

MILUTIN STOJADINVIĆ

HEMATALOŠKO DIFERENCIRANJE ČISTE SILIKOZE OD SILIKO-TUBERKULOZE

Bendina je omogućio, da se sa sigurnosti utvrdi postojanje aktivnog tuberkuloznog oboljenja pomoću granulo-dijagnostike. Bendina metoda se sastoji u razlikovanju raznih vrsta (četiri) neutrofilnih polimorfonuklearnih leukocita u krvnom razmazu i u određivanju njihova procentualnog odnosa (granulogram). Prema neutrofilnim granulacijama mogu se razlikovati četiri tipa polimorfonuklearnih leukocita: tip G_{\pm} (početna tuberkulozna infekcija, BCG-irani, potpuno izlečeni od tuberkuloze), tip G_{+} i G_{++} (kod aktivne tuberkuloze) i tip GN (kod osoba virginalnih na tuberkulozu).

Kako do danas ne postoji pouzdan diferencijalno-dijagnostički postupak za razlikovanje čiste silikoze od siliko-tuberkuloze, to smo u antituberkuloznom dispanzeru u Vrnjačkoj banji primenili Bendinu metodu za diferenciranje čiste silikoze od siliko-tuberkuloze. Na 78 slučajeva pokazano je, da je kod čiste silikoze zbir elemenata tipa GN i G_{\pm} veći od 50%, a kod siliko-tuberkuloze taj je zbir ravan ili manji od 50%. Metoda je pouzdana, lako izvodljiva i zahteva minimalan pribor. Originalna metoda, koju primenjuje Benda, modificirana je i još više uprošćena.

Pored velikog praktičnog značaja (odvajanje siliko-tuberkuloznih na radnim mestima, pravilno rešavanje pitanja odstete) predviđa se veliki teorijski značaj ovog hematološkog postupka za rešavanje pitanja patogeneze silikoze.

Diferencijalna dijagnostika između čiste silikoze i siliko-tuberkuloze (silikoze s aktivnom, otvorenom ili zatvorenom tuberkulozom) nailazi najčešće na velike poteškoće. Pri postojanju silikotičnih promena kod inače pozitivne profesionalne anamneze, nikada nismo sigurni, nema li i tuberkuloza izvestan udeo u pojavi morbidnih znakova. Uobičajeno je da se kod takvih bolesnika pre svega vrši pregled sputuma na BK. Ako je baciloskopija pozitivna, onda smemo govoriti da je pred nama slučaj siliko-tuberkuloze, odnosno tuberkulo-silikoze, a *Irvine* takve slučajeve klasira kao silikozu sa tuberkulozom. Ako je sputum i pri mnogobrojnim uzastopnim pregledima BK — negativan, onda još nikako nemamo pravo da potpuno isključimo učešće bacilarne infekcije, pa kod takvih slučajeva i nastaju najveće diferencijalno-dijagnostičke poteškoće. Ni kultura sputuma, pa ni biološki opit s njim često nam mnogo ne pomažu pri tome, a uzato su to metode koje zahtevaju i mnogo vremena, i specijalnu opremu, i veliku uvežbanost pa su vezane za veće medicinske ustanove. Tako taj direktni put diferenciranja silikoze od siliko-tuberkuloze baciloskopijom sputuma, nije

pogodan za tekuću dnevnu praksu. Jedino dugotrajno kliničko promatranje bolesnika u većim specijalizovanim ustanovama može nam danas dati pouzdaniji oslonac u rešavanju svakog konkretnog slučaja.

Stoga se i tražio stalno način da se ta diferencijalna dijagnostika postavi na jednostavnije, brže i pouzdanije osnove. Treba da se u najkraćim potezima kritički osvrnemo na najvažnije postupke i metode koje se danas primenjuju u svrhu te diferencijacije.

Kvantitativno određivanje sadržaja silicijuma u mokraći, ispljuvku i krvi ne samo što je zametno i nesigurno, već se u diferencijalno-dijagnostičke svrhe uopšte ne može iskoristiti, naročito ne kada je u pitanju diferenciranje silikoze od siliko-tuberkuloze.

Obraćena je naročita pažnja i na kliničke znake. Mnogi autori trudili su se da uoče razliku između ova dva obolenja i da tako dobiju izvestan diferencijalno-dijagnostički oslonac.

Isticano je da su kod čiste silikoze hemoptizije retke, ako ne i sasvim odsutne, a da su one češće pojava kod siliko-tuberkuloze. Taj kriterijum je međutim sasvim nepouzdan, jer je poznato da i kod čiste tuberkuloze nekada dođe i do najvećih razaranja plućnog parenhima bez i najmanje hemoptizije, kao što s druge strane ima čiste silikoze s vrlo čestim većim ili manjim krvarenjima iz pluća.

Povišenje temperature smatra se za patognomično kod siliko-tuberkuloze. Međutim, i čisti silikotičari vrlo često obolevaju od nespecifičnih infekcija disajnih puteva, pa imaju nekada i vrlo dugotrajne febrikule, sasvim nalik na febrikule kod tuberkuloze.

Naglašavalo se da je puls pneumokoniotičara normalan, a da je kod tuberkulozne intoksikacije ubrzan. No poznato učešće kardiovaskularnog aparata kod pneumokoniotičara, ne dozvoljava nam da se oslonimo na taj znak. Isto je i sa krvnim pritiskom, koji kod silikotičara treba da je povišen, a kod tuberkuloznih snižen.

Asshman-Ancira-znak također se ne može primeniti na sve slučajeve. Kako je poznato, ta dva autora primetila su izrazitu hipertrofiju, naročito desnog srca, kod čiste silikoze, dok je srce kod tuberkuloznih nasuprot tome atrofično i astenično. Ma kako da je taj znak dragocen kada treba odvojiti neki mikronodularni oblik čiste tuberkuloze od pneumokonioze, on nije upotrebljiv za diferenciranje čiste silikoze od siliko-tuberkuloze. Kod siliko-tuberkuloze obično postoji hipertrofija srca, kao i kod čiste silikoze, ali ni to ne mora da bude uvek.

Dispnoja treba da je vrlo karakteristična za silikozu. Ali, s jedne strane ona prati već odmaklije oblike ove bolesti, a s druge strane se ona nekad viđa u većem ili manjem stepenu i kod čiste tuberkuloze, a pogotovo kod siliko-tuberkuloze.

Noćna znojenja ne postoje, navodno, kod čiste silikoze, ali njih ne mora biti ni kod čiste tuberkuloze, pa ni kod siliko-tuberkuloze.

Pad telesne težine, navodno, ne postoji kod čiste silikoze, a treba da je karakterističan za siliko-tuberkulozu. Međutim, taj podatak uopšte nije moguće iskoristiti kao samostalan diferencijalno-dijagnostički znak, obzirom na izrazitu hroničnost i ćudljivost i jednog i drugog obolenja, kao i obzirom na mnogobrojne druge faktore koji na njega utiču.

Od rentgenskog postupka se naročito očekivalo da će i u to pitanje uneti najviše svetlosti. Ma kako bio prvorazredan značaj radiografije za dijagnostikovanje pneumokonioze uopšte, a napose silikoze, za diferenciranje čiste silikoze od siliko-tuberkuloze nije je moguće iskoristiti, isto tako kao ni radioskopiju.

Smatralo se, naime, da su kod čiste silikoze promene simetrične, lokalizovane pretežno u srednje-bočnim delovima plućnih polja, a da su kod siliko-tuberkuloze promene većinom asimetrične i položene više u gornjim delovima pluća ili ma gde. Međutim, posle konferencije o silikozi održane u Washingtonu 1937. g., znamo da su se najbolji poznavaoi tih problema (kao na pr. *Sayers, Gardner, Lanza, McCann, Sampson, Sander* i dr.) saglasili da i kod čiste silikoze promene mogu biti sasvim asimetrične, mogu biti položene čak i u samom vršku, mogu praviti najbizarnije radiološke slike; pseudo-tumorske tvorevine čiste silikoze mogu biti unilateralne, a mogu nastati i čiste pneumokoniotične kaverne bez ikakvog učešća bacilarne infekcije.

Westergreenovu reakciju takođe je nemoguće iskoristiti u diferencijalno-dijagnostičke svrhe, jer, s jedne strane i kod čiste silikoze povremeno može pokazivati vrlo visoke vrednosti, dok s druge strane kod siliko-tuberkuloze mogu postojati periodično i sasvim normalne sedimentometrijske vrednosti.

Tuberkulinske probe moguće je, iz poznatih razloga, iskoristiti samo onda, ako su negativne.

Što se, najzad, tiče krvne slike, isticalo se da je kod pneumokonioze karakteristično povećanje hemoglobina i eritrocita, a da je za tuberkulozu upravo obrnuto ponašanje češće. Siliko-tuberkuloza nema nikakve naročite promene u krvnoj slici; relativna limfocitoza nikako kod nje nije stalna ili tako izrazita da bi mogla da posluži kao diferencijalno-dijagnostički kriterijum.

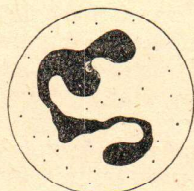
Ukratko, do danas nemamo pouzdan diferencijalno-dijagnostički postupak za sigurno i lako odvajanje čiste silikoze od siliko-tuberkuloze.

GRANULO-DIJAGNOSTIKA TUBERKULOZE (B E N D A)

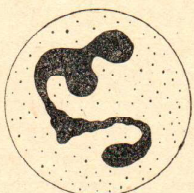
R. Benda (1) je 1945. g. objavio rezultate svojih hematoloških istraživanja započetih još 1937. g. On je sam i sa svojim suradnicima (*Ureña, Nicolas, Mme Le Camus*) utvrdio da tuberkulozna infekcija

čoveka ili zamorčeta izaziva konstantne modifikacije granulacija polimorfonuklearnih neutrofilnih leukocita. Isto je tako utvrdio da ni kod jednog drugog obolenja ne dolazi do tih modifikacija.

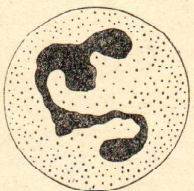
Te amfofilne granulacije su u normalnom stanju vrlo fine, podjednake veličine; one su podjednako raspoređene u sasvim prozračnoj citoplazmi i nema ih mnogo. U slučajevima tuberkuloze granulacije su voluminoznije, nejednake su veličine, nepravilnog oblika, aglomerirane na periferiji leukocita i vrlo brojne; citoplazma je ružičasta i tamnija, zamućena, a ceo neutrofilni polimorfonuklearni leukocit je veći u prečniku (Sl. 1.).



Tip GN. Normalan neutrofilni polimorfonuklearni granulocit



Tip G±. Prelazni tip između normalnog i patološkog stanja (intermedijerni tip) neutrofilnog polimorfonuklearnog leukocita



Tip G+. Srednji patološki tip polimorfonuklearnog neutrofilnog granulocita



Tip G++. Ekstremni patološki tip polimorfonuklearnog neutrofilnog leukocita

Slika 1. Šematičan prikaz raznih tipova polimorfonuklearnih neutrofilnih granulocita prema skicama, koje je dao Benda (Le granulo-diagnostic de la tuberculose, p. 17., Fig. 5., Doin & Cie, Paris, 1945.). Nešto modificirano.

Kod patoloških granulacija *Benda* i *Urquia* razlikuju tri tipa:

1. Ekstremni tip (G++). — Neutrofilnih granula ima neobično mnogo, one konfluiraju i obrazuju velike gomilice u obliku zapeta, spirala ili štapića; istovremeno one su mnogo veće, nepravilnog i nejednakog oblika. Celo belo krvno zrno je u prečniku veće, a citoplazma je mutno-ružičasta. Granulacija ima katkad tako mnogo da se neuvežbani zbuni i misli da su u pitanju eozinofili (Sl. 2.).

2. Srednji tip (G+). — Granulacije su znatno brojnije nego kod normalnog tipa, ali nisu ni tako uvećane, niti su skupljene u takve gomilice kao kod tipa G++. Među njima nema velike razlike u obliku i veličini kao kod tipa G++. I kod tipa G+ citoplazma je ružičasto-mutna, a ceo leukocit uvećan (Sl. 3.).

3. Prelazni tip između normalnog i patološkog stanja (intermedijerni tip, G±). — Granulacije su sasvim sitne, sve su podjednake veličine, ravnomerno su rasturene u citoplazmi, samo ih ima mnogo više nego u normalnom stanju. Sem toga je citoplazma ružičastija nego kod normalnog polimorfonuklearnog leukocita; dalje, prečnik takvog belog krvnog zrna je veći. Ove dve posljednje oznake katkad jedino i karakterišu polimorfonuklearni leukocit sa neutrofilnim granulacijama tipa G± (Sl. 4.).

Nasuprot ovim neutrofilnim leukocitima s patološkim granulacijama, stoji tip GN, normalan neutrofilni polimorfonuklearni granulocit, čije smo karaktere opisali napred (Sl. 5.).

Tehnika. — *Benda* pravi tanak razmaz krvi, na vazduhu ga suši i bez prethodnog fiksiranja boji preparat rastvorom May-Grünwald pet minuta; pere oprezno tekućom vodom nekoliko minuta; potom pokriva preparat rastvorom Giemsa (1½ kapi originalne Giemsa boje na 1 ccm destilisane vode od pH 7) i boji 25 minuta; zatim ponovo brižljivo pere tekućom vodom; suši preparat na vazduhu; mikroskopira s imerzijom po mogućstvu na dnevnoj svetlosti.

Granulogram. — Iako je moguće na prvi pogled («un simple coup d'oeil») videti koji elementi preovlađuju, ipak *Benda* određuje procentualni odnos polimorfonuklearnih neutrofilnih granulocita. U tu svrhu dovoljno je izbrojati 100 ovih elemenata i zabeležiti koliko otpada na koji tip: GN, G±, G+, G++. Tako se dobija granulogram. On je normalan ako je zbir patoloških granulocita ravan nuli ili manji od broja neutrofilaca tipa GN. Granulogram je patološki onda, ako je zbir patoloških elemenata veći ili bar jednak zbiru normalnih. Tu se razlikuju tri tipa patoloških granulograma:

a) Granulogram tipa G+: elemenata tipa G+ ima 50% ili više;

b) Granulogram tipa G±: elemenata tipa G+ ima manje od 50%, ali smanjivanje ovih elemenata ne ide na račun povećanja broja elemenata tipa G++.

c) Granulogram tipa G++: elemenata tipa G++ ima više od 50%.

Pored direktne granulodijagnostike, kod koje se uzima krv iz prsta ili uške, sasvim svejedno u koje doba dana i potpuno bez obzira na uzimanje hrane, pa se razmaz posle prethodnog sušenja boji bez obzira na to koliko je dugo stajao, Benda je izradio i metodu i direktne granulodijagnostike. Kod te se patološki produkt (ispljuvak, krv, serum, pleuralni ili peritonealni eksudat, cerebrospinalna tečnost) ubrizgava potkožno zamorčetu u količini od 2 ccm. Potom se svakodnevno od takvog inokulisanog zamorčeta uzima krvni razmaz i izrađuje granulogram.

U slučajevima u kojima patološki produkt pripada tuberkuloznom bolesniku, nastupa viraz granulograma: od tipa GN on između 10. i 15. dana postaje tipa G±, da bi između 20. i 25. dana postao izrazito patološkog tipa G+, odnosno G++, a taj tip sad zadržava do kraja. U slučaju pak, da zamorče zadrži do 60-og dana granulogram tipa GN, može se sa sigurnosti isključiti postojanje aktivnog tuberkuloznog obolenja kod davaoca patološkog produkta.

Granulogramske promene tačno idu u korak s tuberkuloznim zbivanjem. Kod organizma koji je u pogledu tuberkuloze intaktan, granulogram je tipa GN. Kada usledi bacilarna infekcija, nastupa promena u tipu: od tipa GN, on postaje tipa G± i to još znatno pre viraza kuti-reakcija. (2). Ukoliko infekcija evoluira ad peius, tip granulograma se i dalje menja: od G± postaje G+ i najzad ekstremni, G++ tip. Takav ostaje sve do smrti od tuberkuloze. Međutim, ako organizam savlada infekciju, tip G++ postepeno prelazi u tip G+, koji ustupa mesto tipu G±, a taj onda ostaje doživotno kao oznaka prebolele tuberkuloze. Taj isti tip G± karakterističan je za osobe koje su vakcinisane sa BCG-vakcinom.

PRIMENA GRANULO-DIJAGNOSTIKE ZA DIFERENCIRANJE ČISTE SILIKOZE OD SILIKO-TUBERKULOZE

Čim smo za granulodijagnostiku saznali, počeli smo je sistematski primenjivati u našem dispanzeru kako bismo stekli izvesno iskustvo i rutinu u radu. Odmah se pokazalo, da je to vrlo jednostavna i neobično dragocena dijagnostička metoda.

Pošli smo od pretpostavke da čista silikoza može pogoditi čoveka koji:

a) nikada nije bio u kontaktu s tuberkulozom, pa su kod njega i kuti-reakcije negativne;

b) koji je bio u kontaktu s tuberkuloznom infekcijom, koji ju je potpuno savladao (možda još u najranijoj mladosti), ali su kuti-reakcije ostale pozitivne.

Silikotičar iz grupe (a) morao bi imati granulogram tipa GN, a iz grupe (b) granulogram tipa G± ili tipa GN sa prevladavanjem

elemenata GN, ali i s izvesnim procentom $G\pm$ elemenata, pošto je »preboleo« tuberkulozu.

S druge pak strane svaki siliko-tuberkulozni, t. j. bolesnik koji pored silikoze ima i tuberkulozu koja u većem ili manjem stepenu pokazuje ma kakav znak aktivnosti, imaće granulogram tipa $G+$ ili $G++$.

Uzevši to kao radnu hipotezu, počeli smo s izradom granulograma svih naših silikotičara. Ovaj nam je posao bio jako olakšan time, što smo izvršili fluorografisanje najvećeg dela stanovništva našeg kamenorezačkog područja (sela Popina, Dublje i Štulac, blizu Vrnjačke banje).

Za taj rad, skopčan s određenim rokom, odabrali smo i ponovo proverili grupu od 78 silikotičara (tačnije: bolesnika s plućnim lezijama koje su radiografski imponirale kao silikoza ili kao siliko-tuberkuloza).

Njihov radni staž na stenama u kojima se sadržaj SiO_2 kreće od 97,79% (popinsko-dubljski kvarcit) do 85,53% (kvarcitni pešćar istog kamenorezačkog područja) varirao je od 5—50 godina. (3).

Pored granulograma kod svakog je bolesnika izrađena i radiografija i radioskopija pluća (u više mahova), Westergreenova reakcija, pregled sputuma na BK i klinički pregledi. Na taj način ovakvim povremenim pretragama, promatramo neke bolesnike već od 1946. g., a neke od februara 1948.

Granulo-dijagnostika nam omogućava da te naše bolesnike podelimo u dve grupe: prvu, s granulogramom kod koga zbir elemenata GN i $G\pm$ iznosi više od 50%, i drugu, s granulogramima kod kojih zbir elemenata $G+$ i $G++$ iznosi više od 50%. 47 kamenorezaca imali su granulogram prve, a 31 granulogram druge grupe.

Naše tablice I. i II. pregledno prikazuju te dve grupe bolesnika. Tablica I. obuhvata bolesnike s granulogramima kod kojih zbir elemenata $G+$ i $G++$ iznosi 50% ili više, a tablica II. obuhvata bolesnike kod kojih zbir elemenata GN i $G\pm$ iznosi više od 50%.

Na prvi pogled udara u oči da je BK bio ponekad pozitivan samo među bolesnicima na tablici I., dok kod bolesnika obuhvaćenih tablicom II. nikada nismo našli BK u ispljuvku,

Što se Westergreenove reakcije tiče, vidimo da ona i na tablici I. i na tablici II. pokazuje najrazličitije vrednosti i da iz njenoga ponašanja ne može da se izvede nikakav zaključak. To se čak ne može ni onda kada se rezultat sedimetrijskih vrednosti poredi sa radiografskim nalazom.

Rentgenski se pak na svima snimcima vide gde lakše, gde teže, obostrane, sasvim izuzetno jednostrane, promene, koje su uglavnom tipične za pneumokoniotičare, odnosno za siliko-tuberkulozne. Klasiifikaciju smo u našim tabelama vršili prema predlogu prof A. Winklera (4). (Vidi napomenu pod tablicama.)

Da bi se bolje uočila sva vrednost tako primenjene granulodijagnostike za diferenciranje čiste silikoze od siliko-tuberkuloze, iznećemo u najbitnijim crtama samo četiri slučaja (po dva iz svake tablice).

Slučaj 666.

Rentgen: obostrane guste mikronodularne, delom i konfluentne promene, lokalizovane naročito u srednjim i bočnim partijama skoro simetrično; u donjem desnom polju one su jako konglomerirane i stvaraju skoro pseudotumorsku senku (Sl. 6., 7. i 8.) $RS = 25$; BK je u više mahova bio negativan, jedino je granulogram bio izrazito patološkog tipa (Tip $G+$) sa zbirom elemenata $G+$ i $G++$ od 87. — Posle 15 meseci observiranja najzad smo dobili i BK — pozitivan sputum. Taj slučaj, koji radiografski, a i inače, liči na čistu silikozu, najpre smo jedino pomoću granulograma sigurno mogli da diferenciramo kao siliko-tuberkulozu. Tek je potom pozitivnost sputuma potvrdila tačnost granulodijagnostike.

Slučaj 457.

Rentgen pokazuje sliku »drveta koje počinje da se pokriva lišćem«. U februaru 1948.: $BK = \emptyset$, $RS = 6$ mm. U julu 1949.: $BK = \emptyset$, $RS = 4$ mm; u januaru 1950.; pri skoro istom Rönalazu, $BK = \emptyset$, $RS = 3$ mm, a granulogram je patološkog tipa (GN elemenata ima svega 12%, a zbir elemenata $G+$ i $G++$ iznosi 73). U martu 1950. je sputum postao $BK = +$. Ni sedimentacija, ni snimak, ni sputum dugo vremena, ni klinički nalaz nisu ukazivali na sadejstvo bacilarne infekcije, t. j. na postojanje siliko-tuberkuloze. To je jedino i najranije činio granulogram, a kasnija pozitivnost sputuma potvrdila je vrednost granulodijagnostike. (Rentgenogrami ovoga slučaja izneti su na sl. 9., 10. i 11.)

Slučaj 1119.

Rentgen: najteže asimetrične promene, $RS = 25$, postoji vrlo obilna ekspektoracija koja je uvek $BK = \emptyset$, a granulogram pokazuje da elemenata tipa GN ima 96%, a $G\pm$ elemenata ima 4%. Tuberkulinske probe su slabo pozitivne. Bolesnik je često dispnoičan, vrlo slabi i ima noćna znojenja. Ima često hemoptizije. Slučaj observiramo od 1946. godine. Okvalifikovali smo ga kao čistu silikozu. (Sl. 12., 13. i 14.)

Slučaj 671.

Rentgen: najteže promene odmakle silikoze sa asimetričnim pseudotumorskim lezijama. Teške promene u vidu masivnih, delom konfluentnih senki celog levog gornjeg i srednjeg polja, sa ekskavacijom subklavikularno levo. Da li je to pneumokoniotska kaverna ili je ipak u pitanju siliko-tuberkuloza? $RS = 10$, $BK = \emptyset$ i to za sve vreme observiranja (od 1947.). Granulogram: zbir elemenata GN i $G\pm$ iznosi 100. To nas je učvrstilo u uverenju da je pred nama slučaj čiste silikoze. (Sl. 15., 16. i 17.)

Kako je kod ove četvorice tako je i kod ostalih bolesnika: nikada nije nađen BK kod bolesnika kod kojih je granulogram pokazivao

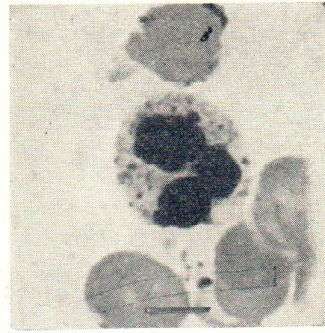
TABLICA I.

Zbir elemenata G+ i G++ iznosi 50% ili preko toga = siliko-tuberkuloza

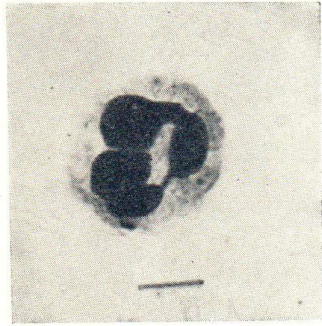
Br.	Sta-rost	Staż	RS	BK	Rentġenski nalaz*	Granulogram				Zbir elemenata G+ i G++
						GN ⁰ / ₀	G± ⁰ / ₀	G+ ⁰ / ₀	G++ ⁰ / ₀	
658	36	20	32	∅	Mlada čvorasta pluća	2	10	22	66	88
253	43	22	23	∅	Mlada čvorasta pluća	14	34	46	6	52
I	21	5	1	∅	Indiferentna prefaza	∅	2	74	24	98
443	39	12	9	∅	Mrežasto-čvorasta pluća	4	14	60	22	82
II	24	10	2	∅	Mrežasto-čvorasta pluća	5	35	50	10	80
482	23	9	35	∅	Mrežasto-čvorasta pluća	20	30	48	2	50
240	68	50	70	∅	Zrela ožiljna pluća	0	50	35	15	50
III	48	15	8	∅	Zrela čvorasta pluća	1	13	78	8	86
217	56	32	9	∅	Mlada čvorasta pluća	4	15	80	3	83
200	25	12	3	+	Mlada čvorasta pluća	17	14	69	0	69
1012	31	12	2	∅	Mrežasto-čvorasta pluća	4	44	52	0	52
469	39	25	100	+	Mlada zrnasta pluća	0	27	57	16	73
664	37	12	2	∅	Zrela čvorasta pluća	10	20	70	0	70
IV	20	5	88	∅	Mrežasto-čvorasta pluća	0	20	60	20	80



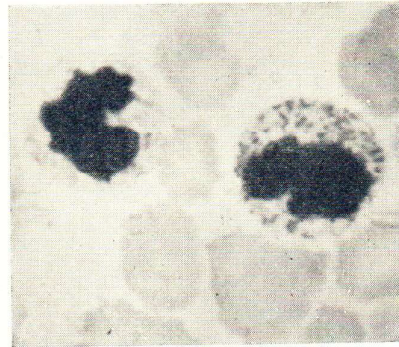
Slika 2. Mikrofotografija ekstremno patološkog tipa G++ neutrofilnih polimorfonuklearnih granulocita



Slika 3. Mikrofotografija patološkog tipa G+ neutrofilnih polimorfonuklearnih leukocita

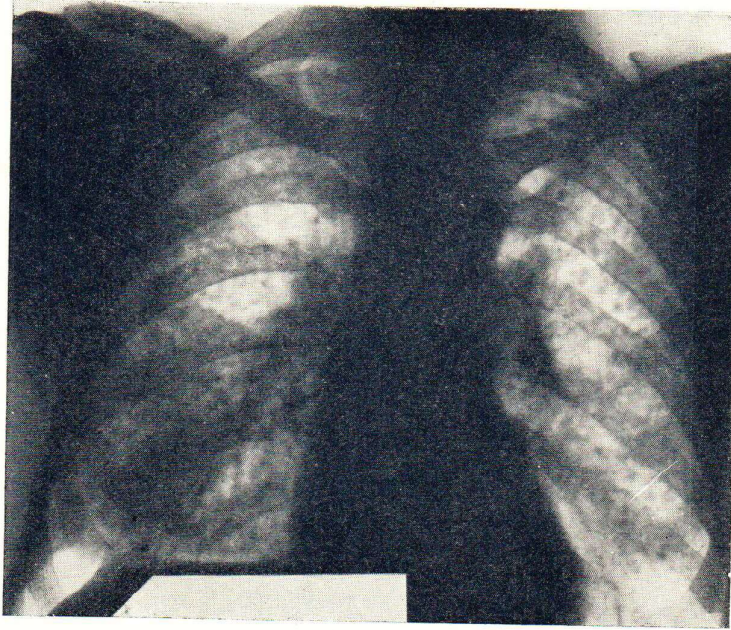


Slika 4. Mikrofotografija intermedijernog tipa G+ neutrofilnih polimorfonuklearnih granulocita

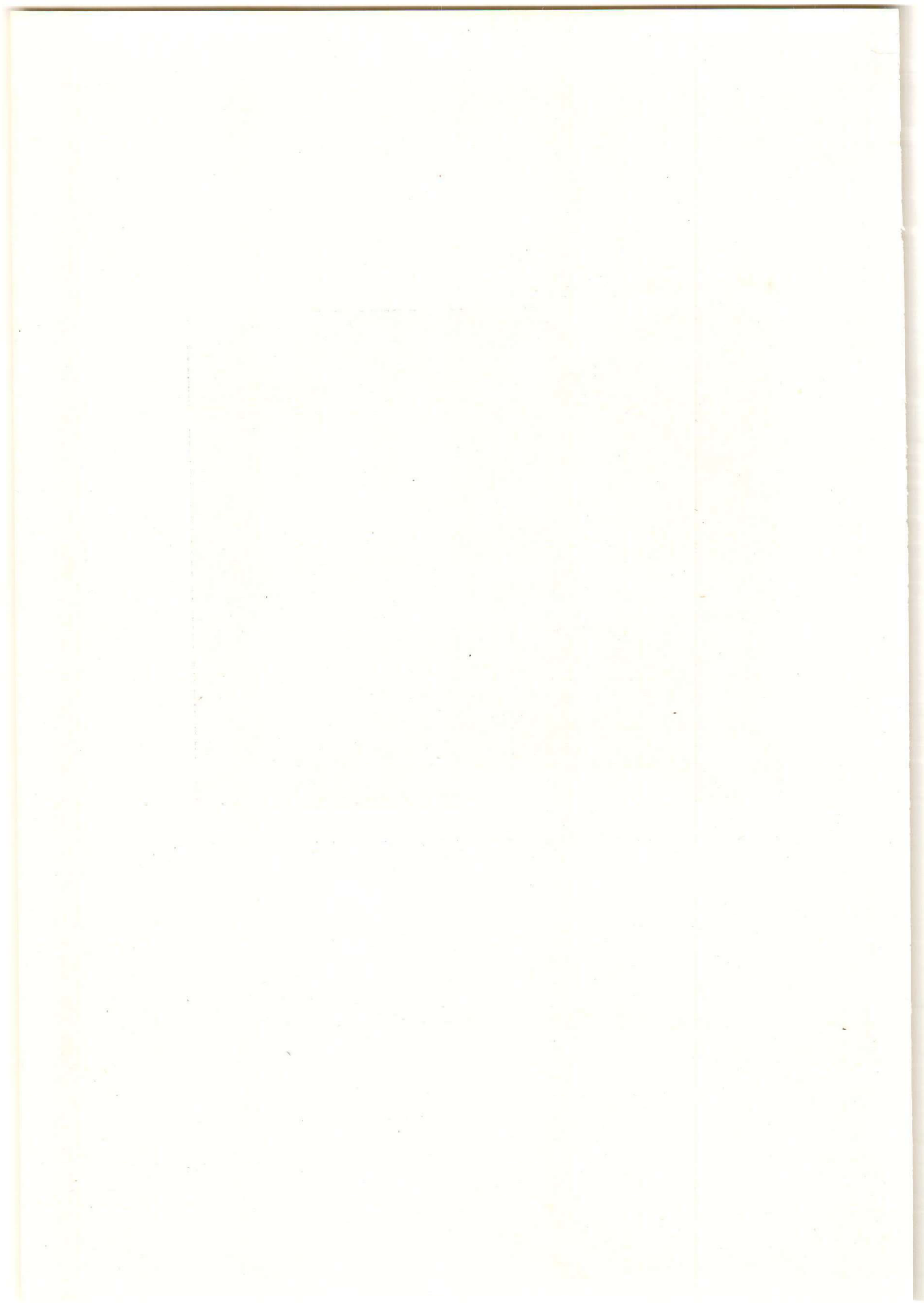


Slika 5. Dva ekstremna tipa neutrofilnih polimorfonuklearnih leukocita: na mikrofotografiji je levo tip GN, a desno tip G++. Pored izgleda granulacija treba zapaziti razliku u prečnicima, kao i u izgledu citoplazme





Slika 6. Slučaj 666. Obostrana, mikronodularna, delom i konfluentna forma siliko-tuberkuloze

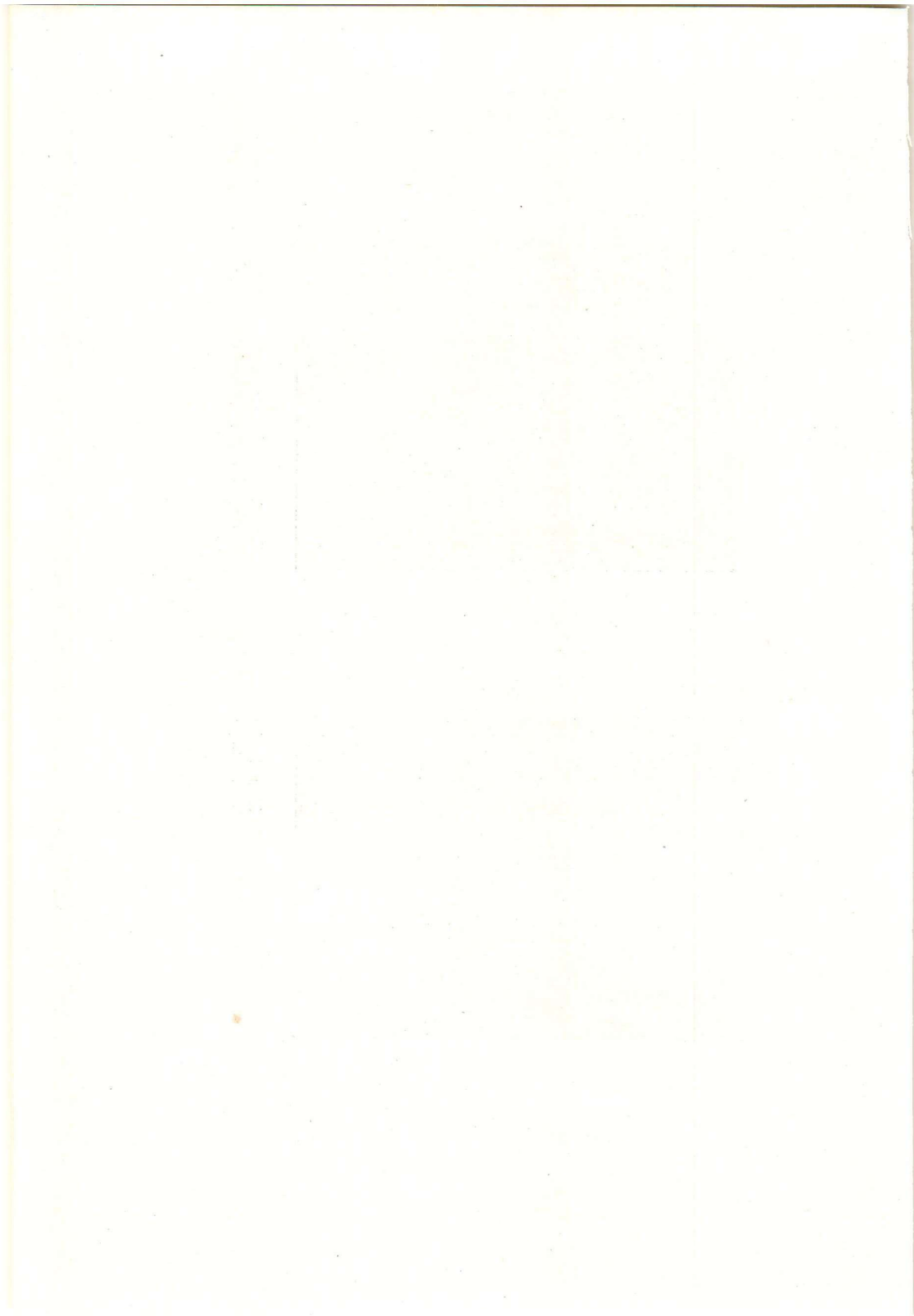


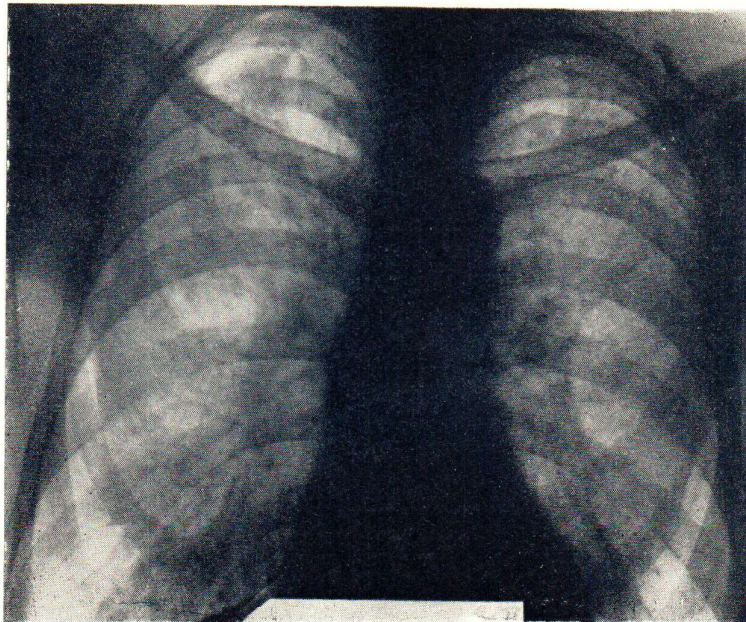


Slika 7. Slučaj 666: Direktna kopija srednjeg desnog polja (obrnuto kopirano)

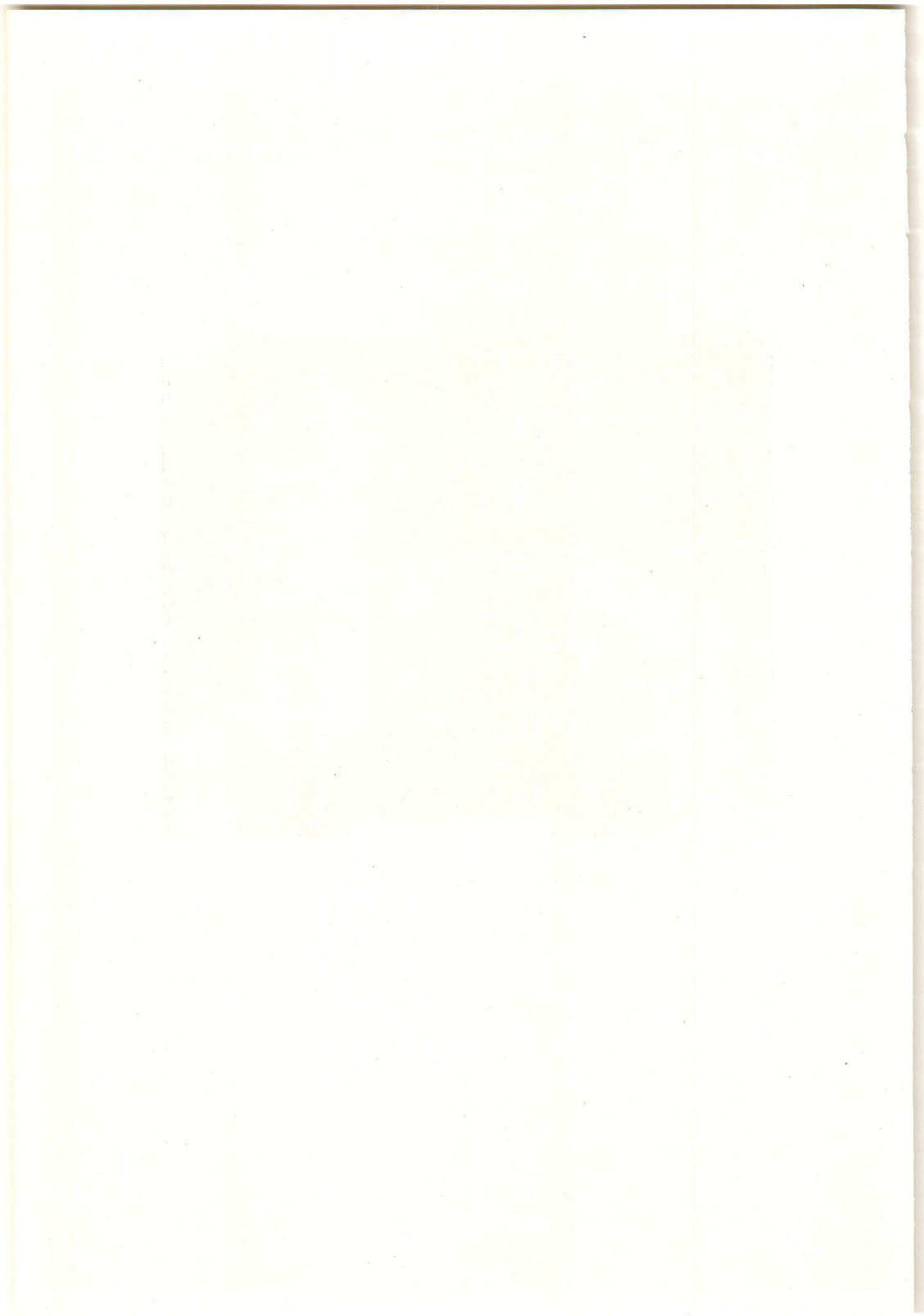


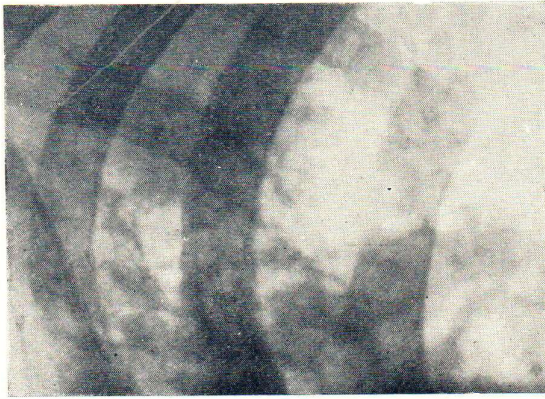
Slika 8. Slučaj 666: Direktna kopija srednjeg levog polja (obrnuto kopija)



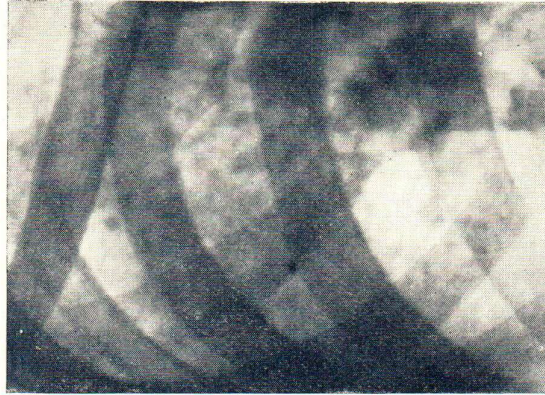


Slika 9. Slučaj 457; Siliko-tuberkuloza

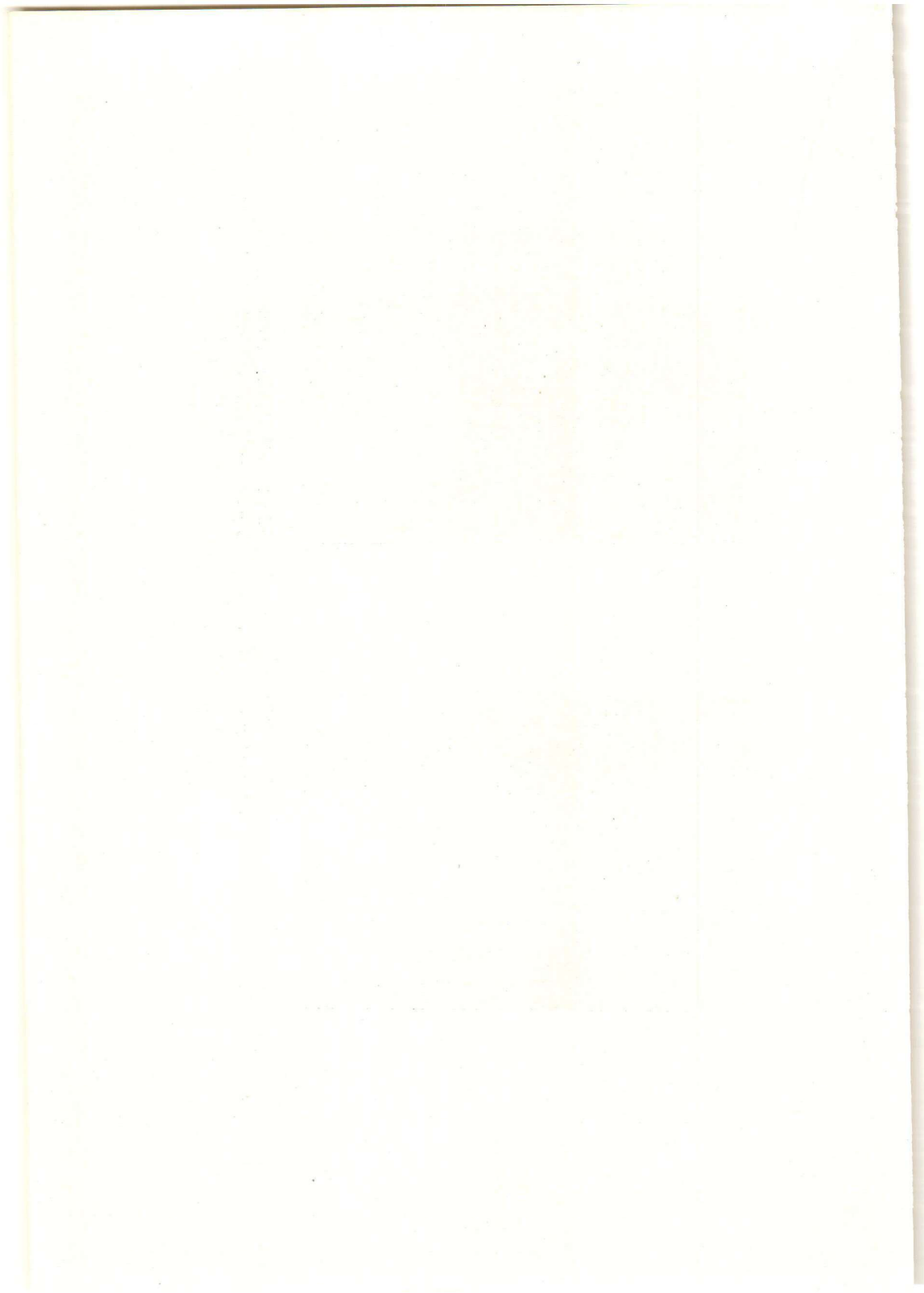


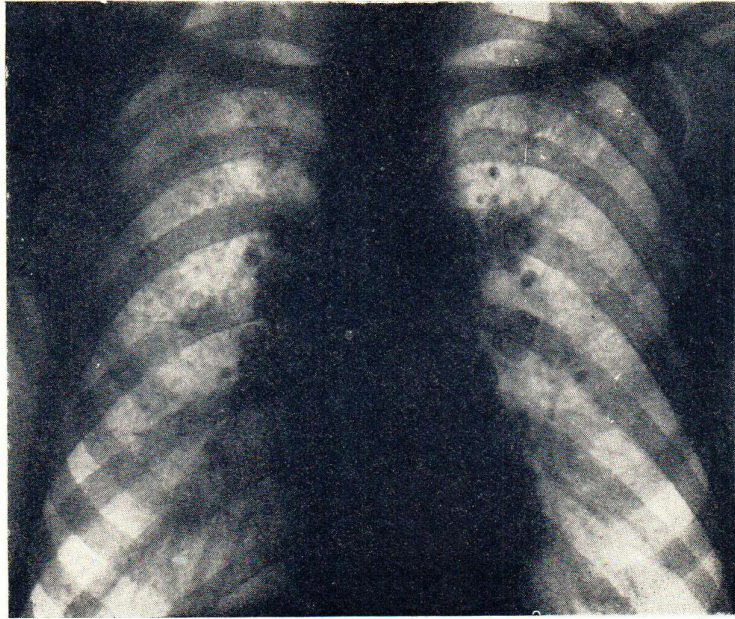


Slika 10. Slučaj 457: Direktna kopija
gornjeg desnog polja (obrnuo kopi-
rano)

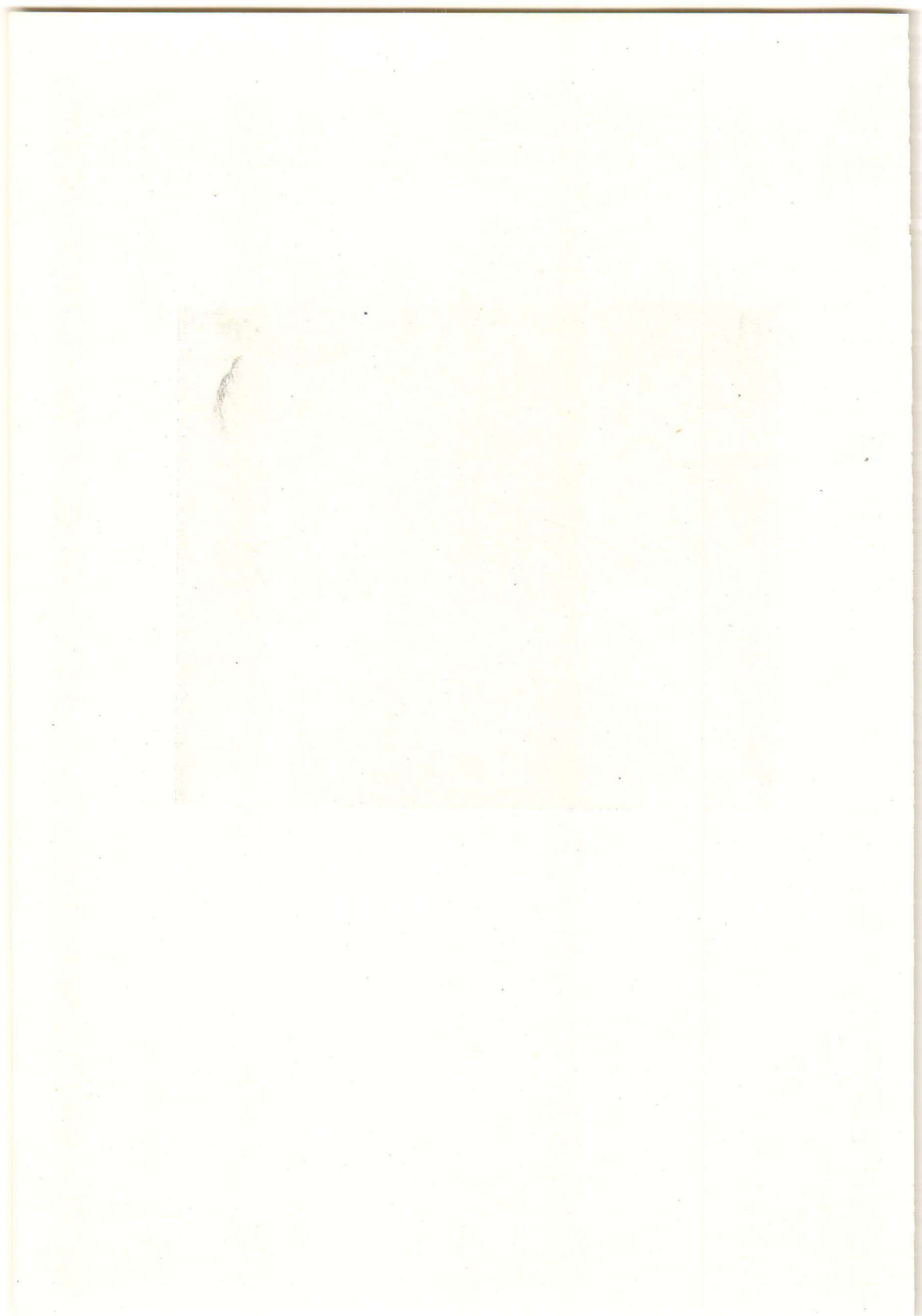


Slika 11. Slučaj 457: Direktna kopija
gornjeg levog polja (obrnuo kopirano)





Slika 12. Slučaj 1119: Silikoza

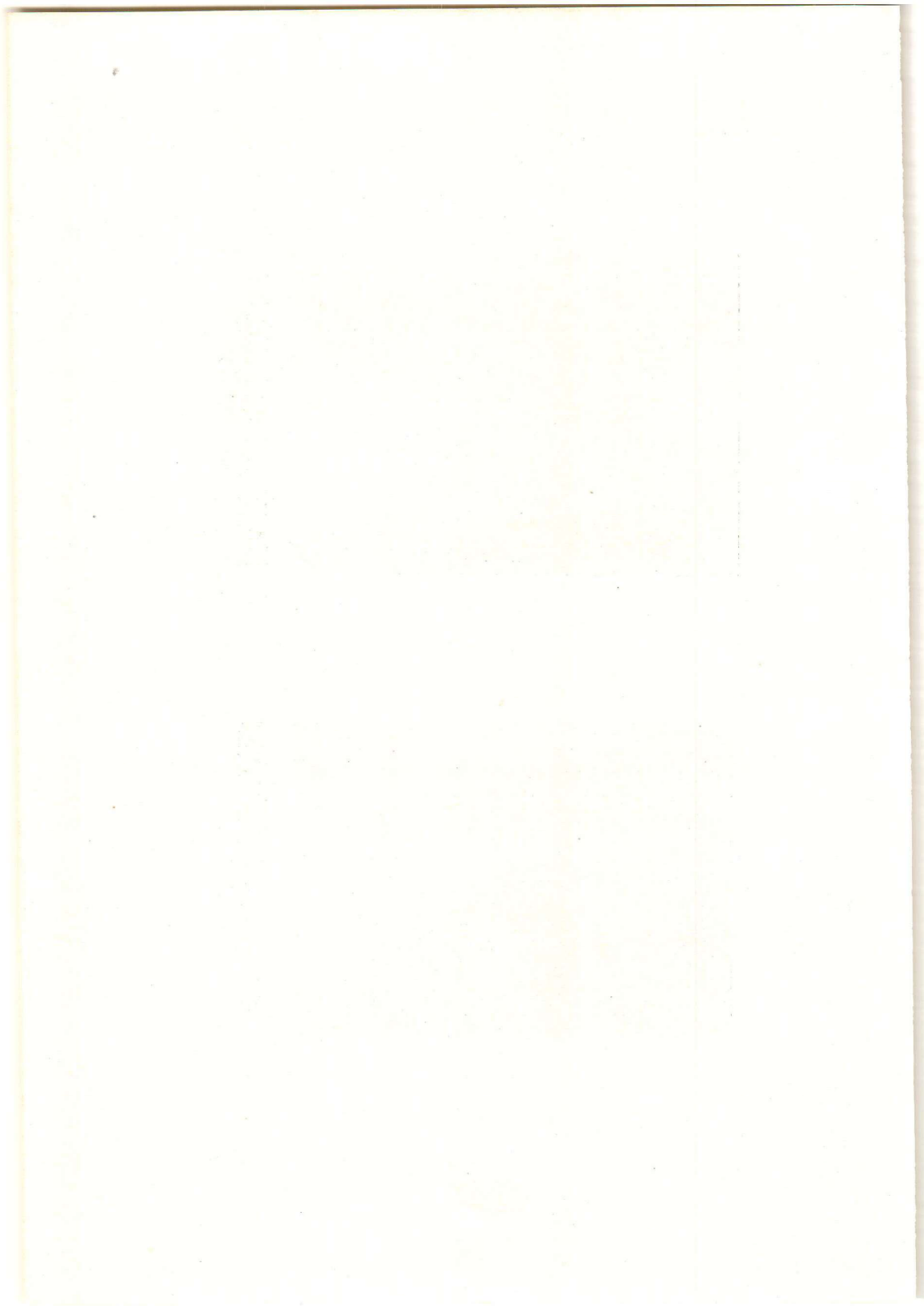


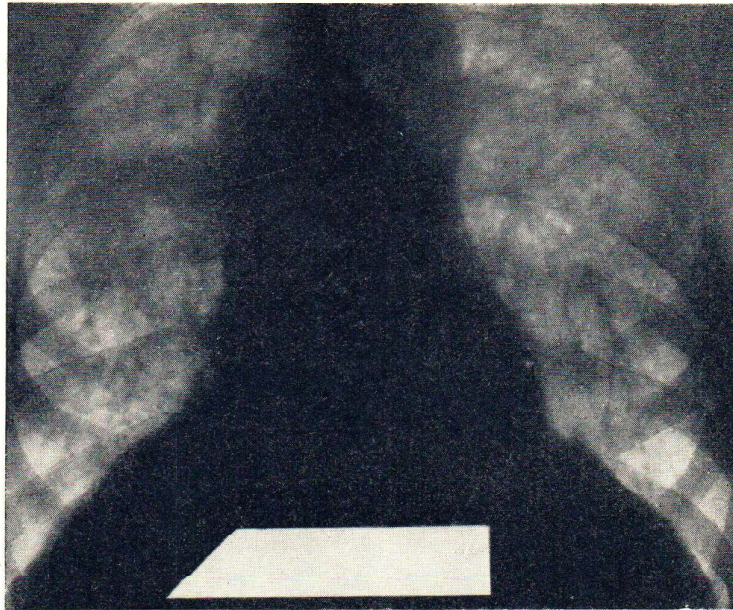


Slika 13. Slučaj 119: Direktna kopija subklavikularnog desnog predela (obratno kopirana)

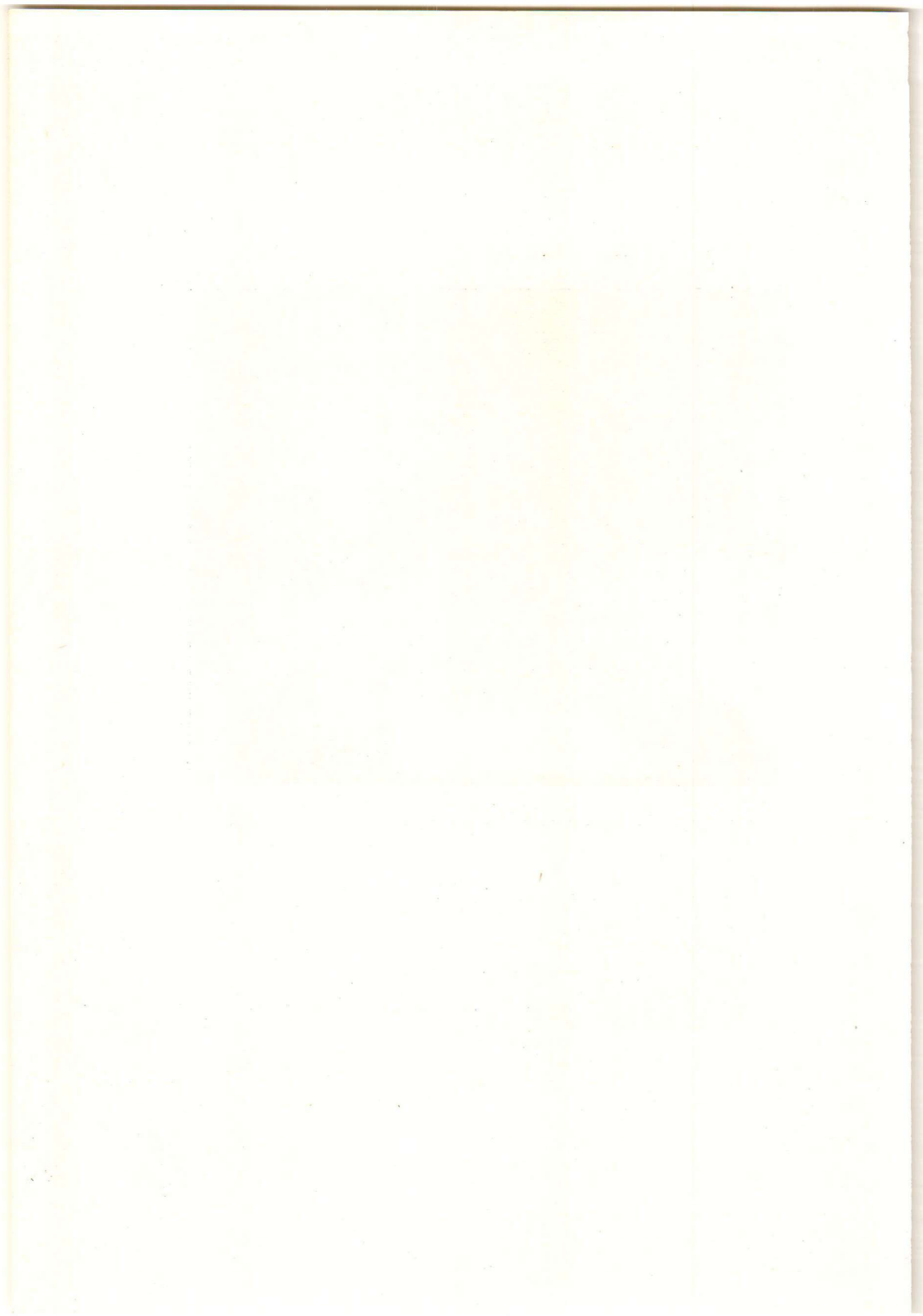


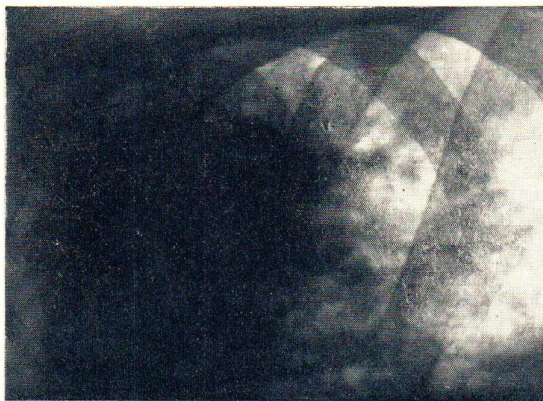
Slika 14. Slučaj 119: Direktna kopija subklavikularnog levog predela (obratno kopirana)



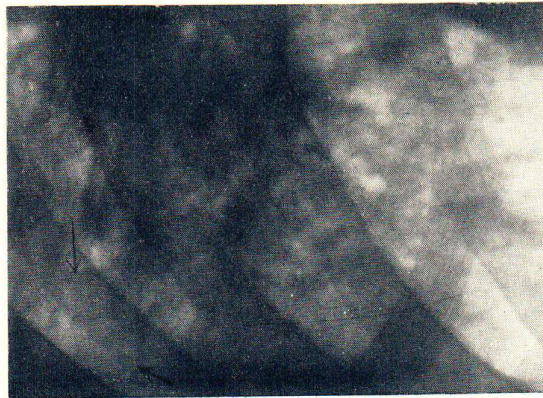


Slika 15. Slučaj 671; Asimetrična pseudotumorska forma silikoze

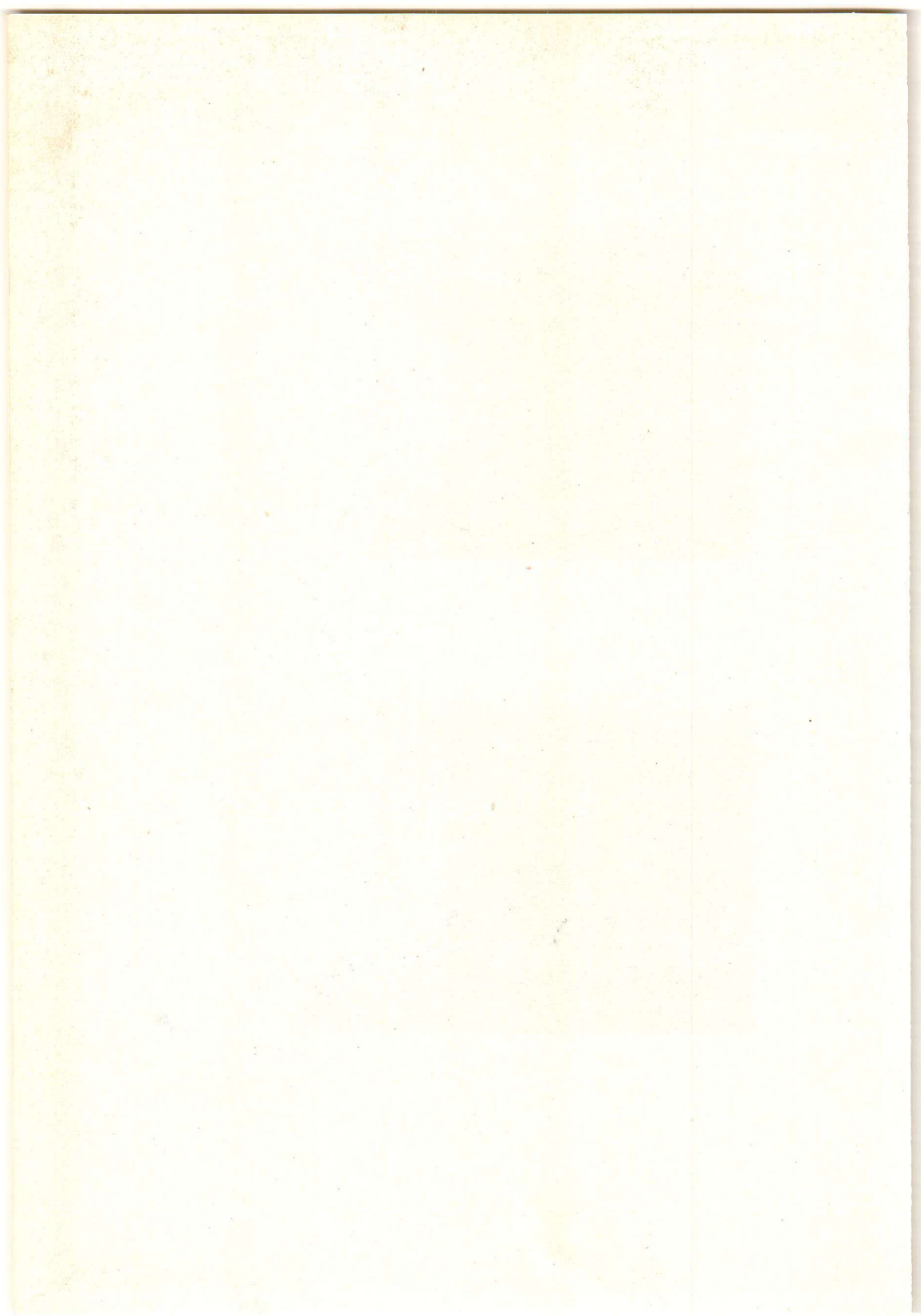




Slika 16. Slučaj 671: Direktna kopija donjeg desnog polja (obrnuto kopirana)



Slika 17. Direktna kopija subklavikularnog levog predela (obrnuto kopirano). Streljice pokazuju obris kaverne



TABLICA I. (nastavak)

V	37	10	35	Ø	Zrela čvorasta pluća	4	38	54	4	58*
625	42	31	7	Ø	Zrela zrnasta pluća	4	34	62	0	62
636	46	26	41	Ø	Zrela ožiljna pluća	Ø	10	62	28	90
481	41	18	30	Ø	Mlada zrnasta pluća	0	4	85	11	96
333	49	32	3	+	Mlada ožiljna pluća	2	9	89	0	89
457	58	17	30	+	Zrela zrnasta pluća	12	15	73	0	73
VI	29	9	1	Ø	Mlada čvorasta pluća	0	0	45	55	100
477	66	25	27	Ø	Zrela zrnasta pluća	0	29	71	0	71
666	37	22	25	+	Zrela zrnasta pluća	0	13	84	3	87
1174	56	40	85	+	Zrela čvorasta pluća	2	10	88	0	88
638	36	19	17	Ø	Zrela čvorasta pluća	0	42	53	5	58
VII	26	12	2	Ø	Indiferentna pretfaza	0	4	60	36	96
669	46	30	4	Ø	Mlada ožiljna pluća	0	35	60	5	65
VIII	26	10	3	Ø	Indiferentna pretfaza	0	25	70	5	75
633	38	17	24	Ø	Mlada čvorasta pluća	10	35	55	0	55
929	58	30	2	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	0	45	50	5	55**
527	50	15	83	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	2	34	64	0	64

* Klasifikacija je vršena prema A. Winkleru (4); vidi i (3).

** Ne radi na preradi kamena već u kamenolomima.

TABLICA II.

Zbir elemenata GN i G ± iznosi preko 50% = čista silikoza

Br.	Sta-rost	Staż	RS	BK	Rentgenski nalaz*	Granulogram				Zbir e'eme-nata GN i G ± jeste
						GN ⁰ / ₀	G ± ⁰ / ₀	G + ⁰ / ₀	G + +	
452	31	17	6	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	44	56	0	0	100
IX	28	12	1	Ø	Indiferentna prefaza	75	25	0	0	100
785	57	15	7	Ø	Mlada zrnasta pluća	0	100	0	0	100
470	48	30	6	Ø	Zrela zrnasta pluća	36	62	2	0	98
244	28	11	2	Ø	Mlada zrnasta pluća	36	64	0	0	100
798	55	30	4	Ø	Zrela zrnasta pluća	40	49	8	3	89
794	62	15	5	Ø	Mlada zrnasta pluća	59	41	0	0	100
797	46	28	20	Ø	Zrela zrnasta pluća	20	77	3	0	97
444	56	30	11	Ø	Mlada ožiljna pluća	34	66	0	0	100
X	41	16	75	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	70	30	0	0	100
215	59	20	24	Ø	Mlada ožiljna pluća	5	93	2	0	98
449	43	25	4	Ø	Zrela zrnasta pluća	68	32	0	0	100
456	39	15	4	Ø	Mlada čvorasta pluća	16	84	0	0	100
468	43	15	3	Ø	Mlada čvorasta pluća	0	92	8	0	92
1008	47	20	3	Ø	Mlada čvorasta pluća	84	16	0	0	100**
XI	40	20	25	Ø	Zrela čvorasta pluća	30	70	0	0	100
1124	40	20	8	Ø	Mlada čvorasta pluća	56	44	0	0	100**
495	23	7	3	Ø	Indiferentna prefaza	14	84	2	0	98
219	52	38	40	Ø	Zrela ožiljna pluća	30	70	0	0	100
464	56	35	8	Ø	Zrela zrnasta pluća	51	49	0	0	100
1007	64	35	16	Ø	Mlada zrnasta pluća	25	75	0	0	100

TABLICA II. (nastavak)

892	45	25	31	Ø	Mlada zrnasta pluća	85	15	0	0	100
900	58	38	15	Ø	Zrela ožiljna pluća	26	74	0	0	100
893	40	25	23	Ø	Mlada ožiljna pluća	82	18	0	0	100
628	38	22	9	Ø	Mlada ožiljna pluća	72	28	0	0	100
641	57	40	75	Ø	Mlada ožiljna pluća	79	21	0	0	100
338	47	15	12	Ø	Mlada zrnasta pluća	25	75	0	0	100
886	34	14	3	Ø	Mlada čvorasta pluća	0	100	0	0	100
1121	63	18	4	Ø	Zrela zrnasta pluća	12	84	4	0	96
1125	49	30	14	Ø	Mlada zrnasta pluća	76	24	0	0	100
485	43	30	15	Ø	Zrela čvorasta pluća	12	88	0	0	100
226	47	5	27	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	90	10	0	0	100
489	36	20	10	Ø	Mlada čvorasta pluća	14	82	4	0	96
336	43	27	28	Ø	Zrela čvorasta pluća	60	40	0	0	100
249	36	7	4	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	15	75	10	0	90
446	40	20	36	Ø	Zrela čvorasta pluća	85	15	0	0	100
1223	40	17	2	Ø	Mlada zrnasta pluća	0	100	0	0	100
640	58	38	9	Ø	Zrela ožiljna pluća	22	78	0	0	100
1284	49	36	3	Ø	Zrela čvorasta pluća	62	38	0	0	100
671	68	50	10	Ø	Zrela ožiljna pluća	70	30	0	0	100
661	27	12	2	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	10	86	4	0	96
345	36	19	10	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	4	96	0	0	100
234	35	12	7	Ø	Mlada zrnasta pluća	18	78	4	0	96***
XII	26	11	6	Ø	Mlada čvorasta pluća	65	35	0	0	100
XIII	36	19	6	Ø	Mrežasto-čvorasta pluća	58	42	0	0	100
227	43	33	7	Ø	Zrela čvorasta pluća	76	24	0	0	100
1119	50	33	25	Ø	Zrela zrnasta pluća	96	4	0	0	100

* Klasifikacija je vršena prema A. Winkleru (4); vidi i (3).

** Ne radi na preradi kamena već u kamenolomima.

*** Vrlo česte haemopioe.

zbir elemenata GN i G± veći od 50%, a ako je taj zbir bio manji ili bar ravan zbiru elemenata G+ i G++, onda smo nekada nailazili na BK=+ sputum, a i ostali klinički znaci za relativno dugo vreme observiranja (najkraće od februara 1948.) upućivali su nas na to da te bolesnike klasiramo kao siliko-tuberkulozne. Ove prve, sa zbirom elemenata GN i G± većim od 50% ubrajamo u čistu silikozu.

Sama tehnika našega rada se razlikuje od tehnike koju preporučuje *Benda*. Mi smo na vazduhu sušeni razmaz krvi bojili bez prethodnog fiksiranja metilalkoholom (kao i *Benda*), odmah originalnim *Giemsa*-rastvorom u vremenu od 25 minuta (1 i 1/2 kapi na 1 ccm destilisane vode sa pH 7). Kako se vidi, prethodno bojenje originalnim rastvorom *May-Grünwald* otpalo je. Ta tehnika je sasvim dovoljna za tekuću praksu, iako metoda koju preporučuje *Benda* znatno olakšava mikroskopiranje. Neke bitne razlike u rasporedu, obliku, veličini i izgledu samih granulacija nema na preparatima koje smo bojili po metodi koju preporučuje *Benda*, i po našem načinu, koji smo primenili. Najosetljivija tačka pri bojenju jeste da destilisana voda za rastvaranje boje bude od pH 7. To je, pored vremena potrebnog da se dobije dobro obojen, ne prebojen i ne slabo obojen, preparat, i jedino najosetljivije mesto u radu.

Pored velike praktične koristi koju granulodijagnostika pruža za diferenciranje čiste silikoze od siliko-tuberkuloze (brža orijentacija pri određivanju stepena radne nesposobnosti, mogućnost odvajanja na radnim mestima radnika sa granulogramima kod kojih zbir elemenata G+ i G++ iznosi 50% ili više u cilju sprečavanja kontaminacije, što mislimo da dobija poseban značaj u rudnicima pri podzemnom radu i t. d.), granulodijagnostika nesumnjivo da ima i velik i teorijski značaj.

Bilo bi vrlo zanimljivo raditi granulodijagnostiku za života i porediti njene rezultate s anatomo-patološkim i histološkim nalazom post mortem. Isto bi tako bio zanimljiv i eksperimenat sa životinjama. Taj rad imao bi naročitoga značaja za problematiku patogeneze silikoze, međutim ne bi mogao uticati na primenu granulodijagnostike kod diferenciranja čiste silikoze od siliko-tuberkuloze, jer nam ona daje uvid u to da li je (i u kolikoj meri) komponenta bacilarne infekcije angažovana u svakom konkretnom slučaju jedne pneumokonioze. Mislimo da nije bez interesa da već sada napomenemo kako se nama još nije desilo da kod jednog pneumokoniotičara nađemo granulogram potpuno čistog GN-tipa t. j. kod koga bi GN-elementi bili 100% zastupljeni. To bi govorilo u prilog *Policardove* koncepcije o patogenezi silikoze. Jer, kako je poznato, postoje dve koncepcije o patogenezi silikoze. Prvu zastupaju *Policard*, *Rist* pa donekle i *Watkins* i *Pitchford*, koji smatraju da temelj za postajanje silikotične lezije predstavlja bacilarna infekcija. Ne odričući važnost silicijum-dioksida, ti autori ga smatraju samo za jedan od faktora

pri patogenezi silikoze. Tako oni i objašnjavaju da svi radnici izloženi udisanju SiO_2 - prašine na podjednak način i pod istim uslovima, ne obole od silikoze. Među obolelima opet, jedni imaju teške oblike silikoze, dok drugi samo lake. Sve to objašnjavaju pristaice ove t. zv. infektivne teorije različitim učešćem bacilarne infekcije (5). Pristaice ove teorije navode i eksperimentalno iskustvo da životinje kojima se dá da inhaliraju SiO_2 dobijaju samo sasvim lake i diskretne lezije, dok na isti način tretirane i prethodno BCG-irane životinje, dobijaju tešku silikozu.

Međutim, prema drugoj koncepciji silikoza se može razviti sasvim nezavisno od *Kochovog* bacila. Histološka ispitivanja čistih silikotičnih čvorića ne daju ni najmanjeg oslonca da se pretpostavi nekadanje prisustvo BK. U takvim lezijama n i k a d a nisu nađeni ni sami *Kochovi* bacili, ni džinovske ćelije, ni kazeifikacija. Eksperimentalno intravenozno unošenje SiO_2 izazvalo je kod ogleđne životinje stvaranje tipičnih silikotičnih lezija bez ikakvog učešća BK (5). Najnoviji radovi lozanskog patologa *Nicauda* pokazali su da silikoza može da evoluirá bez ikakvog bacilarnog učešća, bez ikakvog sadejstva BK, jer ni komadići silikotičnoga tkiva inokulisani životinjama nisu te životinje tuberkulizirali.

Irvine stoga preporučuje, da se razlikuju tri klinička tipa silikoze:

1. Čista silikoza, nekomplikovana bacilarnom infekcijom.
 2. Silikoza kod koje je organizam doduše bio u kontaktu sa BK, ali u ovome času bacilarna infekcija ne pokazuje nikakve znake aktiviteta (siliko-tuberkuloza) i
 3. Silikoza sa tuberkulozom t. j. silikoza koja je komplikovana aktivnom, otvorenom ili zatvorenom, tuberkulozom.
- Sto se mi u ovome radu nismo držali *Irvineove* podele jeste samo zbog toga što ona kod nas nije uobičajena. Zato smo pod slučajeve čiste silikoze podvrstili i *Irvineove* slučajeve siliko-tuberkuloze, a ono što smo mi klasirali kao tuberkulozu *Irvine* bi nazvao silikoza sa tuberkulozom.

Uporedna anatomo-patološka ispitivanja post mortem i klinička granulodijagnostika kod silikotičara, možda će baciti novu svetlost na ove probleme. Mi mislimo, da granulodijagnostiku treba, uz ostale postojeće dijagnostičke postupke, koje ona nikako niti može niti treba da zameni, prihvatiti već sada kao jednu od neobično jednostavnih i pouzdanih diferencijalno-dijagnostičkih metoda za razlikovanje čiste silikoze od siliko-tuberkuloze.

LITERATURA

1. Benda, R., Le granulodagnostic de la tuberculose, G. Doin & Cie, Paris 1945.
2. Verger, P., Beutegat, J. i Latrille, P., Les granulations des polynucleaires neutrophiles dans la primo-infection tuberculeuse de l'enfant, Revue de la Tuberculose, 13, No. 5-6 (1949) 453-460.

3. Stojadinović, M., Silikoza i siliko-tuberkuloza popinsko-dubljskih kamenorezaca, Med. Knj. Beograd, (1950) 12—13.
4. Winkler, A., Ueber Einteilung, Definition und Nomenklatur der Staubschäden unter Berücksichtigung der Silikose, Klin. Med. T 6 (1946).
5. Langelez, A., La silicose, Masson et Cie, Paris, p. 156; p. 157.

Antituberkulozni Dispanzer,
Vrnjačka Banja

SUMMARY

HEMATOLOGICAL DIFFERENTIATION BETWEEN SILICOSIS AND SILICO-TUBERCULOSIS

Benda's method of granulo-diagnosis enables us to make definite statements about the existence of active tubercular process. The method consists in identifying different kinds of polymorphonuclear neutrophils in blood smear, and in determining their percentage (granulogram).

According to the type of neutrophilic granulations we may distinguish four kinds of polymorphonuclear leukocytes: Type $G\pm$ (beginning of tubercular infection; persons BCG-vaccinated; patients completely cured of tuberculosis), Type $G+$ and $G++$ (active tuberculosis); and Type GN (persons who have never been in contact with tuberculosis).

As there is no reliable differential-diagnostic method for discrimination between silicosis and silico-tuberculosis, the Antitubercular Station at Vrnjačka banja uses the above method for discerning silicosis from silico-tuberculosis. In 78 cases it was shown that the sum of the elements GN and $G\pm$ is larger than 50% in cases of silicosis, and is equal or less than 50% in cases of silico-tuberculosis. The method is reliable, easily performed and requires only minimum of equipment. Benda's original method has been modified and thus even more simplified.

We find apart from the great practical value (i. e. elimination of silico-tubercular persons from working places, correct solution of the question of indemnification), the hematological method promises to be of great theoretical importance in solving problems of the pathogenesis of silicosis.

Antitubercular Station,
Vrnjačka banja,
Srbija.