosti prema beta<sub>2</sub> adrenergičkim agonistima. Ovo dejstvo glikokortikoida razvija se sporo (u toku 4 časa), tako da u slučaju postojanja tolerancije treba primijeniti odmah glikokortikoid, intravenski.

## **10.1.2. Antimuskarinski bronhodilatatori**

Ipratropijum bromid je, na našem tržištu, jedini antimuskarinski bronhodilatator koji se koristi u liječenju astme i hronične opstruktivne bolesti pluća (ovdje spadaju i oksitropijum bromid i tiotropijum, koji nisu registrovani kod nas)<sup>[6]</sup>. Neselektivnom blokadom muskarinskih holinergičkih receptora u bronhijama ipratropijum prouzrokuje bronhodilataciju, a da pri tom ne zgušnjava bronhijalni sekret niti oštećuje cilijarni epitel.

Bronhodilatatorno djelovanje ipratropijuma u astmi slabije je izraženo nego kod primjene salbutamola<sup>[3]</sup>. Nastajanje dejstva ipratropijuma je sporije nego poslije primjene salbutamola. Maksimalna bronhodilatacija nastaje 30 do 60 minuta nakon inhalacije ipratropijuma, dok maksimalno dejstvo adrenergičkih beta agonista nastaje znatno brže (5 - 15 min.). Kod bolesnika posto-

je značajne individualne razlike u reaktivnosti prema ipratropijumu. Ipratropijum nije lijek prvog izbora u terapiji astme. Međutim, ipratropijum se mora koristiti kada bolesnik ne može da podnese druge lijekove, ili kada su oni slabije djelotvornosti. U hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, ipratropijum može biti efikasniji od beta agonista i teofilina. Ipratropijum se primjenjuje u obliku aerosola i rastvora za inhalaciju. Od neželjenih dejstava mogu se javiti: suvoća usta, retencija mokraće, opstipacija. Potreban je oprez kod bolesnika sa glaukomom i hipertrofijom prostate.

### Kombinovana terapija

Antiholinergici se najčešće primjenjuju u kombinaciji sa beta agonistima i/ili glikokortikoidima. Neke studije dokazuju, dok druge negiraju, da kombinacija antiholinergika i beta agonista produžuje vrijeme trajanja bronhodilatatorskog efekta. Monoterapija bronhodilatatorima treba da se primjenjuje po pravilu, jer se tada može bolje podešavati doza prema terapijskom odgovoru i podnošljivosti. Zato moderna klinička farmakologija na fiksne kombinacije nerado gleda<sup>[6]</sup>. Ipak, dozvoljena je upotreba dva bronhodilatatora fenoterola i ipratropijuma (Berodual), odnosno salbutamola i ipratropijuma (Combivent) s obzirom da djeluju različitim mehanizmima i da se dopunjuju u djelotvornosti.

### 10.1.3 Teofilin

Teofilin se koristi za suzbijanje akutnih napada dispnoje, a retard preparati i za profilaksu napada naročito onih koji se javljaju tokom noći.

Bronhodilatatorno dejstvo teofilina je posljedica više različitih mehanizama djelovanja<sup>[3]</sup>:

- ◆ antagonizuje djelovanje adenzina. Teofilin blokira  $A_1$  i  $A_2$  adenzinske receptore i na taj način antagonizuje mnoga dejstva adenzina uključujući i bronhokonstikciju,
- ◆ inhibiše fosfodiesterazu. Fosfodiesteraza je enzim koji učestvuje u razgradnji cAMP. Inhibišući fosfodiesterazu, teofilin dovodi do nagomilavanja cAMP, što dovodi do smanjivanja koncentracije slobodnog intracelularnog kalcijuma koji je neophodan za kontrakciju. Usljed toga nastupa relaksacija glatkih mišića bronhija
- ◆ popravljaja kontraktilnost dijafragme i smanjuje njenu osjetljivost na zamor,
- ◆ inibiše oslobađanje leukotrijena,
- ◆ antagonizuje dejstvo trombocitnog aktivirajućeg faktora (PAF).

Za bronhodilataciju je potrebna koncentracija teofilina u plazmi od 20 mg/L. Terapijska širina teofilina je mala, a koncentracije u plazmi mogu varirati u širokim rasponima, jer se lijek metabolizira u jetri. Metabolizam teofilina ubrzavaju i njegovo dejstvo skraćuju neki lijekovi kao što su: antiepileptici (fenitoin, karbamazepin, barbiturati), rifampicin i alkohol<sup>[3,6]</sup>. S druge strane, metabolizam teofilina mogu usporiti, a dejstva pojačati do toksičnosti neka patološka stanja (ciroza jetre, insuficijencija jetre) ili istovremena upotreba nekih drugih lijekova (cimetidin, ciprofloksacin, eritromicin, oralni kontraceptivi).

Doziranje treba strogo individualizovati, kako bi se neželjena dejstva minimalizovala. Neželjena dejstva javljaju se i pri terapijskim koncentracijama, ali su mnogo češća pri koncentracijama od 30 do 40 mg/L. Stimulacija CNS (glavobolja, uzbuđenje, nesanica i konvulzije), srca i krvotoka (palpitacije, tahikardija, aritmije) i gastrointestinalnog trakta (nauzeja i stomachne tegobe) zavisi od doze i brzine resorpcije, odnosno brzine davanja injekcije. Preparati sa brzom resorpcijom uglavnom su napušteni jer brza resorpcija daje visoke koncentracije lijeka u krvi, a one mnogo neželjenih efekata. Retard preparati omogućavaju da se lijek resorbuje sporo i da dejstvo jedne doze traje 12 sati, što se koristi u profilaksi noćnih napada. Teofilin podliježe hronofarmakologiji<sup>[4]</sup>, što treba imati na umu pri određivanju i podjeli dnevne doze lijeka na dva dijela (uveče se obično primijeni 1/3 doze više nego ujutro).

Rastvor teofilina u etilendiaminu (aminofilin) daje se kao vrlo spora iv. injekcija u toku 10 do 20 minuta. Brzo davanje može pokrenuti konvulzije ili aritmije. Aminofilin se ne smije davati im. jer su injekcije bolne i iritiraju tkivo. Indikovani su kod teških napada astme i u akutnom teškom napadu astme.

### Preparati na našem tržištu<sup>[7]</sup>

Beta<sub>2</sub> adrenergički agonisti kratkog djelovanja:

- ♦ **salbutamol** (Aloprol, Salbutamol, Spalmitil, Ventolin), **fenoterol** (Berotec 100, sprej; Berotec rastvor), **terbutalin** (Bricanyl, aerosol), **prokaterol** (Lontermin),

Beta<sub>2</sub> adrenergički agonisti dugog djelovanja:

- ♦ **salmeterol ksinafoat** (Serevent),

Kombinacije:

- ♦ **fenoterol, ipratropijum** (Berodual), **ipratropijum, salbutamol** (Combivent), **fenoterol, hromolin** (Ditec), **salbutamol, hromoglikat natrijum** (Intal Plus MDI),

Ostali bronhospazmolitici:

- ◆ **ipratropijum** (Atrovent), **aminofilin** (Aminofilin, Aminophyllinum, Retafilin), **teofilin** (Durofilin), **diprofilin** (Hydrophyllin), **montelukast natrijum** (Singulair), **zafirlukast** (Accolate).

## 10.2. Glikokortikoidi

Kortikosteroidi su hormoni kore nadbubrežne žlijezde koji se danas dobijaju sintetskim putem. Primjenjuju se u fiziološkim dozama sa svrhom supstitucije (npr. u insuficijenciji nadbubrežne žlijezde) ili u farmakološkim dozama prvenstveno zbog antiinflamatornog ili imunosupresivnog djelovanja.

Pri primjeni glikokortikoida treba se rukovoditi sljedećim principima<sup>[8]</sup>:

- ◆ mora se postaviti tačna dijagnoza bolesti koja potencijalno reaguje na primjenu glikokortikoida,
- ◆ kortikosteroide treba primijeniti tek nakon što se drugim lijekovima nije postigao povoljan učinak,
- ◆ dozu treba odrediti na osnovu težine bolesti, nastojeći odrediti najmanju dozu koja još savladava simptome bolesti,
- ◆ veličina doze i dužina terapije direktno su povezani sa pojavom neželjenih reakcija,
- ◆ kad god je moguće glikokortikoide treba primjenjivati lokalno,
- ◆ prekid terapije, ako je ona trajala duže vrijeme, mora biti postepen, kako bi se izbjegli simptomi jatrogene insuficijencije nadbubrežne žlijezde.

Glikokortikoidi imaju brojna djelovanja na organizam:

- ◆ **Antiinflamatorno, antialergijsko, imunosupresivno djelovanje**  
Glikokortikoidi mijenjaju uobičajenu patofiziološku reakciju na povredu, ograničavaju kapilarnu dilataciju i povećani permeabilitet. Oni smanjuju sposobnost leukocita i makrofaga da reaguju na antigene i mitogene. Posebno je značajno dejstvo na tkivne makrofage jer oni gube sposobnost da fagocitiraju i ubiju bakterije, te da proizvode interleukin-1, pirogen, kolagenazu, elastazu, faktor tumorske nekroze i aktivator plazminogena. Osim toga, glikokortikoidi stabilizuju lizosomne membrane i otežavaju oslobađanje vazoaktivnih kinina i destruktivnih enzima, a istovremeno inhibišu rastenje novih kapilara na mjestu povrede. Glikokortikoidi inhibišu ne samo ranu fazu zapaljenske reakcije (edem, deponovanje fibrina, dilatacija kapilara, migracija leukocita u područje zapaljenja, fagocitna aktivnost) već i kasnije manifestacije zapaljenja (proliferacija kapilara i

fibroblasta, deponovanje kolagena i cikartizacija).

Smatra se da antiastmatičko djelovanje glikokortikoida nastaje zbog njihove sposobnosti da inhibišu metabolizam arahidonske kiseline. Glikokortikoidi stimulišu sintezu lipomodulina, koji je inhibitor enzima fosfolipaze A, pod čijim se dejstvom, iz fosfolipida ćelijske membrane, oslobađa arahidonska kiselina. Iz arahidonske kiseline se pod dejstvom enzima ciklooksigenaze (ciklo-oksigenazni put) sintetišu prostaglandini, ili pod dejstvom lipooksigenaze (lipo-oksigenazni put), leukotrieni. Prostaglandini (naročito prostaglandin D<sub>2</sub>) i leukotrieni su bronhokonstriktori, pa je normalno da se inhibicijom njihove sinteze smanjuje i bronhokonstrikcija<sup>[9]</sup>.

Antiinflamatorno djelovanje glikokortikoida je nespecifično. Oni blokiraju zapaljensku reakciju bez obzira na uzroke (mehanički, hemijski, fizički, infektivni, imunološki). Zbog toga se njihovo djelovanje smatra simptomatskim.

#### ♦ **Djelovanje na hematopoezni sistem**

Na hematopoezni sistem glikokortikoidi djeluju tako da povećavaju broj neutrofila u cirkulaciji, uz istovremeno smanjivanje broja limfocita (T i B), monocita, eozinofila i bazofila. Ovaj efekat dostiže maksimum nakon 6 sati od primjene lijeka, a prestaje u toku 24 sata (ukoliko se ne nastavi sa daljom primjenom lijeka).

#### ♦ **Metabolička i katabolička dejstva**

Glikokortikoidi stimulišu glikoneogenezu, a takođe povećavaju preuzimanje aminokiselina u jetri i bubrezima<sup>[3]</sup>. Povišenje nivoa glukoze u krvi stimulise oslobađanje inzulina. U masnom tkivu glikokortikoidi inhibišu preuzimanje glukoze i pojačavaju lipolizu. Međutim, pojačana sekrecija inzulina stimulise lipogenezu, pa je krajnji efekat ipak povećano deponovanje masti.

Glikokortikoidi djeluju na metabolizam vode i elektrolita. Nakon njihove dugotrajne primjene, mogu prouzrokovati retenciju natrijuma, pojačano izlučivanje kalijuma i hipokalemičku alkalozu.

Iako glikokortikoidi stimulišu sintezu proteina u jetri, oni ipak prouzrokuju kataboličke efekte u limfoidnom, vezivnom, masnom i mišićnom tkivu, kao i u koži. Katabolički efekti u kostima razlog su osteoporoze pri dugotrajnoj upotrebi glikokortikoida.

Osim navedenih djelovanja, glikokortikoidi inhibišu sekreci-



ju ACTH, antagonizuju dejstvo vitamina D na resorpciju kalcijuma iz probavnog trakta, stimulišu sekreciju HCl, nadražuju centralni nervni sistem, mijenjaju regulaciju mnogih ćelijskih procesa (sinteza i aktivnost enzima, transportni procesi, permeabilnost membrana).

### Kliničke indikacije za primjenu glikokortikoida

Glikokortikoidi se koriste u terapiji velikog broja oboljenja u kojima zapaljenje i hiperimuna reakcija predstavljaju klinički problem. U svim dolje pobrojanim indikacijama (*tabela 10.1*) glikokortikoidi djeluju simptomatski<sup>101</sup>.

**Tabela 10.1. Indikacije za upotrebu glikokortikoida**

Grupa bolesti	Pojedinačne indikacije
Alergijske bolesti	Angioneurotički edem, astma, alergijske reakcije na lijekove, ujedi insekata, serumska bolest, urtikarija
Kolagensko–vaskularna oboljenja	Arteritis džinovskih ćelija, lupus eritematozus, polimiozitis, reumatoidni artritis, polimialgija, sindromi oboljenja vezivnog tkiva, temporalni arteritis
Očne bolesti	Akutni uveitis, alergijski konjunktivitis, optički neuritis, horoiditis
Gastrointestinalna oboljenja	Zapaljenske bolesti kolona, subakutna hepatična nekroza
Hematološki poremećaji	Stečena hemolitička anemija, leukemija, autoimuna hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura, multipli mijelom, akutna alergijska purpura
Infekcije	Gram negativna sepsa, u cilju supresije ekscesivnih zapaljenskih procesa
Zapaljenja kostiju i zglobova	Artritis, burzitis, tenosinovitis
Neurološki poremećaji	Edem mozga (velike doze deksametazona postoperativno u cilju sprečavanja cerebralnog edema), multipla skleroza
Transplantacija organa	Imunosupresija u cilju sprečavanja odbacivanja kalema
Plućne bolesti	Bronhijalna astma, aspiraciona pneumonija, distress sindrom kod djece, sarkoidoza
Oboljenje bubrega	Nefrotski sindrom
Bolesti kože	Dermatoze, lichen simplex chronicus, mycosis fungoides, pemfigus, kseroza, seboroični dermatitis, atopijski dermatitis
Bolesti tireoideje	Maligni egzoftalmus, subakutni tireoiditis
Ostalo	Hiperkalcemija, planinska bolest

Glikokortikoidi dovode do brze remisije simptoma različitih alergijskih oboljenja, uključivši bronhijalnu astmu, alergijski alveolitis, nesezonski alergijski rinitis, sezonski rinitis, reakcije na lijekove, primjenu stranog seruma ili

transfuzije krvi, te dermatološke bolesti sa alergijskom komponentom. U anafilaktičkoj reakciji primjenjuje se tek nakon adrenalina zbog latentnog perioda (40 - 60 minuta) do početka djelovanja, što u ovom stanju može biti fatalno. Ovi lijekovi su se pokazali kao izuzetno efikasni u liječenju astme. Danas se smatra da je zapaljenski proces, koji dovodi do hiperreaktivnosti disajnih puteva, jedan od glavnih krivaca u patofiziologiji astme. Zato je i razumljivo zašto su glikokortikoidi djelotvorni u astmi<sup>[9,10]</sup>.

### 10.2.1. Inhalacioni kortikosteroidi

Inhalacioni kortikosteroidi su najefikasniji antiinflamacijski lijekovi za dugotrajnu prevenciju astme<sup>[4]</sup>. Njihovo dejstvo još nije u potpunosti razjašnjeno. Učestvuju u inhibiciji metabolizma arahidonske kiseline, sinteze leukotriena i prostaglandina, smanjuju mikrovaskularnu propustljivost, inhibišu stvaranje i sekreciju citokina, sprečavaju migraciju i aktivaciju ćelija zapaljenja i povećavaju osjetljivost beta receptora glatkih mišića bronha. Mnogobrojna ispitivanja pokazala su izvanrednu efikasnost dugotrajne primjene visokih doza inhalacionih glikokortikoida u liječenju hronične perzistentne astme. Ovo je smanjilo potrebu za dugotrajnim liječenjem oralnim glikokortikoidima, a samim tim smanjena je učestalost neželjenih efekata sistemskih kortikosteroida. Inhalacioni kortikosteroidi izazivaju malo neželjenih efekata. Najčešće se javljaju kandidijaza usne duplje i grla, ponekad disfonija i kašalj zbog iritacije gornjih disajnih puteva. Upotreba “spejsera” i ispiranja usta vodom poslije inhalacije mogu da spriječe neželjene lokalne efekte. Rizik od sistemskih neželjenih efekata inhalacionih kortikosteroida je veoma mali i izuzetno se rijetko mogu javiti, tek poslije dugotrajne upotrebe visokih dnevnih doza<sup>[4,10]</sup>. Inhalacioni kortikosteroidi se primjenjuju u niskim, srednjim i visokim dozama (*tabela 10.2*).

**Tabela 10.2. Prikaz dnevnih doza inhalacionih glikokortikoida za odrasle<sup>[4]</sup>**

Kortikosteroidi za inhalaciju	Niska doza mcg/dan	Srednja doza mcg/dan	Visoka doza mcg/dan
Beklometazon dipropionat 50 i 250 mcg/doza (Becotide, Becloforte)	200 - 600 (4 - 12 inhalacija – 50 mcg)	600 - 1000 (12 - 20 inhalacija – 50 mcg) 2 - 4 inhalacije-250 mcg)	>1000 (>20 inhalacija – 50 mcg) (>4 inhalacije – 250 mcg)
Budesonid 200 mcg/doza (Pulmicort turbohaler)	200 - 400 (1 - 2 inhalacije)	400 - 600 (2 - 3 inhalacije)	> 600 (>3 inhalacije)
flunizolid 250 mcg/doza (Inhacort)	500 - 1000 (2 - 4 inhalacije)	1000 - 2000 (4 - 8 inhalacija)	> 2000 (>3 inhalacije)
Flutikazon propionat 50,125,250 mcg/doza (Flixotide)	100 - 300 (2 - 6 inhalacija –50 mcg) (2 inhalacije 125 mcg)	300 - 750 (2 - 6 inhalacija-125 mcg)	> 750 (>6 inhalacija- 125 mcg) (>3 inhalacije- 250 mcg)

### 10.2.2. Sistemski kortikosteroidi

Treba razlikovati kratkotrajnu parenteralnu primjenu glikokortikoida, kada se mogu dati i velike doze (npr. 4 mg/kg hidrokortizona ili ekvivalentne doze drugih glikokortikoida), a da nema posebne opasnosti od neželjenih efekata od dugotrajne oralne primjene. Opasnosti glikokortikoidne terapije u pravilu su povezane sa dugotrajnom peroralnom primjenom. U tim slučajevima treba se držati niže navedenih pravila<sup>[8]</sup>. Ne treba težiti potpunom uklanjanju simptoma, već treba, individualno istitrirati najmanju dozu kojom se ublažuju simptomi. Na početku terapije (prvih nekoliko dana) treba većim peroralnim dozama što prije postići ublažavanje simptoma (npr. prednizon ili prednizolon 1mg/kg/24 sata). Kad god je moguće ukupnu dnevnu dozu treba primijeniti odjedanput, najbolje oko 7 sati ujutro, što bi oponašalo cirkadijalni ritam sekrecije glikokortikoida. Na taj način neželjene reakcije su rjeđe, prvenstveno supresija nadbubrežne žlijezde, a terapijski učinak je podjednak onome kad se primjenjuju podijeljene dnevne doze.

Može se uopšteno reći da primjena više od 15 mg prednizona dnevno ili ekvivalentne doze drugih glikokortikoida, duže od dva mjeseca, gotovo bez izuzetka izaziva hipofunkciju nadbubrežne žlijezde. Ukupna dnevna doza podijeljena u 3 - 4 pojedinačne doze, kudikamo više suprimira nadbubrežnu žlijezdu od jednokratne primjene. Neželjene reakcije su rjeđe i u alternirajućoj shemi primjene (ukupna 48 časovna doza svakog drugog jutra), pa je treba probati kod svakog bolesnika, iako je najčešće manje djelotvorna od svakodnevnog primjene glikokortikoida. U alternirajućoj shemi prednost treba dati prednizonu, prednizolonu ili metilprednizolonu zbog minimalnog mineralokortikoidnog djelovanja, relativno kratkog biološkog poluživota i manjeg uticaja na skeletne mišiće. Pogrešno je u toj shemi davati fluokortolon ili deksametazon, čiji je biološki poluživot do 72 časa. U **tabeli 10.3.** prikazan je odnos glikokortikoidnih i mineralokortikoidnih (retencija natrijuma) djelovanja nekih kortikosteroida koji se najčešće primjenjuju, zatim ekvivalentnost antiinflamatornih doza i biološki poluživot<sup>[8]</sup>. Bolesnike treba često kontrolisati u nastojanju da se što ranije registruju neželjene reakcije. Posebno treba paziti na pojavu intolerancije glukoze i mogućnost razbuktavanja tuberkuloze kod bolesnika sa izrazito pozitivnom reakcijom na PPD. Prekid terapije mora biti postepen. U toj fazi može se očekivati egzacerbacija osnovne bolesti ili manifestovanje simptoma nadbubrežne insuficijencije. Uglavnom sa viših doza (40 - 60 mg/dan) može se prijeći na manje doze, smanjujući dnevnu dozu za desetak miligrama sedmično. Kada se dostignu doze od 20 mg dnevno, smanjivanje mora biti još sporije (2,5 - 5 mg/sedmično). Određen stepen adrenalne insuficijencije, pogotovo u urgentnim situacijama, može se očekivati čak godinu dana nakon prekida glikokortikoidne terapije. Depo preparati glikokortikoida nisu preporučljivi zbog nepredvidive reapsorpcije i češćih neželjenih reakcija. U slučaju naglog prekida kortikosteroidne

terapije može se javiti “sindrom obustave” koji se sastoji od sljedećih simptoma: depresija, opšta slabost, glavobolja, umor, letargija, anoreksija, mučnina, mršavljenje, pseudoreumatizam (mialgija, altralgija, ukočenost zglobova), ljuštenje kože, hipoglikemija, egzacerbacija sekundarnih bolesti, ortostatska hipotenzija i vrtoglavica<sup>[8,10]</sup>.

**Tabela 10.3. Jačina i ekvivalentne doze kortikosteroida**

Lijek	Uporedne aktivnosti (hidrokortizon=1)		Trajanje efekta (biološki polужivot) sati	Ekvivalentna oralna doza (mg)
	Antiinflamatorno dejstvo	Retencija Na		
Hidrokortizon (kortizol)	1	1	8 - 12	20
Prednizon	4	0,3	12 - 36	5
Prednizolon	4	0,3	12 - 36	5
Metilprednizolon	5	0	12 - 36	4
Kortizon	0,8	0,8	8 - 12	25
Triamcinolon	5	0	12 - 36	4
Betametazon	25	0	36 - 72	0,75
Deksametazon	25	0	36 - 72	0,75

### **Primjena sistemskih glikokortikoida kod pogoršanja astme, u akutnom teškom napadu astme i drugim oboljenjima pluća**

Sistemske kortikosteroidi ne preporučuju se za dugotrajnu preventivnu terapiju astme. Rijetki su slučajevi kod kojih je potrebna dugotrajna oralna kortikosteroidna terapija za kontrolisanje teške perzistentne astme. Kortikosteroidi (prednizolon, prednizon, metilprednizolon) koji se daju oralno ili parenteralno imaju dobar efekat na brzo otklanjanje simptoma pogoršanja astme i u akutnom teškom napadu astme. Opšte je prihvaćeno da glikokortikoidi u pogoršanju astme ne bi trebalo da se primjenjuju duže od 10 dana, te ukoliko se postigne poboljšanje simptoma i popravljjanje plućne funkcije neophodno je prekinuti primjenu sistemskih kortikosteroida. Neželjena dejstva sistemskih kortikosteroida nisu zabilježena pri kratkotrajnoj primjeni.

Prema sadašnjim saznanjima primjena sistemskih glikokortikoida u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća je kontroverzna i temelji se na oskudnim naučnim saznanjima koja su stečena pažljivim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Stvarni problem predstavlja izbor bolesnika koji će imati koristi od primjene ovih lijekova. Eozinofilija u sputumu, prije nego u krvi, ponekad upućuje na ovu skupinu. Ove lijekove treba primijeniti tek nakon bezuspješno provedene maksimalne bronhodilatacije i bronhopulmonalne drenaže, “test

terapija” počinje sa 20-40 mg prednizona, oralno, u jednoj dnevnoj dozi, uz potvrdu objektivnog poboljšanja, dokazanog spirometrijski i mjerenjem izmjenjene gasova. Davanje glikokortikoida treba prekinuti ako izostane objektivno poboljšanje, ili smanjiti na najmanju dozu koja će održati poboljšanu funkcijsku razinu. Korist od inhalacionih glikokortikoida, ako je uopšte ima, za razliku od astmatičara još nije utvrđena pri sindromima sa hroničnom opstrukcijom.

Zbog nepoznate etiologije sarkoidoze, terapija ove bolesti može biti samo simptomatska i daleko najčešće u ovu svrhu se primjenjuju glikokortikoidi. Mada se glikokortikoidi smatraju lijekovima izbora u liječenju sarkoidoze, još uvijek nema usaglašenog mišljenja oko indikacije za njihovu primjenu, maksimalne efikasne doze, dužine trajanja liječenja i njihovog efekta na tok granulomatoznog procesa.

Kod približno 1/3 bolesnika sa idiopatskom fibrozom pluća postiže se zadovoljavajući terapijski efekt primjenom oralnih kortikosteroida. Svrha primjene glikokortikoida je da stabilizuje ili spriječi progresiju oboljenja supresijom hroničnog alveolitisa. Nema jasnih stavova o dužini trajanja liječenja<sup>[3,10]</sup>.

Sistemska lupus spada u vrlo heterogenu grupu kolageno-vaskularnih oboljenja u toku kojih može doći do akutnih i hroničnih plućnih manifestacija. Plućne i pleuralne manifestacije kod sistemskog lupusa su mnogo češće nego kod drugih kolageno-vaskularnih oboljenja. Najčešće plućne manifestacije su: pleuritis, lupus pneumonitis i limfocitna pneumonija, koja se prema raznim autorima pojavljuje u 50-70% oboljelih. Bolesnici sa povišenom temperaturom, pleuritisom, perikarditisom i hemolitičkom anemijom, dobro reaguju na oralnu terapiju glikokortikoidima<sup>[3]</sup>.

Zahvaljujući antituberkuloticima danas glikokortikoidi nisu indikovani kod liječenja specifičnog pleuritisa i perikarditisa. Učinak glikokortikoida kod nekardiogenog edema pluća vrlo je problematičan.

#### Preparati na našem tržištu<sup>[7]</sup>

Kortikosteroidi za inhalaciju:

- ◆ **beklometazon** (Becloforte, Becotide), **budesonid** (Pulmicort turbohaler, Tafen), **flunizolid** (Inhacort), **flutikazon propionat** (Flixotide),

Fluorisani sistemski kortikosteroidi:

- ◆ **deksametazon** (Dexason, Dexamethason), **fluokortolon** (Ultralan oral), **betametazon**, **natrijum fosfat**, **betametazon dipropionat** (Diprophos, Kuterid, Flosteron), **triamcinolon** (Kenalog),

Nefluorisani sistemski kortikosteroidi:

- ♦ **metilprednizolon** (Lemod, Nirypan, Medrol), **metilprednizolon, natrijum sukcinat** (Lemod Solu, Nirypan solubile, Nirypan solubile forte), **metilprednizolon acetat** (Lemod depo), **hidrokortizon natrijum sukcinat** (Hidrokortizon), **hidrokortizon** (Hydrocortizon), **prednizon** (Prednison, Pronison, Nizon).

### 10.3. Stabilizatori membrane mastocita

Najpoznatiji stabilizatori membrane mastocita su kromolin (natrijum kromoglikat), nedokromil i ketotifen. Poznato je da interakcija IgE antitijela i membrane mastocita prouzrokuje pojačan ulazak kalcijuma u ćeliju i pojačano oslobađanje medijatora preosjetljivosti (upale).

Kromolin i nedokromil sprečavaju antigenom izazvano oslobađanje histamina i drugih medijatora preosjetljivosti iz senzibilisanih mastocita. Ovaj efekat, najvjerovatnije, nastaje usljed blokade ulaska kalcijuma u unutrašnjost mastocita. Kromolin i nedokromil koriste se za hroničnu profilaksu astme. Oni ne otklanjaju dejstva već oslobođenih medijatora, pa se njima ne može zaustaviti postojeći napad astme. Hronična primjena u obliku inhalacije smanjuje hiperreaktivnost bronha i prorjeđuje napade astme<sup>[11]</sup>. Nedokromil je efikasniji od kromolina. Kromolin se inhalira uz pomoć malog “turbo” uređaja (Spinhaler) koji omogućava njegovo raspršavanje. Od neželjenih efekata kromolin prouzrokuje iritaciju sluznice ždrijela, kašalj, suvoću usta, a ponekad i pojačanje postojećeg bronhospazma.

Ketotifen blokira H<sub>1</sub> histaminske receptore, ali ima i antiinflamatorno djelovanje u plućima. Osnovna indikacija za ketotifen je dugotrajna profilaksa alergijske astme u pedijatriji. Kako kromolin, tako i ketotifen ne može prekinuti već postojeći astmatički napad. Najčešći neželjeni efekti ketotifena su sedacija, suvoća usta i vrtoglavica<sup>[12]</sup>.

#### Preparati na našem tržištu<sup>[7]</sup>

- ♦ **ketotifen** (Galitifen, Ketotifen, Zolfen, Dihalar), **kromolin** (Intal, Kromolin)

#### 10.4. Antagonisti leukotriena

Leukotrieni nastaju iz arahidonske kiseline. Oni aktiviraju proces zapaljenja i prouzrokuju kontrakciju glatkih mišića (tako djeluju LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>). Leukotrien B<sub>4</sub> prouzrokuje agregaciju neutrofila, degranulaciju i hemotaksu. Jedna posebna grupa leukotriena povećava permeabilnost krvnih sudova. Za leukotriene LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> se smatra da učestvuju u patogenezi astme, prvenstveno time što djeluju proinflamatorno. Antileukotrieni predstavljaju jednu novu klasu lijekova u terapiji astme. Oni se mogu podijeliti u dvije grupe. Prvu grupu čine docebenon, piripost, zileuton, supstancije koje inhibiraju direktno ili indirektno sintezu leukotriena. Drugu grupu čine zafirlukast, pranlukast i montelukast-lijekovi koji blokiraju leukotrienski receptor<sup>[4]</sup>. Klinička primjena ovih lijekova počela je početkom devedesetih godina i oni su već registrovani u mnogim zemljama. Dosadašnja ispitivanja su pokazala da ovi lijekovi imaju bronhodilatacijsko djelovanje i da smanjuju inflamaciju i hiperreaktivnost bronha. Antileukotrieni su posebno indikovani kao profilaktici u astmi izazvanoj acetilsalicilnom kiselinom i drugim nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima<sup>[6]</sup>. Oni se mogu koristiti takođe i u profilaksi astme izazvane naporom, mada njihova djelotvornost nije ista kod svih bolesnika. Neželjeni efekti antileukotriena se mogu ispoljiti u vidu tranzitornog povećanja jetrenih transaminaza (kod 3% liječenih bolesnika). Ovi lijekovi su inhibitori jetrenih enzima koji učestvuju u biotransformaciji lijekova (citohromi P450), što može dovesti do interakcija sa drugim lijekovima (teofilin, terfenadin, astemizol, eritromicin)<sup>[5]</sup>.

#### Preparati na našem tržištu<sup>[7]</sup>

- ◆ **montelukast natrijum** (Singulair), **zafirlukast** (Accolate)

#### Stepenasti pristup u dugotrajnom liječenju astme

U praktične terapijske svrhe antiastmatički lijekovi koriste se u sljedećim situacijama<sup>[4,5]</sup>:

- ◆ za zaustavljanje akutnog napada astme (kratkodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti, kortikosteroidi koji se primjenjuju oralno ili parenteralno, antiholinergici, kratkodjelujući aminofilin i adrenalin ako je napad posljedica anafilaksije),
- ◆ za profilaktičku zaštitu od novih mogućih napada astme (inhalacioni kortikosteroidi, natrijum kromoglikat, nedokromil, ketotifen, dugodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti, sporooslobađajući teofilin),

- ◆ za prekidanje astmatskog statusa (kiseonik, beta<sub>2</sub> agonisti uz pomoć aparata za raspršivanje ili parenteralno, glikokortikoidi - parenteralno).

U zavisnosti od težine bolesti, primjena lijekova u terapiji astme izvodi se po sistemu pokretnih stepenica. Moguće je terapiju započeti jednim lijekom, a zatim, se kretati ushodno povećavajući intenzitet terapije, ili obrnuto, početi odmah sa više snažnih lijekova, a zatim u zavisnosti od uspjeha terapije, postepeno smanjivati intenzitet terapije. U ovom sistemu liječenja je, dakle, moguć korak naviše i korak naniže.

#### **Prvi korak** (blaga intermitentna astma)

U ovom stepenu ne primjenjuju se lijekovi za dugotrajnu prevenciju astme. Za brzo otklanjanje simptoma primjenjuju se beta<sub>2</sub> agonisti u obliku aerosola, isključivo po potrebi, ali ne više od jedanput dnevno. Prije fizičkog napora ili očekivanog izlaganja poznatom alergenu primjenjuju se inhalacioni beta<sub>2</sub> agonisti ili kromolin.

#### Liječenje perzistentne astme

Za liječenje perzistentne astme blagog, srednje teškog ili teškog stepena, primjenjuju se svakodnevno sredstva za dugotrajnu prevenciju. Najefikasniji lijekovi ove grupe su antiinflamatorna sredstva koja smanjuju inflamaciju u disajnim putevima i njihovu hiperreaktivnost. Rano uvođenje antiinflamatornih lijekova u svakodnevni režim liječenja uključuje pored inhalacionih glikokortikoida u niskim dozama, kromolin ili nedokromil. Inhalacioni glikokortikoidi efikasno regulišu simptome astme i prorjeđuju egzacerbacije.

#### **Drugi korak** (blaga trajna astma)

Za dugotrajnu prevenciju koriste se svakodnevno inhalacioni kortikosteroidi u niskim dozama (*tabela 10.2*) ili, umjesto njih, mogu se primijeniti kromolin ili nedokromil. Ovom režimu moguće je dodati jedan od beta<sub>2</sub> agonista sa dugim dejstvom. Udisanje kratkodjelujućih beta<sub>2</sub> agonista je po potrebi, ali ne više od 3 - 4 inhalacije dnevno.

Ako simptomi perzistiraju, a ljekar je siguran da bolesnik uzima propisanu terapiju inhalacionim putem, postoje dvije mogućnosti promjene terapije:

- ◆ povećati dozu inhalacionih glikokortikoida (srednje doze), ili, ako je terapija započeta kromolinom ili nedokromilom, treba je zamijeniti inhalacionim glikokortikoidima,
- ◆ dodati dugodjelujuće bronhodilatatore (inhalacione ili oralne).



### **Treći korak (umjerena perzistentna astma)**

Svakodnevno koristiti inhalacione kortikosteroide 800 - 2000 mcg ili dodati dugodjelujući bronhodilatator na nižu dozu inhalacionog kortikosteroida. Dugodjelujući bronhodilatatori koji se koriste su inhalacioni beta<sub>2</sub> agonista (salmeterol) ili sporooslobađajući teofilin, mada se može razmotriti upotreba tableta dugodjeljućeg beta<sub>2</sub> agonista. Ovakva terapijska šema vrlo je efikasna, naročito kada se održavaju simptomi noćne astme. Udisanje kratkodjelujućih beta<sub>2</sub> agonista je po potrebi, ali ne više od 3 - 4 inhalacije dnevno. Alternativa kratkodjelujućim beta<sub>2</sub> agonistima su inhalacioni antiholinergici.

### **Četvrti korak (teška perzistentna astma)**

Kod malog broja bolesnika astma se ne može zadovoljavajuće regulisati terapijom iz prva tri stepena, već je neophodna primjena i oralnih glikokortikoida (prednizolon ili prednizon). Svakodnevna terapija podrazumijeva visoke doze inhalacionih kortikosteroida uz dugodjelujuće bronhodilatatore i oralne kortikosteroide u jednoj dnevnoj dozi ili svakog drugog dana. Za brzo otklanjanje simptoma koriste se kratkodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti ili antiholinergici. Antiholinergici su alternativa za bolesnike koji ispoljavaju neželjene efekte na kratkodjelujuće beta<sub>2</sub> agoniste.

## **10.5. Blokatori H<sub>1</sub> histaminskih receptora**

H<sub>1</sub> antihistaminici kompetitivno blokiraju histaminske H<sub>1</sub> receptore, ali nemaju dejstva na oslobađanje histamina. Značajno je takođe da oni nemaju neko suprotno djelovanje prema histaminu, pa prema tome ne mogu korigovati promjenu koja je već nastala pod dejstvom histamina. Zato se anafilaktičke reakcije liječe kombinovanom primjenom adrenalina, antihistaminika i glikokortikoida, i to upravo ovim redom. Adrenalin koriguje lezije koje su već nastale pod dejstvom oslobođenog histamina, antihistaminici blokiraju dejstvo histamina koji bi se mogao dalje osloboditi, a glikokortikoidi dijelom sprečavaju oslobađanje histamina. Najvažnije indikacije za primjenu antihistaminika su urtikarija, alergijski rinitis (senska groznica), alergija prema lijekovima, pruritus i kinezoze.

Bilo sami, ili u sastavu raznih kombinovanih preparata H<sub>1</sub> antihistaminici se, neopravdano, koriste u terapiji nazeba. Postoje ubjedljivi klinički dokazi koji pokazuju da je primjena antihistaminika u te svrhe beskorisna<sup>[6]</sup>. Njihova primjena u terapiji astme takođe je bez uspjeha. Iako je to kuriozitet, prema

H<sub>1</sub> antihistaminicima se ipak može stvoriti alergija. To se doduše dešava samo ako se ovi lijekovi upotrebljavaju u obliku masti i kremova. Blokatori H<sub>1</sub> receptora dijele se na sedativne i nesedativne antihistaminike.

### 10.5.1. Sedativni antihistaminici

Sedativni antihistaminici pokazuju brojna neželjena dejstva: depresija CNS, smanjena psihomotorna sposobnost, sedacija, glavobolja, smetnje u gastrointestinalnom traktu, raš, fotosenzitivnost, anoreksija ili povećanje apetita.

Potreban je oprez kod pacijenata sa: glaukomom, epilepsijom, hipertrofijom prostate, urinarnom retencijom, oboljenjima jetre. Kontraindikacije za primjenu antihistaminika su trudnoća i dojenje.

#### Preparati na našem tržištu<sup>[7]</sup>

- ♦ **dimenhidrinat** (Dramamine), **feniramin** (Avil), **hlorfenamin** (Lentostamin), **prometazin** (Phenergan), **oksatomid** (Tinset), **klemastin** (Alergosan), **difenhidramin** (Dimidril), **mebhidrolin** (Incidal), **dekshlorfeniramin** (Contibac).

### 10.5.2. Nesedativni antihistaminici

Nesedativni antihistaminici, zbog slabog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, izazivaju slabiju sedaciju od sedativnih antihistaminika. Neki među njima (terfenadin, astemizol) mogu izazvati potencijalno fatalne ventrikularne aritmije (*torsades de pointes*), posebno kod osoba sa produženim QT intervalom. Rizik se povećava kod istovremene primjene ketokonazola, itrakonazola i srodnih antimikotika, kao i eritromicina. Ova klinički značajna interakcija objašnjava se kompeticijom za enzime koji su uključeni u proces metabolisanja, što povećava koncentraciju terfenadina i astemizola u plazmi i produžava vrijeme njihovog izlučivanja<sup>[13]</sup>.

Dosadašnja ispitivanja pokazala su da loratadin ne izaziva ventrikularne tahiaritmije. Objašnjenje ovako sigurnog profila loratadina leži u specifičnosti njegovog metaboličkog puta. Naime, postoje dva citohrom P-450 enzima koja metabolišu loratadin tako da u slučaju blokade jednog (CYP3A4), npr. eritromicinom, drugi (CYP2D6) preuzima katalizu dalje razgradnje i onemogućava kumulaciju lijeka<sup>[6,13]</sup>.

### Preparati na našem tržištu<sup>17)</sup>

- ◆ **loratadin** (Claritine, Loradin, Flonidan), **terfenadin** (Bronal, Tefen, Teridin), **astemizol** (Astemisan, Hismanal, Alsten, Histazol).

## 10.6. Sekretolitici i sekretomotorici

Mukolitici su pomoćni lijekovi koji se primjenjuju uz specifičnu terapiju bronhitisa i hronične astme. Olakšavaju iskašljavanje jer hemijskim putem razgrađuju gusti sekret depolimerizujući duge sluzne niti<sup>5,6)</sup>.

Malo je dokaza o njihovoj realnoj efikasnosti. Adekvatna hidratacija i inhalacija vodene pare uz posturalnu drenažu često su dovoljni za olakšanje ekspiracije. Kombinacija sekretolitika sa antibiotikom (Bisolvomycin) nije racionalna zbog fiksnih doza oba sastojka, a upravo se izvjesno sekretolitičko djelovanje postiže tek titiranjem i primjenom maksimalnih dnevnih doza<sup>6)</sup>.

### Preparati na našem tržištu<sup>17)</sup>

- ◆ **bromheksin** (Bisolvon, Bisolvon F, Bisolex, Lupotus), **karbo-cistein** (Karbocistein, Mucodyne, Fenorin P, Bronles, Cimolan), **ambroksol** (Mucofar, Ambrosan, Flavamed, Mucosolvan), **acetilcistein** (Fluimucil, Fluimukan; dodatna indikacija je trovanje paracetamolom), **dornase alfa** (Pulmozyme, indikacija-cistična fibroza pluća), **eprazinon** (Mukolen).

## 10.7. Antitusici

Antitusike je racionalno primijeniti samo kad suvi, nadražajni ili neproduktivni kašalj iscrpljuje bolesnika i onemogućava spavanje.

Opijatni antitusici suprimiraju kašalj djelujući na centar za kašalj i okolne strukture. Kodein jeste prototip i najbolji, ali ima potencijal zavisnosti i na spisku je opojnih droga kad se koristi u dozama većim od 20 mg. Folkodin i noskapin su efikasni, a nemaju potencijal zavisnosti. Nedostatak opijatnih antitusika jeste što otežavaju iskašljavanje sekreta, prouzrokuju njegovu stazu i usporavaju disanje, što sve može biti štetno kod bronhitisa i bronhiektazija. Opstipacija je često neželjeno dejstvo. Djeci do 1 godine ne smiju se davati antitusici<sup>5,7)</sup>.

Neopijatni antitusici su male efikasnosti i nejasnog mehanizma djelovanja te se, opravdano, malo koriste. Kad bi bili efikasni, prednost bi im bila što ne izazivaju zavisnost i opstipaciju<sup>[6]</sup>.

#### Preparati na našem tržištu<sup>[7]</sup>

Opijatni antitusici:

- ◆ **folkodin** (Pholcodin, Folkodin), **kodein** (Codeini phosphas, Kodein fosfat), **kodein i feniltoloksamin** (Codipront), **dekstrometorfan** (Tuzodin, Phagosan, Tabex), **noscapin** (Noscapin).

Neopijatni antitusici:

- ◆ **butamirat** (Sinecod, Sinetus, Panatus, Supremin).

## 10.8. Lijekovi za terapiju sluznice nosa

### 10.8.1. Lijekovi za lokalnu terapiju sluznice nosa

Kapi za nos sadrže vazokonstriktore iz grupe simpatikomimetika radi dekongestije nosa kod kijavice, rinitisa, kataralnog zapaljenja paranazalnih šupljina, srednjeg uva i Eustahijeve tube. Dejstvo je brzo ali kratkotrajno, prema njemu se stvara tolerancija pa su potrebni što duži intervali između ukapavanja. Treba koristiti samo kratke kure da ne bi došlo do reaktivne ponovne kongestije<sup>[6]</sup>. Oprez je potreban kod bolesnika sa hipertenzijom i bolestima srca. Kortikosteroidi primijenjeni u obliku nazalnog spreja djeluju povoljnije od vazokonstriktora u pomenutim stanjima<sup>[5,6]</sup>.

#### Preparati na našem tržištu<sup>[7]</sup>

- ◆ **nafazolin** (Nafazolin, Nafazol, Imidin, Rinalek), **fenilefrin i trimazolin** (Adrianol, Adrianol T), **efedrin** (Ephedrin), **oksimetazolin** (Olynth, Operil), **tetrazolin** (Tyzine).
- ◆ **beklometazon** (Beconase), **budesonid** (Rhinocort aqua, Tafen), **mometazon** (Nasonex)

### 10.8.2. Lijekovi za oralnu terapiju sluznice nosa

Liječiti kijavicu oralnim uzimanjem lijekova nije racionalno, jer rizik može biti veći od koristi koja je uvijek mala. Ipak, broj preparata se povećava, uglavnom iz komercijalnih razloga<sup>[5,6]</sup>.

### Preparati na našem tržištu<sup>17)</sup>

- ◆ **triprolidin i pseudoefedrin (Rinasec), ibuprofen i pseudoefedrin (Defrinol), loratadin i pseudoefedrin (Clarinase).**

## 10.9. Izbor antibiotika u liječenju infekcija respiratornog trakta

### 10.9.1. Izbor antibiotika u liječenju infekcija gornjih respiratornih puteva

Uprkos tome što je najveći dio infekcija gornjih disajnih puteva uzrokovan virusima, one su druge po učestalosti kao razlog propisivanja antibiotika.

Antimikrobno liječenje kod tih bolesnika nema nikakve koristi osim u tri klinička entiteta:

- ◆ kod bolesnika sa dokazanim streptokoknim faringitisom,
- ◆ kod nekih sa akutnim sinuzitisom,
- ◆ kod nekih sa akutnom upalom srednjeg uva.

#### 10.9.1.1. Liječenje streptokoknog faringitisa

Za ispravan terapijski pristup liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa važno je imati u vidu sljedeće<sup>14)</sup>:

- ◆ uzročnici tonzilofaringitisa su brojni, ali je zbog mogućih komplikacija najvažniji *Streptococcus beta-haemolyticus*,
- ◆ za ispravnu terapiju, i pored mogućnosti kliničkog postavljanja dijagnoze, neophodno je imati bakteriološku potvrdu dijagnoze,
- ◆ odlaganje kauzalnog antibiotskog liječenja do dobijanja rezultata brisa ne uvećava incidencije komplikacija,
- ◆ započeta terapija mora se sprovesti punih 10 dana dovoljnom dozom izabranog antibiotika.

Dokazanu streptokoknu infekciju ždrijela i tonzila treba liječiti oralno fenoksimetilpenicilinom (penicilin V). Ukoliko je oralna terapija neprihvatljiva ili je klinička slika teža, treba primijeniti, muskularno, prokain-benzilpenicilin. Terapijske preporuke u svijetu gotovo ne poznaju ovaj vid terapije<sup>15)</sup>, ali uzimajući u obzir “naše specifičnosti” u smislu povjerenja u terapiju injekcijama, pouzdanosti aplikacije i nedisciplinovanosti naših pacijenata pri uzimanju oralne terapije, ovaj vid se mora uzeti u obzir. Svi protokoli za liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa preporučuju primjenu depo penicilina, benzatin-benzilpenicilina. Bez sumnje, benzatin-benzil penicilin pogodan

je za prevenciju recidiva reumatske groznice, pa i za liječenje infekcija u zatvorenim vojnim i drugim kolektivima. Međutim, postoje mišljenja da zbog neuzimanja u obzir veličine infektivnog inokuluma, nepredvidljivosti resorpcije, bolnosti na mjestu aplikacije, liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa jednom dozom benzatin-benzilpenicilina treba izbjegavati.

Savremena farmakoterapija streptokoknog faringitisa ne predviđa polusintetske peniciline i cefalosporine kao lijekove prvog izbora, što je, nažalost, kod nas česta praksa. Njihova dokazano smanjena efikasnost na streptokok, veća mogućnost neželjenih dejstava i cijena liječenja ne idu u prilog njihove primjene.

Kada korektno sprovedena antibiotska terapija ne ispolji efikasnost ili je efekat kratkotrajan, radi se o refraktornim oblicima tonzilofaringitisa, koji mogu biti izazvani virusima, streptokokima grupe A, B, C, gonokokama, oralnim anaerobima. Efikasnim su se pokazali: klindamicin, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom ili kombinacija penicilina V i rifampicina, ali ovaj postupak treba izbjegavati u današnje vrijeme porasta rezistencije *M. tuberculosis* na rifampicin i druge antituberkulotike (**tabela 10.4**).

Nalaz *Streptococcus beta-haemolyticus* grupe A u brisu u odsustvu kliničkih simptoma ne zahtijeva antibiotsku terapiju.

**Tabela 10.4. Liječenje streptokoknog faringitisa**

Lijekovi prvog izbora	
Fenoksimetilpenicilin (oralni penicilin V) ili	Odrasli: 4 x 250 mg, 10 dana Djeca: 4 x 125 mg, za djecu 1-5 god., 10 dana 4 x 62,5 mg, za djecu mlađu od 1 godine
Prokain-benzilpenicilin (i.m.) ili	1x 800 000- 1 600 000 i.j. tokom 10 dana
Benzatin-benzilpenicilin (i.m.)	Odrasli: jednokratno 1 200 000 i.j. Djeca : (za djecu < 27 kg) jednokratno 600 000 i.j.
Osobe alergične na penicilin	
Eritromicin	4 x 250-500 mg, 10 dana
Osobe sa refraktornim tonzilofaringitisom	
Klindamicin ili	Odrasli: 2 x 300 mg, per os, 10 dana Djeca: 20-30 mg/kg/dan, per os, podijeljeno u 2 - 4 doze, 10 dana
Amoksicilin + klavulanska kiselina	Odrasli: 3 x 625 mg, per os, 10 dana ili 2 x 1 g/ 10 dana Djeca: 40 mg/kg/ dan, podijeljeno u 3 doze tokom 10 dana

### 10.9.1.2. Liječenje akutne bakterijske upale srednjeg uva

Akutna upala srednjeg uva najčešći je razlog propisivanja antibiotika u dječjoj dobi. Najčešći uzročnici su sami virusi kod 25% bolesnika, zatim miješane bakterijske i virusne infekcije i same bakterijske infekcije. Od bakterija najčešći uzročnici su: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Pneumokok je svakako najčešći pojedinačni uzročnik, odgovoran za oko 40% infekcija. Najteži su otitisi uzrokovani *S. pneumoniae*, dok su oni uzrokovani *H. influenzae* i *M. catarrhalis* skloniji spontanoj kliničkoj regresiji. Neki evropski autori ne preporučuju odmah počinjanje antimikrobnog liječenja, osim kod djece mlađe od 6 mjeseci. Kod djece dobi od 6 mjeseci do 2 godine liječenje se odgađa za 24 sata, a kod djece starije od 2 godine za 48 sati<sup>61</sup>. Ako u navedenim razdobljima ne dođe do poboljšanja, počinje se sa antimikrobnim liječenjem pravilnim izborom i adekvatnom dozom antibiotika (*tabela 10.5*).

**Tabela 10.5. Liječenje akutne upale srednjeg uva**

Lijekovi prvog izbora	
Amoksicilin ili kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)	Odrasli: 3 x 500 mg, per os 7-10 dana Djeca: 3 x 40 mg/kg, per os 7-10 dana  Odrasli: 2 x 960 mg, per os Djeca: 2 x 40 mg/kg (sulfometoksazola)
Liječenje u slučaju terapijskog neuspjeha	
Amoksicilin + klavulanska kiselina ili	Odrasli: 3 x 625 mg, per os, 10 dana ili 2 x 1 g/ 10 dana Djeca: 3 x 40 mg/kg, per os, 10 dana
Cefuroksim aksetil ili Ceftriakson	Odrasli: 2 x 500 mg, 10 dana Djeca: 2 x 10 -15 mg/kg, 10 dana  Odrasli: 1 x 1-2 g (skraćeno liječenje nijeklinički ispitano) Djeca: 1 x 50 mg/kg i.m., 3-7 dana
Osobe alergične na penicilin	
Azitromicin ili	Odrasli: 1 x 500 mg, 3 dana Djeca: 1x 10 mg/kg, 3 dana
Klaritromicin	Odrasli: 2 x 125-250 mg , 7-10 dana Djeca: 2 x 7,5 mg/kg , 7 -10 dana

Najčešći uzročnici akutnog zapaljenja srednjeg uva u bolničkim uslovima, gdje je proteklo više od 48 sati od nazotrahealne intubacije su: *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. Lijekovi izbora su: cefoperazon 3 x 2 g iv., ili cef-

tazidim 3 x 2 g iv., ili ciprofloksacin 2 x 400 mg iv. U slučaju neuspjeha primarne terapije primijeniti imipenem ili meropenem 3 x 1 g iv<sup>171</sup>.

### 10.9.1.3. Liječenje akutnog sinuzitisa

Pravilan izbor antibiotika za liječenje akutnog sinuzitisa zahtijeva izolovanje uzročnika (*tabela 10.6*).

**Tabela 10.6. Izbor antibiotika kod liječenja akutnog sinusitisa<sup>181</sup>**

Dijagnoza	Uzročnik	Terapija izbora
<b>Akutni sinusitis (u vanbolničkim uslovima)</b>	<i>S. pneumoniae</i> 31%, <i>H. influenzae</i> 21%, <i>Moraxella catarrhalis</i> 2%, <i>streptokoki grupe A</i> 2%, <i>anaerobi</i> 6%, virusi 15%, <i>S. aureus</i> 4%	Amoksisilin 3 x 500 mg, per os / 10 dana <b>ili</b> kotrimoksazol 2 x 960 mg, per os <b>ili</b> amoksisilin-klavulanska kiselina 3 x 625 mg per os ili 2 x 1 g per os/ 10 dana <b>ili</b> cefaklor 2-4 x 500 mg, per os, <b>ili</b> cefuroksim aksetil 2 x 250 mg, per os.
<b>Akutni sinusitis kod hospitalizovanih (nazotrahealna ili nazogastrična intubacija)</b>	G – bacili 47 % (česti <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>E. coli</i> ), G + ( <i>S. aureus</i> ) 35%, gljivice 18%, polimikrobna etiologija 80%	Ukloniti nazotrahealni tubus ili sondu, ako febrilitet potraje, uzeti uzorke za kulturu prije početka sljedeće empirijske terapije: ciprofloksacin 3 x 200 mg iv, <b>ili</b> piperacilin + tazobaktam 3 x 4,5 g iv., <b>ili</b> imipenem ili meropenem 3 x 1 g iv.
<b>Akutni sinusitis kod imunodeficijentnih bolesnika (HIV +)</b>	uobičajeni uzročnici + <i>S. epidermidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. viridans</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>M. avium</i> , enterobakterije	Amoksisilin-klavulanska kiselina 3 x 625 mg per os, <b>ili</b> cefuroksim aksetil 2 x 250-500 mg per os, najmanje 3 sedmice, <b>ili</b> cefibuten 1 x 400 mg per os.

Najčešći uzročnici hroničnog sinusitisa su: *Bacteroides*, *Peptostreptococci*, *Fusobacterium*. Antibiotička terapija najčešće je bezuspješna (pokušati sa amoksicilinom + klavulanska kiselina ili klindamicinom). Kod akutne egzacerbacije terapija kao kod akutnog sinusitisa<sup>171</sup>.

### 10.9.2. Izbor antibiotika u liječenju infekcija donjih respiratornih puteva

Akutne infekcije donjih disajnih puteva obuhvataju tri osnovna entiteta:

- ◆ akutni bronhitis,
- ◆ egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP),
- ◆ pneumonija.



### 10.9.2.1 Liječenje akutnog bronhitisa

Akutni bronhitis je upala sluznice traheobronhijalnog stabla. Najčešći uzročnici su respiratorni virusi (rinovirusi i koronavirusi, virusi influence i adenovirusi), a kod djece i respiratorni sincicijski virusi te virusi parainfluence. Vrlo mali procenat izazivaju nevirusni uzročnici: *Mycoplasma pneumoniae* (kod djece i mlađih bolesnika), te *Chlamydia pneumoniae* u svim starosnim grupama. Antibiotiska terapija najčešće nije indikovana<sup>19)</sup>.

### 10.9.2.2. Liječenje egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća

Akutna egzacerbacija definiše se pojavom simptoma akutne infekcije, obilnog gnojnog iskašljaja i pogoršanjem dispneje kod bolesnika sa HOBP. Disajni putevi takvih bolesnika kolonizovani su bakterijama i u mirnim fazama bolesti. U sputumu se najčešće nalaze *S. pneumoniae*, *H. influenzae* te *Moraxella catarrhalis*<sup>20)</sup>. Virusni su, međutim, vrlo česti uzročnici akutnih infekcija. Sa njima se povezuje čak 25 – 50% slučajeva akutnih egzacerbacija, a u posljednje vrijeme češće se nalazi i *Chlamydia pneumoniae*. Korist antibiotiske terapije kod akutne egzacerbacije HOBP smatra se dokazanom. Izbor lijeka i trajanje liječenja zavisi od poznavanja lokalne rezistencije bakterija (**tabela 10.7**). U svijetu, u pojedinim zemljama, rezistencija na penicilin dostiže i do 40% sojeva *S. pneumoniae* (npr. Mađarska, Španija).

**Tabela 10.7. Doze i trajanje terapije akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća<sup>21)</sup>**

Dijagnoza	Terapija izbora	Alternativna terapija
Akutne egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća	Amoksisilin 3 x 500 mg, per os / 7-10 dana ili amoksisilin-klavulanska kiselina 3 x 625 mg per os/ 7-10 dana,	Azitromicin 1 x 500 mg per os / 3 dana  ili ciprofloksacin 2 x 500 mg per os / 7 dana, kod težih oblika bolesti,  ili ceftibuten 1 x 400 mg per os / 7-10 dana

### 10.9.2.3. Izbor antibiotika u liječenju vanbolničkih pneumonija

Pneumonija je akutna upala plućnog parenhima. Relativno je česta bolest. Kako se radi o akutnoj, potencijalno teškoj bolesti, odluke o terapiji donose se odmah nakon postavljanja kliničke dijagnoze, bez sigurne etiološke dijagnoze. Uzročnici upale pluća znatno se razlikuju u bolničkim i vanbolničkim uslovima te kod raznih populacija bolesnika, pa se razlikuju i preporuke za empirijsku terapiju.

### 10.9.2.3.1. Vanbolničke pneumonije kod prethodno zdravih pacijenata

Vanbolničke pneumonije najčešće uzrokuju *S. pneumoniae* (u opštoj populaciji 70 - 80%), *Mycoplasma pneumoniae* 15%, *Chlamydia pneumoniae* 10%, virusi, *Legionella pneumophila*, *H. influenzae*<sup>[20]</sup>. Posljednjih godina, raste broj pneumonija izazvanih *Mycoplasma pneumoniae*, pa se postotak ambulantno liječenih bolesnika s navedenim uzročnikom povećava i do 37%. Etiologija se djelimično razlikuje i po dobi. Tako je kod djece od 5 do 14 godina i mlađih odraslih bolesnika do 35 godina u 30 - 60% slučajeva uzročnik *Mycoplasma pneumoniae*, a u ostalih prethodno zdravih pacijenata sa upalom pluća u sličnom procentu uzročnik je *S. pneumoniae*. Kod pacijenata iznad 70 godina *Mycoplasma pneumoniae* je znatno rjeđi uzročnik (2%). Ambulantne pneumonije kod prethodno zdravih pacijenata liječe se, na osnovi pretpostavljenog patogena, benzil-penicilinom, prokain-benzil penicilinom ili amoksicilinom (*tabela 10.8*).

Kod preosjetljivosti na penicilin primjenjuje se eritromicin, s tim da za eritromicin postoji više izvještaja o neuspješnosti terapije kod pneumonija izazvanih rezistentnim bakterijama. Terapija pneumokokne pneumonije traje 3 - 5 dana nakon pada temperature na normalu<sup>[20]</sup>.

U slučaju kliničke slike koja govori za atipičnu pneumoniju mlađe odrasle i dječije dobi uz eventualno pozitivnu epidemiološku anamnezu, treba dati makrolide. Kod odraslih bolesnika može se dati doksiciklin, koji je potrebno davati 14 i više dana. Makrolidi imaju prednost u slučajevima sumnje na mikoplazmu, a tetraciklini kod suspektne infekcije rikeciozom ili psitakozom. Veliki dio vanbolničkih pneumonija kod prethodno zdrave populacije može se liječiti ambulantno, pogotovo ako se radi o atipičnoj pneumoniji koja se rijetko komplikuje. Nažalost, kod određenog broja bolesnika pneumonija se komplikuje, pa se takvi pacijenti moraju hospitalizovati. Možemo ih prepoznati služeći se rizičnim faktorima donesenim u preporukama Američkog torakalnog društva za postupke u ambulantnim pneumonijama<sup>[22]</sup>.

Od niza rizičnih faktora donosimo jedan dio koji se odnosi na prethodno zdrave pacijente, prilagođen mogućnostima naše ambulantne dijagnostike, a to su:

- ◆ starost iznad 65 godina,
- ◆ hospitalizacija u prethodnih 12 mjeseci,
- ◆ promijenjeno stanje svijesti (dezorijentacija, konfuzija),
- ◆ hipotermija,
- ◆ frekvencija disanja iznad 30/min.,
- ◆ krvni pritisak ispod 90/60 mmHg.

Ako nakon 48-72 sata nema pozitivnog kliničkog odgovora, bolesnik se

najčešće hospitalizuje, te se primjenjuju cefalosporini II ili III generacije ili pak aminoglikozidi (gentamicin, amikacin). Dodatkom makrolida (eritromicin, azitromicin) spektar djelovanja proširuje se i na legionele<sup>[23]</sup>.

**Tabela 10.8. Doze i trajanje terapije vanbolničke pneumonije kod prethodno zdravih pacijenata**

Dijagnoza	Uzročnik	Terapija izbora	Alternativna terapija
Bakterijska pneumonija -bez poticajnih stanja; mlađi od 65 godina	<i>S. pneumoniae</i> , rjeđe ostali uzročnici	Benzilpenicilin* 4 x 2-4 000 000 i.j. iv/im./7-10 dana  ili prokainbenzilpenicilin 1 x 1 600 000 i.j. im./7-10 dana  ili amoksisilin 3 x 500-1000 mg per os /7-10 dana	Alergija na penicilin: eritromicin 4 x 500mg/ 10-14 dana
Atipična pneumonija	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i> , <i>Coxiella burnetti</i>	Eritromicin 4 x 500 mg /14 dana  ili azitromicin 1 x 500 mg per os/3 dana	Doksiciklin 2 x 100 mg per os/ 14 dana
Vrlo teška pneumonija (komplikovana bakterijska pneumonija, koja zahtijeva intenzivno bolničko liječenje)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> , G - bakterije	Cefuroksim 3 x 1,5g iv.+ eritromicin 4 x 500 mg, per os  ili koamoksiklav 3 x 1,2 g iv + ciprofloksacin 2 x 400 mg iv.	Cefuroksim 3 x 1,5 g iv.+ gentamicin 1 x 240 mg iv. + ciprofloksacin** 2 x 400 mg iv.

\* benzilpenicilin nakon normalizacije temperature, treba zamijeniti prokainbenzilpenicilinom, eventualno oralnim fenoksimetilpenicilinom

\*\* ciprofloksacin primijeniti u slučaju sumnje na *Legionella*

### 10.9.2.3.2. Vanbolničke pneumonije kod prethodno bolesnih pacijenata

Kod ambulantnih pacijenata koji boluju od hroničnih bolesti, kao što su HOBP, alkoholizam, dijabetes, hronična bubrežna insuficijencija, srčana dekompenzacija, hronična bolest jetre, imunosupresivna terapija i dr., uzročnici upale pluća donekle se razlikuju. I dalje je najčešći uzročnik *S. pneumoniae* (20-60%), ali su česti i drugi patogeni *H. influenzae* (3-10%), *M. catarrhalis* (1-3%), *M. pneumoniae* (2-30%), te koliformne bakterije (3-10%). Empirijska antibiotska terapija mora obuhvatiti širi spektar te se preporučuju cefalosporini II generacije zajedno sa makrolidima u standardnim dozama<sup>[20]</sup>. Američko torakalno društvo<sup>[22]</sup>, osim cefalosporina II generacije, kao alternativnu terapiju navodi kotrimoksazol (sulfametoksazol + trimetoprim), ili pak beta-laktamski antibiotik sa inhibitorom beta-laktamaze (amoksisilin + klavulanska kiselina, koamoksiklav) sa ili bez makrolida (**tabela 10.9**).

Ako pneumonija nastaje poslije virusnih, posebno gripoznih infekcija, treba pretpostaviti posebno mogućnost stafilokokne infekcije. U tom slučaju umjesto cefalosporina II ili III generacije, prednost imaju penicilinaza rezistentni penicilini: flukoksacilin, kloksacilin, oksacilin, a dolaze u obzir i cefalosporini I generacije.

**Tabela 10.9. Doze i trajanje terapije vanbolničke pneumonije kod prethodno bolesnih pacijenata**

Terapija izbora	Alternativna terapija
Cefuroksim aksetil* 2 x 500 mg, per os /10 dana + eritromicin 4 x 500mg/10 dana ili azitromicin 1 x 500 mg/ 3 dana	Koamoksiklav 3 x 1,2 g iv. / 10 dana**

\* ili neki drugi cefalosporin II generacije

\*\* nakon normalizacije temperature preći na peroralno liječenje (koamoksiklav 3 x 625 mg)

### 10.9.2.3.3. Vanbolničke aspiracione pneumonije

Vanbolnička aspiraciona pneumonija javlja se češće kod alkoholičara, kod bolesnika sa neurološkim bolestima koje dovode do smetnji gutanja ili poremećaja refleksa kašlja, promjena stanja svijesti ili bolesti koje mijenjaju ezofagealnu peristaltiku. Uzročnici su oralne, anaerobne bakterije (*Fusobacterium spor.*, *B. melanogenicus*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* i dr.) pa je lijek izbora penicilin G 8 - 12 miliona i.j. na dan podijeljeno u 6 doza, eventualno amoksicilin-klavulanska kiselina (koja će djelovati i na gram negativne aerobne uzročnike), a za bolesnike alergične na penicilin, klindamicin<sup>[20,23]</sup>. Ako je tok pneumonije nepovoljan, moguće zbog rezistencije sojeva *Bacteroides*, tada bakterijsku alternativu čine cefoksitin 4 - 6 g dnevno podijeljeno u 3 doze, klindamicin 1,2 - 1,6 g dnevno, ili pak kombinacija ampicilina (2 - 6 g/dan) i metronidazola (0,75 - 1,5 g/dan)(**tabela 10.10**).

**Tabela 10.10. Doze i trajanje antibiotske terapije vanbolničke aspiracione pneumonije**

Terapija izbora	Alternativna terapija
Benzil-penicilin 1,5-2 000 000 ij svaka 4 h/ 10 dana, kod alergije na penicilin: klindamicin 4 x 300 mg per os /10 dana ili 3 x 600 mg iv./ 10 dana	Koamoksiklav 3 x 1,2 g iv. / 10 dana ili 3 x 625 mg /10 dana

#### 10.9.2.4. Izbor antibiotika u liječenju bolničkih pneumonija

Kao bolnička upala pluća definiše se pneumonija nastala barem 72 sata nakon hospitalizacije. Pneumonija je česta komplikacija hospitalizovanih bolesnika, sa 18% svih infekcija na drugom je mjestu među bolničkim infekcijama, odmah iza urinarnih, ali je na prvom mjestu po smrtnosti koja iznosi čak do 50% (podaci se odnose na SAD)<sup>[24]</sup>. Spektar uzročnika bolničkih pneumonija potpuno se razlikuje od onog u opštoj populaciji. Najčešći uzročnici su aerobni Gram negativni bacili, koji uzrokuju 60% infekcija, i to *Pseudomonas aeruginosa* 17%, *Enterobacter sp.* 10%, *Klebsiella pneumoniae* 7%, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* 15%, i to većinom meticilin rezistentan (MRSA). Nešto rjeđi uzročnik je *Legionella pneumophila*. Učestalost infekcija pojedinim uzročnicima donekle se razlikuje u pojedinim medicinskim centrima, pa je prilikom odluke o terapiji potrebno poznavati lokalne prilike i učestalost pojedinih uzročnika, a i rezistenciju na antibiotike. Neophodno je insistirati na mikrobiološkoj dijagnozi, a za inicijalnu, empirijsku terapiju obično se preporučuju cefalosporini III generacije i to najčešće ceftazidim, zbog djelovanja i na *Pseudomonas*, kao vrlo čest i visoko smrtonosan uzročnik ili ciprofloksacin iz istih razloga, a i zbog dobrih farmakokinetičkih osobina (visoka koncentracija u plućima). Neki autori preporučuju primjenu imipenema (2 - 4 x 500 mg iv., ili meropenema 3 x 500-1000 mg iv.), koji djeluje na sve navedene uzročnike, uključujući i multiplo rezistentni *Acinetobacter*, ili pak antipseudomonasni penicilin sa aminoglikozidom<sup>[20,23]</sup>.

Vankomicin se u empirijskoj terapiji ne upotrebljava, zbog mogućeg stvaranja na vankomicin rezistentnog i na meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus*. Izuzetak su sredine sa učestalim MRSA pneumonijama i bolničke epidemije MRSA infekcija (**tabela 10.11**).

Uz adekvatnu terapiju već nastale infekcije, veoma su važne i mjere sprečavanja bolničkih pneumonija, od kojih navodimo samo dobro dokazane<sup>[25]</sup>:

- ◆ izbjegavanje nepotrebne upotrebe antibiotika (u “profilaksi” infekcija)
- ◆ temeljno pranje ruku osoblja koje se brine za pacijente,
- ◆ nošenje i promjena rukavica,
- ◆ poluuspravni položaj bolesnika - uzdignuto uzglavlje,
- ◆ ograničenje profilakse stresnog ulkusa samo na visoko rizične pacijente,
- ◆ redovna i temeljna higijena usne šupljine,
- ◆ upotreba enteralne sonde za prehranu bolesnika, da bi se izbjegla prekomjerna distenzija želuca.

U budućnosti će, možda, svoje mjesto u sprečavanju nozokomijalne pneumonije imati i vakcina. U toku je procjena djelotvornosti vakcine za infekcije uzrokovane *Pseudomonasom*, *Klebsiellom* i *Staphylococcusom*<sup>[20]</sup>.

**Tabela 10.11. Doze i trajanje terapije bolničkih pneumonija**

Uzročnik	Terapija izbora	Alternativna terapija
Aerobni G- bacili ( <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> )	Ceftazidim 3 x 2 g iv/21 dan i duže* ili Ciprofloksacin 2-3 x 400 mg iv./ 21 dan i duže	Imipenem 3-4 x 500 mg iv/ 21 dan ili Piperacilin-tazobaktam 3 x 4,5 g iv.
Rijetko <i>Legionella</i>	Ciprofloksacin 2x400 mg iv.	Eritromicin 4 x 500 - 1000mg, sam ili kod težih slučajeva u kombinaciji sa rifampicinom 10-15 mg/kg/ 3 sedmice
<i>S. aureus</i> Meticilin rezistentni stafilokok (MRSA)	Kloksacilin 4 x 2 g iv. Vankomicin 2 x 1 g iv., ili Teikoplanin 400 mg iv. svakih 12 h (3 doze), zatim 1 x 400 mg	Cefazolin 3 x 2 g iv.

\* kod teških oblika dodati aminoglikozid (gentamicin 3-5 mg/kg, ili amikacin 10-15 mg/kg)

### 10.9.3. Interakcije antibiotika sa drugim lijekovima

Bolesnici često primaju više lijekova istovremeno, bilo da se liječe ambulantno ili intrahospitalno. Pri takvoj kombinovanoj terapiji jedan lijek često mijenja intenzitet farmakološkog dejstva drugog lijeka i takvu pojavu označavamo kao interakciju između lijekova.

Treba naglasiti da:

- ♦ interakcije lijekova jesu veliki klinički problem, ali nisu sve i klinički značajne,
- ♦ u literaturi se nalaze podaci za pojedinačne interakcije, bez obzira na moguće višestruke istovremene uticaje,
- ♦ ovim tekstom nisu obuhvaćene interakcije između sastojaka hrane i lijekova, koje bolesnik istovremeno uzima, sa izuzetkom etanola.

Procjenjuje se da se incidencija klinički značajnih interakcija kreće između 3 - 5% kod bolesnika koji uzimaju manji broj lijekova, odnosno 20% kod onih koji istovremeno uzimaju 10 i više lijekova. Rezultati interakcija antibiotika sa drugim lijekovima mogu da budu klinički značajne ili ne, što zavisi od više faktora: izbora lijekova, njihovih doza, trajanja liječenja, režima doziranja, serumskih koncentracija lijekova, osjetljivosti bolesnika na njih i sl. Posebno, međutim, treba istaći faktor ljekara, odnosno njegovog poznavanja

ove problematike. Brojne su klinički značajne interakcije antibiotika sa drugim lijekovima (*tabela 10.12*)<sup>[26]</sup>.

**Tabela 10.12. Interakcije antibiotika sa drugim lijekovima**

Antibiotik (lijek A)	Drugi lijek (lijek B)	Efekt	Klinički značaj
Eritromicin	1. teofilin	↑ B	1
	2. karbamazepin	↑ B	1
	3. digoksin	↑ B	3
	4. triazolam	↑ B	2
	5. ergotamin	↑ B	1
	6. varfarin	↑ B	2
	7. ciklosporin	↑ B	1
	8. terfenadin/astemizol	↑ B	1
	9. valproat	↑ B	2
Fluorohinoloni	1. teofilin	↑ B	2
	1. 2 <sup>+</sup> /3 <sup>+</sup> katjoni (Al, Fe, Mg i dr.)	↓ A	1
Tetraciklini	♦ 2 <sup>+</sup> /3 <sup>+</sup> katjoni	↓ A	1
	♦ digoksin	↑ B	3
Sulfonamidi	♦ oralni hipoglikemici	↑ B	2
	♦ fenitoin	↑ B	2
	♦ varfarin	↑ B	2
Metronidazol	♦ etanol	disulfiramska reakcija	2
	♦ varfarin	↑ B	2
Rifampicin	♦ varfarin	↓ B	1
	♦ oralni kontraceptivi	↓ B	1
	♦ ciklosporin	↓ B	1
	♦ oralni hipoglikemici	↓ B	1
	♦ glikokortikoidi	↓ B	1
	♦ metadon	↓ B	1
	♦ digoksin	↓ B	1
	♦ hinidin	↓ B	1
	♦ antimikotici (azoli)	↓ B	2
	♦ fenitoin	↓ B	2
	♦ azidotimidin	↓ B	1
	♦ diltiazem	↓ B	1
	♦ verapamil	↓ B	1

↑ povećanje koncentracije lijeka,

↓ smanjenje koncentracije lijeka,

1,2,3, - klinički značaj prvog, drugog ili trećeg reda prema frekvenciji i dokumentovanosti pojave u literaturi

## Preparati na našem tržištu<sup>(7)</sup>

### PENICILINI

Prirodni i oralni penicilini sa spektrom djelovanja benzilpenicilina:

- ♦ **benzilpenicilin** (Penicillin G, Crystacillin), **benzilpenicilin, prokain-benzilpenicilin** (Pencillin, Jugocillin, Belocillin, Plivacillin, Duopen), **benzatin-benzilpenicilin** (Panapen), **fenoksimetilpenicilin-penicilin V** (Cliacil), **benzatin-fenoksimetilpenicilin** (Bimepen, Oспен, Mobicin, Ibaden, Silapen).

Polusintetski penicilini:

- ♦ **amoksicilin** (Amoksicilin, Sinacilin, Amoxicilin, Almacin, Amoxil, Hiconcil, Meganox), **ampicilin** (Ampicilin, Pentrexyl, Penbritin).

Kombinacije aminopenicilina i inhibitora beta laktamaza:

- ♦ **amoksicilin i klavulanska kiselina** (Panklav, Amoksiklav, Augmentin, BetAklav, Klavocin), **ampicilin i sulbaktam** (Unasyn, Penactam).

Ureidopenicilini:

- ♦ **piperacilin** (Akocil, Pipril, Isipen), **piperacilin i tazobaktam** (Tazocin).

Penicilinaza rezistentni penicilini:

- ♦ **kloksacilin** (Orbenin).

### CEFALOSPORINI

Cefalosporini I generacije:

- ♦ **cefaleksin** (Cefaleksin, Palitrex, Oracef, Ceporex), **cefazolin** (Kefzol, Cefamezin).

Cefalosporini II generacije:

- ♦ **cefaklor** (Cefaklor, Alfacet, Taracef), **cefamandol** (Mandol), **cefoksitin** (Mefoxin), **ceftibuten** (Cedax), **cefuroksim** (Keroxime, Zinacef, Ketocef), **cefuroksim aksetil** (Novocef-oralni oblik), **cefadroksil** (Duracef, Omnidiox).

Cefalosporini III generacije:

- ♦ **ceftriakson** (Longaceph, Azaran, Farcef, Lendacin, Olicef), **cefotaksim** (Tolycar, Cefapan, Cefotaksim, Makrocef), **cef-tazidim** (Forcas, Fortum, Kefadim, Mirocef), **cefoperazon** (Cefobid).



Cefalosporini III generacije za oralnu primjenu:

- ♦ **cefiksim** (Fiksocem), **cefpodoksim** (Obrelan), **lorakarbef** (Lorabid).

Cefalosporini IV generacije:

- ♦ **cefpirom** (Cefrom), **cefepim** (Maxipime), **cefpiramid** (Tamicin).

#### MONOBAKTAMI

- ♦ **aztreonam** (Azactam).

#### KARBAPENEMI

- ♦ **imipenem i cilastatin** (Tienam, Conet), **meropenem** (Meronem).

#### TETRACIKLINI

- ♦ **doksiciklin** (Doksiciklin, Dovicin, Vibramycin, Hiramycin), **metaciklin** (Metaciklin hlorid, Randomycin), **tetraciklin** (Amracin, Tetraciklin, Tetracycline), **oksitetraciklin** (Oksitetraciklin, Egocin, Geomycin).

#### AMINOGLIKOZIDI

- ♦ **gentamicin** (Gentamicin, Garamycin), **amikacin** (Amikacin, Amikacine), **netilmicin** (Netromycin 150), **tobramicin** (Nebcin).

#### MAKROLIDI

- ♦ **eritromicin** (Eritromicin, Porphyrocine), **roksitromicin** (Runac, Roximisan, Rencin), **spiramicin** (Rovamycine), **azitromicin** (Hamomycin, Sumamed), **klaritromicin** (Klacid, Fromilid, Lekoklar), **midakamicin** (Macropen).

#### PIRANOZIDI

- ♦ **klindamicin** (Klindamicin, Klimicin), **linkomicin** (Lincohem, Linkomicin, Neloren).

#### FLUORISANI HINOLONI

- ♦ **ciprofloksacin** (Ciprocinal, Marocen, Ciprofloksacin, Ciprobay, Cital, Ciprinol), **fleroksacin** (Quinodis), **pefloksacin** (Abaktal), **ofloksacin** (Visiren).

#### SULFONAMIDI I KOMBINACIJE KOJE IH SADRŽE

- ♦ **sulfagvanidin** (Sulfaguanidin), **sulfametoksazol i trimetoprim-kotrimoksazol** (Bactrim, Trimosul, Bioprim, Trimosazol, Primotren, Sulotrim, Sinersul, Kotrimoksazol).

#### GLIKOPEPTIDNI ANTIBIOTICI

- ♦ **vankomicin** (Vancocin, Vancoled, Edicin), **teikoplanin** (Targocid).

## 10.10. Antituberkulotici

Uzročnik tuberkuloze (*Mycobacterium tuberculosis*) veoma je otporan prema spoljnim uticajima i veoma brzo postaje rezistentan na lijekove. Pravilo je stoga da se liječenje tuberkuloze započinje istovremenom primjenom najmanje tri lijeka.

Lijekovi prvog izbora u liječenju tuberkuloze su: izoniazid, etambutol, rifampicin, pirazinamid, streptomycin.

Lijekovi druge linije su: kapreomicin, cikloserin, para-amino-salicilna kiselina (PAS), viomicin, ansamicin, etionamid, amikacin i fluorohinoloni<sup>[23,27]</sup>.

Alternativni antituberkulotici koriste se samo u sljedećim slučajevima:

- ◆ kada postoji rezistencija prema antituberkuloticima prve linije,
- ◆ u slučaju terapijskog neuspjeha sa lijekovima prve linije,
- ◆ kada postoje kliničke mogućnosti za praćenje težih neželjenih efekata alternativnih antituberkulotika.

### Izoniazid

Izoniazid je sa rifampicinom glavni oslonac u terapiji tuberkuloze. On inhibiše rastenje većine bacila tuberkuloze u koncentraciji od 0,2 mg/ml. Ove koncentracije izoniazida su baktericidne za sve bacile tuberkuloze koji se aktivno dijele. Dejstvo izoniazida protiv atipičnih mikobakterija je slabo izraženo. Izoniazid postiže slične koncentracije kako izvan, tako i u unutrašnjosti ćelije, pa prema tome može djelovati kako na ekstracelularne, tako i na intracelularne mikobakterije. Rezistentni mutanti nastaju u populaciji osjetljivih mikobakterija sa frekvencijom 1:10<sup>6</sup>. Pošto tuberkulozna lezija često sadrži više od 10<sup>8</sup> bacila, selekcija rezistentnih mutanata je sasvim moguća ako se izoniazid primjenjuje kao jedini lijek. Međutim, ovo se može izbjeći ako se sa izoniazidom koristi i drugi antituberkulotik koji djeluje nezavisno od izoniazida. Šanse da bacil može biti rezistentan su 1:10<sup>12</sup>, što je višestruko veći broj od broja mikobakterija u tuberkuloznoj leziji<sup>[3]</sup>. Ne postoji unakrsna rezistencija između izoniazida, rifampicina i etambutola. Simultana primjena bar dva od ovih lijekova značajno odgađa pojavu rezistencije prema jednom ili drugom lijeku.

Izoniazid lako difunduje u sve tjelesne tečnosti i tkiva. U CNS i likvoru postiže se jedna petina od koncentracije u plazmi. Metabolizovanje izoniazida, naročito njegovo acetilovanje, jeste pod genetskom kontrolom. U svjetskoj populaciji postoje farmakogenetske razlike u acetilovanju izoniazida. Jednu grupu predstavljaju brzi acetilatori, a drugu spori acetilatori. Defekt kod sporih acetilatora izazvan je sintezom manje količine enzima. Nasljeđe se prenosi kao autozomalna recesivna karakteristika i u nekim krajevima svijeta

prisutna je u 50% stanovništva (SAD), dok je u Evropi i Aziji znatno rjeđa. Biološko poluvrijeme izoniazida kod brzih acetilatora je 90 minuta, a kod sporih oko 3 sata. Znači da brzim acetilatorima treba davati daleko veće doze izoniazida nego sporim, da bi se postigle terapijske koncentracije lijeka u krvi. Terapijska doza izoniazida je 5 - 10 mg/kg na dan<sup>3,6</sup>. Doze za profilaksu iznose 300 mg/dan ili 900 mg dva puta nedjeljno u toku 6 mjeseci (kod imunokompromitovanih osoba, 12 mjeseci).

Lijek se dobro podnosi, ali ponekad izaziva nadražaj CNS (nesanica, nemir, rijetko konvulzije). Poslije dugotrajnog liječenja ponekad se javlja periferni neuritis, naročito kod predisponiranih osoba (dijabetičari, etiličari, malnutricija). Da bi se izbjegli neurotoksični efekti izoniazida, zajedno sa njim se primjenjuje piridoksin (10 mg/100 mg izoniazida). Nakon produžene primjene u cilju hemioprolifakse izoniazid može prouzrokovati oštećenja jetre, koja se manifestuju pozitivnim funkcionalnim testovima, žuticom i multilobularnom nekrozom. Kod osoba sa insuficijencijom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze, izoniazid može dovesti do hemolize.

### **Etambutol**

Bakteriostatičko djelovanje etambutola je ograničeno samo na *M. tuberculosis*. Etambutol djeluje i na mikobakterije koje su postale rezistentne prema izoniazidu i streptomycinu. Prodire dobro u tkiva i u CNS i u likvoru postiže terapijske koncentracije. Uobičajena dnevna doza ovog lijeka je 25 mg/kg i daje se oralno. Poslije dva mjeseca doza se smanjuje na 15 mg/kg. Etambutol se dobro podnosi. Glavni mu je nedostatak što kod 2 - 3% pacijenata prouzrokuje prolazno oštećenje vida, što se manifestuje smanjenom oštrinom vida, suženjem vidnog polja, poremećajem percepcije zelene i crvene boje i pojavom skotoma. U 50% bolesnika zapaženo je povećanje koncentracije urata u krvi usljed smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline. Kod osoba sa renalnom insuficijencijom etambutol ne treba davati zbog moguće kumulacije i povećanja toksičnosti, kao ni djeci, kod koje je teško mjeriti oštrinu vida. Kontrole kod oftalmologa su potrebne prije početka terapije i u toku liječenja etambutolom<sup>16,27</sup>.

### **Rifampicin**

Rifampicin je jedan od najefikasnijih antituberkulotika i sa izoniazidom čini osnov terapije, ukoliko ne postoje specifične kontraindikacije. Osim na mikobakterije djeluje i na mnoge gram-pozitivne i gram-negativne bakterije. Rezistencija bi se brzo razvila, ako bi se davao sam. Uobičajena dnevna doza rifampicina je 10-20 mg/ kg. Na početku terapije rifampicin izaziva prolazno povišenje transaminaza, ali to nije razlog za prekid terapije. Hepatitis je rijetka reakcija i javlja se približno kod 1% liječenih. Opisana je pojava trombocitopenije, prolazne leukopenije i anemije, te sindrom sličan gripu.

Crvenonarandžasta obojenost mokraćé i znoja je bezopasna pojava. Rifampicin je snažan induktor mikrozomnih enzima jetre, usljed čega dolazi do brže eliminacije, snižavanja koncentracije u plazmi i smanjivanja djelotvornosti nekih lijekova koji se istovremeno uzimaju sa njim (kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, fenitoin, oralni antikoagulansi i antidijabetici). On, takođe, povećava eliminaciju matadona u mokraći, pa može izazvati sindrom "metadonske apstinencije"<sup>23,27</sup>.

### **Pirazinamid**

Pirazinamid djeluje baktericidno na intracelularne mikobakterije u fazi diobe. Prema trenutno važećim preporukama mjesto pirazinamida je u inicijalnoj fazi liječenja tuberkuloze (prva 2 - 3 mjeseca) po svim šemama liječenja<sup>23,27</sup>. Koristan je u liječenju tuberkuloznog meningitisa jer dobro prodire u sva tkiva (koncentracije u krvi i likvoru gotovo su istovjetene). Primjenjuje se u dnevnoj dozi od 15 - 30 mg/kg, podijeljeno u 2 - 3 doze. Najčešći neželjeni efekat je poremećaj funkcije jetre, koji direktno zavisi od veličine primijenjene doze. Kontrola transaminaza preporučuje se svake 2 - 4 sedmice. Moguće je, takođe, smanjeno izlučivanje urata, što je posebno opasno kod osoba sa gihtom.

### **Streptomycin**

Streptomycin spada u grupu aminoglikozidnih antibiotika. Njegova upotreba danas je znatno ograničena, uvođenjem drugih antituberkulotika, a koristi se u inicijalnoj fazi liječenja, samo u slučajevima rezistencije na standardne lijekove. Standardna dnevna doza streptomicina je 1g i.m., ali se ona smanjuje na 500-750 mg kod osoba sa manje od 50 kg težine i sa više od 40 godina. Ne treba dati više od 100 g streptomicina kumulativno, jer se toksičnost povećava. Neurotoksično dejstvo streptomicina selektivno zahvata statoakustični nerv i dovodi do oštećenja vestibularnog ili kohlearnog aparata. U prvom slučaju dolazi do poremećaja ravnoteže, vrtoglavice i nistagmusa. Ove pojave obično iščezavaju poslije prekida terapije. U drugom slučaju nastaju poremećaji sluha, koji se pogoršavaju poslije prekida terapije i mogu dovesti do potpune i trajne gluvoće. Primjena streptomicina za vrijeme trudnoće može da prouzrokuje gluvoću novorođenčeta. Streptomycin može oštetiti i funkciju bubrega. Nefrotoksični efekat streptomicina je reverzibilan. Streptomycin djeluje na neuromišićne spone slično kurareu (kao i svi aminoglikozidi). Prema ovom dejstvu naročito su osjetljive osobe koje boluju od teške miastenije, kao i osobe koje su dobile relaksantne lijekove. To nalaže posebnu predostrožnost kod bolesnika koji primaju streptomycin a podvrgnuti su opštoj anesteziji uz primjenu mišićnih relaksanata.

Antituberkulotici se primjenjuju po posebnim režimima koji su uvijek usklađeni prema težini bolesti (*tabela 10.13*).

Klinička praksa je da se bolesnici dijele u četiri kategorije<sup>[23,27]</sup>:

- I kategorija:** novootkriveni slučajevi plućne tuberkuloze sa nalazom mikobakterija u sputumu i drugi teški akutni oblici tuberkuloze,
- II kategorija:** recidivi i neuspješno liječeni slučajevi sa nalazom mikobakterija u sputumu (opasnost: rezistentni sojevi),
- III kategorija:** vanplućna tuberkuloza, ograničene promjene u plućnom parenhimu; plućna TBC mikroskopski negativna,
- IV kategorija:** hronična tuberkuloza.

U inicijalnoj fazi liječenja bolesnik uzima obično 4 lijeka svakodnevno u toku 2-3 mjeseca. U drugoj fazi, nastavku terapije, uzima se manji broj lijekova ali za duže vrijeme. Prva i druga kategorija bolesnika u inicijalnoj fazi liječenja dobijaju izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol i/ili streptomycin. Treća kategorija bolesnika u inicijalnoj fazi dobija tri lijeka: izoniazid, rifampicin, pirazinamid. Kategorija bolesnika sa hroničnom tuberkulozom prije početka liječenja zahtijeva određivanje osjetljivosti mikobakterija prema antituberkuloticima, a izbor lijekova će od toga zavisiti. U drugoj fazi primjenjuju se 2 - 3 lijeka, najčešće izoniazid, rifampicin i etambutol.

**Tabela 10.13. Protokol za liječenje tuberkuloze**

Faza bolesti	Inicijalna faza	Nastavak terapije
<b>Kategorija I</b>  1. Plućna milijarna TBC 2. Diseminovana TBC 3. TBC-CNS-a	izoniazid 1x5-10 mg/kg, po. + rifampicin 10-20 mg/kg po. + pirazinamid 15-30 mg/kg po. + etambutol 15-25 mg/kg po. ili streptomycin 1x1g im.) / 2 mjeseca	1. izoniazid+rifampicin /4 mjeseca 2. izoniazid+rifampicin/6-7 mjeseci 3. izoniazid +rifampicin /6-12 mjeseci (zavisno o kliničkom odgovoru)
<b>Kategorija II</b>	izoniazid + rifampicin + pirazinamid + etambutol + streptomycin / 2 mjeseca <b>zatim</b> izoniazid+ rifampicin + pirazinamid + etambutol /1mjesec*	izoniazid + rifampicin + etambutol / 5 mjeseci
<b>Kategorija III</b>	izoniazid+ rifampicin + pirazinamid / 2 mjeseca	izoniazid + rifampicin / 2 mjeseca; dodatna terapija kod nepotpune remisije-izoniazid / 4 mjeseca.

\* Ukupno trajanje 3 mjeseca ili do mikroskopske negativizacije

Profilaksa tuberkuloze provodi se izoniazidom 1x300 mg per os, tokom 6-12 mjeseci.

U trudnoći izoniazid se može koristiti bez većeg rizika po plod, dok je za rifampicin i etambutol rizik prihvatljiv.

Maksimalne dnevne doze antituberkulotika u trudnoći<sup>(2,3)</sup>:

- ◆ rifampicin - 600 mg,
- ◆ izoniazid - 300 mg,
- ◆ pirazinamid 2-3 g,
- ◆ etambutol - 2,5 g.

#### **Preparati na našem tržištu<sup>(7)</sup>**

- ◆ **rifampicin** (Riftan, Rifamor, Rifampicin, Arficin, Rimactan), **izoniazid** (Isoniazid), **izoniazid sa piridoksinom** (Eutizon B6), **etambutol** (Etamol, Myambutol, Etambutol), **pirazinamid** (Pyrazinamid), **streptomycin** (Streptomycin-sulfat, Streptomycin).

### Literatura

1. Serafin WE. *Drugs used in the treatment of asthma*. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors, *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996; 659-83.
2. Varagić V, Milošević M. *Farmakologija autonomnog nervnog sistema*. U: Gavrilović M, urednik. *Farmakologija*. Beograd: Elit-Medica, 1999; 232-95.
3. Varagić V, Stevanović M, urednici, *Farmakoterapija u pulmologiji*. Beograd: Medicinska knjiga, 1990
4. Bošnjak-Petrović V, Sekulić S, Mitić-Milikić M, Rebić P, Major-Zoričić Z, Nestorović Z. i sar. *Jugoslovenska inicijativa za astmu: smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme*. Beograd, Medicina moderna, 1998
5. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary (BNF)*. London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1999
6. Kažić T. *Gotovi lekovi - priručnik za farmakoterapiju*. Beograd: Integra, 2001
7. Škrbić R, Stojisavljević-Šatara S, Stanulović M, Jakovljević V, Sabo A, Mikov M. urednici. *Lijekovi u prometu: Priručnik o lijekovima i njihovoj primjeni*, Banja Luka: OrtoMedics, 2000
8. Zulić I, Mulabegović. N. *Lijekovi koji utiču na endokrine funkcije*. U: Zulić I, Mulabegović N, urednici. *Farmakologija, klinička farmakologija, toksikologija*. Sarajevo: Jež, 1998; 206-16.
9. Israel E. *Moderating the inflammation of asthma : inhibiting the production or act of pro-products of the 5-lipoxygenase pathway*. *Ann Allergy* 1994; 72: 279-84.
10. Varagić V, Milošević M. *Adrenokortikalni steroidi*. U: Gavrilović M, urednik. *Farmakologija*. Beograd: Elit-Medica, 1999; 284-95.
11. Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels R. *Asthma mechanisms, detdeterminants of sevseverity and treatment: the role of nedocromil sodium*. *Clinical andand Experimental Allergy* 1995; 25: 771-87.
12. Holgate ST. *Antihistamines in the treatment of asthma*. *Clin Rev Allergy* 1991994; 12: 65-78.
13. Zechnich AD, Haxbz DG. *Drug interactions associated with terfenadine and related nonse-dating antihistamines*. *Wes J Med* 1996; 164 (1): 164-69.
14. McCraig LF, Hughes JM. *Trends in antimicrobial prescribing among office based physi-cians in the United States*. *JAMA* 1996; 273: 214-19.
15. Bisno A, Gerber M, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. *Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis; a practice guiedline*. *Clin Infect Dis J* 1997; 25: 574-83.
16. Leibovitz E, Dagan R. *Antibiotic treatment for acute otitis media*. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; 15: 169-77.
17. Barišić B. *Antibiotici u liječenju infekcija gornjih dišnih putova*. *Medicus* 2000; 9 (2): 169-79.
18. Williams JW, Aguilar C, Makela M, Cornell J, Holleman DR, Chiquette E, Simel DL. *Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
19. Gonzales R, Sande M. *What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis*. *Lancet* 1995; 345: 665-67.
20. Vukičević D. *Antibiotici u liječenju infekcija donjih dišnih putova*. *Medicus* 2000; 9 (2): 179-85.

21. Niederman MS. *Antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchitis*. Semin Resp Infect 2000; 15 (1): 59-70.
22. American thoracic society. *Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: Diagnosis, assesment of severity, and initial antimicrobial therapy*. Am Rev Raspir Dis 1993; 148: 1418-26.
23. Schonwald S, Baršić B, Beus A, Božinović D, Francetić I, Ladan V, i sar. *Priručnik za liječenje i sprečavanje infektivnih bolesti*. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kemoterapiju, 2000
24. Craven DE, Steger KA, Barot LM, et al. *Nosocomial pneumonia: Epidemiology and infection control*. Intensive care Med 1992; 18: 510-17.
25. Goldman DA, Weinstein RA, Wenzel OC, et al. *Strategies to prevent and control emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospital*. JAMA 1996; 275: 234-40.
26. Prostran M, Kažić T, urednici. *Antibiotici - racionalna primjena*. Beograd: Farmakoterapijska sekcija SLD, Sekcija za kliničku farmakologiju DFJ, 1997
27. Varagić V, Milošević M. *Lekovi u terapiji tuberkuloze*. U: Gavrilović M, urednik. Farmakologija. Beograd: Elit-Medica 1999; 570-77.



---

## 11. Fizikalna terapija plućnih bolesti

11.1. Uvod	293
11.2. Fizikalna terapija	295
11.2.1. Inhalaciona terapija	295
11.2.1.1. Inhalaciona terapija sa intermitentnim pozitivnim pritiskom	297
11.2.1.2. Lijekovi za inhalacionu terapiju	298
11.2.1.2.1. Bronhodilatatori	298
11.2.1.2.2. Sekretolitici	299
11.2.1.2.3. Antimikrobni lijekovi	299
11.2.2. Metode fizikalne terapije	300
1.2.2.1. Fizikalna terapija za poboljšanje plućne funkcije	301
11.2.2.1.1. Posturalna drenaža	301
11.2.2.1.2. Masaža	304
11.2.2.1.3. Podsticanje kašlja, kontrolisani kašalj	305
11.2.2.2. Fizikalna terapija za poboljšanje funkcije disajnih mišića	305
11.2.2.2.1. Relaksacija, korekcija stava, držanje tijela	305
11.2.2.2.2. Vježbe disanja	306
11.2.2.2.2.1. Vježbe istezanja i opuštanja	307
11.2.2.2.2.2. Vježbe za jačanje dijafragme i donje torakalno disanje	308
11.2.2.2.2.3. Kontrolisano disanje sa relaksiranim inspirijumom i ekspirijumom	310
11.2.2.2.2.4. Vježbe disanja sa maksimalnim inspirijumom	310
11.3. Fizikalna terapija pojedinih oboljenja	311
11.3.1. Fizikalna terapija bolesnika sa hroničnim bronhitisom i emfizemom	311
11.3.2. Fizikalna terapija bolesnika sa astmom	311
11.3.3. Fizikalna terapija bolesnika sa bronhiektazijama	312
11.3.4. Fizikalna terapija bolesnika sa pneumonijama	313
11.3.5. Fizikalna terapija bolesnika sa apscesom pluća	313
11.3.6. Fizikalna terapija bolesnika sa tuberkulozom pluća	313
11.3.7. Fizikalna terapija bolesnika sa stranim tijelom u disajnim putevima	314
11.3.8. Fizikalna terapija bolesnika sa gljivičnom infekcijom pluća	314
11.3.9. Fizikalna terapija bolesnika sa fibrozom pluća	314
11.3.10. Fizikalna terapija bolesnika sa pleuritisom	315
11.3.11. Fizikalna terapija u preoperativnom i postoperativnom periodu torakotomiranih bolesnika	315
Literatura	317

---



## 11. Fizikalna terapija plućnih bolesti

### 11.1. Uvod

Respiratorna rehabilitacija je umješnost medicinske prakse da svakom bolesniku stvori individualni multidisciplinarni program koji, kroz preciznu dijagnozu, liječenje, emotivnu potporu i edukaciju, stabilizuje ili poboljšava fiziološke i psihopatološke promjene plućnog bolesnika i pokušava da mu vrati najviši mogući stepen funkcijske sposobnosti<sup>[1,2,3]</sup>.

**Ciljevi respiratorne rehabilitacije su :**

- ◆ sprečavanje kolapsa bronhija,
- ◆ usporavanje ritma disanja, čime se poboljšava ekonomičnost rada mišića,
- ◆ produbljivanje disanja bez povećanja brzine disanja,
- ◆ mobilizacija grudnog koša i kičme,
- ◆ poboljšanje držanja tijela,
- ◆ poboljšanje opšte fizičke kondicije.

Prijem bolesnika na medicinsku rehabilitaciju određuje se nakon inicijalne procjene koja obuhvata<sup>[4]</sup>:

a) Anamnezu i klinički pregled

Kratka anamneza podrazumijeva i porodičnu anamnezu, socijalne i mikroklimatske uslove.

Fizički pregled obuhvata:

- ◆ opšte stanje bolesnika: tjelesna težina, visina, temperatura, puls respiracije,
- ◆ lokalni nalaz na grudnom košu:
- ◆ oblik grudnog koša (simetričan, asimetričan, kruškast, ljevkast),
- ◆ defotmiteti (pectus carinatum, pectus excavatum, Harisonove brazde, položaj
- ◆ lopatica, simetričnost, udaljenost donjih uglova scapulae od kičmenog stuba),
- ◆ položaj prednjeg trbušnog zida (isturen unaprijed, pupast trbuh),
- ◆ inspekcijom i palpacijom mišića grudnog koša, kičmenog stuba, vrata i ramena određuje se razvijenost i tonus mišića; za procjenu načina disanja (grudno, trbušno ili kombinovano) posmatra se pokretljivost grudnog koša i trbuha pri mirnom disanju.

Normalno je kombinovano disanje. Za procjenu vrste disanja korisna je rendgenoskopija grudnog koša, koja omogućuje

posmatranje pokreta dijafragme i rebara u toku disanja.

b) Antropometrijska mjerenja

Mjerenje obima i pokretljivosti grudnog koša obavlja se centimetrom. Ovo je najjednostavnija metoda procjene mehanizma disanja. Od značaja je kod bolesnika sa hroničnim bolestima pluća kao i kod bolesnika sa oštećenjem nervno-mišićnog i zglobnog sistema.

Mjerenje obima i pokretljivosti radi se u ležećem položaju na leđima na sljedeće tri visine:

- ◆ u aksili, u nivou IV rebra,
- ◆ u visini procesusa ksifoideusa,
- ◆ ispod rebara.

Rezultat ovih mjerenja je razlika obima pri maksimalnom inspirijumu i ekspirijumu za sva tri nivoa mjerenja. Normalna pokretljivost grudnog koša je oko 8 cm. U patološkim promjenama najveće smanjenje obima i pokretljivosti je kod abdominalnog disanja (u nivou donjih rebara).

Dijametri grudnog koša mjere se pelvimetrom u neutralnom položaju:

- ◆ gornji anteroposteriorni mjeri se iznad sternuma u jugularnoj jami i vrhu odgovarajućeg pršljena u horizontalnom nivou,
- ◆ srednji anteroposteriorni mjeri se na sredini grudne kosti i vrhu odgovarajućeg horizontalnog kičmenog pršljena,
- ◆ donji anteroposteriorni mjeri se neposredno ispod sternuma na sabljastom nastavku grudne kosti i vrhu odgovarajućeg horizontalnog pršljena,
- ◆ kosi dijametri grudnog koša (lijevi i desni) mjere se u mediklavikularnoj liniji, u visini VI rebra i vrhu odgovarajućeg kičmenog pršljena u horizontalnom nivou, sa lijeve i desne strane,
- ◆ transverzalni dijametar grudnog koša mjeri se na aksilarnim linijama u visini sabljastog nastavka grudne kosti.

“Toraksni indeks” pruža informaciju o obliku grudnog koša ili odnosu anteroposteriornog prema transverzalnog dijametru. Od značaja je pri postajanju deformacija (asimetrija, pectus carinatum, pectus excavatum). Kod bolesnika oboljelih od hroničnih opstruktivnih bolesti povećava se vrijednost anteroposteriornog dijametra grudnog koša na račun transverzalnog.

c) Ispitivanje plućne funkcije

Da bi se pravilno odredila fizikalna terapija i pratio njen učinak, ispituje se plućna funkcija na početku, u toku i na kraju liječenja. Osim spirometrijskih, važni podaci se dobijaju krivuljom “protok-volumen”, pletizmografijom i gasnom analizom. Plućnu funkciju treba ispitivati pri mirovanju i poslije fizičkog napora da bi se ustanovilo kako bolesnik toleriše fizički napor i pravilno dozirale vježbe. Prije, tokom i poslije fizičkog opterećenja takođe se procjenjuje funkcija srca elektrokardiografski i praćenjem pulsa.

## 11.2. Fizikalna terapija

### 11.2.1. Inhalaciona terapija

Najčešće se koristi, uglavnom se provodi prije ili zajedno sa drugim metodama fizikalne terapije<sup>[5,6]</sup>.

**Aerosol** ili medicinska prašina je suspenzija medikamentoznih čestica u gasnom stanju. Aparati za inhalaciju formiraju aerosol sa različitim dijametrom čestica od 0,5 do 35 mikrona. Čestice aerodinamičkog promjera manjeg od 1 mikrona mogu se taložiti u donjim dijelovima respiratornog sistema. Terapijski aerosoli koji proizvode čestice različite veličine i oblika su heterodisperzioni, dok monodisperzni proizvode čestice istog promjera.

Depozicija udahnutog aerosola odvija se u plućima djelovanjem udruženih mehanizama:

- ♦ **inpakcije** (utiskivanja), dešava se u orofarinksu na bifurkacijama centralnih disajnih puteva. Krupnije čestice zadržavaju se na sluzokoži nosa, usta, farinksa, larinksa i velikim provodnim disajnim putevima prečnika do 2 mm. Turbulentan tok vazdušne mase koji nastaje prilikom protoka vazduha od 15 l/min može povećati depoziciju u centralnim disajnim putevima. Gustoća i aerodinamičnost čestica, debljina mukusa uz respiratorni manevar su determinante koje utiču na depoziciju čestica,
- ♦ **sedimentiranjem** usljed djelovanja gravitacije, podliježu čestice manjeg promjera. One prodiru dublje u trahebronhijalno stablo. Talože se u toku sporog disanja ili zadržanog daha. Ovaj proces dešava se u malim disajnim putevima (promjera manjeg od 2 mm) i alveolama gdje brzo povećanje poprečnog promjera usporova protok vazduha. Promjer ovih čestica veći je od 1 mikrona,

- ♦ **difuzijom** (*Brownovo* kretanje), kretanje čestica najmanjeg promjera. Ove čestice dopiru do najdistalnijih dijelova traheo-bronhalnog stabla.

Na depoziciju aerosola, pored aerodinamičkog dijametra, utiču uslovi ventilacije i anatomske karakteristike disajnih puteva. Brz udah povećava mogućnost zadržavanja čestica silom inercije u velikim disajnim putevima, dok spora i ravnomjerna inhalacija povećava broj čestica koje dospijevaju u periferne dijelove pluća. Težina opstrukcije i prisustvo sluzi određuju mjesto taloženja čestica. Smanjen promjer disajnih puteva dovodi do depozicije lijeka u centralnim dijelovima. Kad se smanji FEV1, manja količina lijeka dospijeva u periferne dijelove. Hipoventilacija utiče na smanjenu distribuciju aerosola te je tada potrebno primijeniti veću dozu lijeka.

Aerosol terapija može se koristiti u kućnim, ambulantnim i bolničkim uslovima (*slika 11.1,11.2*).

Pacijenti se inhaliraju kroz nos maskom ili kroz usta putem usnika. Fiziološko disanje je kroz nos. Šerčer-ov refleks je nazobronhodijafragmalni refleks koji omogućava bolju pokretljivost dijafragme i donjih partija grudnog koša, pa prema tome i bolju ventilaciju donjih partija pluća. Ovaj refleks nastaje disanjem kroz nos.

U kućnim uslovima rade se inhalacije sa disanjem kroz nos, a individualno se predlaže:

- ♦ nad loncem tople kamilice inhaliranje od 0.5 l uz 2,5 ml rastvora *Panthenola*,
- ♦ inhaliranje uz pomoć mentaklar aparata,
- ♦ upotreba kućnih aparata za inhaliranje sa toplim ili hladnim vazduhom.

Indikacije za inhalacije u kućnim uslovima su:

- ♦ sinuzitis,
- ♦ rinitis,
- ♦ traheitis,
- ♦ egzacerbacija horonične opstruktivne bolesti pluća.

Ambulatno i bolnički aerosoli mogu se inhalirati na sobnoj temperaturi ili zagrijani pomoću aerosol aparata koje dijelimo u dvije grupe:

- ♦ sa komprimovanim vazduhom,
- ♦ ultrazvučnim raspršivačima ( npr. *Heyer, Drager, De Vilbs* itd.).



Slika 11.1. Inhalaciona terapija upotrebom individualnog inhalatora



Slika 11.2. Različiti tipovi inhalacionih nastavaka

### 11.2.1.1. Inhalaciona terapija sa intermitentnim pozitivnim pritiskom

Kod bolesnika sa izrazito teškim smetnjama ventilacije, da bi se spriječio kolaps malih disajnih puteva, aerosoli se primjenjuju aparatima sa intermitentnim pozitivnim pritiskom na kraju inspirijuma (IPPB) (npr. *Bird*, *Bennett* ili *Heyer-sekundant 52*). Kod hipoksičnih bolesnika dodaje se kiseonik. Razlika u odnosu na ostale načine primjene aerosola je u tome što se inhalacija ne vrši spontanim dubokim udahom, već strujom vazduha pod pozitivnim pritiskom u inspiriju.

Efekti IPPB terapije su:

- ♦ **fiziološki:** mehanička dilatacija bronhija, veće širenje pluća/toraksa, bolja razmjena gasova, veće iskašljavanje, manji disajni rad mišića,
- ♦ **terapijski:** doprema lijeka u distalnije dijelove traheobronhalnog stabla, bolja distribucija lijeka, veća količina unijetog lijeka,
- ♦ **klinički:** smanjenje disajnih tegoba, smanjenje respiratorne insuficijencije, efikasnija inhalaciona terapija.

Indikacije za IPPB aerosol terapiju su:

- ♦ **u bolnici:** akutna teška astma, egzacerbacija hroničnog bronhisa, kifoskolioza u akutnoj infekciji, depresija disajne aktivnosti, postoperativna stanja,
- ♦ **u kućnim uslovima:** HOBP sa težim stepenom respiratorne insuficijencije, opstruktivno-restriktivna oštećenja s malim udahom ( $VC < 1l$ ), deformiteti grudnog koša.

### 11.2.1.2. Lijekovi za inhalacionu terapiju

#### 11.2.1.2.1. Bronhodilatatori

Različiti su lijekovi sa bronhodilatatornim učinkom prilagođeni za upotrebu putem spreja ("pumpice"), u obliku rastvora za inhalacionu terapiju ili suvog praha lijeka u "rota" kapsulama (*tabela 11.1*).

**Tabela 11.1. Bronhodilatatori za inhalacionu terapiju**

Naziv lijeka	Forma	Doza	Doziranje
Salbutamol (Ventolin)	Aerosol	100/mcg/udah	200 mcg/ 3-4 puta dnevno
	Rota kapsule	200/400 mcg/caps	400 mcg/ 3-4 puta dnevno
	Resp.rastvor	5 mg/ml	2,5-5 mg/5 ml NaCl, 2 puta dnevno
Fenoterol (Berotec)	Aerosol	200 mcg/ udah	200-400 mcg/ 3-4 puta dnevno
	Res.rastvor	0,5-1,0%	1ml/5 ml NaCl /3-4 puta dnevno
Ipratropium bromid + fenoterol (Berodual)	aerosol	Ipratropium bromid 0,02 mcg/udah Fenoterol 0,05 mcg/udah	3-4 puta dnevno
	Res.rastvor	1 ml	1ml/5 ml NaCl/2-3 puta dnevno

Kod upotrebe lijekova u obliku aerosola, veoma je važno bolesnicima objasniti pravilnu upotrebu pumpice, kako bi terapijski učinak bio bolji. Udisanje spreja mora biti tokom inspirijuma poslije maksimalnog ekspirijuma, bez potrebe stavljanja usnika pumpice duboko u usta. Vrlo je važno naglasiti potrebu da se poslije maksimalnog udisaja dah zadrži minimalno desetak sekundi. Potom poslije nekoliko normalnih respiracija postupak se ponovi ukoliko su propisane dvije inhalacije (*slika 11.3*).



**Slika 11.3. Pravilna upotreba pumpice**



### 11.2.1.2.2. Sekretolitici

Kod hronične opstruktivne bolesti pluća glavni problem je nakupljanje gustog viskozno g sekreta unutar traheobronhalnog stabla. Upotrebom ovih lijekova želi se omogućiti olakšana ekspektoracija.

U odnosu na način i mjesto djelovanja u inhalacionoj terapiji primjenjuju se sljedeći sekretolitici:

1. lijekovi koji povećavaju sadržaj vode u sol fazi (mjesto djelovanja bronhijalni sekret, sekretorne ćelije):
  - ◆ fiziološki rastvor, inhalacijom u obliku aerosola. Kod bolesnika sa dokazanim bronhiektazijama bez bronhospazma dozvoljena je upotreba hipertono g slanog rastvora (5-10%) koji izaziva jači kašalj i bolju ekspekaoraciju,
  - ◆ mineralne soli Al-hlorida i K-jodida,
  - ◆ emetici: gvajakol, gvajafenezin, saponini,
  - ◆ eterična ulja.
2. lijekovi koji mjenjaju konzistenciju gel faze (mjesto djelovanja bronhijalni sekret, sekretorne ćelije):
  - ◆ n - acetilcistein, daje se odraslo j osobi 6 -10 ml 10% rastvora 3 - 4 puta dnevno ili 3 - 5 ml 20% rastvora 3 - 4 puta dnevno,
  - ◆ karbocistein,
  - ◆ proteolitički enzimi,
  - ◆ benzilamini (**Bromheksin**, **Bisolvon**), daje se 1 - 2 ml 0,2% rastvora 2 - 3 puta dnevno (1 ml otopine sadrži 2 mg bromheksina hidrohlorida).
3. lijekovi koji povećavaju aktivnost ćelija:
  - ◆ beta<sub>2</sub> simpatikomimetici,
  - ◆ teofilin.
4. lijekovi koji povećavaju proizvodnju surfaktanta na nivou pneumocita II:
  - ◆ ambroksol.

### 11.2.1.2.3. Antimikrobni lijekovi

Najčešće se u aerosolu daje Genatmicin u dozi 20 - 40 mg u 5 ml fiziološke otopine 2 puta dnevno.

Pencilinski preparati širokog spektra (Polimixin E) daju se u dozi 500 000 - 1 000 000 IJ 3 - 4 puta dnevno ili *carbencillin* 1gr 4 puta dnevno.

Aplikacija antibiotika u aerosolu vrši se obavezno nakon provedene fizikalne terapije, uz inhalaciju beta-2-agonista.

Kod dokazanih virusnih infekcija disajnih organa primjenjuju se antivirusni lijekovi u obliku aerosola. Ribavirin (Virazol) 3 puta dnevno udisanjem 2 časa aerosola koji sadrži 20 mg Virazola u 1 ml tečnosti. Režim terapije traje 4 dana.

U terapiji i profilaksi pneumonija izazvanih *Pneumocystis carinii* primjenjuje se *pentamidin isethionat* u aerosolu od 300 - 600 mg aplikovan 1 puta dnevno nakon inhalacije Salbutamola. Za profilaksu dovoljna je jednokratna inhalacija 300 mg 1 puta mjesečno.

Nistatin se može kod gljivičnih infekcija respiratornog sistema ordinirati u obliku aerosola. Rastvor za inhalaciju priprema se tako da se 2 ml Nistatina pomiješa sa 3 ml fiziološkog rastvora.

### 11.2.2. Metode fizikalne terapije

Fizikalna terapija poboljšava plućnu funkciju<sup>7)</sup>:

- ◆ poboljšanjem funkcije disajnih puteva,
- ◆ poboljšanjem funkcije mišića.

Prema svojoj ulozi pri respiraciji, grudni koš u cjelini dijelimo na:

- ◆ funkcionalni dio kome pripadaju disajni putevi, od nosa do respiratornih bronhiola i pluća u užem smislu, tj. alveolarni prostor,
- ◆ pogonski dio respiratornog trakta kome pripadaju grudni koš u užem smislu i respiratorni mišići.

Pogonski dio respiratornog sistema predstavlja torakoabdominalnu muskulaturu koja svojim kontrakcijama omogućava neprestanu ventilaciju u miru ili pod opterećenjem. Ovi mišići mogu se podijeliti na inspirijumske i ekspirijumske prema svojoj funkciji u određenoj fazi ventilacije. Ekspirijumski mišići su angažovani samo u opterećenju, jer je ekspirijum pri normalnim uslovima pasivna faza ventilacije.

Prema angažovanju i utrošku kiseonika za vrijeme kontrakcije, mišići se dijele na:

- ◆ esencijalne respiratorne mišiće,
- ◆ akcesorne mišiće prvog i drugog reda.

Inspirijumski esencijalni mišići su:

- ◆ *diaphragma*,

- ◆ *mm. intercostales externi*,
- ◆ *mm. intercostales interni (pars transversalis)*,
- ◆ *mm. scalene*.

Dijafragma, koja je postavljena između torakalne i abdominalne šupljine, glavni je inspiratorni mišić.

Inspirijumski akcesorni mišići su:

- ◆ *mm. serati anteriores*,
- ◆ *mm. serati posteriores et inferiores*,
- ◆ *mm. sternocleidoastoidei*,
- ◆ *mm. pectorales minores*,
- ◆ *mm. levatores scapulae*,
- ◆ *mm. rhomboidei*.

Prevažodna uloga ovih mišića je u povezivanju torakalnog koša sa ekstratorakalnom potpornom tačkom. Učestvuju u disanju pri opterećenju što se vidi kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća kada se uočavaju spazmi pojedinih mišića ove grupe.

Ekspirijumski mišići su:

- ◆ *mm. recti abdominalis*,
- ◆ *mm. obliqui externi i interni*,
- ◆ *mm. latissimi dorsi*,
- ◆ *mm. quadrati lumborum* ako se kontrahuju istovremeno. Međutim, ako se kontrahuju pojedinačno, imaju ulogu inspirijumskih mišića.

Svi pomoćni inspiratorni mišići su ekstenzori trupa i ekstremiteta. Svi fleksori trupa i ekstremiteta su pomoćni ekspiratorni mišići.

### **11.2.2.1. Fizikalna terapija za poboljšanje plućne funkcije** (prva grupa tehnika)

Prvu grupu tehnika čini plućna fizikalna terapija, a sadrži mjere predviđene da smanje otpor u disajnim putevima i time poboljšaju intrapulmonalnu razmjenu gasova i smanje mogućnost nastajanja komplikacija kao što su atelektaza i pneumonije.

#### **11.2.2.1.1. Posturalna drenaža**

Da bi se evakuisao nagomilani sekret iz bronhijalnog stabla bolesnik se stavlja u drenažni položaj. Za vrijeme dreniranja bolesniku se radi manuelna

i vibratorna masaža. Fizioterapeut savija šaku u vidu kašike, u poluflektiranom položaju, da bi se između tijela pacijenta i fizioterapeuteove ruke nakupio vazduh koji za vrijeme perkusije povećava jačinu pritiska na tretirani predio. Perkusija se vrši u drugoj trećini ekspirijuma radi lakše ekspektoracije. Kod drenaže, forsira se evakuacija sekreta iz bronha (*Ulmer*) uzastopnim kašljuckanjem do tusogenih zona, koji se onda uz pomoć abdominalne muskulature izbacuje napolje tokom forsiranog ekspirijuma<sup>[8]</sup>.

Učestalost drenaže u toku dana, trajanje i položaje u kojima će se bolesnik postavljati treba propisivati posebno za svakog bolesnika na osnovu auskultacije i rendgenskog nalaza. Može se primjenjivati 2 - 4 puta dnevno u trajanju od 15 - 30 min. Ako su promjene difuzne ili se drenaža radi u profilaktičke svrhe, prvo se dreniraju donji režnjevi, zatim srednji i lingula, te na kraju gornji režnjevi.

- ♦ **Donji režnjevi** pluća dreniraju se na krevetu koji je jednim krajem uzdignut 45 cm od podloge. Bolesnik leži na stomaku sa nogama na uzdignutom dijelu kreveta (*slika 11.4*).



*Slika 11.4. Položaj tijela za dreniranje donjih režnjeva*

- ♦ **Posterobazalni segmenti donjih režnjeva** pluća dreniraju se takođe na krevetu koji je jednim krajem uzdignut iznad podloge za 45 cm, te su noge više od glave. Ruke su položene pored i iza glave koja je okrenuta na stranu. Radi udobnijeg ležanja, postavlja se jedan do dva jastuka ispod grudi.
- ♦ **Laterobazalni segmenti donjih režnjeva** pluća dreniraju se tako što pacijent leži na koso postavljenom krevetu sa uzdignutim nogama do 45 cm, u polubočnom položaju sa lako nagnutim leđima naprijed pod uglom od 20 stepeni, donjom rukom savijenom ispred tijela, a gornja je položena iznad glave. Da bi lakše održao lateralni položaj bolesnik gornju nogu savija u koljenu i prebacuje je ispred donje noge. U zavisnosti od toga koje plućno krilo se drenira, bolesnik se okreće na jednu ili drugu stranu (*slika 11.5*).



Slika 11.5. Položaj tijela za dreniranje laterobazalnog segmenta

- ◆ **Anetrobazalni segmenti donjih reznjeva** pluća dreniraju se u pravom bočnom položaju na kosom krevetu, tako što su noge uzdignute za 45 cm. Gornja noga je savijena ispred donje, a gornja ruka preko i iznad glave.
- ◆ Dreniranje segmenata **srednjeg reznja** pluća vrši se na krevetu koji je jednim krajem podignut od podloge 35 cm. Pacijent zauzima anetrolateralni položaj pod uglom od 20 stepeni sa nogama na uzdignutom dijelu, uz postavljanje jastuka iza leđa. Gornja noga savijena u koljenu leži na donjoj nozi, a gornja ruka savijena je preko i iznad glave. Donja noga je polusavijena u koljenu, a donja ruka je ispružena pored tijela.
- ◆ Dreniranje **lingularnih segmenata** pluća vrši se takođe na podlozi podignutoj za 35 cm. Bolesnik leži tako da mu je lijeva strana tijela gornja i malo nagnuta leđima nazad, dok su noge na uzdignutom kraju kreveta. Gornja ruka iza leđa je ispružena, a gornja noga polusavijena. Donja ruka se postavlja ispred tijela.
- ◆ **Anetrironi segmenti gornjih reznjeva** pluća dreniraju se pri položaju na leđima na ravnoj podlozi. Bolesniku je potrebno saviti noge u koljenima i postaviti jastuk ispod njih.
- ◆ Evakuacija sekreta iz **apikoposteriornih segmenata gornjih reznjeva** pluća vrši se u sjedećem položaju. Pacijent je pognute glave naprijed, a ruke su postavljene na natkoljenice (slika 11.6).



Slika 11.6. Položaj tijela za dreniranje apikoposteriornih segmenata

### 11.2.2.1.2. Masaža

Masaža predstavlja najstariju metodu fizikalne terapije<sup>[9]</sup>, a primjenjuju se različiti oblici:

- ♦ manuelna koju vrši fizioterapeut ili sam bolesnik. Preporučuje se masaža refleksnih zona na tabanima, tenara dlanova i masaža ušiju - unutrašnji dio školjke. Masaža tabana može da se vrši guranjem oklagije dužine 60 cm, a debljine 3 cm od vrha prstiju do kraja pete,
- ♦ masaža potkožnog vezivnog tkiva,
- ♦ vibraciona masaža,
- ♦ ultrazvučna masaža.

Masažom se nastoji ukloniti spazam i bol odgovarajućeg dijela tijela. Za lakše provođenje masaže koriste se talk, parafinsko ili maslinovo ulje.

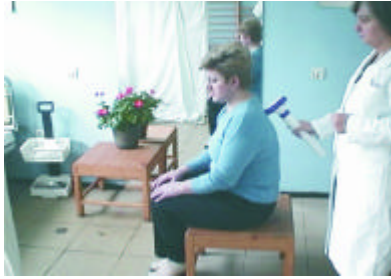
Početak masaže započinje **gladenjem**, koje se izvodi opruženom šakom i prstima, ritmičkim pokretima sa pojačanim pritiskom u pravcu srca, a smanjenim u suprotnom pravcu.

Nastavlja se **gnječenjem** koje se provodi na dva načina, pritiskom mišića prema osnovi i podizanjem mišićnih masa od osnove. Cilj ove vrste masaže je da se postigne naknadna vazodilatacija odgovarajuće grupe zamorenog mišića i istezanje donjih partija grudnog koša, kičme i slabina.

**Lupkanje** se provodi u vidu serije elastičnih pokreta sa poluflektiranom šakom. Za cilj ima toaletu bronha i jaču hiperemiju odgovarajućeg dijela tijela, a preko mehanoreceptora i izazivanje boljeg tonusa muskulature u donjim partijama grudnog koša.

Masaža potkožnog vezivnog tkiva **trljanjem** provodi se jagodicama II i III prsta jedne ili obje ruke, samo jagodicama palca i kažiprsta, pritiskom tenara i hipotenara ili samo ulnarnom stranom šake. Ova vrsta masaže omogućava koži i potkožnom sloju da se pomjera iznad mišića. Cilj je da se omogući resorpcija eventualnih zadebljanja koja nastaju kao posljedica zapaljenskih procesa ili istezanje raznih ožiljaka.

**Vibracije** se izvode brzim pokretima prstiju, dlanova šaka ili vibracionim aparatima. Vibracioni efekat prenosi se na dublje dijelove tkiva i na taj način smanjuje se bol kod neuralgičnih stanja, a osjećaj zamora se gubi (*slika 11.7*).



*Slika 11.7. Masaža vibratornim aparatom*

### **11.2.2.1.3. Podsticanje kašlja, kontrolisani kašalj**

Ako bolesnik iskašljava manje od 10 ml dnevno, pulmonalna fizikalna terapija nije od koristi. Poboljšanje plućne funkcije očekuje se kada bolesnik iskašljava minimalno 30 ml dnevno. Kašalj utiče na ubrzavanje klirensa sluzi iz vazdušnih puteva, te predstavlja možda najvažniji dio pulmonalne terapije. Kontrolisani kašalj potpomognut snagom abdominalne muskulature (maksimalno dva kašljanja izvedena iz totalnog plućnog kapaciteta) pomaže iskašljavanje.

### **11.2.2.2. Fizikalna terapija za poboljšanje funkcije disajnih mišića (druga grupa tehnika)**

#### **11.2.2.2.1. Relaksacija, korekcija stava, držanje tijela**

**Relaksacija** je osnov i uvod u kineziterapiju<sup>[10,11]</sup>. Provodi se u prostorijama sa udobnom mikroklimom u ležećem, sjedećem i stojećem stavu.

Dugogodišnji bolesnici koriste sjedeći položaj na stolici bez naslona. Idealna stolica za pacijenta je da su pri sjedenju potkoljenica i natkoljenica pod uglom od 90 stepeni. Visina stolice od podloge je 40 cm. Bolesnik se naslanja laktovima na koljena, a podlaktice su pružene naprijed, dok šake lako padaju dolje (*slika 11.8*).



*Slika 11.8. Relaksacija*

Najpoznatija metoda relaksacije je po Šulc-u. Predstavlja autogeni trening u kome je naglašen psihoterapijski pristup, te je za izvođenje potreban rad obučenog psihologa.

Normalni disajni pokreti zavisni su od ortopedski potpuno korektnog skeleta, od oblika pršljenova, od zdrave i jake muskulature, odnosno od korektnog držanja tijela. Pri normalnom inspirijumu, pri čemu se udahne 500 ml vazduha, grudni koš je pokretan u donjim partijama zbog pokretljivosti same dijafragme za 1 - 2 cm. U maksimalnom inspirijumu torakalna kičma je ispravljena, ugao između tijela i sabljastog nastavka grudne kosti je izmijenjen, trbušni mišići su u tonusu što omogućava ekspanziju donje aperture toraksa. Najpokretljiviji dio grudnog koša je između medioklavikularne i prednje aksilarne linije u visini VI i VII međurebarnog prostora prema donjoj torakalnoj aperturi. Na početku ekspirijuma smanjuje se torzo u odnosu na kičmu, grudni koš splasnjava u prednjem i lateralnom dijelu. Kasnije dolazi do fleksije kičme u torakalnom dijelu, a lumbalni dio kičme smanjuje lordozu. Dijafragma se penje gore za oko 8 - 10 cm, a rameni pojas pada za 6 cm. Anteroposteriorni i lateralni dijametar smanjuju se za 3,5 cm. Pokretljivost dijafragme srazmjerna je inspiratornom vremenu, što znači da se može dublje i punije udahnuti ako se sporije diše.

#### 11.2.2.2. Vježbe disanja

Za provođenje vježbi disanja potrebno je obezbijediti relaksaciju bolesnika i prohodnost disajnih puteva<sup>[12,13,14,15,16]</sup>. Zbog toga se sa vježbama disanja počinje tek poslije uklanjanja nagomilanog sekreta iz disajnih puteva.

Glavni zadaci vježbi disanja su:

- ◆ povećanje ventilacije pluća,
- ◆ smanjenje utroška energije potrebne za disanje,
- ◆ sprečavanje nastanka deformiteta grudnog koša i kičmenog stuba,
- ◆ olakšavanje ili sprečavanje napada otežanog disanja i gušenja,
- ◆ povećanje pokretljivosti grudnog koša,
- ◆ smanjenje bolova,
- ◆ uklanjanje bronhogenog sekreta,
- ◆ istiskivanje tečnosti iz pleuralnog prostora i sprečavanje pleuralnih adhezija.

Terapeutske vježbe dijele se na:

- ◆ pasivne vježbe,
- ◆ aktivne vježbe,
- ◆ aktivne potpomognute vježbe,



- ◆ aktivne nepotpomognute vježbe,
- ◆ aktivne vježbe sa opterećenjem.

#### 11.2.2.2.1. Vježbe istezanja i opuštanja

Uvod u vježbe disanja su vježbe istezanja i opuštanja koje su aktivne, kada ih pacijent sam izvodi, ili pasivne kada bolesniku u izvođenju vježbi pomaže fizioterapeut. Ove vježbe izvode se u ležećem položaju na leđima i stomaku, u sjedećem i stojećem položaju.

U ležećem položaju na leđima bolesnik treba podignuti ruke iznad glave. Noge je potrebno ispružiti sa vrhovima prstiju prema naprijed. Pri ovom postupku bolesnik treba dodirnuti slabinskim dijelom kičme podlogu. Za vrijeme istezanja treba udahnuti duboko kroz nos, a za vrijeme opuštanja izdahnuti kroz usta uz spuštanje ruku pored tijela (*slika 11.9*).



*Slika 11.9. Vježbe istezanja i opuštanja u ležećem položaju*

Istezanje u sjedećem položaju bolesnik obavlja tako što obje ruke podigne iznad glave sa opruženim šakama. U inspirijumu ruke podiže, u ekspirijumu spušta pored tijela.

U stojećem položaju najbolje istezanje postiže se ako bolesnik u položaju na prstima pokušava da dohvati prstima ruku zamišljeni predmet koji je dosta visoko (*slika 11.10*).



*Slika 11.10. Vježbe istezanja u stojećem položaju*

Potpomognuto istezanje obavlja bolesnik uz pomoć fizioterapeuta.

Bolesnik zuzima ležeći položaj na stomaku ili sa strane. Za vrijeme inspirijuma fizioterapeut isteže slabinsku i interkostalnu muskulaturu u donjim partijama. Za vrijeme ekspirijuma bolesnik je bez pomoći fizioterapeuta.

#### 11.2.2.2.2. Vježbe za jačanje dijafragme i donje torakalno disanje

Potrebno je sugerisati bolesniku, koji je u ležećem položaju, da diše polako i duboko kako bi se ruka postavljena iznad umbilikusa više kretala od ruke koja je postavljena u gornjem dijelu rebrarnog kaveza. Poslije svakog inspiratornog dijela respiratornog ciklusa potrebno je zadržati dah 5 - 10 sec. Ekspirijum treba da je slobodan i pun koliko je to moguće (*slika 11.11*).



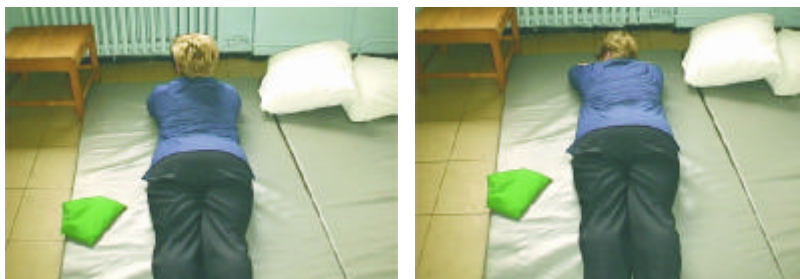
*Slika 11.11. Vježbe za jačanje dijafragme i donje torakalno disanje*

Vježbe za donje torakalno disanje mogu se obavljati i u bočnom položaju. Donja ruka je ispod grudnog koša, gornja ruka se za vrijeme inspirijuma diže iznad glave. Obje noge savijene su u koljenima ili je gornja noga opružena iznad savijene donje noge. Za vrijeme ekspirijuma ruka se spušta prema opruženoj nozi (*slika 11.12*).



*Slika 11.12. Vježbe za donje torakalno disanje u bočnom položaju*

Ista vježba može se obavljati u ležećem položaju na stomaku (*slika 11.13*).



**Slika 11.13.** Vježbe za donje torakalno disanje u položaju na stomaku

Vježba za donje torakalno disanje može se obavljati u sjedećem položaju na hoklici posmatrajući se u ogledalu. Bolesnik zauzima normalan položaj; čelo u frontalnoj liniji, uši u liniji ramena, brada horizontalna sa podlogom, ramena vodoravna, lopatice priljubljene za grudni koš. Radi bolje kontrole donjeg torakalnog disanja, bolesnik stavlja ruku između VI i IX rebra u srednju aksilarnu liniju i prati pod prstima pomjeranje rebra u inspirijumu. Potrebno je udahnuti što dublje kroz nos. Za vrijeme disanja po mogućnosti držati čelo u frontalnoj liniji. Ekspirijum treba da je lagan, bez napora, kroz nabrane usne.

Donje torakalno disanje može se pratiti pomoću *Barh-Spanser*-ovog pojasa (respiratorne trake). Traka je dužine 1,5 - 2 m širine 7 -10 cm. U stojećem položaju traka je obavijena oko donjeg dijela grudnog koša, a krajevi trake drže se suprotnom rukom. Tokom inspirijuma dolazi do širenja donjeg dijela grudnog koša nasuprot umjernom otporu koji se daje pritezanjem trake. U ekspirijumu dolazi do uvlačenja donjeg dijela grudnog koša i abdominalnog zida u cjelini, ispod i iznad pupka i opuštanje trake (*slika 11.14*).



**Slika 11.14.** Vježbe za donje torakalno disanje sa respiratornom trakom

Za donje torakalno disanje koriste se džacići s pijeskom, uz postepeno povećanje težine od 0,5 do 2,5 kg. Džacić se stavlja iznad umbilikusa. Tokom inspirijuma dolazi do podizanja, dok u ekspirijumu dolazi do spuštanja trbuha (*slika 11.15*).



**Slika 11.15.** Vježbe za donje torakalno disanje sa džaćićima

#### 11.2.2.2.3. Kontrolisano disanje sa relaksiranim inspirijumom i ekspirijumom

Vrši se u sjedećem položaju na hoklici sa rukama na natokoljenicama. Pacijent duboko udiše kroz nos, izdiše kroz napućena usta. Ista vježba može se vršiti u ležećem položaju na leđima. Za vrijeme inspirijuma pacijent diže ruke iznad glave, a u ekspirijumu ruke vraća ka podlozi.

#### 11.2.2.2.4. Vježbe disanja sa maksimalnim inspirijumom

(kod oboljenja pleure radi sprečavanja nastajanja pleuralnih priraslica)

Vrši se u stojećem položaju pored “švedskih” ljestvi. Zdravom stranom okreće se prema ljestvama. Tokom inspirijuma podiže se ruka bolesne strane u vertikalni položaj, a u ekspirijumu spušta (*slika 11.16*).



**Slika 11.16.** Disajne vježbe sa maksimalnim inspirijumom

Ako je pleuralni izliv obostrano, leđa se postavljaju uz ljestve. U inspirijumu podižu se obje ruke u vertikalni položaj, dok se u ekspirijumu spuštaju.

Ukupno vježbe treba da traju oko 30 minuta sa relaksacijom u sredini vježbi. Vježbe se rade dva puta dnevno. Povećanje kondicije provjerava se na više načina, bilo penjanjem uz stepenice, hodanjem po ravnom, ili vožnjom bicikla. Za provjeravanje kondicije hodanjem na ravnoj podlozi ranije je

predlagano trajanje od 12 minuta. Sada se sprovodi 6 minuta hodanja. Razdaljina se izmjeri u metrima prvog dana. Cilj je treninga da se razdaljina svakodnevno povećava. U početku se ovo opterećenje radi jednom, a kasnije dva puta dnevno.

Da bi se vježbe nastavile u kućnim uslovima, iskustvo je pokazalo da je efikasnije pored edukacije bolesnika edukovati i članove porodice.

### 11.3. Fizikalna terapija pojedinih oboljenja

#### 11.3.1. Fizikalna terapija bolesnika sa hroničnim bronhitisom i emfizemom

Zadaci fizikalne terapije su sljedeći<sup>[12,17,18]</sup>:

- ◆ uklanjanje bronhogene sekrecije,
- ◆ obučavanje relaksaciji i disanju sa minimalnim naporom,
- ◆ poboljšanje pokretljivosti grudnog koša i dijafragme i koordinacija disajnih pokreta,
- ◆ poboljšanje opšte fizičke kondicije,
- ◆ poboljšanje psihičkih funkcija, kao što su smanjenje depresije, poboljšanje raspoloženja i samopoštovanja.

Nakon inhalacije odgovarajućih medikamenata i posturalne drenaže uz manuelnu i vibratornu masažu grudnog koša na odgovarajućem ležaju, pristupa se evakuaciji ekspektoracije koja mora biti voljna i lagana, a ne snažna i naporna.

Relaksacija se potpomaže masažom, manuelnom ili vibracionom. U istom cilju uvodi se elektroforeza balneo odnosno hidroterapija, kao i autotrening po *Šulc*-u.

Edukacija o načinu disanja sprovodi se individualno ili grupno, a cilj je da se uspostave ili vrate elastičnost, kontraktilnost i tonus respiratorne muskulature.

U rehabilitacionom programu značajno mjesto zauzima modifikacija ponašanja pacijenta koja podrazumijeva određivanje specifičnog radnog vremena (ne noću i u ranim jutarnjim časovima), mišićna relaksacija u toku dana i kontrola disanja tokom dana, što podrazumijeva da se inspirijum izvodi kroz nos, a ekspirijum kroz nabrana usta.

#### 11.3.2. Fizikalna terapija bolesnika sa astmom

Zadaci fizikalne terapije su<sup>[12,19]</sup>:

- ◆ uklanjanje bronhogene sekrecije,

- ◆ poboljšanje ventilacije pluća,
- ◆ sprečavanje nastanka deformiteta grudnog koša ili korekcija već postojećih deformiteta,
- ◆ sprečavanje ili ublažavanje napada otežanog disanja,
- ◆ poboljšanje opšte fizičke kondicije.

U akutnom teškom napadu gušenja bolesnik se postavlja u visoki ležeći položaj na leđima ili boku. Nakon postavljanja u položaj koji mu odgovara, treba insistirati da se bolesnik što više opusti i koristi dijafragmalni tip disanja. Pomoću aparata sa intermitentnim pozitivnim pritiskom uključiti kiseoničnu i aerosol terapiju. U početku ne treba mijenjati brzinu respiracija, jer respiratorni centar sam reguliše brzinu i dubinu disanja kako bi ventilacija bila što ekonomičnija. Kako se stanje bolesnika popravlja, sugeriše se da se smanjuje broj respiracija dubokim udisanjem i lagnim izdisanjem. Poslije terapije bronhodilatatorima, bolesniku se putem aerosola daje fiziološki rastvor, a zatim se provodi drenaža u horizontalnom ili visoko ležećem položaju. Tokom drenaže primjenjuje se ručna masaža u vidu glađenja i vibracija.

Kod astmatičnih bolesnika sa znacima infekcije i bronhoreje potrebno je odstraniti patološki sekret uz pomoć aerosol terapije fiziološkim rastvorom i položajne drenaže, a zatim početi sa obučavanjem dijafragmalnom i donjem kostalnom disanju.

Kod bolesnika sa asimptomatskim periodima bolesti kineziterapija počinje obučavanjem relaksaciji i vježbama dijafragmalnog i donjeg torakalnog disanja. U ovom periodu treba raditi i vježbe za korekciju položaja tijela i deformiteta grudnog koša i vježbe za poboljšanje opšte fizičke kondicije.

### 11.3.3. Fizikalna terapija bolesnika sa bronhiektazijama

Zadaci fizikalne terapije su sljedeći<sup>[12]</sup>:

- ◆ uklanjanje bronhogenog sekreta,
- ◆ obučavanje relaksaciji i vježbama disanja,
- ◆ obučavanje pravilnom držanju tijela i vježbama za povećanje opšte fizičke kondicije.

Započinje se sa aerosol terapijom mukolitikima ili fiziološkim rastvorom. Poslije završene aerosol terapije sačeka se 10 -15 min, a zatim se počinje položajna drenaža oboljelog segmenta. Nakon završene položajne drenaže redovno se provode vježbe dijafragmalnog i donjeg torakalnog disanja. Ove postupke treba provoditi sve dok bolesnik kašlje i iskašljava. Ako bolesnik više ne kašlje i tri uzastopna dana pri položajnoj drenaži ne iskašljava, aerosol terapiju i položajnu drenažu treba obustaviti.

#### 11.3.4. Fizikalna terapija bolesnika sa pneumonijama

Zadaci fizikalne terapije su sljedeći<sup>[12]</sup>:

- ◆ pomoć u uklanjanju sekreta iz disajnih puteva,
- ◆ vraćanje elastičnosti oboljelog dijela pluća.

U ranom stadijumu lobusne pneumonije kada je zahvaćena i pleura, počinje se laganim vježbama donjeg torakalnog i segmetnog disanja.

Kada pleura nije zahvaćena daje se aerosol terapija mukoliticima ili fiziološkim rastvorom. Potom se pristupa položajnoj drenaži u toku koje se primjenjuju perkusija i vibracije. Potrebno je da bolesnik radi i vježbe disanja, u početku u ležećem položaju u postelji. Kasnije, kako se stanje bolesnika popravlja, postepeno se dodaju vježbe u sjedećem i stojećem položaju. Položajna drenaža se u početku može primjenjivati na svaka dva časa ukoliko postoji opasnost od respiratorne insuficijencije.

#### 11.3.5. Fizikalna terapija bolesnika sa apscesom pluća

Sa fizikalnom terapijom počinje se odmah poslije postavljanja dijagnoze<sup>[12]</sup>. Ako opšte stanje dozvoljava, bolesnika treba postaviti u položaj za drenažu oboljelog plućnog segmenta. Terapiju treba provoditi više puta u toku dana do 30 minuta, ukoliko je bolesnik dobro podnosi. Prije drenaže treba dati aerosol terapiju sa mukoliticima, a poslije drenaže daje se aerosol odgovarajućeg antibiotika.

#### 11.3.6. Fizikalna terapija bolesnika sa tuberkulozom pluća

U liječenju tuberkuloze pluća ne primjenjuje se fizikalna terapija izuzev kod bolesnika sa sindromom srednjeg režnja, bronhiektazija i eksudativnog pleuritisa<sup>[12]</sup>.

Bolesnicima sa sindromom srednjeg režnja radi se položajna drenaža da bi se odstranio sadržaj iz bronha. Kod bronhiektazija specifične etiologije potrebno je primjenjivati aerosol terapiju mukoliticima i položajnu drenažu.

Ako bolesnik hemoptizira ne treba vršiti perkusije.

Fizioterapeut koji vrši drenažu uvijek stoji iza bolesnika da bi se zaštitio od infekcije.

### **11.3.7. Fizikalna terapija bolesnika sa stranim tijelom u disajnim putevima**

Cilj fizikalne terapije jeste lakše uklanjanje stranog tijela kao i sekreta koji se nakupio distalno od mjesta opstrukcije<sup>[12]</sup>.

Poslije bronhoskopskog vađenja stranog tijela potrebna je položajna drenaža za odgovarajući dio pluća da bi se odstranio sekret. Ako se strano tijelo zadržalo u disajnim putevima, bolesnik se postavlja u položaj koji je naj-pogodniji za drenažu. Prije drenaže bolesniku se daje aerosol terapija bronhodilatorima da bi se disajni putevi proširili i olakšalo uklanjanje stranog tijela.

### **11.3.8. Fizikalna terapija bolesnika sa gljivičnom infekcijom pluća**

Zadaci fizikalne terapije su sljedeći<sup>[12]</sup>:

- ◆ uklanjanje sekreta iz disajnih puteva,
- ◆ aplikacija antimikotičkih lijekova putem aerosola,
- ◆ sprečavanje napada otežnog disanja i gušenja.

Ako bolesnik kašlje i iskašljava ordinira se aerosol terapija mukoliticima sa ili bez bronhodilatora. Potom se bolesnik postavlja u odgovarajući drenažni položaj zavisno od lokalizacije oboljenja i vrše se snažne perkusije i vibracije. Poslije drenaže bolesniku se daju lijekovi sa anitmikotičkim djelovanjem putem aerosola, aparatom sa intermitentnim pozitivnim pritiskom.

Kod bolesnika koji hemoptiziraju ne provodi se fizikalna terapija.

### **11.3.9. Fizikalna terapija bolesnika sa fibrozom pluća**

Zadaci fizikalne terapije su sljedeći<sup>[12]</sup>:

- ◆ lakše uklanjanje bronhogenog sekreta,
- ◆ obučavanje kontroli disanja sa minimalnom potrošnjom energije.

U fazama infekcije pluća koristi se aerosol terapija mukoliticima i položajna drenaža radi lakšeg iskašljavanja. Ukoliko opšte stanje bolesnika dozvoljava, bolesnik se obučava kontroli disanja.



### 11.3.10 Fizikalna terapija bolesnika sa pleuritisom

Zadaci fizikalne terapije su sljedeći<sup>[12]</sup>:

- ◆ sprečavanje stvaranja pleuralnih priraslica,
- ◆ sprečavanje nastajanja deformacija grudnog koša i kičmenog stuba,
- ◆ sprečavanje smanjenja plućne funkcije.

Fizikalna terapija sastoji se od korektivnog položaja u postelji i vježbi disanja. Za uspjeh liječenja bitan je pravilan položaj u postelji. Poslije prijema u bolnicu bolesnika treba postaviti da leži na zdravoj strani, a ispod donjeg dijela grudnog koša stavlja se valjak ili jastuk da bi se povećala ekstenzija bolesne strane. Pri ležanju na zdravoj strani dijafragma je nisko postavljena na strani izliva, a ugao između rebra i dijafragme je povećan.

Sa disajnim vježbama počinje se u ranoj fazi bolesti, i to samo vježbe dubokog inspirijuma. Kada se opšte stanje bolesnika poboljša (smanje bolovi u grudnom košu, bolesnik ne diše otežano) počinje se sa obukom dijafragmalnom i donjem torakalnom disanju sa naglašavanjem dubokog ispnirijuma. Vježbe se vrše u ležećem položaju.

Kada bolesnik više nema kliničkih simptoma bolesti, vježbe se rade u sali za kineziterapiju u sjedećem i stojećem položaju. Naročito su korisne vježbe sa respiratornom trakom.

Poslije izlaska iz bolnice bolesniku se savjetuje da radi vježbe kod kuće.

Fizikalna terapija ne primjenjuje se pri tretmanu transudata, malignih izliva, specifičnog pleuritisa ako istovremeno postoje i specifične promjene u plućima, kada postoje izraženi znaci dekompenzacije plućnog srca i druge bolesti kardiovaskularnog sistema (hipertenzija, aritmije, srčana dekompenzacija).

### 11.3.11. Fizikalna terapija u preoperativnom i postoperativnom periodu torakotomiranih bolesnika

Preoperativno se kod bolesnika primjenjuje aerosol u cilju sekretolize, bakteriostatskog i baktericidnog djelovanja antibiotika, bronhodiltacije. Sa ciljem sekretolize inhalira se fiziološka otopina uz sekretolitike. Kod bolesnika sa bronhiektazijama inhalira se hipertonični rastvor, sa ciljem podsticanja kašlja<sup>[12,20]</sup>.

Nakon inhalacije kod bolesnika se provode vježbe relaksacije u određenim prostorijama (toplo bez jakog svjetla, bez buke, eventualno prijat-

na muzika) uz verbalnu edukaciju. Preoperativna priprema ne smije biti kraća od 7 dana.

Vježbe disanja u postoperativnom periodu su donje torakalno disanje i dijafragmalno kao i segmentalno. U početku fizioterapeut za vrijeme inspirijuma kontroliše kretanje grudnog koša stavljanjem dlana na VII, VIII i IX rebro u predjelu prednje aksilarne linije. Pacijent kontroliše dijafragmalno disanje stavljajući ruku na trbušni zid za vrijeme inspirijuma.

Potrebno je provoditi edukaciju za pravilan položaj tijela u ležećem i sjedećem stavu.

U cilju prevencije atelektaze, bronhoaspiracija i bronhopneumonija, bolesnika je potrebno edukovati za što efikasniju ekspiraciju i kašalj bez potresanja grudnog koša koji je bolan u postoperativnom periodu. Pravilna tehnika kašlja postiže se u poluležećem položaju sa leđima i lumbalnim dijelom naslonjenim na podlogu. Nakon desne torakotomije pacijent svojom desnom nadlakticom fiksira desni grudni koš pri kašlju da se ublaži vibracija grudnog koša. Fiksacija grudnog koša pojačava se držanjem lakta desne ruke lijevom šakom, a blagom masažom torakotomirane strane i odgovarajuće ruke postiže se popuštanje spazma i umanjenje bola.

Postoperativni tretman počinje neposredno poslije buđenja pacijenta. Provode se vježbe disanja kao i vježbe iskašljavanja uz fiksaciju grudnog koša. Mobilizaciju ramenog zgloba i ruke torakotomirane strane vrši fizioterapeut pasivno. Uvodi se manuelna masaža ruke i grudnog koša kako bi se poboljšali hiperemija i cirkulacija i smanjio bol. Vježbe disanja i mobilizacije u početku traju do 5 minuta.

Radi sprečavanja tromboflebitisa i tromboembolija potrebno je ustajanje iz kreveta drugog dana postoperativnog toka. U krevetu se rade preventivne vježbe za tromboflebitis mobilizacijom donjih ekstremiteta u svim zglobovima i pravicima.

Dobro pripremljen i motivisan za saradnju bolesnik u postoperativnom periodu ima mnogo bolji postoperativni tok.

**Literatura:**

1. Decramer M, Donner CE, Schols AMWJ, *Rehabilitation*. Eur Respir Mon, 1998; 7: 215-234.
2. Donner CF, Muir JF. *Rehabilitation and chronic care*. Scientific Group of the European Respiratory Society, Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Eur Respir J, 1997; 10: 744-757.
3. Hodgkin JE. *Pulmonary rehabilitation: definition and enertial components*. In: Pulmonary rehabilitation. 2nd Edn. JE Hodgkin, GL Connors, CW Bell eds. AJB Lippincott Company, 1993; 1-14.
4. Donner CF, Muir JF, and the Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. *Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients*. Eur Respir J 1997; 10: 744-757.
5. *Inhalaciona terapija u pulmologiji*. Edukativni seminar, Zbornik radova, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, 1990; 5-10, 44-64.
6. Beljanski-Čonkić R, Pražić B, Kuruc V. *Imunološki odgovor na aerosol terapiju u bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom*. Bronhoopstrukcija, Ed, Klinika za pulmologiju (INTERNA B), Beograd, 1987
7. Patessio A, Ioli F, Donner CE. *Exercise prescription*. In: Casaburi R, Petty TL. Principles and Practice of Pulmonary Rehabilitation. WB Saunders Company, Philadelphia, 1993; 322-335.
8. Currie DC, Munro N, Gaskell D, Cole PJ. *Practice, problems and compliance with postural drainage; asurvey of chronic sputum production*. Br J Dis Chest, 1986 ; 20: 249-253.
9. Popović M, Jović S. *Kineziterapija respiratornih poremećaja*. Beograd, "15 februar", 1995; 89-117.
10. Renfroe KL. *Effect of pregressive relaxation on dyspnea and state of anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Hearth Lung , 1988; 17: 408-413.
11. Freedberg PD, Hoffman LA, Light WC, Kreps MK. *Effect of progressive muscle relaxation on the objective symptoms and subjective responses associated with astma*. Hearth Lung, 1987; 16: 24-30.
12. Fishman AP. *Pulmonary rehabilitation research*. Am J Respir Crit Care Med, 1994; 149: 825-833.
13. Gosselink R, Decramer M. *Inspiratory muscle training: where are when?* Eur Respir J, 1994; 7: 2103-2105.
14. Villafranca C, Borzone C, Leiva A, Liaboa C. *Effect of inspiratory muscle training with intermediate load on inspiratory power output in COPD*. Eur Respir J, 1998; 2: 28-33.
15. Heijdra YE, Dekhuijien PNR, van Herwaarden CLA, Folgcring HTM. *Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD*. Am J Respir Crit Gare Med, 1996; 153: 260-265.
16. Varray A, Prefaut Ch. *Exercise training in patients with respiratory disease: procedures and results*. Eur Respir Rev 1994; 5:51-58.
17. Beljanski-Čonkić R. *Rehabilitacija hroničnih opstruktivnih bolesnika*. Sremska Kamenica, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, 1989; 18-46.
18. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. *Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patient with chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med, 1995; 122: 823-832.
19. Beljanski-Čonkić R, Kuruc V. *Fizikalna terapija u bolesnika s astmom*. Saopštenja, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica, 1988; 3-4: 115-117.
20. Beljanski-Čonkić R, Kuruc V, Novaković R, Baralić R, Budimirović P. *Fizikalna terapija u preoperativnom i postoperativnom periodu torakotomiranih bolesnika*. Saopštenja, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica, 1988; 1:21-24.

---

## 12. Hirurgija u pulmologiji

12.1. Hirurški dijagnostički postupci u pulmologiji	321
12.1.1. Biopsija tumefakcija mekih tkiva zida grudnog koša	321
12.1.2. Biopsija i ekstirpacija perifernih limfnih žlijezda	322
12.1.3. Medijastinoskopija	322
12.1.3.1. Operativna tehnika	324
12.1.4. Parasternalna medijastinotomija	326
12.1.4.1. Operativna tehnika	326
12.1.5. Dijagnostički video-asistirani hirurški postupci	327
12.1.5.1. Video-asistirani hirurški postupci kod pojedinih oboljenja	328
12.1.5.1.1. Pleuralni izliv	328
12.1.5.1.2. Oboljenja plućnog intersticijuma	328
12.1.5.1.3. Male tumorolike sjenke u plućima (plućni noduli)	329
12.1.5.1.4. Medijastinalne promjene	329
12.1.5.2. Operativna tehnika	330
12.2. Prijeoperativna procjena u grudnoj hirurgiji	331
12.2.1. Obim planirane resekcije pluća	331
12.2.2. Prijeoperativna procjena respiratorne funkcije	331
12.2.2.1. Standardna procjena respiratorne funkcije	332
12.2.2.2. Dopunska procjena respiratorne funkcije	333
12.2.3. Procjena operativnog rizika	334
12.2.4. Procjena opšteg stanja bolesnika	336
12.3. Hirurško liječenje nekih oboljenja pluća i pleure	337
12.3.1. Indikacije za hirurško liječenje	337
12.3.2. Hirurško liječenje karcinoma pluća	337
12.3.2.1. Hirurško liječenje karcinoma pluća u I stadijumu bolesti	338
12.3.2.2. Hirurško liječenje karcinoma pluća u II stadijumu bolesti	339
12.3.2.3. Hirurško liječenje karcinoma pluća u III A stadijumu bolesti	340
12.3.2.4. Hirurško liječenje karcinoma pluća u III B stadijumu bolesti	341
12.3.2.5. Hirurško liječenje karcinoma pluća u IV stadijumu bolesti	342
12.3.2.6. Obim resekcije pluća	342
12.3.3. Hirurško liječenje tuberkuloze	345
12.3.4. Hirurško liječenje pneumotoraksa	350
12.3.4.1. Hirurško liječenje tenzionog pneumotoraksa	352
12.3.4.2. Hirurško liječenje spontanog hemopneumotoraksa	352
12.3.5. Hirurško liječenje hidatidne bolesti pluća	353
12.3.6. Hirurško liječenje bronhiektazija	355
12.3.7. Hirurško liječenje apscesa pluća	356
12.3.8. Hirurško liječenje empijema pleure	357
12.3.9. Hirurško liječenje difuznog emfizema pluća	361
Literatura	364

---



## **12. Hirurgija u pulmologiji**

### **12.1. Hirurški dijagnostički postupci u pulmologiji**

Jedan dio invazivne dijagnostike u pulmologiji predstavljaju hirurški postupci koji imaju za cilj dobijanje uzorka tkiva za patohistološku analizu. Iako svaki od ovih postupaka predstavlja hiruršku intervenciju različite složenosti, zajednička im je karakteristika da su to, u stvari, dijagnostički postupci.

Ovaj vid dijagnostike obuhvata sljedeće regije:

- ◆ zid grudnog koša,
- ◆ periferne limfne žlijezde,
- ◆ parijetalnu i visceralnu pleuru,
- ◆ pluća,
- ◆ medijastinum,
- ◆ dijafragmu,
- ◆ predio prednjeg i zadnjeg kostomedijastinalnog sinusa.

#### **12.1.1. Biopsija tumefakcija mekih tkiva zida grudnog koša**

Predmet su samo patološke promjene lokalizovane u mekim tkivima zida grudnog koša, jer se dijagnostika radiografski vidljivih i/ili palpabilnih promjena koje pripadaju rebrima i grudnoj kosti uglavnom vrši perkutanom iglenim aspiracionim biopsijama.

Najčešće se radi o čvrstim tumefakcijama veličine 1 - 3 cm, rjeđe većim koje su lokalizovane potkožno, u mišićnom sloju ili u samoj koži. Pacijenti bez prethodno utvrđenog plućnog oboljenja javljaju se ljekaru pošto obično sami napipaju ovakve promjene. Kod bolesnika sa utvrđenim plućnim oboljenjem, naročito ako je u pitanju maligna bolest, sarkoidoza ili npr. vaskulitis, ljekar je obavezan da inspekcijom i palpacijom isključi ili potvrdi prisustvo ovakvih promjena. Ove promjene mogu biti vidljive zbog izmijenjene, hiperemične ili lividne kože iznad njih, ali najčešće nisu vidljive.

Promjene u mekim tkivima veličine preko 3 cm mogu se dijagnostikovati iglenom biopsijom.

Ukoliko su manje i lokalizovane u koži, dublje pod kožom ili unutar mišićnog sloja, treba ih u lokalnoj anesteziji ekstirpirirati u cjelini. Eksciziju je obavezno uraditi do u zdravo tkivo.

Kod bolesnika sa utvrđenom malignom bolesti pluća, primarnom ili metastatskom, liječenje ne treba planirati prije dobijanja patohistološkog nalaza ovih biopsija.

Kod sumnje na sarkoidozu, biopsije promjena koje odgovaraju nodoznom eritemu vrše se samo ako standardni dijagnostički postupci ne potvrde dijagnozu.

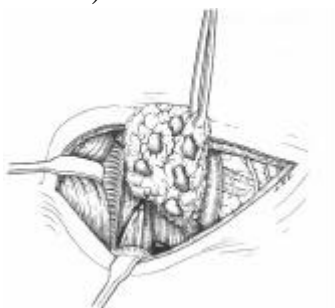
### 12.1.2. Biopsija i ekstirpacija perifernih limfnih žlijezda

Periferna limfadenopatija čija je dijagnostika u domenu grudne hirurgije odnosi se na predio vrata, natključne i pazušne lože, a rjeđe na ingvinalni predio<sup>1)</sup>. Uvećane žlijezde u parotidnom i submandibularnom predjelu u domenu su maksilofacijalne hirurgije.

U slučaju površnije lokalizovanih žlijezda, naročito ako su prečnika većeg od 2 cm, dijagnoza se može postaviti i perkutanom iglenom biopsijom. Na ovaj način se najčešće dijagnostikuju metastaze karcinoma pluća, kao i kazeozno izmijenjene tuberkulozne žlijezde.

Žlijezde manjeg prečnika, naročito ako su dublje lokalizovane, treba u lokalnoj anesteziji u cjelini ekstirpirati. Ukoliko je periferna limfadenopatija udružena sa radiografskim nalazom medijastinalnih tumora, materijal dobijen iglenom biopsijom najčešće nije dovoljan, tako da je kod ovih bolesnika indikovana ekstirpacija žlijezde.

Za ekstirpaciju žlijezda na vratu neophodno je dobro poznavanje anatomskih odnosa zbog bliskog odnosa žlijezda sa velikim krvnim sudovima i nervima. To je naročito važno kod biopsija žlijezda supraklavikularne jame ili skalenskog predjela (*slika 12.1*).



*Slika 12.1. Biopsija žlijezda supraklavikularne jame*

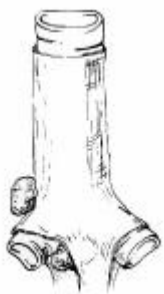
### 12.1.3. Medijastinoskopija

Najčešća indikacija za ovu metodu, koja se odavno primjenjuje (*Carlens*, 1959.), jeste prijeoperativna procjena kod bolesnika sa karcinomom pluća. Ranije se često primjenjivala i u dijagnostici limfoma i sarkoidoze. Posljednjih

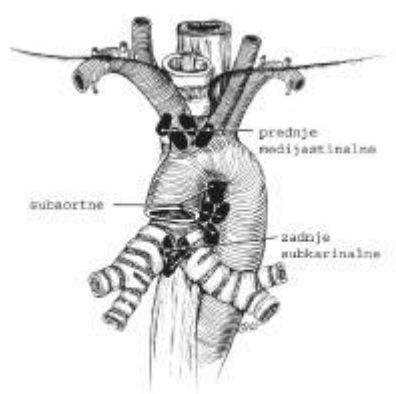
godina znatno rjeđe se koristi u dijagnostičke svrhe zahvaljujući napretku bronhološke dijagnostike, iglenih biopsija vođenih skenerom, kao i citološke dijagnostike<sup>[2]</sup>.

Utvrđeno je da kod oko 70% bolesnika sa metastazama u medijastinalnim limfnim žlijezdama standardna radiografija grudog koša ne ukazuje na postojanje limfadenopatije. Najšire je prihvaćena praksa da se prije medijastinoskopije uradi skener grudnog koša da bi se smanjio broj nepotrebnih medijastinoskopija. Pri tome treba imati na umu da je pri procjeni stanja žlijezda medijastinuma senzitivnost skenera grudnog koša, prema dobro kontrolisanim studijama 50 - 60%, a specifičnost ne veća od 70%. U sklopu iste procjene senzitivnost medijastinoskopije je oko 90%, a specifičnost skoro 100%.

Ipak, medijastinoskopija nije široko prihvaćena kao rutinska metoda u prijeoperativnoj procjeni karcinoma pluća, uglavnom zbog činjenice da određene grupe medijastinalnih žlijezda nisu dostupne klasičnom medijastinoskopijom, kao i zbog relativno dobrog preživljavanja bolesnika sa metastazama u pojedinim grupama žlijezda (petogodišnje preživljavanje je do 30% ako su zahvaćene samo žlijezde u predjelu aortnog prozora). Medijastinoskopiji su dostupne subkarinalne i donje paratrahealne, a nedostupne zadnje subkarinalne i paraaortalne medijastinalne žlijezde (*slika 12.2, 12.3*).



**Slika 12.2. Grupe medijastinalnih žlijezda koje su dostupne biopsiji prilikom medijastinoskopije**



**Slika 12.3. Žlijezde nedostupne pri standardnoj medijastinoskopiji**

Stavovi u vezi potrebe za medijastinoskopijom u prijeoperativnoj procjeni kod karcinoma pluća su neujednačeni, od rutinske primjene medijastinoskopije kod svakog bolesnika sa potencijalno resektabilnim tumorom, preko njene selektivne primjene samo kod centralnih tumora, do potpunog negiranja njenog značaja u prijeoperativnoj procjeni.



Ukoliko se ima u vidu činjenica da je petogodišnje preživljavanje operisanih sa prijeoperativno utvrđenim metastazama u žlijezdama medi-jastinuma (cN<sub>2</sub>), znatno nepovoljnije u odnosu na operisane kod kojih su ove metastaze tek intraoperativno utvrđene (pN<sub>2</sub>), izgleda da je najprihvatljiviji stav da je medijastinoskopija potpuno opravdana kod centralnih tumora bez obzira na to da li su medijastinalne žlijezde na skeneru uvećane ili ne. Prema podacima različitih autora, uočavaju se razlike u preživljavanju operisanih sa cN<sub>2</sub> u odnosu na operisane sa pN<sub>2</sub> (*tabela 12.1*).

**Tabela 12.1. Preživljavanje operisanih bolesnika u odnosu na vrijeme utvrđivanja uvećanih medijastinalnih žlijezda**

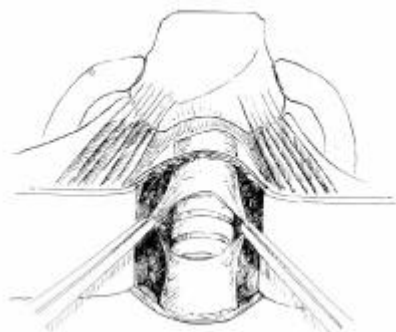
	Petogodišnje preživljavanje (%)	
	cN <sub>2</sub>	pN <sub>2</sub>
Martini	9	36
Pearson	9	24
Patterson	28	42
Cybulsky	6.6	13.5

U pojedinim centrima radi se i proširena medijastinoskopija. Medijastinoskopom se prolazi između *tr. brachiocephalicus*-a i *a. carotis communis* tako da se može izvršiti i biopsija žlijezda prednjeg medi-jastinuma. Ovu metodu može raditi samo operator sa prethodno velikim iskustvom sa klasičnom medijastinoskopijom.

Na osnovu negativnog ex tempore nalaza medijastinoskopske biopsije moguće je odmah nastaviti sa torakotomijom, ili u slučaju pozitivnog nalaza odlučiti se za druge vidove liječenja.

### 12.1.3.1. Operativna tehnika

Medijastinoskopija se vrši u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Horizontalna incizija kože i potkožnog tkiva u dužini od 4 cm načini se u jugularnoj jami, neposredno iznad gornje ivice sternuma. Pretrahealni mišići se odvoje u srednjoj liniji i razmaknu ustranu što omogućava pristup prednjoj strani traheje. Tireoidni istmus se pomjeri naviše, a traheji se pristupi po prosi-jecanju pretrahealne fascije (*slika 12.4*).



**Slika 12.4. Pristup traheji prilikom izvođenja medijastinoskopije**

Prije uvođenja medijastinoskopa, kažiprstom se isprepariše pretrahealni plan sve do račve traheje, s tim što se u distalnom dijelu prstom otvori pretrahealna fascija da bi paratrahealne i gornje traheobronhijalne žlijezde bile dostupne biopsiji (*slika 12.5*).



**Slika 12.5. Preparisanje pretrahealnog prostora**

Tek poslije toga uvodi se medijastinoskop sa rigidnom optikom uz stalnu aspiraciju (*slika 12.6*).



**Slika 12.6. Uvođenje medijastinoskopa**

Prije uzimanja uzorka žlijezde poželjno je izvršiti punkciju i aspiraciju dugom iglom, da bi se izbjegla pogrešna biopsija velikog krvnog suda koji

može izgledati kao žlijezda. U slučaju rijetkih krvarenja koja se ne mogu zaustaviti tamponadom kroz medijastinoskop, radi se urgentna torakotomija.

Obilno krvarenje kao posljedica biopsije javlja se u 0.1 - 0.2%.

U centrima gde se intervencija rutinski radi mortalitet je 0%.

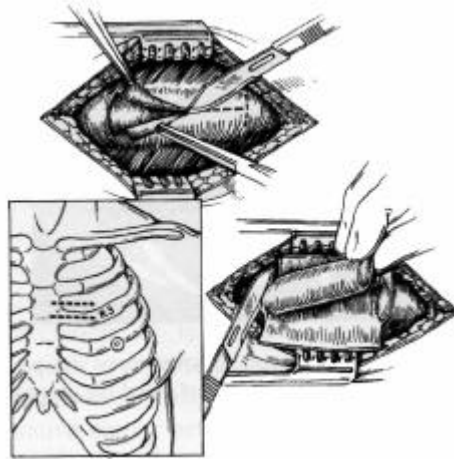
#### 12.1.4. Parasternalna medijastinotomija

Ovu metodu uveli su *Chemberlain* i *McNeill* 1966. godine u cilju biopsije radiografski vidljivih konglomerata žlijezda ili tkivnih masa u prednjem medijastinumu. Dugo je bila široko prihvaćena kao metoda izbora u dijagnostici limfoproliferativnih oboljenja, za čiju je dijagnozu potreban veći uzorak od onog koji pruža iglena biopsija. Isto tako, imala je svoje mjesto u dijagnostici karcinoma pluća, naročito poslije negativnog nalaza medijastinoskopske biopsije. Ovom metodom, u desnoj strani grudnog koša moguća je biopsija žlijezda iz predjela hilusa, uz gornju šuplju venu i traheju, a u lijevoj strani dostupne su prednje pretrahealne i žlijezde ispod luka aorte.

Posljednjih godina parasternalna medijastinotomija djelimično je potisnuta sve češćom primjenom videotorakoskopije, odnosno video-asistirane torakotomije.

##### 12.1.4.1. Operativna tehnika

Intervencija se izvodi u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Incizija kože i potkožnog tkiva vrši se direktno iznad hrskavice II ili III rebra (*slika 12.7*). Prosiječe se perihondrijum i odstrani hrskavica. Po prosijecanju zadnjeg lista perihondrijuma nailazi se na medijastinalnu pleuru koja se potisne lateralno. Potrebno je često podvezati i presjeći unutrašnju sisnu arteriju i venu. Pored žlijezda i medijastinalnih masa u prednjem medijastinumu, ovim pristupom su dostupne i mnoge promjene u plućima i hilusu pluća. Ukoliko se pleura otvori slučajno, tj. bez namjere da se vrši biopsija promjene u plućnom parenhimu, dovoljno je ostaviti dren u pleuralnom prostoru koji se priključi na aktivnu aspiraciju.



Slika 12.7. Parasternalna medijastinotomija

Komplikacije ove metode su minimalne.

#### 12.1.5. Dijagnostički video-asistirani hirurški postupci

Video-asistirani hirurški postupci proistekli su iz dijagnostičke torakoskopije koja već decenijama predstavlja nezaobilazan postupak u dijagnostici pleuralnog izliva i značajnu dopunu dijagnostike oboljenja pluća i medijastinuma<sup>[3]</sup>. Nova video-tehnologija unaprijedila je klasičnu torakoskopiju, jer se sa monitorima visoke rezolucije uz moderne video-procesore mnogo jasnije i detaljnije sagledavaju patološke promjene u grudnom košu, a snimanjem i reprodukcijom omogućava se naknadna analiza i edukacija. Uz razvoj različitih vidova torakoskopske tkivne koagulacije tokom posljednjih 15 godina (elektrokauterizacija, ultrazvučna i laser koagulacija) videotorakoskopija je postala moćno dijagnostičko sredstvo. Suštinski napredak u ovoj oblasti predstavlja uvođenje endoskopskih staplera, što je jednu dijagnostičku metodu učinilo po potrebi i terapijskom, naročito poslije 1993. godine.

Video-asistirani postupci, bilo da se radi o dijagnostičkim ili terapijskim, u anglosaksonskoj literaturi označavaju se kao VATS (*Video Assisted Thoracic Surgery*).

U ovom poglavlju biće obrađena samo dijagnostička video-asistirana torakoskopija.

Najčešće indikacije za dijagnostičku primjenu VATS-a su:

- ◆ pleuralni izliv,
- ◆ oboljenja plućnog intersticijuma,

- ◆ male tumorolike sjenke u plućima (plućni noduli),
- ◆ medijastinalne promjene (tumori, ciste),
- ◆ procjena medijastinalne proširenosti u okviru stejdžinga karcinoma pluća.

### 12.1.5.1. Video-asistirani hirurški postupci kod pojedinih oboljenja

#### 12.1.5.1.1. Pleuralni izliv

VATS se u dijagnostici pleuralnog izliva uglavnom radi kod dvije velike grupe bolesnika:

- ◆ *prvu grupu* predstavljaju bolesnici kod kojih pleuralnom punkcijom (citološki pregled, biohemijske analize, mikrobiološke analize) i biopsijom pleure nije razjašnjena priroda pleuralnog izliva, kojih, prema nekim velikim serijama na oko 1000 bolesnika (*Bouin 1990.godine*), ima 1/5 od ukupnog broja,
- ◆ *drugu grupu*, koja je znatno manja od prve, predstavljaju bolesnici kod kojih nije definitivno razjašnjeno da li se radi o adenokarcinomu ili mezoteliomu pleure. VATS kod ovih bolesnika pruža obilniji uzorak tkiva za analizu, kao i mogućnost sagledavanja makroskopskog izgleda postojećih promjena.

Prednost VATS-a u odnosu na klasičnu torakoskopiju u dijagnostici pleuralnog izliva je mogućnost oslobađanja čitavih pluća od adhezija, ukoliko postoje, što omogućava sagledavanje veće površine parijetalne i visceralne pleure, kao i perikarda i dijafragme. Ovo je naročito značajno u slučaju specifičnog pleuritisa koji je po pravilu praćen fibroproduktivnim zapaljenjem sa debelim adhezijama i naslagama fibrina koje maskiraju zone vidljivih patoloških promjena na parijetalnoj pleuri. Isto tako, u slučaju porebe, VATS omogućava i različite postupke pleurodeze, parcijalnu pleurektomiju, sa ili bez insuflacije talka.

Komplikacije su rijetke, vezane su uglavnom za reekspanziju pluća i lako se rješavaju.

#### 12.1.5.1.2. Oboljenja plućnog intersticijuma

Značaj VATS-a u ovoj oblasti dijagnostike je dvojak:

- ◆ ranije se otvorena biopsija pluća kod ovih bolesnika odlagala s obzirom na izvjestan morbiditet koji prati ovu intervenciju pri

postojanju obostranih promjena u plućima. Transfiberskopskom biopsijom difuzne promjene u plućima dijagnosticiraju se samo kod oko 60% bolesnika, dok je izvođenje perkutane iglene biopsije sa povišenim rizikom. Uvođenjem VATS-a prevaziđen je problem postavljanja dijagnoze tek u kasnoj fazi bolesti,

- ◆ VATS u odnosu na otvorenu biopsiju pluća omogućava uzimanje uzorka tkiva praktično sa svih dijelova pluća.

U slučaju obostranih plućnih promjena, specifičnost ove procedure je da je za biopsiju pogodnija desna strana pluća, zbog postojanja više incizura i ivičnih zona pogodnih za plasiranje endoskopskog staplera. Biopsiju treba uzeti sa oboljelog mjesta, sa prelaznih zona susjednog dijela pluća, kao i sa dijela pluća koje je makroskopski najviše očuvano.

Komplikacije se ne razlikuju znatnije u odnosu na otvorenu biopsiju.

#### **12.1.5.1.3. Male tumorolike sjenke u plućima (plućni noduli)**

Pouzđano je uvrđeno da je dijagnostička vrijednost fiberbronhoskopije, kao i perkutane aspiracione biopsije, niska u slučaju “malih okruglih sjenki”, tj. solitarnih nodulusa u plućima. Na ovaj način se dijagnoza benignih promjena postavi samo u 10 -14% slučajeva. Lažno negativni nalazi FNA-biopsije dostižu i 25% u odnosu na malignitet, a rizik da je solitarna sjenka veća od 3 cm kod starije osobe maligna je 90%. Ukoliko se ovo ima u vidu, nije opravdano solitarne promjene u plućima pratiti duži vremenski period, a VATS upravo pruža mogućnost pravovremene dijagnoze.

Sasvim periferno lokalizovane promjene ekstirpiraju se uz pomoć 3 - 4 punjenja endoskopskog staplera, pri čemu pristup diktira lokalizacija lezije. Ukoliko je promjena nešto dublje u parenhimu, ekstirpacija se vrši kombinacijom dijatermo-koagulacije ili laser-koagulacije sa endoskopskim staplerima.

Ukoliko postoje obostrane nodularne promjene, lijeva strana je pogodnija za rad.

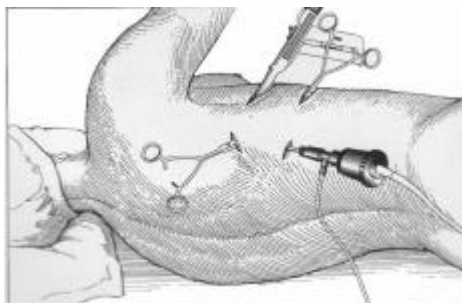
#### **12.1.5.1.4. Medijastinalne promjene**

VATS je vrlo pouzdana metoda za dijagnostiku primarno medijastinalnih promjena, malignih ili benignih tumora i cista i to u svim dijelovima medijastinuma. Velika prednost metode je što se u istom aktu neke od ovih promjena, naročito benigni tumori ili ciste, mogu odstraniti.

U okviru stejdžinga karcinoma bronha, VATS je pouzdan, kako u procjeni direktne zahvaćenosti medijastinuma tumorom, tako i u procjeni nodalnog statusa, posebno onih grupa žlijezda koje nisu dostupne medijastinoskopijom. Ova metoda je gotovo potpuno potisnula parasternalnu medijastinoskopiju, jer ovo ostaje daleko precizniji uvid u stanje medijastinuma u cjelini.

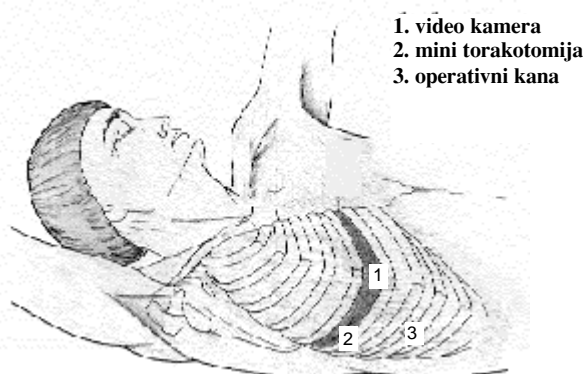
#### 12.1.5.2. Operativna tehnika

U standardnu proceduru VATS-a u dijagnostičke svrhe spada uvođenje bolesnika u opštu endotrahealnu anesteziju sa mogućnošću odvojene ventilacije pluća, odnosno održavanje ventilacije putem dvolumenskog tubusa (*slika 12.8*).



*Slika 12.8. Položaj bolesnika i standardne incizije*

Video-asistirana torakotomija predstavlja proširenje video-asistirane torakoskopije sa mini torakotomijom. Na ovaj način mogu se uraditi pojedine operacije koje se inače rade klasičnom torakotomijom. Naravno, ova intervencija se može raditi i u dijagnostičke svrhe. Do sada nije definitivno sagledana njena vrijednost u hirurškom liječenju karcinoma pluća (*slika 12.9*).



*Slika 12.9. Položaj bolesnika, standardne incizije i uobičajeno mjesto za mini torakotomiju*

## **12.2. Prijeoperativna procjena u grudnoj hirurgiji**

Nezavisno od indikacije, prije operacije mora se procijeniti:

- ◆ obim planirane resekcije pluća,
- ◆ da li respiratorna funkcija bolesnika dozvoljava planirani obim resekcije pluća,
- ◆ operativni rizik (rizik operativnog mortalitea, kao i nastanka težih srčanih, plućnih, cerebrovaskularnih i metaboličkih komplikacija),
- ◆ da li opšte stanje bolesnika omogućava hirurško liječenje.

### **12.2.1. Obim planirane resekcije pluća**

Ova vrsta procjene može se vršiti samo u odnosu na konkretno oboljenje, tako da će biti obrađena u okviru indikacija za hirurško liječenje različitih oboljenja.

### **12.2.2. Prijeoperativna procjena respiratorne funkcije**

Sve do prije 10 godina rezultati standardnih testova disajne funkcije bili su dovoljni da se kod određene grupe bolesnika odustane od planirane operacije bez ikakve njene dopunske procjene. Međutim, zahvaljujući poređenju prijeoperativne respiratorne funkcije i oksigenacije u arterijskoj krvi sa njihovim postoperativnim vrijednostima na velikim serijama bolesnika u višegodišnjem periodu, kao i na osnovu korelacije ovih rezultata sa radiografskim aspektom promjena i bronhoskopskim nalazom, obogaćena su saznanja iz ove oblasti. Zbog toga danas samo na osnovu rezultata standardnih spirometrijskih testova nije opravdano odustati od hirurškog liječenja bez dopunskih testova. Ovo utoliko prije što parametri disajne funkcije direktno uslovljavaju obim resekcije, a kod karcinoma pluća, koji predstavlja najčešću indikaciju za operaciju, nemogućnost izvođenja optimalnog obima resekcije direktno utiče na preživljavanje. Jasno je, prema tome, da od parametara respiratorne funkcije ponekad direktno zavisi i ishod liječenja<sup>[4]</sup>.

Prijeoperativna procjena respiratorne funkcije obuhvata:

- ◆ standardnu procjenu,
- ◆ dopunsku procjenu.



### 12.2.2.1. Standardna procjena respiratorne funkcije

Uobičajeno prijeoperativno ispitivanje respiratorne funkcije obuhvata standardnu spirometriju sa određivanjem vitalnog kapaciteta (VC), forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), forsiranog ekspiratornog volumena (protoka) u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ), *Tiffeneau*-ovog indeksa ( $FEV_1/VC \times 100$ ), forsiranih ekspiririjumskih protoka pri manjim volumenima pluća ( $FEF_{50/25}$ ) uz pletizmografiju sa određivanjem totalnog plućnog kapaciteta (TLC), funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) i rezidualnog volumena (RV).

Određivanje respiracijskih gasova arterijske krvi neophodno je ako se planira resekcija pluća, čak i u slučajevima sa potpuno normalnim parametrima plućne ventilacije. Među rutinske testove ubraja se određivanje transfer faktora ( $T_L$ ) ili difuzionog kapaciteta ( $D_{LCO}$ ) za ugljen-monoksid (CO). Veoma je korisno i određivanje maksimalne voljne ventilacije (MVV) koja odražava stanje respiratorne muskulature. Ipak, kako ovaj parametar zavisi od saradnje sa bolesnikom, nije tako pouzdan. U svakom slučaju normalne vrijednosti MMV ukazuju na dobru ventilatornu funkciju.

Donje granice vrijednosti testova plućne funkcije koje uslovljavaju pneumonektomiju su:

- ◆  $FEV_1$  preko 2000 ml
- ◆ MVV preko 50% predviđene vrijednosti,
- ◆ da ne postoji parcijalna respiracijska insuficijencija.

Donje granice vrijednosti testova plućne funkcije koje uslovljavaju lobektomiju su:

- ◆  $FEV_1$  preko 1,2 - 1l,
- ◆ MVV preko 35% predviđene vrijednosti.

Donje granice vrijednosti testova plućne funkcije koje uslovljavaju "wedge" ili segmentalnu resekciju su:

- ◆  $FEV_1$  preko 900 ml.

Pri odluci za pneumonektomiju, pojedini autori prihvataju i vrijednost od 1700 ml kao donju granicu za  $FEV_1$  koja dozvoljava ovaj obim resekcije. To je posljedica uzimanja u obzir nivoa endobronhijalne opstrukcije pri kojoj su navedene vrijednosti ostvarene. Standardna spirometrija ostvarena pri potpunoj tumorskoj opstrukciji glavnog bronha praktično odražava postoperativne parametre, tako da se u tim slučajevima može tolerisati i niža donja granica prijeoperativno izmjenog  $FEV_1$ .

Ipak, izražavanje donjih granica pojedinih parametara disajne funkcije u apsolutnim izmjenim vrijednostima nije sasvim opravdano. Zbog uticaja

konstitucije i starosti bolesnika, izgleda da je bolje ovu vrstu procjene vršiti u odnosu na procenete normalnih vrijednosti za konkretnog bolesnika (*tabela 12.1*).

**Tabela 12.1. Funkcionalni parametri za resekciju pluća**

Funkcionalni parametri	Operabilan	Potrebno dopunsko ispitivanje
FVC	> 60% predviđenog	< 60% predviđenog
FEV <sub>1</sub>	> 60% predviđenog	< 60% predviđenog
Tiffeneau index	> 50%	< 50%
MVV	> 50% predviđenog	< 50% predviđenog
Difuzioni kapacitet za CO	> 60% predviđenog	< 60% predviđenog
Parc. pritisak CO <sub>2</sub> u art. krvi	< 45 mmHg	> 45 mmHg

Svaka torakotomija je rizična ako je FVC manji od 40%, FEV<sub>1</sub> manji od 40% i ako difuzioni kapacitet pluća za CO ne prelazi 30%.

Difuzioni kapacitet pluća za CO od značaja je kao dio rutinske procjene respiratorne funkcije i kao faktor rizika pri resekciji pluća. Do sada nije razjašnjena osnovna dilema: da li normalni spirometrijski nalazi u prisustvu smanjenog difuzionog kapaciteta omogućavaju resekciju i obrnuto, da li je bezbjedna resekcija izvodljiva pri graničnim vrijednostima spirometrijskih parametara u prisustvu normalnog difuzionog kapaciteta. Iako se ne može pouzdano označiti donja granica vrijednosti difuzionog kapaciteta koja bi onemogućavala resekciju, za sada je to vrijednost od 40% predviđene vrijednosti. Ako se uzme u obzir da je difuzioni kapacitet manji od 50% praćen operativnim mortalitetom od 13%, a difuzioni kapacitet veći od 60% mortalitetom od 3%, jasno je da se pri planiranju resekcije o tome mora voditi računa. Zbog toga prema nekim autorima resekciju treba izbjegavati pri vrijednostima difuzionog kapaciteta manjim od 60% predviđene vrijednosti.

#### 12.2.2.2. Dopunska procjena respiratorne funkcije

Perfuziona scintigrafija pluća tehnecijumom (Tc<sup>99</sup>) jedna je od najčešće korišćenih metoda prijeoperativnog predviđanja postoperativnih parametara respiratorne funkcije.

Ona omogućava da se na osnovu izračunavanja perfuzije svakog plućnog krila posebno, vrlo pouzdano predvidi postoperativni FEV<sub>1</sub> (ppoFEV<sub>1</sub>):

- ♦ pneumonektomija;  
ppoFEV<sub>1</sub> = prijeoperativni FEV<sub>1</sub> x % perfuzije zdravog pluća,

- ♦ lobektomija;  
ppoFEV<sub>1</sub> = prijeoperativni FEV<sub>1</sub> x % perfuzije oboljelog pluća.

Ukoliko je predviđeni postoperativni FEV<sub>1</sub> veći od 800 ml izvodljiva je pneumonektomija, odnosno lobektomija. Ipak, i u ovom slučaju je možda prihvatljivije kao kriterijum inoperabilnosti uzeti ppoFEV<sub>1</sub> koji je manji od 35% vrijednosti FEV<sub>1</sub> predviđene za konkretnog pacijenta.

Procjena postoperativne funkcije na osnovu broja segmenata pluća koji se gube resekcijom jednostavan je postupak (*Juhl i Frost 1975. god.*) koji je zasnovan na procjeni da svaki segment pluća ima udio od 1/19 (ili 0.056) u ukupnoj plućnoj funkciji.

U cilju predviđanja postoperativnog FEV<sub>1</sub> koristi se sljedeća jednačina:  
ppoFEV<sub>1</sub> = prijeop. FEV<sub>1</sub> x (1 – 0.056 x broj segmenata koji se odstranjuje)

Iako je utvrđeno da se kod operisanih bolesnika izmjerene postoperativne vrijednosti razlikuju za oko 200 do 400 ml od prijeoperativno pretpostavljenih na osnovu dvije opisane metode, one ipak predstavljaju značajnu pomoć kod bolesnika sa graničnim vrijednostima respiratorne funkcije za hirurško liječenje.

### 12.2.3. Procjena operativnog rizika

Operacije grudnog koša uopšte praćene su znatno većim procentom komplikacija (20-40%) u odnosu na druge regije uz operativni mortalitet od 4-10%.

Sedamdesetih godina 20. vijeka u cilju procjene operativnog rizika, u pojedinim centrima korišćena je kombinacija kateterizacije desnog srca i napora da bi se povećanjem minutnog volumena srca otkrila plućna hipertenzija koja nije bila manifestna u miru. Najvažniji rezultat ovih ispitivanja predstavlja opšta saglasnost da plućna vaskularna rezistencija preko 190 dyn.x sec.x cm<sup>-5</sup> isključuje ne samo pneumonektomiju, već i lobektomiju.

Kateterizacija desnog srca, kao invazivna procedura, ipak nije prihvatljiva za rutinsku procjenu operativnog rizika. Ova procjena se posljednjih deset godina najjednostavnije i najpouzdanije vrši putem izračunavanja potrošnje kiseonika na ergometarbiciklu uz dozirani napor. Utvrđeno je da je kod bolesnika sa maksimalnom potrošnjom kiseonika pri naporu manjem od 1 litra rizik operativnog mortaliteta 75%. Neke studije su pokazale da maksimalna potrošnja kiseonika manja od 15ml/kg/min. ukazuje ne samo ne visok rizik postoperativnog smrtnog ishoda, već i na vjerovatan nastanak težih postoperativnih komplikacija (aritmija, pneumonija).

Posljednih godina (*Bolliger, 1995*) pokazano je da se kombinovanjem prijeoperativno izmjerene potrošnje kiseonika i scintigrafski izmjerene udjela pojedinog dijela pluća može predvidjeti maksimalna postoperativna (ppo) potrošnja kiseonika.

To se vrši pomoću sljedeće formule:

max. ppo potrošnja  $O_2 = \text{max. prijeop. potrošnja } O_2 \times 1 - \text{frakcija funkcije dijela pluća koji se odstranjuje}$

Ako je ovako procijenjena maksimalna postoperativna potrošnja kiseonika manja od 10 ml/kg/min, veoma je povećan rizik operativnog mortaliteta.

Od oko 40 najčešće analiziranih faktora rizika, kao najznačajniji u odnosu na operativni mortalitet izdvajaju se:

- ◆ starost preko 60 godina,
- ◆ resekcija obima pneumonektomije,
- ◆ postojanje ventrikularnih ekstrasistola prije operacije.

U kliničkoj praksi radi lakše analize primjenjuju se različiti srčani i pulmonalni skorovi.

Srčani skor 0 - 1 smatra se niskim operativnim rizikom (*tabela 12.2*).

**Tabela 12.2. Srčani skor kod procjene operativnog rizika**

Podatak	DA	NE
Anamnestički podatak o srčanom oboljenju	1	0
Anamnestički podatak o oboljenju koronarnih arterija	1	0
Kongestivna srčana insuficijencija	1	0
Preležan infarkt miokarda	1	0
Aritmija	1	0
Patološke promjene EKG tokom ergometrije	2	0
Nesposobnost izvođenja ergometrijskog testa tokom 3 minuta pri 80W	1	0

Postoje dva tipa pulmonalnog skora u procjeni operativnog rizika. Skor I zasniava se na anamnestičkim podacima i funkcionalnim parametrima (*tabela 12.3*). Skor 0 - 3 označava nizak, 4 - 5 srednji, a preko 5 visok operativni rizik.

**Tabela 12.3. Pulmonalni skor I operativnog rizika**

Podatak	DA	NE
Emfizem	1	0
Pneumonija	1	0
HOBP	1	0
FEV <sub>1</sub> < 1,5 l	1	0
VC < 80%	1	0
Porast PaO <sub>2</sub> tokom opterećenja od 3 minuta pri 80W	0	1

Skor II zasniva se samo na funkcionalnim parametrima (*tabela 12.4*). Dobijeni skor većeg broja ima veći operativni rizik.

**Tabela 12.4. Pulmonalni skor II operativnog rizika**

Skor	FEV <sub>1</sub> (l)	VC (%)	PaO <sub>2</sub> u miru (mm Hg)	Porast PaO <sub>2</sub> pri naporu
1	> 2	> 80	> 70	> 10
2	1.5 – 2	60 – 80	60 – 70	= 10
3	< 1.5	< 60	< 60	< 10

#### 12.2.4. Procjena opšteg stanja bolesnika

Ovaj dio prijeoperativne procjene odnosi se na sagledavanje psihofizičkog stanja bolesnika. Iako sam termin opšte stanje u svakodnevnoj praksi označava nivo aktivnosti za koju je bolesnik trenutno sposoban, pri planiranju hirurškog liječenja mora se uzeti u obzir i psihičko stanje bolesnika. Naime, određena stanja zahtijevaju primjenu lijekova prije i poslije operacije. U tom smislu od značaja je etilizam, naročito ako postoji apstinencijalni sindrom, kao i ranije utvrđena psihoza. Primjena opšte anestezije može dovesti do akutizacije ovih stanja.

Procjena opšteg stanja predstavlja dio prijeoperativne procjene pri različitim oboljenjima, a kod bolesnika sa karcinomom pluća, opšte stanje je značajan prognostički faktor<sup>[5]</sup>.

Kod oboljelih od karcinoma pluća hirurško liječenje je indikovano samo ako opšte stanje odgovara 80% po Karnofsky skali ili 0 -1 po petostepenoj skali.

Kod planiranja hirurškog liječenja ostalih oboljenja, mora se voditi računa da kvalitet života ne bude lošiji nego prije operacije, naročito kod

opsežnih zahvata kao što su dekortikacija, torakoplastika i resekcije zbog infekcijskih oboljenja gde se planira veći gubitak krvi, duži boravak u bolnici i eventualno produžena drenaža sa mogućom hipoproteinemijom i elektrolitnim disbalansom.

Rizik operativnog liječenja starijih osoba (preko 70 godina) posljednjih godina smanjen je najviše zahvaljujući usavršenoj operativnoj tehnici i boljem postoperativnom praćenju. Operativni mortalitet u ovoj dobnoj grupi smanjen je sa 12 - 20% iz sedamdesetih godina na 3 - 9% u posljednjih 15 godina. Ipak, operativni mortalitet znatno je veći u odnosu na mortalitet mlađih osoba koji ne prelazi 3%. Ako se ima na umu da je i procenat težih postoperativnih komplikacija znatno veći u starijem uzrastu, odluka za operaciju kod starijih osoba još je teža.

### **12.3. Hirurško liječenje nekih oboljenja pluća i pleure**

#### **12.3.1. Indikacije za hirurško liječenje**

Indikacije za hirurško liječenje plućnih oboljenja znatno su se promijenile od četrdesetih godina 20.vijek do sada. Prve dvije decenije najčešće su hirurški liječeni oboljeli od tuberkuloze, a operacije su predstavljali različiti vidovi kolapsoterapije, tj. pneumoliza, torakokaustika, arteficiojni pneumotoraks, torakoplastika. Sa pojavom efikasnih lijekova, tuberkulostatika, smanjena je, a ubrzo i prestala potreba za hirurškim kolapsom pluća, tako da se ove operacije odavno ne rade.

Od kasnih šezdesetih godina do sada karcinom pluća predstavlja najčešću indikaciju za hirurško liječenje, dok se operacije različitih infekcija, urođenih anomalija i parazitarnih bolesti pluća, kao i oboljenja pleure, sa različitom učestalošću vrše u različitim geografskim regijama. Sve do prije 10 godina emfizem pluća predstavljao je praktično jedino oboljenje koje nije hirurški liječeno (osim transplantacije pluća). Posljednjih godina, uvođenjem hirurške redukcije plućnog volumena u rutinsku primjenu, nametnuta je potreba da se definišu optimalni kriterijumi za izbor bolesnika i za ovu vrstu operacije.

#### **12.3.2. Hirurško liječenje karcinoma pluća**

Indikacija za hirurško liječenje nemikrocelularnog karcinoma pluća donosi se na osnovu procjene lokalne proširenosti procesa, respiratorne funkcije i opšteg stanja bolesnika<sup>[6]</sup>. Ranije izloženi principi procjene respiratorne funkcije važe i za karcinom bronha, dok je osnovni zadatak procjene proširenosti procesa da eliminiše one bolesnike kod kojih nije moguća kom-

pletna resekcija. Lakši dio procjene u tom smislu predstavlja sagledavanje anatomske proširenosti samog tumora, tj njegov odnos sa susjednim organima, a teži dio procjena nodalnog statusa. To je posljedica ranije pomenutih ograničenja kako medijastinoskopije, tako i skenera grudnog koša u pogledu stanja medijastinalnih limfnih žlijezda.

Ukratko, osnovni zadatak prijeoperativne procjene je da utvrdi:

- ♦ *postojanje  $T_4$  tumora i  $N_3$  žlijezda*: istovremeno prisustvo obje kategorije predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za operaciju; ukoliko su uvećane kontralateralne žlijezde medijastinuma ( $N_3$ ) udružene sa  $T_3$  tumorima hirurško liječenje najčešće nije indikovano, osim u izvjesnim slučajevima, o čemu će kasnije biti riječi,
- ♦ *postojanje  $T_3$  tumora i  $N_2$  žlijezda*: istovremeno prisustvo obje kategorije najčešće predstavlja kontraindikaciju za operaciju uz nešto više izuzetaka nego u slučaju kombinacije  $T_4N_3$ , što prijeoperativnu procjenu čini još složenijom.

Hirurško liječenje indikovano je samo kod bolesnika kod kojih se na osnovu prijeoperativne procjene pretpostavlja da je moguća tzv. “potencijalno kurativna operacija”, što podrazumijeva kompletnu resekciju za koju se očekuje da može produžiti život bolesnika, tj. da će preživljavanje operisanog, sa ili bez adjuvantne terapije, biti duže nego da nije operisan.

Pored sagledavanja bronhoskopskog aspekta bolesti, kao i nalaza standardne i dopunske radiološke dijagnostike, za pravilan izbor bolesnika neophodno je i poznavanje dosadašnjih rezultata hirurškog liječenja po stadijumima bolesti.

### 12.3.2.1. Hirurško liječenje karcinoma pluća u I stadijumu bolesti

Ukupno petogodišnje preživljavanje operisanih u I stadijumu je 57 - 75.5%. Uočene razlike u preživljavanju bolesnika u ovom stadijumu bolesti, zavisno od toga da li se radi o  $T_1N_0$  ili  $T_2N_0$  tumorima, uticalo je na reviziju TNM klasifikacije 1997. godine.

Petogodišnje preživljavanje operisanih u IA stadijumu prema najvećem broju studija je 67 - 76%, a u pojedinim dostiže i 80 - 85%. Iako je u ovom stadijumu konstatovano nešto povoljnije preživljavanje operisanih sa tumorima manjeg prječnika u odnosu na veći, skvamoznog tipa u odnosu na ostale i periferne u odnosu na centralnu lokalizaciju, ovi faktori nisu od značaja pri prijeoperativnoj selekciji bolesnika.

Petogodišnje preživljavanje operisanih u IB stadijumu je 57 - 65% u

najvećem broju objavljenih serija. Podaci o uticaju veličine tumora u ovom stadijumu su kontradiktorni, a značaj histološkog tipa još nije definitivno sagledan. Interesantno je da T<sub>2</sub>N<sub>0</sub> tumori koji su endobronhijalno lokalizovani čak i u lobarnim bronhima, pri tome dovodeći do lobarne atelektaze, nisu praćeni nepovoljnijim preživljavanjem u odnosu na T<sub>2</sub>N<sub>0</sub> tumore koji nisu u kontaktu sa većim bronhima. Zahvaćenost visceralne pleure, kao jedna od determinanti T<sub>2</sub> tumora, predstavlja nepovoljan prognostički faktor u ovom stadijumu. Kao i u IA stadijumu, ova razmatranja u vezi preživljavanja nisu od presudnog značaja u prijeoperativnoj selekciji bolesnika.

### **12.3.2.2. Hirurško liječenje karcinoma pluća u II stadijumu bolesti**

Analiza faktora koji utiču na preživljavanje u II stadijumu postala je nešto složenija od kako je po novoj reviziji TNM klasifikacije ovaj stadijum obuhvatio i T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> tumore<sup>[7]</sup>.

Petogodišnje preživljavanje operisanih u IIA stadijumu dostiže 55%, a u IIB stadijumu 40%. Slično prvom stadijumu i u okviru ovog stadijuma podaci o uticaju histološkog tipa i veličine tumora su kontradiktorni. Ono što je izgleda pouzdano utvrđeno u ovom stadijumu, to je da zahvaćenost interlobarnih žlijezda predstavlja prognostički povoljniju varijantu u odnosu na zahvaćenost hilarnih.

Što se tiče preživljavanja operisanih sa T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> tumorima, ukoliko je resekcija kompletna, preživljavanje je 29 - 56%. Ova kategorija tumora praćena je evidentnim, ali ne i statistički značajnim razlikama u preživljavanju, zavisno od toga da li tumor zahvata samo parijetalnu pleuru ili i dublje slojeve zida, što bi predstavljalo nepovoljniju varijantu. Pitanje opravdanosti samo ekstrapleuralnog odvajanja ovakvih tumora, u odnosu na resekciju svih slojeva zida još nije riješeno, jer razlike u preživljavanju nisu takve da bi bilo moguće opredijeliti se za jednu od ove dvije mogućnosti. Ipak, pojedini autori u slučaju da je tumor jako adherirao parijetalnu pleuru, preporučuju resekciju svih slojeva zida u tom predjelu.

U vezi sa terapijskim stavovima u prvom i drugom stadijumu, posljednjih godina je u toku ispitivanje doprinosa neoadjuvantne terapije (prijeoperativne hemioterapije) upravo u ovim stadijumima, a ne samo kod lokalno uznapredovalih tumora. Razlog je, s jedne strane činjenica da recidivi nastaju kod oko 27% operisanih u prvom stadijumu, kao i da je dominantan način ponovne pojave bolesti u oba stadijuma sistemska diseminacija. S druge strane, utvrđeno je da postoperativna adjuvantna terapija u prvom i drugom stadijumu poboljšava petogodišnje preživljavanje samo za 5%. Preliminarni rezultati ukazuju na moguć povoljan efekat u pogledu preživljavanja, ali je period praćenja do sada još uvijek kratak za definitivne zaključke u tom smislu.



### 12.3.2.3. Hirurško liječenje karcinoma pluća u III A stadijumu bolesti

Prema najvećem broju objavljenih rezultata petogodišnje preživljavanje operisanih u ovom stadijumu, bez adjuvantne terapije, ne prelazi 15%.

U okviru ovog stadijuma najmanji broj operisanih na osnovu pTNM pripada kategoriji  $T_3N_1$ . Preživljavanje ovih bolesnika zavisi od karakteristika  $T_3$  tumora, tj. da li se radi o lokalizovanoj invaziji zida grudnog koša (najpovoljnija varijanta), medijastinuma ili je kategorija  $T_3$  određena na osnovu udaljenosti manje od 2 cm od centralne karine. Kod većine operisanih u ovom stadijumu postoje metastaze u limfnim žlijezdama medijastinuma. Suština prijeoperativne procjene u ovom stadijumu je da se definišu one kategorije tumora koje sadrže neke prognostički povoljne elemente, tako da i u prisustvu  $N_2$  lezija petogodišnje preživljavanje bolesnika sa takvim tumorima dostiže 20 - 30%.

Osnovne teškoće u okviru ove procjene:

- ♦ skoro svi bolesnici kod kojih se tek pregledom operativnog materijala utvrde  $N_2$  lezije, prije operacije su procijenjeni kao sasvim prihvatljivi kandidati za operaciju, tj njihov nodalni status je procijenjen kao  $N_0$  ili  $N_1$ , a ponekad je operacija prihvaćena i pri sumnji na postojanje  $N_2$  lezija ako se radilo o povoljnoj T kategoriji. Znači, do saznanja da se radi o prognostički nepovoljnoj kategoriji bolesnika dolazi se tek naknadno što je od značaja jedino u pogledu izbora adjuvantne terapije,
- ♦ utvrđeno je da kod jedne četvrtine bolesnika kod kojih se na osnovu skenera i medijastinoskopije nodalni status procijeni kao  $N_0$  ili  $N_1$ , ipak postoje  $N_2$  lezije,
- ♦ u pogledu procjene T komponente standardna bronhoskopija ne omogućava uvijek da se sagleda nivo propagacije tumora neposredno u okolini bronha, tj. da li je propagacija tumora spolja proksimalnija od endobronhijalne. U tom smislu od koristi može biti fluorescentna bronhoskopija ili endobronhijalni ultrazvuk,
- ♦ sagledavanje odnosa tumora sa velikim krvnim sudovima (gornjom šupljom venom, aortom, glavnim stablom pulmonalne arterije) nekad je teško i sa skenerom visoke rezolucije. U tom slučaju od koristi može biti magnetna rezonanca.

U ovom stadijumu pouzdano je utvrđeno da u slučaju prijeoperativno histološki potvrđenih  $N_2$  lezija petogodišnje preživljavanje ni uz adjuvantnu zračnu terapiju ne dostiže 10%, dok kod bolesnika sa  $cN_0/1$ , a  $pN_2$  lezijama petogodišnje preživljavanje dostiže 25%. Samo hirurško liječenje u slučaju

prijeoperativno dokazanih N<sub>2</sub> lezija ne pruža gotovo nikakve izgleda u pogledu dužeg preživljavanja operisanih.

U ovom stadijumu povoljni prognostički faktori su:

- ♦ lokalizovana zahvaćenost zida grudnog koša, perikarda i dijafragme u odnosu na širu invaziju ovih struktura tumorom,
- ♦ metastaze samo u jednoj grupi N<sub>2</sub> žlijezda (najpovoljnije u predjelu aortnog prozora) u odnosu na metastaze u više različitih N<sub>2</sub> žlijezda,
- ♦ nepostojanje ekstrakapsularnog tumorskog rasta,
- ♦ metastaze u tzv. gornjim medijastinalnim žlijezdama (sve grupe osim subkarinalnih, paraezofagealnih i žlijezda u pulmonalnom ligamentu).

#### 12.3.2.4. Hirurško liječenje karcinoma pluća u III B stadijumu bolesti

Petogodišnje preživljavanje operisanih u ovom stadijumu bez adjuvantne terapije nije veće od 5%. Ako se kliničkim ispitivanjem utvrdi prisustvo T<sub>4</sub> tumora indikacija za operaciju postavlja se samo izuzetno<sup>181</sup>. Kod jednog broja bolesnika radi se o tumorima sa striktno intrabronhijalnim rastom i bez znakova invazije medijastinuma. Kod bolesnika sa ovakvim tumorima obično nije moguće uraditi standardnu pneumonektomiju, već je indicovana sliv pneumonektomija, tj. presjek se vrši na nivou distalnog dijela traheje i proksimalnog dijela lijevog glavnog bronha uz termino-terminalnu anastomozu. Petogodišnje preživljavanje bolesnika sa ovom vrstom operacije, uz dobru selekciju, može dostići i 42%, s tim što se mora imati na umu da su ove operacije praćene operativnim mortalitetom od oko 15% i operativnim morbiditetom od preko 45%.

Ako je u pitanju T<sub>4</sub> tumor koji infiltruje pretkomoru ili gornju šuplju venu, pod uslovom da je resekcija kompletna i da ne postoje metastaze u bilo kojoj grupi žlijezda, petogodišnje preživljavanje prema nekim serijama može dostići 19 - 30%. Ovakvo preživljavanje moguće je samo u centrima gdje se ove operacije rutinski rade i vjerovatno ne odražava pravo stanje. Naime, skoro da se može tvrditi da resekcija gornje šuplje vene, naročito resekcija cijele cirkumferencije sa interpozicijom grafta, u stvari predstavlja hiruršku palijaciju koja može biti opravdana samo ako se ovakav nalaz konstatuje intraoperativno, tj. neplanirano i u prisustvu inače resektabilnog tumora na nivou ostalih struktura. Ipak, prema najvećem broju autora, petogodišnje preživljavanje operisanih sa ovom vrstom operacija je 0 - 5%.

Ukoliko se radi o Pancoast tumoru, najnoviji podaci iz *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* ukazuju da je od svih prognostičkih faktora od

najvećeg značaja da resekcija bude kompletna. Ovaj faktor je kod ovog tipa tumora izgleda značajniji i od adjuvantne, tj. prijeoperativne zračne terapije koja već godinama predstavlja standardni vid liječenja ovih tumora.

Izuzetno, ako tumor infiltruje jednjak, u istom aktu sa operacijom pluća može se uraditi i operacija jednjaka, ali je ovakva situacija izuzetno rijetka.

Zamjena infiltriranog dijela pršljenkog tijela protetskim materijalom spada u domen hirurške palijacije.

Zbog lošeg preživljavanja operisanih u III B stadijumu u toku je ispitivanje uloge neoadjuvantne, tj. prijeoperativne hemio i/ili zračne terapije<sup>(9)</sup>. Studije su u toku, a na osnovu dosadašnjih rezultata utvrđeno je da je kompletnan, patohistološki potvrđen odgovor na terapiju, moguć u oko 15% bolesnika. Isto tako, operacija je uz ovu terapiju moguća kod oko 50% bolesnika koji su inicijalno ocijenjeni kao inoperabilni. Prema nekim najnovijim studijama, petogodišnje preživljavanje operisanih sa hemioterapijom u odnosu na operisane bez terapije je 17% : 0%, odnosno 36% : 15%. Iako definitivni zaključak još nije moguć, izgleda da neoadjuvantna terapija povoljno utiče na preživljavanje operisanih u III stadijumu bolesti.

#### 12.3.2.5. Hirurško liječenje karcinoma pluća u IV stadijumu bolesti

Hirurško liječenje primarnog karcinoma pluća sa udaljenim metastazama vrši se rijetko i to uglavnom ako postoje solitarne metastaze u mozgu ili nadbubregu. U takvim slučajevima stejdžing mora biti detaljan, na osnovu skenera mozga i trbuha, po potrebi i uz magnetnu rezonancu.

U slučaju metastaze u mozgu prvo se radi operacija mozga, a operacija pluća samo ako je prva operacija radikalna sa onkološkog aspekta<sup>(10)</sup>. Još nije razjašnjena uloga neoadjuvantne terapije kod ovih bolesnika. Opšte stanje bolesnika mora biti takvo da omogući eventualnu postoperativnu adjuvantnu terapiju.

U slučaju metastaze u nadbubregu operacija pluća može se uraditi prva, a ako se radi o metastazi u lijevom nadbubregu, dolazi u obzir operacija pluća i nadbubrega u jednom aktu, tj. putem torakotomije i frenotomije. Češća je operacija u dva odvojena akta.

#### 12.3.2.6. Obim resekcije pluća

- ♦ **Lobektomija** predstavlja kod bolesnika sa primarnim nemikrocelularnim karcinomom pluća minimalan obim resekcije, tj.

resekciju izbora čak i za one tumore za koje bi segmentna ili klinasta resekcija predstavljala kompletnu resekciju sa zdravim resekcionim rubovima. Ovakav stav zasnovan je na rezultatima prospektivne studije *Lung Cancer Study Group* 1982. godine koja je pokazala znatno veću učestalost lokalnih recidiva poslije dvije godine u slučaju resekcije manjeg obima u odnosu na lobektomiju.

U pogledu opravdanosti resekcije obima manjeg od lobektomije u slučaju Pancoast tumora stavovi nisu sasvim usaglašeni. Pošto je u slučaju ovih tumora najveća pažnja posvećena radikalnosti na nivou struktura zida grudnog koša, čemu pripada osnovna tumorska masa, u do sada objavljenim serijama resekcije manje od lobektomije nešto su rjeđe rađene od lobektomije, ali je njihov broj ipak značajan. Resekcija manja od lobektomije možda može biti opravdana samo u slučaju sasvim periferne zahvaćenosti pluća tumorom i to kod bolesnika sa narušenim opštim stanjem ili nekim drugim faktorom rizika. U svim ostalim slučajevima resekcija izbora je lobektomija.

- ◆ **Pneumonektomija** je indikovana ukoliko resekcija manjeg obima ne omogućava zdrav resekциони rub bronha ili krvnih sudova, bilo na osnovu bronhoskopske, ili operativne procjene, uključujući i ex tempore pregled patrljka bronha.

Ukoliko lokalni nalaz ne dozvoljava standardnu pneumonektomiju, tj. zbrinjavanje krvnih sudova van perikarda, indikovana je intraperikardna operacija pod uslovom da je moguće postići zdrav resekциони rub.

- ◆ **Bilobektomija** je indikovana ako tumor u donjem ili gornjem režnju široko zahvata srednji režanj tako da ga nije moguće odstraniti lobektomijom uz jednu manju klinastu resekciju dijela režnja koji je infiltrovan primarnim tumorom susjednog režnja. Indikacija za ovu vrstu operacije donosi se i prije operacije, na osnovu bronhoskopskog nalaza. Pri odluci za ovu vrstu operacije mora se voditi računa da režanj koji preostaje bude funkcionalno očuvan, odnosno da nije bulozno izmijenjen da poslije operacije ne bi doprinosio ventilaciji, već predstavljao u stvari anatomsku "protezu", istovremeno dovodeći do stvaranja šanta kroz nefunkcionalno pluće. U takvim slučajevima, ukoliko parametri respiratorne funkcije dozvoljavaju, treba uraditi pneumonektomiju. Odluka u tom smislu ponekad je vrlo delikatna i zasniva se na iskustvu operatora.

- ◆ **Sliv lobektomija** je prihvaćena kao adekvatan obim resekcije ukoliko respiratorna funkcija ne dozvoljava pneumonektomiju, a endoskopski i lokalni nalaz dozvoljavaju njeno izvođenje. Posljednih godina otklonjene su i dileme u vezi opravdanosti ove vrste resekcije sa onkološkog aspekta kao alternative za pneumonektomiju. Pokazalo se da u prvom i drugom stadijumu bolesti nema značajne razlike u preživljavanju između operisanih sa standardnom i bronhoplastičnom operacijom. Petogodišnje preživljavanje operisanih sa bronhoplastičnim operacijama u prvom stadijumu je 66%, a desetogodišnje 50%, u drugom stadijumu, petogodišnje preživljavanje je oko 55%.  
Odluka za sliv pneumonektomiju nema nikakvu svrhu ukoliko resekcija nije učinjena “do u zdravo”. Ova vrsta operacije dolazi u obzir samo kod bolesnika sa potpuno očuvanim opštim stanjem.
- ◆ **Anatomska segmentna resekcija i klinasta, tj. atipična resekcija** opravdane su jedino ako je moguće postići zdrave resekcione rubove samo kod bolesnika čija respiratorna funkcija ne dozvoljava lobektomiju.
- ◆ **Eksplorativna torakotomija** označava torakotomiju pri kojoj iz bilo kog razloga nije moguće uraditi potencijalno kurativnu operaciju. Najčešći razlog je lokalna proširenost tumora tako da kompletna resekcija nije tehnički izvodljiva na nivou disajnog puta, krvnih sudova ili susjednih struktura.

U rijetkim slučajevima, maligni poremećaji srčanog ritma tokom operacije mogu biti razlog da se ne uradi planirana operacija, ukoliko se procijeni da bi to vitalno ugrozilo bolesnika.

Ponekad se kod bolesnika sa graničnim vrijednostima respiratorne funkcije za planirani obim operacije primjenjuje i intraoperativni monitoring gasova u krvi i rada srca uz klemovanje plućne arterije. Ukoliko se ispolje teži poremećaji srčanog ritma, ili značajno pogoršanje oksigenacije, od planirane operacije se odustaje i operacija završava eksplorativnom torakotomijom. Odluku u tom smislu donose zajedno hirurg i anesteziolog.

Procenat eksplorativnih torakotomija ne bi trebalo da bude veći od 5 - 7%, a može se reći da taj procenat dijelom odražava i nivo dijagnostike, odnosno prijeoperativne procjene.

### 12.3.3. Hirurško liječenje tuberkuloze

Do uvođenja u terapiju streptomocina i izonijazida hirurško liječenje tuberkuloze predstavljali su različiti postupci tzv. kolapsoterapije koji su imali za cilj da smanje zapreminu kaverni putem smanjenja zapremine čitavih pluća ili jednog njihovog dijela. U tom cilju primjenjivan je arteficialni pneumotoraks, a da bi on bio efikasan, kod mnogih bolesnika sa difuznim ili lokalizovanim priraslicama, rađene su pneumoliza i torakokaustika, odnosno oslobađanje pluća od priraslica. Ovi postupci dopunjavani su i torakoplastikom, tj. resekcijom prvih 4 - 5 rebara, što je omogućavalo da meka tkiva zida grudnog koša, ostavši bez potpore koštanih struktura, svojim mehaničkim pritiskom na parijetalnu pleuru i plućno tkivo, dopune efekte kolapsoterapije. U slučaju da je poslije kolapsoterapije zaostajala rezidualna intrapleuralna ili ekstrapleuralna šupljina, torakoplastika je predstavljala i definitivno terapijsko rješenje. Uvođenjem efikasnih lijekova, tuberkulostatika, prestala je potreba za ovom vrstom terapije tako da su svi navedeni postupci danas napušteni, osim torakoplastike, koja je kao operacija i dalje aktuelna, ali u drugim patološkim stanjima.

Prve resekcije pluća odavno su pokušavane i to upravo zbog tuberkuloze. Krajem 19. vijeka pokušavane su parcijalne resekcije plućnog tkiva, ali su sve završene smrtnim ishodom kod 5 operisanih pacijenata (*Block* 1883., *Kronlein* 1884., *Ruggi* 1885). Prvu uspešnu resekciju apeksa desnog pluća učinio je *Tuffier* 1891. godine. Tek poslije skoro pola vijeka, 1934. godine, *Freedlander* je uradio prvu uspješnu lobektomiju zbog tuberkuloze. Prema podacima koje je objavio *Jones* 1957. godine, operacije pluća zbog tuberkuloze četrdesetih godina 20. vijeka bile su praćene znatnim komplikacijama kod 50% bolesnika uz operativni mortalitet od 25%. Već 1953. godine, uz primjenu tuberkulostatika, operativni mortalitet je na seriji od 300 segmentnih resekcija zbog tuberkuloze opao na samo 3%.

Hirurško liječenje tuberkuloze pluća i pleure predstavlja dopunu medikamentnog liječenja<sup>[11]</sup>.

Cilj hirurškog liječenja je odstranjenje onih destruktivnih rezidua u plućima koje bi mogle doprinijeti:

- ◆ daljem neuspjehu medikamentnog liječenja,
- ◆ reaktivaciji patološkog procesa.

Osnovni zadatak pri odluci za hirurško liječenje je procjena kvaliteta tkiva pluća koje ostaje poslije resekcije.

Indikacije za hirurško liječenje postavljaju se u slučaju:

- ◆ neuspjeha medikamentnog liječenja ( procjena poslije najmanje 6 - 8 mjeseci liječenja),
- ◆ održavanje pozitivnosti sputuma uprkos pravilno primijenjenom liječenju,
- ◆ nemogućnost postizanja radiografske regresije,
- ◆ prisustva komplikacija koje se mogu hirurški korigovati u plućima ili pleuri.

Indikacije za hirurško liječenje tuberkuloze mogu se klasifikovati prema izgledima za uspjeh liječenja, ili prema patoanatomskom supstratu.

Sljedeća podjela indikacija za operaciju može biti praktična za kliničku primjenu:

1. otvorena kaverna uz pozitivan nalaz u sputumu i poslije 3 do 6 mjeseci pravilnog liječenja tuberkulostaticima ( *“open positive”*),
2. lokalizovani noduli veći od 2 cm u prečniku kod BK negativnog bolesnika:
  - ◆ kazeozne lezije (u 1 - 3 segmenta istog režnja) uz kliničko poboljšanje bez radiografske regresije,
  - ◆ tuberkulom,
  - ◆ ispunjena kaverna (potencijalna ekskavacija).
3. održavanje pozitivne kulture sputuma sa patološkim sekvelama:
  - ◆ lokalizovane bronhiektazije,
  - ◆ stenoza bronha,
  - ◆ razoren režanj ili pluće,
  - ◆ veća rezidualna nodularna ognjišta.
4. ožiljna stenoza bronha sa poststenotičnim sindromom,
5. otvorena kaverna uz negativan nalaz u sputumu ( *“open negative”*) treba nastojati da se riješi nehirurški, ako je moguće,
6. lokalizovana infekcija sa atipičnim acidorezistentnim bakterijama (primarna rezistencija, tendencija ka progrediranju ili reaktivaciji),
7. primarna tuberkuloza (kontrola progresivne bolesti, ekscizija destruktivnih rezidua),
8. sumnja na postojanje tumora
9. empijem pleure:
  - ◆ inkapsulirana kolekcija,
  - ◆ zarobljen režanj ili plućno krilo.
10. hemoptizije.

Kontraindikacije za hirurško liječenje tuberkuloze su:

1. opšte:

- ◆ neadekvatna srčana funkcija,
- ◆ respiratorna insuficijencija,
- ◆ druge pridružene teže bolesti;

2. specifične:

- ◆ generalizovana obostrana tuberkuloza,
- ◆ progresivna vanplućna tuberkuloza,
- ◆ svježa bilateralizacija bolesti,
- ◆ aktivna endobronhijalna tuberkuloza na mjestu planiranog presjeka bronha;

3. s obzirom na obim resekcije pluća:

- ◆ lobektomija kontraindikovana ako postoji kaverna u preostalom dijelu pluća sa iste strane,
- ◆ pneumonektomija kontraindikovana ako postoji kaverna u drugom plućnom krilu.

Potreba za hirurškim liječenjem tuberkuloze proteklih decenija pratila je epidemiološku situaciju u različitim regionima. Kako je tuberkuloza u razvijenim zemljama sve do pojave HIV infekcije bila praktično iskorijenjena, naročito u nekim nordijskim zemljama, hirurško liječenje tuberkuloze u tim zemljama bilo je veoma rijetko. Na našim prostorima to nije bio slučaj. Pored postepenog smanjenja broja operisanih poslije pedesetih godina 20. vijeka, mijenjale su se i indikacije za operaciju, kao i starosna struktura operisanih. Tako je, npr. u Institutu za plućne bolesti Srbije u desetogodišnjem periodu 1954 - 1963. godine zbog tuberkuloze ukupno operisano 900 bolesnika, a u petogodišnjem periodu 1994 - 1998. godine ukupno 58 bolesnika. U prvom periodu među operisanimima bilo je 65% uzrasta do 40 godina, dok je u drugom, skorijem periodu prepolovljen broj operisanih iz ove starosne grupe (oko 33%). U ranijem periodu indikacija za operaciju bile su kavernoze lezije kod 81% bolesnika, a u novijem periodu operisano je samo 5% bolesnika sa ovakvim lezijama. Nasuprot tome, dok su u ranijem periodu lokalizovane tuberkulozne lezije, u vidu tuberkuloma, bile indikacija za operaciju samo kod manje od 2% bolesnika, u novijem periodu su predstavljale vodeću indikaciju za operaciju, tj. skoro 70% bolesnika operisano je zbog ovakvih lezija. Kao posljedica toga, operacija manja od lobektomije u periodu 1954 - 1963. godine urađena je samo kod 37% operisanih, a u drugom periodu kod 70% operisanih. Pneumonektomija je u prvom periodu urađena kod 12.5% operisanih, a u drugom periodu samo kod 1.74% bolesnika.

Prvenstveno zbog uspješnosti liječenja antituberkuloznim lijekovima, danas se uglavnom operišu lokalizovane lezije, npr. tuberkulomi, odnosno



sama operacija je manja i lakša (klinasta, ekstirpacija, itd.), te je hirurško liječenje tuberkuloze praćeno sa manjim problemima.

Bilo da se radi o sumnji na postojanje tuberkulozne lezije, bilo da se indikacija za operaciju postavi u slučaju dokazane tuberkuloze, obavezno je prethodno bronhološko ispitivanje i sagledavanje stanja sluznice uopšte, a naročito u predjelu planiranog presjeka bronha ako se planira lobektomija ili pneumonektomija.

Što se tiče terapijskog pristupa kod tuberkuloma, zavisno od veličine promjene najčešće je dovoljna ekstirpacija do u zdravo ili atipična resekcija. Ukoliko je tkivo u okolini tuberkuloma kondenzovano, dolazi u obzir i anatomski segmentna resekcija. Ne postoji konsenzus u pogledu potrebe za postoperativnom ATL terapijom. Postoje stavovi da ona nije potrebna. Međutim, s obzirom na to da često u neposrednoj okolini tuberkuloma postoje satelitska ognjišta, kao i na to da su tuberkulomi ponekad dublje u parenhimu u kontaktu i sa subsegmentnim bronhima, opravdano je poslije operacije primijeniti ATL terapiju, osim u sasvim periferno lokalizovanim promjenama koje je moguće do u zdravo odstraniti sa jednim manjim susjednim slojem potpuno zdravog tkiva pluća.

Ponekad se indikacija za operaciju postavi zbog radiografskog nalaza tumorske sjenke neutvrđene histologije u kom slučaju se najčešće uradi lobektomija. U tim slučajevima obično se radi o fibrokazeoznoj tuberkulozi, tako da poslije operacije treba primijeniti ATL terapiju bar 6 mjeseci.

Ožiljna stenoza bronha najčešće se viđa u srednjem režnju, sa sindromom srednjeg režnja, u kom slučaju je indikovana resekcija srednjeg režnja.

Još se ponekad viđaju bolesnici sa razorenim režnjem ili plućnim krilom. Naročito su složene operacije pri razorenom plućnom krilu, s obzirom na višegodišnji inflamacijski proces sa praktično obliterisanim pleuralnim prostorom, u kom slučaju je potrebno uraditi pleuropneumonektomiju, operaciju praćenu višim morbiditetom i mortalitetom od standardne pneumonektomije. Imajući u vidu i najčešće narušen nutritivni status ovih bolesnika, operaciju treba odložiti, ukoliko je moguće, dok se taj status ne popravi.

Ukoliko postoje bronhiektazije kao sekvele specifičnog procesa, neophodno je uraditi skener grudnog koša da bi se procijenilo da li su lokalizovane u jednom ili više režnjeva jednog plućnog krila. Ukoliko je moguće, ne treba izbjegavati ni bronhografiju, koja pruža precizniji uvid u rasprostranjenost lezija.

Odluka za torakotomiju u slučaju masivnijih hemoptizija izazvanih tuberkuloznim lezijama nije laka. Krvarenje može biti obilno, a bolesnik

nedovoljno pripremljen sa nedovoljno sagledanim svim elementima od značaja za torakotomiju. Naime, kod bolesnika sa oskudnim do umjerenim hemoptizijama tokom nekoliko nedjelja boravka u bolnici, najčešće se i ne radi spirometrija, već bolesnik miruje uz odgovarajuću terapiju, tako da često nije moguće imati uvid u respiratornu funkciju. Kod mlađih ljudi su gasne analize često dovoljne, ali to nije slučaj kod starijih osoba, naročito ako postoji druga pridružena patologija. Prije odluke za operaciju bronhoskopski treba sagledati lobarni otvor iz kojeg potiče krvarenje. Izuzetno, ako postoji jasno radiografski vidljiva lokalizovana lezija sa destrukcijom, i ukoliko ne postoje obostrane promjene, bronhoskopija se ne mora raditi ako hemoptizije ugrožavaju život bolesnika. Ukoliko je moguće, prije operacije treba plasirati *Fogarty*-ev kateter u glavni bronh na strani krvarenja, još bolje u odgovarajući lobarni bronh, ako je to moguće. Operacija se obavezno radi uz pomoć dvolumenskog tubusa u cilju odvojene ventilacije pluća.

Optimalan pristup bio bi endobronhijalna tamponada u cilju sprečavanja prelijevanja krvi u ostale dijelove pluća, zatim bronhijalna arteriografija u cilju identifikacije zone krvarenja i embolizacija bronhijalnih arterija. Na žalost, ovakav postupak nije uvijek moguć iz različitih razloga.

Prema nekim autorima, u slučaju odluke za operaciju pri krvarenju većem od 600 ml za 24 časa, mortalitet je oko 18% u poređenju sa mortalitetom od 75% pri konzervativnom tretmanu ovakvog krvarenja.

Ponekad je operacija indikovana i u slučaju izraženih pleuralnih sekvela poslije preležanog specifičnog pleuritisa ili empijema pleure. Najčešće je empijem pleure udružen sa kavernoznim lezijama tako da obično postoji hidropneumotoraks koji zahtijeva dugotrajnu drenažu. Potpuna reekspanzija pluća u ovim slučajevima teško se postiže, a ako se postigne treba se zadovoljiti i sa umjerenom izraženim pleuralnim sekvelama i ne insistirati na njihovoj operaciji. Depleurizacija tokom operacije, zbog smanjene plućne elastičnosti, neminovno bi dovela do potrebe za produženom drenažom uz neizvjestan ishod. Znatno je povoljnija situacija kada specifični empijem postoji pri raširenom plućnom krilu (*slika 12.10*).



***Slika 12.10. Specifični empijem pri raširenom plućnom krilu***

Po završenom liječenju punkcijama ili drenažom može se uraditi dekortikacija i postići potpuna reekspanzija poslije operacije.

Ono što uvijek treba imati na umu kod bolesnika sa specifičnim pleuritisom jeste činjenica da odlaganje invazivne dijagnostike drastično povećava broj torakotomija koje tada imaju dijagnostičku i terapijsku svrhu. Naime, zbog veoma izražene fibroproduktivne komponente specifičnog pleuritisa, vrlo brzo dolazi do stvaranja debelih naslaga fibrina između pluća i zida grudnog koša i potpunog zarobljavanja pluća. Zbog toga nije opravdano insistirati na ponavljanim punkcijama, čak ni ponavljanim biopsijama pleure ukoliko je nalaz nespecifičan. Pleuroskopija je indikovana već poslije jedne negativne biopsije pleure. Sam endoskopski nalaz je vrlo različit, ali bilo da se radi o tipičnim granulomima, bilo o diskretnim milijarnim, jedva vidljivim čvorićima, iskusan dijagnostičar skoro uvijek postavi dijagnozu. Neliječeni specifični pleuritis dovodi do potiskivanja pluća sa taloženjem fibrina na njegovoj površini, tako da po evakuaciji izliva plućno krilo ostaje zarobljeno na polovini zapremine grudnog koša što predstavlja indikaciju za dekortikaciju (*slika 12.11*).



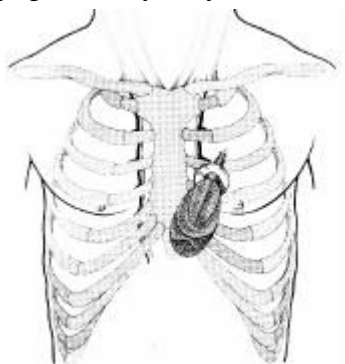
*Slika 12.11. Zarobljeno plućno krilo*

#### **12.3.4. Hirurško liječenje pneumotoraksa**

Liječenje spontanog pneumotoraksa u domenu je grudne hirurgije. Na pulmološkim odjeljenjima mogući su različiti vidovi konzervativnog liječenja samo ukoliko u okviru istog centra ili grada postoji hirurško odjeljenje za slučaj eventualnih komplikacija<sup>[12,13]</sup>.

Nekomplikovani spontani pneumotoraks može se liječiti konzervativno i operativno. Konzervativno liječenje obuhvata opservaciju, pleuralnu punkciju-eksflaciju i drenažu grudnog koša. Ovim načinom liječenja moguće je riješiti oko 90% spontanih pneumotoraksa. Operativno liječenje odnosi se jedino na torakotomiju.

- ◆ **Opservacija** znači mirovanje uz obaveznu antibiotsku i ostalu simptomatsku terapiju, uključujući i oksigenoterapiju u cilju ubrzanja resorpcije vazduha iz pleuralnog prostora. Ona dolazi u obzir jedino u slučaju minimalnog kolapsa pluća. Ako tokom 7 dana opservacije ne dođe do reekspanzije pluća, mora se primijeniti neki od drugih navedenih terapijskih postupaka. Ovakav pristup potreban je da bi se izbjeglo taloženje fibrina na površini pluća koje već tokom 10 do 15 dana od nastanka pneumotoraksa počinje da “zarobljava” nepotpuno rašireno plućno krilo. Odlaganje eksuflacije ili drenaže može kasnije nametnuti potrebu operativnog liječenja.
- ◆ **Eksuflacija** može se primijeniti i pri prvoj epizodi pneumotoraksa nezavisno od veličine kolapsa pluća, ukoliko je bolesnik bez dispneje i ne boluje od HOBP. Ovaj postupak dovodi do reekspanzije pluća u 50% slučajeva. Ukoliko se ne postigne reekspanzija pluća, ne treba ponavljati eksuflaciju, nego uraditi drenažu.
- ◆ **Drenaža** grudnog koša najčešće se primjenjuje u liječenju pneumotoraksa. Indikovana je ako se opservacijom ili eksuflacijom ne postigne reekspanzija pluća, a kao prvi terapijski postupak u slučaju tenzionog pneumotoraksa, hemopneumotoraksa i pneumotoraksa kod oboljelih od HOBP. Uobičajeno mjesto za drenažu u slučaju kompletnog pneumotoraksa je drugi međurebarni prostor u medioklavikularnoj liniji, ali mjesto drenaže određuje se prema potrebi, odnosno prema dijelu plućnog krila koji je kolabiran (*slika 12.12*). Torakalni dren ostaje priključen na trajnu aspiraciju najmanje 3 - 4 dana ako se reekspanzija postigne odmah poslije drenaže. Dren se poslije toga može klemovati ukoliko se njime više ne dobija vazduh. Prije vađenja, dren ostaje klemovan najmanje 24, a u slučaju usporene reekspanzije pluća, najmanje 48 časova.



*Slika 12.12. Uobičajeno mjesto za drenažu kompletnog pneumotoraksa*

Indikacije za hirurško liječenje su:

- ◆ nemogućnost postizanja reekspanzije pluća,
- ◆ nemogućnost održavanja reekspanzije pluća poslije klemovanja drena,
- ◆ recidivi pneumotoraksa (više od 3 - 4 epizode sa iste strane),
- ◆ kontinuirano krvarenje na dren u slučaju hemopneumotoraksa,
- ◆ zaostali intrapleuralni hematoma poslije postignute reekspanzije pluća po završenom liječenju hemopneumotoraksa.

Posljednih godina razvijeni su brojni pleuroskopski postupci u rješavanju pneumotoraksa čija se efikasnost ne razlikuje od torakotomije.

Tenzioni pneumotoraks i hemopneumotoraks su urgentna stanja i zahtijevaju urgentno hirurško liječenje.

#### **12.3.4.1. Hirurško liječenje tenzionog pneumotoraksa**

Ukoliko je pneumotoraks radiografski utvrđen, pogoršanje dispneje kod bolesnika koji prethodno nije bio dispnoičan, ukazuje na postojanje tenzionog pneumotoraksa. U tom slučaju je indikovana hitna drenaža grudnog koša. Jedino ako se ne raspolaže opremom za drenažu, može se uraditi punkcija širokom injekcijskom iglom. Isti postupak indikovano je kod bolesnika sa dokumentovanim pneumotoraksom kod kojeg iznenada nastupi zastoj cirkulacije ili disanja. Karakteristično je da čak i kod bolesnika u tako teškom stanju urgentna drenaža dovodi do dramatičnog poboljšanja, neposredno po primijenjenom terapijskom postupku.

#### **12.3.4.2. Hirurško liječenje spontanog hemopneumotoraksa**

Radiografski nalaz hidropneumotoraksa uvijek je indikacija za drenažu grudnog koša. Ukoliko se drenom dobija hemoragičan sadržaj, neophodno je preduzeti mjere nadoknade krvi, zavisno od dinamike krvarenja. Od velikog je značaja da se odmah, po plasiranju drena, evakuiraju celokupna količina krvi iz pleuralnog prostora, kako bi se spriječio nastanak organizovanog hematoma u daljem toku.

Ako se i po postizanju reekspanzije pluća nastavi krvarenje na dren, indikovana je torakotomija.

Indikacije za torakotomiju zbog krvarenja su:

- ◆ evakuacija krvi putem drena u količini od 600 ml/h, ili 150ml/h tokom 6h, ili preko 2500 ml odmah po drenaži,

- ♦ održavanje tahikardije i hipotenzije, bljedilo, kolapsno stanje pri uspravljanju bolesnika u krevetu.

Sama količina krvi evakuisana drenom nije apsolutni kriterijum za operaciju, već se odluka donosi uzimajući u obzir cjelokupnu kliničku sliku.

Zaostali intrapleuralni hematoma po postignutoj reekspanziji pluća i po vađenju drena, predstavlja indikaciju za operativnu evakuaciju hematoma.

### 12.3.5. Hirurško liječenje hidatidne bolesti pluća

Medikamentozno liječenje ove bolesti nije se primjenjivalo do osamdesetih godina 20. vijeka, već je bilo isključivo hirurško. Od tada se primjenjuju derivati imidazola, međutim, na osnovu velikog procenta neuspjeha ove terapije, recidiva pri njenom neredovnom uzimanju, kao i propratnih efekata koji nisu zanemarljivi, medikamentozno liječenje ima ograničenu primjenu. Ovaj vid liječenja danas je indikovano samo kod diseminovanih, inoperabilnih oblika hidatidoze, ili zbog postojanja kontraindikacija za hirurško liječenje nevezanih za hidatidnu bolest<sup>[13]</sup>.

Osnovni princip pri operaciji zbog hidatidne bolesti pluća jeste kompletno odstranjenje ciste uz maksimalnu poštedu preostalog plućnog tkiva.

Hirurško liječenje hidatidoze pluća najčešće nije praćeno znatnijim tehničkim problemima, ali s obzirom na različite oblike oboljenja, pri planiranju hirurškog liječenja, prijeoperativnoj pripremi i izboru operacije uzima se u obzir da li kod bolesnika postoji:

- ♦ hidatidoza pluća ili hidatidoza pluća sa hidatidozom jetre,
- ♦ jednostrana ili obostrana hidatidoza pluća,
- ♦ nekomplikovana ili komplikovana cista pluća,
- ♦ udruženo prisustvo nekomplikovane ciste jednog i perforirane ciste drugog plućnog krila.

Ukoliko se radi o jednoj nekomplikovanoj cisti u pluću, najčešće se radi evakuacija ciste sa djelimičnom pericistektomijom. Po evakuaciji intaktne ciste i prišivanju otvora vidljivih većih bronha, odstrani se što je moguće veći dio pericističnog kondenzovanog afunkcionalnog tkiva pluća koje neposredno okružuje cistu. Ostavljanje ovakvog tkiva moglo bi kasnije dovesti do fibroze pluća.

Ako se radi o malim cistama, prečnika 5 - 6 cm, koje su površnije lokalizovane u pluću, a nisu u blizini vaskularnih elemenata, može se uraditi pericistektomija (*Perez Fontana 1951.*). Na ovaj način pored ciste, odstrani se pericista u cjelini.

Ukoliko je cista veća i zahvata najveći dio jednog segmenta, može se uraditi segmentna resekcija. Ova vrsta operacije ima smisla i u slučaju perforiranih, supuriranih cista koje duže vrijeme nisu bile dijagnostikovane, tako da postoji veća površina kondenzovanog tkiva oko ciste.

Nekada cista zauzima najveći dio jednog režnja. Tada je indikovana lobektomija. Ova vrsta operacije radi se i kod proširene fibroze u okolini perforirane ciste, ili kada postoje multiple ciste koje zauzimaju najveći dio režnja.

Pneumonektomija je vrlo rijetko potrebna. Radi se samo ukoliko je najveći dio plućnog krila razoren, najčešće usljed prisustva multiplih cista.

Vrlo često se u slučaju hidatidoze desnog plućnog krila i jetre, u jednom aktu rješavaju obje ciste tako što se po rješavanju ciste pluća kroz dijafragmu operiše cista jetre. Ovakvom operacijom mogu se rješavati samo manje i površno lokalizovane ciste u desnom režnju jetre. U slučaju većih i dublje lokalizovanih cista u jetri, bolje je uraditi laparotomiju po završenom liječenju pluća da bi se eliminisao rizik nastanka bilijarne fistule kao posljedica neadekvatnog pristupa kroz dijafragmu.

Kod postojanja obostrane hidatidoze pluća, operaciju treba raditi u dva akta. Ako su ciste intaktne, prvo treba operisati stranu na kojoj je veća cista, ili na kojoj je više cista. Ukoliko je intaktna cista veća od 5 - 6 cm sa jedne, a perforirana sa druge strane, prvo treba operisati intaktnu cistu u cilju prevencije njene rupture.

Kod velikih, perforiranih i supuriranih cista, posebna pažnja se mora posvetiti prijeoperativnoj pripremi. Obavezna je terapija antibioticima, a najveće komplikacije kod operacije ovakvih cista nastaju pri samom uvođenju u anesteziju i okretanju bolesnika na bok. Da bi se spriječilo prelivanje tečnog, inficiranog sadržaja iz perforirane ciste kroz bronh u drugu stranu pluća, prije operacije je potrebna primjena bilo drenažnog položaja, bilo ciljana bronhoskopska aspiracija iz odgovarajućeg segmentnog bronha. Sama operacija radi se uz intubaciju dvolumenskim tubusom koji omogućava isključivanje jednog plućnog krila iz ventilacije.

Pri operaciji gigantskih cista koje zauzimaju oko polovine hemitoraksa treba biti posebno oprezan, jer su opisani slučajevi ekstraperikardne tamponade srca pri okretanju bolesnika na bok.

Dugotrajno prisustvo perforiranih, supuriranih tkiva u plućima može biti praćeno hidropneumotoraksom i empijemom pleure. Operacija se mora odložiti sve dok se konzervativnim tretmanom, najčešće drenažom i upotrebom antibiotika, ne sanira infekcija. U tim slučajevima uvijek je neophodna i dekortikacija pleure, pored zbrinjavanja same ciste na neki od opisanih načina.

### **12.3.6. Hirurško liječenje bronhiektazija**

Kako je bronhografija invazivna procedura koju treba uraditi obostrano, u dva akta, da bi se sagledalo stanje oba bronhijalna stabla, jasno je da je, uvođenjem skenera visoke rezolucije u rutinsku primjenu, sada dijagnostika znatno olakšana. Iako je bronhografija pružala potpuno jasnu sliku anatomskih odnosa i grananja lobarnih i segmentnih bronha (što skener ipak ne pruža), to ipak nije od presudnog značaja pri odluci za operaciju<sup>[13]</sup>.

Liječenje bronhiektazija može biti konzervativno i operativno.

Konzervativno liječenje primjenjuje se u slučaju obostranih bronhiektazija, ako postoje kontraindikacije za operaciju i ako infekcije nisu česte i uporne. Ovaj vid liječenja podrazumijeva prevenciju, a pri egzacerbaciji infekcije antibiotsku terapiju i posturalnu drenažu.

Indikacije za hirurško liječenje su:

- ◆ ponavljanje infekcije,
- ◆ hemoptizije,
- ◆ uporno održavanje simptoma infekcije pri prekidu medikamentnog liječenja.

Nezavisno od indikacija, uslov za hirurško liječenje je da su bronhiektazije jednostrane, lokalizovane u jednom segmentu ili režnju.

Osnovni princip pri odluci za operaciju bronhiektazija je da resekcija mora omogućiti odstranjenje čitavog oboljelog dijela pluća.

Operacija bronhiektazija se najčešće može planirati i bolesnik pripremiti. Najvažnije je da se operacija ne radi ukoliko infekcija nije pod kontrolom. Razlog za to je taj što je najčešće potrebna lobektomija ili bilobektomija, a morbiditet pri ovim operacijama u slučaju bronhiektazija direktno zavisi od toga da li je infekcija sanirana ili ne.

Rjeđe se operacija bronhiektazija radi urgentno i to u slučaju obilnijeg krvarenja koje ne prestaje na konzervativnu terapiju. Samo sumnja na postojanje bronhiektazija na osnovu standardne radiografske obrade nije dovoljna za adekvatnu prijeoperativnu procjenu. Prije operacije mora se znati iz kog segmenta ili režnja potiče krvarenje. Ukoliko su bronhiektazije dokazane skenerom, orijentacija je dosta pouzdana. Ako to iz bilo kog razloga nije urađeno, mora se prije operacije uraditi bronhoskopija i vidjeti odakle potiče krvarenje. Ukoliko nije moguća orijentacija u pogledu zone pluća iz koje potiče krvarenje, a samim tim i u pogledu obima potencijalne resekcije pluća, najbolje je insistirati na konzervativnom tretmanu, tj. plasiranju Beriplasta ili, ako je moguće, embolizaciji bronhijalnih arterija.



Mortalitet pri operaciji pluća zbog bronhiektazija varira 0 - 8.3%, a postoperativni morbiditet 3 - 33%.

Ponekad apscedirane bronhiektazije dovode do lokalizovanog empijema pleure. U tim slučajevima se empijem najčešće konzervativno sanira, a kasnije uradi torakotomija sa ciljem da se uradi dekortikacija pleure. Pošto se tek intraoperativno utvrdi da je odgovarajući režanj potpuno afunkcionalan i karnificiran, operacija se proširuje lobektomijom. Histološkim pregledom operativnog materijala utvrdi se da su u pitanju bronhiektazije.

Sama operacija bronhiektazija tehnički je nešto teža u odnosu na operacije istog obima zbog drugih oboljenja, a razlog su najčešće veoma izražene priraslice, kao i inflamacija oko krvnih sudova i bronha, često bez jasnih slojeva između ovih struktura, što tehnički otežava operaciju.

### **12.3.7. Hirurško liječenje apscesa pluća**

Dijagnoza apscesa pluća postavlja se tek pošto se na osnovu anamnestičkih podataka, laboratorijskih analiza i invazivnih dijagnostičkih postupaka isključe sljedeća oboljenja:

- ◆ karcinom pluća,
- ◆ tuberkuloza,
- ◆ empijem sa bronhopleuralnom fistulom.

Samo na osnovu radiografskog nalaza često nije moguće razlikovati apscesnu šupljinu debljih, nepravilnih zidova od ekskaviranog karcinoma. Ni bronhoskopija najčešće nije odlučujuća, jer su znaci inflamacije i gnoj u bronhijalnom stablu često su udruženi sa karcinomom pluća, a direktni znaci tumora obično ne postoje. Afebrilnost, normalan broj leukocita i oskudno iskašljavanje ukazuju na karcinom.

Veliki apsces pluća, 15 cm u prečniku ili veći, naročito ako je lokalizovan uz zid grudnog koša, teško se razlikuje od empijema sa bronhopleuralnom fistulom, te se kod takvih bolesnika često uradi pleuralna punkcija ili drenaža grudnog koša.

Liječenje apscesa pluća najčešće je konzervativno, prema nekim autorima 80 - 90% aerobnih apscesa dobro odreaguje na antibiotsku terapiju. Terapija se sprovodi dovoljno dugo, najmanje 6 - 8 nedjelja i to u kombinaciji sa fizikalnim tretmanom u cilju bolje drenaže, po potrebi i uz povremene bronhoskopske aspiracije.

Operacijom se liječi oko 10% bolesnika sa apscesom pluća. Indikacije obično predstavljaju komplikacije apscesa pluća, kao što su obilne hemoptizije ili empijem pleure sa ili bez bronhopleuralne fistule<sup>[13]</sup>.

Kod značajnog broja bolesnika indikacija za operaciju postavlja se jer nije otklonjena sumnja na karcinom. Isto tako, ukoliko se i pored dva mjeseca propisno sprovedenog medikamentnog liječenja održava kavitacija veća od 6 cm u prečniku, indikovana je torakotomija. To je najčešće udruženo i sa održavanjem kliničkih simptoma infekcije i pored primijenjene terapije.

Najčešća operacija kod apscesa pluća je lobektomija, rjeđe segmentna resekcija.

### **12.3.8. Hirurško liječenje empijema pleure**

Indikacije za hirurško liječenje empijema pleure postavljaju se kako kod prethodno adekvatno liječenih, tako i kod prethodno neliječenih ili neadekvatno liječenih bolesnika. Ipak, kod velikog broja bolesnika hirurško liječenje je neophodno usljed neblagovremeno ili nepravilno primijenjenog inicijalnog liječenja<sup>[13,14]</sup>.

Nezavisno od etiološkog faktora, empijem pleure (ne računajući tuberkulozni i postoperativni) postoji u dva osnovna vida:

- ◆ empijem sa bronhopleuralnom fistulom,
- ◆ empijem bez bronhopleuralne fistule.

Ova dva vida empijema se i radiografski jasno razlikuju. Radiografski nalaz pri postojanju bronhopleuralne fistule odgovara hidropneumotoraksu, a ukoliko ne postoji bronhopleuralna fistula, radiografski nalaz odgovara slici tipičnog pleuralnog izliva, a češće ograničene tečne kolekcije.

Uspjeh liječenja empijema, odnosno potreba za hirurškim liječenjem zavisi u kojoj fazi bolesti se bolesnik obratio ljekaru, tj. u kojoj fazi je prvi put učinjena radiografija i da li je u dosadašnjem liječenju empijema primijenjena odgovarajuća terapija.

Ako se kod bolesnika radiografskom obradom utvrdi prisustvo pleuralnog izliva bez znakova fistule i pleuralnom punkcijom potvrdi gnojav sadržaj, treba pokušati da se takav empijem sanira ponavljanim pleuralnim punkcijama uz parenteralnu i lokalnu antibiotsku terapiju prema antibiogramu. Od podjednakog je značaja pleuralna punkcija i adekvatna antibiotska terapija, jer samo ako su oba postupka pravilno sprovedena, može se izbjeći kasnija operacija. Pravilan medikamentni tretman podrazumijeva najmanje dva, a obično tri antibiotika, dok je u slučaju jako fetidnog sadržaja obavezno u samom početku liječenja, pokriti anaerobnu floru i prije pristizanja antibiograma. Terapija se daje intravenski uz maksimalnu rehidraciju. Ovaj vid liječenja odnosi se samo na empijeme sa radiografskim nalazom izliva do visine donje trećine, najviše do polovine hemitoraksa. Veći empijem, čak i bez

znakova bronhopleuralne fistule, od početka treba liječiti drenažom grudnog koša, jer je intrapleuralna kontaminacija tada tolika da samo pleuralnim punkcijama uz ostalu terapiju teško sterilisati pleuralni prostor. Indikacije za hirurško liječenje pri ovom obliku empijema zavise od uzrasta bolesnika. Kod osoba do 60 godina starosti, hirurško liječenje može biti indikovano samo ako po završenom liječenju i saniranju infekcije zaostanu radiografski vidljive pleuralne sekvele takvog stepena da se dijaskopski konstatuje ili nepokretna dijafragma, značajno elevirana u odnosu na svoju normalnu poziciju, ili homogena zasjenčenost bazalnih dijelova grudnog koša praćena restriktivnim smetnjama ventilacije. Kod mlađih osoba operacija se može indikovati i bez postojanja restrikcije, da bi se izbjeglo progresivno pogoršanje tokom narednih godina. Kod osoba preko 65 godina starosti opisane pleuralne sekvele najčešće ne predstavljaju indikaciju za operaciju.

Ukoliko se bolesnik javi ljekaru sa radiografskim nalazom ograničene, "učaurene" intrapleuralne kolekcije, liječenje treba isto tako započeti pleuralnim punkcijama uz lokalnu terapiju i sistemska antibiotska terapiju, zavisno od kliničkih znakova infekcije. Pri ovom obliku empijema indikacija za hirurško liječenje zavisi od evolucije radiografskog nalaza. Vjerovatno usljed dejstva gravitacije, ovakve empijemске kolekcije najčešće su lokalizovane u zadnjim donjim partijama grudnog koša. Ukoliko se pleuralnim punkcijama, ili drenažom, u slučaju veće kolekcije gnoja, više ne dobija tečan sadržaj, čak i u odsustvu znakova infekcije, hirurško liječenje je indikovano ako i poslije mesec dana od završenog liječenja ne dolazi do poboljšanja radiografskog nalaza.

Ukoliko pri prvom kontaktu sa ljekarom postoji radiografski nalaz hidropneumotoraksa, liječenje se uvijek započinje drenažom uz ostalu terapiju kako je već navedeno.

Ishod ovakvog liječenja može biti sljedeći:

- ◆ reekspanzija pluća se ne postiže,
- ◆ reekspanzija pluća se postiže i održava sa ili bez značajnih pleuralnih sekvela.

Kod ovog oblika empijema indikacija za operaciju postavlja se pri obilnim pleuralnim sekvelama koje su jasno vidljive na radiografiji grudnog koša i koje praktično sa svih strana "zarobljavaju" pluća koje je obično fiksirano u položaju nepotpune reekspanzije.

Standardna operacija u slučaju empijema pleure je dekortikacija. Ona podrazumijeva odstranjenje zadebljale pleure koja najčešće sa kostalne i dijafragmalne strane oblaže plućno krilo i čini ga praktično afunkcionalnim. Ova operacija je selektivna, podrazumijeva detaljnu prijeoperativnu procjenu kako stanja pacijenta, tako i samog patološkog procesa.

Cilj operacije je:

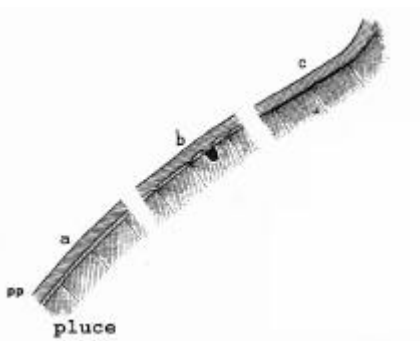
- ◆ postizanje potpune ekspanzije pluća,
- ◆ omogućavanje funkcije dijafragme,
- ◆ potpuna obliteracija pleuralnog prostora.

Prije operacije mora se sagledati stanje plućnog parenhima, odnosno utvrditi da li ispod debelih naslaga pleure postoji eventualno razoren režanj ili cijelo plućno krilo. Ukoliko se takva sumnja postavi na osnovu standardne radiografske obrade, potrebno je uraditi skener grudnog koša. U takvim slučajevima pored dekortikacije indikovana je resekcija pluća, lobektomija ili pneumonektomija. Ova vrsta operacije dolazi u obzir samo kod mlađih osoba dobrog opšteg stanja.

Nezavisno od etiologije, prije operacije kod svih bolesnika obavezno je uraditi bronhoskopiju.

Operacija se ne radi prije nego što se potpuno sanira infekcija u pleuralnom prostoru.

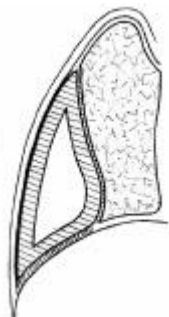
Osnovno za uspjeh operacije jeste utvrditi optimalno vrijeme za dekortikaciju. To nije nimalo lako i odluka u tom smislu donosi se zavisno od konkretnog slučaja. Ipak, utvrđeno je da u ranoj fazi razvoja empijema, tj. tokom prvih 15 dana, postoji jasan klivažni sloj između parijetalne i visceralne pleure (*slika 12.13a*). U daljem toku još je moguće pronaći zone sa dobrim klivažnim slojem (*slika 12.13b*), dok u uznapredovaloj fazi nije više moguće odvojiti pluće od zadebljale pleure bez lezije površnog sloja pluća. Ova uznapredovala faza karakteriše se i deformacijom rebra i sužavanjem međurebarnih prostora (*slika 12.13c*).



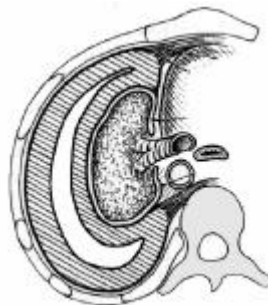
*Slika 12.13. Faze razvoja empijema*

Pošto se dekortikacija veoma rijetko radi u ranoj fazi, dosta je rasprostranjen stav da je optimalno vrijeme za operaciju ne prije 15 dana i ne poslije tri mjeseca od nastanka infekcije. Naravno, ovakav stav mora se prihvatiti sa rezervom i odluka prilagoditi svakom bolesniku ponaosob.

Indikaciju za dekortikaciju predstavljaju različiti odnosi između zadebljale pleure i pluća (*slika 12.14, 12.15*).

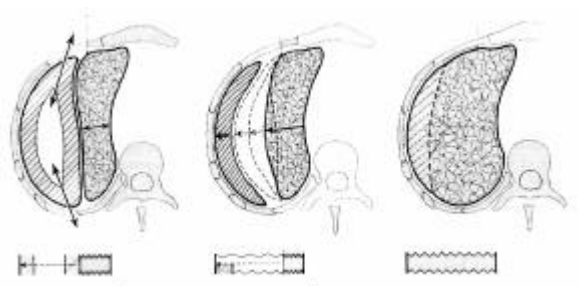


*Slika 12.14. Indikacija za dekortikaciju*



*Slika 12.15. Indikacija za dekortikaciju*

Prilikom dekortikacije obavezno je odstraniti ne samo zadebljalu pleuru sa zida grudnog koša, već što je više moguće i sa pluća. Cilj je omogućavanje potpune reekspanzije pluća (*slika 12.16*).



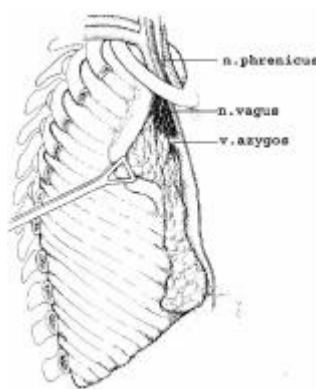
*Slika 12.16. Tok operacije kod dekortikacije*

Skidanje zadebljale pleure sa zida grudnog koša najjednostavnije hirurg uradi rukom (*slika 12.17*).



*Slika 12.17. Skidanje zadebljale pleure sa zida grudnog koša*

Prilikom skidanja zadebljale pleure sa pluća potrebno je pažljivo preparirati živce i krvne sudove (*slika 12.18*).



**Slika 12.18. Skidanje zadebljale pleure sa pluća**

Rana dekortikacija, tj. dekortikacija tokom prve dvije nedjelje od nastanka empijema, posljednjih godina se sve više radi video-asistiranom torakotomijom. Prva objavljena iskustva u tom smislu, iako na manjim serijama bolesnika, ukazuju na dobre rezultate ovakvog načina liječenja.

### **12.3.9. Hirurško liječenje difuznog emfizema pluća**

Koncept hirurške redukcije volumena pluća prvi je predstavio *Brantigan* 1957.godine.

Ovaj terapijski pristup zasnovan je na činjenici da kod bolesnika sa emfizemom pluća, usljed gubitka elastične retraktilnosti pluća, bronhiole gube potporu koja ih drži otvorenim, te tokom ekspirijuma dolazi do njihovog kolapsa i opstrukcije protoka vazduha. Smatra se da se hirurškom redukcijom volumena pluća, tj. postizanjem reekspanzije ovakvog pluća, elastična potpora bronhiola može donekle ponovo uspostaviti, uz smanjenje zapremine grudnog koša, efikasniju akciju međurebarnih mišića i nešto višu poziciju dijafragme koja ostaje funkcionalna.

Još uvijek ne postoji konsenzus u pogledu optimalnih kriterijuma pri selekciji bolesnika za ovu vrstu operacije. Za sada izgleda da je heterogena distribucija emfizema povoljnija od homogene, naročito ako su promjene u apikalnim dijelovima pluća.

U cilju utvrđivanja da li se radi o heterogenoj ili homogenoj distribuciji emfizema, neophodno je uraditi:

- ♦ skener grudnog koša - čak i sa najkvalitetnijim snimcima ova metoda nije dovoljna za odluku o operaciji. Naime, u slučaju jasne heterogene distribucije, one zone pluća koje izgledaju najviše očuvane, u stvari mogu biti toliko funkcionalno izmijen-

- jene, da hirurško “popravljanje” mehanike disanja ne bi dovelo do povećanja tolerancije napora, što je cilj ove vrste operacije,
- ◆ perfuziona scintigrafija pluća - neophodna je u preoperativnoj procjeni. Ova metoda može ukazati na postojanje heterogene distribucije emfizema, samo ako se zone heterogene distribucije vidljive na skeneru podudaraju sa lokalizacijom vidljivom na scintigrafiji pluća,
  - ◆ ventilaciona scintigrafija pluća - ovom metodom može se pokazati stanje onog dijela pluća koje neće biti hirurški odstranjeno.

Na osnovu dosadašnjih saznanja optimalni kriterijumi pri selekciji za hiruršku redukciju volumena pluća su sledeći:

Klinički:

- ◆ uzrast < 70 god. bez pridružene teže patologije,
- ◆ terminalna faza emfizema pluća refrakternog na medikamentoznu terapiju,
- ◆ dispneja u miru ili pri minimalnom naporu,
- ◆ minimalne doze kortikosteroida (< 10 mg dnevno),
- ◆ opšte stanje bolesnika koje omogućava program rehabilitacije,
- ◆ prestanak pušenja bar 6 meseci prije operacije.

Funkcionalni i morfološki:

- ◆ FEV<sub>1</sub> 20-35%,
- ◆ hiperinflacija (TLC > 130%, FRC > 200%),
- ◆ PaCO<sub>2</sub> < 55 mmHg,
- ◆ dLCO > 30%,
- ◆ pritisak u plućnoj arteriji < 35 mmHg,
- ◆ heterogena distribucija emfizema.

Najšire prihvaćena je obostrana redukcija volumena, uz napomenu da ne postoji konsenzus da li operaciju treba raditi u jednom ili u dva akta, ili raditi sternotomiju sa obostranom redukcijom volumena. Izgleda da se VATS po rezultatima, kao i komplikacijama ne razlikuje značajno od klasične operacije.

Na osnovu objavljenih rezultata ovih operacija između 1995. i 1997. godine, operativni mortalitet je 5-10%.

Oko 80% operisanih se subjektivno bolje osjeća poslije operacije. Poboljšanje FEV<sub>1</sub> poslije operacije je oko 50%, a FVC oko 20%. Postoperativno dolazi do smanjenja totalnog kapaciteta (oko 14%) i rezidualnog volumena (do 28%). Poboljšanje gasne razmjene za oko 30% smanjuje broj bolesnika kojima je potrebna oksigenoterapija u miru i za oko 50% koji-

ma je potrebna u naporu. Ovakvo funkcionalno poboljšanje, prema još uvek nepotpunim podacima, održava se 1 - 2 godine. Utvrđeno je da su vrijednosti FEV<sub>1</sub> najbolje 6 mjeseci poslije operacije, a da se zatim pogoršavaju za 150 - 200 ml godišnje, što je čak brže pogoršanje u odnosu na neoperisane bolesnika sa HOBP.



**Literatura:**

1. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H: *Lymph node sampling in lung cancer: how should i be done?* Eur J Cardiothorac Surg, 1999; 16(suppl. 1) S17-24.
2. Hammound ZT, Anderson RC, Meyers BF et al. *The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1999; 118: 894-899.
3. Goldstraw P. *Video-assisted thoracic surgery in the management of lung cancer.* Lung Cancer, 1997; 18(2): 18 - 19.
4. Kearney DJ, Lee TH, Reilly J. et al. *Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection: importance of predicted pulmonary function.* Chest, 1999; 105: 753-9.
5. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. *Optimizing selection of patients for major lung resection.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1995: 109: 282.
6. Rocmans PA. *Surgical treatment of nonsmall cell lung cancer.* In: Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Monograph, 2001; 6(17)Chapter 10:170 - 189.
7. Rusch VW, Parekh KR, Leon L. et al. *Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T lung cancers of the superior sulcus.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2000; 119: 1147-1153.
8. Grunenwald DH et al. *Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4/or N3) NSCLC.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001; 122: 796-802.
9. Pisters KMW, Ginsberg RJ, Giroux DJ, Putnam JB. et al. *Induction chemotherapy before surgery for early stage lung cancer: a novel approach.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2000; 119: 429-37.
10. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. *Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001: 122: 548-53.
11. Mouroux J. et al. *Surgical management of pleuropulmonary tuberculosis.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1996; 111: 662.
12. Lesur O, Delorme N, Fromaget MJ, Bernadee P, Poly MJ. *Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax.* Chest, 1990; 98: 331-7.
13. Andreassian B. *Nouvelles techniques en chirurgie thoracique.* La presse medicale, 1995; 2: 1078-83.
14. Weissberg D, Rafaeli Y. *Pleural empyema: 24-year experience.* Ann Thorac Surg, 1996; 62: 1026.

---

## 13. Pušenje

13.1. Uvod	367
13.1.1. Definicija	367
13.1.2. Istorijat upotrebe duvana	367
13.1.3. Biologija duvana	368
13.1.4. Osnovni, značajni sastojci duvana	369
13.2. Pušenje duvana, bolest zavisnosti i druge bolesti	370
13.2.1. Priroda i sastojci duvanskog dima	370
13.2.1.1. Djelovanje nikotina	371
13.2.1.2. Toksikologija nikotina	371
13.2.1.3. Djelovanje ostalih štetnih sastojaka iz duvanskog dima	372
13.2.2. Tabakomanija	372
13.2.3. Posljedične bolesti pušenja	374
13.2.3.1. Trudnoća i pušenje	375
13.2.3.2. Pasivno pušenje	376
13.3. Raširenost pušenja	376
13.4. Klasifikacija pušača	377
13.5. Prevencija pušenja	377
13.6. Odvikavanje od pušenja	379
13.6.1. Prestanak pušenja	379
13.6.2. Metode odvikavanja od pušenja	379
13.6.3. Priprema pušača za odvikavanje	381
Literatura	382

---



## 13. Pušenje

### 13.1. Uvod

Pušenje duvana bolest je zavisnosti pandemijske rasprostranjenosti, sa mnogostrukim posljedicama po zdravlje samih pušača, pasivnih pušača, te posljedicama ugrožavanja životne i radne sredine. Pušenje je dominantan etiološki faktor većine bolesti respiratornog sistema<sup>[1]</sup>.

Poznata je činjenica da ovu najrašireniju bolest zavisnosti možemo najuspješnije i najjeftinije prevenirati, odnosno sprečavati i suzbijati<sup>[2]</sup>.

#### 13.1.1. Definicija

Pod pušenjem podrazumijevamo uživanje duvana, udisanjem dima zapaljenog suvog lišća u luli, cigari i cigareti, pripremljenog posebnim biološko-tehnoškim procesom. Duvan se može još uživati žvakanjem, šmrkanjem, pijenjem soka od duvana i u zadnje vrijeme za resorpciju nikotina preko bukalne sluznice upakovan u filter vrećice. U 85 - 90% slučajeva duvan se uživa pušenjem, tj. inhaliranjem aerosola duvanskog dima, a u ostalih 10% sastoji iz duvana resorbuju se preko nazobukalne sluznice<sup>[3]</sup>.

#### 13.1.2. Istorijat upotrebe duvana

Pradomovina duvana je Amerika, od Venecuele do Meksika, gdje su ga domoroci upotrebljavali kod kulturnih obreda. Kolumbo je 13.10.1492. godine u brodskom dnevniku zabilježio da domoroci puše osušeno duvansko lišće i da je takvo lišće dobio na poklon. Njegovi pratioci bili su prvi stanovnici evropskog kontinenta koji su pušili osušeno lišće duvana<sup>[4]</sup>.

U Evropu su duvan prvi donijeli Španci. U početku je duvan uzgajan je kao ukrasna biljka. Već od 1550. godine Španci masovnije gaje duvan na San Domingu i uvoze ga u Evropu pod imenom "tabako" (naziv po ostrvu Tabaco). Španski ljekar i botaničar N. Monardez (1560. godine) i francuski poslanik u Portugalu Žak Nikot (1530-1600. godine) smatrali su da je duvan čudotvorna biljka i lijek, te su preporučivali njegovu upotrebu u terapijske svrhe.

Upoznavajući lagodnost pušenja broj pušača se naglo širi. Već od 1586. godine u Engleskoj pušenje je prisutno u svim društvenim slojevima, a ser Valter uveo je pušenje lule na engleskom dvoru. Krajem 16. vijeka pušenje osvaja Italiju, a u Njemačkoj se proširuje nakon međusobnog tridesetogodišnjeg rata.

U naše krajeve pušenje dolazi sa turskim osvajačima.

Posredstvom španskih i portugalskih trgovaca pušenje se širi na istok, a u Kinu duvan i pušenje stižu poslije 1700. godine.

U 18. vijeku najviše se puši lula, uz mali broj pušača cigara. U drugoj polovini 19. vijeka duvan se počinje pakovati u obliku cigareta, koje od 1900. godine stižu sve veću popularnost među uživaocima duvana. Uvođenjem cigareta broj pušača naglo se povećava, a početkom 20. vijeka počinju masovno pušiti i žene.

Taj trend nastavlja se i dalje.

Upotreba duvana kao sredstva za uživanje uvijek je izazivala mnoge polemike i zabrane.

Engleski kralj Jakov I 1619. godine zabranio je sađenje duvana u Engleskoj i pušenje, ali bez mnogo uspjeha. Papa Urban VIII kažnjavao je početkom XVII vijeka pušače zatvorom. U Rusiji je car Mihajlo izdao 1613. godine zabranu pušenja i odredio stroge tjelesne kazne za pušače. Turski sultan Murat IV zabranio je 1633. godine pušenje pod prijetnjom smrtne kazne i konfiskacije imovine. U Engleskoj kralj Karlo I došao je na ideju da stvori monopol nad duvanom i da državi obezbijedi prihode iz poreza. Kasnije je uveo velike poreze na duvan, ali uprkos tome broj pušača stalno se povećava. Tada uveden duvanski monopol, zadržan je do današnjih dana kao budžetski izvor prihoda u gotovo svim državama svijeta.

### 13.1.3. Biologija duvana

Danas se gaji oko 75 različitih vrsta biljke duvana i njihovih hibrida<sup>[4]</sup>. Duvan je pripadnik velike porodice *Solenaceae* (oko 1800 vrsta) zeljasto drvenastih biljaka. Pored duvana, pripadaju joj neke poznate ljekovite (*Atropa belladonna*) i jestive biljke (krompir, paradajz, paprika).

Među najvažnije duvanske biljke roda *Nicotiana* ubrajaju se virdžinijski duvan (*Nicotiana tabacum*), Meriland duvan (*Nicotiana macrophylla*), seoski ili turski duvan (*Nicotiana rustica*) i djevičanski duvan (*Nicotiana quadrivaluis*).

Virdžinijski duvan je jednogodišnja zeljasta biljka do 1,5 m visoka, duguljastih velikih listova. Cvjeta od juna do avgusta sa ljubičastocrvenkastim velikim cvjetovima, a plod je čahurica sa sitnim smeđim sjemenkama.

Biljka seoskog duvana visoka je do 1 m koja ima male listove i zelenkastožute cvjetove.

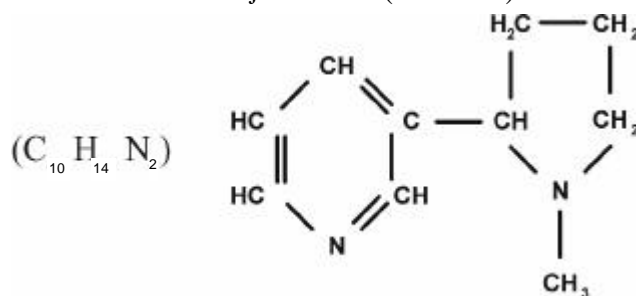
Duvan se sadi u određenim klimatskim područjima (kod nas Hercegovina i Posavina).

Za uzgoj duvana moraju se obezbijediti adekvatna priprema zemljišta, odgovarajuća đubriva i zaštitna sredstva, a kasnije branje, sortiranje, sušenje, žućenje lista procesom fermentacije, balanje i otpremanje u fabrike za preradu da bi se dobio finalni proizvod (duvan u cigareti, cigari, duvan za lulu itd.).

#### 13.1.4. Osnovni, značajni sastojci duvana

Prosječan duvan sadrži 1,5 - 2,5% nikotina, 12% ugljenih hidrata, 8% bjelancevina i oko 14% pepela. Aroma duvana ovisi o sadržaju ugljenohidrata, organskih kiselina, proteina i pektina<sup>[5]</sup>.

Glavni alkaloid duvana je nikotin (*slika 13.1*).



*Slika 13.1. Formula nikotina*

Nikotin se stvara u korijenu, a tokom rasta i sazrijevanja dospjeva u list biljke duvana. Osim nikotina u duvanu se nalazi još 7 - 8 alkaloida sličnih nikotinu. Nikotimin i anabazin su izomeri nikotina. Duvanski list sadrži 0,6 - 15% nikotina, ostalih alkaloida ima u manjoj količini.

Čist nikotin je izolovan 1828. godine u Hajdelbergu, a *Pictet* ga je sintetizovao 1904. godine u Ženevi. Nikotin je bezbojna do blijedožućkasta tečnost, bazna, higroskopna, uljasta, lako isparljiva, oštrog mirisa i reskog okusa. Lako je rastvorljiva u vodi i alkoholu. Stajanjem na vazduhu dobije smeđu boju.

Najvažniji produkt razgradnje nikotina je nikotinska kiselina (poznat kao antipelagra vitamin).

## 13.2. Pušenje duvana, bolest zavisnosti i druge bolesti

### 13.2.1. Priroda i sastojci duvanskog dima

Dim duvana predstavlja heterogenu smjesu u kojoj se nalazi oko 4500 sastojaka, u čvrstoj i gasnoj fazi. U prosjeku, pušenjem jedne cigarete unese se u organizam oko 300 ml duvanskog dima.

Važniji sastojci duvanskog dima su:

- ◆ nikotin i njegovi derivati,
- ◆ ugljen-monoksid i drugi otrovni gasovi (azot-monoksid, azot-dioksid, amonijak, cijanovodonik, aceton i dr.),
- ◆ nadražajne i otrovne supstance (alkaloidi, akroleni, organske kiseline),
- ◆ kancerogene supstance (katrani, nitrozoamini, aromatični amini i benzopiren).

U prosjeku, pakovanje cigareta sadrži 13 - 30 mg nikotina. Nakon popušene jedne prosječne cigarete u organizam dopijeva 10% nikotina (0,5 - 2 mg), što zavisi od tehnike pušenja, brzine i volumena uvlačenja dima, veličine opuška itd. Neposredno poslije ispušne cigarete koncentracija nikotina u plazmi iznosi 15 - 30 ng/ml. Redistribucijom u tkiva koncentracija nikotina se za 10 minuta smanji na pola, a zatim lagano pada tokom narednih 1 - 2 sata. Teški pušači održavaju srednju koncentraciju nikotina u krvi od 30 ng/ml.

Oko dvadeset značajnih nadražajnih i otrovnih supstanci nalazi se u gasnoj fazi duvanskog dima, koje truju organizam u cjelini ili izraženije patogeno djeluju na određene organe. Najpoznatije su: azot-monoksid i azot-dioksid, amonijak, cijanovodonik, formaldehid, acetaldehid, akrolein, aceton, metiletilaceton, butanon, furfural, sirćetna kiselina, metilhlorid, derivati karbonila, organske kiseline itd.

Značajno je da pušenje predstavlja najveći izvor ugljen-monoksida u životnoj i radnoj sredini, gdje su naročito izloženi ugroženosti nepušači. Ugljen-monoksida u dimu cigareta ima 0,7-5,4%. Njegova koncentracija se povećava porastom vlage u duvanu i dubljim uvlačenjem dima.

Sa sigurnošću, u duvanskom dimu, utvrđeno je desetak kancerogenih supstanci: policiklični aromatični ugljovodonici (benzopiren), kancerogeni metali (nikl, hrom, kamdijum, berilijum, arsen), radionuklidni elementi ( $Pb^{210}$ ,  $Po^{210}$ ,  $Ra^{226}$ ,  $Th^{232}$ ,  $C^{14}$ ,  $K^{40}$ ) i specifični za duvan nitrozoamini.

U duvanskom dimu mogu biti kancerogeni pesticidi i neka sredstva zaštite biljaka koja se koriste kod uzgoja duvana, kao i gljivica *Bazidiomycetes*, koja luči mikotoksine, koji izazivaju rak jetre.

**Međunarodna agencija za istraživanje raka klasifikovala je duvanski dim i prerađevine duvana bez dima u kancerogene supstance prve grupe, tj. one supstance koje kod ljudi izazivaju rak.**

### 13.2.1.1. Djelovanje nikotina

Nikotinski holinergički receptori nalaze se u autonomnim ganglijama, skeletnim mišićima i srži nadbubrežne žlijezde. Efekti holinergičnih supstanci na ovim mjestima istovjetni su sa dejstvom nikotina<sup>61</sup>.

Nikotin na ganglijske nervne ćelije djeluje na dva načina. U prvoj fazi prouzrokuje depolarizaciju i stimulaciju neurona, dok u drugoj fazi djeluje depresivno i konačno prouzrokuje blok ganglija. Pretpostavlja se da nikotin putem sekundarnog oslobađanja transmitera u CNS (acetilholina, dopamina, noradrenalina, 5-hidroksitriptamina i opijatnih peptida) izaziva ostale efekte.

Male doze nikotina stimulišu simpatične ganglije, javlja se oslobađanje kateholmina, sa efektima, vazokonstrikcije, tahikardije, hipertenzije i bljedila kože. Sinokarotidni refleks je posljedica ovakvnog djelovanja.

Ako su nikotinom stimulisane parasimpatične ganglije na neuromišićnoj spojnici javljaju se bradikardija, nauzeja, nesvjestica, povraćanje, hipersalivacija, pojačana peristaltika sa prolivima i fascikulacije na skeletnim mišićima.

Centralni efekti kod trovanja nikotinom su vrtoglavica, nauzeja i povraćanje, a poslije većih doza i konvulzije. Zbog stimulacije supraoptičkih jedara, pojačano se luči ADH i kod otrovane osobe smanjuje se sekrecija mokraćé. Velike doze nikotina prouzrokuju blokadu ganglija i parališu svaku neuronsku aktivnost, sa posljedicama u obliku paralize skeletnih mišića, depresije disanja, kome i smrti.

### 13.2.1.2. Toksikologija nikotina

Nikotin spada u jake otrove i letalna doza za čovjeka je 0,5 gr, za kunića 0,007 gr, dok pas uquine ako mu se na njušku stavi jedna kap nikotina.

Zbog jake toksičnosti nikotin je izbačen iz upotrebe u humanojoj medicini (suzbijanje vašljivosti, crijevne infekcije). Zadržao se kao insekticid u poljoprivredi. Takođe se koristi u suzbijanju malerije.

Najveći toksikološki značaj nikotin ima kod pušenja, gdje može izazvati akutno i hronično trovanje.



Najčešće akutna trovanja nastaju: kod prvog pokušaja pušenja, pušenja mnogo cigareta u kratkom vremenu, kod pasivnih pušača i osjetljivih osoba, kod pokušaja samoubistva pušenjem i kod odojčadi ako porodilja ispuši više od 15 cigareta. Rijetko trovanje može nastati zbog neopreznog rukovanja u poljoprivredi ili kod upotrebe nikotina u terapijske svrhe.

- ◆ U lakim slučajevima trovanje se manifestuje lakom mučninom, povraćanjem, glavoboljom, vrtoglavicom, prekomjernim lučenjem pljuvačke, tremorom, slabošću u nogama i bljedoćom lica.
- ◆ U težim slučajevima dolazi do tahikardije, aritmije, napada stenokardije, pojačanog znojenja, proliva i kolapsa. U najtežim slučajevima trovanja nikotinom dolazi do konvulzija, kome, centralne paralize centra za disanje i rad srca.

Hronično trovanje nikotinom (nikotinizam ili tabakizam) nastaje kod dugogodišnjih strastvenih pušača, ili kod uživalaca duvana na druge načine, te kod radnika u duvanskoj industriji.

Praktično najvažnije je hronično trovanje pušača, gdje osim nikotina i tolerancije na nikotin, na organizam djeluju druge otrovne i kancerogene nokse iz duvanskog dima. Dolazi, udruženo, do trovanja organizma u cjelini ili se ispoljavaju oboljenja pojedinih organa i sistema.

### 13.2.1.3. Djelovanje ostalih štetnih sastojaka iz duvanskog dima

Zbog izrazitog afiniteta ugljen-monoksida prema hemoglobinu i mioglobinu, dolazi do stvaranja karboksihemoglobina, koji ometa transport kiseonika i može dovesti do hipoksemije i anoksije u organizmu. Procenat karboksihemoglobina kreće se 8 - 46% i zavisi od broja popušanih cigareta.

Udružen sa nikotinom i drugim otrovnim i nadražajnim gasovima ugljen-monoksid izaziva poremećaj funkcije CNS, autonomnog nervnog, kardiovaskularnog i respiratornog sistema.

Kod nepušača karboksihemoglobin se kreće od 0,5 - 1%. Glavobolja, zamor i opadanje koncentracije kod nepušača koji borave u zadimljenim prostorijama, posljedica je dejstva ugljen-monoksida.

### 13.2.2. Tabakomanija– poremećaji zbog uživanja duvana (F17)

Deseta revizija međunarodne klasifikacije bolesti u poglavlju duševni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani upotrebom psihoaktivnih sup-

stanci (F10 - F19), pod šifrom F17 uvrštava tabakomaniju uz ostalih 9 tipova bolesti zavisnosti.

Kod tabakomanije, kao i kod drugih droga, postoji psihička i fizička zavisnost, pojava tolerancije, kao i simptomi apstinencijalne krize. Međutim, psihofizička zavisnost kod nikotina i njena jačina i ispoljavanje zavise od psihogenetskih karakteristika ličnosti i razloga zbog kojih se puši.

U psihičkoj zavisnosti dominira bihevioralna zavisnost (ritual pribora i paljenja cigarete, zaposlenost ruku, prosječan pušač primakne i odmakne cigaretu ustima godišnje oko 70.000 puta).

Fizička zavisnost potiče od nikotina koji ulazi u metabolizam ćelija sa poznatim farmakološkim djelovanjem.

Dva su osnovna pokazatelja za procjenu stepena zavisnosti. To su pušenje više od 20 cigareta dnevno i pušenje prve jutarnje cigarete prvih 20 minuta po buđenju. Za praktično ispitivanje zavisnosti koristimo upitnik po *Fagerstrom-u*.

U našim uslovima veći broj pušača konzumira kafu ili alkohol, znači dvije ili tri droge istovremeno, odnosno dolazi do politomanije (F19) sa stvaranjem veće zavisnosti, odnosno težih posljedica po zdravlje.

U slučaju naglog prestanka pušenja (bolest, povreda,) ili u procesu odvikavanja od pušenja, kod većeg broja pušača javljaju se simptomi apstinencije, manje ili više izraženi i različitog vremenskog trajanja a to su:

- ◆ razdražljivost, frustracije, bijes,
- ◆ nemir, nestrpljenje, anksioznost,
- ◆ nesanica, glavobolja,
- ◆ depresija, povraćanje, vrtoglavica,
- ◆ teškoće kod koncentracije,
- ◆ neusklađeni pokreti i povremen tremor,
- ◆ usporan rad srca, povećanje apetita, debljanje,
- ◆ snažnija potreba za cigaretom, odnosno za duvanom.

Simptomi se javljaju 24 sata po prestanku pušenja sa maksimalnim intenzitetom između 48 do 72 sata. Traju individualno, ponekad do nekoliko nedjelja. Apstinencijalni sindrom i nikotinska uskraćenost razlog su čestih recidiva pušenja.

### 13.2.3. Posljedične bolesti pušenja

O bolestima koje su posljedica pušenja mogu se iznijeti zaista impresivni podaci, koji su poznati nauci i praksi (*slika 13.2*). Prema procjeni eksperata SZO, ako se nastavi sadašnji trend pušenja u narednih 20 godina, najveći morbiditet, invalidnosti i letalitet biće od posljedica pušenja<sup>[7,8]</sup>.

Grupa visokog rizika za bolesti pušenja su dugogodišnji strastveni pušači, trudnice i mala djeca.

Pušenje cigareta je odgovorno za približno 30% smrtnih slučajeva prouzrokovanih karcinomima, za 85% smrtnih slučajeva karcinoma pluća, za 30% oboljenja srčanih krvnih sudova. Nedvosmisleno je dokazano da su kancerogeni sastojci duvanskog dima odgovorni za nastanak raka bronhija, raka usne šupljine, grla, jednjaka i mokraćne bešike.

Takođe, pušenje je odgovorno u 85 - 90% slučajeva za nastanak hronične opstruktivne plućne bolesti. Hronični bronhitis i emfizem posljedica su iritativnog djelovanja toksičnih noksi iz duvanskog dima, a inhibicija inhibitora elastaza duvanskim dimom dovodi do razgradnje kolagena u plućima, odnosno paralize cilija i množenja peharastih ćelija.

Na organima za disanje prekomjerno pušenje izaziva iritacije sa hroničnim katarom, sa simptomima promuklosti i kašljanjem. Poznate su pojave bronhospazma, a ponekad i hemoptizija.

Oko 13% "teških" pušača ima anginu pektoris, bez obzira na starost (toksični koronarni spazam), uz čestu pojavu aritmija i ekstrasistola. Među ovim osobama bolesti koronarnih arterija tri puta su češće nego u nepušača. Među pušačima češće dolazi do oboljenja periferne cirkulacije (claudicatio intermitens, M.Bürger, cerebrovaskularni inzult).

Najčešće smetnje na probavnom traktu su anoreksija, dispepsija, hiperaciditet i čir želuca.

Posljedice na nervnom sistemu su hiperrefleksija, tremor, nesanica, glavobolja, neuralgija, nemir i razdražljivost. Takođe se javljaju smetnje vida (duvanska ambliopija) i iritativni konjunktivitisi.

Kod žena "teških" pušača javlja se amenoreja, česti su spontani abortusi i sterilitet. Kod muškaraca abuzus nikotina može uzrokovati impotenciju.

Kozmetičke posljedice pušenja su ranija pojava bora, promjena turgora i boje kože, neprijatan dah, obojenost zuba, odjeća i kosa neprijatnog mirisa.



Slika 13.2. Oboljenja uzorokovana pušenjem ("The Smoker's Body")

### 13.2.3.1. Trudnoća i pušenje

Pušenje u trudnoći ostavlja mnogobrojne posljedice na trudnicu i plod. Neke od njih su, povećan rizik od spontanog pobačaja, mrtvorodenog djeteta i smrtnosti novorođenčadi. Takođe, učestalost prijevremenih poroda i rađanje djece sa manjom tjelesnom težinom (oko 200 gr.) učestalije su malformacije.

Zbog povećanja karboksihemoglobina u krvi majke pušača, plod je izložen hroničnoj intrauterinoj hipoksiji. U mekonijumu i kosi novorođenčadi mogu se dokazati metaboliti nikotina, kotinin i transhidroksikotinin.

Kasnije su djeca majki pušača sklona infekcijama, alergijskim bolestima, imaju usporen rast, sporiji psihomotorni razvoj i pokazuju poremećaje ponašanja.

### 13.2.3.2. Pasivno pušenje

U životnoj i radnoj sredini pušači nepušače izlažu prisilnom pušenju, odnosno nasilju duvanskog dima, tj. pasivnom pušenju. Pasivni pušači su izloženi kombinaciji duvanskog dima koji se oslobađa sa vrha cigarete i dimu koji aktivni pušač ispusti iz pluća. Danas se stoji na stanovištu da nepušači obole od 30% slučajeva od bolesti pušača.

Posebno su ugrožena novorođenčad i mala djeca, prvo iritativnim djelovanjem dima na oči, nos i grlo, potom sklonošću čestim respiratornim oboljenjima, alergiji, hroničnom kašlju.

Danas se razvijaju globalne aktivnosti na zaštiti životne i radne sredine i zaštiti vazduha od zagađenja, a time i spašavanje pasivnih pušača.

### 13.3. Raširenost pušenja

Prema procjeni SZO u svijetu puši 1,1 milijarda ljudi, što je jedna trećina odraslog stanovništva. U razvijenim zemljama Zapada smanjuje se broj pušača, dok broj pušača raste u zemljama tranzicije i istočnim zemljama, posebno u mlađim dobnim skupinama i kod žena.

Svrshodno je prvo ustanoviti proširenost pušenja na određenom području, odnosno zastupljenost i specifičnost pušača u pojedinim populacionim grupama. Te podatke prikupljamo određenim anketnim upitnicima. Kod nas su odnedavno počela ova istraživanja<sup>[9]</sup>.

- ◆ U 1990. godini u BiH pušilo je 50% stanovnika. Po strukturi pušača 70% muškaraca i 30% žena. Godine 1996. u FBiH pušilo je 55% stanovnika, po strukturi 60% muškaraca i 40% žena. Nema podataka za Republiku Srpsku.
- ◆ Prema Radmilovićevim navodima iz 1996. godine u prošloj dekadi u Z. Njemačkoj pušilo je 40% muškaraca i 29% žena, u Švedskoj 30% žena i 30% muškaraca, u Rumuniji 52% muškaraca i 9% žena, SFRJ 57% muškaraca i 9% žena.
- ◆ Isti autor navodi da je u Banjoj Luci 1991.godine kod studenata medicine bilo 42,3% pušača, u srednjoj medicinskoj školi 28,3%. Iste godine u Banjoj Luci je pušilo 37% ljekara, a u Kanadi 5%.

- ◆ U istraživanju na banjalučkoj regiji 2000. godine nađeni su sljedeći procenti pušača: učenici osmog razreda 4,55%, četvrti razred medicinske škole 37%, zdravstveni i prosvjetni radnici 46%. Žena u trudnoći puši 28%.

Pušenje opterećuje porodični budžet 2,9 - 9%.

### 13.4. Klasifikacija pušača

Prema broju dnevno ispušenih cigareta i dužini pušačkog staža, pušači se dijele:

- ◆ nepušači su osobe koje nikada nisu pušile ili su povremeno pušile po jednu cigaretu,
- ◆ bivši pušači su one osobe koje su pušile više od jedne cigarete dnevno, ali su prestale da puše najmanje prije 1 mjesec,
- ◆ laki pušači su osobe kod kojih je prosjek ispušenih cigareta dnevno pomnožen sa brojem godina pušačkog staža manji od 200,
- ◆ umjereni pušači imaju proizvod dnevne potrošnje cigareta i godina pušačkog staža 201 - 600,
- ◆ teški pušači imaju proizvod popušanih cigareta dnevno i godina pušačkog staža preko 600,
- ◆ recidiv pušača je pušač koji je samovoljno prestao da puši ili se odvikavao od pušenja, ali je poslije izvjesnog vremena počeo ponovo da puši.

“Težinu” pušača u jednoj zemlji možemo procjenjivati i po broju popušanih cigareta po stanovniku godišnje (npr. Malta - 3300, SAD - 2100).

### 13.5. Prevencija pušenja

Prema stavu SZO iz 1978. godine, pušenje je najveći pojedinačni faktor prijevremene smrti, bolesti i nesposobnosti, a koji se može prevenirati. Unazad dvadeset godina SZO donijela je niz rezolucija i programa i obavezala zemlje članice da ovom izuzetno velikom i važnom socijalno-medicinskom i ekološkom problemu posvete dužnu pažnju (*“Zdravlje za sve do 2000. godine”*, *“Pušenje i zdravlje”*)<sup>[10,11]</sup>.

SZO je 1975. godine obrazovala komitet eksperata za kontrolu pušenja, a 31. maj je proglašen za Svjetski dan bez pušenja.

SZO, Regionalni ured za Evropu u Kopenhagenu, u seriji *“Zdravlje za sve*

u 21. vijeku”, u svojim ciljevima do 2015. godine navodi: “Procenat nepušača u svim zemljama treba da bude najmanje 80% kod stanovnika starijih od 15 godina i blizu 100% kod mlađih od 15 godina”<sup>7,121</sup>.

Na žalost, naša zemlja i zemlje u okruženju ne provode mjere koje nalažu rezolucije SZO, ili ih provode djelimično.

Osnovnu prepreku ozbiljnijoj prevenciji pušenja predstavlja moćna duvanska industrija, koja izdvaja ogromna novčana sredstva za marketing i reklamu, a mnogim siromašnim zemljama u tranziciji monopol od poreza na promet duvana i duvanskih prerađevina (i drugih droga) puni državni budžet, te zbog toga državi nije stalo do izdvajanja sredstava za prevenciju. Ispada da država uzima veliki novac na duvanu koji uzrokuje bolesti i zagađuje vazduh, a dijelom taj novac upotrebljava kasnije za liječenje oboljelih i unesrećenih.

Zdravstveno osiguranje i zdravstvene institucije smatraju da je ulaganje u program suzbijanja i prevencije pušenja danas najbolja investicija u zdravstvu.

S obzirom na to da su dovoljno izučeni modeli započinjanja pušenja, kod mlađih, adoloscenata u porodici, trudnica, kod stanovništva, te uticaj na zdravlje i ekologiju, država bi trebalo da zakonskom regulativom, nacionalnim programom, koordiniranom aktivnošću obrazovnih i zdravstvenih institucija i pojedinaca u dugoročnom periodu svede procenat pušača u dozvoljene, odnosno tolerantne granice, ako se ono već ne može iskorijeniti. Sve Evropske zemlje donijele su nacionalne programe za prevenciju i kontrolu pušenja po preporukama SZO.

Zadovoljavajući model prevencije:

- ◆ da država donese Zakon o izdvajanju 1,5% sredstava iz poreza na promet monopolskih roba u svrhu prevencije narkomanije, odnosno pušenja kao dijela narkomanije,
- ◆ unaprijediti obrazovanje izradom programa za djecu i omladinu u školama i edukativnim programima putem masovnih medija,
- ◆ urediti zakonske propise iz oblasti pušenja, uzgoja, prerade i reklamiranja duvanskih proizvoda,
- ◆ nacionalno rukovođenje i međunarodna saradnja vladinih i nevladinih organizacija protiv pušenja i trgovine duvanom,
- ◆ izrada i sprovođenje strategije uz stručno urađene naučne projekte u ovoj oblasti, te formiranje savjeta za prevenciju pušenja i drugih droga, na nivoima države, opštine, mjesne zajednice i školskih institucija.

## 13.6. Odvikavanje od pušenja

### 13.6.1. Prestanak pušenja

Postoje dva načina prestanka pušenja:

- ◆ Prvi način je spontani prestanak pušenja, kada pušač snagom volje, ili ličnom motivacijom ili uz psihološku podršku druge osobe (ljekara, porodice, prijatelja) ostavlja pušenje. Ovaj način koriste dvije podgrupe pušača:
  - prvoj podgrupi pripadaju pušači koji obole od teže bolesti (infarkt, apopleksija, rak pluća, hronični bronhitis, emfizem),
  - drugoj podgrupi pripadaju dugogodišnji “zdravi” pušači, kod kojih je pušenje dovelo do početnih zdravstvenih poteškoća, a dijelom su motivisani najčešće od svog ljekara.
- ◆ Drugi način prestanka pušenja je odvikavanje od pušenja poznatim metodama i iskustvenim pravilima. Ovo je aktivan način rada sa pušačima, u obzir dolaze i “zdravi” i bolesni pušači, sa malim i dugim pušačkim stažom, veći i manji ovisnici, sa motivacijom i bez motivacije.

Treba očekivati da će mjere primarne prevencije (mjere unapređenja zdravlja i mjere specifične zaštite) u budućnosti spriječiti nastanak jednog procenta pušača. U sadašnjem vremenu i kod sadašnje proširenosti pušenja moguća je sekundarna prevencija, to jest suzbijanje, odnosno identifikacija pušača (otkrivanje bolesnih) i odvikavanje od pušenja (liječenje).

### 13.6.2. Metode odvikavanja od pušenja (terapijske mogućnosti)

- ◆ **Akupunktura**

Koriste je obučeni ljekari, nije potrebna aktivna saradnja pušača. Pod dejstvom ubodnih igala oslobađaju se endogeni opijati, podstiču se bihevioralne promjene. Studije pokazuju da ova metoda ima kratkotrajan efekat u prestanku pušenja.
- ◆ **Hipnoza**

Ovim metodom eliminiše se pozitivan odnos pušača prema cigaretama, a razvija se i podstiče negativan efekat pušenja. Hipnozom se pušači uspješno odvikavaju od pušenja, ali je prestanak pušenja kratkotrajan. Efekti su bolji kada se hipnoza kombinuje sa nekom drugom metodom.



◆ **Terapija laserom**

Slična je metodi akupunkture, laserski zraci stimulišu određene tačke umjesto igala, stimulišu se prirodni endorfini i ublažava se potreba za cigaretom. Ovoj metodi nedostaje naučna potvrda.

◆ **Medikamentozna terapija**

Ranije, a u nekim slučajevima i danas, za odvikavanje od pušenja koristi se lobelin, srebrni acetat, klonidin. Samostalno ili uz druge metode mogu se koristiti sedativi, antidepresivi, beta blokatori i vitamini.

Na našem tržištu za odvikavanje od pušenja nalazi se **bupropion HCl (Zyban** tbl. a 150 mg), izdaje se na recept i treba ga uzimati pod nadzorom ljekara.

◆ **Terapija supstitucije nikotinom**

Smatra se metodom koja ima i naučno i praktično opravdanje. Poznato je da terapija supstitucijom nikotina pomaže motivisanim pušačima da savladaju apstinencijalnu krizu i tako povećaju izgled za dugotrajan prestanak pušenja<sup>[13]</sup>.

Ova terapija obuhvata nekoliko različitih načina unošenja nikotina, putem nikotinskih žvakaćih guma, nikotinskih flastera i nikotinskih nazalnih sprejeva.

Supstitucionu terapiju propisuje se zdravim, odraslim pušačima i pušačima recidivistima, kod kojih postoji motivacija da se odreknu pušačke navike. Moraju se upozoriti da dok su pod terapijom ne smiju pušiti.

Terapija se ne preporučuje djeci, povremenim pušačima, osobama osjetljivim na nikotin, ženama u trudnoći i tokom dojenja. Posebne mjere opreza moraju se primijeniti kod starijih osoba, osoba sa oboljenjima jetre i bubrega, kod kardiovaskularnih bolesti, hipertireoze i insulin zavisnom dijabetesu, čira na želucu i nestabilne hipertenzije.

Terapija supstitucije mora se uzimati prema priloženim uputstvima i pod kontrolom ljekara.

### **13.6.3. Priprema pušača za odvikavanje**

Da bi odvikavanje bilo uspješno, moramo izvršiti sljedeće pripremne radnje:

- ◆ identifikacija pušača,
- ◆ uzimanje istorije pušenja,
- ◆ utvrđivanje spremnosti pušača za prestanak pušenja,
- ◆ motivacija pušača za nepušenje na bazi vješto bazirane strategije,
- ◆ prevencija recidiva pušenja.

Rad sa pacijentima može biti po individualnom pristupu (utvrđivanje pušačke navike, davanje savjeta, pružanje pomoći – liječenje, psihološka terapija, medikamentozna terapija, praćenje).

Grupni pristup u odvikavanju najčešće se provodi u bolnicama, gdje se za ležeće pacijente organizuju kursevi u svrhu prestanka pušenja.

Pošto je rad u ovoj oblasti specifičan, preporučuje se da ga rade ljekari entuzijasti sa svojim timom, uz dodatnu edukaciju.

**Literatura:**

1. Samet JM, Lange P. *Longitudal studies of active and passive smoking*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 257-265.
2. World Health Organization. *Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic*. Geneva, 1998
3. International Agency for Research on Cancer. *Tabacco smoking. IARC monographs on the avaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*. Lyon, 1986; Vol.38
4. Medicinska enciklopedija. *Pušenje*. Jugoslavenski leksikografski zavod. Zagreb;1985 (V): 511-515
5. <http://www.stop-tabac.ch>
6. Popovac D. *Bolesti pluća*. Beograd 1999
7. Ebling, Z, Eljuga D. *Bolesti uzrokovane pušenjem*. Hrvatska liga protiv raka, Zagreb, 1998
8. Barnes, P. *Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London, 1999
9. Radmilović, V. *Pušenje, životna sredina i zdravlje*. Beograd, 1996
10. WHO. *Health 21-health for all in the 21st century*, Copenhagen, 1999
11. WHO, Regional Office for Europe. *European Country Profiles on Tabacco Control 2001*. Copenhagen, 2002
12. WHO, UNICEF. *Tabacco and the Rights of Child*. Copenhagen 2001
13. *Priručnik za primjenu sistema supstitucije nikotina u odvikavanju od pušenja*. Yusafarm, Beograd, 1998

---

## Index

- Abrams-ova igla, 174,  
Acidobazni status, 98,  
Acinus, 5,  
Adenokarcinom, 190, 208, 231,  
Adenoma bronchi, 201,  
Adrenergički bronhodilatatori, 251,  
Agenezija, 120,  
AIDS, 127,  
Aksilarne jame, 61,  
Akupunktura, 379,  
Alergološke kožne probe, 106,  
Alergološki testovi za nutritivne alergene, 107  
Alternativna hemioradioterapija, 243,  
Alveolarni duktus, 5,  
Alveolarni pritisak, 15,  
Alveolarni sakulus, 5,  
Amforično disanje, 65,  
Anamneza, 39,  
Anatomija, 3,  
Angiografija bronhalnih arterija, 144,  
Anomalije plućne arterije, 122,  
Antagonisti leukotriena, 265,  
Antimuskarinski bronhodilatatori, 254,  
Antituberkulotici, 284,  
Antitusici, 269,  
Antropometrijska mjerenja, 294,  
Apneja, 19,  
Apneja u snu, 19,  
Apsces pluća, 128,  
ARDS, 29, 121,  
Arteriografija, 144,  
Asfiksija, 23,  
Aspiraciona citodijagnostika, 180,  
Aspiraciona iglena punkcija, 187,  
Auskultacija, 63,  
Azbestoza, 132,  
Azigografija, 144,  
Bačvast grudni koš, 56,  
Barh-Spenser-ov pojas, 309,  
Bazni eksces, 102,  
Bikarbonati, 102,  
Biopsija, 161,  
Biopsija i ekstirpacija perifernih limfnih žlijezda, 322,  
Biopsija sa periferije, 162  
Biopsija tumefakcija mekih tkiva zida grudnog koša, 321,  
Biot-ovo disanje, 20, 58,  
Biologija duvana, 368,  
Blokatori H<sub>1</sub> histaminskih receptora, 267,  
Bočni snimak, 115,  
Bol u grudima, 43,  
Bolesti medijastinuma, 124,  
Bolesti pluća praćene smetnjama ventilacije, 117,  
Bradypnea, 58,  
Brawn-ovo kretanje, 296,  
Brojanje rebara sa ledne strane, 49,  
Brojanje rebara sa prednje strane, 49,  
Brojanje torakalnih pršljenova, 50,  
Bronhalno disanje, 64,  
Bronhiektazije, 119,  
Bronhoalveolarni lavat, 166,  
Bronhodilatatori, 251,  
Bronhodilatatorni test, 95,  
Bronhoemfizem, 117,  
Bronhografija, 143,  
Bronhološki izvještaj, 170,  
Bronhoprovokativni test, 95,  
Bronhoskopija, 153,  
Bronhospazam, 23,  
Centar za disanje, 11,  
Cheyne-Stokes-ovo disanje, 20, 58,  
Cijanoza, 58,  
Cistične promjene, 123,  
Curschmann-ova spirala, 124,  
Četkanje bronha, 164,  
Depozicija udahnutog vazduha, 17,  
Desno plućno krilo, 7,  
Difuzija, 17,  
Difuzioni kapacitet, 97,  
Difuzionu parcijalna respiratorna insuficijencija, 33,  
Digni hippocratici, 59,  
Dijafragma, 300,  
Dijagnostičke procedure kod oboljelih od raka pluća, 229,  
Dijagnostički video-asistirani hirurški postupci, 231, 327,  
Dijaskopija, 135,  
Dijaskopija dijafragme, 135,
-

---

Dinamički parametri ventilacije, 74,  
Diskrinija i otok sluznice, 23,  
Disocijacija hemoglobina, 102,  
Dispneja, 44,  
Distribucija, 16,  
Distribuciona parcijalna respiratorna insuficijencija, 33,  
Djelovanje ostalih štetnih sastojaka iz duvanskog dima, 372,  
Dopunska procjena respiratorne funkcije, 333  
Djelovanje nikotina, 371,  
Egzobronhalna opstrukcija, 24,  
Eksfolijativna citodijagnostika, 180, 182,  
Ekspektoracija, 42,  
Ekspirijumski mišići, 301,  
Elektroresekcija, 168,  
Embolija pluća, plućna hipertenzija, 123,  
Emfizematozni grudni koš, 56,  
Endobronhalna brahiterapija, 169, 239,  
Endobronhalna opstrukcija, 23,  
Endoluminalna proteza (STENT), 170,  
Endoskopski nalaz, 159,  
Ergospirometrija, 105,  
Etiologija karcinoma pluća, 220,  
Farmakodinamski testovi, 93,  
Faza gasne difuzije, 17,  
Faza protoka, 16,  
Faze distribucije, 16,  
Fenomen lastavicijeg gnjezda, 119,  
Fiberoptički bronhoskop, 154,  
Fizikalna terapija bolesnika sa apscesom pluća, 313,  
Fizikalna terapija bolesnika sa astmom, 311,  
Fizikalna terapija bolesnika sa bronhiektazijama, 312,  
Fizikalna terapija bolesnika sa pleuritisom, 315,  
Fizikalna terapija bolesnika sa pneumonijama, 313,  
Fizikalna terapija bolesnika sa fibrozom pluća, 314,  
Fizikalna terapija bolesnika sa gljivičnom infekcijom pluća, 314,  
Fizikalna terapija bolesnika sa hroničnim bronhitisom i emfizemom, 311,  
Fizikalna terapija bolesnika sa stranim tijelom u disajnim putevima, 314,  
Fizikalna terapija bolesnika sa tuberkulozom pluća, 313,  
Fizikalna terapija u preoperativnom i postoperativnom periodu torakotomiranih bolesnika, 315  
Fiziologija pluća, 10,  
Flebografija, 144,  
Fluorescentni endoskopski sistem, 167,  
Gasna analiza, 98,  
Glavne tegobe, 39,  
Glikokortikoidi, 257,  
Globalna manifestna respiratorna insuficijencija, 33,  
Govorni fremitus, 59,  
Hamartom, 201,  
Hasselbelch-Hendersen-ova jednačina, 102,  
Hemioterapija NSCLC, 240,  
Hemioterapija SCLC, 241,  
Hemoptizije, 43,  
Hiperinflacija, 79, 117,  
Hiperventilacija, 21,  
Hipnoza, 379,  
Hipoventilacija, 22,  
Hipoventilacija gojaznih osoba, 22,  
Hirurški dijagnostički postupci u pulmologiji, 321,  
Hirurško liječenje apscesa pluća, 356,  
Hirurško liječenje bronhiektazija, 355,  
Hirurško liječenje difuznog emfizema pluća, 361,  
Hirurško liječenje empijama pleure, 357,  
Hirurško liječenje hidatidne bolesti pluća, 353,  
Hirurško liječenje karcinoma pluća, 337,  
Hirurško liječenje karcinoma pluća u I stadijumu bolesti, 338,  
Hirurško liječenje karcinoma pluća u II stadijumu bolesti, 339,  
Hirurško liječenje karcinoma pluća u III A stadijumu bolesti, 340,  
Hirurško liječenje karcinoma pluća u III B stadijumu bolesti, 341,  
Hirurško liječenje karcinoma pluća u IV

---

---

stadijumu bolesti, 342  
Hirurško liječenje NSCLC, 233,  
Hirurško liječenje pneumotoraksa, 350,  
Hirurško liječenje spontanog  
hemopneumotoraksa, 352,  
Hirurško liječenje tenzionog  
pneumotoraksa, 350,  
Hirurško liječenje tuberkuloze, 345,  
Histološka klasifikacija tumora  
pluća i pleure, 197,  
Holz-Jacobsohn-ov fenomen, 136,  
Hounsfield jedinice, 138,  
Incidenca karcinoma pluća, 219,  
Indikacije za bronhoskopiju, 156,  
Indikacije za hirurško liječenje, 337,  
Indukciona hemioterapija, 236,  
Inhalaciona terapija, 295,  
Inhalaciona terapija sa intermitentnim  
pozitivnim pritiskom, 297  
Inhalacioni kortikosteroidi, 260,  
Inspiratorno-ekspiratorni pukoti, 66,  
Inspirijumski akcesorni mišići, 301,  
Inspirijumski esencijalni mišići, 300,  
Interakcije antibiotika sa drugim  
lijekovima, 280,  
Interlobarni izliv fantom tumor, 122,  
Interpretacija rendgen snimaka, 116,  
Intradermalna metoda, 106,  
Invazija jednjaka, 222,  
Invazija plućne maramice  
i dijafragme, 222,  
Invazija zida grudnog koša, 222,  
Istorijat upotrebe davana, 367,  
Izbor antibiotika u liječenju  
egzacerbacije hronične opstruktivne  
bolesti pluća, 275,  
Izbor antibiotika u liječenju akutne  
bakterijske upale srednjeg uva, 273,  
Izbor antibiotika u liječenju akutnog  
bronhitisa, 275,  
Izbor antibiotika u liječenju  
akutnog sinuzitisa, 274,  
Izbor antibiotika u liječenju  
bolničkih pneumonija, 279,  
Izbor antibiotika u liječenju infekcija  
donjih respiratornih puteva, 274,  
Izbor antibiotika u liječenju infekcija  
gornjih respiratornih puteva, 271,  
Izbor antibiotika u liječenju  
streptokoknog faringitisa, 271,  
Izbor antibiotika u liječenju  
vanbolničke aspiracione  
pneumonije, 278,  
Izbor antibiotika u liječenju  
vanbolničkih pneumonija, 275,  
Izbor antibiotika u liječenju  
vanbolničkih pneumonija kod prethodno  
zdravih pacijenata, 276,  
Izbor antibiotika u liječenju  
vanbolničkih pneumonija kod prethodno  
bolesnih pacijenata, 277,  
Izvođenje bronhoskopije, 157,  
Karcinoid, 192, 210,  
Karcinomi bronha, 188, 205,  
Kardijalna astma, 21,  
Kardiogeni plućni edem, 29,  
Kasni inspiratorni pukoti, 66,  
Kašalj, 20, 41,  
Kateter aspiracija, 163,  
Klasifikacija pušača, 377,  
Kokošja prsa, 57,  
Kolateralna cirkulacija na zidu  
grudnog koša, 59,  
Kompjuterizovana tomografija, 138,  
Komplijansa, 16,  
Komplikacije bronhoskopije, 157,  
Kompresivno disanje, 65,  
Konkomitantna terapija, 243,  
Kontraindikacije za bronhoskopiju, 156,  
Krioterapija, 168,  
Krivulja protok-volumen, 80,  
Kröningova polja, 62,  
Kurativna radioterapija, 238,  
Kussmaul-ovo disanje, 20, 58,  
Kvalitet života, 244,  
Kyphoskoliosis, 57,  
Laminarno kretanje, 13,  
Laserska resekcija tumora, 169,  
Lična anamneza, 40,  
Liječenje raka pluća, 233,  
Lijekovi za lokalnu terapiju  
sluznice nosa, 270,  
Lijekovi za oralnu terapiju  
sluznice nosa, 270,

---

---

Lijekovi za terapiju  
sluznice nosa, 270,  
Lijevo plućno krilo, 6,  
Likvidopneumotoraks, 131,  
Limfociti, 183,  
Limfom, 183,  
Longitudinalni poremećaji, 26,  
Magnetna rezonanca, 147,  
Makrocelularni karcinom, 191, 206,  
Makrofagi, 183,  
Male tumorolike sjenke u plućima, 329,  
Masaža, 304,  
May-Grunwald-Giemsma, 181,  
Medijastinalne promjene, 329,  
Medijastinoskopija, 322,  
Mehanička dezopstrukcija, 168,  
Mehanika disanja, 12,  
Mehanizam ekspirijuma, 14,  
Mehanizam inspirijuma, 14,  
Membranska difuzija, 17,  
Metabolička acidoza, 103,  
Metabolička alkalozna, 103,  
Metastaze, 135,  
Metode fizikalne terapije, 300,  
Metode odvikavanja od pušenja, 379,  
Mezoteliom, 193, 213,  
Mezotelne ćelije, 186,  
Mikrocelularni karcinom, 191, 206,  
Milerov manevar, 136,  
Monofono zviždanje, 68,  
Mrtvi prostor, 4,  
Nesedativni antihistaminici, 268,  
Nijema pluća, 67,  
Normalan disajni šum, 64,  
Obim planirane resekcije pluća, 331,  
Oblik grudnog koša, 56,  
Oboljenja pleure, 131,  
Odnos ventilacije i perfuzije, 28,  
Odvikavanje od pušenja, 379,  
Operativna tehnika, 326, 330,  
Opstrukcija gornjih  
disajnih puteva, 23,  
Opstruktivni poremećaji  
ventilacije, 22, 77, 89,  
Oslabljeno disanje, 64,  
Otisak bioptičkog ili postoperativnog  
tkiva, 186,  
Otpor (Airways resistance-Raw), 86,  
Palijativna radioterapija, 239,  
Pancoast tumor ili  
superior sulcus tumor, 222,  
Papanicolaou, 181,  
Papilloma bronchi, 201,  
Paraliza rekurentnog nerva, 222,  
Paraneoplastični sindrom  
raka pluća, 223,  
Parasternalna medijastinotomija, 326,  
Pareza freničnog nerva, 222,  
Patofiziologija disanja, 19,  
Pazušne linije, 52,  
Peak expiratory flow  
(vršni ekspiratorni protok), 83,  
Pectus excavatum, 57,  
Perkusija, 61,  
Perkutana aspiraciona  
iglena punkcija, 172,  
Perzistentno monofono zviždanje, 67,  
Pletizmografija, 83,  
Pleuralna punkcija, 173,  
Pleuralni izliv, 131,  
Pleuralni pritisak, 15,  
Pleuralni prostor, 3,  
Pleuralni punkt, 186,  
Pleuralni tarež, 68,  
Plućna hipertenzija, 30, 123,  
Plućna perfuzija, 18,  
Plućni edem, 28,  
Plućni kapilari, 5, 19,  
Plućni volumeni, 84,  
Pneumocystis Carinii, 184,  
Pneumonija, 127,  
Pneumotoraks, 118,  
Podsticanje kašlja, kontrolisani  
kašalj, 305,  
Pokretljivost grudnog koša, 294,  
Polifono zviždanje, 67,  
Položaj traheja, 55,  
Pooštreno disanje, 65,  
Poremećaj membranske difuzije, 26,  
Poremećaji na alveo-kapilarnoj  
membrani, 28,  
Poremećaji ventilacije, 21,  
Porodične bolesti, 40,  
Posteroanteriorni snimak, 113,

---

---

Postoperativna radioterapija, 238,  
Posturalna drenaža, 301,  
Potentia hydrogenii (pH), 101,  
Površina disajnih  
puteva brzina kretanja, 12,  
Pozitrona emisiona tomografija, 148,  
Prelazna zona distribucije, 16,  
Preoperativna radioterapija, 238,  
Prestanak pušenja, 379,  
Prevenција, 220,  
PRICK-test, 106,  
Prijeoperativna procjena respiratorne  
funkcije, 331,  
Prijeoperativna procjena u grudnoj  
hirurgiji, 331,  
Priprema razmaza, 180,  
Priprema pušača za odvikavanje, 381,  
Priroda i sastojci duvanskog dima, 370,  
Procjena operabilnosti, 234,  
Procjena operativnog rizika, 334,  
Procjena opšteg stanja bolesnika, 336,  
Profilaktička kranijalna iradijacija, 242,  
Prognostički faktori karcinoma  
bronha, 232,  
Provodna zona distribucije, 16,  
Pseudotumor inflammatorius, 201,  
Pukoti, 66,  
Punkcija limfnog čvora, 173,  
Pušenje duvana, bolest zavisnosti i druge  
bolesti, 370,  
Pasivno pušenje, 376,  
Posljedične bolesti pušenja, 374,  
Radiofotografija-fluorografija, 144,  
Radioterapija NSCLC, 237,  
Radioterapija SCLC, 242,  
Rana dijagnostika promjena  
na pleuri, 142,  
Rani inspiratorni pukoti, 66,  
Raširenost pušenja, 376,  
Regionski poremećaji, 25,  
Regulacija disanja, 10,  
Relaksacija, 305,  
Rendgenografija pluća, 113,  
Rendgenoskopija, 135,  
Rentgentopografija, 114,  
Respiratorna acidoza, 103,  
Respiratorna alkalozna, 103,  
Respiratorna insuficijencija, 31,  
Respiratorne bronhiole, 5,  
Restriktivni poremećaji  
ventilacije, 24, 78, 91,  
Retrakcione sile, 15,  
Rezidualni volumen, 84,  
Rigidni bronhoskop, 153,  
Sadašnja bolest, 40  
Sarkoidoza, 125,  
Scintigrafija, perfuziona  
i inhalaciona, 145,  
Screening, 220,  
Sedativni antihistaminici, 268,  
Sekretolitici i sekretomotorici, 269, 299,  
Sekundarni tumori pleure, 213,  
Sekundarni tumori pluća, 212,  
Sekvencijalna radioterapija, 243,  
Sila površinske napetosti, 15,  
Sindrom gornje šuplje vene, 222,  
Sistemska kortikosteroidi, 261,  
Skarfikaciona metoda, 106,  
Skvamozni karcinom, 189, 205,  
Socijalno-medicinski podaci, 40,  
Specifična provodljivost (Sgaw), 88,  
Specifični otpor (Sraw), 88,  
Spirometrija, 75,  
Sputum, 182,  
Srčana dekompenzacija, 121,  
Stabilizatori membrane mastocita, 264  
Staging mikrocelularnog karcinoma, 229  
Staging raka pluća, 225,  
Standardna procjena respiratorne  
funkcije, 332,  
Statički parametri ventilacije, 73,  
Stav bolesnika, 55,  
Stokes-ova pelerina, 58  
Struma, 124,  
Supraklavikularne jame, 51, 60,  
Supstitucija nikotinom, 380,  
Surfaktant, 15,  
Šant, 28,  
Štucanje, 21,  
Tabakomanija, 372,  
Tachypnea, 58,  
Tačka jednakih pritisaka, 16,  
Tahipneja, 58,  
Teofilin, 255,

---



---

Terapija laserom, 169,  
Terapijska bronhoskopija, 168,  
Terminalne bronhile, 5,  
Tiffeneau-ov indeks, 74,  
Tjelesna pletizmografija, 83,  
TNM klasifikacija, 225,  
Tomografija pluća, 136,  
Topografija desne strane  
grudnog koša, 54,  
Topografija leđne strane  
grudnog koša, 53,  
Topografija lijeve strane  
grudnog koša, 55  
Topografija prednje strane  
grudnog koša, 52,  
Transbronhalna iglena aspiraciona  
punkcija, 165,  
Traubeov prostor, 63,  
Trudnoća i pušenje, 375,

Tuberkuloza pluća, 130,  
Tumori medijastinuma, 215,  
Tumori pleure, 213,  
Turbulentno kretanje, 13,  
Toksikologija nikotina, 371,  
Ultrazvučna dijagnostika, 146,  
Video-asistirani hirurški postupci kod  
pojedinih oboljenja, 328,  
Vježbe disanja sa maksimalnim  
inspirijumom, 310,  
Vježbe istezanja i opuštanja, 307,  
Vježbe za jačanje dijafragme i donje  
torakalno disanje, 308,  
Zamišljene linije leđne  
strane grudnog koša, 52,  
Zamišljene linije prednje  
strane grudnog koša, 51,  
Zone distribucije, 16,

---



CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна и универзитетска библиотека  
Републике Српске, Бања Лука

616.24(035)(082)

ПУЛМОЛОШКИ приручник

Pulmološki priručnik / urednik i priređivač Mirko Stanetić ;  
[stručni saradnici Rada Arnautović ... et al.]. - Banja Luka : Medicinski  
fakultet, 2002 (Laktaši : Grafomark). - 382 стр. : илустр. ; 25 cm

Стр. [II-III]: Izvodi iz recenzija / Vesna Bošnjak-Petrović, Ružica  
Beljanski-Čonkić, Milovan Milanović. - Библиографија уз све радове.

ISBN 86-7496-014-6

СТАНЕТИЋ, Мирко 340, 902, 917  
АРНАУТОВИЋ, Рада 917  
ЂЕКИЋ-Чађо, Мирјана 917  
ЕРИ, Живка 917  
ЈАНКОВИЋ, Слободан 917  
ЈОВИЋ, Стеван 917  
МАНДАРИЋ, Драган 917  
СТАНИЋ, Јелена 917  
СТОЈИСАВЉЕВИЋ-Шатара, Свјетлана 917  
СУБОТИЋ, Драган 917  
ШКРБИЋ, Ранко 917  
ЖИКИЋ, Тамара 917  
БОШЊАК-Петровић, Весна 901  
БЕЉАНСКИ-Чонкић, Ружица 901  
МИЛАНОВИЋ, Милован 901

П.О.: ПУЛМОЛОГИЈА – Приручници

MFN=000707  
Winisis-Библио