Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XLIV, knj. 16.

Stern, Pavao

1972

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/2614e960-d550-457b-98eb-9c8268591f92

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

SARAJEVO
1972

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

ANU BiH
АНУ БиХ

Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1972

ACADEMIE DES SCIENCES ET DES ARTS DE BOSNIE-HERCEGOVINE

TRAVAUX

TOME XLIV

SECTION DES SCIENCES MEDICALES

LIVRE 16.

ANU BiH АНУ БиХ

Rédacteur
PAVEL ŠTERN,
membre de l'Académie des sciences et des arts
de Bosnie - Herzégovine

SARAJEVO
1972

SADRŽAJ

Strana

1. *Ernest I. Grin:*

Akademik Nedo Zec 5

2. *Kosta Todorović:*

Novija saznanja o patogenezi i savremenoj terapiji gnojnog meningitisa — Le progres plus récent dans le domaine de la Pathogénie et du traitement de la Méningite purulente 9

3. *Fran Kogoj:*

Prolegomena i paralegomena o lokalizaciji dermatopatija — Prolegomena und Paralegomena über Lokalisation von Dermopathien . . 17

4. *Ernest I. Grin i Vera Tadić-Tigerman:*

Dermatitis ulcerosa (pyoderma gangrenosum) sa pojavom eritrofagocitoze — Erythrophagocytosis in dermatitis ulcerosa (Pyoderma gangrenosum) 31

5. *Jakob A. Gaon:*

Ispitivanje stope prokuženosti stanovništva Bosne i Hercegovine prouzrokovačem klasičnog pjegavca — Study of C.F. antibodies againts R. prowazeki in the population of Bosnia and Herzegovina 49

6. *Seid Huković, Kamenko Brankov i Svetozar Miletić:*

Različiti uticaji holinesteraznih otrova datih na seroznu ili mukoznu stranu izoliranog inerviranog želuca — Different influence of anticholinesterase poissons given on serose or mucose side of isolated innervated stomach 59

7. *Josip Ježić i Zvonko Knežević:*

Drugi prilog izučavanju radioaktivnih zračenja u etiopatogenezi vezikalne hematurije goveda — Ein zweiter Beitrag zur Erforschung der radio-aktiven Bestrahlungen in der Etiopathogenesse der vesicalen Rinderhämathurie 65

8. *Melita Švob:*

Histochemistry of sweat glands — Histokemija znojnih žlijezda . . 71

9. *Josip Ježić:*

Acelularnošću uzrokovano ubrzanje metabolizma — esencijalna karakteristika maligne stanice — Durch acellulares Beschaffenheit hervorgerufene Beschleunings des Stoff- und Energiewechsels — ein wesentliches Charakteristikum der malignen Zelle 81

ANU BiH АНУ БиХ

10. *Sead Brkić, Muzafer Mujić, Seid Huković i Husein Kulenović:*
Uticaj nukleotida, autakoida i transmitora na glatku muskulaturu krvnih žila i parenhima pluća in vivo i in vitro — The effect of nucleotides, autacoides and neurotransmittors upon smooth muscle of blood vesels and lungs (in situ and in vitro) 119

11. *Pavel Štern:*
Utjecaj medijatora na rast malignih tumora — The influence of mediators in the growth of malignat tumors 127

12. *Seid Huković:*
Izazivanje model-oboljenja i ispitivanje konzekutivnih promjena serotonina i monoaminooksidaze u raznim tkivima — Hervorrufung der Modell-erkrankungen und forschung konsekutiver Veränderungen des Serotonins und der Monoaminooxidase in verschiedenen Geweben 137

13. *Josip Ježić i Mehmedalija Ibrović:*
Hemolitičko-uremički syndrom — ozbiljna teškoća uspješne terapije vezikalne hematurije goveda — Das hämolytisch-urämische Syndrom, eine ernsthafte Schwierigkeit in der erfolgreichen Therapie der vesicalen Rinderhämathyrie 161

14. *Josip Ježić i Mehmedalija Ibrović:*
Sedam negativnih pokušaja terapije vezikalne hematurije goveda — Sieben negative Versuche einer Therapie der vesikalen Rinderhämathurie 169

15. *Milutin Đurišić:*
Naš eksperimentalni doprinos proučavanju tuberkuloze — Contribution de notre experience a l'examen de la tuberculose 177

ANU BiH АНУ БиХ

AKADEMIK NEDO ZEC

Akademik prof. dr Nedo Zec rođen je 1899. god. u Mostaru, a medicinu je završio u Beču. Još kao student radio je na Neuropsihijatrijskoj klinici kod prof. Wanger-Jaurega. Iz političkih razloga nije mogao nastaviti usavršavanje u svojoj struci u zemlji, nego je osam godina premještan kao sreski ljekar po najzabačenijim srezovima Makedonije i Bosne. Konačno, ipak uspijeva da završi specijalizaciju iz neuropsihijatrije, koja ga je uvijek privlačila, i to na Klinici u Beogradu.

Od 1940—1945. radi na neuropsihijatrijskom odjeljenju Opće državne bolnice u Sarajevu, s prekidom od 1942—1943. godine, kada je lišen slobode i odveden u logor Jasenovac zbog organizovanog rada u pomaganju ilegalaca i aktivista NOB-a.

Godine 1945. postavljen je za prvog ministra narodnog zdravlja NR BiH. Njegov dvogodišnji mandatni period obilježen je provođenjem niza akcija na planu unapređenja zdravtsvene službe u Bosni i Hercegovini, kada i postavlja prve organizacione oblike i daje osnovne smjernice zaštite narodnom zdravlju u BiH.

Tada se je vidjelo koliko je vrijedjelo njegovo iskustvo stečeno prethodnih godina.

Boravak i rad Nede Zeca u zaostalim srezovima dok je vršio dužnost sreskog ljekara udarili su pečat čvrstini karaktera i neumoljivim principima obaveza liječničkog zvanja i društvenog radnika.

Kao sreski ljekar upoznao je sve teškoće života običnog čovjeka u besputnim selima i njegove potrebe, i duboko shvatio i prihvatio težinu poziva u takvoj sredini. Tako izgrađen u praksi, kada postaje prvi ministar narodnog zdravlja BiH, preuzima to mjesto već kao iskusni predstavnik zdravstvene službe, koji zna šta hoće i šta treba da uradi.

U toku 1945. godine Ministarstvo narodnog zdravlja pokrenulo je veliku akciju za suzbijanje pjegavog tifusa, i to sa priučenim zdravstvenim radnicima, koja je potpuno uspjela. Od velikog značaja su bile i zemaljske zdravstvene ekipe koje su sa velikim brojem stručnjaka iz drugih republika prokrstarile gotovo cijelu BiH, sa ciljem da se ustanovi zdravstveno stanje stanovništva poslije rata i da mu se pruži liječ-

ANU BiH АНУ БиХ

nička specijalistička pomoć na terenu. Napredni duh akademika Zeca očitovao se u, moguće tada preuranjenom, osnivanju Instituta za dermatovenerologiju, puerikulturu, Instituta za tuberkulozu i Instituta za zdravstveno prosvjećivanje. Tada su otvorene i dvije škole: Srednja medicinska i Srednja zubarska i zubotehničarska škola u Sarajevu.

Inicijativom i ličnim zalaganjem prof. dra Nede Zeca osnovane su i dvije bolnice za duševne bolesti: u Jagomiru i na Sokocu.

Najzad 16. novembra 1946. godine prof. dr Zec je kao ministar narodnog zdravlja zvanično otvorio i Medicinski fakultet u Sarajevu.

Početkom 1947. godine prof. Zec je imenovan za redovnog profesora Medicinskog fakulteta u Sarajevu i postavljen za šefa Katedre za neuropsihijatriju i Klinike za nervne i duševne bolesti.

Naučnoistraživačka i stručna djelatnost profesora doktora Nede Zeca mnogostruka je kako u domenu psihijatrije, tako i neurologije. Objavio je oko 80 naučnoistraživačkih i stručnih radova, publikovanih u domaćim i stranim časopisima.

Prof. Zec se još rano počeo baviti problemom šizofrenije, i prvi je u Jugoslaviji uveo tada modernu terapiju ove bolesti kardijazolskim šokovima.

Detaljno je obradio problem neuroluetičnih oboljenja kod endemičnog sifilisa u Bosni, dao originalna tumačenja i iznio nove naučne postavke o abortivnoj prirodi ovih oboljenja. Pored neuroleusa, prof. Zec intenzivno se bavio problemom miopatija i poremećaja funkcija mišića, o čemu je objavio niz radova u našim i stranim časopisima.

Od opšteg značaja je i njegova metoda liječenja ulkusne bolesti inzulinskim šokovima, koja je dosad dala dobre rezultate.

Naročito interesovanje prof. dr Nedo Zec pokazivao je za psihologiju djece i u tom pogledu dao je značajne priloge, koji su bili zapaženi i istaknuti i na Internacionalnom kongresu za zaštitu djece u Zagrebu, a značajna je i njegova koncepcija o pseudošizofreniji, koju je publikovao u domaćim i stranim časopisima.

Akademik Nedo Zec, kao član bivšeg Naučnog društva i kasnije redovni član Akademije, vršio je razne funkcije (sekretar Odjeljenja medicinskih nauka, član Predsjedništva) i vazda se je osjećalo prisustvo konstruktivne saradnje u svim njegovim aktivnostima.

Za svoj plodonosan i požrtvovan rad profesor dr Zec je nekoliko puta odlikovan: dva puta Ordenom rada drugog reda, zatim Ordenom rada prvog reda i Ordenom Republike sa srebrenim vijencem. Pored toga, dobitnik je i 27-julske nagrade Bosne i Hercegovine i niza drugih priznanja.

Eto, to su kruti biografski okviri akademika i profesora dra Nede Zeca. Međutim, uz ovo se odmah nameću i pitanja: je li to sve što se ima reći o Nedi Zecu, i u čemu je bila snaga ličnosti koja je ispunjavala ove biografske okvire života? Na prvom mjestu Nedo Zec bio je čovjek profinjene strukture psihe, protkane humanizmom i umjetničkom nadarenošću. On je znao da otkrije u čovjeku uvijek pozitivne osobine. Nedo je bio napredan i kreativan duh, prožet duboko usađenim osjećajem socijalne pravde i odgovornosti za ono što radi. Nedo je bio entuzi-

jasta i pun snage da prenese svoje ideje tako da one budu prihvaćene. On je umio da osvaja čovjeka svojom neposrednošću i da ga povede u ostvarenju svojih zamisli, koje su uvijek bile okrenute prema općem dobru, zanemarujući pri tom sebe i svoje interese. Njegov stvaralački pristup svakom problemu sa kojim se susretao donosio je rješenja originalna, realna i konstruktivna. Uvijek nova. I taj stvaralački duh Nede Zeca plijenio je sagovornika, kao da prenosi na njega svoju snagu duha i ličnosti.

To su bile one vrijednosti koje su dale značaj i smisao okvirima njegovog životnog puta, koji je — eto — prestao.

Životno djelo Nede Zeca je završeno, ali je za njega vrijedjelo živjeti pun životni vijek. Ostavština koju preuzimamo osvjetljavaće lik Nede Zeca trajno i bez sjenke.

Neka je slava akademiku profesoru dru Nedi Zecu!

Akademik E. Grin

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

KOSTA TODOROVIĆ*

NOVIJA SAZNANJA O PATOGENEZI I SAVREMENOJ TERAPIJI GNOJNOG MENINGITISA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 7. XII 1970. godine)

Gnojni meningitisi, koji nastaju pod štetnim dejstvom raznih patogenih klica, zauzimaju ne toliko po brojnosti koliko po težini kliničkih simptoma vrlo važno mesto u infektivnoj patologiji. Kao glavni i najčešći uzročnik ovog oboljenja kod većeg broja lica utvrđen je i poznat još od pre 80 godina otkriveni Vajhselbaumov meningokok, iako su kao izazivači gnojnog meningitisa otkrivene i druge patogene klice: strepto-, stafilo-, pneumokok, koli-bacil, klice iz grupe salmoneloza, piocijaneus i dr.

Utvrđivanjem pravog izazivača epidemičnog meningitisa nije bio u potpunosti rešen i problem patogeneze i epidemiologije ovog teškog oboljenja. Kad su Vajar i Dopter našli istovetnu patogenu klicu u likvoru i u bolesnikovoj nosno-ždrelnoj sluzi, izgledalo je pitanje patogeneze i epidemiologije ovog teškog oboljenja rešeno, utoliko više što se kod bolesnika neposredno pre pojave meningitisa zapažao, kad u slabijoj kad u jačoj meri, rinitis, odn. rinofaringitis, i ukazivao na uzročnu vezu patoloških pojava na odvojenim mestima kod istog bolesnika. Ali, nalaz Vajhselbaumovog diplokoka ne samo kod obolelih nego i kod zdravih ljudi ukazivao je na to da za nastajanje epidemičnog meningitisa moraju postojati izvesni uslovi, koji omogućuju prodiranje izazivača bolesti od njihova izvorišta na nosno-ždrelnoj sluzokoži do moždanica. Temeljnom proučavanju ovog problema je bio posvećen veliki broj eksperimentalnih naučnoistraživačkih radova. Trebalo je pre svega utvrditi da li klice iz svog izvorišta dopiru do moždanica krvnim ili limfnim putem da bi na njima razvile svoje štetno dejstvo. A za prenošenje i krvnim i limfnim putevima su postojale očigledne mogućnosti.

Nalaz ovih uzročnika u bolesnikovoj krvi još pre pojave meningitičnih simptoma služio je kao dokaz da se meningokok stvarno prenosi krvnim putem. U prilog ove pretpostavke je govorio i patološko-anatom-

* Adresa autora: Srpska akademija nauka i umjetnosti, Beograd.

** Predavanje održano u Akademiji nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine 1970. godine.

ski nalaz kod obolelih od epidemičnog meningitisa sa vrlo burnim tokom i brzim smrtnim svršetkom. Kod njih su se najispoljenije promene nalazile prvo u okolini hipofize i limfnog jezerca — onog dela na bazi mozga koji snabdevaju krvni sudovi koji ishranjuju klinastu kost, a u vezi su sa nosno-ždrelnim prostorom, gde se najčešće nalazi i izvorište meningokoka. Pretpostavku da zarazne klice prodiru prvo krvnim putem potvrđuju i prvenstvena oštećenja krvnih sudova koji lako propuštaju krvna zrnca.

Klinička, epidemiološka, bakteriološka i patološko-anatomska istraživanja su dokazala da se izvorna mesta patogenih klica — izazivača gnojnog meningitisa — ne nalaze samo u rino-farinksu nego i u nosnim i čeonim sinusima, u akutno ili hronično obolelom srednjem uhu, u procesusu mastoideusu, u površinskim, odnosno dubljim slojevima lobanjskih kostiju i u ostalim tkivima.

Za pravilno tumačenje patogeneze gnojnog meningitisa, nastalog od klica iz jednog pritajenog izvorišta, trebalo je utvrditi da li se do tada neaktivne klice ispoljavaju kao patogene stoga što je imunogena snaga organizma oslabila, što se moć klica iz izvesnih, ponekad i nepoznatih uzroka, pojačala, ili što su lokalni uslovi dali mogućnosti klicama da lako prodru do moždanica, kao što je slučaj kod obolele odojčadi, čija su tkiva lakše propustljiva, a imunogena snaga je još neizgrađena.

Mnogo veće teškoće je zadavalo objašnjenje patogeneze gnojnih meningitisa sa burnim kliničkim tokom, svojstvenim kliničkim simptomima, i najčešće sa brzim smrtnim svršetkom. Objašnjenje patogeneze prodiranjem velikog broja vrlo vitulentnih piogenih klica u krvotok ne bi, bar u izvesnim slučajevima, bilo u skladu sa kliničkim iskustvom. Primera radi naveli bismo slučaj jedne 8-godišnje napredne i do tada potpuno zdrave devojčice, koja se jednog dana oko 18 časova iznenada razbolela, sa jezom, zimom, drhtavicom, visokom temperaturom, povraćanjem, nesnosnom glavoboljom, da bi već posle 3 časa izgubila svest. Za to vreme su se po koži počeli pojavljivati krvavi podlivi, prvo u vidu tačkica, a zatim i većih krvnih izliva po koži. Pri prvom pregledu u Klinici, nakon 18 časova po pojavi prvih znakova bolesti, bolesnica je bila besvesna, sa ukočenim vratom, zabačenom glavom unazad, upalim trbuhom, sa mnogobrojnim petehijama i krvnim izlivima po koži; disanje je bilo stridorozno, ubrzano, a mek, jedva opipljiv puls je otkucavao preko 120 puta u minutu. Dok je kod nje za života iz ždrelne sluzi izolovan meningokok, h e m o k u l t u r a j e o s t a l a s t e r i l n a. Bolest se iz časa u čas pogoršavala i smrt je nastupila narednog dana u 3 časa. Celokupno trajanje bolesti je iznosilo svega 31 čas.

O b d u k c i o n i n a l a z: napete, zamućene, krvlju podlivene moždanice; moždani sinusi, sem sinusa transverzusa, prazni; proširene moždane komore su sadržavale žućkasto obojenu bistru tečnost; krvni izlivi su nađeni u parenhimnim organima i endokrinim žlezdama.

Klinički simptomi i vrlo buran tok ove smrtonosne bolesti bi u pogledu patogeneze govorili u prilog septične infekcije, nastale hematogenim putem, iako je hemokultura ostala sterilna. Najteže gnojne promene su se ispoljile na moždanoj bazi, na moždanim omotačima i mozgu, kao i na krvavljenjima u unutrašnjim organima i endokrinim žlezdama.

Koliko je u izvesnim slučajevima teško tačno objasniti patogenezu gnojnog meningitisa, može instruktivno da posluži i ovaj primer:

Jedan 35-godišnji krepak, snažan mašinski tehničar u svojoj anamnezi daje podatke da je pre 10 godina preboleo maksilarni sinuzitis, da je pre godinu dana u jednoj saobraćajnoj nesreći povredio glavu bez primetne površinske ozlede i bio kratko vreme u nesvesti, a da je pre 2 dana udario glavom u jednu dasku, ali se pri tom nije onesvestio niti se na površini kože mogla da zapazi ma i najmanja ozleda. Neposredno pre sadašnje bolesti bio je pri radu duže vremena izložen suncu.

Prvi znaci sadašnje bolesti su bili: malaksalost, slabost u mišićima i povraćanje više puta u toku dana. Temperatura nije prelazila 37°C.

U toku prva 3 dana ove slabosti, sem lake ukočenosti vrata, niske temperature — od 36°—37,4°C, nešto usporenog pulsa (P = 60 u minutu), nije bilo nijednog klinički ispoljenog patološkog znaka koji bi govorio o nekom težem oboljenju centralnog živčanog sistema. Broj leukocita je iznosio 6.000/mm², sa 70% polinuklearnih, 22% limfocita i 8% monocitnih elemenata u krvi. Temperatura se kretala između 36,5°C i 37,2°C. Umerena glavobolja se održavala i narednog dana, dok se objektivno mogla da zapazi jedva primetna pareza desnog obraznog živca uz pozitivan Babinskijev i Brudžinskijev znak sa leve strane. Lumbalnom punkcijom ispušteni bistar likvor je isticao pod povećanim pritiskom i sadržao 55 elemenata (41% poli-; 58% limfo- i 1% prelazni oblik). Količina belančevina je iznosila 190 mgr%, a šećera 53 mgr%. Iz zasejanog likvora nije odgajena nikakva klica niti se mikroskopski mogao da zapazi ijedan mikroorganizam.

Uporna glavobolja je trajala kod bolesnika i narednog dana, koji je protekao bez povišene temperature. Bolesnik se žalio samo na glavobolju i povraćanje. Sem umereno ukočenog vrata, na perifernim moždanim živcima se nisu mogle da zapaze neke promene. Lumbalnom punkcijom je ispušten bistar likvor, koji je isticao pod povećanim pritiskom i sadržao 460 elemenata — 22% polinuklearna, 72% limfocita i 6% monocita. Količina belančevina je bila povećana (= 220 mgr%), kao i šećera (67 mgr%). Rendgenski pregled lobanjskih kostiju, sinusa i unutrašnjih organa nije pokazivao neke upadljive promene.

Toga dana nastaje, i pored nastavljene antibiotske i ostale odgovarajuće terapije, naglo pogoršanje, uznemirenost, gubitak svesti i tako otežano disanje da je morala hitno da se izvrši traheotomija. Posle konsultovanja sa neurohirurzima i stavljene indikacije, izvršena je punkcija desne bočne moždane komore, iz koje je isticao gnoj pod povećanim pritiskom. U ispuštenom gnoju nije nađena nijedna mikroskopski vidljiva klica, niti je mogla uobičajenim metodama kultivisanja da se odgaji. Obdukcija, na žalost, nije mogla biti izvršena.

Analiza ovog slučaja u pogledu rasvetljenja patogeneze upućuje na veliki značaj ranije pretrpljenih trauma i zaostalih pritajenih kličnih žarišta, koja su mogla da posluže kao polazna mesta za rasejavanje patogenih klica — izazivača gnojnog meningitisa. Postupnost u nastajanju subjektivnih tegoba i objektivnih simptoma, početne promene u likvoru u odnosu na sastav i kvalitet pojedinih elemenata, jedva naznačena supfebrilnost i hemogram bez početne leukocitoze i polinukleoze — sve to nije upućivalo na maligni tok dok se nisu posle 3 dana pojavili

tako burni klinički znaci, praćeni besvesnošću, koji su neposredno ugrožavali život bolesnikov i dali indikaciju za punkciju desne moždane komorice, odakle je pod pritiskom isticao gnoj, iz koga se nije mogla da odgaji neka patogena klica, što bi se možda objasnilo dejstvom izdašno primenjene antibiotske terapije.

Da lokalni uslovi objašnjavaju patogenezu gnojnih meningitisa, ubedljivo pokazuju oni slučajevi sa oštećenjima na glavi — lobanji, kod kojih se gnojni meningitis obnavlja po nekoliko puta, što pokazuje, pored tolikih drugih, i istorijat jednog 20-godišnjeg radnika, koji je posle jednog saobraćajnog udesa — pada s motocikla — ozledio koren nosa sa zaostalom naprslinom čeone kosti, kroz koju povremeno ističe likvor u kapima. To je dalo povoda da se kod ovog bolesnika gnojni meningitis u toku 5 godina osam puta obnavlja, izazvan raznim uzročnicima, najčešće pneumokokom.

Patogeneza je u ovom slučaju bila očigledna. Ovde nije bila potrebna pretpostavka o prodiranju uzročnikâ prvo u krv da bi dospeli do meninga, jer su putevi kojim likvor ističe bili otvoreni za prodor piogenih klica do moždanica i ostalih delova centralnog živčanog sistema. Ovde bi bilo umesno postaviti drugo pitanje: kad postoji neposredna veza nosno-ždrelnog prostora sa lobanjskom dupljom, zašto se kod ovog bolesnika u toku 5 godina meningitis nije češće javljao, da li je njegova odbrambena snaga u toj meri bila izmenjena da je on bio u stanju da se uspešno brani, ili je — malo verovatna pretpostavka — da patogene klice nisu imale prilike da prodru do moždanica?

Naučna istraživanja ranijih decenija su nesumnjivo utvrdila da se pod uticajem patogenih klica u organizmu stvaraju odbrambene snage kako protiv ekso- tako i protiv endotoksina. Na toj bazi je bio stvoren i antimeningokokni, u stvari antiendotoksični serum, jer meningokok kao izazivač gnojnog zapaljenja moždanica ne razvija svoje patogeno dejstvo štetnim izlučinama već svojim raspadnim sastojcima. Do novijih otkrića u borbi protiv meningokoknog zapaljenja moždanica antimeningokokni serum je bio u korisnoj upotrebi.

Objašnjenje patogeneze gnojnog meningitisa izazvanog klicama enteralne flore — tifusno-paratifusnim i bliskim uzročnicima — nešto je drukčije, složenije.

Iako je opšteprihvaćeno gledište da prodiranje ovih klica do moždanica biva najverovatnije hematogenim putem, pošto su u patološkim stanjima koja ove klice izazivaju hemokulture po pravilu pozitivne, a u likvoru se pored ostalih elemenata nalaze i belančevine posebnog sastava, ipak ima dovoljno argumenata za tvrđenje da zarazne klice iz crevnog sadržaja prodiru dublje u tkiva limfnim putevima i tek kada lokalno, na mestu prodora patogenih uzročnika savladaju odbrambene snage zahvaćenih tkiva, prodiru u krv izazivajući pored toksičnog i svoje piogeno dejstvo. Organizam se u ovom slučaju brani dejstvom onih sastojaka iz krvi koji su u stanju da ograniče štetno dejstvo uzročnika, da bi tek kasnije stavio u pokret i svoju imunogenu aktivnost. U zamućenom likvoru se nalaze karakteristične promene: povećana količina belančevina posebnog sastava i povećan broj raznih ćeličnih elemenata u zavisnosti od patogenih svojstava uzročnika.

U patogenezi meningitisa izazvanih koli-bacilima ističe se piogena komponenta ovih uzročnika. Ova klica izaziva štetno dejstvo na moždanicama najčešće kod novorođenčadi, odojčadi i kod žena kod kojih izranije postoje oboljenja polnog i mokraćnog organa. Ovo ukazuje na složenost patogeneze, jer za ispoljavanje patogenog svojstva nije dovoljno samo prisustvo klica iz ove grupe, već i izvesni drugi uslovi.

Za pravilno tumačenje patogeneze gnojnog meningitisa od prvorazrednog su značaja i osobine samih uzročnika. Dok se ranije, u početku, ceo patološki proces u pogledu obima i intenziteta patoloških promena tumačio nalazom klica iz pojedinih grupa istovetnih morfoloških i biohemijskih odlika, naučna proučavanja poslednjih decenija su pokazala da se one među sobom mogu i po stvaranju specijalnih antitela i po nejednakoj osetljivosti prema pojedinim antibioticima vrlo mnogo razlikovati. Kliničko iskustvo nam je pokazalo da su se gnojni meningitisi blažeg toka pojavljivali kod obolelih lica iz jednog istog mesta, a izazivač im je pripadao meningokoku najčešće iste podgrupe A.

Proučavanja patogeneze Vaterhaus-Friderikseno vog fenomena kod onih kliničkih oblika epidemičnog meningitisa i meningokokne sepse koji protiču pod vidom šoka sa vrlo burnim kliničkim simptomima, krvnim izlivima po koži, poremećajem respiracija i takvim oštećenjem funkcija srčanog rada i cirkulacionog pribora da se najčešće brzo završavaju letalno — dala su veoma korisne rezultate i teorijskog i praktičnog značaja.

Poznat iz davnina kao kliničko obeležje veoma teškog oblika gnojnog meningitisa, Vaterhaus-Friderikseno v fenomen je do pre 4 decenije bio tumačen kao posledica meningokokne septične infekcije, izazvane masovnim prodiranjem vrlo virulentnih uzročnika, koji svojim endotoksinima oštećuju celokupan krvotvorni pribor i sve krvne sudove, počev od kapilara do većih arterija i vena. Novija naučna istraživanja mikrobiološka, hematološka i endokrinološka u patogenezi ovog fenomena su utvrdila kao osnovni uzrok oštećenje nadbubrežnih žlezda.

U patogenezi gnojnog meningitisa se odigravaju vrlo složeni i poslednjih godina tek delimično objašnjeni patofiziološki procesi, koji se odnose na metabolizam belančevina, ugljenih hidrata, mineralnih sastojaka, hormona, acidobazne ravnoteže, i daju pojedinim stadijumima ove bolesti posebno obeležje, često sa tako teškim oštećenjima funkcija pojedinih organa da dovode i sam život u pitanje.

Ako se zasad zaustavimo na postignutim rezultatima proučavanja problema belančevinskog sastava krvne plazme, kičmene tečnosti, kao i mineralnih sastojaka i acidobazne ravnoteže, moći ćemo mnogo sigurnije da cenimo kakva je reaktivna sposobnost obolelog organizma i šta bi terapijski trebalo preduzeti da se poremećena ravnoteža vrati u fiziološko, normalno stanje.

Belančevine su, kao što je utvrđeno, rastvorljivije u telesnim tečnostima u kojima se nalaze više kalijumove nego natrijumove soli, a elektroliti rastvoreni u slobodnoj telesnoj tečnosti održavaju ustaljeni osmotski pritisak i vodonikov eksponent od pH- između 7,35 i 7,45. Pod uticajem štetnog dejstva patogenih klica — izazivača gnojnog meningitisa — nastaju reakcije koje obuhvataju i čvrste i tečne sastojke organa i dovode do poremećaja u sastavu, količini i fiziološkom dejstvu

kako krvi, tako i ostalih tečnih telesnih sastojaka i usled toga do promenjenih funkcija pojedinih organa, što daje povoda za nastajanje karakterističnih kliničkih simptoma. Nepovoljni uslovi dovode do transmineralizacije, do prelaska natrijuma iz tkivne tečnosti u ćelije i ispuštanja ugljendioksida —CO_2—, kalijuma i ostalih metaboličkih proizvoda u tkivnu tečnost.

Poremećaj fiziološkog odnosa ugljene kiseline u krvi (H_2CO_3) prema natrijumhidrokarbonatu ($Na_2 CO_3$) izaziva acidozu, odnosno alkalozu.

U toku gnojnog meningitisa često dolazi do oštećenja respiratornog centra, što dovodi do ispoljene respiratorne alkaloze sa povećanjem količine natrijuma u ćelijama, sa povećanom količinom bikarbonata u krvi, koja je upravo proporcionalna nivou natrijuma, a obrnuto srazmerna koncentraciji kalijuma u ćelijama, i propratnim kliničkim znacima: povraćanjem, hiperventilacijom, tetaničnim grčevima.

Kod metaboličnе acidoze postoji hiperkalijemija, opadanje ugljendioksida, hiperventilacija sa Kusmaulovim disanjem i sniženjem vodonikovog eksponenta pH ispod 7,25, što dovodi do poremećaja srčanih kontrakcija, do sniženja bikarbonata u krvnoj plazmi ispod 10 m ekv./1, do kome i često do letalnog svršetka.

Sve napred izložene činjenice, koje se odnose na biohemijska proučavanja i analize u toku gnojnog zapaljenja moždanica, a rezultat su naučnoistraživačkog rada u toku poslednjih decenija, jasno dokazuju koliko su postignuti rezultati proširili naša znanja o onim vrlo složenim biohemijskim procesima koji se zbivaju u ćelijama, tkivima, organima i telesnim sokovima, tečnostima, od kojih zavise klinički simptomi, tok i završetak ove teške i vrlo ozbiljne bolesti.

Savremeni dijagnostički i terapijski rad lekara se ne može zamisliti, kad su u pitanju bolesnici od gnojnog zapaljenja moždanica, bez pomoći kako ostalih tako i biohemijskih i endokrinoloških laboratorija.

Lečenje gnojnog meningitisa je poslednjih decenija prolazilo kroz nekoliko raznih faza. Dok je pre pronalaska sulfamida — do 1939. god. — letalitet iznosio od 60—30%, on se posle početne terapijske primene penicilina (1944) snižavao od 25 do 10%, da bi se usavršavanjem i kombinovanjem sa hormonima još više snizio. Terapija gnojnog meningitisa se mora, pored ostalog, upravljati po osetljivosti uzročnika prema antibioticima. Na izvesne sojeve meningokoka najefikasnije utiču sulfamidi, na druge pak penicilin, kao i na pneumokok; na stafilokok — sintetski penicilin, otporan na penicilinazu, piostasin, eritromicin, hloramfenikol; na bakterijum koli: kolimicin, ceporin.

Na održavanje fiziološke uravnoteženosti elektrolita od najvećeg su uticaja, pored njihova unošenja u organizam i izlučivanja iz njega, hormoni kore nadbubrežnih žlezda, a osobito dezoksikortikosteron.

Kakav se terapijski uspeh može da postigne pri lečenju gnojnog meningitisa kombinovanom terapijom ukratko bismo izneli, primera radi, na sledeća 2 slučaja:

1) 2-godišnja devojčica je lečena od meningokokne sepse i gnojnog meningitisa u Infektivnoj klinici u Beogradu od 9. I do 16. II 1970. g.

Bolest je počela naglo sa temperaturom, glavoboljom, povraćanjem. Pri stupanju u Kliniku, 4-og dana, bolesnica je činila vrlo težak utisak: — temperatura = 38,5°C, tahikardija sa 150 otkucaja, petehijalna ospa po

celom telu. Meningitični znaci u potpunosti ispoljeni. Herpes labijalis. Leukocitoza: 32.500/cm³ sa 92% polinuklearna i 8% limfocita sa 53% hemoglobina. Šestog dana bolesti u krvi je bilo: $CO_2$4O m ekv./l; natr. hlorid = 573 mgr%; kalijum = 18 mgr%; natrijum = 335 mgr%; hlor = = 347 mgr%.

Rendgenografski se nisu mogle da otkriju neke patološke promene.

Terapija se sastojala iz: infuzija 500 ccm fiziološkog rastvora glikoze sa vitaminima B i C; 5.000.000 sod. penicilina; 6 × 1.000.000 penicilina; 2 × 800.000 jugocilina; 25 mgr ultrakortena u venu; 4 × 10 mgr ultrakortena i 25 mgr u venu; 1 inj. kalcipota i 4 × 1 tabl. sulfadijazina.

Temperatura se već posle 5 dana spustila na normalnu; meningitni simptomi su se smirili; krvni izlivi se nisu više prinavljali.

Elektroencefalografski pregled, izvršen 10. dana lečenja, dao je ovakav rezultat: ...»U toku spontanog snimanja, na izrazito nestabilnom i nisko voltažnom crtežu, povremeno skoro aplatiranom, registruju se u nekoliko mahova pražnjenja visoke teta-aktivnosti sa dominacijom u desnim odvodima«.

EEG posle 2 meseca po otpustu sa Klinike dao je ovakav rezultat: »... EEG — odgovara uzrastu. U toku spontanog snimanja u budnom stanju i spavanju, nisu registrovane posebne promene u smislu lateralizacije«.

Pri kliničkoj kontroli nisu zapaženi nikakvi primetni patološki znaci.

2) Kakav je bio rezultat terapije kod 62-god. starog bolesnika od pneumokoknog meningitisa, kod koga je na nekoliko časova po prvim znacima bolesti — temperatura, glavobolja, opšta malaksalost — nastupila besvesnost sa nevoljnim ispuštanjem mokraće i izmeta. Pri vrlo teškom opštem stanju, temperatura se kretala oko 38°C. U krvi je bilo 17.000 leukocita sa 92% polinuklearna i 8% limfocita; CO_2 = 44 m ekv./l; kalijum = 16,5 mgr%; natrijum = 310 mgr%; hlor-jon = 347 mgr%; natr. hlorid = 573 mgr%.

Gnojav likvor je pri punkciji isticao pod povišenim pritiskom i sadržao: 1.100 mgr% belančevina, 5 mgr% šećera i 2.840 polinuklearnih leukocita. Iz likvora je odgajen pneumokok, osetljiv prema penicilinu, geomicinu, eritromicinu, hloramfenikolu.

Dnevna terapija se sastojala iz perfuzija 10.000.000 sod. penicilina u fiziološkom rastvoru glikoze; iz intravenske injekcije 2 × dn. 1 ccm CAF-a; 6 × 2.000.000 jed. penicilina intramuskularno; 25 mgr ACTH; 10 ccm kalcihepta i 3 × 1 ccm sulfadijazina.

Posle samo jednodnevne primene penicilina i ostale pomoćne terapije iz gnojavog likvora se nije više mogao da odgaji pneumokok. Bolesnik se posle dvodnevne terapije osvestio. Likvor se 8. dana lečenja izbistrio i sadržao svega 10% polinuklearnih, 86% limfocita i 4% prelazna oblika. Leukocitoza je 9. dana bolesti spala na 6.400/kmm. Terapija se postepeno smanjila i bolesnik je mogao da bude 27. dana bolesti otpušten kao izlečen, ne pokazujući nijedan primetni patološki znak.

Naučnoistraživačka aktivnost je poslednjih nekoliko godina vrlo mnogo doprinela da se patogeneza gnojnog meningitisa tačnije objasni i letalitet osetno snizi.

Od 91 bolesnika koji su lečeni od gnojnog meningitisa u toku prvih 9 meseci u Infektivnoj klinici u Beogradu, umrlo je 5, od kojih jedno novorođenče i jedno odojče istog dana kada su i doneseni.

Jednoj 4-god. devojčici, čija je bolest bila obeležena veoma teškim kliničkim simptomima i Vaterhaus-Friderikseновim fenomenom, život je spasen, ali su ostala ireparabilna oštećenja centralnog živčanog sistema.

KOSTA TODOROVIĆ

LE PROGRES PLUS RECENT DANS LE DOMAINE DE LA PATHOGENIE ET DU TRAITEMENT DE LA MENINGITE PURULENTE

RESUME

Après avoir exposé la conception actuelle de la pathogénie de la Méningite purulente provoquée par les méningocoques de *Weichselbaum* et des autres germes — les streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, le B. coli et d'autres —, l'auteur avait le but d'expliquer le mode d'approchement des germes pathogènes, provenant de la muqueuse du Rhino-pharynx, aux Méninges, est ce par les vaisseaux sanguins, lymphatiques ou par une autre voie d'une autre source.

La découverte des Méningocoques et d'autres germes pathogènes chez les sujets bien portants, sans provoquer la maladie, a donnée l'occasion d'élargir et d'approfondir les recherches épidémiologiques et pathogéniques pour expliquer la symptomatologie de la Méningite et la Méningite récidivante.

La septicémie microbienne précedente n'est pas obligatoire à l'apparition de la Méningite purulente.

Les lésions des glandes endocriniennes, surtout des glandes surrénaliennes, au cours de la Méningite purulente ont bien éclaircis la pathogénie du phenomène de *Waterhouse-Fridericksen.*

Les lésions organiques tissulaires et liquides sous l'action des germes pathogènes au cours d'une Méningite purulente, provoquant un effet très défavorable sur l'action du coeur, des vaisseaux, sur la respiration et le systhème nerveux à une telle mesure de provoquer souvent l'issue léthale.

Les recherches récents scientifiques microbiologiques, biochimiques et d'autres ont notablement contribué à l'amélioration du traitement de la Méningite purulente de différente éthiologie et de diminuer la léthalité de 50%, et même plus, notée il y a quelques dizaines d'années, à 4, à 5%.

FRAN KOGOJ*

PROLEGOMENA I PARALEGOMENA O LOKALIZACIJI DERMATOPATIJA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 7. XII 1970. god.)

Mogao bih navesti više razloga koji su me ponukali da pokušam u svome današnjem predavanju u Akademiji nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine ukazati na neka zbivanja u vezi s topikom patičnih integumentalnih zbivanja. Nema sumnje da je pitanje lokalizacije dermatoza zanimljivo ne samo s uskog dermatološkog vidika, i nema dvojbe da se u analizi i otkrivanju lokalizacione kauzalnosti kriju nerijetko odgovori na pitanja o etiopatogenezi, pa i o tečaju bolesti koji možemo očekivati; no postoji i dodatni razlog za odluku da govorim o lokalizaciji dermatopatija, a taj je subjektivne prirode. Proteklo je, naime više od četiri decenija od kada pokušavam da približim lokalizaciju afizioloških alteracija kože našem razumijevanju i zato sam rado upotrijebio priliku da iznesem i pred ovim visokim forumom u kratkim crtama svoja naziranja o nekim elementima koji utječu na lokalizaciju dermatopatija.

Poći ćemo od konstatacije da su sve patije organizma kao cjeline i svih njegovih komponenata, dakle i dermatopatije, posljedica i izraz atakiranja organskog ili i tkivnog supstrata fenotipa peristatičnim faktorima, fenotipa, koji predstavlja sumaciju nasljednih, idiotipičnih osebina i nenasljednih, paratipičnih utjecaja. Namjerno upotrebljavamo izraz patija, koji ne istovjetujemo s izrazom bolest. Patija je sve ono što se afiziološkog događa na živom organizmu, a krug tih zbivanja je mnogo širi nego je to područje bolesti. Ili, drugim riječima: nozologija je samo jedan dio patologije, kojoj pripada, između ostalog, i teratologija. Priličan dio teratoloških promjena, međutim, niti ima objektivne osobine bolesti, nozosa, niti ih subjektivno osjećamo i ocjenjujemo kao bolest. Kao primjer antitetičkog shvaćanja patije i bolesti navodim iz dermatologije, s jedne strane, kao leća velik naevus naevocellaris pig-

* Adresa autora: Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb.

** Predavanje održano 12. novembra 1970. u Akademiji nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine u Sarajevu.

mentosus, a s druge strane — pemphigus chronicus vulgaris. Priznati moramo, međutim, da se ovo, teoretski posve korektno razlikovanje patije kao šireg pojma od nozosa kao užeg pojma, u praksi ne ispoljava uvijek striktnom nepokolebljivošću svojih granica. Svima nama su poznata od normalnog diferentna, više ili manje stabilna stanja koja su postala tako rekavši sastavni dio života njihova nosioca, ali kod kojih se — često s pravom — ipak dvoumimo ne bi li im trebalo priznati dignitet bolesti. U takve prelaze između patije i nozosa ili morbusa spada npr. osim nekih nevusnih i nevoidnih promjena i jedan dio van der Hoeveovih fakomatoza, to jest neuroektodermalnih poremećaja, koje se javljaju u tumoroidnim i tumorskim manifestacijama, kako je to kod Recklinghausenove neurofibromatoze, Bourneville-Pringleova sindroma, morbusa Sturge-Weber-Krabbe i Hippel-Lindau, Klippel-Trénaunay-Parkes-Weberovog sindroma, osobito ako se pojavljuju kao formes frustes reduciranom simptomatikom. I velik broj sindromalnih anomalija bismo mogli na tom mjestu navesti, npr. Ehlers-Danlosov sindrom, razne oblike Bonnevie-Ullrichovog pterigijskog sindroma itd.

Isto tako je suštinski logična podjela kožnih promjena u egzogene i endogene prema tome da li je noksa (u najširem smislu riječi) produkt okoline ili emanacija organizmu kao takvom svojstvenih zbivanja, u faktografskoj aplikaciji samo relativno održiva, jer mogu vanjski patogeni faktori, koji na koži izazivaju naoko lake i malo obimne alteracije, biti povod za biopatološki preugođaj cjelokupnog organizma. Alergija nam za to pruža nebroj primjera. Tako cirkumskriptan Kerion Celsi stavlja u pogon kompliciranе imunološke mehanizme, koji su izraz jedne od — doduše ne u vitalističkom smislu korisno finalistički usmjerenih, ali ipak — vitalnih potencija organizma. Nije rijetka ni klinička manifestacija tih zbivanja, koja su počela kao egzogeni reaktivni kožni proces i dovela do endogeno nastalog diseminiranog mikida. I ako je P a u l V a l e r y utvrdio da »ce qu'il y a de plus profond dans notre organisme, c'est la peau«, onda se možemo s njim samo suglasiti.

Pokušamo li prenijeti ovo što smo u kraćim potezima jedva uspjeli naznačiti na područje lokalizacije dermatopatija, ostajemo u prvi mah zapanjeni kompleksnošću problema, u kojem se sukobljavamo s interferiranjem mnogobrojnih po svom porijeklu i značaju najrazličitijih faktora. Pomalo pesimistična S i e m e n s o v a izjava (1970) da »Grossenteils ebenso rätselhaft wie die Linienbildung ist die Lokalisation der Hautkrankheiten« neće nas stoga suviše čuditi. Svjesni smo da će naša izlaganja o lokalizaciji dermatoza nužno ostati samo torzo.

Dermatopatije, čiji odnos s njihovom lokalizacijom želimo razmatrati uz neke napomene o zbivanjima koja su s tom problematikom formalnogenetski povezana, možemo okvirno shematski podijeliti u nekoliko grupa. Prvo: u vanjskim naletom nastale manifestacije, drugo: genetski uvjetovane anomalije, treće: neoplazije, četvrto: reaktivne promjene uslijed iritacije i peto: alteracije kože uzrokovane poremećajima mijene tvari.

Promjene na koži koje se tumače kao izraz Pavlovljevih uvjetnih refleksa, kao i od bolesnika proizvoljno izazvane artefakte i stigme i sve slične na psihovegetativnoj bazi nastale lezije kože ostavljamo po strani.

Ne treba ukazivati na činjenicu da navedena grupacija ne može odoljeti znanstvenoj kritici. I ta, kao i mnoge druge podjele u prirodnim

naukama, služi tek praktičnoj orijentaciji, bez obzira na to da ima dermatoza koje bismo mogli ubrojiti u više nego jednu od spomenutih grupacija.

Tako je npr. psorijaza, po našem naziranju, nasljedna disencimatoza koja postaje patentna u obliku karakterističnih upalnih morfa, ali tek na poticaj varijabilnog realizacionog faktora. Jasno je da posve općenito era unikauzalnog tumačenja patičkih događaja pripada već prošlosti, a i to utječe na analizu njihove lokalizacije.

O samoj dermatotropiji patogenih agensa, osim nekih pojedinosti, naša saznanja su prilično oskudna. Tako znamo da je pogodno tlo za dermatomicete rožani sloj (W. J a d a s s o h n). Još pred nedugo vrijeme se cjelokupni str. corneum smatrao kao u pravom smislu riječi mrtvo tkivo. Danas moramo s tom izjavom biti oprezniji, bar što se tiče njegovih proksimalnih dijelova, stratuma kompaktuma, gdje metabolički procesi nisu još posve prestali. Taj dio rožanog sloja otprilike odgovara Szakallovoj barijeri ili prelaznom sloju Braun-Falca, gdje je, između ostalog, zamijećen i aktivitet dezoksiribonukleaze i ribonukleaze. Gotovo sve ostalo što se navodi kao razlog čak isključivog integumentalnog lociranja anormalnih zbivanja više-manje se odnosi na topotropiju i ne na momente koji su bili odlučni da je baš koža postala meta i generator iživljavanja patogenog agensa. Posebno želimo u tom pogledu podvući dvoje. Prvo, da pojmovima dijateza, dispozicija i sl. ne objašnjavamo ništa, jer treba znati što je uzrok tim stanjima i, drugo, da konstitucionalni momenti, koji mogu biti od važnosti za morfologiju i patobiologiju promjena, za samu dermatotropiju i još manje za lokalizaciju kožnog oboljenja imaju tek posve sporednu ulogu. Nikako se nismo mogli uvjeriti da bi se u tom pogledu, npr., pikničari i atletičari bitno razlikovali od asteničara.

Od izravno egzogenim agensom izazvanih kožnih lezija mnoge imaju za posljedicu — kako smo već napomenuli — biološke, napose imunobiološke promjene cjelokupnog organizma, dok druge to ne čine i u skladu su s B r i s s a u d o v o m (1899), danas već pomalo anahronističnom, izrekom da kožne bolesti »existent pour elles-mêmes« et par elles-mêmes«. Krug dermatoza koji bi tu tvrdnju potvrđivao postaje iz dana u dan sve manji. Ovamo spadaju, između ostalih, površne trihofitije, impetigo Bockhardt i dermatitis simplex. Dok se spomenute dermatoze mogu pojaviti bilo gdje na površini tijela, ima i takvih superficijalnih dermatoza koje izrazito ispoljavaju određenu topotropiju. Kao takve navodimo eritrazmu i površne interdigitalne mikoze, intertrigo i plane bradavice. Pityriasis versicolor ima izrazitu predilekciju za gornju polovicu trupa; pri tom se sjećamo našeg stalnog pitanja o znojenju koje postavljamo pacijentu, mada smo istovremeno uvjereni da je takvo tumačenje ipak suviše simplicistično. Erythrasma se unatoč neposrednom kontaktu ne pojavljuje na anatomski drugačije građenoj skrotalnoj koži; kod žena je ta dermatoza, gdje mikroskopski nalazimo kao uzročnika nokardiju minutisimu, dok u kulturi raste coryne bacterium minutissimum, raritet. Jedva smijemo pretpostavljati da bismo mogli nedostajanju Marchioninijevog kiselog plašta pri eritrazmi pripisati odlučujuću ulogu, kako to činimo u slučaju lokalizacije gljivičnih lezija u interdigitalnim prostorima ruku i nogu; ne zaboravljamo

ANU BiH АНУ БиХ

na »vlažan milije« tih područja; tako npr. nastaje erosio candidomycetica između 3. i 4. prsta na ruci, gdje je razmak prstiju pri njihovom rastezanju najuži. Plane bradavice se s pravom zovu juvenilne. I njihova uobičajena lokalizacija i njihovo pojavljivanje kod mladih individuuma ukazuju na neka svojstva kože koja ona, po pravilu, nema niti na drugim mjestima, niti kod starijih osoba.

Kao virusna bolest ispoljavaju bradavice poput velikog broja drugih dermatoviroza, npr. herpesa labijalisa, i posve određenu histotropiju u smislu epitelotropije.

Kod labijalnog i genitalnog herpesa njegovo recidiviranje ukazuje na stalnu lokalizaciju virusa koji za demonstraciju svog patogeniteta čeka moment kada će se pojaviti »izazivači«. To dakako ne objašnjava koje posebne uslove pruža labijalna i genitalna mukoza, odnosno semimukoza da može biti pogodan rezervoar za uzročni virus. Kod dijabetičara često nastaje balanitis i za iskusnog liječnika morfološki karakteristična fimoza; kod žena se javlja vulvitis; sve to tumačimo izlučivanjem šećera u mokraći i time nastalim upalnim nadražajem aficiranog područja. Možda bi uz to za objašnjenje lokalizacije navedenog simptoma dijabetesa trebalo obratiti pažnju i na promijenjeni bio- i histokemizam tkiva.

Kao zanimljive primjere lokalizacije na biološki promijenjenom terenu, koji je preuzeo ulogu atraktivnog nadražaja za lokalizaciju, navodim iz najnovijeg vremena opažanje J. M. Schirrena: isključivo na arealu kože, koji je bilo radi tumora prethodno rendgeniziran, razvila se je duboka trihofitija. Ili vlastiti primjer s nadpromjernim porastom dlaka na lokalno energično tretiranim psorijatičnim žarištima.

Kao primjer histotopične lokalizacije može poslužiti folikularna lokalizacija dermatoze; eflorescencije mogu nastati hematogeno, kako je to kod frinoderme, ili kao posljedica vanjskog unošenja patogenog agensa, kao što je to kod superficijalne folikularne stafilodermije.

Pojava, odnosno smještaj genetski uvjetovanih kožnih anomalija, te njihov cjelokupni biomorfološki aspekt izravno su vezani za način njihova nastanka. Jasnije rečeno: i za lokalizaciju su odgovorni kromozomski faktori (gl. *Touraine*). Nećemo ulaziti u nabrajanje hereditarnih dermatoza, gdje mogu kao primjer poslužiti nasljedne buloze i nasljedne keratodermije, niti ćemo navoditi simptomne komplekse (sindrome) koji su izraz poremećaja zametnih listića i koji se prezentiraju kao već spomenute fakomatoze ili Oehlerove ektomezodermalne blastomatoze ili ektomezodermoze i sl. uz učestvovanje kože. Lunedei utvrđuje da postoje autogenetski genotipični i paratipični aspekti lokalizacije i upozorava, između ostalog, da je za unilateralnu lokalizaciju često odgovorna asimetrija tijela, kako ona postoji npr. kod skolioze, te anormalna živčana funkcija, koja je razlog naročite periferne reaktibilnosti. Voigtove linije, spinalna metamerija i pripadajući dermatomi, tečaj žila, Headova hiperalgetična područja, pa i flumina pilorum s više i — često — s manje opravdanja navode se kao odgovorni faktori za lokalizaciju »sistemnih« kožnih alteracija. J. Jadassohn upozorava i na status dysraphicus.

Iz onoga što smo malo prije rekli o lokalizaciji genodermija Meirowskoga, odnosno Bettmannovih genodermatoza, čija je definicija ne-

što uža nego ona genodermija, proizlazi da vrijedi i za njih naučavanje (Watson, Crick) o genetskoj informaciji koju injicira dezoksiribonukleinska kiselina (DNA) u kromozomima nukleusa te je pomoću messenger-RNA (ribonukleinska kiselina) predaje ribozomima u celularnoj plazmi, gdje se onda stvaraju odgovarajuće sekvence aminokiselina i sinteze proteina, te na temelju toga diferencijacija stanica. Poremećaji tog zbivanja, uključivo mutacije gena, razlog su promjenama u organizmu. One se javljaju kod homicigota u obliku recesivnih anomalija, a kod heterocigota u obliku deminantnih promjena koje u svojoj ekspresivnosti i penetranci jako variraju. Razumljivo je da je simptomatika kod recesivnog nasljeđivanja općenito teža nego kod dominantnog nasljeđivanja. Hereditarne epidermolize su za to eklatantan primjer.

Prije jedva godinu dana je američki biokemičar Bell u navedene, gotovo općenito priznate molekularno-biološke spoznaje unio na temelju svojih istraživanja na embrionalnim stanicama mišića životinja nov moment: našao je, naime, i u plazmi neku vrstu DNA, koju je nazvao I-DNA, informational-DNA; ona bi bila poput duplikata određenih kromozomskih gena i time bi zapravo ona postala prenosilac genetskog kodea iz jezgre u plazmu. Značenje messenger-RNA kao produkta citoplazme time bi bilo bitno smanjeno. Svakako bi potvrda Bellovih nalaza u mnogo čemu modificirala naše predodžbe o načinu kako se odvija proces nasljeđivanja. Predaleko bi nas odvelo ako bismo pokušali da dublje uđemo u naznačenu problematiku.

Samo na dvije činjenice želimo još podsjetiti: prvo, da baš kod hereditarnih dermatoza često postoje multifaktorijalni sinergizmi (Serri), što međutim samo prividno stvara situacije koje kao da nisu u skladu s Mendel-Morganovim zakonima o nasljeđivanju, — i drugo, da moramo često računati s Touraineovim hereditarnim lancima kojima objašnjavamo nastanak mnogih sindroma.

Konačno — i to je opet u neposrednoj vezi ne samo s pojavom genodermije nego i s njezinom lokalizacijom — treba spomenuti da je već uspjelo in vitro sintetizirati bjelančevinu, koja je ispoljavala osobine encima. Polako i u dermatologiji prodire pomisao da ono što se kod genetski uvjetovanih alteracija kože nasljeđuje ipak nije sama dermatoza kao takva, nego njoj nadređeni encimski poremećaj. Za psorijazu smo to već naveli; štošta usmjerava naše mišljenje u tome pravcu i kod nasljednih buloznih dermatoza i kod hereditarnih keratodermija.

Pojavljivanje raznih osobina živih organizama, uključujući neke anomalije i njihovu lokalizaciju, prema naziranju nekih istraživača ne mora u svakom slučaju biti genskog porijekla. Apstrahiramo lamarkizam koji smatra mogućim nasljeđivanja aktiviranih svojstava kao ničim dokazanu pretpostavku, ali navodimo Spemanova istraživanja na amfibijama, koja su ga dovela do naučavanja o indukciji; ta nije uvijek podvrgnuta zakonima nasljeđivanja. Radi se o utjecajima koji se ispoljuju na tzv. staničnim organizacijskim centrima u zametnim listićima za vrijeme embrionalnog razvoja. Indukcija je, dakle, vezana za plazmu, ekstragenskog je izvora i određuje smjer i način diferencijacije stanica. Dok Siemens kaže da je indukcija nejasan pojam koji je djelomično identičan s lamarkizmom, neki, npr. Lunedei i Touraine, embrionalnu indukciju ne samo priznaju, nego joj čak pripisuju veliko

značenje. Za Tourainea su, između ostalog, neurofibromatoza i nevusi hiperinduktivni, elastoreksis hipoinduktivan, parakeratoza kod psorijaze i keratoza kod keratodermija su disinduktivni procesi. Da su indukcioni procesi, ukoliko ih u opisanoj formi uopće prihvaćamo, vezani i s mjestom pojavljivanja njihovih kliničkih manifestacija, ne treba podrobnijeg tumačenja. Što je poremećaj indukcije nastao kasnije, kada je diferencijacija već uznapredovala, to je veća vjerojatnost da će indukcijom izazvana patija biti ne samo lakše prirode, nego i lokalizirana samo na određenom, cirkumskriptnom području.

Nakon kratke disgresije u područje molekularne genetike, koja na žalost do sada svoje zaključke ne može stvarati na temelju odgovarajućih istraživanja na čovjeku, osvrnut ćemo se na ovome mjestu na dermatopatiju, od koje — za razliku od mnogih životinja — vjerojatno ne ostaje pošteđen nijedan čovjek: to su nevusi.

Pojam nevusa je izvor kontroverznih diskusija i što se tiče njegove definicije, i što se tiče njegove etiologije, histogeneze, klasifikacije i razloga za njegovu aktualnu lokalizaciju.

Dok može biopatolog konsekventno kao nevus priznati samo tvorbu u kojoj nalazi nevusne stanice, kliničar taj kriterij ne priznaje, no time se odriče i povlačenja oštrih dijagnostičkih granica za nevus. Dok su P. G. Unna i Meirowsky još pokušavali u definiciju nevusâ ugraditi i njihov nasljedni karakter, danas se, napose na temelju Siemensovih istraživanja na blizancima, u definiciji madeža hereditet više ne spominje. Scholzova formulacija da su nevusi kao cirkumskriptne displazije ili malformacije kože tvorevine koje su prirođene ili se pojave tek u kasnijem životu i uglavnom nepromijenjene perzistiraju odgovara današnjem općem naziranju o tome što se može smatrati nevusom.

Histotopski dijelimo nevocelularne nevuse na junkcionalne, kada su smješteni u epidermisu ili na njegovoj proksimalnoj granici, na compound-nevuse u epidermokutanoj graničnoj zoni, koji često duge godine u tom području nepromijenjeno perzistiraju, i konačno — na definitivno ustaljene korijalne nevuse, u kojima nerijetko nalazimo živčanim elementima slične Massonove lames foliacées ili nevusna tjelešca. Taj nalaz navodimo zbog toga što je povezan s pitanjem histogeneze nevusnih stanica. P. G. Unna ih je smatrao metaplaziranim epidermalnim stanicama koje prelaze sloj bazalnih stanica i otkapavaju u mezodermalni dio kože. Danas je na temelju istraživanja Massona, Feyertera i mnogih drugih općenito prihvaćeno neurogeno porijeklo nevusnih stanica. Za Feyertera su nevocelularni nevusi periendoneuralni endoteliomi. Mishima utvrđuje da nevociti (nevusne stanice) nastaju pretvorbom melanoblasta, odnosno melanocita, koje je neki bliže nepoznati faktor naveo na ovakvu promjenu i funkcionalno osamostaljenje. Sami melanociti su za razliku od dendritičnih aurofilnih Langerhansovih stanica, koje pripadaju senzibilnom živčanom sistemu, argentofilni i potiču od neuralne kriste, otkud putuju u epidermis, gdje ih nalazimo krajem prve polovice fetalnog života. Na svom putu iz neuralnog grebena u dubokim kutnim slojevima zaostali metanociti se klinički eventualno manifestiraju kao naevus caeruleus, odnosno tzv. mongolska pjega.

E. Hoffmann zagovara porijeklo nevusnih stanica od dendridskih stanica bazalnog sloja. Prema njegovoj shizogenetskoj teoriji (Gabelungtheorie) treba ne samo sve nevuse nego i sve tumore smatrati posljedicom poremećaja koji je u embrionalnom životu nastao još prije diferencijacije u smjeru razvijanja epitela i živčanog tkiva.

Schreus drži u vezi s recidiviranjem nevusa nakon »brušenja« kože da se stanice Schwannove ovojnice pretvaraju u nevusne stanice.

Ako pokušamo na temelju iznesenoga odgovoriti na pitanje zašto se je madež smjestio baš na izabrano a ne na neko drugo mjesto kože, onda moramo konstatirati da je tačan odgovor o razlozima za individualnu lokalizaciju nevusne tvorbe, bez obzira da li je ona kongenitalna ili tardivna, gotovo nemoguć.

Već je J. Jadassohn podvlačio opću priznatu činjenicu da je teško povući granicu između nevusnih i tumorskih proliferacija. Kao primjere za pojmovne i sadržajne veze između nevusa i tumora navodimo syringocystadenoma papilliforme, koji se zove i naevus syringocystadenomatosus papilliformis, i bazaliome, za koje, između ostalih, Greither konstatira da stoje nozološki između nevusa i pravih epitelijalnih karcinoma, te da nastaju iz stanica koje još imaju sposobnost organoidnog rasta.

Što se tiče tumora, možemo prema Schützu principijelno suponirati kao uzrok njihova nastanka genetski poremećaj, peristatičke disgenetske faktore, koji se ispoljuju za vrijeme embrionalnog života, i egzogene agense, koji mogu biti kemijske, ili fizikalne (npr. ionizantne zrake), ili organske prirode (npr. virusi).

Lokalizacija genetski uvjetovanih, pa čak i eventualno nasljednih tumora ne treba biti predmetom našeg raspravljanja.

Cohnheim i kasnije Ribbert isticali su disgenetično porijeklo tumora, prvi ukazivanjem na embrionalne osobine stanica, drugi na njihov anormalan smještaj. Navodimo samo Bauerovu konstataciju da je za razvitak tumora potrebna konstitucionalna predispozicija, koja se zasniva na dvama genetskim faktorima, i to općoj neoplastičkoj tendenciji i specijalnoj tendenciji za lokalizaciju na određenom organu ili tkivu. Ne namjeravamo ulaziti u razmatranja o uzrocima nastanka tumora. Kao dermatolozi napomenuli bismo da mogu i benignomi i malignomi kože biti produkt po svojoj prirodi vrlo raznolikih živih ili neživih karcinogenih agensa koje možemo u smislu Virchowa široko promatrati kao nadražajne faktore takve vrsti da in loco functionis potiču pretvaranje normalnog celularnog metabolizma u karcinomski, odnosno maligni. Tom konstatacijom često rješavamo i pitanje lokalizacije tumora kože. Karcinom na kombustionom ožiljku ili na onom dijelu usne gdje je pritiskala lula, fibrozni benigni noduli cutanei na mjestu lagane traumatizacije, keloidi — neutraumatskih vjerojatno uopće nema — primjeri su za kauzalnu i lokalizacionu koincidenciju na određenom mjestu.

Kauzalna i lokalizaciona koincidencija često se ne ispoljava samo u pogledu afekcije malog, cirkumskriptnog kožnog areala, nego u afekciji većeg područja. Tako se spinocelularni karcinomi kože pojavljuju u daleko pretežnoj većini primjera na licu, tačnije: na koži donjeg di-

ANU BiH АНУ БиХ

jela lica, te na donjoj (ne na gornjoj) usni. Belisario podvlači pri tome veliki utjecaj svjetla. Tom inače uvjerljivom tumačenju se izmiče smještaj planocelularnih karcinoma na jeziku i na genitalu, kao i rijedak nalaz kankroida na — kao i lice — ultraljubičastim zrakama izloženom dorzumu ruku. Nasuprot tome se senilni keratom, gdje Gottron isto ističe utjecaj zraka sunca, prilično podjednako pojavljuje na licu i na dorzumu ruku. Mnogo ima tumorskih promjena gdje razlog za njihovu lokalizaciju na tom ili onom mjestu ne možemo objasniti. Tu ukazujemo, npr., na leiomiome, fibrosarkome i melanomalignome. Individualno-lokalizaciona analiza neoplazmi otkriva činjenicu da i kod tih patoloških alteracija kože, ne samo prilikom njihovog nastanka, nego i prilikom njihove lokalizacije, u mnogim primjerima kao conditio sine qua non učestvuje velik broj sudionika.

Raspravljajući o mjestima i područjima gdje se pojavljuju tumorske tvorbe, nismo mogli mimoići zbivanje kojemu posve općenito pripisujemo za lokalizaciju osobito endogeno nastalih dermatopatija — napose upalnih — osobit označenje. To je nadražaj.

Definicije nadražaja su različite, već prema tome u koju svrhu treba da služe. Jansen razlikuje tipične i atipične nadražaje; prvi izazivaju živčano uzbuđenje i muskularne trzaje, a u druge ubraja sve moguće utjecaje koji uzrokuju promjenu u metabolizmu. Heubner konstatira da postoje tvari, npr. Ol. sinapis, koje podražuju i kožu i kapilare i živčane elemente, ali se ne slaže s Pedersonovim širokim karakteriziranjem nadražaja: kao da je to promjena postojećih prilika u kojima organizam živi. Schütz (1964) polaže važnost na adekvatnost nadražaja i smatra da iritira svako fizikalno ili kemijsko zbivanje od kojeg u organizmu nastaju energetske promjene.

Pojam nadražaja kao lokalizacionog faktora u smislu atrakcije za uglavnom endogene patične manifestacije na koži, međutim, prelazi okvir koji tome pojmu daju sa svog vidika fiziolozi i patolozi. Tako npr. u lokalizacione faktore ubrajamo integumentalne linijske sisteme koje smo već naveli i koji pripadaju normalnoj strukturi organizma, odnosno kože, no ne želimo prešutjeti da se neke vrpčaste manifestacije na koži, npr. dermatitis linearis, ipak ne daju podrediti nijednoj od spomenutih struktura. Kao lokalizatorno aktraktivni podražaji fungiraju i promjene koje su nastale uslijed poremećaja razvitka zametnih listića, na što smo već prije obratili pažnju. Ovamo spadaju npr. i dermoidne ciste u sakralnoj regiji, branhiogene fistule u aurikularnom području ili u sredini vrata kao ostatak duktusa tireoglosusa, neke nevoidne promjene i sl. Isto vrijedi i za teratomske alteracije koje se prezentiraju na površini organizma, od jedva primjetljivih do najtežih. Kod nekih od navedenih afizioloških stanja nesumnjivo je poremećen normalni funkcionalni mehanizam kože.

Neka su područja integumenta već u normalnom odvijanju života izložena jačim opterećenjima nego ostala površina tijela, što moramo uzeti u obzir kada raspravljamo o lokalizacionim elementima. Tu bismo naveli kožne površine, koje su, kao npr. ingvinalna ili aksilarna regija, izvrgnute fiziološkom trenju, ili područje olekranona ili koljena, koje je prilikom podupiranja, odnosno klečanja izloženo dodatnom tlaku. Efekt može biti ne samo nastajanje prekomjernog orožnjenja nego i »iz

unutra prema vani« nastala olekranonska (Kreibich) ili koljenska psorijaza. Hoff ugotovljava da je svaki locus minoris resistentiae i locus maioris reactionis.

To vrijedi i za lokaciju velikog broja etiološki i patogenetski vrlo diferentnih procesa na potkoljenicama, gdje se prelaz iz četveronožnog u dvonožni hod čovjeku još uvijek osvećuje postojanjem kroničnovenozne insuficijencije (Schneider) donjih ekstremiteta sa svim svojim posljedicama.

Kako će proizaći iz kasnijih izlaganja, skloni smo naročitu ulogu pri lokalizaciji endogenih kožnih manifestacija pripisati krvožilnom aparatu. I prilikom folikularne lokalizacije to ne puštamo iz vida.

Živčanu regulaciju reaktibilnosti na nadražaje, uključujući i lokalizatorno-atrakcione nadražaje, kako ju postulira Speransky i prema kojoj se svaka stanica nalazi pod izravnim utjecajem centralnog nervnog sistema, ne smatramo dokazanom. Ni Rickerovu relacionu patologiju i njegovo naučavanje o telereitronu, gdje se svi raznoliki celularni i tkivni reakcioni procesi primarno svode na primarni utjecaj živčanih vlakana perifernog žilnog sistema, ne možemo bez prigovora prihvatiti — ne možemo npr. prelaziti preko neslaganja relacione patologije s alergijskim zbivanjem — mada je i neki dermatolizi (Gottron i njegova škola) prihvaćaju. U vezi s tim, s jedne strane, podsjećamo na danas ne više aktuelnu Kreibichovu refleksnu teoriju egzema, s kojom je htio, između ostalog, tumačiti lokalizaciju egzemskih žarišta nastalih tzv. »skakanjem«, a s druge strane, iz novijeg vremena na Selyeov suponirani lokalni adaptacioni sindrom, kojemu bi se moglo pripisivati i neko značenje za lokalizaciju patičke promjene.

Usput napominjemo da smatramo (kako već J. Jadassohn) izraz senzibilizacija za označavanje lokalizacije atraktivnog faktora kao inadekvatan.

Relaciju između nadražaja i lokalizacije je prije skoro stotinu godina podvrgao temeljitoj analizi Tarnowsky, koji je ukazao, između ostalog, i na značenje traume (njegova cauterisatio provocatoria) u najširem smislu riječi za pojavu kožnih manifestacija resolutivnog i destruktivnog perioda sifilisa.

Spomena vrijedno je i Almkvistovo mišljenje da aktivna hiperemija potpomaže pojavu sifilitičnih egzantema, dok zastojna hiperemija čini kožu više-manje neosjetljivom na sifilitični agens. Terapijsko djelovanje Bierove pasivne hiperemije se je osnivalo na pretpostavci o poželjnom djelovanju krvi zato što je njezin tok retardiran i tako njezine ljekovite komponente dulje vremena ostaju u dodiru s patogenim bakterijama. Vrlo je dvojbeno da bi se te tvrdnje danas mogle iznositi u istoj formulaciji.

Auer, Klinge i njihovi sljedbenici su pokazali da su nadražena područja privlačna za alergogene agense.

Pokušali smo brojnim eksperimentima na zamorcima i kunićima pobliže upoznati mehanizam i dinamiku zbivanja koji vode pojavi nekih dermatopatija u određenim područjima. U tu svrhu smo životinje inficirali intrakardijalno, intravenozno, intrahepatalno, intracerebralno, intraaurikularno, intraokularno, intravaskularno, supkutano, peroralno (Bošnjaković i intraperitonealno) virulentnim sojem patogenih gljivica, uz istovremeni nadražaj obrijane kože pomoću trljanja stakle-

ANU BiH АНУ БиХ

nim papirom, različitim laganim traumatizacijama, uključujući opekotine, zastojnom hiperemijom, ultraljubičastim i rendgenskim zrakama. Rezultati su u ovim pokusima bili principijelno isti, bez obzira na put infekcije i vrst nadražaja. Našli smo da nadražena mjesta ne samo naročito rado obolijevaju, nego i to da vrlo često obolijevaju samo ona. Ako se pojavi uz to bolesno žarište i na nenadraženim područjima, onda su nadražene lokalizacije ekstenzivnije i intenzivnije aficirane. Osim toga, pokazalo se da postoje nadražaji koji su više i nadražaji koji su manje adekvatni. Otprilike se može reći da su jači nadražaji bolji lokalizatori nego slabiji; nazvali smo to konkurencijom nadražaja. Iskusan eksperimentator može s velikom sigurnošću mjesto kliničke manifestacije krvnim tokom u koži transportirane nokse unaprijed odrediti. Pri tome nešto kraći ili dulji vremenski razmaci između uvođenja patogenog materijala u organizam i aplikacije nadražaja ne igraju nikakvu ulogu. Svi ti zaključci potvrđeni su naknadnim istraživanjima koja su vršili Smolka, Truffi ml., Fried i Segal, Sulzberger, W. Jadassohn i mnogi drugi.

Interesira nas, prije svega, mehanizam koji omogućava patogenom agensu da zamijeni endovazalni s ekstravazalnim, krvni s tkivnim smještajem, gdje onda manifestira svoj patogenitet.

Držim da pri tumačenju pitanja: zašto i kako gljivični elementi prolaze kroz stijenku krvnih žila — ne treba kao odlučujuće uzimati u obzir niti navodne bolje uslove rasta na koje gljivice nailaze na nadraženim mjestima (Smolka), niti imunološke promjene koje bi ovdje trebalo da se događaju (Saeves, Adelsberger), nego jednostavne mehaničke momente: traumatizaciju žila i žilica koja je učinila vazalnu stijenku propusnom nalik na filter-papir s velikim porama. Filtracionom teorijom, dakle, tumačimo prolaz svake žive i nežive nokse iz krvnog optoka u tkivo. Gottron konstatira da već sama hiperemija može, uz proširenje lumena kapilara, dovesti ne samo do serodijapadeze, nego i do prolaženja leukocita i eritrocita. Inderbitzin je upozorio ne samo na pojavu kinina nakon nadražaja kože, nego i na prisustvo posebnog permeability increasing faktora, koji nije niti kinin niti ferment i koji nalazimo, osim u nekim drugim organima, i u koži.

Lundt je pokušao tumačiti patogenezu i lokalizaciju dermatopatija nakon egzogenih nadražaja u smislu reakcione patologije uz vremenski primarno učešće nervalnih elemenata.

Uvjerljiv primjer za značenje nadražaja u smislu promjene terena, između mnogih, opažali su Jordan i Wulf: efloreseencije lupusa miliarisa su bile vezane na prisustvo zaostalih drobaca od eksplozije mine.

U vezi s nastankom kožnih pojava na nadraženim mjestima s nekoliko riječi osvrnut ćemo se na lice kao sjedište dermatopatija. Lice, osim što su neki njegovi dijelovi: obrazi, čelo, nos, uške izrazito periferna akralna područja, gdje je cirkulacija krvi često frustrirana, spada u tzv. flush-područja; refleksno se crvenilo kod vegetativno osjetljivih osoba, osim na obrazima, često proširuje i na vrat i ramena. Flarer upozorava da je, uz ruke i noge, i lice područje gdje je površinska krvna (kapilarna) mreža sa svojim brojnim arterio-venoznim anastomozama daleko nadmoćna nad dubokom krvnom mrežom. Osim toga, koža lica izložena je atmosferskim utjecajima, pa se ističe i povišen tonus prekapilarnih arterijalnih žilica na licu, osobito prilikom promjene vre-

mena. Koža lica je, prema tome, u uspoređenju s kožom na pokrivenim dijelovima tijela biološki svakako osjetljivija, da ne kažemo manje vrijedna, jer je opterećena s nekoliko gravamina. Ako kožu trbuha nadražajem učinimo nosiocem cirkumskriptne hematogene patološke promjene, onda smo to učinili s kožom kojoj je taj nadražaj jedino lokalizaciono opterećenje. Ako smo to izveli na diseboroičnoj koži, onda se naš nadražaj kao dodatni pribraja već postojećem nadražaju — diseboreji, tako da možemo govoriti o dvostrukom lokalizacionom opterećenju. Koža lica je već spontano, bez artificijalno izvedenog nadražaja, višestruko lokalizaciono opterećena: opterećenje predstavlja mjestimični plus i mjestimični minus količine krvi u koži, opterećenje predstavlja njezina pripadnost akrima organizma, koji su lako vulnerabilni (pri čemu taj izraz upotrebljavamo u najširem smislu riječi), i povrh toga izložena je klimatskim utjecajima. Kao daljnji lokalizaciono atraktivni moment se može pojaviti na koži lica, napose kod nekih zvanja, kroničnо oštećenje uslijed topline, hladnoće ili djelovanja kemijskih ili fizikalnih agensa. Dodatni artificijalni nadražaj bi dakako broj lokalizaciono-atraktivnih stimulusa još povećao.

Kao što god je činjenica da se javlja to više dermatopatijâ što više stoji živo biće na ljestvici filogenetske evolucije, isto tako je i činjenica da je kod čovjeka lice ono područje na kojem se vjerojatno javlja najveći broj morfološki i patogenetski različitih kožnih promjena.

Lokalizacija diseminiranih hematogenih egzantema je kod individuuma čiji integument nigdje ne pokazuje znakove meiopragije ovisna suštinski o dvjema komponentama koje sudjeluju: anatomskoj i biološkoj. Prva je vezana, prema J. Jadassohnu, prije svega za kapilare i za vasa vasorum većih žila. Drugi pomišljaju u vezi s tim na P. G. Unnine plošne elemente (slično Renaut, dok Spaltehol z plošne elemente ne priznaje) ili na Petersenove kandelabarske arterije, na Lettererov histiom, na razliku tonusa posve bliskih kožnih areala (O. Müller) — kao klinički primjer se navodi neposredno susjedstvo tzv. Bierovih mrlja i kutis marmorate — i slične funkcionalne jedinice, u čije opisivanje nećemo ulaziti. Biološku komponentu nastanka i raspodjele hematogenih egzantema ističe klasična Pirquetova studija o morbiloznom egzantemu. Pomanjkanje egzantema na periferiji tumačeno je slabijom saturacijom tih predjela antitvarima. Na temelju Pirquetovih izlaganja o morbiloznom egzantemu izgradio je Mayerhofer svoje pravilo o frakcioniranom zasićenju, koje vrijedi i za biljno i za životinjsko carstvo, uključujući i čovjeka. Prema tome pravilu, za koje držim da zaslužuje naziv prirodnog zakona, hranjive supstancije, encimi, imune tvari i drugi fiziološki i afiziološki agensi što ih prenosi krv opadaju od centra prema periferiji. Zato drveće najprije zazeleni u blizini debla, a egzantematskih eflorescencija ima to više što je kožno područje bliže srcu. Ta je koncepcija naišla na povoljan odjek kod predstavnika mnogih medicinskih disciplina, naročito internista, pedijatara i dermatologa (Kovács, Benedek, Schröter, Hirschsohn i Maendl i dr.). Sâm sam princip frakcioniranog zasićenja aplicirao na tuberculosis lichenoides cutis i na luične egzanteme, a upotrijebio sam ga i za tumačenje terapijske refrakternosti lihena rubera planusa donjih ekstremiteta. Osim toga, pokušao sam dokazati kako su opaža-

ANU BiH АНУ БиХ

nja koja se na prvi pogled ne mogu uskladiti s principom frakcioniranog zasićenja samo prividni njegovi demantiji.

Radilo se o nedovoljno liječenom bolesniku s luičnim egzantemom koji se je pojavio samo na glavi i na distalnim dijelovima ekstremiteta (usp. roséole remontée).

Ne želimo prešutjeti da je Fenner (1948) pokušao ne samo egzantem kod ektromelije (»variola« zamorčeta) nego i nastanak drugih hematogenih egzantema tumačiti drugačije nego to odgovara našim predstavama. Kod ektromelije je put virusa, naime, ovaj: inokulacija u šapu, afekcija limfnih čvorova, ulazak uzročnika u krvni optok (jetra, lien), tek iza toga ulazak u kožu, pojava egzantema i stvaranje alergijske hiperergije. Prihvaćajne ovakve formalne geneze za sve hematogene egzanteme, kamo spadaju i dermatološki »-idi« mikrobijalnog ili nemikrobijalnog porijekla, ostavilo bi mnoga pitanja neriješena.

Još je manje prihvatljiva Burbijeva tvrdnja da su eflorescencije sifilitičnih, tuberkuloznih i nekih drugih osipa (asimetrično: sodoku) rezultat progresije koncentričnih valova iz centra prema periferiji najprije toksične prirode; patogeni agens bi se tek naknadno useljavao u egzantematične morfe, koje su za nj privlačan lokalizacioni nadražaj.

Fiksni medikamentozni egzantemi se obično promatraju kao cirkumskriptan-alergijski fenomen (E. Urbach, Lindemayer i mnogi drugi). Primjer fiksnog kininskog egzantema koji sam opisao i koji se je lokalizirao samo na prethodno traumatiziranim mjestima ruku, ili medikamentozni egzantem isključivo na područjima kože na kojima je prije pola godine postojao solarni eritem (Clement Simon i Coignerai) i slični primjeri upućuju i tu na relaciju nadražaj — hematogena dermatopatija i povrh toga i na pomisao gomilanja uzročnog lijeka (Kogoj) i njegovo (dodatno?) toksično djelovanje. Lokalna slabost vazomotora danas više nije prihvatljivo tumačenje za pojavu fiksnog egzantema.

Što se tiče hematogenih kožnih promjena kod metaboličnih bolesti, istaći ćemo samo jedan moment koji je većini od njih, npr. Bürger-Grützovoj lipidozi, Urbachovoj hipoproteinozi, lokaliziranoj paramiloidozi, ksantomatozi, metastatskoj i metaboličkoj kalcinozi, u velikoj mjeri zajednički. To je njihova predilekcija za akralnu lokalizaciju. Što se specijalno pretibijalnog, cirkumskriptnog miksedema tiče, Gottron i Korting upozoravaju, osim na općenito često nedovoljno opskrbljivanje donje polovice potkoljenice krvi, još na prisustvo fakultativno postojećih arterija s dvojnim mehanizmom za zaustavljanje proticaja krvi (Sperrarterien).

To što smo iznijeli za endogene hematogene dermatopatije vrijedi uz odgovarajuće modifikacije ceteris paribus i za limfogene alteracije.

Lokalizaciju hematogenih dermatopatija smatramo na temelju dosad stečenih saznanja interferentnim fenomenom između Mayerhoferovog frakcioniranog zasićenja i lokalizacionog nadražaja, s vrlo širokim rasponom vrijednosti tih dvaju faktora: jednom prevalira jedna, narednog puta druga komponenta.

U pjesničkoj je formi misao o povezanosti kožnog eksterijera s interijerom organizma vrlo lijepo izrazio jedan od najvećih svjetskih pisaca Johann Wolfgang Goethe, koji je bio jako zainteresiran i za prirodne nauke. On je pisao:

Müsset beim Naturbetrachten
Immer eins wie alles achten,
Nichts ist drinnen, nichts ist draussen,
Denn was innen, das ist aussen.

Postoji još jedna činjenica koja je dermatolozima dobro poznata, a koju sam nazvao konsekutivna retardirana lokalizaciona simetrija. Kod tzv. vaskulitisa (koncepciju vaskulitisa ne smatram najsretnijom, jer nas od etiopatološkog vodi opet u patomorfološko promatranje), kamo pribrajaju, između ostalog, erythema nodosum, tuberculosis indurativa, endangiitis obliterans itd., pa i kod nekih oblika panikulitisa, kod akrodermatitisa atrofikansa, kod sklerodaktilije i još nekih drugih na distalnim dijelovima ekstremiteta lokaliziranih dermatopatija katkad opažamo kako se promjene pojavljuju najprije na jednoj i tek nakon izvjesnog, ne predugog, vremena i na drugoj strani. Analogon sa simpatičnom oftalmijom se nameće sam po sebi. Bez obzira koje od mnogobrojnih tumačenja za prenos patogenog faktora iz uvealnog trakta jednog oka u uvealni trakt drugog oka prihvaćamo, čini mi se da za kožne promjene dolazi u obzir samo hematogeni prenos žive ili nežive uzročne nokse i u drugo područje, gdje su okolnosti i prilike za kliničku manifestaciju njezinog patogeniteta iste ili samo malo gore (otud zakašnjenje) u odnosu na prvoaficirano područje.

Štošta je ostalo nedorečeno, mnogo toga što je još trebalo navesti — nije bilo ni spomenuto; ipak se nadam da je iz mojih izlaganja provijavala ista misao kao i prije sedam godina, kada sam prvi put imao čast da govorim na ovome mjestu: da je medicina samo jedna i da je njezina podjela na teorijski, osnovni i praktični, klinički dio artefakt koji moramo što prije odstraniti. Dermatopatije su rječit dokaz za ispravnost takve koncepcije.

ANU BiH АНУ БиХ

FRAN KOGOJ

PROLEGOMENA UND PARALEGOMENA ÜBER DIE LOKALISATION VON DERMOPATHIEN

ZUSAMMENFASSUNG

Angeführt werden einige Elemente, die die Lokalisation von Hautveränderungen beeinflussen. Hingewiesen wird auf die Begriffe Nosos und Pathia. Exogene sind von endogenen Mafestationen zu unterscheiden, aber exogene pathogene Faktoren können biologische Veränderungen des Gesamtorganismus verursachen (vgl. Allergie). Nur einer praktischen Orientierung dient die Einteilung der Dermopathien mit Bezug auf ihre Lokalisation in solche durch Einwirkung von aussen, genetisch bedingte, Neoplasien, reaktive durch Irritation verursachte und durch Stoffwechselstörungen entstandene Hautalterationen. Auf die Dermotropie und Topotropie pathogener Agense wird aufmerksam gemacht (z. B. Dermatomyceten-Keratin). Die Gruppe von ausschliesslich die Haut betreffenden anormalen Manifestationen wird immer kleiner. Für die Lokalisation von Genodermatosen sind chromosomale Faktoren verant-

wortlich. Bei hereditären Dermatosen ist oft mit multifaktoriellem Synergismus und mit hereditären Ketten (Touraine) zu rechnen. Immer mehr soll bei genetisch bedingten Hauterkrankungen nicht an die Vererbung der Dermatose als sochen, sondern auf die Vererbung der übergeordneten enzymatischen Störung gedacht werden. Die Spemansche Induktion wird erwähnt. Die Entstehung der Naevuse und damit im Zusammenhang der Hauttumoren wird kurz besprochen. Auf Grund eigener experimenteller Untersuchungen werden die Beziehungen zwischen Reiz und Lokalisation herausgestellt, wobei dem Gefässapparat grosse Bedeutung zugemessen wird. Bei der hämatogenen Infektion erkranken ausschliesslich oder intensiver als nicht gereizte, gereizte Hautgebiete. Es bestehen adäquatere Reize, also eine Konkurrenz der Reize. Mechanische Läsionen ermöglichen den Durchgang von Pilzelementen durch die Gefässwand: Filtrationstheorie. Bei der Entstehung hämatogener Exantheme spielen anatomische und biologische Faktoren eine Rolle. Die Lokalisation hämatogener Dermopathien fassen wir als Interferenzerscheinung der fraktionierten Absättigung von Mayerhofer und der Lokalisationsreize auf. Ein dritter, bei der Lokalisation von Hautveränderungen zu berücksichtigender Faktor, ist die konsekutive retardierte Lokalisationsssymmetrie, wobei unilateral erschienene Manifestationen nach kürzerer oder längerer Zeit auch symmetrisch an der anderen Seite aufscheinen (z. B. zuerst einseitiges, dann beiderseitiges Erythema nodosum). Auch das Lokalisationsproblem kann nur durch eine unizistische, die sog. fundamentalen und klinischen Beobachtungen gleicherweise berücksichtigenden Medizin gelöst werden.

АНУ ВіН АНУ БиХ

ERNEST I. GRIN* I VERA TADIĆ-TIGERMAN*

DERMATITIS ULCEROSA (PYODERMA GANGRENOSUM) SA POJAVOM ERITROFAGOCITOZE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 7. XII 1970. g.)

Dermatitis ulcerosa je rijetko oboljenje kože, koje se pojavljuje sa određenim kliničko-morfološkim karakteristikama, ali postoje diferencijalno-dijagnostičke poteškoće zbog još nepoznate etiologije. Iz tih razloga susrećemo u literaturi i raznovrsne nazive, kao npr.: »Acne conglobata-ähnliche Dermatosen« (H. Hoffmann, 1926, Martenstein, 1930), »Pyodermia chronica serpiginosa« (Tischenko i Kroiczik, 1928, Kuznec, 1930), »Pyoderma gangrenosum« (Brunsting, Goeckerman, Montgome-

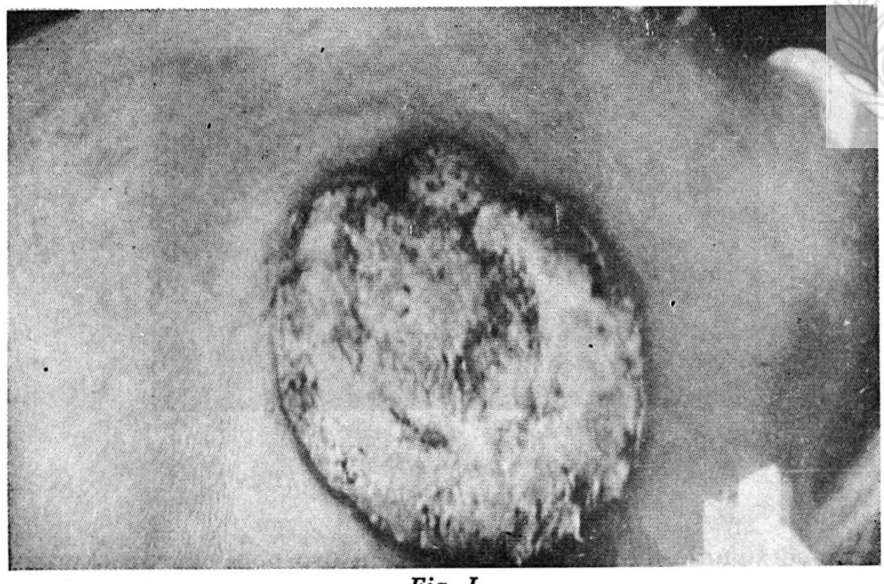


Fig. I.
Prva lezija na skapularnoj regiji
The first lesion on the left shoulder

* Adresa autora: Zavod za kožne i venerične bolesti »Dr Simo Milošević, Sarajevo.

ry i Brunsting, 1930), »Pyoderma ulcero-serpiginosum« (Miecher i Fischer, 1955), »Dermatitis ulcerosa« (Kresbach, 1959, koji se ne odnose uvijek na ista patološka stanja nego i na razne vegetirajuće piodermije bakterijalne etiologije, koje dobro reagiraju na odgovarajuću antibiotsku terapiju, što nije slučaj sa D. U.

Fig. II.
Multiple lezije (Dj. D.)
Multiple lesions (Dj. D.)

Nema sumnje da nazivi koji povezuju ovo oboljenje sa skupinom piodermija nisu adekvatni, jer ne postoji verifikacija pretpostavke, i prema savremenim ispitivanjima vrlo je malo vjerojatno da se etiološki radi o piogenoj infekciji. Zato smo se opredijelili za naziv Dermatitis ulcerosa, koji se sve češće pojavljuje prvenstveno u medicinskoj literaturi njemačkog govornog jezika (Kresbach[11], Röckl[20], Schöff i sarad.[23],

Bucholz[5]), dok anglo-amerikanska literatura uglavnom još zadržava naziv Pyoderma gangrenosum, koji je uveden još 1930. g. od Brunstinga, Goeckermana i O'Learya[6]. Naziv D U ne prejudicira etiologija koja još nije utvrđena i odgovara jednoj od bitnih morfoloških karakteristika, te bi ga trebalo općenito usvojiti kao najpodesniji u ovom času. Jedinstvenost naziva svakako bi olakšala sporazumijevanje u medicinskoj literaturi i daljnja etio-patogenetska isptivanja koja su još nužno potrebna.

S obzirom na još neutvrđenu etiologiju i patogenezu i rijetkost D U, iznijećemo naša iskustva u tom pogledu koja se odnose na dva pacijenta opservirana i liječena u Zavodu sa tom dijagnozom.

Đ. D., domaćica iz Sarajeva, 65 godina. Iz anamnestičkih podataka se saznaje da je prije dolaska u bolnicu primijetila na koži lijeve skapularne regije oteklinu veličine zrna riže koja se brzo povećavala i ulcerirala. Prije 10 g. bolesnica liječena sa dijagnozom Thyreotoxicosis, a prije 8 g. zbog Colitis ulcerosa, što je i histološki utvrđeno.

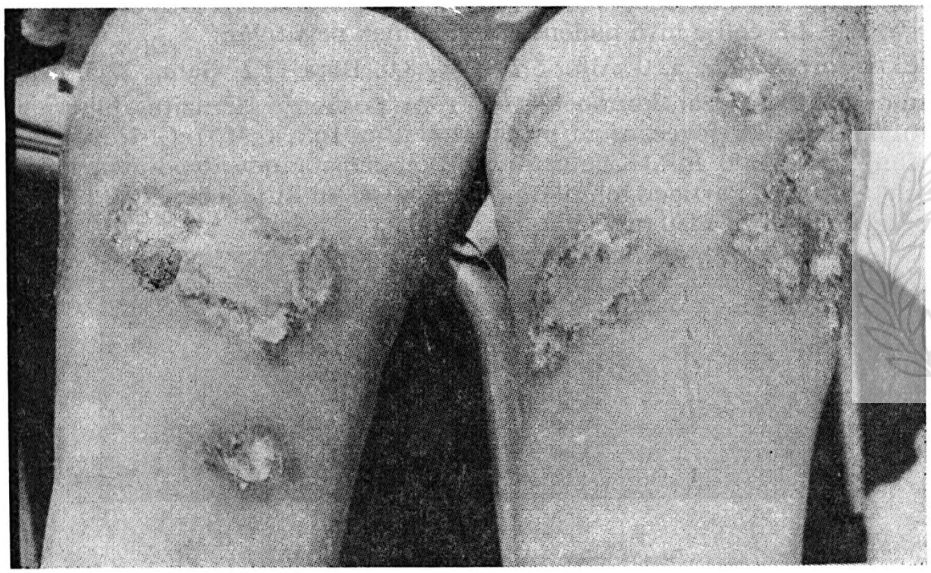


Fig. III.

Sanirane lezije poslije liječenja kortikosteroidima
Healed lesions treated by conticosteroides

Bolesnica primljena na odjeljenje sa jednom lezijom u lijevoj skapularnoj regiji (Fig. I), gdje se vidjela plića ulceracija ovalnog oblika, oštro ograničena prema okolnoj koži zadebljanim, izdignutim, ružičastim rubom obrubljenim eritematoznim prstenom. Dno ulkusa bilo je spužvasto, a pritiskom se cijedio žućkasto-sukrvav iscjedak. U centru lezije postojale su deblje, guste, sivkasto-bjeličaste, adherentne naslage. Promjenu na koži pratila je visoka temperatura. Klinički i radiografski nalaz pluća pokazao je difuzni bronhitis i suspektne bronhiektazije

(bronhografija nije urađena zbog teškog stanja bolesnice). Palpacijom abdomena osjetljivost u lijevoj ingvinalnoj regiji.

Poslije antibiotske terapije bolesnica afebrilna, SE 20/47, međutim u toku slijedeće nedjelje javljaju se nove lezije na koži lijevog ramena i na glutealnim regijama na mjestu aplikacije intramuskularnih injekcija (Fig. II). Pojavu novih lezija prati povišena sedimentacija eritrocita (SE 53/87), leukocitoza i supfebrilna temperatura. Zbog sumnje na blastomikozu i postojeću kandidijazu uveden amfotericin B u infuziji. U toku ove terapije zapaženo poboljšanje ulceroznog kolitisa, kašlja i ekspektoracije, kao i djelomična sanacija okolnih lezija. Poslije tri mjeseca bolesnica dolazi sa novim, brojnim ulceracijama, koje na kontinuiranu terapiju kortikosteroidima u toku šest mjeseci potpuno zacjeljuju sa epitelizacijom iz centra prema periferiji (Fig. III).

Laboratorijski nalazi:

Hemogram: Sed.: 41/70, Eritrociti: 3,180.000, Hgb. 10,8 mg%, Leukociti: 6000, Neseg.: 59%, Eo.: 1%, Ba.: 1%, Ly.: 34%, Mo.: 5%. Hepatogram b.o. Urea u krvi 27 mg%, Holesterol 196 mg%, šećer u krvi 81 mg%. Mineralogram pokazuje normalne vrijednosti. Serološke reakcije na lues negativne. LE-ćelije nisu nađene. LE-fenomen negativan.

Elektroforeza: alb. 52,0 .Alfa$_1$ 5,2, Alfa$_2$ 8,0, Beta 12,2, Gama 22,5.

Imunoelektroforeza: imunoelektroforeza pokazuje izrazitu hipergama proteinemiju sa povećanjem imunoglobulina IgA, IgM, IgG. Najveće povećanje pokazuje IgA. Kvantitativno pomoću metode dvodimenzionalne imunodifuzije Partigen-tehnikom vrijednosti su slijedeće: IgA 1168 mg, Ig M 275 mg, IgG 1280 mg. (Fig. 1 i 2)

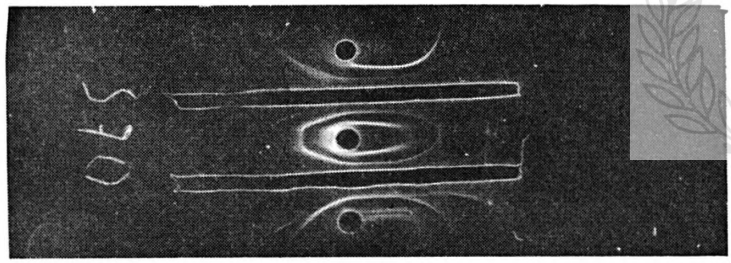


Fig. 1.

Imunoelektroforeza pacijenta Dj. D.
Immunoelectrophoresis of the patient Dj. D.

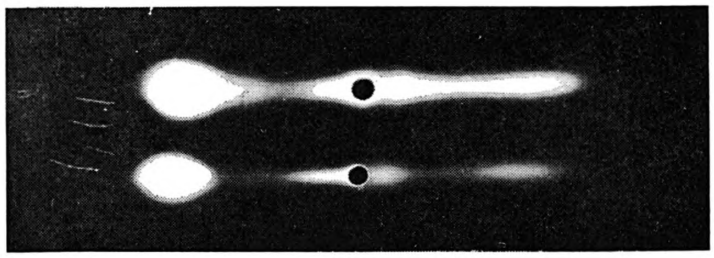


Fig. 2.

Agargelektroforeza pacijenta Dj. D.
Agargelectrophoresis of the patient Dj. D.

Uroparaproteini: pozitivni.

Urin: zamućen, žut, pH kis., spec. tež.: 1011, albumen: negativan, šećer: negativan, bilirubin: negativan, urobilinogen: 1:4, indikan: negativan, u sedimentu: 8 do 10 leukocita, pokoji eritrocit.

Hemokultura: (više puta ponovljena) sterilna.

Sputum na Koch: negativan.

Sputum — mikološki pregled: dominira fungalni nalaz kvasnica sa izrazitom aktivnošću parazita, stvaranjem bogatog spleta micelija. (Fig. 3, 3a) Mikološki pregled na izgled zdrave kože sa predilekcionih mjesta (nativno i kulturom) negativan.

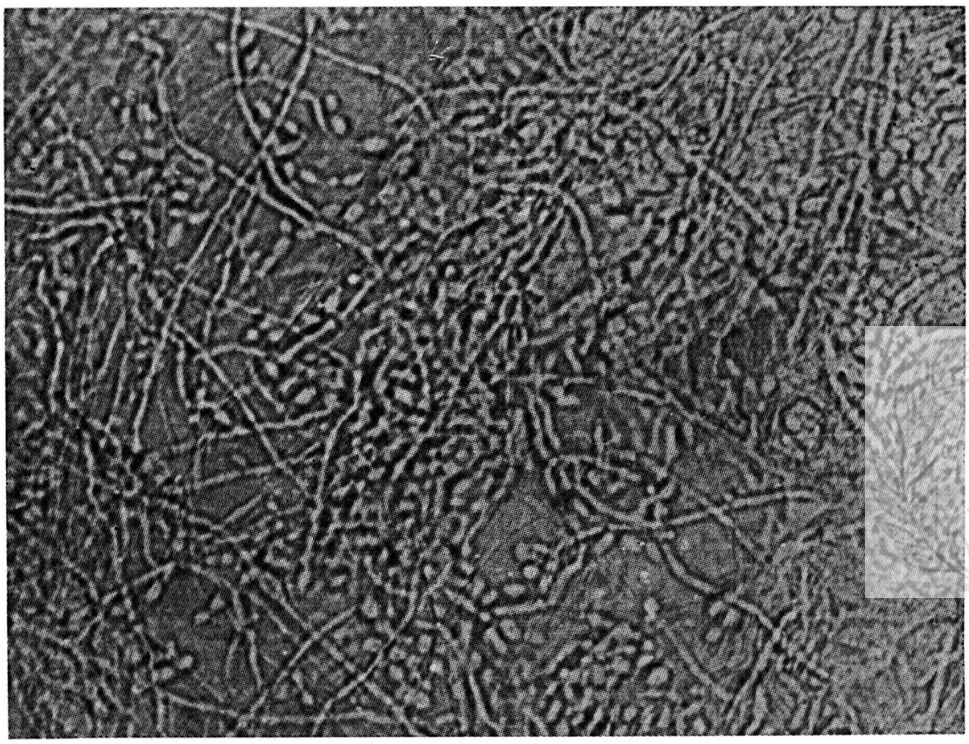


Fig. 3.
Sputum sa brojnim pseudomicelijima (nativni preparat Dj. D.)
Sputum with numerous pseudomycelia (native preparation Dj. D.)

Testovi koji su izvršeni u Mikološkom odjeljenju Nacionalnog instituta za zarazna oboljenja u Atlanti — Georgia (dr Libero Ajello), a koji su se odnosili na indirektni fluorescentni ABT i test aglutinacije (Q i latex), kao i serološki testovi na histoplazmozu sa histoplazmin antigenom i kvasničnim oblikom, te na blastomikozu i coccidioidomikozu — bili su negativni.

Materijal iz lezije u početku sterilan, međutim u toku trajanja oboljenja mikrobiološki nalaz sa lezije (dr Ksenija Karlovac) bio je često neujednačen, ali su najčešće izolovani Staphylococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, coliformni bacili, gram negativni bacili, Pseudomonas pyocianea, Proteus vulgaris.

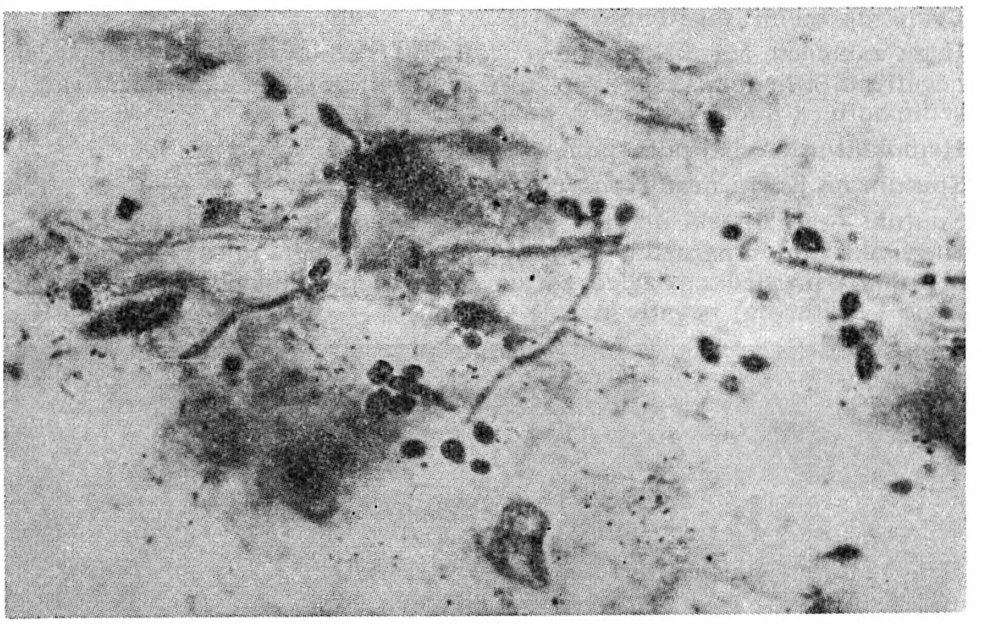


Fig. 3a.

Candida albicans u sputumu (Giemsa)
Candida albicans in sputum (Giemsa stain)

Nativni preparat materijala ispod ruba progredijentnih kožnih lezija sadržavao je pored raznih celularnih elemenata (polinuklearnih leukocita, monocita, eritrocita, epitelijalnih ćelija) i amorfne dijelove raspadnutog tkiva i održana slobodna elastična vlakanca koja su se mogla naći već u prvim počecima još sterilne lezije (Fig. 4).

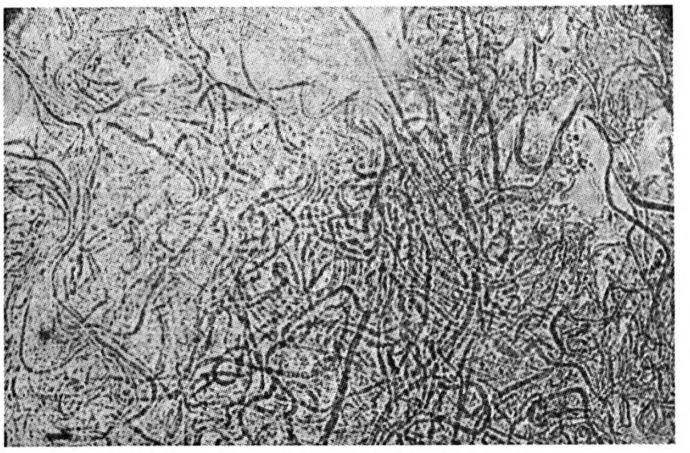


Fig. 4.

Elastična vlakna u sterilnoj inicijalnoj leziji (nativni preparat)
Free lieing elastic fibers in steril initiale lesion (native preparation)

Međutim, naročito treba istaći da smo u takvim nativnim preparatima, kao i u onim bojadisanim Giemsaom zapazili vrlo izrazitu pojavu fagocitoze, na prvom mjestu eritrofagocitozu (Fig. 5), koja je u aktivnim lezijama bila, po pravilu, vrlo bogata. Broj fagocitiranih eritrocita bio je raznolik i u ponekom makrofagu bilo ih je 5 i više (Fig. 6). Eritrociti

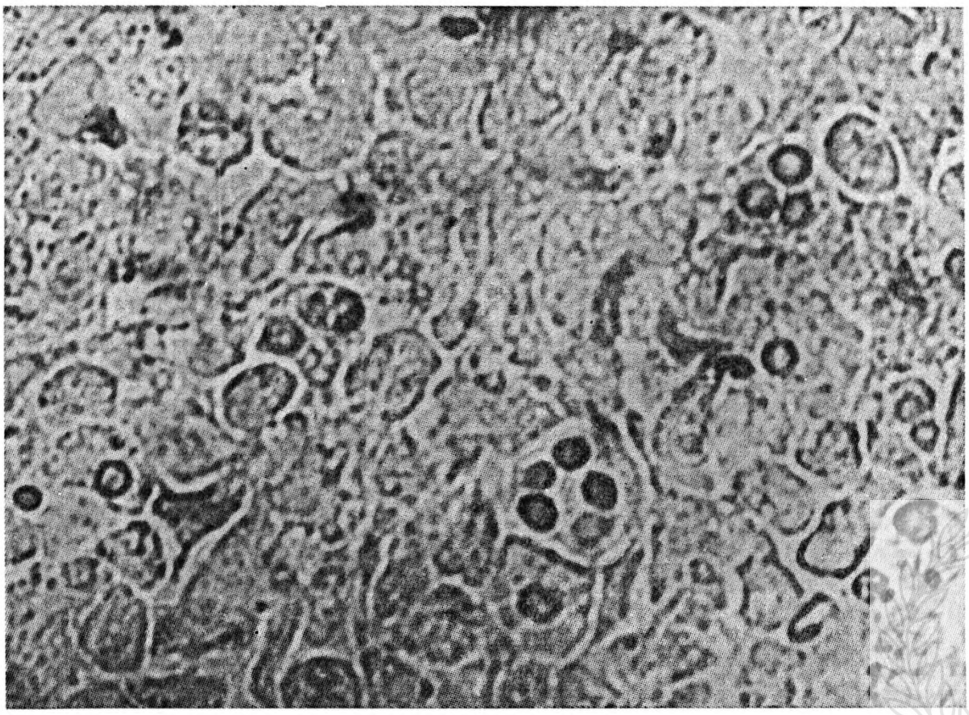


Fig. 5.

Eritrofagocitoza u materijalu sa ruba lezije (nativni preparat)
Erytrophagocitosis in material taken from the border of the lesion (native preparation)

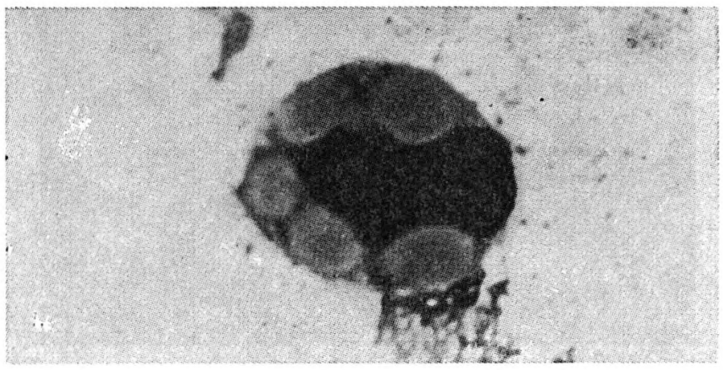


Fig. 6.

Makrofag sa fagocitarnim eritrocitima (Giemsa, veliko povećanje)
Macrophage with ingested erythrocytes (Giemsa stain, high magnification)

su najčešće ostali intaktni i u cijelosti fagocitirani. U preparatima su se mogle zapaziti u pojedinačnim slučajevima i karakteristične faze same eritrofagocitoze: prvo, prijanjanje eritrocita uz fagocit, pri čemu eritrocit može da poprimi i duguljast oblik (Fig. 7), zatim zaokružavanje eritrocita makrofagom i njegovo uvlačenje unutar fagocita (Fig. 9).

Mora se pretpostaviti da je adherirajuća aktivnost i fagocitoza eritrocita za vrijeme aktivnog procesa D U vrlo intenzivna, te smo u takvom stanju mogli zapaziti pojedine makrofage naprosto obrubljene prionutim eritrocitima (Fig. 8), a kasnije njima prepunjene. Poneki fagocit je tako prepunjen fagocitiranim materijalom i eritrocitima da je jezgro potisnu-

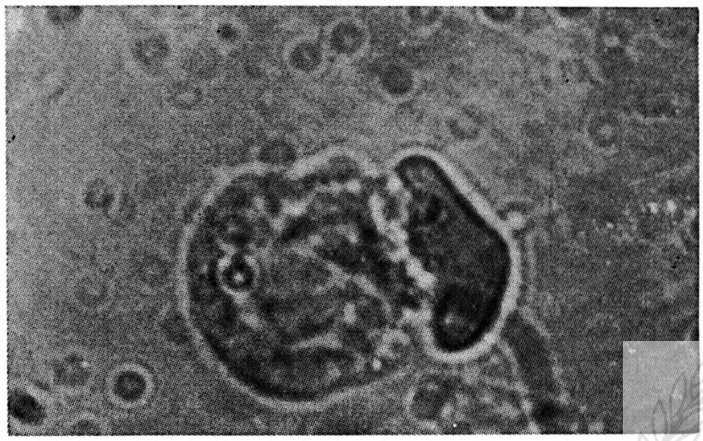


Fig. 7.

Eritrocit priljubljen uz makrofag prije eritrofagocitoze (nativni preparat, veliko povećanje)

Erythrocyte (elongated) adhered to the macrophage before erythrophagocytosis (native preparation, high magnification)

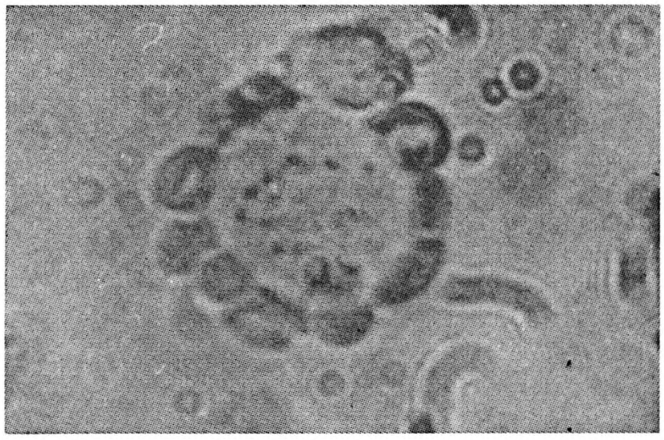


Fig. 8.

Makrofag okružen brojnim eritrocitima (nativni preparat, veliko povećanje)
Erythrocytes in great number attracted by the macrophage (native preparation, high magnification)

to na periferiju, pružajući sliku LE-ćelije (Fig. 10). Histološki nalaz: (Preparati 1459, 1465 i 1474) (doc. dr Melita Švob). Epidermis: umjereno akantotičan sa mjestimično migrirajućim, pojedinačnim leukocitima. Kutis: subepidermalno edematozan, infiltriran difuzno, koncentriraniji infiltrat oko krvnih sudova. Ćelije infiltrata najvećim dijelom histiociti, limfociti,

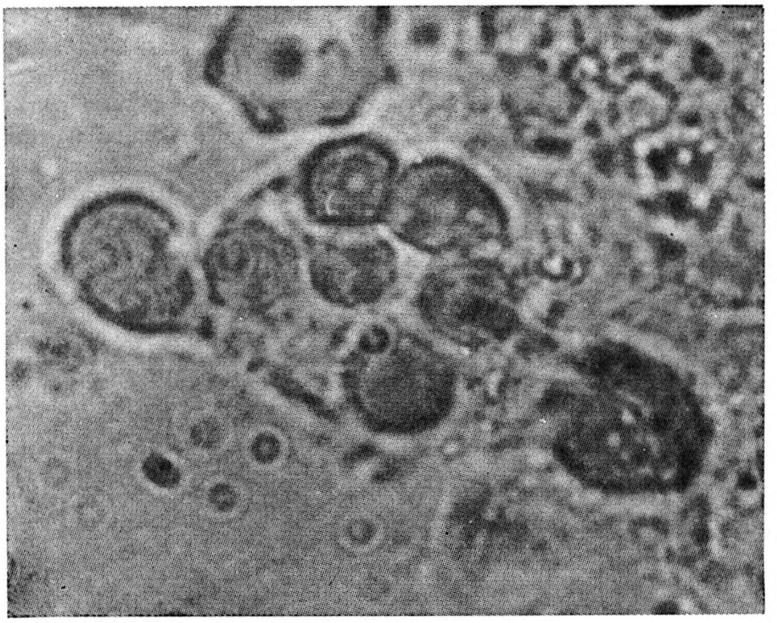


Fig. 9.

Makrofag u fazi eritrofagocitoze sa fagocitarnim eritrocitima (nativni preparat, veliko povećanje)

Macrophage in the phase of erythrophagocytosis and phagocytised erythrocytes (native preparation, high magnification)

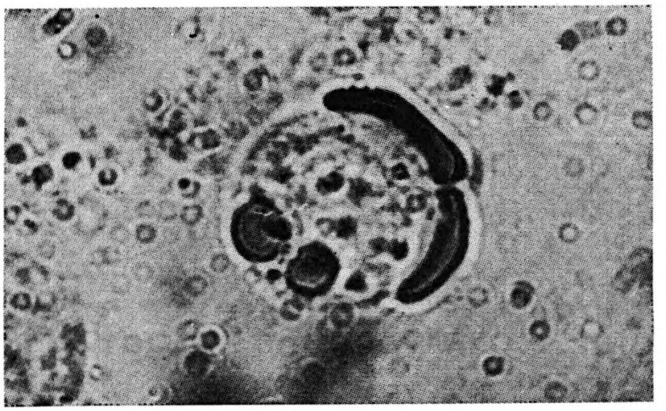


Fig. 10.

Fagocit sličan LE-ćeliji (nativni preparat, veliko povećanje)

LE cell like phenomenon of a fagocyte (native preparation, high magnification)

plazma ćelije, pokoji eozinofilni i neutrofilni granulocit, nekoliko gigantskih ćelija. Krvni sudovi: nabubrio endotel, zid ponegdje čak i stanjen, nejasan.

D.Z., domaćica iz Sarajeva, stara 55 godina, primljena u bolnicu zbog ulcera na desnoj natkoljenici, koji su počeli prije tri mjeseca u obliku nodusa. Iz ranije anamneze se saznaje da su prije 10 godina postojali bolni nodusi na potkoljenicama i podlakticama, koji su se spontano povukli. (Radiografski nalaz koljena pokazuje diskretnu artrozu.) *Status localis:* na koži prednje strane desne natkoljenice dvije pliće ulceracije ovalnog oblika (slika IV), oštro ograničene prema okolnoj koži zadebljanim, bedemastim, ružičastim rubom. Dno ulcera u centru prekriveno debljim sivkasto-žućkastim nekrotičnim masama, a okolo se vidi spužvasta površina iz koje se na pritisak cijedi sukrvav iscjedak. Regionalne limfne žlijezde se ne palpiraju.
Ostali klinički nalaz u fiziološkim granicama.

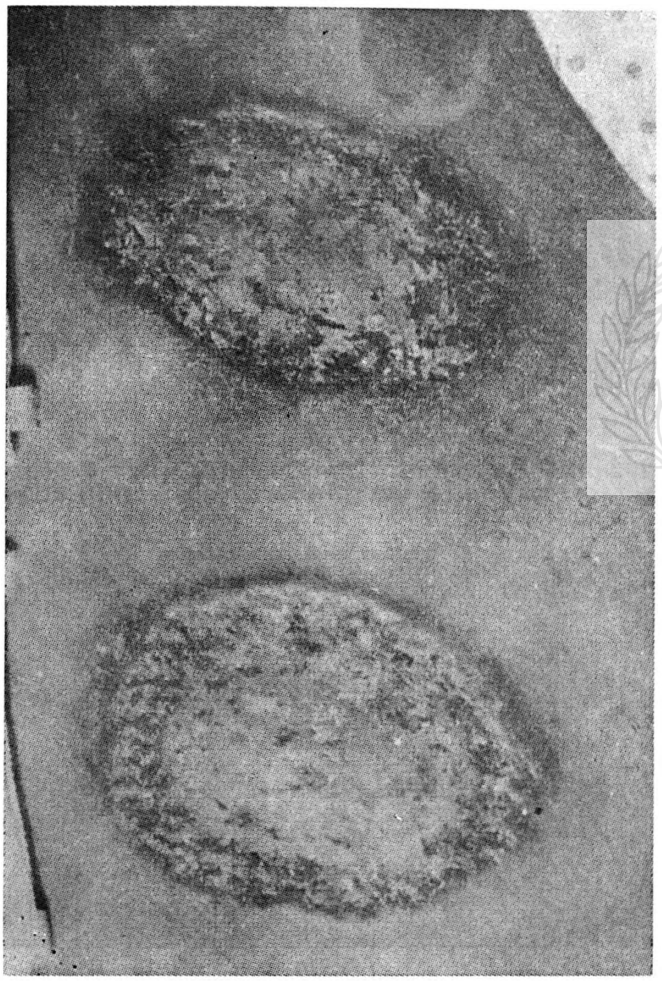


Fig. IV.
Ulcera na desnom bedru
Ulcers on the right thigh

ANU BiH АНУ БиХ

Laboratorijski nalazi:

Hemogram: Sed.: 21/43, Eritrociti: 3,700.000, Hgb. 12,1 mg%, Leukociti: 4.000, Neseg: 59%, Ly.: 35%, Eo.: 2%, Mo.: 4%.

Hepatogram b.o., Urea u krvi 26 mg%, Holesterol 190 mg%, šećer u krvi: 74 mg%.

Elektroforeza: alb. 52, $Alfa_1$ 4, $Alfa_2$ 9, Beta 12,0, Gama 20.

Imunoelektroforeza: imunoelektroforezom i imunodifuzionom tehnikom dobijene vrijednosti ne odstupaju znatno od normalnih. Postoji izvjesno povećanje imunoglobulina uz smanjenje IgA, sa nešto izraženijom IgM vrijednošću.

Serološke reakcije na lues negativne.

OGTT-krivulja pokazuje normalnu vrijednost.

Urin: bistar, žut, pH kis., spec. tež.: 1015, bjelančevine negativne, šećer negativan, urobilinogen: 1:4, bilirubin: negativan, u sedimentu: nešto soli amorfnih urata. Urinokultura b.o.

Hemokultura sterilna.

Mikološke pretrage sa lezija i drugih dijelova kože negativne.

Bakteriološkim nalazom iz lezija dominira Staphylococcus pyogenes.

Kutane probe: Trychophytin 1:50 negativan. Coccidioidin 1:50 negativan, Mantoux 1:1,000.000 jako pozitivan.

Testovi koji su izvršeni u Mikološkom odjeljenju Nacionalnog instituta za zarazne bolesti u Atlanti — Georgia (dr Libero Ajello), a koji su se odnosili na indirektni fluorescentni ABT i test aglutinacije (Q i

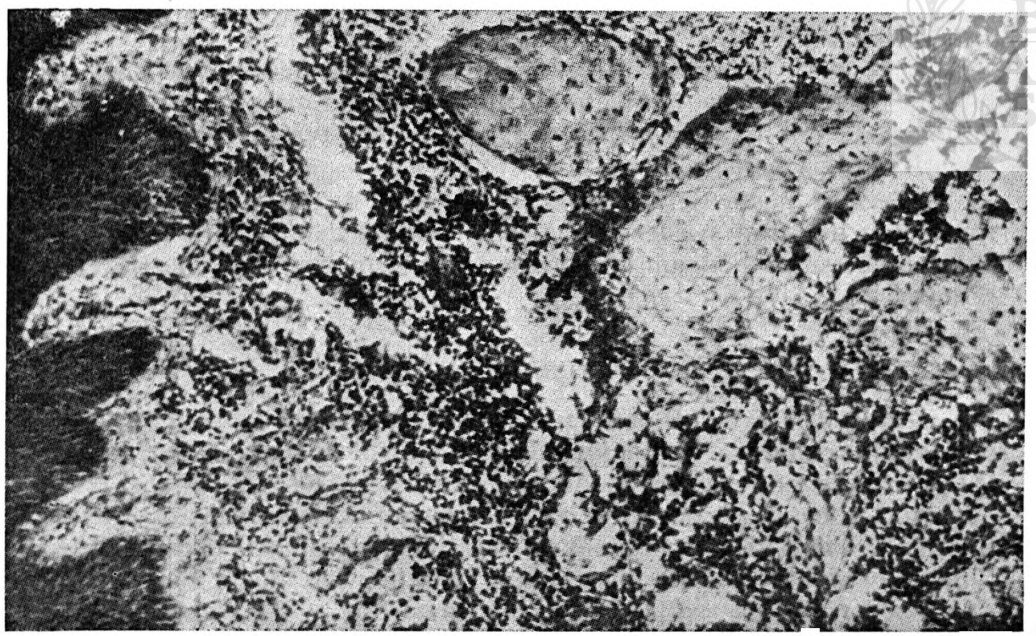


Fig. 11.

Histološka slika biopsije lezije (Hematoxylin-eozin, veliko povećanje)
Biopsy of the lesion (Hematoxylin-eozin, high magnification)

latex), kao i serološki testovi na histoplazmozu sa histoplazmin antigenom i kvasničnim oblikom, te na blastomikozu i coccidioidomikozu — bili su negativni.

LE-ćelije i LE-fenomen: negativni.

Histološki nalaz: (Preparat 1358 i 1363) (doc. dr Melita Švob).

Epidermis: pokazuje akantozu koja na rubovima prelazi u pseudokarcinomatoznu hiperplaziju. Epidermalni produžeci prodiru duboko u kutis među gusti inflamatorni infiltrat (Fig. 11). Samo pojedinačni rijetki leukociti prodiru u epidermis.

Cutis: krvarenje, gust granulomatozni infiltrat i područje nekroze. U infiltratu dominiraju limfociti, ima nešto i histiocita i plazma ćelija, ali u području nekroze povećan je broj neutrofila. Kolagen razoren.

Krvni sudovi: zadebljali zid, prominentni endotel.

Bojenje po PAS-u (metoda MAC manus) pokazuje veliku količinu glikogena u hiperplastičnom epidermisu, osobito u dijelovima koji proliferiraju dublje u kutis. PAS pozitivni su neutrofilni granulociti u infiltratu, a PAS pozitivnu supstanciju opazili smo i u zadebljalom zidu krvnih sudova.

Bojenje na elastiku (metoda Weigert) pokazalo je elastična vlakna u područjima gdje je očuvan kolagen, dok se u području infiltracije ne može pokazati elastično tkivo. Dobro su očuvane membrane oko znojnih žlijezda, kao i membrana elastika interna krvnih sudova.

Bojenje ćelija metodom Giemsa vidi se normalan broj mast-ćelija u subepidermalnom području i oko krvnih sudova, a u infiltratu samo pokoji eozinofilni granulocit.

U početku bolesnica liječena antibioticima, međutim u toku ove terapije javila se nova, istovjetna lezija, ali znatno manja na lijevoj natkoljenici. Poslije izrazito pozitivne tuberkulinske reakcije data tuberkulostatika, bez efekta.

Liječenje nastavljeno kortikosteroidima i nakon dva mjeseca kontinuiranog liječenja sve lezije sanirane. Godinu dana poslije otpusta iz bolnice bolesnica pod ambulantnom kontrolom bez novih lezija i bez terapije.

DISKUSIJA

Klinička slika i tok oboljenja u naša dva pacijenta podudaraju se u glavnim crtama sa usvojenim kliničko-morfološkim karakteristikama D U, kao posebnog entiteta. Međutim, postoji izvjesna varijabilnost u tom pogledu i u naših pacijenata s obzirom na intenzitet, rasprostranjenost i trajanje lezija. U oba pacijenta ulcerativne promjene bile su lokalizirane na karakterističnim predjelima (prvenstveno donji ekstremiteti, sakralna i glutealna regija, leđa) i pokazivale su pored aseptičnog toka rapidnu perifernu ekspanziju sa centralnom nekrozom i izrazitim naslagama. Epitelizacija lezija počinjala je redovno prvo u sjedištu na mjestu inicijalne nekroze i širila se prema periferiji, često i pored progredirajućeg ruba lezije.

Histološka slika kod naših pacijenata nije bila karakteristična kao ni kod drugih opisa i ne može se govoriti o specifičnoj histološkoj slici D U.

Diferencijalno-dijagnostičke poteškoće koje postoje u dijagnozi D U postojala su i u naših pacijenata, naročito zbog sličnosti lezija u bolesnice Đ. D. sa blastomikozom, što je i ponukalo neke autore da govore o »Blastomycosis like Pyoderma« (Williams, Stone[27]). Zbog velike kliničke sličnosti sa blastomikozom i neefikasnosti dotad upotrijebljene terapije uveli smo amfotericin B, koji je i doveo do izvjesnog poboljšanja, vrlo vjerojatno zbog specifičnog djelovanja amfotericina na kandidijazu.

Diferencijalno-dijagnostički uzeli smo također u obzir i tuberkulozni proces kod pacijentkinje D.Z., koja je imala pozitivnu tuberkulinsku reakciju, ali se i tu pokazalo da ni antituberkulozna terapija ni daljnji klinički tok ne govore da se radi o tuberkuloznom procesu.

Teško je još zasada ocijeniti značaj bakterijalne i fungalne flore koja se susreće na lezijama i koja ne samo što je vrlo raznolika (Pseudomonas pyocianea, proteus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes haemoliticus, E. Coli, sarcine, Enterococcus i dr.) nego se i mijenja u toku oboljenja sve do negativnog nalaza. Sigurno je da bakteriološki i fungalni nalazi ne pružaju dovoljno podataka da bi se uzeli u obzir kao neposredni etiološki faktor D U. To naročito vrijedi i za piogene bakterije, kao i niz drugih na koje se antibioticima, po pravilu, može dobro uplivisati, ali time jedva i na sam patološki proces D U. Ta okolnost došla je do izražaja i u naša dva pacijenta.

Osim toga, inicijalna lezija u D U redovno je sterilna (Percival[15], Ayres a. Ayres[1], Kresbach« i dr.), što smo i mi utvrdili, a primarna je nekroza tkiva. Prema tome, bakteriološki nalaz nije niti specifičan niti karakterističan za D U, iako mu neki autori (Bauer[2], Jablonska[9], Williams i dr.[27]) pridaju određeno značenje u njegovoj patogenezi sa imunopatološkog aspekta. U tom pogledu postoje raznovrsna tumačenja, ali svima manjkaju još dovoljno uvjerljivi dokazi, jer se dosadašnji svode uglavnom na pretpostavku da se radi o bakterijalnoj alergiji bilo jedne ili druge vrste mikroba.

Kogoj[10/10a] smatra da je pri tom važnija hiperergična reakcija kože negoli same bakterije. Hiperergična reakcija kože na vakcinu sa stvaranjem inicijalne lezije na mjestu inokulacije u pacijenata sa D U ne bi se mogla smatrati kao specifična, jer takve lezije mogu se izazvati i običnom traumom, kao npr. ubodom igle, što je bio slučaj u naših pacijenata.

Jablonska[9] daje žarištima gram negativnih bakterija (E. Coli u intestinalnom traktu) naročiti značaj. Ona objašnjava nastajanje kutanih lezija mehanizmom hiperergije stvorenim primarnim gram negativnim žarištima, koja su kasnije provocirana drugim gram negativnim bakterijama. Tako je Jablonska uspjela inokulacijom tifusne vakcine u tri slučaja sa pyoderma gangrenosum da izazove odgovarajuće lezije.

U sve većem saznanju o značaju imunološkog mehanizma u patogenezi raznih patoloških zbivanja razumljivo je da se sve češće pokušava još nepoznata etiopatogeneza D U svrstati u skupinu imunopatija za što postoje pored navedenog i izvjesne druge činjenice i pretpostavke koje su još nedovoljno ispitane da bi se takva tvrdnja mogla smatrati dokazanom.

ANU BiH АНУ БиХ

Tu dolaze na prvom mjestu ispitivanja koja se odnose na autoimuni mehanizam i patološka stanja imunoglobulina (Marcussen[13], Van der Sluis[26], Bucholz[4] i dr.). Nalazi su, međutim, vrlo neujednačeni.

Spominje se hypogammaglobulinemia, privremeni manjak IgM-globulina, ali i normalne, kao i povećane vrijednosti. Neki autori navode nalaz uroparaproteina (Röckl i sarad.[20]). Prema tome, ni imunoelektroforeza nije dosada dala određenije rezultate, osim što se u nekim slučajevima moglo utvrditi da postoje promjene serum-proteina koje govore o raspadanju tkiva i jednoj imunološkoj disfunkciji (Van der Sluis[26]). Nalazi na našim pacijentima u tom pogledu također su neodređeni. U jednog pacijenta nađeno je imunoelektroforezom da postoji hipergamaproteinemija, dok u drugog ne postoje znatnija odstupanja.

Navodi se također da bi mogao doći u obzir u D U mehanizam analogan Sanarelli-Schwartzmanovom fenomenu, ali i to su samo pretpostavke, jer niti takva oboljenja niti histološka slika, pa i različit upliv kortikosteroidne terapije ne odgovaraju takvoj analogiji.

U prilog pretpostavci da D U vjerojatno spada u izvjesnom smislu u skupinu imunopatija govori činjenica da se oboljenje relativno često pojavljuje sa ulceroznim kolitisom, za koje patološko stanje postoji mišljenje da je u pitanju autoimuni mehanizam, i drugo — općenito dobri terapeutski rezultati kortikosteroidima i supstancama koje imaju imunosupresivno djelovanje (Schöpf i sarad.[23]). U collitis ulcerosa utvrđena su autoantitijela prema antigenu colona, bilo da je to primarna pojava ili sekundarna kao poslijedica kronične inflamacije i ulceracije gastrointestinalnog tkiva ili unakrsnog djelovanja bakterijskih antigena koji su slični antigenu colona (Perlmann i Broberger[18], Wright[28]), ali nije još dovoljno rasvijetljen odnos između autoimunog mehanizma ulceroznog kolitisa i D U. Učestalost pratećeg ulceroznog kolitisa u pacijenata sa kožnim simptomima D U, prema podacima u literaturi, kreće se od 30 do 60% (Röckl[19], Perry i Brunsting[6]), ali ako se uzme kao osnov collitis ulcerosa, tada statistički podaci pokazuju da se uz to oboljenje nalaze ulcerativne promjene samo u 1,3% (Sloan i sarad.[25]).

U jednog od naših pacijenata prethodio je ulcerozni kolitis ulceracijama kože, ali nismo mogli da utvrdimo da je postojala u toku oboljenja redovna korelacija između težine manifestacije ulceroznog colitisa i težine i trajanja ulceracija kože. Bilo je intervala u kojima je ulcerozni colitis bio klinički saniran, a ulcerozne promjene kože su progredirale i stvarale se nove, iako postoje u literaturi zapažanja i o simultanom poboljšanju simptoma i stvaranju recidiva (Van der Sluis[26]).

Osim ulceroznog kolitisa, poznate su asocijacije i drugih oboljenja uz D U [arthritis, plućne promjene (Orfuss[14]), razne gastrointestinalne smetnje (Bluefarb[4]) itd.], ali su ti odnosi suviše neispitani da bi se mogli izvesti neki određeniji zaključci. To vrijedi i za našeg pacijenta u kojega su postojale kronične promjene na plućima sa konstantno jako bogatim fungalnim nalazom aktivnog rasta Candidae albicans u ispljuvku, što bi se moglo smatrati i kao sekundarna infekcija primarnog patološkog procesa na plućima, koži i kolonu, koji — moguće — samo predstavljaju zajednički odraz jedne određene hiperergične reakcije organizma, kako to Schupli i Birkhäuser[24] pretpostavljaju u opisu pyoderma

gangrenosum kod pacijenata sa istovremenim kroničnim recidivirajućim promjenama na plućima (atipični plućni abscesi).

Poznato je da se u zdravom tkivu eritrofagocitoza rijetko susreće, ali ona postoji u raznih oboljenja u retikuloendotelijalnom sistemu. Smatramo da je od osobitog značaja lokalni nalaz eritrofagocitoze u naših pacijenata u nativnom preparatu i razmazima bojadisanim po Giemsau u sadržaju materijala sa ruba aktivnih lezija. U razmazima periferne krvi u naših pacijenata nismo zapazili takvu pojavu. Da li su u pitanju proteini u raspadnutom tkivu lezije D U koji stvaraju uslove za opsonizaciju i eritrofagocitozu ili se radi o specifičnim opsonirajućim antitijelima koja uz prisutnost komplementa pospješavaju fagocitozu eritrocita, ne možemo reći, ali je to ipak pojava koja bi se mogla protumačiti kao odraz imunopatološkog mehanizma i kao pretpostavka da se radi o jednom tkivnom imunološkom fenomenu (imunoeritrofagocitoza). Pojava eritrofagocitoze u D U, koliko nam je poznato iz literature, do sada nije opisana.

Uz to treba uzeti u obzir da epitelizacija ulceracija u naših pacijenata sa D U ne počinje sa periferije nego iz središta. I ova pojava centralne sanacije uz periferno progrediranje lezije koje se ne vraća više natrag u centralni epitelizirani dio ulceracije također navodi na zaključak da je u pitanju mehanizam lokalne reaktivnosti kože imunološkog karaktera.

U prilog pretpostavci da se u D U radi vjerojatno o jednom imunološkom mehanizmu govori i činjenica da se patološki proces može terapeutski najbolje uplivisati kortikosteroidima i sredstvima imunosupresivnog djelovanja. To je bio slučaj i u naših pacijenata. Antibiotici nemaju kurativno djelovanje u D U. Oni su samo pomogli da klinički entitet D U dobije sve više određene granice eliminiranjem raznih sličnih vrsta piodermija koje se mogu sanirati odgovarajućim antibioticima.

ANU BiH АНУ БиХ

ERNEST I. GRIN* AND VERA TADIĆ-TIGERMAN**

ERYTHROPHAGOCYTOSIS IN DERMATITIS ULCEROSA (PYODERMA GANGRENOSUM)

SUMMARY

There are various names to be found in the medical literature for the same cutaneous disorder with its distinctive morphologic features well recognized as an clinical entity and at present mostly colled Pyoderma gangrenosum (Brunsting, Goeakerman a. O'Leary[6]) or Dermatitis ulcerosa (Kresbach[11]).

In this report the term Dermatitis ulcerosa is suggested as the most appropriate since it does not prejudice the etiopatogenecity of the disease which is not known and there is very low indication that the pyogenic infection is the main etiological factor.

*, **, Institute of Dermato-Venereology, P. O. Box 137, Sarajevo — Yugoslavia.

Two female patients with classical clinical picture of Dermatitis ulcerosa and typical course of the disease were studied to broaden the concept of this rather vague disorder.

One of the patients had associated colitis ulcerosa and visceral candidiasis (candida albicans). To our experience this condition could not be considered as necessarily related to dermatitis ulcerosa and even less caused by it.

In the other patient no such or any other associated disorder were found.

The very extensive laboratory investigations could not reveal any conclusive finding which could be regarded as specific for dermatitis ulcerosa. Also the histopathology demonstrated only the usually structures suggestive of the diagnosis.

Antibiotic treatment remained ineffective. However steroids brought about complete involution of the lesions.

Also in our patients the initial lesion were sterile showing in the native preparation besides cellular elements (macrophages and other) free lieing elastic fibers from the destroyed tissue (ilustrated by fig. 4).

It is interesting to note that the lesions in dermatitis ulcerosa — contrary to the normal wound healing — begun to heal (epithelise) in the rule in the central part of the lesion progresing to the periphery though sometimes the borders of the lesion are still in active extension. The extension of the lesion or recurrences after complete healing was always going from the border to further periphery and never back to the area of the previously ulcerated skin this circumstances may indicate that an immunological mechanism might be involved (skin specific hypersensitivity).

The most peculiar findings in the report relate to the phenomenon of erythrophagocytosis which could be seen in the native preparations and Giemsa strained smears in material taken from the active lesions particularly from the peripheral borders in extension.

The macrophages seen in this material may contain numerous erythrocytes which appear to be intact and have been phagocytised whole rahter than after rupture. Sometimes there could be observed in the native preparation erythrophagocytosis at different stages of the active process of phagocytosis as adherence of erythrocytes (occasionally becoming elongated) to the phagocyte, than becoming surrounded and drown into the macrophage (illustrated by fig. 5—10).

In peripheral blood smears erythrophagocytosis could not be observed in the reported patients.

This phenomenon which to our knowledge has not previously been recorded in dermatitis ulcerosa (Pyoderma gangrenosum and other denotation for the same disorder) is suggested to be a process of tissue mediated immunological mechanism.

In discussing the presumptive etiopathogenetic factors of dermatitis ulcerosa an immunological mechanism seems to be indicated although no sufficient proved evidence as reflected by altered immunoglobulin classes or respective antibodies is at present available.

LITERATURA

1. Ayres S. Jr., Ayres III. S.; Pyoderma gangrenosum with an Unusual Syndrome of Ulcers, Vesicles and Arthritis. Arch. Derm., 77: 269—280 (1958).
2. Bauer F. M., and Hewitt L. W.: Pseudomonas Aeruginosa contaminant or Patogen. Arch. Derm., 84: 410—418 (1961).
3. Bloom D., Fischer D., and Dannenberg M.: cit Jablonska. Pyoderma Gangrenosum. Hautarzt 15, Hft. 11: 584—591 (1964).
4. Bluefarb M. S., Rodin H. H., and Hoit L.: Pyoderma Gangrenosa. Arch. Derm., 71: 750—751 (1955).
5. Bucholz W.: Dermatitis ulcerosa der Axillar und Genitoanalregion mit Polyarthritis und temporärem IgM — Mangel. Z. Haut-Gesch. Kr., 45, 24: 995—1004 (1969).
6. Brunsting L. A., Goeckerman W. H., and O'leary P. A.: Pyoderma (Ecthyma) Gangrenosum. Arch. Derm., 22: 655 (1930).
7. Coombs R. R. A.: Immune Phenomenon in Relation to the Skin in Progr. in the Biol. Scienc. in Relation to Dermatol., Ed. A. ROOK, Cambridge University pres, 1960: 247.
8. Güller R.: Postoperative progressive Gangrän und Dermatitis ulcerosa. Hautarzt 19: 408—422 (1968).
9. Jablonska S.: Zur Pathogenese des Pyoderma Gangrenosum. Hautarzt 15: 584—591 (1964).
10. Kogoj Fr.: Kroničke piodermije.
(Predavanje održano u Fiuggi-Dies Italico-Yugoslavici medicinae distinati 12—14 IX. 1969 — u štampi).

10a. Kogoj Fr.: Über Chronische Pyodermien.
Wiener Med. Wschr., 41/42: 850—854 (1960).

11. Kresbach H.: Ein Beitrag zum Problem der sogenannten Pyodermia ulcerosa. Arch. klin. exp. Derm., 208: 128—159 (1959).
12. Long P. I., and Uesu C. T.: Pyoderma gangrenosum. JAMA, 187: 336—339 (1964).
13. Marcussen P. V.: Hypogammaglobulinemia in Pyoderma gangraenosum. J. invest. Derm., 24: 275—280 (1955).
14. Orfuss A. J., and Allen E.: Pyoderma gangrenosum. Arch. Derm., 81: 179/483—180/484 (1960).
15. Percival G. H.: Pyoderma Gangrenosum the Histology of the primary Lesion. Brit. J. Derm., 69: 130 (1957).
16. Perry H. D., and Brunsting L. A.: Pyoderma Gangraenosum. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 75: 380—386 (1957).
17. Perry H. O., and Didisheim P.: Consideration of the Etiology of Pyoderma Gangrenosum. XIII Congressus Internationalis Dermatologiae. München 1967. Ed. W. Jadassohn a. C. G. Schirren, Spring-Verlag-Berlin, Berlin, Heidelberg, New York. 1968: 1208.
18. Perlmann P., and Broberger O.: Lower Gastrointestinal System. In Textbook of Immunopathology, Ed. Miescher P. A., and Müller-Eberhard, H. J. Vol. II: 44, Grune a. Stratton, New York a. London, 1969.
19. Röckl H.: Hdb. Haut u. Gschl., J. Jadassohn: Pyodermien. Erguänz, Bd. IV/1, A, S. 131, Springer 1964.
20. Röckl H., Knedel M., und Schröpl F.: Über das Vorkommen von Paraproteinämie bei Pyodermia ulcerosa serpiginosa (Pyoderma gangraenosum, Dermatitis ulcerosa). Hautarzt 15: 165—171 (1964).
21. Salfeld K.: Pyoderma gangraenosum und Erkrankungen an inneren Organen. Gleichzeitig ein Beitrag zur Pathogenese. Derm. Wschr., 149: 425—437 (1964).
22. Schirren C., und Walther L.: Zur Klinik und Therapie der Pyodermia ulcerosa serpiginosa. Hautarzt 16: 552—557 (1965).

ANU BiH АНУ БиХ

23. Schöpf E., Schulz H. J., und Schulz K. H.: Azathioprin — Behandlung der Dermatitis ulcerosa (Pyoderma gangrenosum). Hautarzt 20: 558—563 (1969).
24. Schuppli R., und Birkhäuser H.: Ein Fall von Pyoderma gangraenosum mit Lungenveränderungen. Dermatologica (Basel) 115: 648 — 655 (1957).
25. Sloan jr. W. P., and Cow.: Life histories of patients with chr. ulc. col. Gastroenterology, 16: 25 (1950), cit. po L[4].
26. Van Der Sluis I.: Two Cases of Pyoderma (Ecthyma) Gangraenosum associated with the Presence of an abnormal Serumprotein (beta 2-A-Paraprotein). Dermatologica (Basel) 133: 409—424 (1966).
27. Williams jr., H. M., und Stone O. J.:. Blastomycosis like Pyoderma. Arch. Derm., 93: 226—228 (1966).
28. Wright R.: Auto-immunity and the Gastrointestinal tract. Practitioner, 199: 167 (1967).

ANU BiH АНУ БиХ

JAKOB A. GAON*

ISPITIVANJE STOPE PROKUŽENOSTI STANOVNIŠTVA BOSNE I HERCEGOVINE PROUZROKOVAČEM KLASIČNOG PJEGAVCA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 7. XII 1970. god.)

Posljednjih se godina klasični pjegavac javlja u našoj zemlji samo u sporadičnim oblicima. Osim u Bosni i Hercegovini, ova se bolest kod nas još registruje u AP Kosovo i u užem području Srbije. Broj zvanično prijavljenih oboljenja u SFRJ ne prelazi u toku posljednjih pet godina 40 slučajeva godišnje. U toku 1969. godine registrovano je u SFRJ 8 slučajeva, od čega 7 u SRBiH i još samo jedan u SR Hrvatskoj, koji je tamo unesen iz SRBiH.

Od svih registrovanih slučajeva klasičnog pjegavca u našoj zemlji najveći se broj otkriva u SRBiH. Sve do posljednjih godina dve trećine slučajeva zvanično prijavljenih u SFRJ potiču sa područja SRBiH.

I u našoj Republici ova bolest je u stalnom padu, ali se broj recidiva pjegavca sve više otkriva zahvaljujući laboratorijskoj dijagnostici (J. Gaon, 1969).

Broj slučajeva klasičnog primarnog pjegavca i njegovih recidiva (Brill-Zinsserove bolesti) vidi se iz tabele broj 1.

Tabela broj 1

	1965.	1966.	1967.	1968.	1969.
Primarni klas. pjegavac	43	36	33	21	7
Recidiv pjegavca	26	69	78	72	54

Primarna oboljenja od klasičnog pjegavca javljaju se u našoj Republici u siromašnim, planinskim, od saobraćajnica udaljenijim selima, gdje se, zbog već poznatih socijalno-ekonomskih uslova života, još održava priličan nivo ušljivosti stanovništva.

Na teritoriji SRBiH za posljednje tri godine nisu registrovane epidemije pjegavca.

* Adresa autora: Epidemiološki institut Medicinskog fakulteta, Sarajevo, Moše Pijade broj 6, Jugoslavija.

S obzirom na ratne i poslijeratne veće epidemije pjegavca, sasvim je razumljiva pojava veće broj recidiva ove bolesti u selima i gradovima naše Republike.

U gradovima se recidivi kod nas više otkrivaju, jer se za bolesnike koji se liječe u gradovima daleko više iskorištava posebna laboratorijska dijagnostika, bez čega nije moguće utvrditi ovu bolest (B. Đorđević, J. Gaon, i sar. 1966, 1967).

Serološko ispitivanje većeg broja ljudskih seruma, naročito u krajevima gdje su vladale epidemije ili gdje se pretpostavlja da još vladaju endemije pjegavog tifusa, mogu dati sliku o nivou prokuženosti stanovništva prouzrokovačem pjegavca. Na taj način je moguće također utvrditi da li infekcije još uvijek nastaju u toku djetinjstva, u kojim je područjima naše Republike ovo prokužavanje najveće i da li je ono još uvijek češće u muslimanskom nego u nemuslimanskom stanovništvu (A. Terzin, 1956).

Ovakva ispitivanja mogu dati odgovor na pitanje da li se pjegavi tifus još uvijek održava neopažen i neotkriven od zdravstvene službe u pojedinim udaljenim seoskim područjima (J. Gaon, B. Đorđević, 1970).

CILJ RADA

a) Da se odredi stopa prevalencije antitjela protiv pjegavog tifusa prema dobu, polu i prema etničkoj pripadnosti stanovništva.

b) Da se odredi da li se javljaju nove infekcije sa R. prowazeki, naročito u zabačenim planinskim naseljima.

MATERIJAL I METODE RADA

Metodom statističkog izbora uzorka na slučajan način odabrana su u raznim područjima SRBiH četiri muslimanska i dva nemuslimanska naselja između 220 sela, u kojima su se do sada javljale epidemije ili je bilo češćih pojava oboljenja od klasičnog pjegavca. Ukupno je ispitan 1041 serum; tj. serumi su dobijeni od stanovništva raznih uzraslih grupa. Među ovim su bila 453 seruma koji su pripadali muškim i 588 seruma koji su pripadali ženskim licima.

Pošto se je klasični pjegavac javljao u toku poslijeratnih godina češće u muslimanskim selima, broj ispitanih muslimanskih naselja namjerno je veći. Isto tako, namjerno su za ovo ispitivanje izabrana naselja u kojima su se poslije rata javljale bilo epidemije, bilo učestali slučajevi oboljenja, jer se očekivalo da će se prokuženost sa R. prowazeki mlađih uzraslih grupa, a naročito djece, ako infekcije još postoje, pronaći upravo među stanovnicima tih naselja.

Za ovo ispitivanje iskorištavani su serumi koji su upotrebljavani za epidemiološko-serološku studiju endemskih trepanematoza i drugih infekcija u SRBiH od strane Svjetske zdravstvene organizacije, a pod rukovodstvom prof. dra E. Grina.

Serumi su u smrznutom stanju sa terena upućivani u matičnu laboratoriju Zavoda za kožne i venerične bolesti »Dr Simo Milošević« u Sarajevu, a iz ove po 0,5 ccm u našu laboratoriju za rikecioze u Epidemiološkom institutu Medicinskog fakulteta u Sarajevu. Serumi su držani na —20°C do pregleda.

Za utvrđivanje antitjela za R.prowazeki upotrijebljen je CF (reakcija vezivanja komplementa) test i WF (Weil-Felixov) test.

Kao antigen upotrijebljen je solubli antigen dobijen u našoj laboratoriji iz domaćeg soja R.prowazeki (»Rogatica«).

U CF-testu upotrijebljeno je 0,2 cc antigena (2 jedinice), 0,2 cc inaktiviranog na 56°C seruma u raznim duplim razređenjima i 0,2 cc komplementa (2 jedinice). Poslije inaktivacije preko noći na +4°C dodato je 0,4 cc hemolitičkog sistema, tj. 0,2 cc, 2% eritrocita ovce i 0,2 cc hemolizina (2 jedinice).

Rezultati su čitani poslije inkubacije u vodenom kupatilu na 37°C u toku 30 minuta.

Krajnje razređenje seruma, koje je pokazivalo potpuno sprečavanje hemolize (++++) ili gotovo potpuno (+++), označavalo je krajnji titar antitijela u odgovarajućem serumu.

Kao kontrola svakog niza testova obavljenih u jednom danu ispitani su po jedan poznati pozitivni i negativni serum, a pored toga su izvršene kontrole antigena, senzibiliziranih eritrocita i komplementa sa 2,1, $^1/_2$ i $^1/_4$ jedinice.

Svaki serum je ispitan također pomoću Weil-Felixove reakcije. U ovom testu je upotrijebljena živa suspenzija proteus OX_{19}, zasađena na svježem kosom agaru dan prije obavljanja ovog testa.

Svakom razređenju seruma u količini od 0,5 cc dodate su po dvije kapi žive suspenzije proteusa OX_{19} (oko pet milijardi klica u jednom cc suspenzije) i posle stajanja na 37°C preko noći čitani su rezultati.

Krajnje razređenje seruma, koje je pokazivalo potpunu bistroću gornjeg sloja tečnosti, a zgomilavanje bakterija na dnu epruvete u vidu većih bjeličastih čestica, smatrano je krajnjim pozitivnim titrom.

REZULTATI RADA

Opšta stopa prevalencije prokuženosti stanovništva

Od pregledanih 1041-og seruma iz šest izabranih seoskih naselja, samo jedan serum pokazao je u Weil-Felixovoj reakciji titar u visini od 1:200, dok su svi ostali serumi imali nesignifikantne titrove, uglavnom, ispod 1:100. Taj jedini serum sa titrom od 1:200 pripadao je ženskom licu.

Tabela broj 2

CF POZITIVNA LICA U RAZREĐENJU SERUMA OD 1 : 8 I VIŠE NA KLASIČNI PJEGAVAC

Pol	Pregledano	% pozitivnih	Od toga ispitano	
			Muslimana i % pozitivnih	nemuslima i % pozitivnih
muški	453	11,56	318 (11,78)	135 (11,02)
ženski	588	17,11	386 (17,24)	202 (16,84)
SVEGA:	1041	14,67	704 (14,75)	337 (14,46)

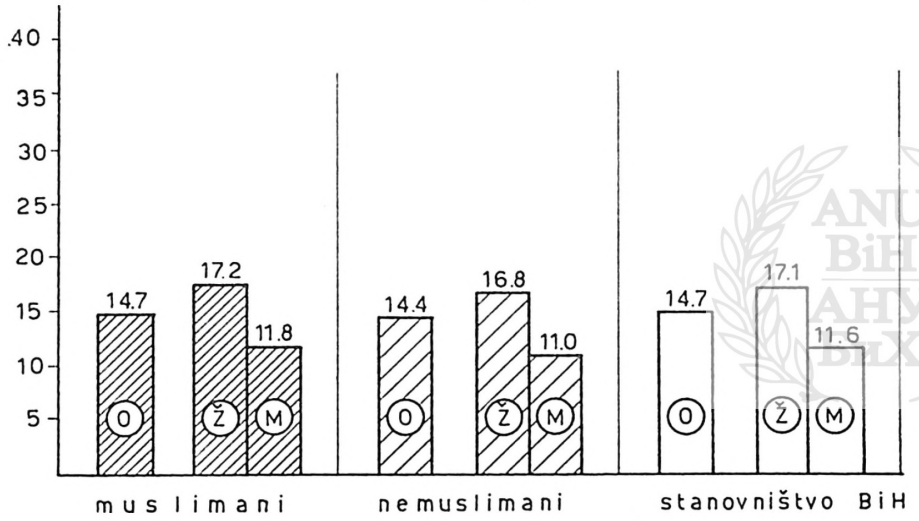
Iz tabele broj 2 vidi se da je opšta prevalencija CF pozitivnih lica od 1:8 i više iznosila 14,67%. Prevalencija CF pozitivnih lica u muslimanskom stanovništvu iznosila je 14,75%, a u nemuslimanskom 14,46%. Statistički nije utvrđena signifikantna razlika prokuženosti sa R.prowazeki između muslimanskog i nemuslimanskog stanovništva; (P = > 0,1).

Međutim, značajna razlika u tom pogledu postoji između ženskih (17,1%) i muških lica (11,56%) (P = < 0,01). Ta razlika, sa većom prevalencijom prokužavanja žena, postoji kako kod muslimanskog, tako i kod nemuslimanskog stanovništva.

Nije utvrđena nikakva signifikantna statistička razlika između muslimanskog i nemuslimanskog stanovništva u visini stope prokuženosti između muških i ženskih lica (P = > 0,1).

Grafikon br. 1

PROKUŽENOST STANOVNIŠTVA SR BiH OD R. PROWAZEKI
(1968 g.)



Stopa prevalencije CF antitijela prema dobnim grupama

U dobnoj grupi od 0 do 10 godina starosti prevalencija CF pozitivnih lica iznosila je 2,51%, od 11 do 20 godina starosti 4,17% i od 21 godine i dalje 27,96%. Posmatrajući dinamiku kretanja stope prevalencije kod muslimanskog i nemuslimanskog stanovništva, vidi se da infekcija sa R.prowazeki gotovo tri puta češće nastupa u ranom djetinjstvu kod muslimanskog nego kod nemuslimanskog stanovništva, da je dva puta češća između 11. i 20. godine života i da se poslije toga gotovo izjednačava.

Tabela broj 3

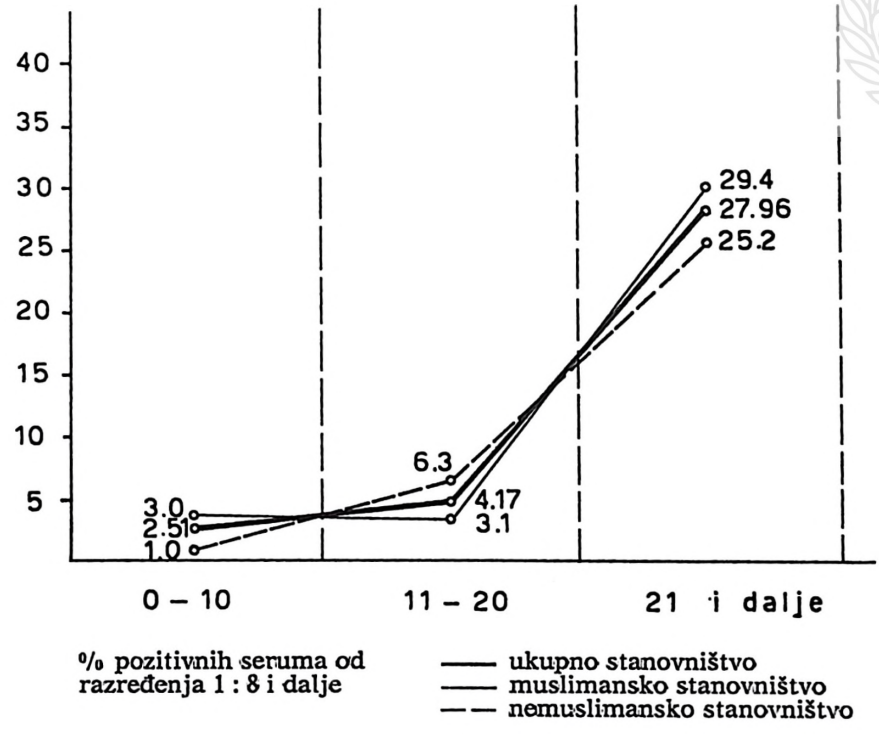
KRETANJE CF ANTITIJELA MEĐU STANOVNIŠTVOM PREMA STAROSTI I ETNIČKOJ PRIPADNOSTI

Starost	Pregledano	% pozitivno	Od toga	
			Muslimana i % pozitivnih	nemuslimana i % pozitivnih
0—10	282	2,51	195 (3,07)	87 (1,17)
11—20	272	4,17	193 (3,12)	79 (6,34)
21. i više	487	27,96	316 (24,41)	171 (25,16)
UKUPNO:	1041	14,67	704 (14,75)	337 (14,40)

Iz tabele broj 3 vidi se da među dobnim grupama postoji signifikantna razlika u obje etničke grupe (P = < 0,01).

Grafikon br. 2

PROKUŽENOST STANOVNIŠTVA SR BiH PREMA DOBNIM GRUPAMA



ANU BiH АНУ БиХ

Prevalencija CF antitijela prema lokalitetima u kojima stanovništvo živi

Naša zdravstvena služba posljednjih šest godina nije registrovala nijedan slučaj primarnog klasičnog pjegavca u ispitanim selima, među kojima su bila četiri muslimanska (Jevaždije, Mala Peća, Beganovići i Uvorići) i dva nemuslimanska sela (Vasiljevići i Varošluk). Naprotiv, u drugim obližnjim selima registrovani su sporadični slučajevi primarnog klasičnog pjegavca i njegovih recidiva, što se vidi iz tabele broj 4.

Tabela broj 4

REGISTROVANI SLUČAJEVI PJEGAVOG TIFUSA I BRILL-ZINSSEROVE BOLESTI NA PODRUČJU OPŠTINA GDJE JE LOCIRANO 6 ISPITANIH SELA

Sela	Opština	Broj registrovanih oboljenja	
		od klasičnog pjegavca	od recidiva pjegavca
M.P.	Bihać	11	3
U.	Visoko	5	5
J.	Tešanj	5	1
B.	Kladanj	—	1
Vas.	Tuzla	18	12
Var.	Travnik	—	—

Za vrijeme rata, naročito u toku 1943. i 1944. godine, vladale su u sva četiri muslimanska i u jednom nemuslimanskom selu velike epidemije pjegavog tifusa. Najveća i najduža epidemija bila je u selu Beganovići, opština Kladanj, u kojemu je dokazana najviša stopa prevalencije CF pozitivnih lica.

Tabela broj 5

CF-TITROVI U STANOVNIŠTVU ŠEST ISPITANIH SELA U SR BiH

Selo	Broj ispitanih seruma	Broj i % pozitivnih
M.P.	156	9 (5,80)
U.	205	28 (14,14)
J.	222	38 (17,43)
B.	145	31 (21,52)
Vas.	151	28 (18,91)
Var.	162	13 (9,35)

Iz tabele broj 5 vidi se da se procenat pozitivnih lica sa rezidualnim antitijelima za pjegavi tifus kreće u muslimanskim selima između 5,8% (Mala Peća) i 21,52% (Beganovići), a u nemuslimanskim selima između 9,15% (Varošluk) i 18,91% (Vasiljevci) ($P = < 0,01$).

Stopa prevalencije CF pozitivnih lica kod djece do 10 godina starosti iznosila je 2,51%. Taj nalaz govori da oboljela djeca, koja često pokazuju lake kliničke manifestacije pjegavog tifusa, još uvijek ostaju u ovim zabačenim planinskim selima neotkrivena od zdravstvene službe i zato kao izvor zaraze na vrijeme neizolirana is anitarno neobrađena.

DISKUSIJA

Uzorak od 1041 testiranih seruma u šest planinskih sela, statistički izabranih na slučajan način, ne čini reprezentativni uzorak za cijelu Republiku BiH. Pošto se radi o udaljenim planinskim selima, gdje je zdravstvena služba najslabije razvijena i gdje treba očekivati pojavu pjegavog tifusa i njegovih recidiva s obzirom na veću infestaciju stanovništva ušima, poznavanje prevalencije CF pozitivnih lica na klasični pjegavac u stanovništvu ovih sela ipak daje priličnu sliku stope prokužavanja stanovnika u sličnim naseljima naše Republike.

Terzin i saradnici su 1954. godine (A. Terzin, A. Gaon, 1956) ispitali 115 ljudskih seruma uzetih od stanovništva iz raznih sela i područja SRBiH. Tada je opšta prevalencija CF pozitivnih lica u titru od 1:8 nadalje iznosila 40,9%, a u ovoj studiji 14 godina kasnije 14,67%.

U toku 1954. godine utvrđena je znatna razlika u stopi prevalencije CF pozitivnih lica između muslimanskog (55,2%) i nemuslimanskog stanovništva (37,5%). U ovoj studiji nema te razlike. U muslimanskom stanovništvu CF pozitivnih lica utvrđen je 14,75%, a u nemuslimanskom 14,67%.

To govori da je za posljednjih 14 godina došlo do znatnog smanjenja cirkulacije R.prowazeki u stanovništvu SRBiH, što je posljedica povećanog životnog standarda i zdravstvene prosvijećenosti stanovništva. To je dovelo do znatno smanjenih socijalnih razlika između muslimanskog i nemuslimanskog stanovništva, i do iščezavanja nekih običaja i navika (u prvom redu posjete bolesnicima) zbog kojih je u našoj Republici u poslijeratnim godinama češće pobolijevalo od pjegavca muslimansko od nemuslimanskog stanovništva.

Ispitivanje stope prevalencije CF pozitivnih lica u seoskim naseljima dalo je one rezultate koje je trebalo očekivati s obzirom na epidemije klasičnog pjegavca koje su vladale u tim selima za vrijeme rata i u prvim poslijeratnim godinama. Najveća stopa prevalencije CF pozitivnih lica utvrđena je u selu Beganovići (opština Kladanj) u visini od 21,3%, gdje je od vajkada vladala hiperendemija pjegavca sa vrlo velikim epidemijama u toku i poslije rata.

Nalaz stope prevalencije CF pozitivnih lica kod djece do 10 godina starosti (2,51%) govori da se kod nas među djecom klasični pjegavac još uvijek održava.

Ova studija govori da je sada nastupio period sa najmanjim brojem svježih slučajeva primarnog pjegavca u SRBiH — ako se ima u vidu poslijeratni period. Može se slobodno reći da je nastupilo vrijeme kada se dobro organizovanim republičkim programom protiv ušljivosti i pjegavca može očekivati konačno iskorjenjenje ove bolesti.

ZAKLJUČAK

1) U šest planinskih sela ispitan je 1041 serum na antitijela protiv pjegavca u odnosu na dob, pol i na etničku pripadnost.

2) Utvrđeno je da 11,56% muškog i 17,11% ženskog stanovništva ima CF-antitijela od 1,8 i više. Rast broja CF pozitivnih lica korelira sa porastom dobne grupe stanovništva.

3) Za razliku od slične studije koja je obavljena 1954. godine, kada je stopa prevalencije CF pozitivnih lica bila daleko viša kod muslimanskog stanovništva nego kod nemuslimanskog, u ovoj studiji ta razlika nije utvrđena.

4) Kod djece do 10 godina starosti bilo je 2,51% CF pozitivnih lica. To znači da ima još uvijek u Bosni i Hercegovini novih infekcija klasičnog pjegavca, naročito među malom djecom.

5) S obzirom na najnižu stopu prokuženosti stanovništva klasičnim pjegavcem i na znatno smanjenu infestaciju stanovništva SRBiH, naročito u selu, ušima tijela, moguće je dobro organiziranim republičkim programom za eradikaciju ušljivosti i pjegavca postići konačnu likvidaciju klasičnog pjegavca u našoj Republici.

JAKOB A. GAON

STUDY OF C. F. ANTIBODIES AGAINST R. PROWAZEKI IN THE POPULATION OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

SUMMARY

In Bosnia and Herzegovina 1041 human sera taken in different villages was used to determine prevalence-rate of C. F. antibodies against R.prowazeki, according age, sex and ethnic groups.

It was found that 11,56% males and 17,11% females have C. F. antibodies with titers 1:8 and more.

In a similar study performed in 1954 higher C. F. prevalence rate was found in moslem population. In this study wasn't proved any statistical difference between moslem and non-moslem population.

In children up to 10 years of age 2,51% was found with C. F. antibodies although the health service didn't recorde in the same villages any cases of typhus fever.

In Bosnia still occurs very rarely primary classical typhus among small children and much more often cases of recrudescent typhus fever.

In regard to a low rate of infestation of rural population in Bosnia with body lice and very low fresh human infections with R.prowazeki

the author emphasizes that is now the most favourable moment for republican program for the final eradication of lousines and classical typhus fever.

LITERATURA

Đorđević B., Gaon J., Teftedarija M. (1966): Contribution to the differential diagnosis of the louse-borne typhus-fever, syndrome of the primary classical louse-borne typhus and its relapse (Brill-Zinsser disease); Fol. Med. Fac. Med. Univ. Sar. 1, 129—142.

Gaon J. (1967): Ispitivanje uloge mogućih rezervoara klasičnog pjegavca značajnih za eradikaciju ove bolesti u SRBiH, Radovi Akad. nauk. i umjet. B i H, 13, 49—66.

Gaon J. (1969): Značaj Brill-Zinsser-ove bolesti u epidemiologiji klasičnog pjegavca i mogućnost serološke dijagnoze, Simp. iz prev. medic., Voj.-med. akad. Beograd, 1, 167—175.

Gaon J., Đorđević B. (1970): Sero-epidemical study of typhus fever in Bosnia; V. Int. Kong. Infektrank. 3, 95—102.

Terzin A., Gaon J. (1956): Some viral and rickettsial infections in Bosnia and Hercegovina; Bull. Wld. Org. 15, 299—316.

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

SEID HUKOVIĆ*, KAMENKO BRANKOV I SVETOZAR MILETIĆ

RAZLIČITI UTICAJI HOLINESTERAZNIH OTROVA DATIH NA SEROZNU ILI MUKOZNU STRANU IZOLIRANOG INERVIRANOG ŽELUCA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 20. I 1971. god.)

SINOPSIS. Spastički otrovi aplicirani na seroznu stranu izoliranog želuca štakora dovode do povećanja efekta stimulacije holinergičnih nerava. Obratno aplicirani na stranu sluznice nemaju efekta ili čak dovode do inhibicije. Pretpostavlja se da se ekscitatorni receptori motornih efekata nalaze blizu mukoze. Sluznica i zid želuca su nepropustivi za vegetativne otrove in vitro.

UVOD

Ispitujući farmakološki uticaj inhibitora holinesteraze (IHe) i acetilholina (Ach) te njihovih kombinacija in vitro, zapaženo je da otrovi aplicirani na seroznu stranu vrlo brzo dovode do spastičkih reakcija želuca poslije istovremene ravnomjerne stimulacije pripadajućih nervnih ogranaka holinergičkih rr. anteriores gastrici n. vagi. Ako se aplikacija ostvari na sluznicu, onda nema ekscitacije motornih efekata vagusa. U nekim slučajevima može se poslije IHe aplicirane na mukozu uočiti inhibicija efekata stimulacije holinergičkih nerava.

Cilj ovog rada je da se detaljno ispita navedeni fenomen aplicirajući razne otrove sa obje strane zida želuca, da se pokuša aplicirati Ach poslije IHe i da se ustanovi mukozna barijera za IHe.

METODE

Želudac sa pripadajućim holinergičnim nervom preparira se poslije dekapitacije štakora. Izvrše se laparatomija i parasternalni rezovi, nađe i oslobodi ezofagus sve do želuca, pazeći na njegovu adventiciju. U adventiciji se nalaze ezofagealni ogranci vagusa, koji prelaze u rr. anteriores gastrici n. vagi. Oslobode se oba nerva sve do ulaska

* Adresa autora: Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo.

** Ovaj rad je finansiran sredstvima Saveznog fonda za naučni rad SFRJ, Beograd.

u želudac i zavežu, a zatim prerežu. Ezofagus se presiječe na kardiji, a duodenum na ulazu u pilorus. Pilorus se veže za stakleni štapić, a fundus za frontalnu pisaljku. Kroz štapić se pušta karbogen. Povećanje na pisaljci je 1:5, a opterećenje 1 g (Huković, et al., 1970). U slučaju da se eksperimenti vrše tako da se supstance apliciraju na mukozu, onda se želudac izvrne kao prst na rukavici. Želudac se izvrće na taj način što se konac zavezan za fundus pomoću igle provede kroz pilorus i polako poteže. Nervi se u tom slučaju provuku kroz kardiju na sluzničku stranu. Izvrnuti želudac se relaksira jedino pod uslovom da se konstantno ispire serozna strana sa oksigeniziranim Tyrodeovim rastvorom (Huković and Hallasmøller, 1971).

Organ je suspendiran u posudi za izolirane organe u 40 ml Tyrodeovog rastvora, zagrijanog na temperaturi 33°C. Nerv je uvučen u potopljenu elektrodu (Burn and Rand, 1960).

Stimulira se svake dvije minute u trajanju od 10 sek stimulansom od 20 V, 1 msek duljine i 30 Hz. Prvo se registruje 5 kontrolnih kontrakcija, aplicira ili infundira ispitivana supstanca, registruje se daljnjih 5—10 kontrakcija, iza čega se posuda ispire. Upotrijebljene su slijedeće supstance: acetilholin hlorid, soman, tioholinski analozi somana, armini fizostigmin salicilat.

REZULTATI

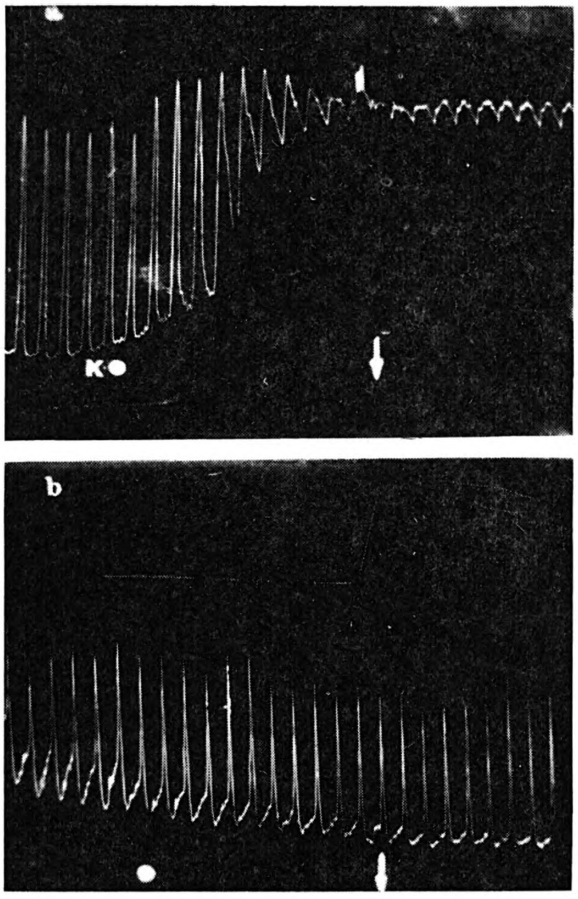
a) Efekti električne stimulacije

1. Serozna strana želuca okrenuta prema van (kontrolni uslovi). Ravnomjerne kontrakcije izoliranog želuca štakora mogu se registrovati ako se konstantnim električnim stimulansima svake 2 min stimuliraju gastrički nervi. Kontrahuje se fundus želuca.

2. Mukozna strana želuca vani (izvrnuti želudac). Konstantni električni stimulansi aplicirani svake 2 min izazivaju ravnomjerne kontrakcije. Kontinuiranim ispiranjem serozne strane osigurava se dobra ralaksacija.

b) Efekti infundiranja otrova

1. Aplikacija na seroznu stranu. Infuzija raznih koncentracija holinesteraznih inhibitora (IHe) izaziva slične reakcije. Soman infundiran u koncentraciji 10^{-8} M/min dovodi nakon druge minute, tj. u koncentraciji 2 puta 10^{-8} M, do snažnog povećanja efekta stimulacije. Iza ovoga daljnjom infuzijom dolazi do maksimalnog efekta pri konc. 4×10^{-8} M. Tioholinski analog somana sa kvarternim N dovodi do maksimuma u koncentraciji 6×10^{-6} M (sl. 1a). Drugi tioholinski analog somana sa tercijalnim N izaziva maksimalan efekt u koncentraciji 5×10^{-7} M. Armin počinje da djeluje u koncentraciji 10^{-7} M, a dostigne maksimum pri 4×10^{-7} M. Fizostigmin počinje da djeluje u koncentraciji 5×10^{-6} M, a maksimum postiže u koncentraciji 10^{-5} M. Acetilholin djeluje odmah u koncentraciji 2 puta 10^{-7} M, a dostiže maksimum u koncentraciji $1{,}4 \times 10^{-6}$ M. Nakon ispiranja supstanci iz posude za izolirane organe, organ se relaksira jedino poslije davanja acetilholina. Nema relaksacije nakon IHe.



Sl. 1.

Registracija kontrakcija izoliranog želuca štakora izazvanih stimulacijom n. vagusa (10 V, 1 msek, 30 Hz, svake 2 min po 10 sek. Pri tački K infuzija tioholinskog analoga somana sa kvarternim N 10—⁶M u min. a) infuzija na seroznu stranu, b) infuzija na mukoznu stranu

2. Aplikacija supstanci na mukoznu stranu. Sve ispitivane supstance IHe i Ach infundirane na stranu sluznice u koncentracijama 10 do 50 puta većim nego na seroznu stranu nisu izazvale povećanje efekta stimulacije motornih holinergičnih nerava. U jednoj trećini eksperimenata davanje navedenih IHe izaziva smanjenje efekta stimulacije nerva (sl. 1b).

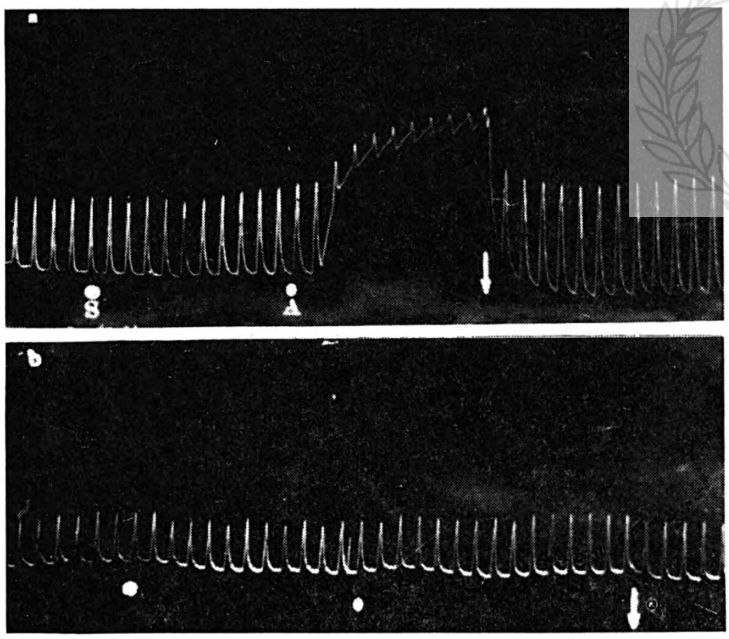
3. Aplikacija Ach poslije antiholinesteraznih otrova. Aplikacija acetilholina na seroznu stranu dovodi mnogo brže do spastičke reakcije ako se acetilholin infundira poslije IHe (sl. 2a). Ach ne dovodi ni do kakvih promjena kada se aplicira na stranu sluznice, pa čak ni poslije prethodnog tretiranja somanom ili drugim vegetativnim otrovima, upotrijebljenim u ovom eksperimentu (sl. 2b).

DISKUSIJA

Efekt stimulacije gastričkih ogranaka vagusnog nerva je kontrakcija fundusa izoliranog želuca (Huković et al., 1970). Sličnu preparaciju su analizirali Paton and Vane, 1962. Ravnomjerne kontrakcije poslije konstantne stimulacije nerava vide se kada se želudac prevrne kao prst na rukavici (Huković and Hallasmøller, 1971).

Otrovi holinesteraze dovode do jakog povećanja motornih efekata holinergičkih nerava kada se apliciraju na serozu, dok nemaju spastičkog efekta aplicirani na mukozu in vitro. Slično djeluje Ach. Pokazano je u ovom eksperimentu da veoma otrovni IHe ne povećavaju prolaznost Ach do receptora odgovornih za spastičku reakciju kroz sluznicu i zid želuca. Efekt otrova apliciranih na sluznicu u trećini slučajeva je inverzan, tj. može se vidjeti relaksacija mjesto očekivanog spazma.

Tumačenje mehanizma nedjelovanja IHe apliciranih na sluznicu može se učiniti pomoću 2 modela. Prema prvom modelu postoje relaksantni holinergički nervi (Burnstock, 1969) čiji Ach ide vrlo vjerojatno na one receptore koji su odgovorni za relaksaciju i koji su blizu sluznice. Prema drugom modelu sluznica želuca in vitro nepropusna je za IHe i Ach, pa oni ne mogu da dođu do receptora koji se nalaze blizu seroze.



Sl. 2.

Registracija kontrakcija izoliranog želuca štakora izazvanih stimulacijom n. vagusa (10 V, 1 msek, 30 Hz, svake 2 min. po 10 sek). Kod tačke S dat je soman 10^{-8}M, kod tačke A infuzija acetilholina 10^{-7}M u min.
a) kontrolni preparat — seroza vani, b) izvrnuti želudac — seroza unutra.

ZAKLJUČAK

Holinesterazni otrovi i Ach aplicirani na seroznu stranu izoliranog želuca izazvali su povećanje motornih efekata holinergičkih ekstrinzičkih nerava. Isti otrovi aplicirani na mukozu nemaju spastički nego u trećini slučajeva relaksantni efekt.

Efekt acetilholina apliciranog na sluznicu želuca ne može se registrirati niti poslije prethodno datih vegetativnih otrova.

Smatra se da je sluznica barijera za holinesteratne otrove u uslovima in vitro.

HUKOVIĆ, S., BRANKOV, K. AND MILETIĆ, S.

DIFFERENT INFLUENCE OF ANTICHOLINESTERASE POISSONS GIVEN ON SEROSE OR MUCOSE SIDE OF ISOLATED INNERVATED STOMACH

SUMMARY

Spastic poissons applied on serose side of isolated rat's stomach produce the increase of the effect of cholinergic nerves stimulation. Vice versa the anticholinesterases applied on mucose side do not have spastic effect but even produce relaxation. It is suggested that the receptor for excitatory reaction could be near the serose and the receptors for relaxation near mucose. The mucose and other parts of wall of the rats stomach are impermeable for vegetative poissons in vitro.

ANU BiH АНУ БиХ

LITERATURA

Burn, J. H. and Rand, M. J.: The relation of circulating noradrenaline to the effect of sympathetic stimulation. J. Physiol. (London) *150*, 295—305, 1960.

Burnstock, G.: Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates. Pharmacolog. Rev. *21*, 247—324, 1969.

Huković, S. Begić, M. i Radivojević, M.: Izolirani želudac štakora i miša sa pripadajućim nervima kao model-sistem za ispitivanja u farmakologiji, Akademija nauka i umjetnosti SR BiH, Radovi *15*, 111—118, 1970.

Huković, S. and Halasmoller, I.: The effect of Application of serotonine and other drugs on mucose and serose membrane on the responses of the isolated stomach to electrical nerve. Folia Fac. Med. univ. Saraev. *6*, 115—125, 1971.

Paton, W. D. M. and Vane, J. R.: An analysis of the responses of the izolated stomach to electrical stimulation and to drugs. J. Physiol. (Lond) *165*, 10—46, 1963.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

JOSIP JEŽIĆ* I ZVONKO KNEŽEVIĆ

DRUGI PRILOG IZUČAVANJU RADIOAKTIVNIH ZRAČENJA U ETIOPATOGENEZI VEZIKALNE HEMATURIJE GOVEDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 10. III 1971. godine)

M. Martinčić (14), G. B. Heath i B. Wood (6) direktno su postavili sumnju: nije li hematurija primarno uzrokovana radioaktivnim zračenjem. Nalazi J. Guilhona i saradnika (4) u vidu Purpura haemmoragique na mladim govedima, kompleksa koji je Guilhon označio »Pteridism«, pa nalazi prilikom akutnih trovanja teladi sa bujadi J. Gorišeka i B. Maržana (3) Tunkla, Aleraja i Orlića (18) rječito upućuju na tu sumnju. Rumunski autori D. Jonescu, N. Dulceanu, M. Filip (11) idu najdalje sa tvrdnjom da su uzročnu vezu između hematurije i radioaktivnih zračenja i dokazali. Sasvim je razumljivo da preko ovakvih upozorenja na određeni etiološki faktor nismo mogli preći, pa smo uporedo s drugim istraživanjima izvršili prvi pokušaj dobijanja potvrde ili demantija ovih sumnja.

Iz laboratorija za radiohemiju Hemijskog instituta Prirodno-matematskog fakulteta u Sarajevu i Zavoda za transfuziju krvi u Sarajevu J. Ježić, Jevrosima Begović i H. Mahić (8) ispitali su posredstvom Instituta za primenu nuklearne energije u poljoprivredi, veterinarstvu i šumarstvu u Zemunu 48 uzoraka organa, tkiva, krvi i mokraće od hematuričnih goveda iz 4 zapadno- i 2 istočnobosanske općine. Svih 48 analiza dale su podjednako negativne rezultate. U ispitivanim uzorcima nije bilo ni tragova od radioaktivnih zračenja.

U međuvremenu upoznali smo još neka ispitivanja u okvirima naše problematike. Hronološki spominjemo slijedeća.

B. F. Moroškin (15) 1958/59. misli da je glavni etiološki faktor goveđe hematurije u radioaktivnom zračenju. V. S. Rešetnjak i S. B. Kozakov 1961 (16) ukazuju na činjenicu da mokraća životinja ima povišenu radioaktivnost u poređenju s drugim biološkim supstratima. U tom smislu najveću radioaktivnost ima mokraća konja. Neka nam već ovdje bude dopuštena jedna primjedba. Kada bi radioaktivnost

* Adresa autora: Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine.

bila uzrok hematurije, onda bi kod konja moralo biti proporcionalno više hematurije nego kod goveda. A nema je nikako.

Izvedeno je još jedno ispitivanje u okvirima ove problematike u našoj zemlji. U 1961. godini zdravstvene vlasti u Hrvatskoj organizovale su neka bliža, ali dosta opsežna ispitivanja u naseljima Legrad i Đelekovac s obzirom na pojave visoke stope endemične gušavosti u Legradu prema minimalnim pojavama u susjednom selu Đelekovcu u Podravini u blizini Koprivnice. Pored brojnih drugih istraživanja, veterinarska ekipa (Forembaher, Zdelar i Katarina Knapp) (2) vršila je pregled goveda. Od 600 pregledanih goveda 35% pokazalo je znake gušavosti, što je u skladu sa strumoznošću cijelog područja. U vezi s tim ispitivanjima izvršena su u lipnju 1961. mjerenja ionizantnih zračenja zemljišta, vode i zraka u mjestima Legrad i Đelekovac. Mjerenje je vršila vojna ekipa fizičara Dobroslava Cesara, kapetana Dauta Pećanina i tehničara Branka Ferbera (1). Prilikom mjerenja zračenja zemljišta, mjerenja su vršena u pokretu brzinom od 2—3 km/sat duž glavnih puteva u navedenim mjestima. Otvor sonde sa Gajger-Milerovim brojačem bio je okrenut prema zemlji na udaljenosti od cca 1—3 cm. Pri mjerenju zračenja vode otvor sonde je bio otvoren prema površini vode u bunarima na udaljenosti od nekoliko metara. Mjerenje zračenja atmosfere vršeno je sondom okrenutom prema gore, a na visini od 2 metra udaljenosti od zemlje. Zemljište u Legradu je dalo srednju vrijednost 28,5 ± 3,6 impulsa u minuti, voda 27,7 ± 4,9 impulsa u minuti, zrak 24,0 ± 0,7 impulsa u minuti.

U Đelekovcu su dobivene ove srednje vrijednosti: zemljište 28,9 ± 5,2, voda 25,7 ± 1,2 impulsa, zrak 24,5 ± 1,7. Iz ovih rezultata komisija zaključuje da u Legradu i Đelekovcu ne postoji razlika u zračenju, niti postoje bitne razlike između zračenja iznad zemljišta, vode i zraka.

Istim instrumentarijem mjereno je zračenje zraka i tla u Zagrebu, gdje su dobiveni ovi rezultati: tlo: 35,1 ± 4,6 imp/min, zrak 32,1 ± 4,9 imp/min (povećanje je posljedica prisustva građevinskog materijala). Iz poređenja ovih rezultata vidi se da ni u Legradu, ni u Đelekovcu ne postoji povišeno zračenje.

Rezimirani zaključak bi bio: u sva tri mjesta ne postoji nikakva koncentracija izvora ionizantnih zračenja, te se sva tri mjesta mogu uvrstiti u red mjesta s normalnim prirodnim zračenjem, mada baždarenjem nije vršena procjena doza.

I u BiH su vršena istraživanja jakosti pozadinskih zračenja, pa ćemo na kraju razmotriti i ta ispitivanja.

Z. Knežević i B. Simić (13) izvršili su 1965. mjerenja pozadinskih zračenja u većim naseljima naše Republike i uporedili ih sa jednakim mjerenjima 1960/61. godine da bi se uvjerili da je došlo do porasta ovih zračenja. Sva mjerenja su vršena istom aparaturom (Philips PW 4012) na 1 m visine iznad tla, vodeći računa o svim uticajima koji bi došli u obzir u smislu remećenja stvarnog stanja. 1960/61. mjerenja su izvršena u 40 naselja na 102 lokacije, a 1965. u 49 naselja sa 72 lokacije.

Dobili su ove rezultate. Srednja vrijednost prosječnog godišnjeg polja doze spoljašnjeg zračenja okoline u BiH iznosila je 1960/61. 96 μ rad, a 1965. 119 μ rad. Statističkom obradom utvrđen je nesumnjiv, signi-

fikantan porast pozadinskog zračenja. Nivo ovog zračenja u drugom mjerenju kretao se od minimalnih 11,4 μ/sat u Vlasenici do najviše vrijednosti od 20,3 μ/sat u Bileći. U svakom slučaju, srednje vrijednosti su porasle za čitavih 24%.

Dva zaključka su iz ovog dozvoljena.

Radioaktivna zračenja u BiH kreću se u granicama prosjeka i normativa dobivenih u drugim evropskim zemljama, čak su u prosjeku i niža.

Dade se naslućivati da je porast između dva niza mjerenja posljedica nuklearnih eksplozija izvršenih u međuvremenu. Jednake zaključke dozvoljavaju i ispitivanja koja su jednakom aparaturom i metodama vršili isti autori u Crnoj Gori u 17 većih naselja na 22 lokacije 1965. godine.

Ovi razmjerno obuhvatni podaci sa područja čitave Republike dozvoljavaju slijedeću korelaciju sa rasprostiranjem hematurije goveda.

*

* *

Polazimo od anketom utvrđenog stanja hematurije u našoj Republici. Od 106 općina hematurija je utvrđena u 87 općina, u 19 općina nema hematurije. Porast zračenja utvrđen je u općinama u kojima je hematurija stacionarna: Bos. Novi, Brčko, Bugojno, Donji Vakuf, Fojnica, Kreševo, Pale, Sanski Most, Sarajevo. U jednom od ova dva mjerenja nađeno je zračenje u navedenim granicama u općinama sa stacionarnom hematurijom: Zvornik, Zenica, Velika Kladuša, Tuzla, Srebrenica, Ljubija, Han-Pijesak, Bos. Petrovac, Bos. Krupa. Dakle, ukupno u 19 općina u kojima ima hematurije, ili ukupno u 21,83% hematuričnih općina. U ostalim hematuričnim općinama nije vršeno mjerenje.

Na drugoj strani, povišeno zračenje je utvrđeno u općinama u kojima nema hematurije: Drvar, Bileća, Posušje. Samo u jednom mjerenju utvrđeno je zračenje u općinama bez hematurije: Uskoplje, (Stolac) Trebinje, Mostar, Ljubinje, Livno, Bijeljina, Ugljevik. Zračenje je utvrđeno u 10 općina u kojima nema hematurije, dakle u nešto više od pola općina bez hematurije.

Dodajmo ovom očitu činjenicu da se hematurija uporedo sa polaganim prodiranjem savremene agrotehnike nalazi u padu, pa bismo iz ovih uporedaba mogli donijeti dva zaključka.

Hematurija ne stoji ni u kakvom odnosu sa utvrđenim zračenjem. U svakom slučaju, dokazana zračenja se ne mogu uzeti kao neki dokaz da bi nuklearno zračenje moglo biti primaran uzrok hematurije: zračenje je utvrđeno u mnogo većem procentu u općinama bez hematurije, nego u onim sa hematurijom.

Polazeći od pretpostavke da je broj mjerenja dovoljan za zaključak da je sva naša Republika obuhvaćena zračenjem ove vrste, možemo zaključiti da bismo zračenju mogli dati možda neko sinergetsko djelovanje u mjestima gdje postoje primarni uzroci hematurije.

Ježić, Šegota i Pokrajčić (7) utvrdili su glaciofluvijalnu eroziju kao primarni faktor etiopatogeneze endemske strume ljudi i hematurije goveda na osnovu podudarnosti rasprostiranja ove obje bolesti sa glaciofluvijalnom erozijom.

S druge strane, J. Ježić (9) s uvjerljivom dokumentacijom — na osnovu djelovanja bujadi Pteridium aquilinum — tvrdi da je glavni faktor patogeneze, mehanizma razvoja hematurije, fenomen radiomimetike.

Na trećoj strani, J. Ježić i S. Đurić (10) misle da površinska mineralna ležišta, veoma raširena u našoj Republici, mogu imati dosta ozbiljan uticaj negdje jačanja, a negdje slabljenja kliničke slike hematurije.

Polazimo od pretpostavke da je broj mjerenja koja su izvršili Z. Knežević (12), Z. Knežević i B. Simić (13) i B. Simić i Z. Knežević (17) u Crnoj Gori toliki i tako raspoređeni po čitavoj našoj Republici, odnosno po Crnoj Gori da se može uzeti da njihovi nalazi važe za čitavu Republiku. U tom slučaju bismo ovim zračenjima mogli ev. pripisati neko sinergetsko djelovanje sa radiomimetskim djelovanjem. Dakle, radioaktivno zračenje bi moglo doći do izražaja samo kao neke vrste interferentni ili sinorgetski faktor.

Konačno, ne smijemo puštati iz vida da se zračenja nalaze očito u porastu, a hematurija u padu, pa bi to bio još jedan argument protiv etiopatogenetskog značenja radioaktivnosti ne samo kod hematurije, nego još više kod endemske čovjekove strume.

ZAKLJUČAK

Iz dosad izloženih rezultata istraživanja i kratke diskusije na kraju možemo zaključiti da radioaktivna zračenja nisu primaran etiopatogenetski faktor hematurije goveda.

J. JEŽIĆ UND Z. KNEŽEVIĆ

EIN ZWEITER BEITRAG ZUR ERFORSCHUNG DER RADIO-AKTIVEN BESTRAHLUNGEN IN DER ETIO-PATHOGENESE DER VESICALEN RINDERHÄMATHURIE

ZUSAMMENFASSUNG

In ihrem ersten Beitrag von 1970 bewiesen Ježić und Mitarbeiter, das in 48 Mustern von Organen und Körperflüssigkeiten von hämathurischen Rindern nicht einmal eine Spur von radio-aktiven Bestrahlungen bestehe. In diesem zweiten Beitrag drücken die Autoren neue Zweifel und Bedenken betreffs einer Mitwirkung von radio-aktiven Bestrahlungen bei der Pathogenese von Rinderhämathurie aus. Zugleich bringen sie Resultate neuer Messungen, welche in der Zwischenzeit in Legrad und Đelekovac (Cesan-Pećanin-Ferber) in der Podravina (Kroatien) aus geführt wurden, sowie in einigen Lokationen in Bosnien-Herzegovina (Knežević Z. und Knežević u. Simić) und in Montenegro (Simić u. Knežević). Diese Befunde mit den Hämathuriebefunden vergleichend, konstatieren die Autoren dass die Bestrahlung in den Hämathurieregionen gleichereweise verbreitet sei, wie in jenen ohne Hämathuric. Ausserdem nimmt die Hämathurie zur gleichen Zeit ab, während man über eine ständi-

ge Bestrahlungszunahme sprechen kann. Demzufologe ist die radiokative Bestrahlung nicht die primäre Ursache der Hämathurie. Immerhin wurden in den Hämathurieregionen berechtige Bedenken (Ježić) über eine ziemlich grosse Verbreitung von Pflanzen mit radio-mimetischer Wirkung vorgebracht. Es ist nicht auszuschliessen, dass auch diese zulässigen radioaktiven Bestrahlungen die radiomimetischen Effekte synergetisch verstärken.

LITERATURA

1. Cesar-Pećanin-Ferber (1963): Radiometrijsko mjerenje u okolini Koprivnice u Podravini. Zdravstvene novine, Zagreb.
2. Forembaher S., Zdelar F., Knapp Katarina (1963): Istraživanja o gušavoti goveda u kotaru Koprivnica.
3. Gorišek G., Maržan B. (1965): Veränderungen des Blutbildes und der Blutgerinnung bei mit Adlerfarn (Pteridium aquilinum) vergifteten Kälbern, W.t.M.
4. Guilhon J. (1957): Purpura hemoragique des bovides bretons (Pteridisme). R. Path. clinique, Paris.
5. Hajduković S. (1963): Radioaktivno zračenje i čovek. Kultura, Beograd.
6. Heath G. B. i Wood B. (1958): Bracken poisoning in cattle. J. comp. path. 68, 201—212. Ref. vet. billetin, 1959.
7. Ježić J., Šegota T., Pokrajčić B. (1970): Glaciofluvijalna erozija kao primarni faktor hipotireoze ljudi i životinja. Radovi Akademije XXXVII, Sarajevo, pp. 85—132.
8. Ježić J., Begović Jevrosima, Mahić H. (1970): Radiometrijski prilozi izučavanja etiologije i patogeneze hematuričnog syndroma goveda. Radovi Akademije XXXIV. pp 43—48.
9. Ježić J. (1971): Radiomimetischer Einfluss gewisser Pflanzen auf die Krebsentstehung bei Rinderhaematurie, Protectio vitae, Hannover.
10. Ježić J., Đurić S. (1971): Površinska ležišta minerala kao interferentni faktor u etiopatogenezi vezikalne hematurije goveda (u pripremi za štampu).
11. Jonescu D., Dulceanu N., Filip D. (1963): Corelation diustre cistit hemoragica a taurinelor si radioactivita tea natural. Lucrari stient Inst. agron. Jasi, Bucurest, Refer. žurnal biologije, Moskva.
12. Knežević Z. (1964/65): Bull. Soc. Chem., Sarajevo.
13. Knežević Z., Simić B. (1967): Porast pozadinskog zračenja u većim naseljima BiH od 1960. do 1965. Glasnik hem. i tehnologa, Sarajevo.
14. Martinčić M. (1955): Krvavo mokrenje goveda. Haematuria in cattle. Veterinaria, Sarajevo.
15. Moroškin B. F. (1958/59): Sbornik naučnih trudov, Lvov.
16. Rešetnjak V. S., Kozakov S. B. (1961): Naukovi prace, Lviv.
17. Simić B., Knežević Z. (1965): External environmental radiation level determination in the large towns of Montenegro. Bull. soc. chem. et technolog. Sarajevo.
18. Tunkl B., Aleraj Z., Orlić N.: O terapiji goveda kod trovanja sa bujadi. Veter. gl. 1963. 945/947.

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

MELITA ŠVOB

HISTOCHEMISTRY OF SWEAT GLANDS*

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 10. III 1971. g.)

The differences in enzyme activity between eccrine and apocrine glands have been often used in investigations of the origin and differentiation of skin tumors (10, 11, 12, 13, 17, 22, 23, 24).

Result reported in the literature regarding the amount and distribution of the enzymes in sweat glands (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15, 18, 19, 24, 25) are often controversial because of its regional, developmental and physiological variations. Besides, different histochemical methods used as well as different interpretations of obtained reactions make the problem even more difficult.

In the present study, adult axillary skin was investigated particularly toward enzymes which are claimed to be a reliable basis for sweat gland differentiation.

MATERIAL AND METHODS

Seven volunteers were selected for this study (three Negro males, three Caucasian males, one Negro Female) ranging from 17—53 years of age.

Skin biopsies were taken from axillary regions, immediately frozen in carbon dioxide and stored at —20°C until further treatment. The samples contained epidermis and dermis with hair follicles, eccrine, apocrine and sebaceous glands. The tissues were sectioned in a cryostat at 10—20 microns and stained by the following methods:

1. Phosphorylase (Takeuchi 1956 (19).
2. Branching enzyme (Takeuchi 1958 (20).

For demonstration of the phosphorylase and the branching enzy-

---

* Laboratory for Special Histochemistry (Chief: Sally B. Fand M. D.) at the Allen Park Veterans Administration Hospital in Allen Park, Michigan.

This work was supported by Grant TI-AM-05267 to the Department of Dermatology Wayne State University School of Medicine (Chairman: Herman Pinkus M. D.).

me activity we used the same incubation solution (Glucose- l-phosphate, adenosin-5-phosphoryc acid,- glycogen and few drops of insulin, acetate buffer pH 5,7). By adding ethanol the activity of branching enzyme was inhibited and only phosphorylase developed. Newly formed polysaccharides were detected by iodine reaction. The sections were mounted in iodine-glycerol, the reactions were reestablished by placing the slides into Gram's iodine solution.

3. Beta glucuronidase (after Seligman 1954 (2)

Cryostat sections postfixed in cold neutral formaline were incubated in a substrate solution at 37°C (6 bromo-2-naphthyl-beta-D-glucuronide dissolved in methanol, phosphate-citrate buffer pH 4,95) and coupled with Fast blue B in 0,02 phosphate buffer pH 7,5.

4. Esterase (Gomori 1952) Naphthol AS acetate method (16).

Gryostat sections postfixed in cold acetone were incubated at room temperature in a solution (1% solution of naphthol AS acetate and propylene glycol, 0,2 M phosphate buffer pH 6,5 and Fast Garnet GBC diazonium salt).

5. Aminopeptidase (Nachlas et all. 1957 (2, 19)

Cryostat sections, postfixed in cold acetone, incubated at 37°C in a solution (L-leucyl-beta-naphthyl amide hydrochloride, 0,1 M acetate buffer pH 6,5; 0,90% sodium chloride and Fast Garnet GBC diazo dye. After incubation sections were washed in saline, placed into 0,5 copper sulphate and rinsed in saline.

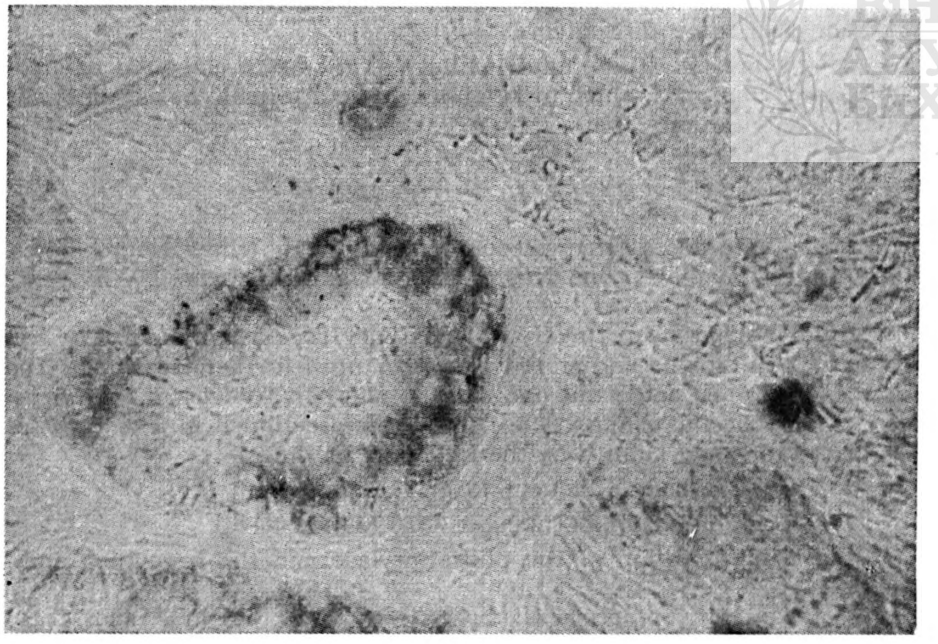


Fig. 1.

Phosphorylase activity in apocrine secretory segment

All slides with developed histochemical reactions were stored at 4°C during the time of analyses (several days). Skin specimens obtained by authopsy or surgery when frozen after several hours showed maked loss of enzyme activity. Immediately frozen fresh specimens preserved enzyme activit for a weak at —20°C. Cryostat sections, however, showed loss of enzyme activity after several days at — 20° C.

RESULTS

Eccrine sweat glands

The secretory segment as a whole showed intense phosphorylase reaction without differences between dark and clear cells activity. However, different parts of the gland, even in the same section, displayed different activities in so far as basal part of the secretory segment evidenced the most intense phosphorylase reaction. The secretory segment developed also beta-glucuronidase, esterase and aminopeptidase activity.

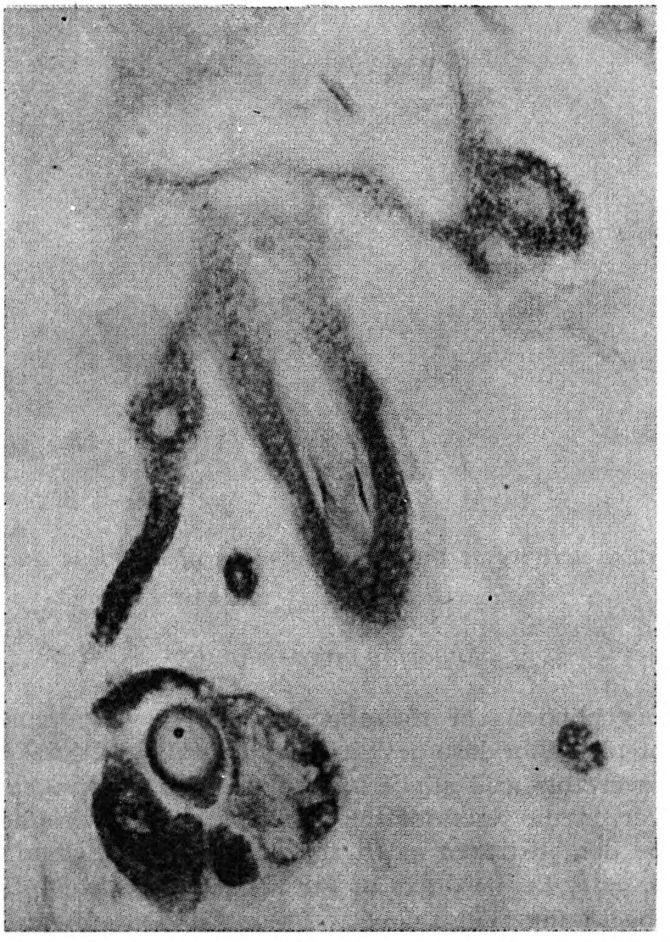


Fig. 2.
Pholphorylase activity in hair follicle and apocrine duct

ANU ВіН АНУ БиХ

The eccrine sweat duct demonstrated also a strong phosphorylase activity in all parts (basal coiled portion, straight segment and in one part of the terminal intraepidermal segment), but could not be followed up to the level of the stratum granulosum. Whereas in the upper part of the intraepidermal duct branching enzyme activity was found. Also beta-glucuronidase activity was well developed, but less intensive than in the secretory segment. The reaction diminished along the duct, toward the epithelial surface. In the duct a moderate nonspecific esterase and slightly positive aminopeptidase activity could also be found.

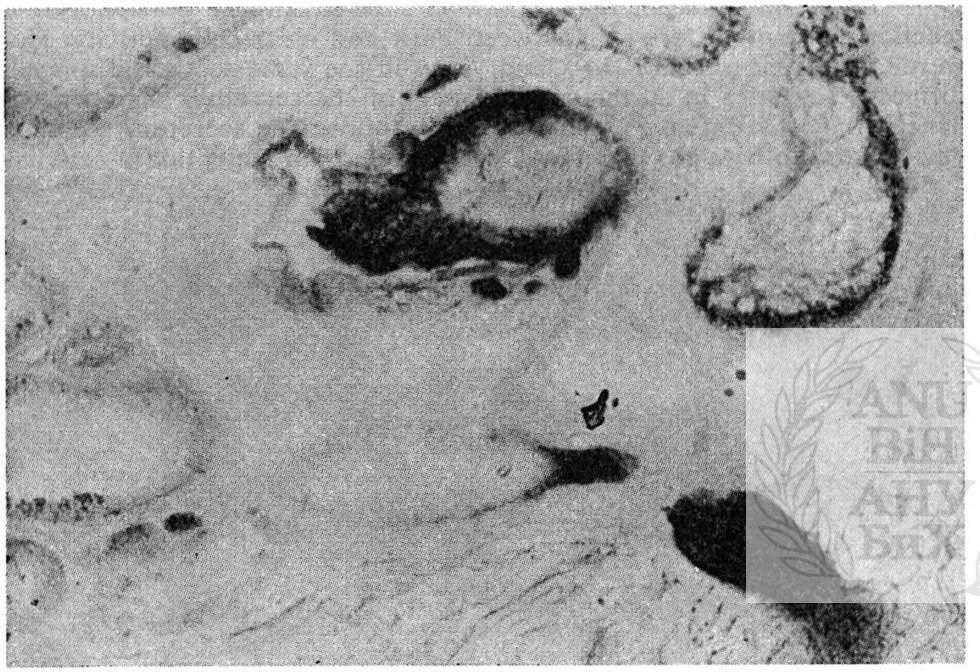


Fig. 3.
Phosphorylase activity at the very beginning of apocrine duct (arrow)

Apocrine sweat glands

Secretory portions of the apocrine glands were mostly without any traces of phosphorylase activity, but in some sections in the basal part of the secretory coil slight to moderate patchy reaction could be seen. However, in the ducts of the apocrine glands phosphorylase activity could be demonstrated as in the eccrine sweat gland ducts. Phosphorylase activity in the ducts of the apocrine swat glands was found at the very beginning of the duct and along its way toward the epidermis as far as the opening into the pilary canal above the level of the sebaceous glands.

The apocrine duct could easily be distinguished from the secretory parts by smaller diameter, cuboidal epithelium and sharply outlined lumen.

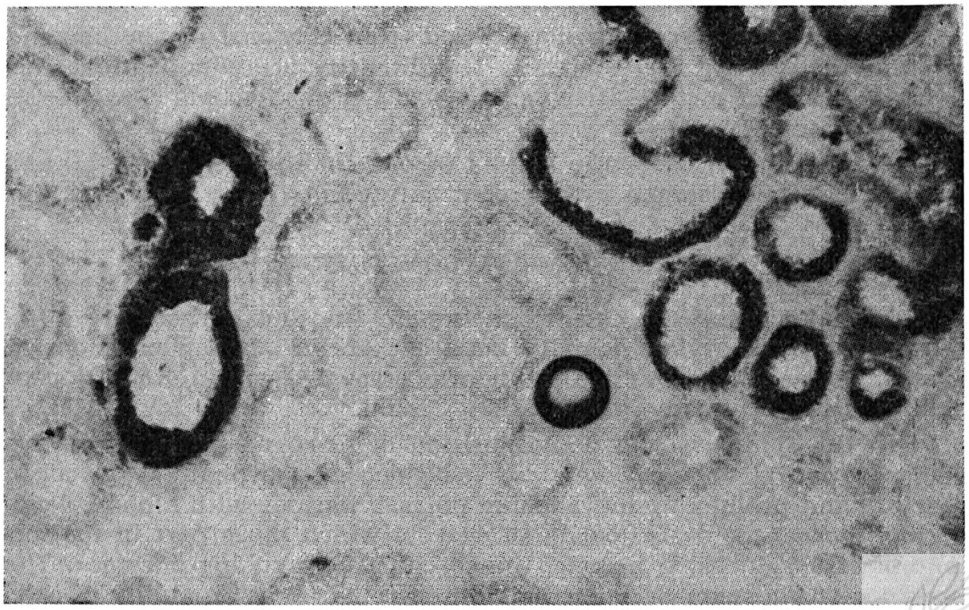


Fig. 4.
Non-specific esterase activity in apocrine secretory segment

Fig. 5.
Aminopeptidase activity in apocrine gland

ANU BiH АНУ БиХ

The most intense blue color of the beta- glucuronidase activity was seen in the secretory parts of the apocrine glands with occasional red droplets on the inner surface or in the lumen of the gland itself. In the duct the reaction was less marked and lessened toward the surface.

Nonspecific esterase activity varied from one part to another and in some the activity was very low. The intensity of aminopeptidase activity also varied and positive reaction was probably bound to the secretory granula.

Table I. summarizes the results of our findings and table II. and III. the results presented by different authors.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Investigations were performed first to find out if there are differences in phosphorylase activity between eccrine and apocrine sweat glands. These differences are frequently suggested in differentiation of skin appendage tumors (10, 11, 12, 21, 22, 23).

In the synthesis and decomposition of glycogen in epidermis beside phosphorylase which catalyse the glucose-l-phosphate — glycogen reaction and produces nonbranching polysaccharides with alpha-l, 4-glucoside lincage, there also exists an enzyme which takes part in the formation of 1,6-glucoside lincage, the so called »branching enzyme«. The presence of phosphorylase has been interpreted (4) as an ability of cells to produce glycogen sythesis, but the distribution of this enzyme is not always accompanied by the presence of glycogen e.g. the basal layer of epidermis and cells in basal cell epitheliomas. Probable the many controversial information regarding the phosphorylase distribution are caused by the fact that the branching enzyme frequent is masking the phosphorylase activity in histochemical reactions. In our investigations we could develope both enzymes separately and parallely.

In the Table II., are summarized the findings of the phosphorylase and branching enzyme distribution in sweat glands structures by different investigators. The greatest differences are existing in regard to the secretory parts of the eccrine and apocrine sweat glands.

In our investigations we could demonstrate some phosphorylase activity also in adult skin in the apocrine secretory segment although in small amounts which never has reached the intensity usually present in eccrine secretory portions. However there was no differences in phosphorylase activity in the ductal parts between apocrine and eccrine structures. If ductal structures, play any role in genesis of skin appendage tumors, phosphorylase according to our results, cannot be used as indication of one or the other (apocrine or eccrine) origin.

Table III. summarizes the findings by various authors in respect of the activity of esterase, aminopeptidase and beta glucuronidase in skin sweat glands. In our investigations we could not find any conclusive differences in the activity of these enzymes between eccrine and apocrine sweat gland structures.

The differences found were actually only quantitative in nature without strong criteria which could be easily influenced by subjective

estimation. Consequently the histochemical findings alone can not be decisive in differentiation or histogenesis of the skin appendageal tumors.

Acknowledgment

The author wish to express her gratitude to professor H. Pinkus for providing facilities to carry out this investigation and for his suggestions and helpful discussion during study. The critical reading of the manuscript by prof. E. I. Grin is gratefully acknowledged.

Table I

HISTOCHEMICAL REACTIONS IN ECCRINE AND APOCRINE GLANDS

Enzyme	Eccrine		Apocrine	
	secretory segment	duct	secretory segment	duct
Phosphorylase	+	+	±	+
Branching enzyme	+	+	—	+
Aminopeptidase	+	+	+	+
Esterase	+	+	+	+
beta-glucuronidae	+	+	+	+

Table II

PHOSPHORYLASE AND BRANCHING ENZYME IN ECCRINE AND APOCRINE GLANDS (LITERATURE DATA)

Structure	enzyme		Authors
Eccrine			
secretory coil	phosphorylase	+	Braun-Falco 1956, Ellis and Montagna 1958, Yasuda et all. 1958, Hashimoto and Lever 1968.
intradermal duct	phosphorylase	+	
intraepidermal duct	phosphorylase	+	
Apocrine			
Secretory segment	phosphorylase	—	Ellis and Montagna 1958, Yasuda, Furusawa and Ogata 1958, Montagna 1962, Hashimoto and Lever, 1968
Secretory segment in children	phosphorylase	+	Montagna 1959
secretory segment	Branching enzyme	—	Ellis and Montagna 1958 Hashimoto and Lever, 1968
Apocrine duct	phosphorylase	+	Ellis and Montagna 1958, Montagna 1962, Hashimoto and Lever, 1968

ANU ВіН АНУ БиХ

Table III

ESTERASE, AMINOPEPTIDASE AND BETA GLUCURONIDASE ACTIVITY IN ECCRINE AND APOCRINE GLANDS (LITERATURE DATA)

Structure	esterase	aminopeptidase	beta-glucuronidase
Eccrine secreetory segment	+ Steigleder and Shultis 1957	+ Montagna 1962	+ Braun-Falco 1956 + Montagna 1957
	+ Montagna and Ellis 1958	Hashimoto and + Lever 1968	— Hashimoto and Lever 1968
	Hashimoto and Lever 1968 (indoxyl esterase)		
eccrine duct	+ Steigleder and Shultis 1957	+ Montagna 1962	— Hashimoto and Lever 1968
	Montagna and + Ellis 1958	Hashimoto and Lever 1968	+ Montagna 1957 + Braun-Falco 1956
	Hashimoto and Lever 1968		
Apocrine secretory coil	+ Montagna and Elis 1963	+ Adachi and Montagna 1961	+ Hashimoto and Lever 1968
apocrine duct	+ Montagna and Ellis 1963	— Adachi and Montagna 1961	+ Hashimoto and Lever 1968
		+ Braun-Falco and Rupec, 1968	

MELITA ŠVOB

HISTOKEMIJA ZNOJNIH ŽLIJEZDA

KRATAK SADRŽAJ

Ispitivanja su posvećena prvenstveno enzimima ekrinih i apokrinih znojnih žlijezda koji se koriste u diferenciranju kožnih tumora.

Ispitane su ekrine i apokrine znojne žlijezde u odnosu na prisustvo fosforilaze, aminopeptidaze, beta-glukuronidaze i nespecifične esteraze.

Rezultati ispitivanja pokazuju da su razlike između ekrinih i apokrinih žlijezda u odnosu na ispitivane enzime samo kvantitativne prirode. Najveće su razlike u fosforilazi u sekretornim dijelovima ekrinih i apokrinih žlijezda, dok su kanali ovih žlijezda histokemijski ne razlikuju.

Ova ispitivanja su pokazala da su histokemijski rezultati sami nedovoljni za donošenje zaključaka o diferenciranju ili histogenezi tumora kože.

REFERENCES

1. Adachi K. and W. Montagna: Histology and cytochemistry of human skin. XXII Sites of leucine aminopeptidase LAP. J. Invest. Derm. 37, 145, 151, 1961.
2. Barka T. and Anderson P. J.: Histochemistry. Harper and Row eds. New York, 1965.
3. Braun-Falco O.: Zur Histotopographie des beta glucuronidase in normaler menschlicher Haut. Arch. Klin. exp. Dermatol. 203, 61—67, 1956.
4. Braun-Falco O.: Über die Fähigkeit der menschlichen Haut zur Polysaccharidsynthese, ein Beitrag zur Histotopochimie der Phopsphorylase. Arch. Klin. exp. Dermatol. 202, 163—170, 1956.
5. Braun-Falco O.: Histochemical Demonstration of Lap in normal and pathological Skin. J. Cytochem. Histochem. 5, 94, 1957.
6. Braun-Falco O. und M. Rupec: Apokrine Schweisdrüssen. In Jadassohn: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten Bd I/1, Springer Verlag, New York, 1968.
7. Ellis R. A. and Montagna W.: Histology and citochemistry of human skin. XV. Sites of phosphorylase and amylo-1, 6-glucosidase activity. J. Histochem. Cytochem. 6, 201—207, 1958.
8. Ellis R. A.: The fine structure of eccrine sweat glands. In Advances im biology of Skin (W. Montagna, R. Ellis and A. Silver eds) vol. 3, New York, Pergamon Press, 1962.
9. Ellis R. A.: Eccrine sweat glands. In Jadassohn: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten, BdB I/1. Springer Verlag, New York, 1968.
10. Grin E. I. and Švob M.: Histogenesis of coexisted cylindroma and trichoepithelioma. Radovi — XL, Akad. nauka i umjet. BiH, knjiga 15 : 155—166, 1970.
11. Hashimoto K. and Lever W. F.: Eccrine Poroma. Histochemical and electron microscopic study. J. Invest. Dermatol. 43, 4, 237—249, 1964.
12. Hashimoto K. and Lever W. F.: Appendage tumors of the skin. Charles C. Thomas Publ. Springfield, 1968.
13. Holubar K. und Wolff: Zur Histogenese des Cylindroms. Arch. Klin. exp. Derm. 229, 215—226, 1967.
14. Montagna W.: Histology and cytochemistry of human skin. XI. The distribution of beta glucuronidase. J. Byophys. Biochem. Cytol. 3, 343, 1957.
15. Montagna W. and Ellis R. A.: The histochemistry of skin and cutaneous glands. In: 1 st Int. Congr. Histochem. Cytochem. p. 447—464, Oxford Pergamon Press, 1963.
16. Pearce A. G. E.: Histochemistry. Little Brown, Boston, 1961.
17. Pinkus H. und A. H. Mehregan: Das ekkrine Porom und seine klinischen Varianten. Hautartzt, 15, 10, 561, 1964.
18. Steigleder G. K. and K. Shultis: Zur Histochemie der Esterasen der Haut. Arch. Klin. exp. Derm. 205, 196—211, 1957.
19. Steigleder G. K. und Löffler H.: Zum histochemischen Nachweis unspezifischer Esterasen und Lipasen. Arch. Klin. exp. Derm. 203, 41, 1956.
20. Takeuchi T.: Histochemical demonstration of phosphorylase. J. Histochem. Cytochem. 4, 84, 1956.
21. Takeuchi T.: Histochemical demonstration of branching enzyme in animal tissues. J. Histochem. Cytochem. 6, 208, 1958.

ANU BiH АНУ БиХ

22. Urbach F. and Graham J., Goldstein J. and E. B. Helwig: Dermal eccrine Cylindroma. Arch. Derm. 88, 880—894, 1963.
23. Winkelmann R. K. and V. A. Mc Leod: The dermal duct tumor. Arch. Derm. 94, 50, 1966.
24. Winkelmann R. K. and Gottlieb B. F.: Syringoma: an enzymatic study. Cancer 16: 665, 1963.
25. Yasuda K. Furusawa H. and Ogata N.: Histochemical investigation on the phosphorylase in the sweat glands of axilla. Okajima Folia Aant. Japon. 31: 161—169, 1958.

ANU
ВіН
АНУ
БиХ

JOSIP JEŽIĆ*

ACELULARNOŠĆU UZROKOVANO UBRZANJE METABOLIZMA-ESENCIJALNA KARAKTERISTIKA MALIGNE STANICE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 9. IV 1971. godine)

UVOD, POSTAVLJANJE PROBLEMA I NEPOSREDNI POVOD ZA OVU RASPRAVU

Ma kako bio iskusan u strogim domenima naučnih istraživanja, svaki naučni radnik kad pristupa tako kompleksnom problemu kao što su maligne novotvorine mora osjetiti kao najveću teškoću, po našem shvatanju, slabost u postavljanju i formulaciji radnih hipoteza. Kažu da filozofi u tako mutnim situacijama pođu od Aristotela, da im on služi kao plutača na morima koja je solidno pričvršćena o morsko dno. Polazeći od vezikalne hematurije goveda, koja u svom latinskom nazivu ima i atribut »cancerogenes«, bili smo prinuđeni da se nešto bliže upoznamo i sa fenomenom kancera. Godinama smo prelistavali pristupačnu nam literaturu ne bismo li našli neki čvrst oslonac od koga bismo polazili, ali sa rezultatom nismo zadovoljni. Ovim se ispričavamo pred naučnom javnošću što kraj naših skromnih studija na jednom spontanom oboljenju životinja načinjemo i jedan fundamentalni problem kancera. Ako bismo mogli govoriti o nekoj čvrstoj plutači, onda su to iskustva sirove prakse komparativne patologije.

Suština diskusije oko karakteristika malignih stanica leži u pitanju da li su morfološke i fiziološke razlike među zdravom, normalnom i malignom stanicom genetske (genotipske ili genske) prirode, ili se maligna stanica i u svojim ekstremnim odstupanjima kreće ipak u normalnim okvirima devijacija, u fiziološkim granicama, bez genetskih promjena. Poznati engleski istraživač raka Eric Reid 1965. ovako formulira ovu dilemu citatom istraživača Fouldsa (34): »Two main alternative explanations of progression as a mutation in the sens of heritable alterations in the structure of the genome or as durable replicable changes in the utilisatisation of a structurally invariant genome«.

Neposredan povod za pisanje ove rasprave dao nam je G. F. Gause (21) svojom knjigom »Microbial models of cancer cells«, koja je izašla u naknadi North-Holland Publishing Company, u Amsterdamu

* Adresa autora: Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine.

1966. Dakle, direktor Instituta za antibiotike Akademije medicinskih nauka u Moskvi izdaje na Zapadu monografiju o raku u grupi »Frontiers of Biology«, sa dokumentacijom da se radi o analogijama sa mikrobskim mutantama. Moramo priznati da je pokušaj iskorišćavanja mikroba kao studijskih modela u ovoj graničnoj oblasti sasvim razumljiv. Osobito kad držimo u vidu veliku primjenu mikroba u genetskim istraživanjima posljednjih decenija.

Njemački kirurg Karl Heinrich Bauer (5) kao istraživač i kao organizator i praktični radnik nekoliko decenija dominirao je u oblasti malignoma u Saveznoj Republici Njemačkoj. Među brojnim njegovim publikacijama ističe se djelo »Das Krebsproblem« (1963) sa nekoliko izdanja, od kojih posljednje na 1100 stranica. U uvodu kaže da u njegovoj knjizi provijava teorija somatske mutacije, kojoj posvećuje 70 stranica teksta. Uistinu Bauer nije ni u formulaciji ni u obrani teorije mutacije sam, ali je u posljednje vrijeme bio protagonist genetskih mutacija maligne stanice. Druga mu je hipoteza da organizam uopće nema mehanizma obrane od raka. Izvjesne slabosti njegove naučne argumentacije bile su naknađene autoritetom inicijatora, pa su obje teorije, a osobito mutacijske, uzimale širok zamah.

Kao mikrobiolozi i imunolozi slažemo se s Gauseom da bi nauka o raku mogla mikrobe iskorištavati kao modele za karakterizaciju malignih stanica. Samo, mi pri tom mislimo na zdrave, normalne mikrobe, a ne mutirane, dakle genetski promijenjene, kako misli Gause. Modeli i njihove analogije čine veoma podesna sredstva za biološke studije. Modeli simplificiraju, pojednostavljuju komplicirane fenomene i na taj način predstavljaju suštinu problema mnogo jasnijom i shvatljivijom.

Mikrobi su, po našem mišljenju i shvatanju, izvanredni modeli za studij malignih stanica da bi nam na jedva diskutabilan način dokazali da maligna stanica nije genetski ni genotipno promijenjena, dakle da nije mutirana. Time naši »modeli« dobivaju posve novu dimenziju, upućujući nas da nije bolesna maligna stanica već organizam od koga se odvojila. Ograničavajući se samo na malignu stanicu, bili smo svjesni da time ne obuhvatamo čitav kompleks, ali smo se nadali da bismo i ovako mogli dati određen prilog fundamentalnim istraživanjima. Weil (44) 1971. kaže: »Although the nature of »cancer« remains unknown it appears likely that it is not a disease sui generis, but rather the phenotypic expression of aetiologically and pathogenetically diferent disturbances of the regulatory systems responsible for cell division, differentation and homeostasis«. (Iako priroda »kancera«, raka, ostaje nepoznata, izgleda vjerojatnim da se ne radi o bolesti sui generis nego o fenotipnoj manifestaciji etiološki i patogenetski raznih poremećaja regulatornih sistema odgovornih za diobu stanica, njihovu diferencijaciju i homeostazu.) Naša razmatranja i teze pokušavaju dati dokumentaciju i tumačenja tih fenotipnih, a ne genetskih poremećaja. Odvajajući se od svojih matičnih tkiva i organa, stanice postepeno slabe u svojoj primarnoj funkciji, što ostavlja dojam da gube tendenciju vraćanja, da su, dakle, ireverzibilno promijenjene. Samim izdvajanjem iz svoga morfološkog i fiziološkog položaja stanica je stekla određenu samostalnost, individualnost, koja ju je prinudila automatski, samim tim izdvajanjem, da proširi svoje aktivnosti na ostale vegetativne funkcije, bez kojih se

ne bi mogla održati u životu. Nekako je već logično da ta funkcionalna samostalnost za sobom povlači i određeno morfološko prilagođavanje novim funkcijama sa istovremenim gubitkom nekih ranijih anatomskih i biokemijskih svojstava. Stara dilema o odnosu forme i funkcije ovdje je pošla u korist funkcije.

Odbacivanjem teorija mutacije i genetskih alteracija, uvođenjem pojmova i termina celularizacije, decelularizacije i acelularnosti pokušavamo ispuniti postojeću prazninu.

Tezom da kancerske stanice nisu genetski izmijenjene, otvoreno je pitanje reverzibilnosti toga procesa, što je kod onih koji pitaju identično nekako sa pitanjem da li je rak izlječiv ili nije.

Konzultirani stručnjaci i prijatelji, koji su bar donekle upoznati sa ovom tezom, kao i oni koji su čuli moj jedan kraći referat na njemačkom jeziku postavili su pitanje, a neki su stavili i oštar prigovor. Dokumentacija da maligna stanica nije genetski promijenjena može dovesti do napuštanja borbe sa njom, a to bi moglo biti fatalno.

Samim ovim primjedbama našle su se uz prvo pitanje i ove dvije dileme. Mi ćemo pokušati dokumentirati odgovor na prvo pitanje, dok ćemo na druga dva odgovoriti samo rezimirano. Ne toliko da odgovaramo na postavljena pitanja, koliko da bismo i istovremeno pojačali argumentaciju odgovora na prvo pitanje.

NEKE BIOLOŠKE PODOZRIVOSTI S OBZIROM NA MUTACIONI KARAKTER MALIGNE STANICE

Nama se čini da je mutacijska karakteristika maligne stanice logički i biološki contradictio in adjecto, — da odmah kažemo našu misao. Nauka uzima danas, po pravilu, početak raka onim časom kad postojećim metodama savremene dijagnostike na bilo kojem mjestu tijela konstatira morfološki ono što se naziva »rakom«. To je vrijeme kad je odvojena stanica već formirala neku opipljivu, vidljivu tvorevinu. Ovdje se nametalo prvo pitanje: koliko se stanica odvojilo? Po iskustvima onkologa — kliničara i patomorfologa — (Alaoui, Canciullo, Czarnetzky, Dominiczak, Mogami, Tsukerman, i dr. (3, 15, 17, 20, 30, 43)), po pravilu, odvajanje se vrši na jednom mjestu. Teorijski bi morala biti dovoljna jedna jedina stanica za formiranje tumora. U nekim slučajevima je to dokazano i eksperimentom. Međutim, uzima se kao pravilo da se proces odigrava na jednom jedinom mjestu, ali da se izdvajanje vrši iz manje ili veće grupe jednako nastrojenih stanica. Na taj način čitava klinika i patomorfologija tumora dobiva karakteristike jednog i jedinstvenog procesa koji je započeo na jednom mjestu od najviše nekoliko stanica. Ukoliko je došlo do metastaza, i one su u istom kvalitetu i vrsti, pa se upravo na tom nalazu temelje dokazi da se radi o stanicama prenijetim sa primarnog ognjišta.

Duplirane maligne tumore opisao je već 1869. Billroth. 100 godina kasnije Japanci opisuju slučaj dvostrukog kancera kao naročitu interesantnost koju treba objaviti naučnom svijetu.

E. Mogami, H. Toshimi, Yamaguchi (30) referiraju jedan »very rare case of double cancer« kod starca od 69 godina sa anoreksijom kao glavnim kliničkim znakom. Bolesnik je operiran zbog maligne protuberance u veličini prsta na stražnjoj stijenki želuca. Za vrijeme operacije nađen je i tvrdi tumor u veličini vrapčevog jajašca u žučanoj kesi. Prvi je bio tubularni adenokarcinom, a drugi papilarni. I. M. Tsukerman opisuje 142 slučaja multiplih tumora. 32 slučaja javila su se sinhrono, a 110 jedan iza drugog. Samo u tri pacijenta zabilježena su tri primarna tumora. Inače se najčešće javlja drugi tumor 2—3 godine iza prvog. U spomenuta tri slučaja triju tumora treći se javio 1 do 2 godine iza drugog. Wyse i saradnici (46) na 687 slučajeva karcinoma štitnjače ispitivali su koliki je rizik da dođe do sekundarnog malignog tumora. Utvrdili su da takva opasnost postoji kod tiroidnih malignoma u nešto većem procentu nego je prosjek morbiditeta među stanovništvom Connecticuta.

Općenito možemo reći da se drugi tumor javlja rijetko, treći vrlo rijetko, a četvrti spada sasvim u iznimke.

Ako primimo Heymansovu tezu da u svakom organizmu ima ne na stotine, nego hiljade nekih mikrolezija, moramo pretpostavljati da se u svakog individua stotinu puta odvoji po neka stanica, a da do tumora dolazi ipak vrlo rijetko. U zdravom organizmu te odvojene stanice propadaju momentano pod djelovanjem brojnih obrambenih mehanizama. U kanceru očito poremećena obrana dozvoljava nekoj stanici da se počne samostalno množiti, ali se samim tim nameće misao smije li, može li to pojedinačno odvajanje služiti kao suštinska karakteristika teške bolesti kao što je rak. Otvoreno je pitanje: zašto nema više inzercija?

Natura facit saltus i natura non facit saltus

Pasteuru je uspjelo eksperimentalno dokazati Pouchetovu zabludu da se u epruveti na laboratorijskom stolu svakog dana ponovno javlja novi život, ali je sam zapao u drugu zabludu, ne vjerujući da je generatio aeqivoca ili spontanea ipak jednom ostvarila zametak čitavog današnjeg živog svijeta.

Put od prvog skoka, od pojave prve lako zamućene kapljice nekog heterotrofa na preformiranom organskom ali neživom supstratu, kapljice koja se autonomno kretala, primala hranu i stvarala sebi jednake i umirala, staza duga tri milijarde godina do sadašnjeg šarolikog živog svijeta sa nekoliko miliona vrsta, do čovjekovog mozga, stajala je stalno pod pritiskom one sile koja je dovela do te prve pojave. Stalni pritisak ostvario je i stalno kontinuirano kretanje razvoja, evolucije.

Ipak je na transportnim stazama povremeno dolazilo do zastoja kretanja stvari i energije, do određenog diskontinuiteta, do gomilanja »eksploziva« koji bi vodio do eksplozija, do revolucija, do skokova. Tako smo došli do imaginarne kontinuirane razvojne staze prekidane diskontinuiranim mutacijama.

I jedan i drugi razvoj pečatani su na genetskim nosiocima, pa je to dovelo do dvojakog tumačenja pojma koji pokriva termin »mutacija«. E. Jawetz, J. L. Melnick, E. A. Adelberg (25), da spomenemo samo jedne, smatraju mutacijom svaku izmjenu slijeda nukleotida

nekog gena koja vodi k promjeni strukture, a time i funkcije specifične bjelančevine. Suprotno tome, drugi razlikuju dugoročni inducirani, usmjereni razvoj i mutaciju. Razmaci među mutacijama idu u desetine i stotine hiljada godina. Pod mutacijama razumijemo, to je i naše gledište sa koga proučavamo naš problem, naglu pojavu u descedenata novoga genetski uvjetovanog svojstva, koga u materinjoj generaciji nije bilo, ali se prenosi na daljnje generacije.

O varijacijama u okvirima normalnih nepromijenjenih genoma govorićemo opširnije na osnovu iskustava iz mikrobiologije, pa će se odatle vidjeti i mjesto koje dajemo mutacijama.

Prema C h a b e r t u (24), glavne karakteristike tih mutacija su diskontinuitet, zatim rijetkost (prema Demerecu, jedna mutanta i sa velikim vremenskim rokovima se javlja na 100 milijarda slučajeva), stabilnost, specifičnost (svaka mutacija se odnosi na određenu karakteristiku).

U dalnjem izlaganju osvrnućemo se na još jednu karakteristiku mutacija, na slučajnost. O nagloj pojavi malignoma jedva bismo mogli govoriti i pod pretpostavkom da je rak zaista počeo onog časa kad je kliničar na bilo kojem organu primijetio neke promjene koje govore o tumoru. Međutim, pitanje se može postaviti i nešto drukčije: ima li dovoljno osnova za tvrdnju da rak zaista tako počinje, da prije toga godinama bolesnik nije bolovao upravo od raka, a bez pojave samog tumora? S druge strane, maligna stanica nema nikakvih novih svojstava, ona se samo odvojila od tog dotadanjeg sklopa, kako ćemo u nastavku vidjeti, i time pretrpjela neke fizikalne i fiziološke promjene kojima je izgubila svojstva i funkciju koju je dotad vršila, prinuđena da manifestira svojstva samostalne jedinke. U stvari, ona manifestira svojstva acelularnih živih bića.

Kao treća podozrivost biologije prema mutacijskoj teoriji ističe se ponovo neslaganje sa još jednom, ali presudnom, karakteristikom mutacija. Mutacije su revolucije, skokovi u smislu dijalektike: natura facit saltus. Procesi i mehanizmi koji vode do skoka, do eksplozije, mogu biti posve jednaki ili vrlo slični, ali su efekti, posljedice eksplozije, podvrgnuti slučajnostima, te su, dakle, hazardnog karaktera. Možda ćemo biti uvjerljiviji ako ovu misao pravdamo tuđim izlaganjima. Navodimo francuskog biologa J a c q u e s a M o n o d a (31) kome nesumnjiv autoritet daje Nobelova nagrada za medicinu 1965. U Kosmosu nema svrhovitosti, nema nikakvog unaprijed skrojenog plana razvoja prema određenom cilju, veli Monod, čitav razvoj od molekule do ljudskog nervnog sistema, uključujući svijest i stvaralačku moć, rezultat je nužnosti, prinude i slučajnosti. Na pitanje šta je slučajnost u biologiji, Monod odgovara: to su genetske mutacije, koje dolaze do izražaja u darvinističkom procesu odabiranja. U beskonačnom broju mogućnosti rodio se takvom slučajnošću i život. Život je sastavljen, kaže molekularna biologija, od istih elemenata od kojih je sastavljena i neživa priroda. Dakle od njihovih atoma i molekula, ali u sastavu određenih aranžmana i odnosa. Na žalost, nauka nije objasnila hiljade mogućnosti intermolekularnih aranžmana. Stalni su i poznati aranžmani pod prinudom reprodukcije, pod okriljem slučajnosti sa milionima raznih mogućih kombinacija. Razvojni put od protozoa do čovjeka može se objasniti samo i jedino igrom

slučaja. To je kocka istih zakonitosti koje reguliraju i pad kuglice na ruletu u Monte Carlu, veli ironično J. Monod.

Međutim, šta biva kod raka? Milioni slučajeva godišnje u čitavom svijetu, sa stotine mogućnosti raznih utjecaja, među njima možda i hiljada kancerogena, ali bez ikakvih skokova slučajnosti i hazarda, uvijek s jednakim efektom — kancerom. Može sve biti, ali matematika, logika i biologija odbijaju ovdje mutacije. To bi bila proturječnost u pojmu i terminu, pridajući jednom pojmu svojstva koja on nikako nema. Potrebna su nam, dakle, druga, nova tumačenja: ona leže u pojmu i terminu a c e l u l a r n o s t, o kome ćemo govoriti u nastavku.

Prema tome, nije naodmet nastaviti diskusiju o ovim elementarnim fundamentalnim pojmovima kancerogeneze. Možda će upravo ovo osvjetljavanje iz bioloških i nemedicinskih aspekata doprinijeti nešto bržem rješavanju problema.

Stanica u centru pažnje onkologa

Kad ne bi bilo morfoloških mogućnosti i karakteristika za raspoznavanje malignih stanica, mogli bismo govoriti o nekim samostalnim, možda i divljim, stanicama za koje bi, s obzirom na njihove ubitačne efekte za organizam domaćina, u cijelosti važila misao Borisa (cit. p. 5): Barsta »Stanice raka nemaju na sebi Kainova znaka po kojem bismo ih mogli raspoznati«. U tom smislu se izražava i spomenuti njemački istraživač K. H. Bauer kad »pitome« i »divlje«, buntovne, neposlušne stanice naziva sestrama. U spomenutom kapitalnom djelu on kaže: »Es sind zwar aus der Art geschlagene Geschwister, aber Geschwister mit weitgehend gleichen Erbgut«. Selley i saradnici su ovu misao preveli na engleski: »Though they are degenerated sistere, they are nevertheless sisters with essentially the same heritage«. Mi bismo to rekli: »Iako se zdrava i maligna stanica po neposrednom efektu na prvi pogled bitno razlikuju, jer jedne korisno služe čovjeku a druge su nagovještaj skore smrti, ipak su one sestre, doduše na neki način određene, ali u svojoj genetskoj osnovi jednake«.

Tezu o celularnoj građi živog svijeta postavio je u stvari već 1665. Robert H o o k e u svom studiju finih rezova hrastove kore, pluta, uz pomoć sastavljenog mikroskopa. Njemu se pripisuje i termin »cellula«, stanica, kao neka analogija stanicama pčelinjeg saća. Termin su prihvatili A. Leeuwenhoek (1632—1723) i neki drugi od starijih autora. Tako Grew 1672. i Malpighi 1675. (cit. po T. Švobu) opisuju da su razni dijelovi biljnih stanica sastavljeni iz komorica. Lamarck (1744—1809) veli da nijedno tijelo nema života bez stanica, a Turpin i Raspail (cit po Švobu) tvrde da se baš u tim stanicama zbivaju bitni životni procesi. Brown već 1831. nalazi u stanici jezgru.

Kasniji istraživači dodali su ovoj Virchowljevoj definiciji mali dodatak »eiusdem generis« da bi istakli da se definicija odnosi i važi u okviru iste vrste.

Međutim, najjasniju formulaciju fenomena i stanične teze daju dva njemačka biologa: botaničar Schleiden i zoolog, anatom i fiziolog

Schwann (1810—1882) u svojim publikacijama iz 1838. i 1839. Prema njima, tijela životinja, biljaka i čovjeka sastoje se iz stanica koje čine konačne, dalje nedjeljive, morfološke i funkcionalne jedinice. Fiziolog Johannes Müller dao je prve dokaze da su i bolesne tvorevine, kao tumori, sastavljene od stanica. 1859. Virhow piše knjigu o celularnoj patologiji, postavljajući tezu »omnis cellula e cellula«, kojom je bolest tumačio posljedicom poremećaja u stanicama. Teza o staničnoj građi se provlači kasnije u literaturi kao jedna općenito prihvaćena istina.

Po prvoj sistematici Linnéa, mikrobi spadaju u »Chaos«, kojim ne bi uopće trebalo ljudi da se bave. Prema »staničnoj« teoriji, mikrobi su jednostavna, jednostanična živa bića bez obzira ubrajaju li se u biljke ili životinje.

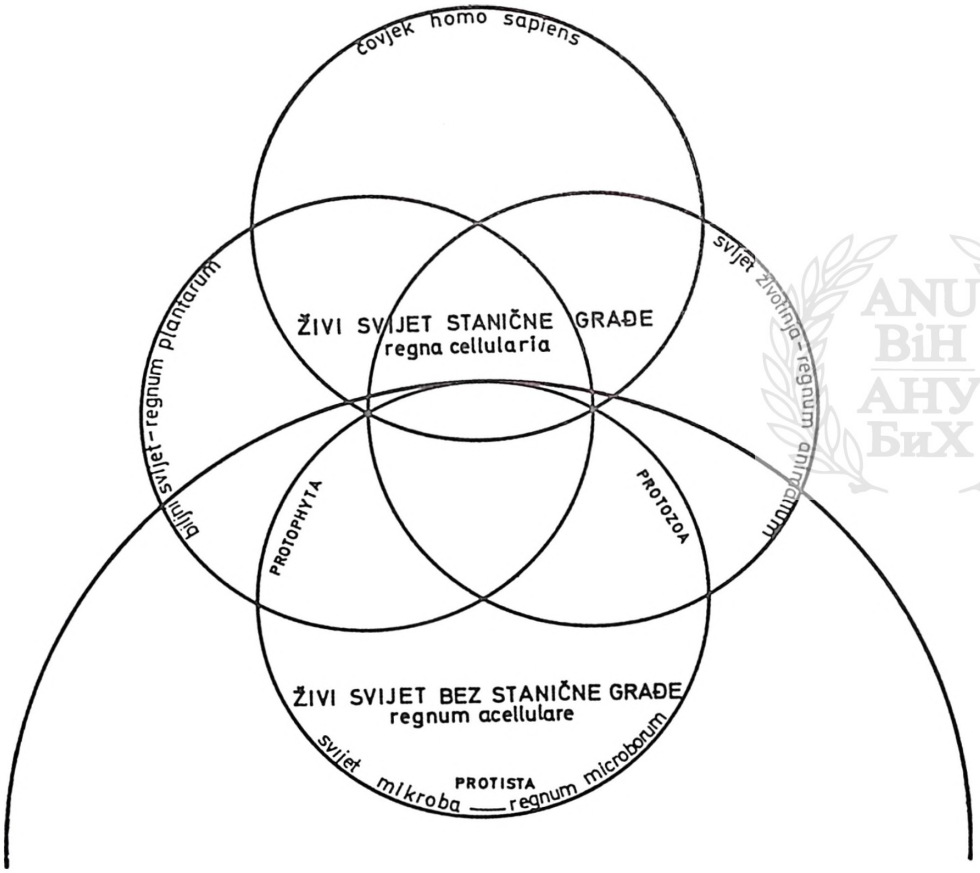
Tako je počev od Müllera, naprijed preko Virhowa, Hanselmanna, Ribberta, Borsta i u novije vrijeme Albertinija, Domagka i drugik (cit. po K. H. Baueru) problem raka sveden i koncentriran na problem stanice. Kao što je stanica bila na početku, u prvoj pojavi života uopće, tako je i na početku svake pojave raka prva maligna stanica. Tako je Virhowljeva stanična patologija ovdje manifestirana u Bauerovoj misli: »Maligna stanica je početak, jedinica zbivanja i nosilac suštine maligne novotvorine«. To je rodilo i zaključnu misao: prva maligna stanica vodi svoje porijeklo iz jedne jedinice, po pravilu, misli se normalne, zdrave tjelesne stanice.

Slijede logični zaključci: svaka stanica tijela može poslužiti kao izvor, kao matična stanica malignoma. Posljednja tjelesna normalna stanica koja prelazi u prvu malignu stanicu sasvim je drugog karaktera od svoje prethodnice. Bit problema je, prema tome, u prelazu normalne stanice u malignu (K. H. Bauer, 1963, p. 95), a — po našem mišljenju — u bitnim karakteristikama novonastale stanice. I ovdje se ispoljava i simpatična tendencija Bauerovih hipoteza na općebiološkim aspektima malignizacije kao neke vrste pandana patološkim mehanizmima kod drugih bolesti. Naša teza »acelularnosti« upravo u tom smislu nosi sasvim određene prednosti: i naše tumačenje je biološko; pitanje je samo čije je rezoniranje ispravnije, a argumentacija čvršća.

NAŠI ARGUMENTI — NAŠA DOKUMENTACIJA ACELULARNOSTI

Od teorijskih pitanja u oblasti mikrobiologije i imunologije mnogo brige zadaje sistematika mikroba. Obrada mikroba u botanici i zoologiji ne zadovoljava. Mikrobiologija je došla do procvata u animalnoj i humanoj patologiji, pa donekle i u genetici i u tehnologiji, dok se na većini bioloških fakulteta i instituta gotovo i ne predaje niti se izučava. Samo tako se može razumijeti s koliko je upornosti sa strane biologa, jednako botaničara kao i zoologa, decenijama branjena teza, danas očita i priznata zabluda, da su mikrobi nastali recesijom, retrogradnom evolucijom od mnogostraničnih vrsta. Odatle očito današnja sistematika ne odgovara savremenim dostignućima, pa se već duže vremena traga za novom i boljom. U ovom pogledu je razumljiva i konstatacija da se tri glavna urednika internacionalnih priručnika mikrobske siste-

matike Bergey's Manual of determinative Bacteriology još 1957. nisu mogla složiti u vezi s položajem mikroba u sistematizaciji živog svijeta. U nastavnoj funkciji i u vlastitim naučnim saopćenjima akceptirali smo misli manjeg broja biologa da su mikrobi i u svom sadašnjem stanju i kao vjerojatno prvi stanovnici ove naše planete ili bar njihovi nasljednici, neke vrste živi fosili, najprimitivnija živa bića, dakle u odnosu na biljke i životinje skoro 2 milijarde godina starija, na znatno nižem razvojnom stupnju, ali istovremeno kao izvori kasnijeg razvoja u biljke i životinje. Dodamo li ovome fenomen acelularnosti o kome ćemo dalje govoriti, postaje nam van diskusije da se mikrobi sistemski izdvajaju od biljaka i životinja, kao što se biljke i životinje sasvim opravdano izdvajaju u zasebne svjetove.



NEŽIVA PRIRODA
ne poznaje stanične građe

Ovim redom misli došli smo do zaključka da živi svijet ima četiri »carstva«: regnum mikroborum, mikrobski ili acelularni svijet, regnum plantarum, biljni svijet, regnum animalium, životinjski svijet i, konač-

no, vrstu homo sapiens, čovjeka kao zasebnu kategoriju (grafički prikaz 1). Čovjek je nosilac najviše razvojne materije — mozga, koji nam, među ostalim, omogućuje i ovu diskusiju o tome odakle smo došli i kamo idemo. Dodajemo tablicu osnovnih karakteristika svih triju svjetova, kao dopunu naše teze.

GLAVNE KARAKTERISTIKE I OSNOVNE RAZLIKE MIKROBSKOG BILJNOG I ŽIVOTINJSKOG SVIJETA

Mikrobski svijet	*Biljni svijet*	*Životinjski svijet*
Ispod 0.1 mm ili 100 mikrona, prostim okom nevidljivi, ali optičkim i većim povećanjima dostupni analizama. Ispod 0.1 mikrona ili 100 milimikrona dostupni samo elektronskim mikroskopima. Ispod 0.1 milimikrona ili 10 angstrema, u blizini veličine molekula, bit će dostupni samo novim najavljenim povećanjima elektronskih ili magnetskih mikroskopa. Virus slinavke i šapa, oko 10 milimikrona. Molekula vode je 5 angstrema, znači da je virus slinavke svega 20 × veći od molekule vode, koja spada u vrlo male molekule.	Vidljivi prostim okom, a mogu narasti do gorostasnih stabala.	Vidljivi prostim okom, a mogu narasti do gorostasnih primjeraka.
Acelularna živa bića, nemaju stanične građe. Vrlo nježna membrana, rijetka.	Mnogostanična građa. Celulozna membrana, iznimno samo mekana membrana.	Mnogostanična građa. Po pravilu, nema tvrde membrane, ali je redovno jasna dušična membrana.
Protisti, prokarionti i eukarionti Virusi, bakterije, plavozelene alge neki protozoi nemaju formirane jezgre.	Jasno formirana jezgra u stanici.	Jasno formirana jezgra u stanici.
Protophyti i protozoi imaju formiranu jezgru, ali su i oni acelularni.		

ANU BiH АНУ БиХ

Mikrobski svijet	*Biljni svijet*	*Životinjski svijet*
Nisu čvrsto vezani za supstrat u kome se nalaze. Neki su i aktivno pokretni.	Redovno nepokretni, korijenjem vezani uz zemljište na koje su nasađeni. Iznimno pokretni.	Redovno pokretni. Iznimno nepokretni.
Vanredno jednostavni oblici (loptice, kuglice, kapljice, ravni ili savinuti štapići ili još tanje a duže niti, mikroskopskog promjera). Nutarnja struktura postoji, ali vrlo nejasna pri današnjim povećalima. Nije mali broj oblika sa prelazima prema biljkama ili prema životinjama.	Vrlo diferencirani oblici sa korijenjem, stablom krošnjom, lišćem, cvijećem i plodovima. Oštro diferencirani od životinja i isto tako oštro od jednog dijela mikroba. Prema mikrobima autotrofima postoje izraziti prelazi.	Vrlo diferencirani oblici sa nutarnjim organima i neuroendokrinom funkcionalnom regulacijom. Oštro diferencirani od biljnog svijeta, a isto tako oštro i od mikroba.
Ekološki metabolizam acelulara je karakteriziran izgradnjom, sintezom i razgradnjom, dekompozicijom organske materije. Vrlo mali dio je autotrofan i kemotrofan: vrše sintezu bez klorofila, iskorišćavaju anorganske tvari (amonijak, nitrite, sulfite i sulfide) kao energetske izvore.	Autotrofi, izgradnja, sinteza organske materije uz pomoć klorofila i sunca, najsnažniji producenti organske materije na kopnu, u vodama i u morima.	Heterotrofi, uzimaju gotovu organsku hranu. Životinje i ljudi su glavni potrošači organske materije.
Nešto veći dio je isto tako autotrof, ali ima pigmente srodne klorofilu i vrše fotosintezu uz pomoć sunčane energije. I jedni i drugi proizvode organsku materiju. Ipak je najveći dio heterotrof te se hrani gotovom organskom materijom, razarajući je do potpune mineralizacije.	Fotosinteza je sirovina, tehnološki proces i motorna snaga poljoprivrede. U stvari još više: pokretač i nosilac života uopće.	
Acelulari su jedini kompletni razarači organske materije, detruenti, mineralizatori. Dakle, sinteza i dezintegracija organske materije u istom regnumu.	Ogromna sinteza, ne vrši razaranje, razgradnju.	Minimalna sinteza, minimalna razgradnja.

ANU BiH АНУ БиХ

Mikrobski svijet	*Biljni svijet*	*Životinjski svijet*
Živi svijet bi mogao opstojati samo sa mikrobima, bez biljaka ili bez životinja, ili bez i jednih i drugih, kao što je i postojao 2 milijarde godina. Neovisni nosioci anabolizma i katabolizma. Pravi nosioci i konzervatori života.	Živi svijet ne bi mogao opstojati samo sa biljkama i životinjama, bez mikroba, ali bi mogao opstojati bez biljaka, sa samim mikrobima i životinjama, ili samim mikrobima, ili samo sa mikrobima i biljkama.	Živi svijet ne bi mogao opstojati samo sa životinjama i biljkama, bez mikroba, ali bi mogao opstojati bez životinja i bez čovjeka, sa samim mikrobima i biljkama, i sa mikrobima bez biljaka.
Rastu poslije diobe do pune veličine i odmah se dijele. Neki nemaju vlastitog nutarnjeg metabolizma, te samo induciraju vlastitu reprodukciju u mediju u kome se nalaze. Imaju dakle tzv. ektometabolizam, te su u tom pogledu vezani za živu stanicu.	Rastu gotovo neograničeno kroz cijeli život. Brzina rasta odaje izvjesnu ritmiku, ali ne u tako izrazitoj stadijalnoj paraboli kao kod životinja ili kao kod mikrobske populacije.	Poslije izvjesnog uzrasta više ne rastu, ali se stanice stalno izmjenjuju. Tempo uzrasta u stadijskoj paraboli od rođenja do smrti.
Hrana mora biti otopljena. Samo neki protozoi (npr. amebe) iskorištavaju i čvrstu hranu.	Hrana mora biti otopljena.	Hrana može biti otopljena, ali u većim ili manjim česticama.
Nema nervnog sistema. U protozoa zameci nekih tvorevina slični nervima.	Nema nervnog sistema.	Ima nervni sistem.
Računa se da ima oko 100.000 vrsta mikroba. Trostruki filogenetski aspekti najnižeg razvojnog stupnja: prva živa bića, sada najniži stupanj, puna adaptacija novim razvojnim formama.	Poznato preko milion vrsta biljaka.	Poznato skoro milion vrsta životinja. Vrsta homo sapiens premašila je 3 milijarde individua, ulazeći u logaritamsku fazu množenja svojih populacija.

Prelazni oblici. — Usvajanjem koncepcije mikrobskog svijeta kao najniže kategorije živog svijeta postavilo se pitanje koje se vidi i iz našeg grafikona: šta je sa prelazima, prelaznim oblicima od mikroba u biljni i životinjski svijet, dokle ide mikrobiologija, a gdje počinje phytologija i zoologija? Kako tih granica u prirodi nema, jer je evolucija kao

ANU BiH АНУ БиХ

i život kontinuirani proces sa diskontinuiranim skokovima u velikim razmacima, odgovor je vrlo prost: to su mostovi koji leže i na jednoj i na drugoj obali »rijeke«. Prema tome, njih treba uzeti kao još jedan dokaz evolucije, a naše zaključke i sistematizaciju samo kao pokušaj stvaranja što prirodnijeg sistema da bismo se što lakše snašli u tom moru činjenica.

STAROST NAŠE PLANETE I ŽIVOTA NA NJOJ

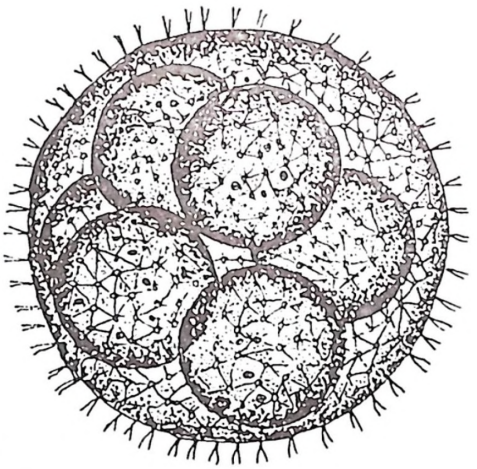
Mala kronologija će dopuniti našu dokumentaciju. Nedavno još tek je općenito usvojeno da je naša planeta stara nešto više od tri milijarde godina, a život na njoj nešto ispod 2 milijarde godina. Ipak je to skoro 5 puta više nego što se učilo u gimnaziji za vrijeme prvog svjetskog rata. U ovom pogledu izazvala su pravu senzaciju neka nova otkrića. Barg horn i saradnici (4) našli su 1965. u južnom Ontariju, u stijenama prekambrija, strukturalno uz pomoć elektronskog mikroskopa utvrđene bakterije stare blizu 2 milijarde godina ($1{,}9 \times 10^9$). Ni godinu dana poslije toga (1966) javlja se novo otkriće iz Transwaala. U vrlo starim stijenama otkrivene su jednostavne štapićaste, fosilirane bakterije, kojima su dali ime »Eobacterium isolatum«. Savremenim metodama je utvrđeno da se radi o senzacionalnom nalazu bića starih najmanje tri milijarde godina (Natur u. Medizin, 1966). Pokaže li se ovo u provjeravanju tačnim, onda je očito i starost naše planete mnogo veća i približava se, po sadašnjim shvatanjima, najmanje petoj milijardi. Jedan američki komentator analiza kamenja sa Mjeseca misli (august 1971) da su dobiveni dokazi o starosti Zemlje od preko 4,5 milijarde godina.

Iz ovog se nameću dva zaključka.

Na ovoj dugoj razvojnoj liniji, »paraboli«, do celularizacije, je moglo doći negdje na prelazu prve dvije trećine u treću. To bi značilo da je acelularni, bestanični svijet postojao nekoliko milijardi godina prije pojave svijeta sa staničnom građom, dakle do mnogostaničnih biljaka i životinja. Time je teorija o retrogradnoj evoluciji, o postanku mikroba putem recesije, retrogradne evolucije, iz mnogostaničnog svijeta, doživjela pomalo komičan fijasko.

Fenomen celularizacije - prelomna »markacija« na stazi evolucije. Na drugom mjestu (rukopis) branimo našu tezu da je stadijalna parabola, neka vrsta balističke krivulje, putanja kojom se kreće život i njegova evolucija: jednako pojedinih individua i vrsta, kao i života na zemlji, kao cjeline. Kao na svakoj stazi, i kraj ove nalazimo »kamene« »putokaze«, »miljokaze«, »krajputaše«. Oni strše i obilježavaju ev. zavejane staze. U šumama i planinama u kojima se mora očekivati led i snijeg markacije su izdignute na povišena mjesta na stijenama ili stablima — crveni kružići sa bijelom sredinom. Na putanji razvoja živog svijeta mi bismo kao najsolidnije »markacije« uzeli: prvu pojavu života, zatim celularizaciju, tj. prelaz iz »acelularnosti« u staničnu građu, i pojavu čovjeka. Propast, nestanak života, biće završna markacija, koju će možda neki naši »susjedi« iz kosmosa zabilježiti.

Fenomen celularizacije je za našu raspravu o karakteristikama maligne stanice presudan. Prvo je pitanje na koji način su acelularna živa bića prešla u mnogostanična. Dvije teorije o tome pretežu. Starija teorija Ernesta Haeckela (4), kormijska ili kolonijska, i novija našeg Jovana Hadžije, polikariontska ili turbelarijska. Prva je dosad suvereno vladala, usvojena možda s manje kritike, jer drugog tumačenja do naših dana nije ni bilo. Svi smo mi, skoro do najmlađe generacije, učili tu teoriju na primjeru zelene alge Volvoxa. Individue te alge su se udruživale sasvim površno, a zatim sve čvršće do formacija nove vrste. Pri tome su prolazili stupnjeve morule, koja je sličila gomili stanica poput duda, murve, zatim blastule, kao neka šuplja lopta u ovojnici slijepljenih stanica, i konačno u vidu gastrule, lopte s dvostrukom ovojnicom stanica, sa ustima i crijevom. Glavnu jaču podršku za ovu teoriju crpli su biolozi iz ontogenije, iz rekapitulacije prvotnih razvojnih faza u toku intrauterinog života.



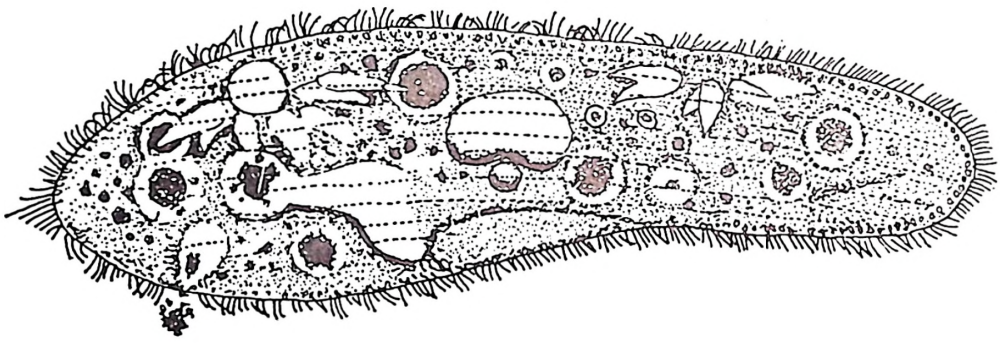
Sl. 2.

Volvox globator je, prema Haeckelu, poslužio kao model za proces celularizacije. Ovdje vidimo unutar materinje kolonije 6 mladih. Vnutri materinskoj kolonii nahodjatsja 6 dočernih.

(Gofman et col: Biologija. »Medicina«, Moskva, 1966.)

Prema Hadžijevoj teoriji, filogenetski razvoj mnogostaničnih životinja eumetazoa pošao je od visokorazvijenih protozoa, turbelarija, sa već postojećim diferencijacijama organela, na taj način što se jezgra, karies, razdijelila u manje jezgrice. Oko svakog toga karionta (jezgrice) okupila se izvjesna protoplazma i tako su se razvile individue sa polikariontskom građom, funkcionalno usmjerene na organele iz kojih se u daljnjem razvoju formirao mnogostanični eumetazoon. Hadžija je godinama razvijao dokumentaciju za svoju teoriju i na kraju je konačno

formulirao u knjizi »Novi pogledi na filogenezu i prirodni sistem životinjskog svijeta« u izdanju SANU, Beograd 1970. Iz te dokumentacije mi ćemo ovdje iznijeti samo dvije podrške novoj teoriji. Prvo, Volvox je zelena alga, biljka, pa je u najmanju ruku nelogično pretpostavljati da su biljke služile kao polazni model za polimerizaciju i formiranje prelaza od protozoa u mnogostanične životinje. Drugi argument je u činjenici da i danas nalazimo protozoe sa polikariontskom jezgrom kao slo-



Sl. 3.

Paramecium caudatum. 1. resnički, treblje, cilije, 2. pistevariatelnie vakuoli, probavna vakuola, 3. mikronukleus, 4. citostoma, 5. citofarinks, 6. analna pora, 7. pulzativna vakuola, 8. makronukleus, 9. trihociste, 10. prilazni kanali k pulzativnoj vakuoli (bubreg). (Gofman i saradnici. Biologija s obštei genetikoi. »Medicina«, Moskva 1966). Paramecij je služio kao model procesa polikariontske teorije.

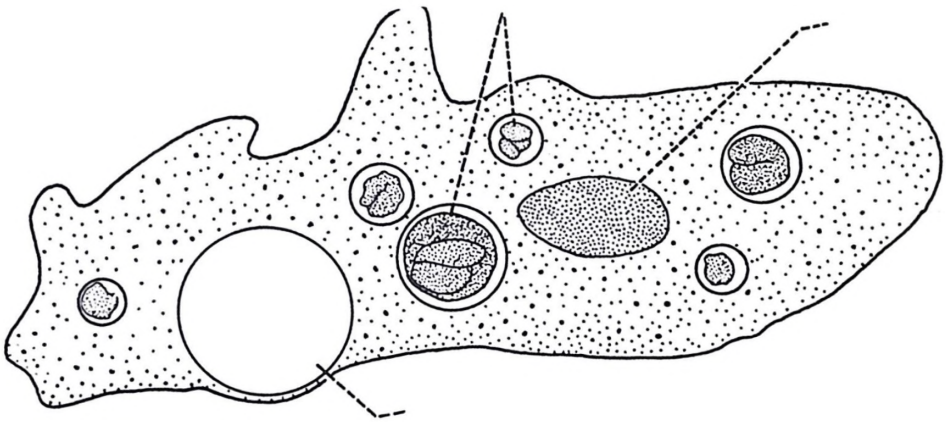
bodne vrste. Među današnjim fitoflagelatima nalazimo sve prelaze od malog broja samo rahlo povezanih stanica (cit. po Hadžiju i Švobu) do oblika kao što je Volvox, čija individua gradi na hiljade u loptu formiranih stanica, koje su među sobom organski povezane finim plazmatskim nitima. Sam proces celularizacije je očito trajao desetine i stotine hiljada godina.

Šta se misli pod acelularnošću

Termin i pojam *acelularnost* (bestanična građa) predložen je umjesto dosadašnjeg termina »unicelularnost«, »jednostaničnost«, za sva živa bića kod kojih nema stanične građe. Priznajemo da većina udžbenika i priručnika, dakle većina autora, skoro i ne poznaje, pa i ne priznaje drugi termin za mikrobe osim »jednostanična bića«. Mikrobi su prema toj tezi, kako smo već rekli, *jednostanična živa bića sa sistematizacijom dijelom u biljke, a dijelom u životinje.* Stanična struk-

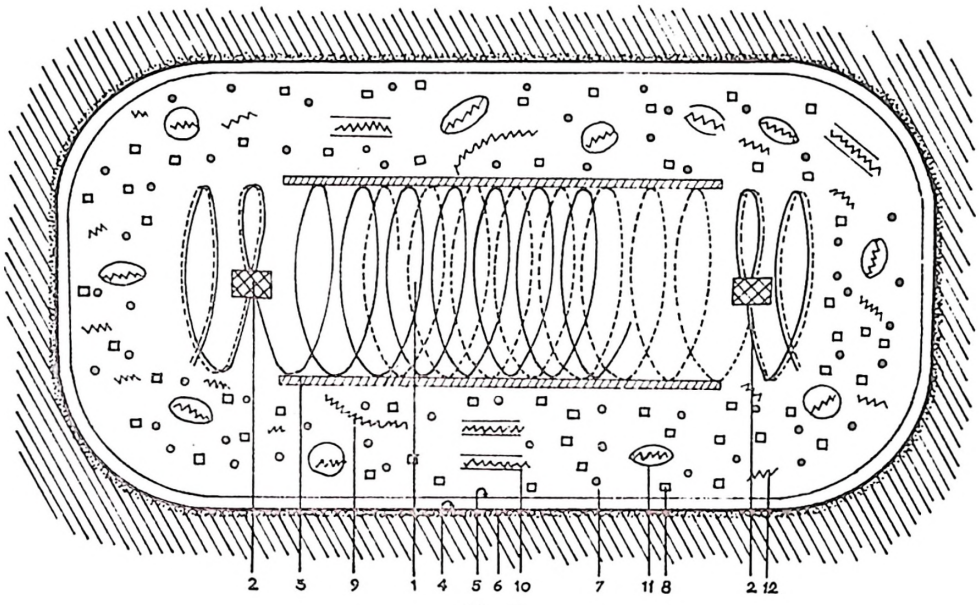
tura kao karakteristika građe čitavog živog svijeta i dosljedno tome jednostaničnost, unicelularnost, za svijet bez stanica očito je aksiom stare biologije i teško se saglašava sa novim shvatanjima i dostignućima koja više vode računa o filogenetskom razvoju i položaju i funkciji prvenstveno mikroba. Primordijalni oblik života vjerojatno nije imao ni ove građe današnjih naših acelularnih ili, po starom, »jednostaničnih» mikroorganizama. U svom primarnom sastavu to je bila kapljica ili grudica lagano zamućene tečnosti, sastavljena od bjelančevina, jezgrenih elemenata i vode. Suprotno tome, na jednom daleko višem stupnju razvoja nalazimo, npr., protozoe sa tako jasnom i kompleksnom diferencijacijom na organele sa znacima nervnog sistema.

Iz literature bismo ovdje naveli samo nastavnika protistologije u Cambridge-u Dobela[18] (1911) i Brenemana (1954), zoologa sa Indiana univerziteta, a donekle i našeg J. Hadžija, koji stidljivo govori o acelularnim pojavama. Citiramo samo jedan pasus iz Brenemana: »Kad je riječ o protozoama obično se govori o jednostavnim, jednostaničnim životinjama? Međutim to nisu ni jednostavne ni jednostanične već samo 'non Celular' ili 'acellular' životinje. To su kompletni, a strukturalno kompleksni organizmi. Mnogi od njih imaju tzv. organele, strukture za kontrakciju, za kretanje, imaju zametke nerava i strukture za osjet, strukture za napad i za odbranu. Većina protozoa ima jezgru jednaku onim višim stanicama, a kod nekih protozoa postoji i embrionalni razvoj sa nezrelim i zrelim oblicima. Može li se i smije li se jedna ameba, jedan Diplodinium ili jedan Paramecium nazivati jednostaničnom ili jednostavnom životinjom, kad su oni u stvari primjer kompleksnosti koja daleko prelazi kompleksnost mnogih višestaničnih živih bića, a svakako kompleksnost jedne jedine stanice na pr. jetre, pluća ili čak mozga«.



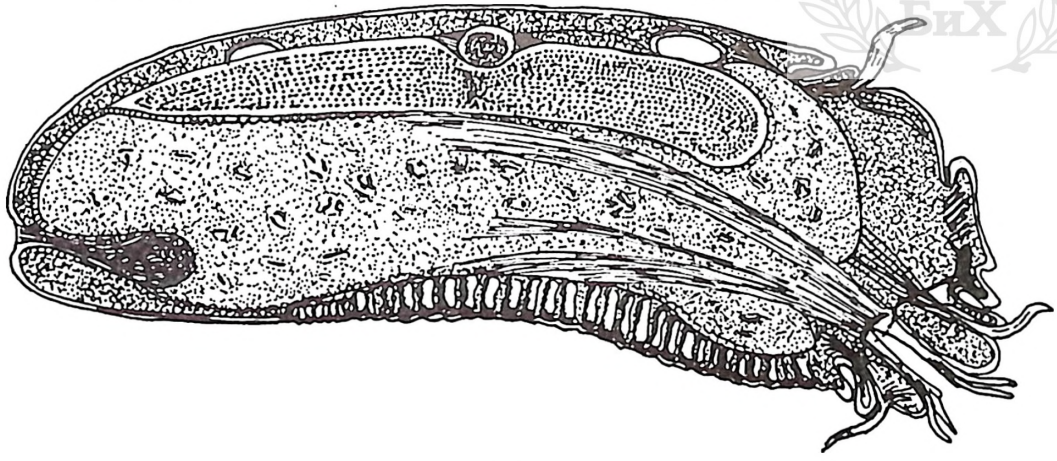
Sl. 4.

Jezgra, probavna i ektorna vakuola jedne amebe, ameba sa nutarnjom diferencijacijom i pseudopodijskim mogućnostima kretanja. Lamotte M., L'Héritier, Biologie générale. Doin, Paris 1965.)



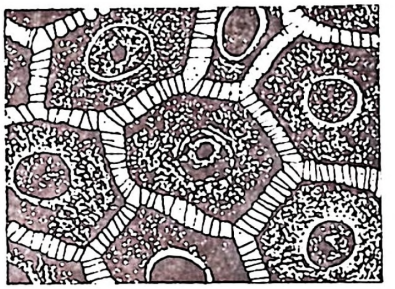
Sl. 5.

Kako jedan američki biofizičar zamišlja bakterijsko tijelo. 1. Spiralno savijena nit desoksiribonukleinske kiseline. To je, u stvari, jezgra stanice — bakterije. 2. DRNA-polimeraza, ferment koji sintetizira desoksiribonukleinsku kiselinu. 3. Proteinska ovojnica, u stvari RNA-polimeraza, ferment koji sintetizira ribonukleinsku kiselinu. 4. Membrana bakterija. 5. Ektoplazma bakterija. 6. Kapsula — sluzava ovojnica. 7. Aminokiseline. 8. Fermenti nefiksirani, slobodni u bakterijskim sokovima. 9. Novoformirana RNA. 10. Novi ribosomi. 12. Topiva RNA. (E. Pollard, Yale Scientific Magazine, januar 1960.)



Sl. 6.

Diplodinium ecaudatum, iz predželuca preživara. Medijalni presjek. Vidi se struktura ektoplazme i endoplazme i razni fibrili koji osiguravaju retrakcije usne regije. Vidi se i kontraktilna vakuola i anus. Median sagittal section, shoving the structure of the eätoplasm and endoplasm and the various fibrils which bring about retraction of the mouth region. The openings of the contractile vacuoles and the anus are shown. Hammond J. Progress in the psysiology of farm animals. Butterwort, London 1954.



Sl. 7.

Epitelne stanice sa međustaničnim mostići ma (plasmodesme(. (Trautmann-Fiebiger, Histologie, Parey 1949.) (plasmodesme).

Celularna struktura javila se početkom treće trećine postojanja živog svijeta kao rezultat velikih strukturalnih i funkcionalnih promjena, dakle, ona je, nesumnjivo, višeg razvojnog stupnja. Kad govorimo o acelularnosti, mislimo samo na filogenetski nižu i najnižu razvojnu grupaciju od koje je evolucija pošla naviše. Mnogostanične biljke i životinje sastoje se od milijardi takvih stanica grupiranih u veći broj funkcionalnih jedinica, tkiva i organa, veće ili manje specijalizacije. Za našu daljnju diskusiju uzimamo najviše stupnjeve u toj acelularnosti, bakterije i protozoe, i to prvenstveno one kod kojih postoji i pored znakova seksualnog množenja dobrim ili većim dijelom nespolno množenje. U tom slučaju ove jedinke ne samo da su životno daleko nad pojedinim stanicama tkiva i organa, nego su svojom vitalnošću i nad pojedinim biljkama i životinjama. Kod acelularnih svaka stanica može predstavljati dotičnu vrstu, dok kod životinja to čini samo oplođena stanica ukoliko se nađe u povoljnom miljeu za daljni život.

Visoki metabolički potencijal acelularnih organizama

U mijeni stvari i energije među neživom i živom prirodom razlikujemo anaboličke procese u kojima anorganska materija prelazi u organsku i kataboličke procese razgradnje, dekompozicije i mineralizacije organske materije. Godišnja produkcija organske materije u prirodi cijeni se na 200 do 300 milijardi tona.

Dvije trećine ovih procesa odigravaju se u moru, a jedna trećina na kopnu. Acelularna živa bića učestvuju u jednom i drugom procesu. Nekada, tokom prve dvije milijarde godina postojanja života, i jednu i drugu funkciju vršila su isključivo acelularna živa bića. Danas proces fotosinteze na kopnu nose skoro isključivo mnogostanične biljke. Samo u moru još uvijek acelularne alge i drugi neki acelularni članovi fitoplanktona nose veći udio u ovom procesu. Suprotno tome, mikrobi suvereno dominiraju u razgradnji organske materije. Tu su mikrobi skoro posve sami, pa se s pravom postavlja pitanje kako ta živa bića, tako sićušnih dimenzija, svladaju ovaj fantastično veliki proces.

U tumačenju ovog na prvi pogled, upravo čudesnog fenomena, polazimo od nekoliko naoko paradoksalnih činjenica. To su: sićušnost ispod vidljivosti našega oka i upravo time uvjetovan izvanredan metabolički potencijal, ubrzano moženje i kratko trajanje života, velika sposobnost adaptacije ekstremno varijabilnim uvjetima vanjske sredine.

ANU BiH АНУ БиХ

Sićušnost mikroba je najbolje manifestirana time što za njih nismo ni znali dok nisu otkrivena razna optička povećala, među kojima danas igraju glavnu ulogu optički i elektronski mikroskopi. Hiljadu bakterija debelih 1 mikron dalo bi dužinu od jednog milimetra. Jedna kapljica vode ima nešto više od dvadesetog dijela kubnog centimetra, ali bi u nju stalo nekoliko desetina miliona bakterija. U jednom gramu rodne bačke zemlje može se naći i do milijardu klica. Jednako je jednostavan i njihov oblik. Uglavnom loptice, tačkice i štapići. I treći paradoks iznenađuje. Dok broj vrsta biljaka i životinja ide do miliona, vrste mikroba idu do najviše stotinu hiljada. Jedino tumačenje za ovu posljednju pojavu možemo naći u jednoj zakonitosti biocenoza: što su u nekoj sredini uvjeti za život povoljniji, to je više vrsta u toj sredini. Optimum života se naslućuje u tzv. bočatoj vodi, u mješavini morske i pitke vode, sa malo više dušika i fosfata, uz blagu temperaturu. U nepovoljnim uvjetima jedva živi nekoliko vrsta mikroba. Razgradnja organskog otpada najraznijih kvaliteta, od lišća do debelih stabala, od kišne gliste do čovjekovog leša, i to u količini od preko 200 milijardi tona svake godine, očito predstavlja proces koji stavlja velike zahtjeve i stvara nepovoljne uvjete kojima samo mali broj vrsta može udovoljiti.

Povećanje kontakta protoplasta sa njegovom vanjskom sredinom i time izvanredno povećanje aktivnosti kao rezultat sićušnosti mikroba

Uvećana aktivnost protoplasta ne bi bila moguća kad ne bi bila vezana, u stvari, uzrokovana neobičnim povećanjem srazmjera površine kroz koju se kreću procesi mijene tvari i energije prema samom protoplastu u kome se ti procesi odigravaju i u suprotnom pravcu odbacivanja detritusa.

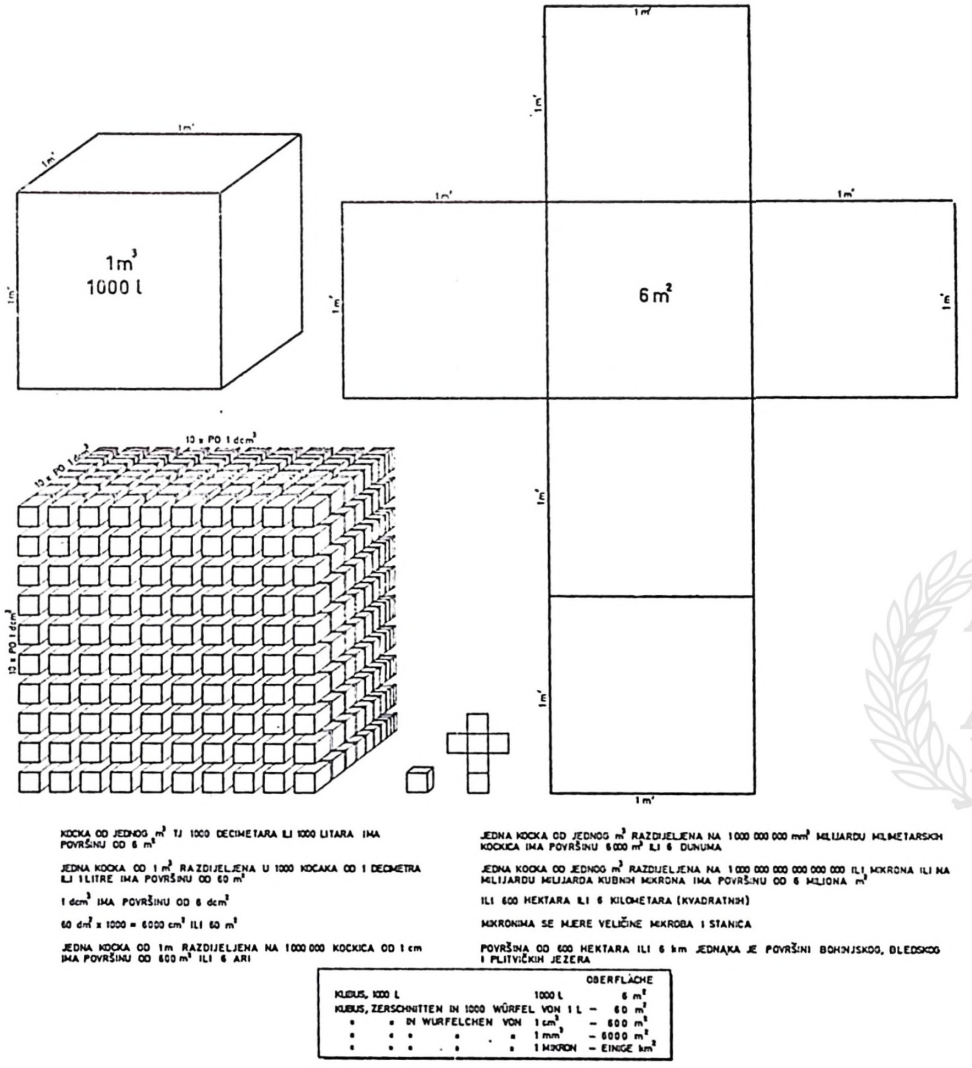
Mi se na ovoj relaciji površina prema sadržaju mikroorganizama duže zadržavamo, jer je fenomen zbog svoje paradoksnosti ostao zanemaren.

Sa našim crtačima (Mesud Karpov i Redžo Mulahasanović) pokušali smo u svrhe nastave ilustrirati ovaj paradoks kockom. Susretljivošću prof. Manojla Marovića matematičari su nam dali i slijedeću formulaciju fenomena.

Ivica kocke je 1 m. Dijelimo ivicu na 10 jednakih dijelova, pa taj postupak nastavljamo dalje.

a_0 (ivica kocke) = 1 m
a_1 = 1 dm = 1/10 m
a_2 = 1 cm = $1/10^2$ m
a^3 = 1 mm = $1/10^3$ m
a^4 = 1/10 mm = $1/10^4$ m
. . . . . .
a_n = $1/10^n$ m

Kad ivice kocke podijelimo na 10 jednakih dijelova, dobit ćemo 10^3 — 1000 malih kocaka, zatim ako podijelimo opet na 10 jednakih dijelova, imaćemo $10^3 = 10^3 \cdot 10^3$ još manjih kockica, itd.



Sl. 8.

Na primjeru cijepanja kocke se može najbolje ilustrirati, kako se smanjivanjem veličine povećava srazmjer površine prema sadržaju, volumenu.

Označimo njihove ukupne površine redom P_0, P_1, P_2 ... Pn.

$P_0 = 6 \cdot 1\ m^2$

$P_1 = 6 \cdot (1/10)^2 \cdot 10^3\ m^2$

$P_2 = 6 \cdot (1/10^2)^2 \cdot 15^3 \cdot 10^3\ m^2$

$P^3 = 6 \cdot (1/10^3)2^2 \cdot 10^3 \cdot 10^3 \cdot 10^3$, m^2

$P^4 = 6 \cdot (1/10^4)^2$, $10^3 \cdot 10^3 \cdot 10^3 \cdot 10^3$ m^2

. . . . . .

$$P_n = 6 \cdot (1/10^n)^2 \cdot \frac{10^3 \cdot 10^3 \ldots 10^3 \text{ m}^2}{\text{n — puta}}$$

Dakle,

$P_0 = 6 \cdot 1$ m^2

$P_1 = 6 \cdot 10$ m^2

$P_2 = 6 \cdot 10^2$ m^2

$P_3 = 6 \cdot 10^3$ m^2

$P_4 = 6 \cdot 10^4$ m^2

$P_n = 6 \cdot 10^n$ m^2

$P_0 : P_1 : P_2 \ldots . : P_n = 1 : 10 : 10^2 : \ldots : 10^n$

To je poznata fizikalna zakonitost da je površina tijela u srazmjeru sa sadržajem to veća što je sadržaj manji, dakle što je veličina čitavoga tijela manja. Uzima se, npr., da je srazmjer površine nekih bakterija srednje veličine prema njihovoj težini 200.000 puta veći od čovjekove prema njegovoj težini.

Tekstualno tumačenje grafičkog prikaza ovog fenomena vidi na samom grafikonu.

Izvanredna aktivnost mikrobskog protoplasta kao rezultat sićušnosti

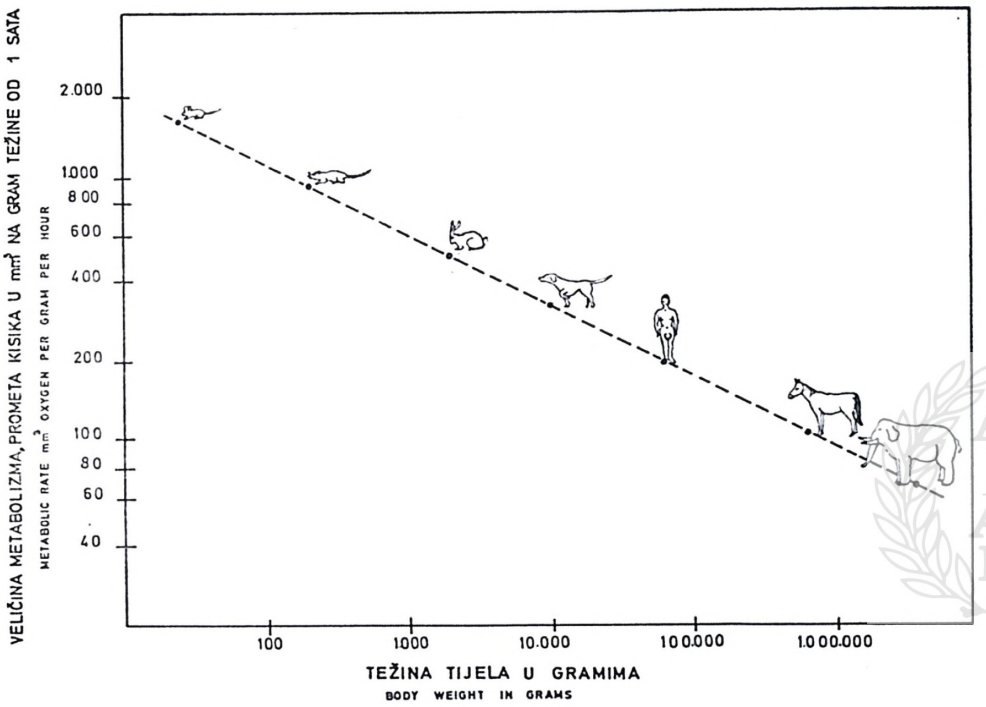
Aktivnost stanične protoplazme možemo mjeriti na razne načine, među ostalim, i efektima mijene tvari i energije u jednom gramu dotične žive materije preračunate na suhu tvar. Za naš primjer to je najlakše postići količinom ugljične kiseline koju može proizvesti za 24 sata. Jedan gram suhe tvari repe može dati za 24 sata 5 miligrama CO_2, dok gram suhe tvari korijena žita daje već 100 miligrama. Slične količine možemo dobiti sa mikrobima iz grupe penicilija i aspergilusa. Gram nekih klostridijuma, anaerobnih bakterija sa sporama, može dati i do 500 miligrama, a jedan gram azotobacter chroococcum i preko 1200 miligrama ugljične kiseline. Dakle, za 24 sata gram repe producira 5 miligrama, a gram azotobaktera 1.200 miligrama.

Znači, gram acelularnog protoplasta može kroz neke mikrobe manifestirati aktivnost 200 puta veću od grama repe, koji pored protoplazme sadrži i niz drugih komponenata.

Obratni odnosi pri porastu veličine tijela na primjeru sisavaca

Pred nama je za našu diskusiju neobično interesantan crtež koji pozajmljujemo iz biokemijske enciklopedije R. J. Williamsa i E. M.

Landsforda (45). To je vrlo očigledna ilustracija naših teza od kojih polazimo. Količina potrošnje kisika u mm³ u odnosu na gram težine tijela raste sa smanjivanjem ukupne veličine i težine tijela dotične vrste. I obratno: promet kisika pada pri povećanju tijela životinje. Dobivene vrijednosti prenijete na logaritamsku koordinatu daju pravu liniju. To je druga potvrda da u procesu povećanja tijela površina raste na kvadrate a sadržaj, volumen, na kubove. Time se srazmjer površine prema sadržaju smanjuje, dakle obratno u odnosu na ono što smo imali



Sl. 9.

Veličina metabolizma životinja, u ovom slučaju količina kisika u mm³ u odnosu na gram težine tijela, raste sa smanjivanjem tijela. Ako dobivene vrijednosti unesemo u logaritamsku koordinatu, dobijemo ravnu liniju, Miš troši, dakle, daleko veću količinu kisika u srazmjeri s veličinom nego slon.

(Williams R. J., Landsford E. M.: The Encyclopedia of Biochemistry: Reinhold, New York, 1967.)

pri smanjivanja tijela sve do razine mikroba, gdje se taj razmjer povećavao. Ove korelacije veličine tijela i potrebe, odnosno potrošnje hrane, upravo ilustruju naša dnevna iskustva o ishrani eksperimentalnih sitnih životinja. Bijeli miš težak 20—25 grama potroši skoro toliko hrane dnevno. Deset puta teži štakori i zamorci troše jedva četvrtinu, kunići desetinu, a, recimo, govedo od 200 kg zadovoljava se sa 10 kg sijena.

Ubrzano množenje — logičan i realan efekt prethodnih činjenica

Kao daljnje objašnjenje ove aktivnosti uzimamo vanrednu brzinu množenja bakterija i količinu tako nastale biomase. Uzmimo da se bakterije dijele svakih 30 minuta, pa ćemo lako izračunati brzinu kojom se smjenjuju generacije. Samo 12 sati je dovoljno da 1 mikrob dobije 17 miliona potomaka. Pri slobodnom množenju taj bi se broj već poslije 24 sata popeo na 280 triliona (280.000.000.000.000.000). Jedan poljoprivredni mikrobiolog (Löhnis) nije žalio vremena da izračuna da bi poslije 36 sati nesmetanog množenja samo jedan bakterij mogao ostvariti masu koja bi zapremila 1000 m^3, te bi za njen prevoz bio potreban vlak od 100 vagona. Jedan drugi mikrobiolog-botaničar (Cohn) tim istim putem dobio je još fantastičnije cifre. Od jednog bakterija veličine 2 puta 1 mikron kroz 5 dana bi se stvorila masa koja bi mogla ispuniti sve vode, sva mora i oceane cijelog svijeta.

Na kraju — jedan primjer kako teško prodiru ova saznanja u širu svojinu. R. Wagner (cit. po Sabovljevu, 1962) (36) tumači kako svako živo biće ima »nagon« da svoju masu i svoj protok energije povećava do maksimuma. Svoju misao ilustrira primjerom Carrelovih kultura embrionalnog tkiva, koje su Carrelu uspijevale tokom dvije decenije. To je tkivo raslo intenzitetom bakterija, veli Wagner, da bi za 20 godina moglo ispuniti masu Sunca. Samo, ni Wagner, a ni mi (Ježić) u to vrijeme nismo znali tumačiti taj »nagon«. Svega je desetak godina prošlo otkako smo dobili u ruke prve kulture virusa slinavke i šapa na tripsiniziranim stanicama selektivnih tkiva. Ogromne količine virusa dobivene su za 24 sata. Kao na živom epitelu jezika! Kako? I kod Carrelovih »tkivnih« kultura i kod slinavke razbijeno je tkivo, i oslobođene stanice rasle su upravo burno.

Iako se mikrobi u prirodi, iz razumljivih razloga, ne mogu množiti do toga broja, ipak nam ove cifre dobro ilustruju ogromnu brzinu množenja i smjene generacija, što je odličan prilog tumačenju ovih efekata bakterijske djelatnosti. Uostalom, nisu u pitanju baš male količine.

Izvanredna adaptabilnost acelularnog svijeta kao cjeline

Skoro neshvatljivo široka mogućnost adaptacije karakterizira acelularni svijet. Nalazimo ga u predjelima vječnog snijega i leda, kao i na vrelim gejzirima Islanda ili toplim izvorima Vranjske Banje. Uspoređujući adaptacionu sposobnost živih bića uopće sa tim pojavama kod mikroba, lako ćemo se uvjeriti da je adaptaciona širina mikroba znatno veća nego biljaka i životinja. Evolucija živog svijeta kroz milijarde godina daje nam više dokumenata u tom smjeru. Acelularna živa bića su bila prvi stanovnici naše planete, pa su današnji acelulari u najmanju ruku njihovi nasljednici, u svakom slučaju, neke vrste živi fosili prvoga života. Acelulari su u početku bili nosioci sinteze i razgradnje organske materije. Pojavom biljaka acelulari su na kopnu fotosintezu skoro posve prepustili biljkama te samo u morima obavljaju dobar dio i te funkcije. Suprotno tome, u razgradnji i mineralizaciji organske materije dominiraju i danas. Nekada su razgrađivali samo tvari vlastite proizvod-

nje, ali u toku evolucije oni su se kontinuirano prilagođavali novim oblicima i stupnjevima života. Protozoi važe kao poikilotermi, koji podnose vrlo velik raspon temperature, pa nemaju ni mehanizama za regulaciju temperature. Ipak mi vidimo kod patogenih acelulara vanrednu prilagođenost pojedinim vrstama sa potpuno specijaliziranim manifestacijama. Pri tom se oni i međusobno napadaju (bakteriofagi), ali uzrokuju i niz oboljenja mozga.

Anaerobnost i metabioza

Možda nam ovu sposobnost mikrobske adaptacije može bolje ilustrirati relacija prema zraku i kisiku. Nalazimo ih u struji svježeg zraka sa preko 20% kisika, ali i u sredinama sa smanjenim kisikom i u potpuno anaerobnim uvjetima. Ovu širinu je lako razumjeti čim se sjetimo da su u biosferi u vrijeme pojave prvog života vladali posve anaerobni uvjeti. Slobodnog kisika jedva je bilo, živa bića su ga morala crpsti iz vode i drugih spojeva. Dodamo li ovome vjerojatnost da je organska materija nastala prije pojave života, onda možemo kao karakteristike života u to vrijeme pretpostavljati acelulare heterotrofe u anaerobnom ambijentu. Ne smijemo zaboravljati da ni danas nema dovoljno kisika na mnogim mjestima na kojima se odigravaju izvjesni životni procesi. Pri razgradnji nekih organskih supstrata, recimo mesa ili životinjskih leševa, vladaju na površini aerobni uvjeti, ali u nutrini moramo računati sa smanjenim količinama kisika do potpuno anaerobnosti. Tu bi razgradnja bila veoma otežana kad ne bi bio osiguran sinergetizam brojnih mikrobskih vrsta — od isključivih ekstremnih aeroba do isključivih ekstremnih anaeroba. Sinhronom akcijom jednih i drugih procesi su neobično ubrzani.

Kao kod svih živih bića, i kod mikroba individualni ili vrsni metabolizam, tzv. »house keeping metabolism«, javlja se kao neke vrste anastomoza velikog metabolizma, mijene tvari i energije među neživom i živom prirodom. Nutarnji, mali metabolizam oslobađa potrebnu energiju za vlastite potrebe. U tom pogledu postoje velike razlike među aerobima i anaerobima. Aerobi u svom procesu disanja oslobađaju nesravnjivo veće količine energije nego anaerobi, jer oni supstrate koji su u pitanju oksidiraju dokraja, tako da oksidirana materija nema u sebi više energije. Anaerobi atakiranu materiju razgrađuju samo do izvjesnog stupnja, te u njoj ostaju sačuvane još razmjerno velike količine energije. Druge vrste dolaze da je razgrade do slijedećeg stupnja, i taj se proces ponavlja nekoliko puta do potpune mineralizacije. Iz jednog mola glukoze neka aerobna vrsta oslobađa 689 kalorija, anaerobne vrste u pojedinom stupnju svega 20—30 kalorija. Ako se ova oksidacija sprovodi u nekom mikrobu ili stanici, onda se oslobođena energija ne javlja isključivo u vidu topline, nego u obliku biokemijskih veza adenosin triphosphata i guanosin triphosphata. Anaerobna oksidacija glukoze ide putem fermentacije: $C_6.H_{12}.O_6$ — $2CH_3CH_2.OH + 2CO_2$. Razgradnjom glukoze u mliječnu kiselinu oslobađa se 20 Cal. Prelazom mliječne kiseline u pirogrožđanu oslobađa se 16 Cal. Prema tome, aerobi razgradnjom glukoze

mogu dobiti preko 30 puta više energije nego anaerobi. Pretpostavimo li da su anaerobima potrebne za jednaku količinu svoje biomase i jednake količine energije, moraju anaerobi razgraditi 30 puta više organske materije da bi dobili potrebnu energiju za svoje životne procese.

U ranijem izlaganju smo već govorili da automatizam ograničavanja broja vrsta i individua — jedan je oblik adaptabilnosti.

Fenomen anabioze je neobično razvijen kod mikroba

Pokažu li se prilike i u tako velikoj adaptacionoj širini još uvijek suviše teške, mogu mikrobi preći u stanje potpune anabioze, u oblik spora, kristala ili u neki treći oblik uspavljivanja svih funkcija. Anabioza znači redukciju svih životnih procesa do prividne smrti. To je neka vrsta zimskog sna medvjeda, ježa, itd.

U takvom obliku mogu mikrobi podnijeti hladnoću u kojoj se vodik pretvara u tekućinu, mogu podnijeti izvanrednu sušu godinama, ali mogu podnijeti i temperature koje daleko premašuju stepene koagulacije krvi, npr. temperature tvrdo kuhanog jajeta. Isto tako, mikrobi mogu u takvom stanju podnijeti ogromne pritiske i kompletne vakuume. Pod tim uvjetima nikakav drugi život ne bi bio moguć. Očito je da ni biljke ni životinje, a još manje čovjek, ne bi izdržale ni mali dio tih nepovoljnih prilika i uvjeta. A mi moramo pretpostavljati da je takvih prilika bilo u brojnim geološkim periodima zemlje. Mislimo, u prvom redu, na glacijalne dobi. To znači da će i eventualne katastrofe koje još čekaju našu planetu najduže izdržati mikrobi. Oni će i u slučaju potpune katastrofe biti među posljednjim živim bićima. Nije još tačno proučeno kako mikrobi podnose djelovanja nuklearnih emanacija, ali je utvrđeno da ih sve niže razvijene forme bolje podnose nego živa bića na višem razvojnom stupnju.

Analogije malignih stanica sa nekim karakteristikama acelularnih mikroba

Formalna geneza tumora, uzroci i mehanizmi tih procesa nisu predmet ove rasprave. Odvajanje jedne ili nekoliko stanica iz bilo koga tkiva ili organa, na jednom mjestu, kao početak malignog tumora, kao prvi lako uočljivi znakovi kancera, danas je činjenica koju niko ne osporava, pa se prihvata kao naučna istina. Od nje smo pošli u ovu raspravu. Isto tako, ostavljamo daljnjoj raspravi pitanje zašto do odvajanja dolazi samo na jednom ili dva mjesta, rijetko na tri, a sasvim iznimno na 4, iako je čitav organizam bolestan, iako je brzi rast, agresivno prodiranje u okolinu, svojstven malignim stanicama, iako možda samo malo kasnije dolazi do prave septikemije malignih stanica, do metastaza. Objašnjenje ovih pojava bilo bi vrlo interesantno za čitav kompleks raka.

Poželjno bi bilo reći ovdje nekoliko riječi i o podesnijoj terminologiji koja bi bolje pristajala našoj hipotezi. Termini: »acelularna, bestanična stanica«, tumori bestanične građe, »acelluläre Beschaffenheit der malignen Zelle«, sadrže kontradikciju u svojoj suštini u smislu našeg

pojma i termina »acelularnost«. Mislim da ne bi bila najsretnija ni »decelularizirana stanica«, kao što bi i termine recesije, degradacije, dediferencijacije, pa i Conheimove embrionalnosti trebalo ostaviti za druga značenja koja oni već pokrivaju. M. Knežević (28) u svojem radu iz 1971. upotrebljava termin »neociti« za ono što smo navikli nazivati »malignom stanicom«, pa nam se čini, bar zasad, taj termin najpodesnijim.

Tako smo bar mi shvatili taj novi termin.

Neocit je, dakle, po našem shvatanju posve normalna, čak možda nešto snažnija zdrava stanica, koja je pred opasnošću umiranja imala snage da se po zakonitosti »sve ili ništa« otrgne iz svoje »zagušljive« sredine, iz tkiva ili organa svoga porijekla, i time da se oslobodi i biokibernetskih, homeostatskih, regulatornih mehanizama svoga domaćina. To je obrambena reakcija kojoj u biologiji možemo naći dosta analogija. U najmanju ruku to je prinuda nagona za održanjem vrste, u našem slučaju nagona za spasom života. Samo odvojena stanica nije ni maligna, ni divlja, ni anarhična, već solidno organizirani neocit, koji pod prinudom istoga nagona kojim se odvojio napušta djelomično ili sasvim specijaliziranu funkciju tkiva i organa od kojeg se odvojio i otkriva skrite, zatomljene potencijale svojih acelularnih predaka.

Neocit u svojstvu acelulara prima, usvaja i manifestira sve ono što smo u zaključku prethodnog poglavlja pripisali kao karakteristike acelularima. To je individualnost i autonomija nutrašnje organizacije, mijena tvari i energije, »house keeping metabolism«, zatim množenje i rađanje sebi jednakih i reaktivna sposobnost na vanjske podražaje, kao i široki dijapazon adaptacije na promjene životnih uvjeta u određenim sredinama. Na primjerima pojačanog metabolizma, ubrzanog množenja i velike moći i sposobnosti adaptacije raznim pritiscima kisika i drugim akcesornim djelovanjima ilustrirane su presudne novostečene osobine, koje neocitima daju, bez ikakvih genetskih promjena, strašnu moć iscrpljivanja i razaranja kojom usmrćuju svoga domaćina.

Mi smo u prethodnom poglavlju objasnili povezanost sićušnosti acelulara sa izvanrednim jačanjem njihovog metabolizma. Mutatis mutandis — sve to važi i za odvojenu stanicu. Oslobođen od stega svoga tkiva i organa, a time i od regulatornih mehanizama svoga domadara, razmjer njene radne površine prema protoplastu se nevjerojatno povećao, a to je dovelo do upravo nevjerojatno povećane mijene tvari i energije s neposrednom vanjskom sredinom. To bez ikakve sumnje i dvoumljenja objašnjava i ubrzano množenje neocita, njihovu agresivnost i prodornost u okolini, kao i kasnije metastaziranje. U stvari, to je i fatalna suština bolesti. Postoji niz teorija maligniteta, ali čvrsto vjerujemo da se u svoj biologiji i medicini jedva može naći ovako čvrsto obrazloženje jednog fenomena, procesa. Kad smo pristupili obradi ovog zadatka, mi smo već imali prilično formuliranu radnu hipotezu za etiologiju raka, kao i za patofiziologiju, za mehanizme nastajanja i razvoja. Iako smo usvojili tezu o mikrobskim modelima maligne stanice, nama se čini da za čitav

fenomen kancera moramo tražiti drugi model u kome ćemo imati sliku prekanceroze, kancera bez tumora i tumora kao treće završne faze. Stoga su razumljivi prigovori koje smo morali očekivati, koje smo već jednim dijelom i dobili na ovu našu tezu o malignim stanicama. Evo nekoliko odgovora na te prigovore.

Brzina množenja raznih novotvorina nije jednaka. Jedni, kao melanomi, korioepiteliomi i neki drugi malignomi, množe se vrlo brzo i svršavaju za nekoliko mjeseci (M. Knežević), dok se drugi protežu godinama, pa mnogi i ozdrave. Ne treba zaboraviti da se maligna stanica i poslije svoga odvajanja zadržava u tjelesnim supstratima, — ona je ostala komenzal na stolu svoga domadara. Time je organizam sada pod dvije vatre: uzroci koji su doveli do malignizacije djeluju i dalje, ali mogu i prestati a da se proces nastavlja po zakonima inercije, ali sada i pod ubrzanim metabolizmom malignoma. Brzina napredovanja procesa zavisi i sada od sposobnosti napadnutog organizma da se brani. Budući da se radi o već bolesnom organizmu, nije ga teško oboriti, — smrt je na vidiku. Uostalom, i bakterija kad je prenesemo na optimalnu podlogu prolazi tzv. lag-fazu sa veoma sporim množenjem, da bi se već poslije kratkog vremena našla u logaritamskoj fazi s izvanredno ubrzanim množenjem. Takvih faktora ima više. Hipooksidoza, npr., ubrzava diobu stanice, jer dvije manje stanice dobiju više kisika nego jedna velika, iako se količina kisika u okolini nije promijenila. S druge strane, znamo da su acelulari vrlo moćni u adaptaciji upravo na znatne razlike pritiska kisika. Iako se o Warburgovoj teoriji hipooksidoze govori s određenom skepsom, deficitarnost kisika je, po našem mišljenju, nesumnjiv faktor u kompleksu kancera.

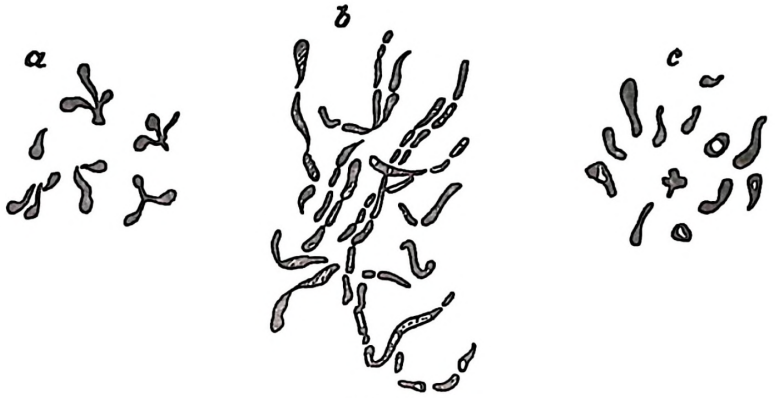
Adaptaciona sposobnost i moć neocita dolaze do izražaja u analogiji sa mikrobima prema antibioticima u razmjerno brzim i čestim pojavama rezistencije prema citostaticima. Evo samo jedan primjer. Folna kiselina je u nekim malignomima signifikantno povišena. Na žalost, te stanice postaju vrlo brzo rezistentne na antifolične agense (Cowdry).

Neociti znatno mijenjaju svoj oblik, biokemijska struktura je često alterirana, a savremenici stalno ukazuju na alteracije jezgrenih elemenata, u prvom redu dezoksi- i ribonukleinske kiseline. Naši histolozi smiono stavljaju vrlo pouzdane dijagnoze na osnovu morfologije. Molekularna biologija, elektronika i druga aparatura obećaju nove morfološke karakteristike.

Kako to tumačiti acelularnošću? Zar treba što dodavati činjenici da je metabolizam neocita umnogostručen? Nekoliko naših ilustracija varijabilnosti bakterija i tekst oko adaptacione širine mikroba daju dovoljno materijala za tumačenje morfoloških promjena u neocitima bez angažiranja genoma.

Dodatno na ovu ilustraciju spominjemo P o l i c a r d a (cit, po Sabovljevu — 36), koji kaže da nediferencirane stanice redovno sadrže veliku jezgru u sićušnoj citoplazmi.

Policard (zitiert nach Sabovljev) behauptet: Undifferenzierte Zellen weisen gewöhnlich einen grossen Zellkern im geringen Cytoplasma auf.

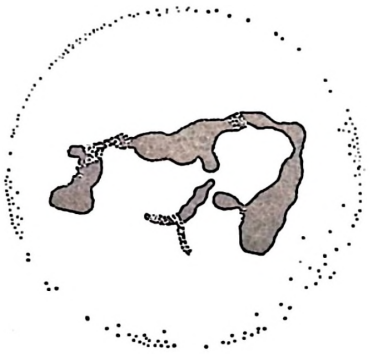


Sl. 10.

Svaki laboratorij zarazne dijagnostike je u dnevnom kontaktu sa mikrobima kao što su bakterije Clostridium diphtheriae, Bacillus anthracis ili Bacterium pestis. Na našoj slici su involucioni oblici tih mikroba, koji bi u dnevnoj praksi zbunili i iskusnog stručnjaka jer ovi oblici jedva sliče stereotipnim oblicima.

(Hailmann, Bakteriologi. Thieme, Stuttgart 1955.)

Involutionsformen sonst stäbehenförmigen Bakterien: Clostridium diphtteriae, Bacillus autharcis, Bacterium pestis.



Sl. 11.

Nježni, gramnegativni štapići Escherichia coli pod utjecajem penicilina mogu primiti ovakve oblike, da se po prestanku djelovanja opet vrate na stare oblike.

(Rewo-Žukova, Veter. med. Mikrobiologie. Njem. prijevod. Jena 1963.)

Die zarten, grammnegativen Stäbchen des Escherichin coli kömen unter dem Einfluse von Penicillin solche Formen annehnen, um aber nach beendetem Einflus wieder zu ihrer alten Form zurückzukehren. Rewo-Žukova, Veter. medizinische Mikrobiologie, Übersetzung aus dem Russischen, Jena 1963.

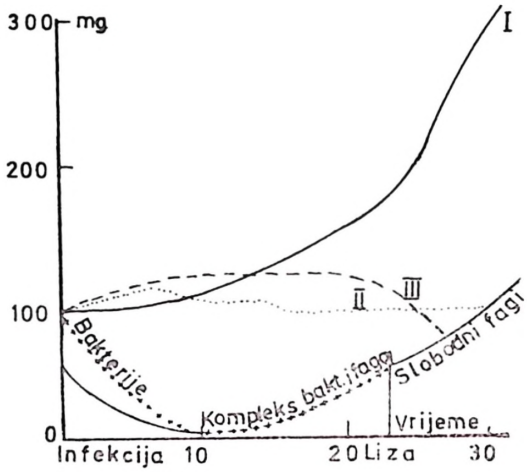
Sl. 12.

Micromyces peripneumnoiae bovis, elementarna tjelašca i raspadnute niti, može nam služiti kao primjer polimorfizma kod prelaznih vrsta od virusa prema bakterijama. Za našu diskusiju ništa neće mijenjati, ako status »prelaznih vrsta« ne bude usvojen.

(Revo-Žukova, Veter. med. Mikrobiologie. Prijevod s ruskog. Jena 1963.)

Micromyces peripneumoniae bovis, derren elementare Körperchen und zerfallene fäden als Beispiel von Polyformismus bei den Übergangsarten von Virusen und Bakterien dienen kömen. Revo-Žukowa, Veter. medizinische Mikrobiologie. Dentsche Übersetzung ans dem Russischen, Jena 1963.

ANU BiH АНУ БиХ



Sl. 13.

U susretu faga i bakterija, dakle na najnižem stupnju živoga svijeta, formira se najprije kompleks faga i bakterija, iz koga izlazi fag kao pobjednik. Kako se vidi iz crteža, količine desoksiribonukleinske kiseline su utrostručene, dok su ostale komponente skoro nepromijenjene. Ovakvo povećanja DRNK smatraju mnogi autori karakterističnim za maligne stanice.

Bei der Begegnum von Fagi und Bakterien, also auf der niedrigsten Stufe der belebten Welt, bilden sich zuerst ein Komplex von Fagi und Bakterien, aus dem der Fagus als Sieger hervorgeht. Wie aus der Zeichnmug ersichtlich ist, vereinfacht sich zuerst die Menge au Desoxyribonneleinsäure, während die übrigen Komponenten unverändert bleiben. Ein solches Anwachsen von DRNK ist garadezu charakteristisch für den Zellkern der malignen Zellen.

P. Morand: »Aux confins de la vie«, Paris, 1955.

L-forme bakterija znače jednu od važnijih, vrlo interesantnih pojava među transformacijama žive stanice. Pojava se uspoređuje sa preobražajem normalne tkivne stanice u maligne. Bakterija odjednom izgubi sposobnost formiranja svojih normalnih oblika: štapići se pretvaraju u globule, loptice, koje mogu toliko dobiti na veličini da ih možemo ubrojiti u velike bakterije, ali se mogu i toliko smanjiti da prolaze bakterijske filtere. Ove su promjene redovno prolazne, povremene, ali se ne isključuju ni trajne forme. Ovako u formi stabilizirane stanice imaju za 25% veći sadržaj desoksiribonukleinske kiseline, dok im je sadržaj ribonukleinske kiseline u odnosu na normalne oblike smanjen na polovinu.

Rezime u odnosu na razvojni stupanj:

Acelulari su karakterizirani trostrukim filogenetskim aspektom. Oni su prva živa bića na zemlji od kojih su se procesom celularizacije razvila višestanična živa bića, dakle biljke i životinje, i čovjek s mozgom, tim najvišim razvojnim stupnjem žive materije.

Drugi filogenetski aspekt acelulara je da su se razvijali i prilagođavali usporedno sa promjenama vanjske sredine (npr. od nultog procenta

kisika u atmosferi do 21%, i sl.) i novim formama života [npr. virusi su živjeli na preformiranoj, neživoj, organskoj materiji, poslije toga su parazitirali na bakterijama (bakteriofagi!), da bi danas uspješno djelovali i na ljudskom mozgu].

Treći filogenetski aspekt je u činjenici da su unatoč ovom razvoju zadržali acelularnu strukturu. Tako su sačuvali sićušnost i time široku radnu površinu prema sićušnoj protoplazmi. To je rezultiralo u izvanredno velikoj mijeni tvari i energije, ubrzanom množenju i genetskoj širini adaptacije od 100% anaerobnosti do potpune aerobnosti. Pred nama su i višestanična živa bića, biljke, životinje i čovjek. Osnovna jedinka njihove građe je stanica, ali uklopljena u tkiva i organe i time morfološki i funkcionalno ograničena na specijaliziranu funkciju svoga tkiva i organa.

Pred nama su i neociti, tzv. maligne stanice, koji su se odvojili od tkiva i organa višestaničnih razvojnih stupnjeva, recimo čovjeka, napustili time njihove specijalizirane funkcije a vratili i manifestirali zatomljena svojstva acelulara, ali kao komenzali na tekućim supstratima domaćina ispod čijih regulacija su se oteli. Ovo stanje i novi odnos prema svome domaćinu može nam tumačiti sve morfološke i fiziološke razlike neocita prema stanicama svoga porijekla, bez učešća genetskih promjena. To nam objašnjava i efekte njihove djelatnosti na čitav organizam domaćina.

Da zaključimo! Neociti, tzv. maligne stanice, oslobođene biokibernetskih, homeostatskih mehanizama svoga domaćina i morfoloških, anatomskih veza za organ tkiva i organa od kojih se odvajaju, ponašaju se umnogome kao acelularni organizmi. Acelularnost omogućuje pojačani metabolizam i gomilanje energije, a za »maligne stanice« se odavno zna da su bogate energijom. Obilje energije vodi do ubrzane diobe i množenja, pa i do povećanja DRNK i drugih morfoloških karakteristika maligne stanice, sve u okvirima normalnih nepromijenjenih genoma.

Na kraju je dozvoljen zaključak da je upravo acelularna suština zaista karakteristična za neocite, tzv. maligne stanice. To ujedno znači da nam normalni mikrobski acelulari mogu vrlo korisno poslužiti kao modeli za studij neocita.

ZAVRŠNA DISKUSIJA

Da ponovimo neke misli K. H. Bauera, savremenog protagoniste mutacija: »Tumorske stanice su međusobno genetski jednake, ali genetski različite od stanica matera i od svojih sestara koje su ostale u sklopu tkiva i organa svoga porijekla. To može postojati samo ako je u kancerskoj stanici nešto trajno izmijenjeno. One su asocijalne u socijalnoj državi. One su saboteri reda, tumorska stanica je po svojim novim svojstvima varijanta, ali posebna vrsta varijacija. Biologija poznaje samo tri oblika staničnih varijacija: modifikacije, bastardiranje i mutacije. Maligne stanice nisu ni prvo ni drugo, mogu, dakle, biti samo treće«. Bauer očito nije mislio na ovo četvrto što mi branimo: acelularnost. Citirali smo u početku rasprave samo K.H. Bauera, kao posljednjeg protagonistu mutacijske teorije. Ima znakova (15) da i njegova bliža oko-

lina napušta njegove teorije. Njegovo glavno djelo u kome tako odlučno brani somatsku mutaciju i tezu da tijelo ne razvija nikakve obrane protiv raka izašlo je 1963 (5). 1966. štampali su W. Doerr, F. Linder, G. Wagner (19) izvještaj sa Simpozijuma u čast 75 godina K. H. Bauera (Aktuelni problemi kancerologije). Tu je već napuštena jedna teorija, a izvjesna skepsa se osjeća i prema mutaciji.

»Dass die zweite Theorie nicht ganz richtig ist, kann heute kaum mehr bezweifelt werden, dass aber auch die erste sensu strictiori unrichtig sein dürfte, ist ein Problem, das noch seines endgültigen Beweises harrt. In streng wissenschaftlicher Hinsicht muss man nämlich unterscheiden zwischen einer Mutation im eigentlichen Sinn (also einer spontanen Veränderung im Ribonukleinsäureapparat der Zelle) und einem nicht spontan erfolgten Vorgang, d.h. also z.B. durch einen Vorgang, der dadurch eingeleitet wird, dass etwa der Ribonukleinsäureapparat eines Virus in das Genom einer Somazelle integriert wird. Einen derartigen Vorgang kann man nämlich unmöglich einfach als »Mutation« bezeichnen«, kaže se u referatu na Simpozijumu (1966).

Čekalo nas je baš veliko iznenađenje. Na Kongresu kirurga u aprilu 1971. godine (prikaz je izašao u rujnu iste godine) jedan glavni referat je dao 81-godišnji starac K. H. Bauer. Tu on posve napušta svoju drugu teoriju da organizam nema obrane od raka, a o mutacijama nema riječi u izvadku koji smo dobili, već se veteran onkologije zalaže za »promjene u postranim lancima desoksiribonukleinske kiseline« koje provociraju pojavu raka. Iako smo beskompromisni u traganju za naučnom istinom, nije nam bilo lako riješiti se na suprotstavljanje tezama K. H. Bauera.

Međutim, D. Schmähl (30), vjerojatno jedan od učenika K. H. Bauera, u svojoj knjizi iz 1970. uporno brani i proširuje Bauerovu teoriju s prijedlogom da se pojam »mutacijske teorije nastanka raka« proširi na »genetsku teoriju raka«. To našu raspravu čini još aktuelnijom. Tim više što Schmähl nalazi četiri razne mogućnosti nukleарnih mutacija (p. 28), pa bi naše tumačenje bilo peto.

U našim uvodnim razmatranjima smo istakli i nekoliko bioloških kontraindikacija koje govore protiv mutacija i genetskih promjena uopće. Vjerujemo da bismo u oblasti imunologije mogli naći isto tako uvjerljivih argumenata za našu tezu. Međutim, nama se odmah učinilo da je sam problem imunologije suviše krupan da bismo ga mogli dobro obraditi u neke vrste uzgredne dopune uz ovu raspravu.

Savremena dostignuća u suštini virusa, virusnoj imunopatologiji, u transplantaciji, imunosupresiji i u tumačenju sekundarnih pojava pri prenošenju tkiva i organa, napredak hematologije i transfuziologije, imunoterapija malignoma — dali su takav impuls razvoju imunologije da je i dobrim poznavaocima »klasične« imunologije bilo sve teže s uspjehom pratiti ta nova otkrovenja. Štaviše, uspoređivanje spomenutih grana dalo je naslućivati da ni nosioci pojedinih oblasti ne vode dovoljno računa o dostignućima drugih. Kao da prevladavaju prakticistička pitanja konkretnih zadataka, uz zanemarivanje općih načela biologije i genetike.

Ipak je za naše rezervirano držanje u imonologiji odlučna činjenica da je odgovor na pitanje naše rasprave: da li je maligna stanica ge-

netski normalna ili izmijenjena? — presudan i za određeniji stav u pitanju imuniteta kod raka. I radne istraživačke hipoteze, a vjerojatno i zaključci, a pogotovo eventualne preporuke terapijske prirode kategorički su tražili jasan odgovor na pitanje od koga polazimo. Ima još jedan razlog za ovu rezervu. Iz područja onkologije izlazi godišnje više hiljada publikacija. Mi ih najvećim dijelom upoznajemo iz nekoliko referatnih časopisa i iz manjeg broja monografija i knjiga, koje su dobrim dijelom starijeg datuma. Od 46 referenca u ovoj raspravi, jedva je polovina novijeg datuma.

»Defektne mutacije«. — Jedna velika slabost Bauerove i dr. teorija je donekle izbjegnuta time što je iskorišćavan termin »somatska mutacija«. Defektne mutacije su još više udaljene od savremenih bioloških definicija mutacije, koje znače naglu pojavu novih svojstava. Ima još nekoliko pokušaja tumačenja ovih staničnih alteracija u smislu gubitka nekih osobina i stanja. Tu su teorijska razmatranja o embrionalnim, nerazvijenim i o nediferenciranim stanicama. U nekih je riječ o nižim razvojnim stupnjevima, o devijacijama homeostatskih mehanizama, o imunodepresivnim pojavama, dakle o slabljenju i gubitku imuniteta, kao i o malaksavanju općih i specifičnih obrambenih snaga i sistema. Neke od ovih hipoteza imaju i genetsku osnovu. Tu bi bila, npr., Tylerova teorija (8) da tumorigeni faktori i agensi induciraju slabljenje, inaktivaciju, pa i posvemašniji gubitak histokompatibilnih gena, zvanih skraćeno H-geni. Dovoljno je da takva alteracija pogodi jednu jedinu stanicu, iako se pretpostavlja da uvijek ima više stanica. Alterirana stanica uzrokuje alergična stanja prema domaćinovom tkivu, i to uzrokuje, recimo, odvajanje stanice i ubrzani rast.

Ovo tumačenje veoma sliči odbacivanju transplantata tzv. »graft--versus nost« reakcijom. Dakle, jedna genetska pojava, ali ne u karakteru mutacija. Među oskudnom pristupačnom literaturom neočekivano smo našli jednu izvanrednu, iako samo indirektnu, potvrdu za našu hipotezu. G. E. Foley, poznati istraživač odnosa zdravih i malignih stanica, sa svojim saradnicima A. H. Handlerom i R. A. Adamsom (11) ispitivao je karakteristike rasta normalnih, embrionalnih i malignih stanica u kulturama in vitro i u pokusima na hrčkovima. Evo jednog uvodnog citata o njihovim rezultatima:

»Stanice sisavaca u kulturama in vitro, bez obzira da li su iz normalnih ili malignih izvora, ne samo da pokazuju upadljivo slične morfološke i biokemijske karakteristike nego jednako (autori kažu essentially) reagiraju na razne inhibitore rasta. Osim toga, sredstva sa poznatom antitumoroznom aktivnošću in vivo bolje djeluju in vitro nego in vivo. Ove paradoksalne pojave nameću najmanje dvije moguće hipoteze«.

Sve stanice, bez obzira na njihovo porijeklo, kultivacijom in vitro modificiraju se u jedan opći tip sa sličnim biološkim i biokemijskim svojstvima. To je prva njihova hipoteza. Druga glasi: Sve stanice, bez obzira na njihovo porijeklo, jednako su osjetljive na razne metaboličke inhibitore ako su kultivirane in vitro pod identičnim uvjetima bez restriktivnih utjecaja domaćina svoga porijekla.

Autori nastavljaju. Ako je prva hipoteza tačna, moglo bi se logički pretpostaviti da sve stanice kultivirane in vitro dobivaju neka svojstva

ANU BiH АНУ БиХ

karakteristična za maligne stanice. Samo tako možemo razumjeti da je osjetljivost na metaboličke inhibitore in vitro neočekivano izjednačena sa antitumoroznim djelovanjem tih inhibitora in vivo. U vezi s prvom hipotezom rekli bismo samo ovo. Naša hipoteza acelularnosti je 100% u saglasnosti sa prvom hipotezom Foleya i saradnika: da su zdrave i maligne stanice u kulturi in vitro modificirane na jedan opći tip sa sličnim biološkim svojstvima. A taj »opći tip« nije ništa drugo nego naš fenomen acelularnosti.

Ako je druga hipoteza tačna, vele autori, onda je očita selektivnost da metabolički inhibitori in vivo bolje djeluju na maligne stanice nego na normalne, a ne jednako na obje kao in vitro, što je vjerojatno rezultanta razlika u ponašanju domaćina prema malignim i normalnim stanicama. Na ovo pitanje možemo dati sasvim novo tumačenje. Maligna i normalna stanica, tripsinizirane i nasađene na kulturu, ponašaju se na način acelulara, pa i inhibitori mogu jednako djelovati na obje. Pogotovu ako je djelovanje inhibitora jače u razvoju, onda on djeluje selektivno na neku razvojnu fazu. Suprotno tome, u organizmu je maligna stanica u acelularnom stanju, a zdrava vezana za svoje tkivo i funkciju.

Foleyova, Handlerova i Adamsova istraživanja su objavljena 1962. Međutim, mnogi su autori već ranije postavili pitanje: odakle jednoličnost većeg broja pojava kod malignoma kraj toliko različitih uzroka, lokacija i razvojnih mehanizama? Tako je, na primjer, Greenstein (cit. K r a n t z i J e l l e f f C a r r 29) već 1954. ukazivao na uniformnost metabolizma, koji nam može tumačiti sličnost nekih procesa i kraj razlikosti uzroka i histogeneze. Tumorsko tkivo raznog porijekla i lokacije, raznih vrsta tumora, pokazuje mnogo manje međusobne razlike nego su te razlike evidentne kod tkiva i organa iz kojih su se tumori razvili. Distribucija fermenata i čitava aktivnost tumora su neobično slične, veli Greenstein, a mi se pitamo: šta može bolje tumačiti tu jednoobraznost nego fenomen acelulara? U stanici tkiva i organa dominira specijalna funkcija dotičnog organa i ništa drugo. Čim je neka stanica odatle skokom prešla u tomorozne, ona je zanemarila svoju prvotnu funkciju, prinuđena na niz drugih funkcija u kojima dominira ojačani i ubrzani metabolizam, individualnost i autonomija, i konzekventno tome — ubrzana dioba, množenje i invazija okoline, sve na direktnu štetu i iscrpljivanje domaćina. Klasične kulture bakterija, dugotrajne pasaže u staklu Carrelovog tkiva, kulture tirpsiniranih stanica novijeg vremena i kulture virusa na takvim kulturama stanica, zapažanja na embrionalnim stanicama, pa i ove naše acelularne pojave — sve to govori o nečem iskonsko prirodnom, čemu ne pristaje termin »mutacija«. Pojam i termin »acelularnosti« nosi u sebi nešto fundamentalno, nešto fizikalno prirodnije i biološki jače i opravdanije.

Ireverzibilni ili reverzibilni procesi?

Konzekventno osnovnom pitanju: radi li se o genetskim promjenama ili ne? — na kraju samo mali osvrt na drugu isto tako krupnu dilemu: da li su maligni procesi ireverzibilni ili se maligna stanica može normalizirati? Mutacionisti za svoju tezu ireverzibilnosti, koja je sastavni dio teorije mutacija, navode činjenicu da kod malignih stanica

ne nalaze ni najmanjih tragova koji bi govorili o nekoj tendenciji vraćanja normali. Suprotno tome, protivnici se pozivaju na brojne registrirane slučajeve spontanih ozdravljenja bolesnika i na daleko veći broj izliječenih medicinskim zahvatima. U obzir se moraju uzeti, dakle, jednako poznate regresije tumora, a nerijetko i njihovo potpuno iščeznuće. Istini za volju, slažemo se da se na samim stanicama jedva mogu naći znakovi neke tendencije vraćanja na normalu. A. C. Braun (9, 10) pokušava kulturama malignih pojava kod biljaka i eksperimentima na gušterima dokazati mogućnost ovog vraćanja. Mislimo da te dokaze treba tražiti samo u kliničkim slučajevima ozdravljenja. Ipak ćemo se zadržati kratko na Braunovim tumačenjima, jer su interesantna i za našu tezu. On je očito protivnik mutacionista, a razlike malignih prema normalnim stanicama tumači »multipotencijalom« stanica. Zdrava stanica ne iskorišćava kontinuirano sav svoj genetski potencijal, već najviše 10 — 20 postotaka. 80% se nalazi u nekoj represiji, van funkcije. Malignomi znače samo da su neki ranije aktivni geni represirani, a drugi aktivirani. Mi bismo njegovo tumačenje uzeli kao dopunsko tumačenje za širinu bakterijskih i malignih disocijacija koje se sve, osim mutacija, odigravaju u okvirima postojećih nepromijenjenih gena.

Međutim, ne može se reći da nisu nađene baš nikakve morfološke pojave. Ovdje bismo mogli dopuniti Brauna još jednom logički razumljivom činjenicom: da se čitava jezgra ne sastoji samo od gena već i od nosilaca drugih regulatornih mehanizama. To posebno važi za metaboličke mehanizme protoplasta. Zar se za naša razmatranja ne može pretpostaviti mehanizam ishrane u vrlo sporoj i vrlo ubrzanoj aktivnosti. Sve ovisno o danoj mogućnosti mijene tvari i energije s neposrednom vanjskom sredinom. Ako klasik prve pojave života Oparin usvaja Bertalanffy-Prigoginovu teoriju termodinamike živoga svijeta, onda je možemo i mi primijeniti za naša razmatranja. Značilo bi to da je biokemijski sistem stanice otvoreni sistem koji se zatvara tek onim dijelom procesa koji leži u neposrednoj vanjskoj sredini.

Ako je transportni mehanizam, dakle veza vanjske sredine sa protoplastom, slab ili nedovoljan, procesi će biti usporeni. U protivnom — ubrzani. Ako mi automobilskom motoru povećamo dovod goriva i zraka, brzina i jakost se razmjerno povećavaju, a da se ništa bitno nije izmijenilo.

Iako ova usporedba nežive i žive prirode nije naučno opravdana, mi je iskorišćavamo samo kao ilustraciju. Zašto tragati za kompliciranim tumačenjima, kad su jednostavna na domaku ruke.

Ipak se ne može reći da nisu nađene baš nikakve morfološke pojave vraćanja normali. Beogradski istraživač kancerogeneze kod vezikalne hematurije Đ. Sofrenović (40) našao je pri odvajanju malignih stanica gubitak plazmatskih niti mostića koji povezuju pojedine stanice u tkivu, dok je Japanac Naboru Idžimo (32), saradnik prof. Podvinca, ustanovio pojavu tih mostića na malignim stanicama poslije vakcinacije sa DLG.

Sve ovo, kao i razne promjene u recipročnim međustaničnim athezivnim i inhibitornim kontaktima, spada u formalnu genezu tumora, o kojoj ćemo posebno razgovarati.

Mi bismo ovo traganje za znakovima reverzija na malignim stanicama označili dosta naivnim. Uzmimo ekstremni slučaj da se iz jetara odvojila jedna stanica i postala maligna. Ako je organizam domaćina zaista oslabio, ta će stanica za kratko vrijeme ostaviti iza sebe hiljade stanica sa nizom generacija. Po prihvaćenom modelu bakterija, te su stanice već postale donekle pasažne, slične, recimo, BCG-vakcini ili kravljoj limfi u cjepivu protiv ljudskih, velikih boginja, velikom drugom nizu vakcinalnih živih sojeva. Notorno je poznato da je vraćanje tih sojeva na prirodni stupanj patogenosti više nego nemoguće, skoro isključeno, i broji se u velike iznimke. Uostalom, kamo bi se morala ta masa u jednom tumoru vratiti, zar na mjesto one jedne odvojene stanice?! Ili u međucelularne prostore?

Da uzmemo obrazloženje M. Kneževića (28). »U tijelu nema preformiranih tkivnih pukotina, 30 angstrema široki intercelularni prostori ispunjeni su osnovnom substancijom, koja se ne da stlačiti i potisnuti i koja ima znatna svojstva obrane od agresije. Kad bi tumorska stanica i mogla otopiti osnovnu substanciju, kako bi se stanica s promjerom od 100.000 angstrema uvukla u prostore od 30 angstrema«. Pri tom ne treba zaboraviti, dodajemo mi, da se ne radi sada već o jednoj nego o stotinama i hiljadama novih stanica, jer se ove stanice brzo množe i brzo umiru. Onoga časa kad organizam bude sposoban da se brani, i njihovo će množenje prestati i njih će nestati. Iako su maligne stanice, dakle, normalne po svojoj genetskoj suštini, stanje koje je nastalo njihovim odvajanjem i stanje organizma koje je omogućilo odvajanje stanica sili nas da povratak tih stanica u sklop tkiva ili organa iz koga su se odvojile smatramo nemogućim i, prema tome, sam proces ireverzibilnim.

Ireverzibilnost neocita ne znači ireverzibilnost bolesti!

Genetski normalni neociti nameću nam misao da kancer nije uopće bolest sui generis nego jedno mnogostruko, veoma varijabilno, dugotrajno, subkliničko trovanje. To znači da je pred naukom krupan zadatak da objasni na koji način tako brojni i raznoliki otrovi ostvaruju tako jedinstvenu morfološku i kliničku sliku. S druge strane, pred nakom i medicinskom operativom je zadatak da u budućim istraživanjima jednaku pažnju posvećuje otrovanom organizmu kao što je dosada posvećivala neocitima, kako smo nazvali maligne stanice graditelje kancerskih tumora. Čini nam se opravdana nada, vjera, da će na taj način biti znatno ublažene patnje pogođenih nesretnika i da će procenat izliječenih znatno porasti u odnosu na sadanje rezultate.

»Nihil novi sub sole« jest stara velika misao. Svi se mi trudimo da do naših radnih hipoteza dođemo studijem što obilatije bibliografske građe. U vezi s tim istakli bismo da u starijoj literaturi često dolazimo do podataka o rezultatima, iskustvima i mislima koje do danas ne samo nismo prešli, nego ih katkada pokušavamo iznijeti i kao svoje, u najviše slučajeva s jednostavna razloga što ih nismo znali. S te strane u ovoj našoj diskusiji moramo spomenuti Conheima, Ribberta, Thierscha i mnoge druge.

Tu su pojave opisane kao vraćanje u embrionalno stanje: recesija, retrogradacija, dediferencijacija i slično, s kojima naša decelularizacija i acelularnost očito imaju nešto zajedničko. To je suprotno normalnom razvoju: iz jedne embrionalne stanice postepeno se javljaju nove kvalitete i nove strukture, dolazi dakle do diferenciranja i do potpunih razvojnih stadija. Po našoj tezi se tako diferenciranje stanica vraća na jedan raniji razvojni stupanj, vrši se dakle neka vrsta dediferencijacije. Međutim, ovaj pravac spada u formalnu genezu tumora, koja nije predmet naše rasprave.

Priznajemo da se naš red misli pokriva s njihovim rezoniranjem, pa im odajemo i dužno priznanje. U stvari, mi se u činjeničnom stanju od koga polazimo ne razlikujemo mnogo. Mi se bitno razlikujemo samo u tumačenju. Mi nigdje nismo našli ovako dokumentiranu tvrdnju da maligna stanica nije genetski promijenjena. Usvajanje naše teze moglo bi znatno izmijeniti pristup čitavoj problematici.

Sadržaj

Nauka još nije uspjela odgovoriti na jedno od osnovnih pitanja onkologije: da li je maligna stanica genetski izmijenjena ili se sve njene karakteristike mogu svesti u okvire nepromijenjenih genoma? Iz aspekta mikrobiologije autor kategorički govori protiv mutacije ili nekih drugih vidova genetskih alteracija. Čitavo, znatno promijenjeno, ponašanje maligne stanice može se tumačiti acelularnošću, u kojoj se maligna stanica našla odvajanjem iz tkiva i organa svoga porijekla. Samim odvajanjem stanica je napustila dotadanju specijaliziranu funkciju, prinuđena da vrši sve životne funkcije sada nekako samostalne žive jedinke.

Izvanredna oslobođena sićušnost neobično je povećala površinu u odnosu prema protoplazmi. To je povećalo radnu, kontaktnu površinu protoplasta prema vanjskoj sredini.

Ovako povećani putevi transporta i mijene tvari i energije prinudili su protoplast na daleko širu aktivnost u neočekivano velikim dimenzijama. Pojačani metabolizam manifestira se u prvom redu ubrzanom diobom i množenjem, sa naglašenom difuzijom u okolinu. Znatne biokemijske, enzimatske i druge strukturalne promjene, pa i morfološke diferencijacije posljedica su ovih metaboličkih pojačanja i ubrzanja, bez ikakvih suštinskih promjena genoma. Radi se, dakle, o biološkoj reakciji nekoliko stanica na promjene u životnoj sredini, tj. u bolesnom organizmu. Istina je da maligna stanica ubija, uništava svoga domaćina, ali ona nije uzrok već samo posljedica jednog dubljeg procesa koji godinama alterira i slabi organizam.

ANU BiH АНУ БиХ

JOSIP JEŽIĆ

DURCH ACELLULARES BESCHAFFENHEIT HERVORGERUFENE BESCHLEUNIGUNG DES STOFF- UND ENERGIEWECHSELS — EIN WESENTLICHES CHARAKTERISTIKUM DER MALIGNEN ZELLE

ZUSAMMENFASSUNG

Der Grundlagenforschung gelang es bisher nicht, eine fundamentale Frage der Cancerologie einstimmig zu beantworten: Sollen die mannigfaltigen Manifestationen der malignen Zelle auf eine Mutation zurückzuführen sein, oder lässt sich alles im Rahmen der unveränderten Genome erklären? — Vom Aspekt der Mikrobiologie und Immunologie aus wendet sich der Referent gegen die Mutation oder irgendeine genetische Alteration. Loslösen der Zelle von ihrem Abstammungs-Gewebe bringt sie in eine aceluläre Beschaffenheit, die alle funktionellen und morphologischen Änderungen — heute der Mutation zugeschrieben — deuten kann. Die maligne »Zelle« ähnelt jetzt einer Mikrobe. Durch ihre ausserodentliche Winzigkeit ist das Verhältnis ihrer Oberfläche zum Protoplasma vergrössert. Das führt zu einem ausserordentlich lebhaften Stoff — und Energiewechsel der jetzt schon »malignen Zelle«. Der verstärkte Metabolismus offenbart sich in erster Linie durch eine beschleunigte Teilung und Vermehrung. Alle folgenden Differenzierungen können dadurch ohne Einbeziehung der Genetik erklärt werden.

LITERATURA

1. Abrikosov A. I.: Osnovi opšte patološke anatomije. Med. knjiga, Beograd 1950.
2. Ackerman L., Regato J.: Cancer, Diagnosis, treatment, prognosis Moscy, St. Louis 1970.
3. Alaoui A., Pieron R., Jagueux M., Martin E.: Carcinoid tumor of aparently primary nature and double location in the bronchus and in the ileum. Ref. Cancer, Exc. medica 18—12, 1970.
4. Barghorn, cit. Natur u. Medizin, 1966.
5. Bauer K. H.: Das Krebsproblem. Springer, Berlin 1963.
6. Bazala V.: Ueber die Syncancerogenese. Zagreb 1964.
7. Bergey's Manul of determinative Bacteriology. New York 1957.
8. Botsch D.: Zwei Milliarden Jahre alte Bakterien. Naturw. Rundschau 1966.
9 Braun A. C.: The reversal of Tumor Growth. Sc. Americ. 1959. pp 75—83.
10. Braun A. C.: The cancer problem. Columbia Univ. Press, 1969. Ref. Cancer, Excerpta med. V 18. Oct. 1970.
11. Brennan M. J., Simpson W. L.: Biological intereactions in normal and neoplastic growth. Little, Boston 1962.
12. Brenemann W. R.: Animal Form and Function, Boston 1954.
13. Buchanan R. E., Holt J. G., Lessel E. F.: Index Bergeyana. Churchill Livingstone, London 1966.

14. Busch H.: Biochemistry of the Cancer. Cell. Acad. Press, New York 1962.

15. Canciullo R., Brugneri E. R.: Multiple tumours of the air and food passages. Ref. Cancer, Exc. medica 18—12, 1970.

16. Cowdry V.: Cancer Cells. Philadelphia 1955.

17. Czarnetzki H. D., Schönfelder M., Hartig W.: Case report of triple primary cancer, Ref. Cancer, Exc. medica V. 18—12, 1970.

18. Dobell C.: The principles of protistology. Archiv f. Protistenkunde, 1911.

19. Doerr W., Linder F., Wagner G.: Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie. Symposium anlässlich des 75. Geburtstages von K. H. Bauer. Springer, Berlin 1966.

20. Dominiczak K.: Carcinoma primarium quadruplex. Ref. Cancer, Exc. medica V. 18—12, 1971.

21. Gause G. F.: Microbial Models of Cancer Cells. North-Holland Publ., Amsterdam 1965.

22. Hadži J.: Novi pogledi na filogenezu i prirodni sistem životinjskog sveta. SANU, Beograd 1970.

23. Holand C. W., Klein R., Briggs A.: Molekulare Pharmakologie. Thieme, Stutgart 1967.

24. Jacob M. F.: Mutations des bacteries. Cours de bacteriollogie, Institut Pasteur, Paris 1965/66.

25. Jawetz E., Melnick J. L., Adelberg J. L.: Pregled medicinske mikrobiologije. Školska knjiga, Zagreb 1969.

26. Ježić J.: Pođimo korak dalje u pravcu prirodnije sistematizacije mikroba. Naučno društvo, Radovi XV, Sarajevo 1960, 101—124.

27. Ježić J.: Mikrobski svijet kao zasebna grupacija u sistematizaciji Živog Svijeta. J. mikrob. društvo, Beograd 1960, 383—394.

28. Knežević M.: Problemi kancerogeneze. Medicinar, Zagreb 1971, 105—122.

29. Krantz J. C., Jelleff Carr: Pharmacologic principles of medical praatice. Williams et Wilkins, Baltimore 1965.

30. Mogami. E: Early gastric cancer associated with carcinoma of the gallbladder. Ref. Cancer-Ecerpta med. V, 18, Oct. 1, 1970.

31. Monod J.: Le hasard et la nécessité Seuil. Paris 1970.

32. Naboru Idžimo (Japan): Pozitivno mišljenje o Podvinčevoj vakcini ELG. Usmeno saopćenje, Politika 3. VII 1970.

33. Rappaport T. F., Dausset J.: Human transplantation. Grune-Stratton, New York 1968.

34. Reid E.: Biochemical Aproaches to Cancer. Pergamon. London 1965.

35. Rewo M. E., Žukowa M. D.: Veterinarmedizinische Mikrobiologie. Prijevod s ruskog Fischer, Jena 1963.

36. Sabovljev A.: Diferencijacije u životinjskom svetu. Univerzitet N. Sad, 1962.

37. Saltykov S.: Opća patološka morfologija. Zagreb 1948.

38. Schmähl D.: Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren. Cantor, Aulendorf 1970.

39. Selley C., Eckhardt S., Nemeth L.: Chemotherapy of neoplastic diseases. Budapest 1970.

ANU BiH АНУ БиХ

40. Sofrenović Dj. i sarad.: Histogeneza karcinomatoznih alteracija mokraćne bešike goveda oboljelih od hematurije. Acta veter. Beograd, 1961.

41. Švob T.: Biologija. Univerzitet, Sarajevo 1970.

42. Tausen V. C.: Nasljedstvo mikrobov. Akad. nauka, Moskva 1947.

43. Tsukerman I. M.: Primary multiple malignant neoplasms. Ref. Cancer, Excerpta med. Oct. 1970.

44. Weil R.: The role of tumours viruses in basic research and medicine. Triangle, 1971, 3—10.

45. Williams R., Landsford E. M.: The Encylopedia of Biochemistry. Reinhold New York 1967.

46. Wyse E. P., Hill C. S. Gabnez M. L., Clark R. L.: Other malignant neoplasms associated with carcinoma of the thyroid: thyroid carcinoma of the gallbladder. Ref. Cancer-Ecerpta med. V, 18, Oct., 1970.

ANU BiH АНУ БиХ

SEAD BRKIĆ, MUZAFER MUJIĆ, SEID HUKOVIĆ I HUSEIN KULENOVIĆ*

UTICAJ NUKLEOTIDA, AUTAKOIDA I TRANSMITORA NA GLATKU MUSKULATURU KRVNIH ŽILA I PARENHIMA PLUĆA IN VIVO I IN VITRO**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 9. IV 1971. godine)

UVOD

Glatka muskulatura krvnih žila, pluća i plućnog parenhima reagira na pojedine endogene aktivne supstance različito, zavisno od vrste životinje, vrste glatke muskulature, polaznog tonusa, parcijalnog pritiska kiseonika i ugljendioksida, kao i drugih uslova (Abraham et al., 1959, Daly, 1959, Huković et al., 1965).

Tonus i reakcije glatke muskulature plućnih arterija, vena, bronha i parenhima su od izvanrednog značaja u regulaciji disanja i cirkulacije krvi. Ove brze reakcije su rezultat djelovanja brojnih faktora, od kojih sigurno među najvažnije spadaju endogene supstance. Multifaktorijalni uzroci i multifaktorijalni izvršni organi daju kompleksne odnose, čija je analiza teška.

Cilj ovog rada je injicirati određen broj nukleotida, autakoida, transmitora i sve endogene supstance i promatrati njihov uticaj na sistemski i plućni krvni pritisak, sa jedne strane, i glatke mišiće plućnog parenhima žabe, sa druge strane. U prvom slučaju se promatra uticaj ovih supstanci in situ u uslovima normoksije, a u drugom slučaju na glatku muskulaturu izolovanih pluća žabe. Rezultati prve grupe eksperimenata komparirani su s onima dobijenim na izolovanim plućima žabe, kao pogodnom modelu za ispitivanja fizioloških osobina glatke muskulature pluća.

METODA

Ispitivanja su izvedena na anesteziranim psima i na preparatima izolovanih i električki stimulisanih pluća žabe (Rana ridibunda. Pallas).

* Adresa autora: Institut za fiziologiju i Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet, Sarajevo.

** Ovaj rad je finansiran od Republičkog fonda za naučni rad SR BiH.

1. Ispitivanja sistemskog i plućnog pritiska

U prvoj grupi eksperimenata iskorištavani su psi težine 14—18 kg koji su anestezirani intravenskim davanjem smješe hloraloze (0,059/kg) i uretana (0,59/kg). Jedan sat prije početka eksperimenta davan je morfijum hidrohlorid (2 mg/kg) supkutano.

Nakon preparisanja i intubiranja traheje, pluća su ventilisana pomoću Starlingove »Ideal«-pumpe sa frekvencom od 16/min i volumenom od 250—300 ml. U onim eksperimentima gdje nije otvaran grudni koš injiciran je dekametonijumjodid (0,25 mg/kg) u cilju preveniranja spontanih disajnih pokreta. Pluća su ventilirana sobnim zrakom. Polietilenski kateter je uveden duboko u plućnu arteriju, a staklena kanila u arteriju femoralis. Krvni pritisci u arteriji pulmonalis i arteriji femoralis registrovani su pomoću živinih manometara na »Palmerovom« kimografu.

Poslije prethodnog testiranja injicirane su slijedeće spustance: acetilholin hlorid (1—5 ug/kg), histamin hidrohlorid (1—2 ug/kg), adrenalin hidrohlorid (30—150 ug/kg), natrijum adenozintrifosfat (20—50 ug/kg), natrijum adenozindifosfat (50—100 ug/kg) i natrijum adenozinmonofosfat (50—100 ug/kg).

Nakon stabilizacije pritiska u vremenu od 15—30 minuta određena je vrijednost pH u uzorku krvi (0,5—1 ml) uzetom iz arterije femoralis. Mjerenja su izvedena pomoću pH-metra (Vibrion-elektrometar, model 33 B/C 33 B) sa kapilarnim elektrodnim sistemom (model TBP-33) za održavanje stalne temperature.

2. Ispitivanja na plućnom parenhimu in vitro

U drugoj grupi eksperimenata izvršena su ispitivanja efekata derivata adenilne kiseline na izolovana pluća žabe (H u k o v i ć et al., 1965). U tu svrhu iskorištavana su pluća dekapitovane i despinalizovane žabe. U plućnu šupljinu uvođena je platinska elektroda za koju je na jednu stranu fiksirana medijastinalna strana pluća, koja se na drugoj strani, preko tankog končića, povezuje za polugu, a preko nje sa perom za registrovanje. Iskorištavana je frontalna pisaljka. Na poluzi pisaljke rastojanje je podešeno tako da se dobije povećanje omjera 1 : 6. Pluća su suspendovana u posudama za izolovane organe, čiji je volumen iznosio 40 ccm (17 eksperimenata), a iskorištavane su u izvjesnom broju (8 eksperimenata) i posude volumena 20 ccm. Za sve eksperimente iskorištavana je otopina slijedećeg sastava: NaCl 6,0 g, KCl 0,42 g, $NaHCO_3$ 0,3 g, $CaCl_2$ 0,47 g, glukoze 1,0 g i destilovane vode 1.000 ccm. Navedena otopina aerirana je smješom kiseonika i ugljendioksida čiji je omjer iznosio 95 : 5 volumnih procenata. Temperatura otopine održavana je pomoću termostata konstatntno i iznosila je 32°C ± 0,5°C. Pluća su podraživana električnim kvadratičnim stimulusom 10 V, 32 Hz i 2 miliseekunde. Stimulus je ponavljan svake 4 minute u trajanju od 10 sekundi. Na svaki električni stimulus pluća se kontrahuju i daju pojedinačnu kontrakciju. Apsolutna visina kontrakcije je visina od mjesta polaska do vrha dobijene krivulje nakon kontrakcije. Bazalna linija pokazuje to-

nus pluća. Kao relativna visina kontrakcije računa se razlika u visini od vrha kontrakcione krivulje do bazalne linije. Kontrolna bazalna linija i visina kontrakcije određivane su u odnosu na tri prethodne kontrolne kontrakcije.

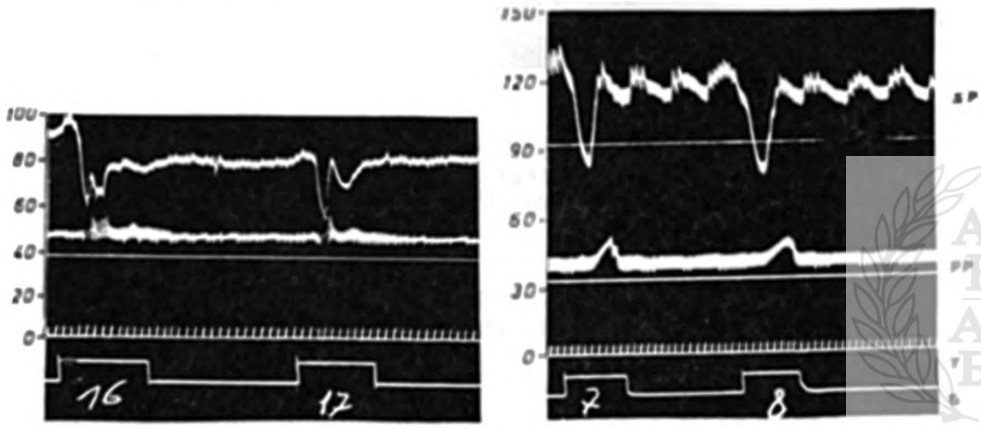
REZULTATI

I. Ispitivanje sistemskog i plućnog pritiska psa pod uticajem raznih supstanci

Efekti supstanci na plućni arterijski pritisak ispitivani su kod pasa u toku ventilacije pluća sobnim zrakom.

a) Uticaj acetilholina i histamina

Acetilholin i histamin izazivaju porast plućnog arterijskog pritiska i smanjenje sistemskog pritiska (Sl. 1 a i b).



Sl. 1a *Sl. 1b*

Kimogram sistemskog i plućnog arterijskog pritiska nakon aplikacije a) acetilholina (2 i 5 ug/kg) i b) histamin-hidrohlorida (2 i 5 ug/kg)

b) Uticaj adrenalina i serotonina

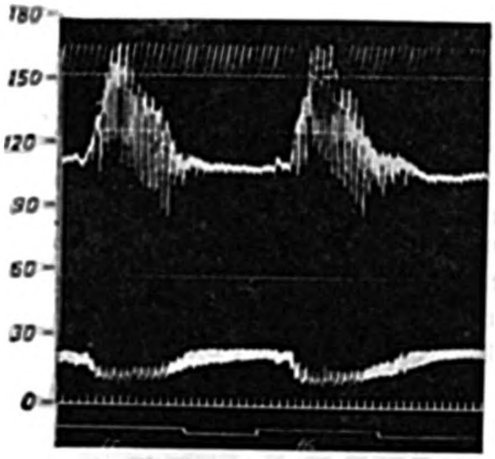
Adrenalin injiciran u dozi od 30 i više ug/kg izaziva izrazito povećanje sistemskog, a smanjenje plućnog pritiska. Presijecanje vagusa kod iste životinje mijenja reakciju prema adrenalinu u plućnom krvotoku. Reakcija je inverzna, vagotomirana životinja reagira prema adrenalinu povećanjem i sistemskog i plućnog pritiska (Sl. 2 a i b).

c) Uticaj nukleotida

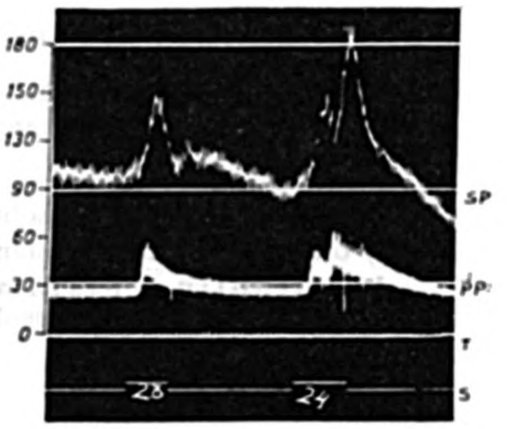
Adenozintrifosfat injciran u dozi od 50 ug/kg izaziva pad sistemskog, a porast plućnog proizvoda. U dva slučaja, nakon infuzije ATPa, porast plućnog pritiska praćen je laganim padom, tj. reakcija je bifazična.

ANU BiH АНУ БиХ

Adenozindifosfat i adenozinmonofosfat injicirani do 100 ug/kg nemaju konstantan i uvijek signifikantan efekt na sistemski i plućni pritisak. U polovici eksperimenata nisu dali nikakav efekt.



Sl. 2a



Sl. 2b

Kimogram sistemskog i plućnog arterijskog pritiska nakon aplikacije adrenalina (30, 40 i 15 ug/kg) a) prije i b) poslije presjecanja vagusnih nerava

II. Ispitivanje reakcije plućne parenhimatozne muskulature pod uticajem raznih supstanci

a) Uticaj acetilholina i histamina

Acetilholin i histamin izazivaju povećanje efekata stimulacije pluća. Uočena reakcija je slična, ali je acetilholin jači za jedan red veličine.

b) Uticaj adrenalina i serotonina

Adrenalin i serotonin smanjuju tonus glatke muskulature parenhima pluća i apsolutnu visinu kontrakcija.

c) Uticaj nukleotida i kreatina

Adenozintrifosfat i adenozindifosfat aplicirani u dozama od 25 — 200 mikromolova dovode do podizanja tonusa, uz neznatne promjene u apsolutnoj visini kontrakcija izazvanih transmuralnom stimulacijom (Sl. 3).

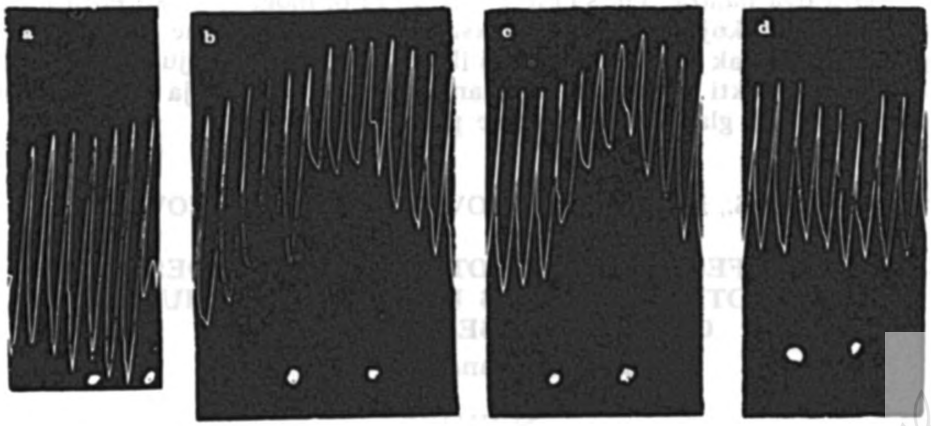
Adenozinmonofosfat i adenozin daju suprotne efekte. Aplicirani pod isti muslovima i u istim dozama izazivaju smanjenje tonusa bez signifikantne promjene u visini kontrakcija (Sl. 3).

Kreatin apliciran na isti način kao i ATP, ADP, AMP i adenozin, i u istim dozama, nije davao nikakve efekte na tonus i visinu kontrakcija. Efekti stimulacije su bili identični prije i nakon apliciranja kreatina.

ANU BiH АНУ БиХ

DISKUSIJA

Multifaktorijalan je uticaj brojnih endogenih supstanci na organe respiratornog i cirkulatornog sistema i njihove različite receptore u brojnim fiziološkim i patološkim uslovima. Analiza pomenutog kompleksnog odnosa je teška, pa su u ovom radu vršena ispitivanja endogenih modifikatora na plućni i sistemski pritisak i glatku parenhimatoznu muskulaturu izolovanih pluća žabe. Ustavnoljena je približna korelacija: da supstance koje povećavaju plućni pritisak djeluju i na povećanje spazma parenhimatozne muskulature. Obratno, supstance koje dovode



Sl. 3.

Kimogram efekata AMP-a (a), ADP-a (b), ATP-a (c) i adenozina (d) u dozama od 200 mikromol./ml.

ANU BiH АНУ БиХ

do relaksacije glatke muskulature pluća smanjuju plućni krvni pritisak Može se odmah reći da odnosi nisu tako jednostavni, da postoji znatan uticaj drugih faktora, što se najbolje vidi pod uticajem vagotomije. Vagotomija mijenja efekat adrenalina od hipotonusnog prema hipertonusnom u plućima psa, kako je pokazano u ovom eksperimentu. Ovisnost o stanju intervacije opisali su Elliakim i Aviado (1961). Učinci povećanja pritiska u plućnoj arteriji nakon infuzije ATP-a mogu biti na samoj muskulaturi žila, tj. direktni ili indirektni, povećanjem minutnog volumena srca. Postoji, međutim, razlika u direktnom efektu djelovanja na muskulaturu krvnih žila pluća i drugih krvnih žila. Tako npr. ATP i AMP djeluju relaksantno na isječak aorte, koronarne i renalne arterije (Furchgott et al., 1955; Walter and Basenge, 1968). S druge strane, Gaddum i Holtz još 1933. godine našli su da ATP u dovoljnim koncentracijama izaziva pulmonalnu vakokonstrikciju in situ, što se slaže sa našim rezultatima in vitro.

S. Brkić, et al. (1971) pokazali su ovisnost plućne presorne reakcije na razne endogene supstance o stepenu prisutnog vazokonstriktornog tonusa.

ZAKLJUČAK

Na narkotisanom psu je nađeno smanjenje sistemskog, a povećanje pritiska u plućnoj arteriji pod uticajem acetilholina, histamina i adenozintrifosfata. Adrenalin je izazivao smanjenje pritiska u plućnoj arteriji. Ostali nukleotidu su imali uglavnom nesignifikantan efekat.

Na izoliranim plućima koja se kontrahuju pod uticajem transmuralne stimulacije acetilholin, histamin, ATP i ADP izazivaju povećanje spazma, uz neznatne promjene visine izazvanih kontrakcija. Obrnuto, adrenalin, serotonin, AMP i adenozin izazivaju relasaciju.

Ova dva nalaza, *in situ* i *in vitro*, moguće je korelirati, pošto supstance koje izazivaju relaksaciju parenhimatozne muskulature smanjuju pritisak u plućnoj arteriji ili ga bar ne povećavaju. Proizilazi da su direktni efekti endogenih supstanci od velikog značaja za promjene stepena tonusa glatke muskulature pluća.

BRKIĆ S., MUJIĆ M., HUKOVIĆ S. AND KULENOVIĆ H.

THE EFFECT OF NUCLEOTIDES, AUTOCOIDES AND NEUROTRANSMITTORS UPON SMOOTH MUSCLE OF BLOOD VESELS AND LUNGS (*in situ* and *in vitro*)

SUMMARY

Acetylcholine, histamine and adenosine triphosphate induce increase of blood pressure in pulmonary artery and decrease in femoral artery of anesthetized dogs. Adrenaline and serotonine increased the pulmonal arterial blood pressure. The effect of ADP, and AMP was unsignificant.

The relaxsation and decrease of the response of isolated frogs lung induced adrenaline, serotonine, AMP and adenosine. The spasm of the lungs smooth muscle was found after acethylcholine, histamine, ADP and ATP.

The comparison of the results got *in vitro* with then *in situ* suggests conclusion that endogenic substances which induce relaxation of isolated lungs decrease the blood pressure in pulmonary artery. Direct effect of different active agents are rather important in regulation of respiratory movement.

LITERATURA

1. Brkić S. at al.: Unpublished results, 1971.
2. Daly I. de B., and C. P. Luck: The effects of adrenaline and noradrenaline on pulmonary hemodynamics with spetial reference to the role of reflexes from carotid sinus baroreceptors. J. Physiol. London, 145: 108—124, 1959.
3. Elliakim M. and Aviado D. M.: Effect of nerve stimulation and drugs on the extrapulmonary portion of the pulmonary vein. J. Pharmacol. Exp. Ther., 133: 304—312, 1961.

4. Furchgott F. Robert: The pharmacology of vascular smooth muscle. Physiol. Reviews, 7/2, 195—265, 1955.
5. Gaddum J. H. and Holtz: Localisation of the action of drugs on the pulmonary vessels of dogs and cats. J. Physiol. 77: 139—143, 1933.
6. Huković S., Igić R., Brkić S.: Reaction of the isolated lung to electrical stimulation of the associated nerves and to the physiologically active substances. Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta, 2—3, 119—127, 1965.
7. Walter P. i Bassenge E. Effect of ATP, ciclic AMP, adenosine and Dipiridamole on isolated circular strip blood vessels. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 299/1: 52—65, 1968.

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

PAVEL ŠTERN*

UTJECAJ MEDIJATORA NA RAST MALIGNIH TUMORA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 21. VII 1971. godine)

Biogeni amini igraju ogromnu ulogu u fiziološkim i patofiziološkim zbivanjima. Njihova zadaća je mnogostruka. Oni su vrlo često tzv. transmitorne supstance, što znači da prenose podražaj sa jednog neurona na drugi preko sinapsa ili direktno na izvršni organ, primjerice, poprečnoprugasti mišić, žlijezde itd. Ovu funkciju oni vrše i periferno i centralno. Njihova funkcija ne iscrpljuje se samo u prenosu podražaja nego vrlo često imaju direktan utjecaj na metabolizam, regulaciju cirkulacije, reprodukciju itd. (Bovet and Bovet-Nitti, 1948; Vane et al., 1960; Fischer, 1971). Treba odmah spomenuti da pored biogenih amina istu funkciju mogu vršiti i neki polipeptidi (Stern, 1961) i aminokiseline (Graham et al, 1967). Zbog njihove ovakve svestrane funkcije interesiralo nas je u ovom radu kako će njihovo snižavanje ili povećavanje u tkivu utjecati na rast malignih tumora. Odavno je već poznato da maligni tumori sadrže gotovo uvijek sve one komponente koje ima i zdravo tkivo (Büchner, 1956).

Zbog toga se postavlja pitanje: kako oni utječu na rast tumora? Modernim farmakološkim metodama mi možemo gotovo uvijek selektivno jedan biogeni amin sniziti, bilo tzv. »relizerima«, kao što je npr. Polimixin-B za histamin, ili onemogućiti njegovu sintezu davanjem npr. inhibitora histidin-dekarboxilaze, npr. α-metil-histidina koji će spriječiti stvaranje histamina iz histidina (Johnston and Kahlson, 1967). Treba odmah upozoriti da biogeni amini mogu međusobno da izazivaju oslobađanje jedan drugog. Tako npr. adrenalin djeluje na histamin i obrnuto, serotonin na histamin i obrnuto (Giotti and Mannaioni, 1968). Neki relizeri dovode do smanjivanja više biogenih amina, npr. reserpin ispražnjava tkivo i od dopamina i noradrenalina i od serotonina (Garatini and Valzelli, 1965). Povišenje jednog biogenog amina možemo najjednostavnije izazvati tako da damo njegov prekursor, npr. u

* Adresa autora: Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo.

** Fondu za naučni rad Akademije nauka i umjetnosti BiH zahvaljujem za finansijska sredstva za ovaj rad (Ugovor 1200 — 1/69).

slučaju histamina — histidin. Međutim, možemo isto tako povisiti jedan biogeni amin u tkivu sprečavajući njegovu fiziološku razgradnju. Da se opet poslužimo primjerom histamina. Ako damo životinji aminoguanidin, doći će do povišenja histamina u tkivu uslijed inhibicije diaminooksidaze (Zeller, 1956). Kod polipeptida koji imaju transmitornu funkciju ili kod aminokiselina situacija je već teža. Tu rijetko kada možemo tako uspješno snizivati ili povećavati ove faktore u tkivu.

Osim metaboličkih efekata, neki transmitori imaju važnu ulogu u imunološkom zbivanju, jednom procesu od velike važnosti za rast malignih tumora (Tomić i Vukčević, 1968). Zato smo u ovom razmatranju posebnu pažnju posvetili transmitorima histaminu i serotoninu, za koje se zna da vrlo aktivno sudjeluju u imunološkim procesima.

U ovom radu nas je interesiralo kako će se ponašati tumori miša, i to jedan karcinom, jedan sarkom, jedna limfatička leukemija, ako povisimo ili snizimo transmitorne supstance u tkivu. Mi smo namjerno uzeli tumore samo na miševima i radi lakše komparacije i katkada radi štednje određenih farmaka koji su nam stajali na raspolaganju. Ispitani su bili inhibitori holinesteraze, holinacetilaze, aktivatori holinacetilaze, inhibitori diaminooksidaze, relizeri histamina, prekursori raznih biogenih amina, inhibitori enzima koji inhibiraju njihovu sintezu ili sprečavaju njihovo razaranje.

METODA RADA

Pokusi su bili izvedeni na miševima (soj Pasterovog instituta, Novi Sad) oba spola, tež. 20—25 g. i kod leukemije na DBA-miševima, također oba spola, tež. 20—25 g. Sve životinje hranjene su kolačićima »Kalinovica«, a vodu su dobivale ad libitum.

RAD SA EHRLICH-ASCITES TUMOROM (LOEWENTHAL U. JAHN, 1932)

Miš se najprije dekapitira i fiksira na jednu daščicu, zatim se skine koža s trbuha i pomoću sterilne šprice punktira tumorska tečnost u abdomenu. Doda se ana partes fiziološka otopina i to se dobro promiješa. Zdravom mišu injicira se 400—500 hiljada malignih stanica, što obično iznosi oko 0,5 ml. Ovako inficirani miševi uginu za otprilike 10 dana. Prilikom procjenjivanja efekta jedne ispitivane supstance promatraju se dva faktora: vrijeme uginuća kontrolnih i pokusnih miševa, kao i količina ascitesa. Količina ascitesa se određuje kvantitativno na taj način da se tečnost u abdomenu pokupi jednim komadom vate, poznate težine, i tada se ponovno izmjeri težina.

RAD SA SARKOMOM MIŠA S-180 (BIESELE ET AL., 1952)

Oprezno se ispreparira čitav solidni tumor sa jednog stražnjeg ekstremiteta, razumljivo, pod strogim kautelama asepse. To se isto tako sterilno samelje u tarioniku i na 1 g tumorskog tkiva doda se 3—4 ml sterilne fiziološke otopine, dobro se promućka i filtrira kroz sterilnu gazu. Od tako dobivene tečnosti dajemo zdravom mišu 0,5 ml i.m. u

lijevi ili desni stražnji ekstremitet. Rast tumora najbolje se kontrolira tako da se jednom rukom palpira tumor, a drugom standardne kuglice iz pleksistakla poznatog promjera. Ovi sarkomi miša uginu za 12—15 dana iza presađivanja. Za prosuđivanje kriterija djelovanja ispitivane supstance uzimali smo dva parametra: vrijeme uginuća miša i veličinu tumora.

RAD SA LIMFATIČKOM LEUKEMIJOM (LY-1.210) (LAW ET AL., 1949)

Kako je poznato, ova se leukemija može održavati samo na DBA-miševima. U momentu presađivanja uzima se uvijek životinja 7 dana nakon infekcije. Miš se dekapitira, sterilno mu se izvadi slezena, koja je mnogo veća nego kod zdravih kontrolnih miševa. Organ se samelje u tarioniku i doda se prema potrebi fiziološke otopine. U toj suspenziji izbroje se leukociti, ali u komori za eritrocite, budući da ih ima daleko više nego kod normalnih životinja. Sad se otopina razrijedi sterilnom fiziološkom otopinom, tako da se zdravom mišu injicira 1,000.000 do 1,200.000 malignih stanica. Netretirane životinje uginu redovno za 8 do 10 dana, i to je, prema tome, bio kriterij za prosuđivanje djelovanja supstanca koje smo ispitali, tj. produženje ili eventualno skraćenje preživljavanja u odnosu na kontrole.

Sve supstance koje smo ispitivali davali smo od momenta infekcije do dana uginuća. U većini slučajeva i.p., ukoliko to nije drukčije označeno. Životinje su secirane, tako da je uvijek izvršena makroskopska kontrola svih organa.

Sve su životinje za vrijeme čitavog eksperimenta držane na istoj temperaturi od 21° u prostoriji sa kondicioniranim zrakom.

U pokusu su bile 22 supstance iz nekoliko farmakoloških grupa: 1. supstance koje utječu na promet kateholamina; 2. supstance koje vežu metale; 3. supstance koje utječu na metabolizam histamina; 4. supstance koje utječu na količinu serotonina; 5. aminokiseline, koje djeluju kao transmitori; 6. supstance koje utječu na metabolizam acetilholina.

Kako se vidi iz priložene tabele, samo neke od apliciranih supstanca imale su pozitivan efekt na ispitivane tumore. U grupi farmaka koji utječu na kateholamine osobito je interesantan pirogalol, koji je smanjio vrijeme preživljavanja sve tri vrste tumora: karcinoma, sarkoma i leukemije. Ali ascites karcinom je bio manji i sarkom miša isto je bio manji nego kontrola. Guanetidin je ubrzao uginuće sve tri vrste tumora. Najinteresantniji u toj grupi je aloprenalon (A b l a d et al. 1967), koji je smanjio količinu Ehrlich ascites karcinoma i veličinu tumora i sarkom miša i produžio vrijeme preživljavanja. Supstance koje vežu na se metale, niti deferoksamin (T r i p o d, 1963), niti α — α-dipiridin (T a y l o r et al., 1969), ni penicilamin (S c h e i n b e r g a. S t e r n l i e b, 1960), nemaju efekta. U grupi farmaka koji utiču na metabolizam histamina također nije bilo nikakvog efekta, a aminoguanidin je čak ubrzao uginuće životinja sa malignim tumorima. Kod supstanca koje utiču na metabolizam serotonina, reserpin je produžio život miševa sa karcinomom i sarkomom. Isto tako aminokiselina-glicin produžila je život miševa i sa sarkomom i sa karcinomom.

Supstanca	Doza mg/kg i.p.	Karcinom	Sarkom	Leukemija	Opaska
Guanetidin	10	—	—	—	Smanjuje ascites i veličinu sarkoma.
Pirogalol	10	—	—	—	
Alfa-metil-dopa	100	0	0		
Aloprenolon	20	+	+		Ascites smanjen, promjer tumora sarkoma također. Životinje žive 4 dana dulje.
Deferoxamin	100	—	—	—	Ascites nešto smanjen.
α-α-dypiridil	20	0	0	0	
Penicilamin	25	—	—	—	
5-hidroxitriptofan	100	0	0	0	
Chlorfenilalanin	100	0	0	0	
Reserpin	1	+	+		Produžuje život oba tumora za 3—4 dana, smanjuje količinu ascitesa i promjer sarkoma.
Aminoguanidin	100	—	—		
α-metil-histidin	10	0	0	0	
Histidin	100	0	0	0	
Polymixin-B	kroz 3 dana	0	0	0	1. dan 2,5 mg, 2. dan 2×5, 3. dan 7,5 mg.
Neostigmin	0,25	0	0	0	
Armin	0,125	—	—	—	Ascites jako smanjen.
Cloracetilholin	100	—	—	—	
Atropinsulfat	5	0	0	0	
Glicin	200	+	+		Ascites smanjen, promjer tumora sarkoma također. Životinje žive 4 dana dulje.
Aminooxioctena kiselina	20	0	0		

U svakoj grupi bilo je 12 pokusnih i 12 kontrolnih miševa
— = skraćeno vrijeme uginuća
0 = nepromijenjeno
+ = produženo

Mi smo već u početku naglasili zašto nas je u ovoj seriji eksperimenata interesirao problem transmitornih supstanca u odnosu na rast malignih tumora. Naime, ove supstance imaju svoj određeni efekt na metabolizam, pa prema tome i na potrošnju kisika, metabolizam nukleinskih kiselina itd. (Bovet e. Bovet-Nitti, 1948; Vane et al., 1960; Fischer, 1971). Osim toga, mnoge od njih utječu i na imunološka zbivanja za koja znamo danas da su od presudne važnosti za rast tumora (Tomić i Vukčević, 1968).

Poznato je već iz literature da histamin utječe na rast ne samo malignih tumora nego i na rast uopće, npr. na klijanje (Haartmann et al., 1965). Tako npr. zna se da α-metil-histidin, jedan specifični inhibitor histidin-dekarboksilaze (Johnston a. Kahlson, 1967), sprečava klijanje nekih biljaka, dok α-metil-dopa, koji slabo djeluje na histidin-dekarboksilazu, vrlo slabo sprečava klijanje tih istih biljaka (Haartmann, et al., 1965). Samo injiciranje histamina inhibira rast transplantiranih tumora kod životinja (Jasmin, 1957), dok relizer histamina 48/80 ubrzava rast Walkerovog tumora kod štakora (Jasmin, 1957). U našim pokusima, kako vidimo, relizer histamina Polymixin-B (Parratt, a. West, 1957) nije imao efekta na nijedan od upotrijebljenih tumora. Možda je to zato što Polymixin-B ispražnjuje tkiva samo od histamina, dok 48/80 utječe i na ispražnjavanje serotonina (Parratt a. West, 1957). Vidjet ćemo kasnije da reserpin ima povoljan efekt na tumore koje smo mi ispitivali, a on također ispražnjuje tkivo od serotonina (Garattini a. Valzeli, 1965). Vrlo iznenađuje efekt aminoguanidina, koji je čak skratio život miševa sa sarkomom i karcinomom. Zna se da ova supstanca inhibira diaminooksidazu (Zeller, 1956) i prema tome povećava količinu histamina u tkivu. To ističemo zato što smo već rekli da je poznato iz literature da injekcija histamina povećava rast tumora (Jasmin, 1957). U vezi s tim interesantno je spomenuti da povećanje histamina u tkivu dovodi do poboljšane regeneracije jetre štakora nakon parcealne hepatektomije (Frontini et al., 1971), ali ne do zarašćivanja rana (Devoino a. Korovina, 1968) ili upalnog procesa. Isto tako, treba spomenuti da kortizon i cikloformalid, koji također snizuju H u tkivu (Johnston a. Kahlson, 1967), kako znamo, zaustavljaju rast tumora. α-metil-histidin je u našim pokusima bio također bez efekta iako inhibira, primjerice, klijanje kod nekih biljaka (Haartmann et al., 1965). Kako vidimo, rezultati koje smo mi dobili na miševima ispitivajući uticaj H ne poklapaju se sa podacima iz literature. Zbog toga mislimo da bi se te razlike mogle tumačiti ili vrstom životinja (autori koje smo mi citirali radili su na štakorima), ili ovisnošću o vrsti tumora. Mi postavljamo samo kao pitanje mogućnost da li možda uslijed imunoloških procesa, odnosno konstantnog sukoba antigen — antitijelo dolazi do konstantnog oslobađanja histamina, pa zbog toga i do uklanjanja efekta Polymixina-B, koji bi morao dovesti do pada histamina u tkivu. Međutim, nismo u stanju odgovoriti zašto aminoguanidin nije smanjio nego čak ubrzao uginuće životinja. Možda je to djelovanje aminoguanidina neovisno od njegovog

efekta na metabolizam histamina. To spominjemo zato što je aminoguanidin jedan derivat hidrazina, a utvrđeno je da neki hidrazini ubrzavaju rast tumora (Schmahl, privatno saopštenje).

U grupi farmaka koji utječu na vezanje metala nije bilo nikakvog efekta. S druge strane, treba spomenuti da željezo igra bitnu ulogu u stvaranju kateholamina, jer tirozin-hidroksilaza ne može da vrši svoju funkciju bez tog elementa (Taylor et al., 1969). Isto tako, nije u stanju da se pretvori dopamin u noradrenalin bez bakra, jer je dopamin-beta-hidroksilaza aktivna samo u njegovoj prisutnosti (Goldstein, 1966). To spominjemo zato što vidimo da aloprenolon ima određeni efekt, a poznato je da beta-adrenergični blokatori sprečavaju djelovanje adrenalina (Goodmann a. Gilman, 1970). Mi zasad na ovo pitanje ne bismo znali odgovoriti, ali čini nam se da postoji neka veza između metabolizma adrenalina i rasta tumora, barem onih koje smo mi ispitivali. Kao jednu pretpostavku koja eventualno dolazi u obzir za ova razmatranja, mislimo da možemo spomenuti smanjenu potrošnju kisika u tkivu uslijed djelovanja aloprenolola. Guanetidin je u našim pokusima, doduše, ubrzao rast tumora, ali — što je vrlo interesantno — i on je smanjio količinu ascitesa Ehrlichovog karcinoma. Poznato je da guanetidin dovodi do smanjenja noradrenalina i adrenalina u tkivu (Goodman a. Gilman, 1970). Zato smo i rekli da mislimo da bi mogla postojati neka veza između metabolizma adrenalina i rasta tumora. Konačno, u vezi sa guanetidinom htjeli bismo istaknuti da je ta supstanca, osim što djeluje na metabolizam kateholamina, i histamin liberator (Jaques a. Lewis, 1970).

Pirogalol, koji povisuje količinu noradrenalina u organizmu, inhibicijom catehol-o-metiltransferaze (Crout, 1961) također je ubrzao uginuće životinja. Ova činjenica uklapa se u naša razmatranja o eventualnom povoljnom djelovanju adrenalina na rast tumora, jer injekcija pirogalola, kako znamo, dovodi do povišenja adrenalina.

Vrlo je interesantno da povećavanje serotonina u tkivu pomoću 5-hidroksitriptofana nije imalo nikakvog efekta, kao ni njegovo snižavanje pomoću specifičnog depletora klorfenilalanina (Kenneth a. Weissman, 1966). S druge strane, reserpin je produžio život miševa sa karcinomom i sarkomom. U vezi s tim treba naglasiti da je već nađeno da reserpin i 5-hidroksitriptofan inhibiraju imunološku reakciju (Devoino a. Korovina, 1968; Devoino a. Ilyutchenok, 1968). Kod reserpina treba specijalno istaknuti ako se cijeli problem promatra sa stanovišta transmitornih supstanca, da ovaj alkaloid dovodi do redukcije ne samo serotonina, nego i noradrenalina, adrenalina i histamina (Garattini a. Valzelli, 1965). Prema tome, vrlo je teško reći koja od tih komponenata je ovdje djelovala. Svakako upada u oči da dolazi do smanjenja i adrenalina. To spominjemo zato što smo već govorili o aloprenololu i guanetidinu. U vezi s tim treba odmah spomenuti i grupu farmaka koji još izrazitije djeluju na metabolizam acetilholina, kao što su neostigmin, armin, kloracetilholin i atropinsulfat. Neostigmin i atropin su bez efekta, dok armin u dozi koju smo mi upotrijebili skraćuje život zaraženih miševa, ali sprečava rast ascites-tumora. Kloracetilholin se u organizmu brzo raspada u acetliholin (Chiou a. Sastry, 1969), i on je u odnosu na armin djelovao slično, tj. skratio je život

zaraženih miševa, ali nije imao efekta na ascites. Ova grupa farmaka bit će kasnije detaljnije analizirana u jednom drugom radu, gdje smo ispitivali aktivatore holinacetilaze.

Konačno, treba da spomenemo glicin, koji se danas također ubraja u neurotransmitore, a u našim pokusima je djelovao povoljno i na rast tumora i na rast karcinoma i produžavao život zaraženih životinja. Njegov srodnik GABA je bez efekta. GABA-u smo, kako se vidi iz tabele, povećali pomoću aminooksioctene kiseline, jednog inhibitora GABA-transaminaze (Popov a. Metthies, 1969). Mislimo da je ovaj nalaz od specijalne vrijednosti, jer se radi o jednom vrlo jednostavnom spoju, pa je potrebno ove eksperimente ponoviti i pored glicina davati njegov prekursor serin. Htjeli bismo spomenuti da je nedavno nađeno da i fenil octena kiselina inhibira rast nekih malignih tumora kod ljudi. To je u vezi s našim nalazom da glicin sprečava rast malignih tumora od osobite važnosti, jer feniloctena kiselina konkurira u tumoru sa glutationom, što je u najužoj vezi sa metabolizmom glicina i GABE.

ZAKLJUČAK

Ispitivano je 5 različitih farmakoloških grupa koje su u stanju smanjiti ili povećati transmitorne supstance u organizmu (noradrenalin, adrenalin, serotonin, histamin, acetilholin). Osim toga, ispitane su i aminokiseline, glicin i GABA. Ovi farmaci davani su miševima sa jednim karcinomom, ili sarkomom, ili leukemijom. Pokazalo se da postoji određena povezanost između količine adrenalina i rasta tumora. Pokazano je da i glicin inhibira rast nekih malignih tumora.

ANU BiH АНУ БиХ

PAVEL ŠTERN

THE INFLUENCE OF MEDIATORS IN THE GROWTH OF MALIGNANT TUMORS

SUMMARY

5 diferent pharmacologic groups capable of decreasing or increasing transmitor substances in organism (noradrenalin, adrenalin, serotonine, histamine, acetylcholin) were examined, besides amino acids glicine and GABA were also examined. These substances were administrated to mice with carcinoma, sarkoma or leukemia it was shown that there is probably correlation between the quantity of adrenaline and growth of tumor. It was also shown that glicine inhibits growth of some malignant tumors.

LITERATURA

Ablad B., Brogard M., Ek. L.: Pharmacological properties of H 56/28. A beta-adrenergic receptor antagonist. Acta Pharmacol. et Toxicol. 25 Suppl. 2, (1967).

Višem medicinskom tehničaru Branki Bajagić zahvaljujem na svesrdnoj pomoći.

Biesele J., Berger R., Clarke M.: Cancer Research *12*, 399 (1952). Cit. prema: Stern P., Japelj M., Pavletić B. »Značenje zamjene željeza i kobalta u nekim spojevima na njihova antimaligna djelovanja. Radovi XXXVII, Odjeljenje medicinskih nauka Akademije nauka i umjetnosti BiH, knjiga 14, Sarajevo 1969.

Bovet D., Bovet-Nitti F.: Médicaments du système nerveux végétatif. S. Karger, Basel 1948.

Büchner F.; Iz: Handbuch der allgemeinen Pathologie, VI-Bd, 3. Teil »Geschwülste« Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1956.

Chiou C. Y., Rama Sastry B. V.: Vascular responses of halogenoacetylcholines in the dog. Arch. int. Pharmacodyn. *181*, 94—100 (1969).

Crout J. R.: Inhibition of Catechol-O-Methyl transferase by Pyrogallol in the rat. Biochem. Pharmacol. *6*, 47—50 (1961).

Devoino L. V., Ilyutchenok R. Yu.: Influence of some drugs on the immune response II. Effects of serotonin, 5-hydroxytryptophan, reserpine and iproniazid on delayed hypersensitivity. Europ. J. Pharmacol. *4*, 449—456 (1968).

Devoino L. V., Korovina L. S., Ilyutchenok R. Yu.: Influence of some drugs on the immune response. I. The effect of 5-hydroxytryptophan, Iproniazid and reserpine on primary and secondary immune responses. Europ. J. Pharmacol. *4*, 441—448 (1968).

Fischer H.: Vergleichende Pharmakologie von Überträgersubstanzen in tiersystematischer Darstellung. Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. XXVI, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1971.

Frontini E., Giani G., Nikolin A., Olivani P., Histamine in regenerating liver. Archiv für Pharmakologie *269*, 418—419 (1971).

Garattini S., Valzelli L.: Serotonin, Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1965.

Giotti A., Mannaioni P. F.: Adrenergic influences on histamine release. Biochemica applicata *XIV*, suppl. 1, 267 (1968).

Goldstein M.: Dopamine — hydroxylase: A copper enzyme. In: »The biochemistry of copper« ed. Peisach, J., Aisen, P., Blumberg, W. E., Academic Press, New York, 1966, 443—454.

Goodman L. S., Gilman A.: »The pharmacological basis of therapeutics« IV. Edit. The Macmillan Comp., New York, 1970.

Graham L. T., Jr., Shank R. P., Werman R., Aprison M. H.: Distribution of some synaptic transmitter suspects in cat spinal cord: glutamic acid, aspartic acid, -aminobutyric acid, glycine and glutamine. J. Neurochemistry, *14*, 465 (1967).

Haartmann, Ulla von, Kahlson G., Steinhardt, Claudia: Histamine formation in germinating seeds. Life Sciences *5*, 1—9 (1965).

Jaques R., Lewis G. P.: Guanethidine as a histamine liberator. Pharmacology *4*, 316—320 (1970).

Jasmin G.: Effect of a histamine releaser (48/80) upon development of Walker tumor. Proc. Soc. exper. Biol. Med. *96*, 570—572 (1957).

Johnston M., Kahlson G.: Experiments on the inhibition of histamine formation in the rat. Br. J. Pharmac. Chemother. *30*, 274 (1967).

Kenneth B. K., Weissman A.: Marked depletion of brain serotonin by p-chlorophenylalanine. Fed. Proc. *25*, 452 (1966).

Košak R., Stern P.: Prilog utjecaju histamina na zarašćivanje rana. Acta pharmaceutica Iugoslavica *8*, 47—50 (1958).

Law L. W., Dunn T. B., Miller P. J.: J. Nat. Cancer Inst. *10*, 179 (1949). Cit. prema: Stern P., Japelj M., Pavletić B. »Značenje zamjene željeza i kobalta u nekim spojevima na njihova antimaligna djelovanja. Radovi XXXVII, Odjeljenje med. nauka Akademije nauka i umjetnosti BiH, knjiga 14, Sarajevo 1969.

Loewenthal H., Jahn G.: Ztschr. Krebsforsch. *37*, 439 (1932). Cit. prema Stern P., Japelj M., Pavletić B. »Značenje zamjene željeza i kobalta u nekim spojevima na njihova antimaligna djelovanja. Radovi XXXVII, Odjeljenje medicinskih nauka Akademije nauka i umjetnosti BiH, knjiga 14, Sarajevo 1969.

Neish w. J. P.: Phenylacetic acid as a potential therapeutic agent for the treatment of human cancer. Experientia *27*, 860 (1971).

Parratt J. R., West G. B.: 5-Hydroxytryptamine and the anaphylactoid reaction in the rat. J. Physiol. (Lond.) *139*, 27 (1957).

Popov N., Matthies H.: Some effects of monoamine oxidase inhibitors on the metabolism of -aminobutyric acid in rat brain. J. Neurochemistry *16*, 899 (1969).

Scheinberg J. H., Sternlieb L.: Penicillamine as the basis of therapy in Wilson's disease, in: »Metal-bindung in medicine« eds. Seven, M. J. Lippincot, H. B. Co, Philadelphia (1960).

Schmähl D.: privatno saopštenje.

Stern P.: »Symposium on Substance P.« Naučno društvo NRBiH. Posebna izdanja, vol. I., knjiga 1, Odjeljenje medicinskih nauka, Sarajevo 1961.

Taylor R. J., Stubbs C. S., Jr., Ellenbogen L.: Tyrosine hydroxylase inhibition in vitro and in vivo by chelating agents. Biochemical. Pharmacol. *18*, 587—594 (1969).

Tomić S., Vukčević S.: O imunološkom aspektu raka. Medicinski vjesnik, br. 1—2, 25—41, 1968.

Tripod J.: Tierexperimenteller Nachweis der Affinität von Desferal für Eisen. Schweiz. med. Wschrft. *93*, 969—973 (1963).

Vane J. R., Wolstenholme G. E. W., O'Connor M.: »Adrenergic Mechanisms«, J. a. A. Churchill, Ltd, London, 1960.

Zeller E. A.: The fate of histamine in the body, with particular reference to the enzymology of histamine oxidation. In: »Histamine« edit. Wolstenholme, G. E. W., O'Connor, C. M., J. and A. Churchill, Ltd, London 1956, p. 339.

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

SEID HUKOVIĆ*

IZAZIVANJE MODEL-OBOLJENJA I ISPITIVANJE KONZEKUTIVNIH PROMJENA SEROTONINA I MONOAMINOKSIDAZE U RAZNIM TKIVIMA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 21. VI 1971. godine)

APSTRAKT. Serotonin i njegov razgradni enzim djeluju na pojedine organe i čitav organizam na još nepoznat način. Efekt 5-HT u CNS, kardiovaskularnom sistemu, urinarnom sistemu i probavnom sistemu dugo je ispitivan i znatan je. Serotoninu i njegovom razgradnom enzimu se pripisuju različite uloge u mnogim poremećajima organizma. Nije poznato kako se mijenja količina 5-HT i aktivitet MAO u raznim oboljenjima. Izazvana su model-oboljenja enzimopatija, toksikomanije, dijabetesa i hipertenzije injiciranjem supstanci kao što su adrenalin, morfin, aloksan, renin, pirogeni i SKF-525-A. Rezultati dobiveni kod injiciranih štakora u mozgu, bubregu, jetri i crijevima su upoređeni sa onim kod zdravih štakora. Iste supstance su pojedinačno i u kombinacijama sa 5-HT aplicirane na izolirani inervirani želudac štakora u cilju ispitivanja akutnog efekta i uzajamnog djelovanja. Nađeno je da adrenalin i morfin povećavaju 5-HT, prvi u jetri i mozgu, a drugi u bubrezima i crijevima. Ustanovljeno je također da, osim u bubregu, obje supstance signifikantno smanjuju aktivitet MAO. Izuzetak je bubreg kod hipertenzivnih štakora, gdje je ustanovljeno povećanje aktiviteta enzima. Pirogeni i SKF-525-A djeluju slično, smanjujući aktivitete enzima u jetri, a povećavajući ih u mozgu. U radu je diskutovano o vezi između promjena biohemijskih ekvivalenata 5-HT i model-oboljenja. Rezultati dobiveni in vitro *u skladu su sa tipizacijom, tj. adrenalin i morfin djeluju slično, a aloksan i renin također slično jedan drugome. Prvi par supstanci smanjuje efekt nervne stimulacije, a drugi par povećava pomenuti efekt. Ni jedni ni drugi ne smanjuju efekt serotonina.*

* Adresa autora: Prof. dr S. Huković, Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet, Sarajevo, 71001, Jugoslavija.

** Izrada rada je pomognuta sredstvima Republičkog fonda za naučni rad SRBiH.

1. UVOD

11. *Autakoidi*

Veći broj aktivnih supstanci stvara se u organizmu i djeluje u malim koncentracijama. To su histamin, serotonin, polipeptidi (angiotenzin, bradikinin, kalidin) i lipidi kao prostaglandini. Sve je njih Douglas nazvao autakoidima.[17] Autakoidi su bili predmet ogromnog broja radova, a danas također predstavljaju predmet istraživanja velikog broja istraživača. Interes za njih je naglašen zbog pretpostavke da su oni osnovni činioci raznih normalnih, a naročito patoloških pojava.

12. *Serotonin, 5-hidroksitriptamin (5-HT), enteramin*

Serotonin, ranije nazivan vazotonin i enteramin,[19] dokazan je u serumu 1948. godine i dobio je ime po serumu serotonin.[43] Rapport je 1949. pokazao da je serotonin indolski derivat.[44] Hammlin i Fischer su ga sintetizirali 1951.[29] Danas se drži da su Erspamer i saradnici otkrivači 5-HT.

13. *Monoaminooksidaza (MAO)*

Monoaminooksidaza je intracelularni, ubikvitarni enzim mitohondrija koji katalizira oksidaciju mnogih amina, među kojima i 5-HT.[8] Amini su oksidativno deaminirani po sljedećoj formuli: $R_1CH_2NR_2 + O_2 + H_2O \rightarrow R_1CHO + NHR_2 + H_2O$. U mitohondrijama je pola aktiviteta, a u mikrozomama jedna četvrtina. U jetrenim stanicama MAO je pretežno u mikrozomama, za razliku od drugih tkiva. Aktivitet enzima se određuje manometrijski ili mjerenjem stvaranja amonijaka.[8,14]

14. *Značaj 5-HT i MAO u organizmu*

Biološki aktivnim aminima, naročito serotoninu i enzimima razgradnje amina, a posebno monoaminooksidazi, pridavani su u raznim epohama različiti značaji: od ključnog u mehanizmima djelovanja do beznačajnog i perifernog. Posebno se 5-HT uzima za tumačenje raznih upalnih, alergijskih, kardiovaskularnih i neuroloških pojava od 1950. do 1965. godine. Naročito treba naglasiti stavljanje sistema 5-HT u centar psihofarmakoloških pojava.[27]

141. *Pretpostavka o ulozi 5-HT u CNS*

Snažan podsticaj istraživanja biohemije mozga je otkriće serotonina u mozgu. Početna ideja za biohemijska istraživanja rodila se u opažanju da dietilamid lizerginske kiseline (LSD) djeluje kao jak antagonist[25] 5-HT, a ujedno djeluje psihotomimetski. Ova ideja je podržana pronalaskom da antiboliti 5-HT mogu također djelovati psihotički.[54] Kada je bilo pokazano da sredstva kao rezerpin smanjuju depoziciju 5-HT u mozgu i djeluju kao neuroleptici, odnosno da ona sredstva koja sma-

njuju razgradnju 5-HT djeluju kao antidepresivi,[12] ideja da je 5-HT jedan od najvažnijih činioca procesa i fenomena CNS bila je na vrhuncu.[31] Treba naglasiti da je već u to doba pokazano da brom-LSD ne djeluje psihotomimetski, ali jako antagonizira djelovanje 5-HT, da druge supstance mogu smanjiti depoziciju 5-HT a da nemaju neuroleptički efekt i da antidepresivno mogu djelovati supstance koje ne mijenjaju razgradnju 5-HT.

142. *Uticaj 5-HT na funkcije CNS*

Nalaz serotonina u CNS, identifikacija njegovih enzima za sintezu i inaktivaciju, intenzivan promet 5-HT, djelovanje njegovih antagonista, antibolita i depletora, ukazuju na ulogu serotonina kao neurohormona u mozgu.[34] Na žalost, tačna funkcija 5-HT i MAO nije još ustanovljena. Mnogi efekti koji su ranije pripisivani direktnom djelovanju serotonina su sekundarne, nespecifične i periferne posljedice djelovanja.[41] U dozama u kojima se upotrebljava mijenja krvni pritisak, smanjuje cerebralni protok, snižava tjelesnu temperaturu, potencira opštu anesteziju, osim one sa halotanom, izaziva cerebralni edem i bol. Injiciran, 5-HT izaziva sedaciju kod životinja i čovjeka. Znatne promjene ponašanja nisu primijećene. Ustanovljeno je izvjesno poboljšanje EEG-a kod bolesnika sa hepatičkom komom ako je dato 10—40 mg prekursora serotonina 5-hidroksitroptofana (5-HTP), koji kao aminokiselina prolazi u mozak. U manjim dozama 5-HTP smanjuje spontanu aktivnost, a u većim, posebno posljije iproniazida, inhibitora MAO, izaziva tremor i agitaciju. Slični fenomeni su zapaženi na štakoru poslije LSD.[27]

Općenito je 5-HT u malim dozama depresor raznih električkih fenomena, a u većim dozama povećava električki aktivitet mozga i pojedinih moždanih stanica. Serotonin povećava broj pulsacija stanica oligodendroglije. Misli se, međutim, da je depresorno djelovanje nespecifičan sekundarni efekt poslije reakcije krvnih žila, edema mozga i smanjenja tenzije kisika.[41] Pokazano je također da 5-HT nema posebnog uticaja na konvulzije izazvane kamforom, kardiazolom, strihninom i pikrotoksinom, osim ako nije davan nekoliko dana uzastopce. Poslije konvulzija izazvanih elektroškovom G a r a t t i n i i saradnici su našli povećanje 5-HT u mozgu, naročito u mezencefalonu i hipotalamusu, a bez pojave promjene aktiviteta MAO.[27]

143. *Biotransformacija serotonina u CNS-u*

Serotonin je nejednako raspoređen u mozgu. Najviše ga ima u s u b s t a n t i a n i g r a u hipotalamusu i c o r p o r a q u a d r i g e m i n a (0,86—0,700 ug/g).[27] U mozgu biva sintetiziran iz triptofana ili iz 5-hidroksitriptofana pomoću 5-hidroksitriptofan-dekarboksilaze, koja je identična sa DOPA-dekarboksilazom.[48] Postoje dvije forme: »vezani« i »slobodni« serotonin. Vezan je kao baza sa kiselinama kao ATP, heparin ili lipoidnim supstancama. Trećina 5-HT egzistira kao slobodna, odnosno nevezana. Nalazi se u granulama, nervnim završecima, simpatičkim vezikulama i mikrozomama. Granule su različite od onih koje sadrže acetilholin ili histamin.

Serotonin in vitro reverzibilno inhibira holinesterazu. In vivo izgleda da je aktivira u hipotalamusu štakora. Osim ovog djelovanja na holinesterazu, 5-HT može djelovati na acetilholinski sistem i na taj način što antagonizira acetilholin.[3] Serotonin ne prolazi hemoencefaličnu barijeru, pa je iznenađujuće saopštenje da ima u dozi od 0,5 terapijski efekt kod paranoičara.[5] 5-HT dat direktno u mozak niti sam niti u kombinacijama sa inhibitorima MAO ne smanjuje šizofreničku psihozu. Takva kombinacija brzo smanjuje depresiju. Pacijenti sa karcinoidom, u kojemu se stvaraju ogromne količine 5-HT koje se luče u krv, ne pokazuju nikakav mentalni poremećaj.[46] Smanjenje serotonina je paralelno i slično smanjenju dopamina u nukleus kaudatusu, putamenu, palidumu, talamusu, hipotalamusu i supstanciji nigra. Kod fenilketonurije nalazimo poremećaj metabolizma indola i smanjenje serotonina u serumu, povećanu eliminaciju indoloctene kiseline i druge prateće pojave poremećaja sinteze serotonina i fenilalanina. Smanjenje poremećaja metabolizma fenilalanina i indola smanjuje se dijetom sa niskim fenilalaninskim vrijednostima.[40]

144. *Serotonin u gastrointestinalnom sistemu (GIS)*

Sluznica GIS-a vrlo je bogata sa 5-HT. Raspodjela nije uniformna u raznim dijelovima sluznice. Serotonin se nalazi u granulama mukoznih stanica i nije osjetljiv na djelovanje prekursora, rezerpina i inhibitora MAO. Serotonin je zapravo otkriven u sluznici želuca, pa je nazvan enteramin.[21] Dokazan je u jetri. Pokazalo se da je 5-HT najviše koncentrovan u stanicama koje imaju tipične reakcije enterohromafinog tkiva. Te su reakcije bojenje granula, koje su argentofilne, sjedinjuju se sa solima diazonijuma, fluoresciraju u WOOD-ovom svjetlu i drugo. Kako je navedeno, serotonin u GIS-u otporan je prema rezerpinu, međutim ta otpornost nije jednaka za sve dijelove sluznice. U želucu je, npr., osjetljiva sluznica pilorusa, dok je sluznica fundusa gotovo bez promjena. 5-HT u većim dozama izaziva ulkus, ulcerogeno u većim dozama djeluje i njegov prekursor 5-HTP.[7] Gastrički ulkus izazvan sa 5-HT ili 5-HTP nije u isto vrijeme praćen povećanjem aciditeta i volumena želuca. Kod čovjeka, psa i štakora postoji smanjenje gastričkog sadržaja i aciditeta. Rezerpin i ulkus želuca su bili čest predmet istraživanja. Rezerpin u malim dozama smanjuje, a u većim povećava nastajanje ulkusa izazvanog raznim ulcerogenim supstancama i procedurama.[37]

Jedno od najmarkatnijih djelovanja serotonina je njegov motorni efekt na probavni trakt. Naročito se jako kontrahira fundus želuca, pa se fundus želuca štakora upotrebljava za dokazivanje malih količina 5-HT.[49] Za ovu svrhu se također upotrebljava vrlo osjetljiv preparat kolon štakora.[16] G a d d u m i saradnici su zaključili da 5-HT može djelovati direktno i da nije jedino u vezi sa oslobađanjem acetilholina i histamina, mada se ne može isključiti holinergična komponenta. Razlikuju se dva receptora za 5-HT: M-receptor, koji blokira morfin, i D-receptor, koji blokira dibenzilin. M-receptori su u nervnom tkivu, a D-receptori su u glatkomišićnim nitima.[26] 5-HTP može izazvati dva suprotna efekta na GIS-u. Preovlađuje ekscitaroni efekt, nakon čega nastupi inhibicija mo-

tiliteta. Tipična reakcija se kod čovjeka sastoji u intenzivnom spazmu, slijedi povećani tonus sa ritmičkim propluzivnim kontrakcijama, iza čega dolazi do inhibicije spontanog aktiviteta. Kod neuroendokrinih enteropatija provocirana serotoninemija može dovesti do funkcionalnih promjena koje jako liče na idiopatske crijevne poremećaje. Ona se pojavljuje u primarnom stepenu digestivno provocirane serotoninemije kod pacijenata sa dumping sindromom sa vazomotornim reakcijama.[6] Bülbring i saradnici su ispitivali ulogu 5-HT u želucu i crijevima. Nađeno je da on stimulira peristaltiku, smanjuje prag intraluminalnog pritiska potrebnog za izazivanje refleksa, povećava frekvencu kontrakcija i volumen transporta sadržaja. Osim povećanja motiliteta, primijećeno je da intraluminalni pritisak oslobađa 5-HT, pa čak i onda kada je peristaltički refleks inhibiran sa heksametonijumom i prokainom.[9] Inhibitorna komponenta 5-HT ide preko triptaminergičnih nerava, odnosno mienteričkih ganglija koje djeluju inhibitorno ukoliko budu nadražene serotoninom.[10] Ovaj efekt se vidi naročito onda kada se aplicira 5-HT zajedno sa morfijem i simultano stimulira vagalni nerv.[30]

145. *Djelovanje serotonina na bubrežne funkcije*

Erspamer je u velikom eksperimentu na 12 hiljada hidriranih štakora injicirao razne doze 5-HT i našao da 4 ug/kg štakora signifikantno smanjuje diurezu.[21] Redukcija diureze je skopčana sa povećanjem izlučivanja klorida. Osmotski aktivitet, izlučivanje kreatinina, klirens manitola i parahipurne kiseline je također smanjen pod uticajem serotonina. Potrebno je naglasiti da ima autora koji nisu ustanovili njegov efekt na diurezu. 5-HT djeluje na aferentne arteriole glomerula, gdje dolazi do vazokonstrikcije i smanjenja filtracije. Ako se prethodno hidriranoj životinji da antagonist 5-HT, izostaje oligurički efekt supkutano datog serotonina.[21] Što se tiče mehanizma djelovanja, mnogi su mišljenja da je posrijedi izbacivanje vazopresina, bol, kontrakcija uretera, stvaranje edema i slično — kao uzročnici oliguričkog efekta. Moguće je da je efekt serotonina na diurezu rezultat kombinacije smanjenja filtracije i facilitacije reapsorpcije vode u tubulima.[27]

146. *Vaskularna djelovanja 5-HT*

U kardiovaskularnom sistemu je 5-HT u vezi sa krvlju i funkcijama srca i krvnih žila. Krv i krvni elementi, pretežno trombociti, nisu samo prenosioci nego i mjesta gdje se deponira i štedi 5-HT.[20] U trombocitima nema MAO. Pored trombocita, 5-HT deponira se na eritrocite.[47] Kod zdravih mladih ljudi može se dokazati 0,12 ug/ml krvi, a kod starijih ljudi 0,09 ug/ml, kod hipertoničara je najmanja količina 5-HT i iznosi 0,06 gama/ml krvi. 5-HT jako podiže kapilarni permeabilitet, pa se serotoninu pripisuje uloga u alergičkim i anafilaktičkim reakcijama. Danas se misli da je njegova uloga vjerovatna, ali sekundarna.[15]

Djelovanje na krvne žile je veoma kompleksno. Injiciran čovjeku u krv, on izaziva arteriolarnu vazodilataciju, koja je odgovorna za pad krvnog pritiska. Mnogo rjeđe, i to kod pacijenata kod kojih je smanjen

krvni pritisak, može izazvati lagano povećanje krvnog tlaka. Dokazana je vazodilatacija u mišićima, a vazokonstrikcija, eritem i edem poslije supkutane injekcije. To nije direktno djelovanje na kapilare nego indirektno, oslobađajući histamin. Djelovanje na koronarnu cirkulaciju je jedva poznato kod čovjeka. Međutim, u eksperimentima na životinjama nađeno je da koronarni sistem nije osjetljiv na 5-HT.[38]

147. *Uticaj serotonina na endokrini i metabolički aktivitet*

Postoje mnogi podaci o tome da 5-HT djeluje na endokrini sistem. Ovi rezultati su dobiveni sa malim farmakološkim dozama, pa o njima treba voditi računa. Ima niz podataka da 5-HT djeluje na hipofizu i njeno povećano izlučivanje ACTH.[4] S druge strane, hormon rasta izgleda da kontrolira »Clear Cells System« Feyrter-a, koji je odgovoran za produkciju serotonina i čiji je samo jedan dio entero-hromafini stanični sistem Kultchisky-Masson-a. Hiperglikemički efekat hormona rasta mogao bi da ide preko 5-HT, koji sa svoje strane aktivira 3' 5' cikličku AMP.[13] Osim djelovanja na hipofizu, 5-HT može djelovati direktno na adrenalnu žlijezdu tako da se smanjuje adrenalna askorbična kiselina i holesterol. Ako se 5-HT injicira u arteriju adrenalne žlijezde, onda on izaziva naglo pražnjenje kateholamina i depolarizaciju hromafilnih ćelija. Isto tako 5-HT oslobađa hidrokortizon, kortikosteron i aldosteron; misli se da je ovaj efekt preko 3'5'-AMP, koji sa svoje strane može oslobađati kortikoide u nedostatku ACTH.[52] Osim ovoga, 5-HT oslobađa adrenalin iz nadbubrežne žlijezde. Posebno treba spomenuti tzv. adrenoglomerulotropin u pinealnoj žlijezdi, koji je sto puta aktivniji od serotonina. Serotonin inhibira sekreciju kortikotropina, po svoj prilici, inhibirajući faktor oslobađanja luteina »luteinic releasing factor (LRF)«. Tiroidna žlijezda je direktno stimulirana sa 5-HT, a djelovanje tireotropnog hormona je dijelom mobilizirajući tiroidni 5-HT.[13]

Slično histaminu, misli se da 5-HT stimulira rast, a naročito njemu sličan auksin-indoloctena kiselina. Ustanovljeno je da stimulira rast nekih tumora, a da druge inhibira, kao npr. inhibira sarkom 180 kod miša.[45] S obzirom na rast vertebrata, postoje samo preliminarni i kontradiktorni rezultati.

Uticaj na karbohidratni metabolizam ovisi o vrsti životinje i načinu davanja. Kod miša izaziva hiperglikemiju, kod štakora hiperglikemiju izaziva jedino ako se da i.v., inače izaziva hipoglikemiju.[23] Razni tipovi hiperglikemije, kao npr. poslije aloksana, pod uticajem serotonina prelaze u hipoglikemiju. 5-HT djeluje direktno in vitro na adipoznom tkivu, gdje povećava aktivitet fosforilaze. Dat u većim dozama on izaziva smrt fetusa štakora, miša i kunića, vjerovatno zbog smanjenja transplacetarne izmjene supstanci.[51]

15. Značaj 5-HT i MAO u slučajevima najvažnijih bolesti i otrovanja

U brojnim oboljenjima, niti poslije operacija, nije bio opisan značajan uticaj na sistem 5-HT. Manji broj oboljenja, kao karcinoid hromofinih stanica čovjeka i tumor mast-stanica miša, karakterističan je

po velikoj koncentraciji serotonina u tumoru i po izlučivanju 5-HIAA u urinu. Različiti tumori, osim 5-HT, također izlučuju ACTH i presorne amine.[39] Sve ovo može izazvati difuzni periferni endokrini sistem i simptome enterohromafinopatija. Pacijenti sa bolešću jetre izlučuju normalne količine 5-HIAA. Povećano izlučivanje 5-HIAA nađeno je kod sprue. Drugi podaci pokazuju da je konverzija 5-HT u 5-HIA nepromijenjena u slučajevima enteritisa i ulceroznog kolitisa.[36]

Različiti podaci su dati za hipertenzivne pacijente. Nađeno je smanjenje i povećanje vrijednosti izlučivanja produkata metabolizma serotonina. 5-HT nije nađen u cerebrospinalnom likvoru normalnih ljudi[2], niti kod pacijenata sa karcinoidom. Povećana količina u likvoru je nađena kod djece sa tuberkuloznim meningitisom i u slučajevima ozljeda glave.[1]

Uticaj raznih supstanci na sistem 5-HT bio je pažljivo ispitivan. Razlikuju se uglavnom dvije grupe supstanci: jednu čine tzv. depletori, rilizeri serotonina, supstance koje ga istiskuju iz spremišta ili smanjuju afinitet receptora prema njemu, a druga grupa supstanci su inhibitori MAO koji konzerviraju serotonin. Manje se spominju supstance koje djeluju na stvaranje serotonina, njegovi prekursori i inhibitori razgradnje osim MAO. Ni prva ni druga grupa nisu specifične: rezerpin i njegovi analozi ne potiskuju samo 5-HT nego i noradrenalin, dopamin i histamin, a iproniazid i slične supstance ne djeluju samo na razgradnju serotonina nego i noradrenalina, adrenalina, dopamina, triptamina, tiramina, oktopamina i raznih drugih amina. Supstance koje pretežno ili jedino djeluju na 5-HT su p-hlorfenilalanin i p-hloramfetamin, ali unatoč svemu nije to dovoljno specifično za analizu njegovih centralnih funkcija.[35]

16. Modeli oboljenja i otrovanja u vezi sa 5-HT i MAO

Dva su puta u istraživanju uticaja 5-HT i MAO u normalnom i patološki promijenjenom organizmu. Prvi put je davanje supstanci iz sistema 5-HT, HT, odnosno modifikatora aktiviteta MAO. Drugi je put izazivanje modela oboljenja i otrovanja i promatranje promjena sistema 5-HT i MAO[31] Uprvom slučaju injiciraju se prekursori, 5-HT, depletori, metaboliti, antimetaboliti, antagonisti i sl. in vivo i in vitro. Iskorištavanje ovog puta može zavesti, jer se daju velike farmakološke doze i dobiju efekti koji se u organizmu ne ostvaruju. U drugom slučaju se prati promjena količine 5-HT i aktiviteta MAO i iz toga se zaključuje o uticaju ovog amina i enzima na procese u organimu..[31]

17. Formulacija problema i cilj rada

Nije dovoljno poznato kako organizam djeluje na 5-HT i MAO, posebno kada je organizam promijenjen u raznim patološkim situacijama. Modeli promijenjenog organizma, model-oboljenja i model-intoksikacije, dobiveni su tretiranjem životinja raznim supstancama. Da se ustanovi efekt organizma na aktivnu supstancu, treba izabrati takve sup-

stance koje djeluju i koje imaju bar donekle poznat uticaj u CNS-u, kardiovaskularnom sistemu, endokrinom sistemu i sistemima razgradnje lijekova.

Osim ispitivanja djelovanja organizma na 5-HT i MAO, potrebno je ustanoviti uticaj 5-HT i supstanci koje izazivaju model-oboljenja i model-intoksikaciju na najosjetljivije organe prema serotoninu. Takav organ je izolirani želudac štakora.

Cilj rada je da se ustanove promjene količine 5-HT i aktiviteta MAO u bubrezima, mozgu, jetri i crijevima životinja koje su prethodno tretirane pirogenima, aloksanom, adrenalinom, morfijem, reninom, noradrenalinom i b-dietilaminoetilpropil acetatom (SKF-525-A). Iste supstance koje su upotrijebljene za izazivanje model-oboljenja biće aplicirane na izolirani inervirani želudac štakora u cilju komparacije akutnog efekta ovih supstanci na 5-HT sa njihovim hroničkim efektima.

2. *METODA*

Za eksperimente su upotrebljivani mladi bijeli Wistar-štakori oba pola, posječne težine od 130 g. Životinje se mogu svrstati u 3 kategorije: u prvoj su one iz čijih je organa mjerena količina 5-HT i aktivitet MAO; drugu grupu su činili štakori ženskog spola od kojih je uziman uterus za biološki esej serotonina. Ove životinje su 24 sata prije uzimanja organa injicirane sa 0,1 stilbestrolsa. Treću grupu su sačinjavali štakori od kojih su uzimani izolirani organi za ispitivanje akutnih efekata upotrijebljenih supstanci.[31]

21. Injiciranje aloksana i pirogena

Aloksan je injiciran i.m. 5 dana uzastopce u koncentraciji od 0,15/kg, otopljen u 0,2 ml fiziološke otopine. Pročišćeni lipopolisaharidni pirogen dobiven iz *salmonela abortus equi* u dozi od 20 ug/ml injiciran je tri dana za redom u volumenu od 0,2.

22. Injiciranje adrenalina, noradrenalina + renina

Adrenalin baza otopljen u ulju injiciran je i.m. u 0,2 ml 1 mg/kg. Adrenalin je injiciran 30 dana uzastopce. Štakori su injicirani 25 dana uzastopce mješavinom renina i noradrenalina. Renin je, otopljen u fiziološkoj otopini, injiciran u volumenu od 0,2 ml i u dozi od 0,015 kg pasijih jedinica. Noradrenalin baza je otopljen u ulju i injiciran u istom volumenu i dozi od 1 mg/kg.

23. Injiciranje morfija i dietilaminoetilpropilacetata

Morfin sulfat u dozi od 5 mg/kg injiciran je 30 dana za redom i.m. 3 sata prije žrtvovanja injiciran je SKF-525-A u dozi od 0,2/kg i.p. štakoru.

24. Ekstrakcija 5-HT

Ekstrakcija 5-HT vršena je prema A m i n u i sar.[2] Poslije dekapitacije životinje brzo se uzima jetra, mozak, bubreg i duodenom. Ekstrakcija je vršena sa 20 ml acetona na gram tkiva. Tkivo koje je stavljeno u aceton isitnjeno je makazama na najmanje moguće čestice i u povremenu trešnju ostavljeno jedan sat. Acetonski ekstrakt je filtriran u tikvicu kapaciteta 200 ml. Netopivi dio ekstrakta ponovo je ekstrahiran sa 20 ml acetona u roku od pola sata. Filter-papir je ispran dva puta acetonom. Kombinirani filtrat je evaporiran pod vakumom u temperaturi do 36°C. Neispareni dio je otopljen u 1 ml destilirane vode i ekstrahiran sa 10 ml petroletera da bi se odstranili lipidi. Nakon odlijevanja petroletera vodena faza je isparena u vakumu do suha. Ekstrakt se zatim miješao sa 2 ml J a l o n n o v e otopine.

25. Esej 5-HT

Za određivanje serotonina uziman je izolirani uterus negravidne ženke štakora, koji je prethodno dobio stilbestrol. Uterus je suspendiran u posudu volumena 5 ml. Otopina je hipokalcemični modificirani rastvor L o c k e-a.[11] Vrijednosti su uspoređivane sa standardnim otopinama i proračunate kao serotonin-baza.

26. Ispitivanje aktiviteta MAO

U standardnoj manometrijskoj aparaturi po W a r b u r g u je kao supstrat uziman 5-HT u 0,3 ml pufera, što iznosi 4,05 mg 5-HT. U središnji dio W a r b u r g o v e bočice otpipetirano je 0,2 ml n KOH. U glavni dio bočice stavljeno je 1,7 ml homogeniziranog tkiva u ultrahomogenizator. Odnos tkiva i pufera pH 6,9 bio je 1:10 fosfatnog pufera. U određen broj bočica homogenatu je dodavano 0,0637 mg iproniazida u volumenu od 0,1 pufera. Poslije stabilizacije od 30 minuta supstrat je miješan sa homogenatom. Potrošnja kisika bilježena je svakih 15 minuta u roku od 1 sata. U manometrima gdje nije bilo iproniazida očitavana je potrošnja kisika na račun aktiviteta svih oksidaza kojima je bio supstrat 5-HT. U manometrima u kojima se nalazio iproniazid očitavana je potrošnja kisika na račun reakcija enzima koji nisu bili ukočeni iproniazidom. Razlika između prve i druge vrijednosti uzeta je za mjeru aktiviteta MAO.

27. Izolirani organi i efekt 5-HT

Za ispitivanja na želucu štakora izoliran je organ i stimuliran električki transmuralno svake dvije minute po 5 sekundi električnim stimulusom sljedećih parametara:[30] 5 mA, 1 mS, 20 Hz. Injicirane su sljedeće supstance da se vidi promjena efekta stimulacije, i to: serotonin, 5-hidroksitriptofan, aloksan, adrenalin, noradrenalin, morfin i SKF-525-A. Supstance su injicirane poslije adaptacionog perioda od 20 minuta u posudu u kojoj je suspendiran želudac volumena 40 ml Tyrodeove oto-

pine. Otopina je gasirana karbogenom i zagrijavana na 32°C. Registracije su mjerene pomoću izotoničkog transducera na mikrodinamometru »Ugo Basile«.

28. Statistička analiza

Za statističku obradu rezultata iskorištavane su formule F i s c h e r a[24]. Izračunate su srednje vrijednosti, standardna greška srednje vrijednosti $SE = \pm \sqrt{\frac{x - \bar{x}}{n\,(n-1)}}$ - a signifikantna razlika između dvije srednje vrijednosti izračunata je po formuli $t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s} \pm$

$$\pm \sqrt{\frac{(n_1 + 1)\,(n_2 + 1)}{n_1 + n_2 + 2}}, \quad s = \pm \sqrt{1/n_1 + n_2\,(S\,(x - \bar{x})^2 + S\,(x' - \bar{x}'),}$$

$$\bar{x} = S\,(x)/n_1 + 1, \qquad \bar{x}' = S\,(x')/n_2 + 1.$$

3. REZULTATI

31. Promjena količine serotonina u četiri organa

Količina 5-HT mjerena u bubregu, crijevu, jetri i mozgu štakora u model-oboljenjima mijenja se na razne načine poslije hroničnog tretiranja adrenalinom, morfinom, aloksanom, presorima (noradrenalin + renin), pirogenima i SKF-525-A.[31]

311. Uticaj adrenalina i morfina

Tridesetodnevno injiciranje adrenalina (1 mg/kg) dovodi do povećanja količine 5-HT u jetri i mozgu. Povećanje u mozgu je skoro dvostruko u odnosu na kontrolne vrijednosti.

Višenedjeljno injiciranje morfina (5 mg/kg) dovodi do povećanja serotonina, i to signifikantno u bubrezima i crijevima. Morfinska toksikomanija izaziva velike varijacije koncentracije morfina u bubrezima i crijevima (tab. 1). Hronično davanje adrenalina i morfina izaziva kaheksiju i gubitak težine štakora.

312. Uticaj aloksana i presora

Hronično davanje aloksana kod štakora dovodi do povećanja glukoze u krvi. Štakori su bili jako promijenjeni, spori, sa laganim tremorom. Nisu gubili u težini. Na autopsiji je viđena hipertrofična i masno infiltrirana jetra, bubrezi i crijeva. Aloksan signifkantno smanjuje količinu serotonina u bubrezima, crijevima i jetri.

Davanje presora renina i noradrenalina u roku od mjesec dana dovodi do jakog povećanja tlaka — u prosjeku 70 mm Hg. Štakori su jako ekscitirani i razdražljivi. Patološko-anatomski nisu nađene pro-

mjene ispitivanih organa. Količina serotonina pada signifikantno u crijevima i mozgu (tab. 2).

313. Uticaj pirogena i SKF-525-A

Pod uticajem pirogena povećanje temperature je u prosjeku 1°C. Prilikom autopsije redovito je viđena jako povećana slezena. Injiciranje pirogena praktički ne mijenja koncentraciju 5-HT u bubregu, mozgu, jetri i crijevima u odnosu na kontrolne vrijednosti.

Davanje velikih doza SKF-525-A (0,2/kg) jako umiruje štakore, koji su nepokretljivi i apatični. Poslije dekapitacije u peritonealnoj šupljini je nađena bistra tečnost. Organi su cijanotični i edematozni. Biološkom metodom nije bilo moguće dokazati 5-HT, jer je ekstrakt dovodio do neosjetljivosti uterusa.

32. Promjena aktiviteta MAO pod uticajem supstanci

Aktivitet MAO mijenja se u bubrezima, crijevima, jetri i mozgu štakora na različite načine. U crijevima i jetri aktivitet se samo smanjuje, dok u bubregu i mozgu može biti signifikantno povećan, odnosno smanjen. U bubregu je ustanovljeno samo povećanje aktiviteta, a u mozgu i povećanje i smanjenje. Interesantno je napomenuti da se u mozgu aktivitet mijenjao signifikantno pri svim vrstama tretiranja.

321. Uticaj adrenalina i morfina na MAO

Višenedjeljno injiciranje adrenalina ili morfina smanjuje signifikantno aktivitet MAO u svim ispitivanim organima. Izuzetak je bubreg, gdje adrenalin izaziva signifikantno povećanje, a morfin ne mijenja vrijednost aktiviteta (tab. 3).

322. Uticaj aloksana, renina i noradrenalina na MAO

Aloksan smanjuje aktivitet MAO, i to signifikantno u crijevima i mozgu, kao što je smanjivao i količinu serotonina u organima. Presori renin i noradrenalin djeluju različito: u bubregu je signifikantno povećanje, a u mozgu signifikantno smanjenje aktiviteta MAO (tab. 4).

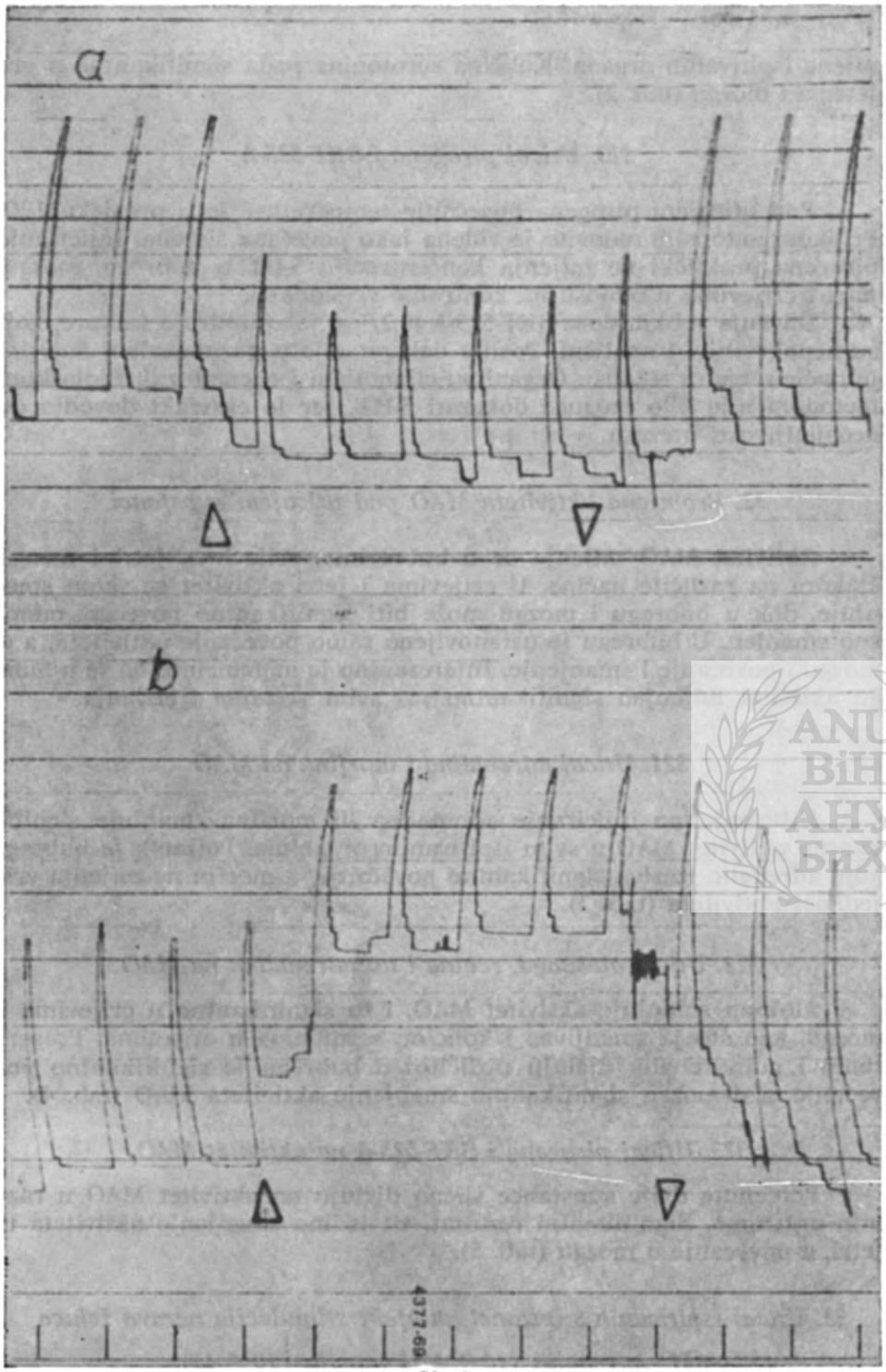
323. Uticaj pirogena i SKF-525-A na aktivitet MAO

Pomenute dvije supstance slično djeluju na aktivitet MAO u raznim organima. Signifikantni rezultati su jedino smanjenje aktiviteta u jetri, a povećanje u mozgu (tab. 5).

33. Uticaj ispitivanih supstanci na efekt stimulacije nerava želuca

331. Adrenalin (10^{-6} M i morfin (10^{-5} M)

Adrenalin i morfin (sl. 1) smanjuju efekt stimulacije nerava. Ni jedan ni drugi ne sprečavaju efekt 5-HT na izoliranom želucu.



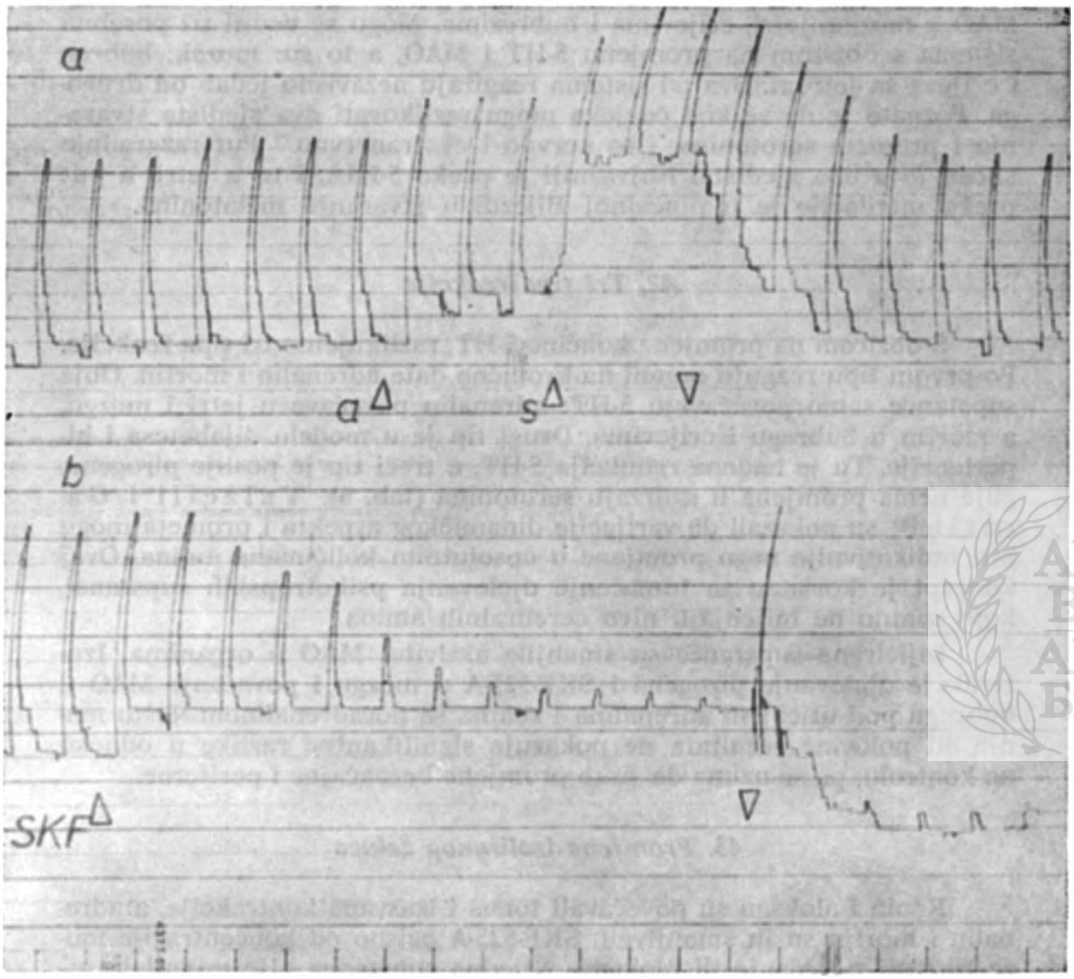
Sl. 1.

Kontrakcije izoliranog želuca štakora pod uticajem koaksijalne stimulacije. Kod znaka je dodata supstanca, a kod drugog znaka posuda je isprana. a) adrenalin 10^{-6}M, b) serotonin 10^{-7}M.

ANU BiH АНУ БиХ

332. Aloksan i renin

Aloksan (10^{-4}M) i renin (5 ug/dl) povećavaju efekt stimulacije unutrašnjih i vanjskih nerava izoliranog želuca štakora. Osim ovog povećanja vidi se povećanje tonusa. Ni jedna ni druga supstanca ne ometaju djelovanje serotonina.



Sl. 2.

Kontrakcije izoliranog želuca štakora pod uticajem koaksijalne električne stimulacije (svake dvije minute po 5 sekundi, 5 mA, 1 mS, 20 Hz).
Gore: a) kod prvog znaka Δ dodat je alkosan 10^{-6}m, kod drugog znaka Δ s dodan je serotonin 10^{-7}M. Kod trećeg znaka Δ ispiranje.
Dolje: b) kod znaka je dodan SKF-525-A 10^{-6}M. Kod drugog znaka ispiranje posude.

333. Uticaj SKF-525-A

SKF-525-A u manjim koncentracijama povećava efekt stimulacije nerava, a većim koncentracijama (10^{-6}M i više) dovodi do paralize efekta stimulacije. Iza supstance se teško vraća efekt stimulacije na kontrolne vrijednosti. Ova supstanca smanjuje efekt serotonina (sl. 2).

ANU BiH АНУ БиХ

4. *Diskusija*

41. *Promjene 5-HT i MAO u model-oboljenjima*

U model-oboljenjima juvenilnog dijabetesa, hipertonije, hiperpireksije, toksikomanije i enzimopatija mijenja se količina 5-HT i aktivitet MAO u mozgu, jetri, crijevima i bubrezima. Mogu se uočiti tri posebna sistema s obzirom na promjenu 5-HT i MAO, a to su: mozak, bubreg i crijeva sa jetrom. Sva tri sistema reagiraju nezavisno jedan od drugoga. Poznato je da se kod čovjeka mogu razlikovati dva sjedišta stvaranja i prometa serotonina, i to nervno i ekstranervno.[13] Put razgradnje sličan je u oba sjedišta. Najvažniji je preko 5-HIA, i to u jetri, a put preko metilacije je u pinealnoj žlijezdi u stvaranju melatonina.

42. *Tri tipa reakcije*

S obzirom na promjene količine 5-HT, razlikujemo tri tipa reakcije. Po prvom tipu reaguju organi na kronično date adrenalin i morfin. Obje supstance samo povećavaju 5-HT: adrenalin povećava u jetri i mozgu, a morfin u bubregu i crijevima. Drugi tip je u modelu dijabetesa i hipertenzije. Tu je nađena redukcija 5-HT, a treći tip je poslije pirogena, gdje nema promjena u sadržaju serotonina (tab. 6). Valzelli i Garatini[50] su pokazali da varijacije dinamičkog aspekta i prometa mogu biti indikativnije nego promjene u apsolutnim količinama amina. Ovaj koncept je koristan za tumačenje djelovanja psihotropskih supstanci, koje znatno ne mijenjaju nivo cerebralnih amina.

Injicirane supstance su smanjile aktivitet MAO u organima. Izuzetak je djelovanje pirogena i SKF-525-A u mozgu i povećanje MAO u bubregu pod uticajem adrenalina i renina sa noradrenalinom. Nešto manje od polovine rezultata ne pokazuje signifikantne razlike u odnosu na kontrolu, pa se uzima da su te promjene beznačajne i periferne.

43. *Promjene izoliranog želuca*

Renin i aloksan su povećavali tonus i izazvane kontrakcije, a adrenalin i morfin su ih smanjivali. SKF-525-A ovisno od koncentracije može izazvati povećanje ili blokadu. Nijedna supstanca nije mijenjala osjetljivost organa prema 5-HT, osim većih koncentracija SKF-525-A. To znači da nema direktnog antagonizma između injiciranih supstanci, nego se radi o jednostavnoj sumaciji ili oduzimanju farmakoloških efekata.

44. *Adrenalin i morfin*

Oba hronična tretiranja izazvala su slične promjene. Težina životinja je znatno opadala, štakori su bili nemirni i razdražljivi. Obje supstance izazivaju slične promjene na izoliranom želucu, obje djeluju analgetski[32] i obje mogu dovesti do značajnih toksikomanija i psihičkih poremećaja. Štakori tretirani adrenalinom imaju povećanu količinu 5-HT u jetri i crijevima, a smanjen aktivitet MAO u crijevima, jetri i mozgu.

Dokazana je povećana aktivnost MAO u bubrezima. Postoji mogućnost da povećana količina adrenalina oslabljuje detoksikacionu sposobnost jetre i mozga, nakupljaju se nerazgrađeni derivati indolalkilamina i skreće metabolizam adrenalina prema adrenohromu.[31] Adrenalin ima definitivan efekt na CNS kod ljudi. Taj efekt nije konstantan, može ići od depresije do konvulzija. Momentano nije moguće ustanoviti da li ima ekscitatorni, inhibitorni ili oba pravca djelovanja na neurone CNS.[33] Povećanje 5-HT u mozgu je vjerovatno u neuronima koji inače sadrže serotonin.[34] Pokazano je da postoji korelacija između brzine sinteze i regulacije sna, što je u skladu sa hipotezom da serotonin djeluje kao neurotransmitor u CNS.[34]

Kronično davanje morfina također dovodi do povećanja 5-HT, i to u drugim organima nego adrenalin. Misli se da je toleranca prema opijatima i fizikalna zavisnost prema njima na osnovu zajedničkog mehanizma djelovanja i da taj mehanizam može biti povećana sinteza 5-HT.[53] Drugi su mišljenja da je posrijedi povećana sinteza kateholamina i da je stepen ekscitacije viđen za vrijeme apstinencije morfina direktno u vezi sa oslobađanjem kateholamina. Interesantan je paralelizam u djelovanju između morfina i adrenalina nađen u ovom radu. Treba naglasiti da se pod uticajem morfina vide velike varijacije vrijednosti 5-HT u jetri i bubrezima. Iz rezultata se može također vidjeti da je aktivitet MAO smanjen u svim organima. Pokazano je da je jako poremećena razgradnja serotonina i da velike količine 5-HT mogu biti rezultat kako smanjene razgradnje tako i smanjene depozicije. Naročito i izrazito je bio smanjen aktivitet MAO u jetri. Poznato je da je jetra najvažniji organ detoksifikacije egzogenih i endogenih supstanci. Kronično tretiranje morfinom iscrpljuje kompenzacione rezerve jetre i postoji velika mogućnost da u organizam prodru amini koji, kao što znamo, imaju znatnu farmakološka djelovanja.[31]

ANU BiH АНУ БиХ

45. Aloksan

Aloksan je smanjivao količinu 5-HT i aktivitet MAO u svakom ispitivanom organu, pa se može zaključiti da u upotrijebljenim koncentracijama djeluje kao jak otrov na mnoge enzimske sisteme stanica, a među njima i na one koje stvaraju 5-HT i MAO. Aloksan je jedna od najjačih citostatičkih supstanci, koji ne oštećuje samo stanice pankreasa nego i stanice jetre i bubrega.[18] Oblik dijabetesa ovisi o vrsti životinja, trajanju tretiranja, brzini injiciranja i putu unošenja. Aloksan je u ovom radu upotrijebljen da se ustanovi djelovanje apsolutnog hipoinzulinizma na 5-HT i MAO, jer je poznato da mezoksalil urea naročito djeluje na beta-stanice Langerhansovih otoka. Ne može se, međutim, odvojiti direktno djelovanje aloksana i hipoinzulizma. Pošto aloksan ne prolazi hemoencefaličnu barijeru, to su promjene u CNS rezultat nedostatka inzulina. Jedino je primijećeno u mozgu da je signifikatno smanjen aktivitet MAO. Efekti u drugim organima su prije posljedica aloksana nego dijabetičnog efekta. Poliurija kod aloksanskog dijabetesa možda je jednim dijelom uslovljena smanjenjem količine 5-HT u organizmu, a napose u bubrezima.[31]

46. Hipertonija

Višenedjeljno davanje renina i noradrenalina dovodi do snažne dugotrajne hipertenzije. Hipertenzija je kao uzrok ili kao prateća pojava dovela do smanjenja 5-HT u svim organima. Smanjen je također aktivitet MAO u mozgu. Za razliku od aloksana, kod hipertonije je povećan aktivitet MAO u bubregu. Poznato je da se neki inhibitori MAO upotrebljavaju za liječenje hipertenzije. Nije poznato u kojoj mjeri djeluju antihipertenzivi iz grupe inhibitora MAO na ovu oksidazu u bubrezima. Nije također poznato da li je glavni kardiovaskularni efekt pargilina djelovanje na MAO ili inhibiciju drugih enzima. Misli se da inhibitori djeluju na hepatičke enzime.[42] Uzroci smanjenja serotonina u hipertoniji mogu biti kompenzacioni efekt, tj. odbrana organizma i smanjeno stvaranje ili depozicija 5-HT pod uticajem antirenina. Može se, međutim, uzeti da je smanjenje 5-HT uzrok hipertenzije, jer je dokazano da 5-HT (60—120 ug) djeluje kod hipertoničara hipotenzivno.[38] Zanimljive su promjene otkrivene u CNS. Budući da noradrenalin ne prolazi hemoencefaličnu barijeru, to je signifikantno smanjenje aktiviteta MAO rezultat hipertoničkog procesa ili renina, a ne injiciranog noradrenalina.

47. Pirogeni, SKF-525-A i njihov uticaj na 5-HT i MAO

Pirogeni nisu izazvali promjenu količine 5-HT u četiri ispitivana organa. SKF-525-A djelovao je na uterus inhibirajući osjetljivost prema 5-HT. Postoji određena sličnost između pomenute dvije supstance: obje supstance povećavaju aktivitet MAO u mozgu, a smanjuju ga u jetri. Obje supstance prolaze hemoencefaličnu barijeru, pa je vjerovatno njihovo djelovanje u jetri i mozgu. Rezultati u ovom radu ukazuju da je moguće da dolazi do mobilizacije amina i povećanja osjetljivosti pojedinih receptora pod uticajem pirogena. SKF-525-A inhibira mikrozomalne enzime. Ova inhibicija se ostvaruje različitim putevima i mehanizmima. Djeluje na N-dealkilaciju, zatim na NADPH-sisteme, mikrozomalne i plazmaesteraze,[28] a kao što se vidi u ovom radu, inhibira oksidaze kao MAO. Na koji način povećava aktivitet MAO u mozgu — nije poznato. Iz ovih rezultata proizlazi da je jetra, najvažniji organ za detoksifikaciju u organizmu, bila najjače pogođena djelovanjem SKF-525-A. Odavno je poznato da kod onih organizama kod kojih se jetra nalazi u hipofunkciji dolazi do produženog djelovanja ekzogenih aktivnih supstanci.

48. Generalna diskusija

U ovom radu ispitivana je promjena količine 5-HT i njegov inaktivirajući enzim u raznim patološkim procesima u smislu upoređivanja vrijednosti sa kontrolnim vrijednostima na zdravim štakorima. Organizam reagira da bi se zaštitio od uticaja raznih noksi na specifičan i nespecifičan način. U toj reakciji pojedini najvažniji organ (kao jetra) često toliko oslabe da je njihov zaštitni efekt u organizmu prema endogenim i egzogenim otrovnim supstancama tako malen da postoje otvorena vrata za diferentno djelovanje amina. U ovom radu je također pokazano da postoji autonomno reagiranje mozga i bubrega na različite nokse.[44]

Model-oboljenja izazivaju promjene 5-HT i MAO, koji su uzeti kao važni biokemijski ekvivalenti. Izbor pomenuta dva faktora učinjen je zbog njihove svojevremene aktuelnosti. Organizam, kao što se je i očekivalo, prvo iskorištava mogućnosti kompenzacije, a kada se kompenzacija iscrpi, onda dolazi do sve većih oštećenja. Sve nokse su izazvale smanjenje aktiviteta MAO, izuzetak su povećani aktivitet u mozgu i bubregu. Uticaj na 5-HT različiti je: negdje je registrovano povećanje, a negdje smanjenje. Smanjenje je uvijek nađeno u crijevima i jetri, osim pod uticajem adrenalina. Povećanja su registrovana u bubrezima i mozgu.

ZAKLJUČAK

Izazivanje model-oboljenja i intoksikacije adrenalinom, morfinom, aloksanom, presorima, pirogenima i SKF-525-A dovelo je do stvaranja enzimopatija, toksikomanija, dijabetesa i hipertenzije na štakorima. Upoređeni su rezultati dobiveni na zdravim štakorima sa rezultatima kod model-oboljenja. Mjereni su količina 5-HT i aktivitet MAO u bubregu, crijevu, jetri i mozgu.

Nađena su tri tipa reakcije. Adrenalin i morfin povećavaju količinu 5-HT, prvi u jetri i mozgu, a drugi u bubregu i crijevima. Oba izazivaju smanjenje aktiviteta MAO, izuzetno adrenalin povećava aktivitet MAO u bubregu. Aloksan i renin + noradrenalin spadaju u drugi tip supstanci; oni smanjuju količinu 5-HT u svim organima, odnosno smanjuju aktivitet MAO, izuzetno presori povećavaju aktivitet MAO u bubregu. Treći tip reakcije je nađen sa pirogenima i SKF-525-A. Oni smanjuju aktivitet MAO u jetri, a povećavaju ga u mozgu.

Tri su autonomna mjesta s obzirom na promjene 5-HT i MAO. Autonomno reagiraju mozak, bubreg i organi probavnog trakta. U sva tri sistema postoji poseban sistem 5-HT.

Na izoliranom želucu štakora pokazano je da upotrijebljene supstance ne inhibiraju specifički 5-HT, a sve one imaju svoja posebna djelovanja. Tako je pokazano da prvi tip supstanci — adrenalin i morfin dejuluju slično inhibitorno, aloksan i renin djeluju slično stimulatorno, dok SKF-525-A ima dvostruko djelovanje.

SEID HUKOVIC

HERVORRUFUNG DER MODELL-ERKRANKUNGEN UND FORSCHUNG KONSEKUTIVER VERÄNDERUNGEN DES SEROTONINS UND DER MONOAMINOOXYDASE IN VERSCHIEDENEN GEWEBEN

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Modell-Erkrankungen der Enzymopathie, Toxikomanie, Diabetes, Hipertensie hervorgerufen durch Injektionen von Substanzen wie Adrenalin, Morfin, Aloxan, Renin, Pirogene und SKF-525-A mit dem Ziel die Änderung von 5-HT und MAO festzustellen. Die Resultate die man bei injizierten Ratten im Hirn, Niere, Leber und Darm gewon-

nen hat, sind mit jenen bei gesunden Ratten verglichen. Dieselben Substanzen sind einzelnu und in Kombinationen mit 5-HT in den isolierten innervierten Rattenmagen appliziert um den akuten Effekt und die gegenseitige Wirkung zu prüfen. Es wurde gefunden, dass Adrenalin und Morfin 5-HT vermehren, das erste in Leber und Hirn, und das zweite in Niere und Darm. Ebenso wurde festgestellt, dass beide Substanzen signifikant Aktivität der MAO vermindern (nur bei der Niere nicht). Zum Unterschied von diesem ersten Erkrankungstyp wurde bei diabetischen und hipertensiven Ratten ein Verkleinerung der 5-HT und der MAO-Aktivität festgestellt. Bei hipertensiven Ratten macht die Niere eine Ausnahme da man dort eine vermehrte Enzymaktivität feststellte. Pirogene und SKF-525-A wirken ähnlich — die Enzymaktivität in Leber vermindernd und im Gehirn vergrössernd. In dieser Arbeit wurde über den Zusammenhang zwischen Veränderungen biochemischer Equivalente 5-HT und MAO Modell-Erkrankung. Resultate die wir in vitro bekamen, stimmen mit der Typisierung überein, d.h. Adrenalin und Morfin wirken ähnlich eins dem anderen, und Aloxan und Renin ebenso eins dem anderen ähnlich. Das erste Paar der Substanzen verkleinert den Effekt der Nervenstimmulation und das zweite Paar vergrössert den erwähnten Effekt. Die einen und die anderen vermindern nicht den Effekt des Serotonins.

Tab. 1

KOLIČINA SEROTONINA POSLIJE VIŠENEDJELJNOG INJICIRANJA ADRENALINOM (1 mg/kg) ILI MORFINOM (5 mg/kg)

	Kontrola		Adrenalin	Morfin
	*	**		***
Bubreg	67	± 19	57 ± 40	1400 ± 1375 (0,05)
Mozak	93	± 12	220 ± 93 (0,02)	92 ± 36
Jetra	109	± 10	166 ± 36 (0,05)	183 ± 87
Crijevo	532	± 43	538 ± 85	926 ± 267 (0,05)

* srednja vrijednost u ug/g svježeg tkiva
** standardna greška srednje vrijednosti
*** vjerovatnost slučajnog događaja.

Tab. 2

KOLIČINA SEROTONINA POSLIJE INJICIRANJA ALOKSANA I PRESORA (RENIN + NORADRENALIN) U ČETIRI ISPITIVANA ORGANA

	Kontrola	Aloksan	Renin + noradrenalin
Bubreg	67 ± 19	20 ± 12 (0,06)	75 ± 11
Mozak	93 ± 12	121 ± 15	52 ± 8 (0,05)
Jetra	109 ± 10	55 ± 42 (0,01)	120 ± 8
Crijevo	532 ± 43	384 ± 60 (0,02)	357 ± 29 (0,01)

Tab. 3

AKTIVITET M A O KOD ŠTAKORA TRETIRANIH ADRENALIHOM I MORFINOM

(potrošnja kisika u mikrolitrima na 0,17 g tkiva)

	Kontrola	Adrenalih	Morfin
	* **	***	
Bubreg	11 ± 1	18 ± 1 (0,01)	12 ± 3
Mozak	30 ± 3	22 ± 1 (0,01)	19 ± 3 (0,01)
Jetra	49 ± 6	29 ± 2 (0,02)	21 ± 6 (0,02)
Crijevo	10 ± 2	2 ± 2 (0,01)	0 ± 0 (0,02)

* prosjek potrošnje kisika (ul/0,17 g tkiva) na račun MAO
** standardna greška srednje vrijednosti
*** vjerovatnost slučajnog događaja

Tab. 4

AKTIVITET M A O KOD ŠTAKORA TRETIRANIH ALOKSANOM I PRESORIMA

(potrošnja kisika u ul/0,17 g tkiva na račun MAO)

	Kontrola	Aloksan	Renin + noradrenalin
Bubreg	11 ± 1	12 ± 5	18 ± 1 (0,01)
Mozak	30 ± 3	17 ± 3 (0,01)	22 ± 1 (0,01)
Jetra	49 ± 6	50 ± 5	29 ± 2 (0,02)
Crijevo	10 ± 2	4 ± 4 (0,05)	10 ± 9

Tab. 5

AKTIVITET M A O U ORGANIMA ŠTAKORA TRETIRANIH PIROGENIMA I SKF-525-A

(potrošnja kisika u ul/0,17 g homogeniziranog tkiva na račun MAO)

	Kontrola	Pirogeni	SKF-525-A
Bubreg	11 ± 1	20 ± 3 (0,01)	12 ± 5
Mozak	30 ± 3	24 ± 2 (0,05)	43 ± 2 (0,02)
Jetra	49 ± 6	36 ± 8	29 ± 4 (0,05)
Crijevo	10 ± 2	8 ± 1	5 ± 3

ANU BiH АНУ БиХ

Tab. 6

SIGNIFIKANTNO POVEĆANJE ILI SMANJENJE KOLIČINE 5-HT I AKTIVITETA MAO U ĆETIRI ORGANA IZAZVANO RAZNIM SUPSTANCAMA

	Bubreg		Crijevo		Jetra		Mozak	
	5-HT	MAO	5-HT	MAO	5-HT	MAO	5-HT	MAO
1. Adrenalin	Nesignif.	Povećanje	Nesignif.	Smanjenje	Nesignif.	Smanjenje	Nesignif.	Smanjenje
2. Morfin	Povećanje	Nesignif.	Povećanje	Smanjenje	Nesignif.	Smanjenje	Nesignif.	Smanjenje
3. Aloksan	Smanjenje	Nesignif.	Smanjenje	Smanjenje	Smanjenje	Nesignif.	Nesignif.	Smanjenje
4. Renin + noradren.	Nesignif.	Povećanje	Smanjenje	Nesignif.	Nesignif.	Nesignif.	Smanjenje	Smanjenje
5. Pirogeni	Nesignif.	Nesignif.	Nesignif.	Nesignif.	Nesignif.	Smanjenje	Nesignif.	Povećanje
6. SKF-525-A		Nesignif.		Nesignif.		Smanjenje		Povećanje

ANU BiH AHV БиХ

LITERATURA

1. Akcasu A., Akcasu M. and Tumay S. B.: Nature *187*, 324, 1960. cit. Garattini, S., Valzelli, L. »Serotonin«, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London, New York, 1965.
2. Amin A. H., Crawford T. B. B. and Gaddum J. H.: The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. J. Physiol. *127*, 596, 1954.
3. Aprison M. H.: Recent Advances in Biological Psychiatry, Grune and Stration, New York, 1962, p. 4.
4. Arnaud Ph., Arnaud J. L., Loisy Cl. et J. Kofman: Sérotonine et glandes endocrines. In.: »Sérotonine et pathologie digestive« Symposium de Vichy, Septembre 1968. Compagnie Fermière de Vichy, p. 157.
5. Baciocchi M., Grandmontagne O. and Rouaux J.: Gaz. méd. France, 1545, 1961. Cit. Garattini, S. and Valzelli, L. »Serotonin«, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam, London, New York, 1965.
6. Bel A.: Serotonin and Dumping syndrome. In: Sérotonine et pathologie digestive«, Symposium de Vichy, Septembre, 1968, p. 233.
7. Beditt E. P.: 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan decarboxylase in rat mast cells. In: Lewis, G. P. »5-Hydroxytryptamine«, Pergamon Press, New York, London, Paris, 1958, 32.
8. Blaschko H.: Amine oxidase and amine metabolism. Pharmac. Rev. *4*, 415—458, 1952.
9. Bülbring E.: The intrinsic nervous system of the intestine and local effects of 5-Hydroxytryptamine. In: Regional neurochemistry. Edit. Kety, S. S. and Elkes, J., Pergamon Press, Oxford, 1961, 437—441.
10. Bülbring E. and Gershon M. D.: Serotonin participation in the vagal inhibitory pathway to the stomach. Adv. Pharmac. 6 A, 323—333, 1968.
11. Burn J. H., Finney D. J. e Bagnulo R.: Nuove indagini in tema di tossicosi aminiche in schizofrenici. Acta Neurol. *10*, 547, 1955.
12. Chessin M., Kramer E. R. and Scott C. C.: Modification of the pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid. J. Pharmacol. Therapuet. *119*, 453, 1957.
13. Colobert L., Arnaud J. L. et Arnaud Ph.: Les processus d'élimination de la sérotonine dans l'organisme humain. In: »Sérotonine et pathologie digestive« Symposium de Vichy, September, 1968, Compagnie Fermière de Vichy, 37.
14. Cotzias G. C. and Deple V. P.: Metabolism of amines. Microdetermination of MOO in tissues. J. Biol. Chem. *190*, 665, 1951.
15. Cuvelier B., Arnaud J. L., Aublet-Cuvelier J., Aublet-Cuvelier A. M.: Responsability of serotonin in the development of allergic phenomenom. In: »Sérotonine et pathologie digestive« Symposium de Vichy, September, 1968, Compagnie Fermière de Vichy, p. 123.
16. Dalgiesh C. E., Toh C. C. and Work T. S.: Smooth muscle stimulants from the gastrointestinal tract. Identification of 5-hydroxytryptamine and its distinction from substance P. Biochem. J. *52*, 30, 1952.
17. Douglas W. W.: Histamine and antihistamines, 5-hydroxytryptamine and antagonists. In: Goodman, L. S. and Gilman, A. »The pharmacological basis of therapeutics« The Macmillan Comp. London, Toronto, 1970, p. 621.
18. Dunn J. S., Sheehan, H. L. and McLetchin, N. G. B.: Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. Lancet, *1*, 484, 1943.
19. Erspamer V.: Richerche farmacologiche sull'enteramina. VII. Enteramina e indolalchilamine del veleno di rospo. Acho Sci. Biol. *31*, 86—95, 1946.

ANU BiH АНУ БиХ

20. Erspamer V.: Il sistema cellulare enterocromafine e l'enteramina (5 idrossi triptamina). Rendiconti Scient. Farmitalia *1*, 1, 1954.
21. Erspamer V.: Observation on the fate of exogenous 5-hydroxytryptamine (enteramin) in the rat. J. Physiol. *127*, 118. 1955.
22. Feyerter F.: Über diffuse Endokrine Epitheliale Organ. Tag d. Nord und osteutchen Pathologen Dresden, *19*, 12, 1938.
23. Fishel C. W. and Szentivanyi A.: An The absence of epinephrine induced hyperglycemia in pertussis-sensitized mice. Federation Proc. *21*, 270, 1962.
24. Fischer R. A.: Metodi statistici ad uso dei ricercatori. U. T. E. T. Torine, 1948.
25. Gaddum J. H. and Hameed K. A.: Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. Brit. J. Pharmacol. *9*, 240—248, 1954.
26. Gaddum J. H. and Picarelli Z. P.: Two kinds of tryptamine receptor. Brit. J. Pharmacol. *12*, 323, 1957.
27. Garattini S. and Valzelli L.: »Serotonin«, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London, 1965.
28. Gillette J. R.: Biochemistry of drug oxidation and reduction by enzymes in hepatic endoplasmic reticulum. In: Garattini, S. and Shore, P. A. »Advances in Pharmacology« *4*, 219—261, Academic Press, Inc. New York, 1966.
29. Hamalin K. E. and Fischer F. E.: The synthesis of 5-hydroxytryptamine. J. Am. Cjem. Soc. *73*, 5007—5008, 1951.
30. Huković S., and Hallasmoller T.: The aplication effect of serotonin and other drugs on the mucous and serous membrane owing to the responses of the isolated stomach to electrical nerve stimulation. Folia Medica Facultatis Medicinae Universitatis Saraeviensis *6*, 115—125, 1971.
31. Huković S.: Količina 5-hidroksitriptamina i aktivitet monoaminooksidaze u raznim procesima, mozga, jetre, bubrega i crijeva. Disertacija, Sarajevo, 1958.
32. Ivy A. C., Goetzl F. R., Harris S. C. and Burrill D. Y.: The analgesic effect of intracarotid and intravenous injection of epinephrine in dogs and of subcutaneous injection in man. Q. Bull. N. West. Univ. med. Sch. *18*, 298—306, 1944.
33. Innes I. R. and Nickerson M.: Drugs acting on postganglionic adrenergic nerve endings and structures innervated by them (sympathomimetic drugs). In: Goodman, L. W. and Gilman, A. »The pharmacological basis of therapeutics« The Macmillan Comp. London, Toronto, 1970, p. 478.
34. Jouvet M. et Pujol J. F.: Role de la sérotonine dans la régulation de quelques systèmes de neurones centraux. In: »Sèrotonine et pathologie digestive«, Symposium de Vichy, Septembre 1968, Compagnie Fermière de Vichy, p. 75.
35. Jouvet M.: Insomnia and decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine after destruction of the raphe system in the cat. Adv. Pharmacol. 6B, 265—279, 1968.
36. Kärki N. T., Kuntzman R. and Brodie B. B.: Federation Proc. *19*, 184, 1960.
37. Krnjević H.: Protektivno i kurativno djelovanje malih doza reserpina na eksperimentalni čir želuca kod štakora. Disertacija, Zagreb, 1971.
38. Lecomte J., Franchimont P.: Sur quelques action vasculaires de la 5-Hydroxytryptamine. In: »Sèrotonine et pathologie digestive« Symposium de Vichy, Septembre 1968, Compagnie Fermière de Vichy, p. 135.
39. Pages A.: Serotonin and carcinoids. In: Sérotonine et pathologie digestive« Symposium de Vichy, Septembre 1968, Compagnie Fermière de Vichy, p. 187.

40. Pare C. M. B., Sandler M. and Stacey R. S.: Lancet, *1*, 551, 1957.
41. Pineda A., and Snyder R. S.: Neurology *13*, 166, 1956.
42. Rand M. J. and Trinker F. R.: The mechanism of the augmentation of responses to indirectly acting sympathomimetic amines by monoamine oxidase inhibitors. Brit. J. Pharmac. Chemother. *33*, 287—303, 1968.
43. Raport M. M., Green A. A. and I. H.: Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. J. Biol. Chem. *176*, 1243—1251, 1948.
44. Rapport M. M.: Serum vasoconstrictor (serotonin). V. The presence of creatinine in the complex: a proposed study of the vasoconstrictor principle. J. Biol. Chem. *180*, 961—969, 1949.
45. Scott K. G., Scheline R. R. and Stone R. S.: Cancer Research, *18*, 927, 1958.
46. Sjoerdsma A., Smith T. E., Stefenson T. D. and Udenfriend S.: Am. J. Med. *20*, 520, 1956.
47. Stacey R. S.: Red cells and 5-hydroxytryptamine. J. Physiol. *132*, 39P, 1956.
48. Udenfriend S.: Metabolism of 5-hydroxytryptamine. In: Lewis, G. P. »5-Hydroxytryptamine« Pergamon Press, New York, London, 1958, p. 43.
49. Vane J. R.: A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamin. Brit. J. Pharmacol. *12*, 344, 1957.
50. Valzelli L. et Garattinin S.: Acquisitions récentes dans le domaine de la biosynthèse de la sérotonine. In: »Sérotonine et pathologie digestive« Symposium de Vichy, Compagnie Fermière de Vichy, 1968, p. 27.
51. Vaughan M.: Biol. Chem. *235*, 3049, 1960.
52. Verdesca A. S., Westermann C. D., Crampton R. S., Black W. C., Nedeljković R. I. and Hilton J. G.: Am J. Physiol. *201*, 1965, 1961.
53. Way E. L., Loh H. H. and Shen F.: Morphine tolerance, physical dependence, and synthesis of brain 5-hydroxytryptamine. Science N. Y., *162*, 1290—1292, 1968.
54. Wooley D. W., Shaw E.: An biochemical and pharmacological sugestion about certain mental disorders. Proc. National Acad. Sci. *40*, 228, 1954.

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

JOSIP JEŽIĆ* I MEHMEDALIJA IBROVIĆ

HEMOLITIČKO-UREMIČKI SYNDROM — OZBILJNA TEŠKOĆA USPJEŠNE TERAPIJE VEZIKALNE HEMATURIJE GOVEDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 8. X 1971. godine)

Kao neposredan uzrok letalnog svršetka hematuričnih životinja navodi se obično maligni proces na mokraćnom mjehuru sa konsekutivnom kaheksijom čitavog organizma. Samo pojedinačno u kontaktu s iskusnim praktičarima u nekim regionima mogli smo čuti i za smetnje u mokrenju, ali je to redovno pripisivano malignim novotvorinama lociranim na ulazu u ureteru. Rjeđe je ta pojava pripisivana ugruščima koji su zatvorili lumen uretre. Opturacija urinalnih prohoda spominjana je osobito kod muških životinja, misleći pri tom na fleksuru u sigmoideji penisa.

Svaki pokušaj terapije vezikalne hematurije stavlja pred nas dvije dileme koje još nisu našle prave odgovore. Prva je dilema sadržana u pitanju: radi li se o bolesti čitavog organizma ili je to samo lokalno oboljenje mokraćnog mjehura? U stvari, danas se nalazimo pred nešto drugačije formuliranim pitanjem: da li je hematurija prvenstveno bolest čitavog organizma, sa promjenama u mjehuru kao posljedicom općeg oboljenja, ili se radi o bolesti mokraćnog mjehura sa nizom posljedica na čitavom organizmu? Ovo pitanje je vrlo slično problemu humane medicine: da li je primaran lokalni proces tumora ili je tumor samo posljedica općeg oboljenja. Druga je dilema sadržana u pitanju: da li je hematurija jedinstvena bolest sui generis, tj. bolest konstantne određene etiologije, jedinstvene patogeneze, možda i jedinstvene kliničke i patomorfološke slike, pa i jedinstvene terapije, a eventualno i preventive. Ježić i Janjatović (5—54) na osnovu svojih iskustava u Bosni došli su do zaključka da mora postojati izvjestan etiopatogenetski pluralitet u našoj hematuriji. U tom smislu je B. Jakšić (5—53) već 1953. postavio pitanje: da li su hematurije u našoj zemlji i brojnim drugim po čitavom svijetu međusobno identične?

Lako je zaključiti kakve teškoće iz ovih dilema proizlaze za eksperimente sa ciljem terapije. U prvoj dilemi mi smo se opredijelili za opće oboljenje, što smo i prilično dokumentirali (5). O drugoj dilemi mi smo

* Adresa autora: Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine.

vodili računa na taj način što smo slučajeve na kojima smo radili dijelili na one koji su imali posve sačuvanu sposobnost grušanja krvi te se u mokraći uvijek moglo naći ugrušaka [Gorišek i saradnici (5—41), Begović i saradnici (1)], i na one kod kojih nije bilo ugrušaka u mokraći s jednostavna razloga što su procesi grušanja i protrombinsko vrijeme bili znatno usporeni.

U pokušajima u Zagrebu i Kalinovici (porijeklo Banja Luka) vjerojatno se radilo o normalnom grušanju, u kasnijim pokusima u Sarajevu namjerno smo već birali bolesne životinje s usporenim grušanjem.

I upravo tu smo doživjeli iznenađenje: sreli smo se sa pojavom hemolitičko-uremičkog syndroma, o kome ovdje izvještavamo.

NAŠA EKSPERIMENTALNA ISKUSTVA

Usporedno s ovim radom, u posebnoj publikaciji (4) iznosimo sedam grupa raznih pokušaja terapije koji su uglavnom svršili bez rezultata. Usporedne studije etiopatogeneze bolesti sa usmjeravanjem na terapiju i preventivu nisu samo izraz želja i nastojanja za bržim okončavanjem radova, nego mnogo više pritisak, prinude činjenica da se studiji mogu vršiti samo na spontanim oboljenjima razmjerno skupih životinja. Sitne eksperimentalne životinje i laboratorijska istraživanja mogu služiti samo kao dopuna. U sedam spomenutih neuspjelih postupaka na 39 životinja bilo je nekoliko slučajeva trajno izliječenih, a nekoliko sa privremenim poboljšanjem. To je govorilo da je patološki proces ipak reverzibilan i da bi se i hematurija možda ipak mogla liječiti. Nastavljajući te radove, mi smo jednog dana raspolagali izvjesnim saznanjima o mogućnosti medikamentoznog uspostavljanja normalnog grušanja krvi.

Radost je bila kratkotrajna. Životinje su zaista počele lučiti svjetliju mokraću, ali su brzo izostali uobičajeni široki mlazovi i prešli su u curak i kapanje praćeno pojavama tzv. tenzema, mučnim grčevima životinja, sa skorim prelazom u anuriju. Istina, u prvi čas opće stanje životinja nije se pogoršalo, ali se osim bistre mokraće nije moglo govoriti ni o nekom poboljšanju. Rektalna palpacija otkrivala je povećanje mokraćnog mjehura. Punktiranjem mjehura a i kateteriziranjem dobivali smo nevelike količine dosta bistre mokraće. Dobar dio takvih životinja privodili smo prinudnom klanju, ali nas je veći dio iznenadio naglim uginućem dan-dva kasnije. Uostalom, nismo ni forsirali klanje, jer se radilo o manje vrijednim, a sada još i teško bolesnim životinjama sa mesom određenog mirisa. U toku 1970. i 1971. izgubili smo na ovaj način 11 životinja u zavodskim pokusima, a 4 na terenu.

Sumnja u uremiju je bila opravdana, ali je prije konačne dijagnoze žrtvovano još nekoliko životinja, jer nalazi još nisu bili sasvim jasni.

Nekoliko riječi o uremiji životinja

Pod pojmom uremije podrazumijevamo autointoksikaciju organizma nastalu retencijom urina ili potpunim prestankom stvaranja urina [S. Begović (5—6), koga citiramo i dalje].

Sporadična uremija nastaje razvojem patoloških procesa na samom urogenitalnom traktu, osobito na bubrezima, pa se tada obično

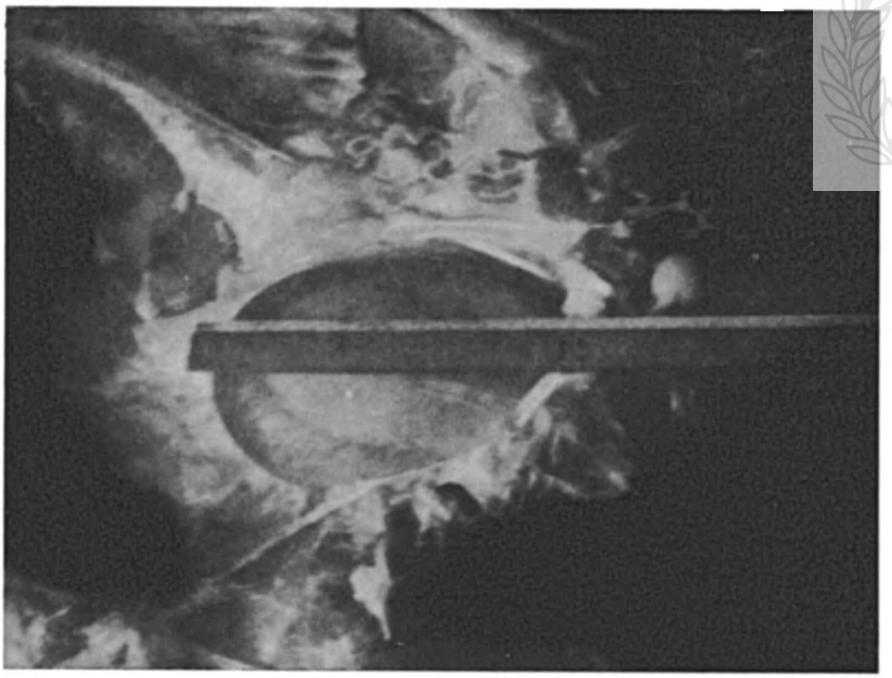
govori o renalnoj uremiji. Ekstrarenalnom uremijom nazivamo pojave izazvane patološkim procesima izvan bubrega. Eksperimentalna uremija se najlakše postiže podvezivanjem uretera. Uremiji obično prethodi oligurija, a zatim anurija.

Dok je slika uremije kod čovjeka vrlo teška i sa dosta karakterističnih simptoma, kod životinja se većina tih simptoma nikako ne razvija ili se teško registrira. Da je simptomatologija uremije životinja nedovoljno poznata, dade se zaključiti donekle i odatle što patofiziologije, pa i Begovićeva, pretežno o njoj govore na osnovu iskustava stečenih na čovjeku. Kod bubrežne insuficijencije sa slikom uremije dolazi i do poremećaja transmineralizacije: u krvnoj plazmi povišeni su kalij, fosforna kiselina i magnezij, a smanjeni klor, natrij i kalcij.

U isto vrijeme organizam se nalazi u jakoj acidozi posebne vrste, dok kalcij pada vrlo nisko. Nas je možda malo kolebalo što su u našim slučajevima nivoi uree bili tek neznatno povišeni. Na žalost, kasno smo uvidjeli da su naše pretrage bile suviše rijetke, tako da je među pojedinim pretragama moglo biti više dana, a razvoj uremije je vrlo brz. Ionako oskudni simptomi uremije kod životinja bili su u našim slučajevima zakamuflirani teškom i često napredovalom hematurijom.

Patomorfološki nalazi

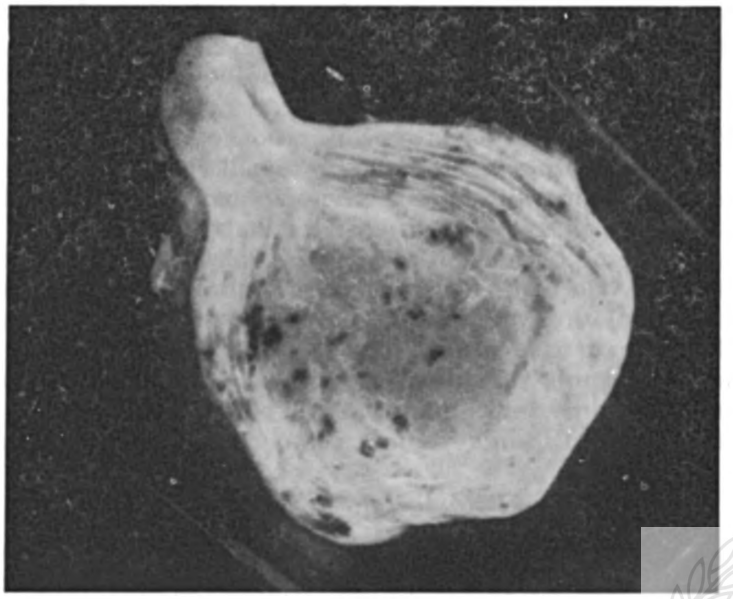
Nalazi post mortem stavili su nas pred jednu još veću zagonetku. Četiri sekcije vršene su pod improviziranim mogućnostima, dok su os-



Sl. 1.

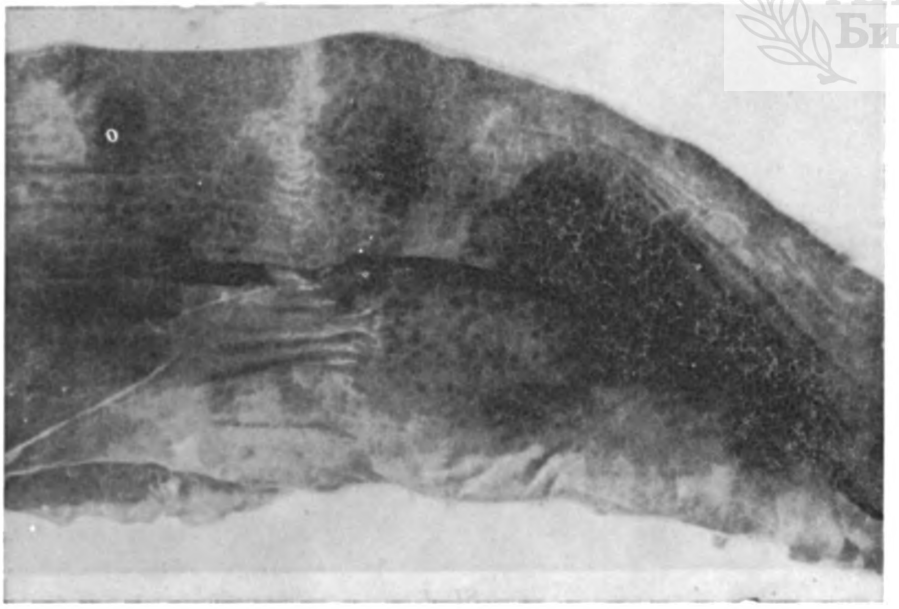
Mjehur je nekoliko puta povećan uslijed obturacije uretre krvnim udrušcima. Nakupljena mokraća u mjehuru puna je kompaktnih ugrušaka u veličini i boji zrele šljive. (Originalni snimak).

tale obavljali naizmjence docenti F. Sudarić i A. Džuvić u Zavodu za patološku anatomiju (šef prof. dr E. Gavez) u našem prisustvu. Tri priložene slike u boji, nažalost štampane u crno-bijeloj tehnici, ilustriraju najveći dio ovih nalaza. Mjehuri su bili s dužim promjerom i do 35 cm,



Sl. 2.

Otvoreni mokraćni mjehur je još uvijek dilatiran. Na površini sluznice vidljivi su ledirani krvni sudovi. (Originalni snimak).



Sl. 3.

Slezena sa hematomima. (Originalni snimak).

dakle nekoliko puta povećani, puni ugrušaka u veličini šljive i većim, konzistencije mekane šljive, ali gumaste čvrstoće, tamnocrvenkaste, skoro plavičaste boje. Kraj njih svijetla žućkasta mokraća s manjim primjesama krvi. Isto tako, bila je zgrušana i krv u srcu, samo su ugrušci bili svježi i mekani, te su se pri laganom pritisku drobili. Ispražnjeni mjehur bio je samo malo veći od normalnog, stijenke su mu bile bez zadebljanja, na sluznici mjehura su vidljive samo brojne sićušne lezije, zapravo rupice kroz koje je u lumen mjehura curila još nezgrušana krv. Znači da se krv grušala tek u mjehuru, jer kroz one rupice nije mogla isticati zgrušana krv; da je bilo takvog grušanja, došlo bi do ustavljanja hematurije, a to je bio cilj svih pokusa.

Na nekoliko mjesta nađena su petehijalna krvarenja na sluznicama. U slezeni su bili prilično veliki hematomi, kako se vidi na trećoj slici. Pravo iznenađenje, zbog kojeg i predajemo stručnoj javnosti ova naša iskustva, tek dolazi; u krvnim sudovima krv je bila posve negrušana, a peritonealna šupljina je bila ispunjena priličnom količinom negrušane tamnocrvene krvi. Crna, katranasta tečna krv nama veterinarima uvijek vodi misli na slične pojave kod antraksa. Srećom, ovdje se nije radilo o tome, ali je to tim više iznenađivalo jer nismo poznavali ovaj fenomen, te nam je, u stvari, humana medicina dala odgovor.

Krvni sudovi u mjehuru

Gotovo svi naši stručnjaci [I. Arnautović (5—3), S. Begović, V. Butozan, (5—16), H. Džuvić, (5—26) (5—52), Martinčić (5—68), Sofrenović (5—103, 104) Stamatović (5—105), Varenika (5—109)] koji su se bavili hematurijom dali su i priloge o promjenama u mokraćnom mjehuru. Nalazi su vrlo različiti: od neznatnih promjena do teških pojava malignizacije. Ipak, u jednom se svi slažu, a to je da su krvni sudovi ozbiljno ledirani: od jednostavnih proširenja i lezija kapilarnog sistema, do ozbiljnijih promjena na intimi krvnih sudova i zadebljanja stijenki. Šta više, nalazi beogradskih istraživača [Sofrenović, Stamatović, Bratanović (5—103, 104, 105)] idu dalje: još zdrave nehematuričnе životinje u hematuričnim rajonima pokazuju u velikom procentu alteracije u vaskularizaciji.

Nas ovdje prvenstveno interesuju proširenja kapilara i arteriola, kao razne varice, ektazije i angiomi, pretežno na ventralnoj stijenci mjehura. Interesantno je u ovom smislu da se mogu naći i uspoređivanja ovih promjena sa analognim promjenama kod čovjekovih hemoroida.) U svakom slučaju, moramo pretpostavljati da su kapilarna strujanja lezijama i rastezanjem stijenke prekinuta, te u stvari imamo pred nama arteriole sa širim otvorima, koji se prostim okom vide na praznim mjehurima kao tačkaste rupice. Takvih rupica se može naći i na desetine, pa nije čudo da strujanje krvi, mjesecima i godinama, toliko proširi ove lezije da stvore mogućnosti za isticanje znatnih količina krvi.

RAZMATRANJE, TUMAČENJE I ZAKLJUČCI

Mjeseci su prolazili u razmišljanju i studiju fenomena, u konzultacijama sa fiziolozima i hematolozima i — u ponavljanju pokusa. Osim

negrušanja krvi, kod antraksa nismo u pristupačnoj nam literaturi našli ništa slično, pa ni kod hematurije. Ipak smo mogli na kraju registrirati dva mišljenja koja se na neki način dopunjuju.

Jedno mišljenje govori o laminoznom, slojevitom, i turbulentnom kretanju krvi. U ravnim ili jedva zavijenim sudovima krv se kreće u tankim slojevima koji se obavijaju u cjevastom lumenu, te se skoro nikako međusobno ne miješaju. Tako bismo objasnili što se krv u velikim krvnim sudovima nije grušala. Suprotno tome, kretanje krvi u proširenim prostorima je turbulentno. Takvo je stanje za naš slučaj u srcu i mokraćnom mjehuru. Tu je laminarno kretanje isključeno. Turbulencija vodi do konglomeracije, do povećane koncentracije trombocita. Trombociti luče tromboplastine, koji povećavaju koagulabilnost, sposobnost zgrušavanja u toj široj lokaciji.

Antagonistički na grušanje mogli bi djelovati i razni drugi litički faktori koji se mogu naći u krvi pod izvjesnim ne sasvim normalnim stanjima. To su lizoplastin ili profibrolizin, urokinaza, koji se smatraju produktima tkivnog heparina, odnosno mastocita. Ljubica Nešić i J. Ježić (6) našli su histološki u paratireoideji hematuričnih goveda razmjerno povećanje mastocita. Mastociti luče heparin, histamin i serotonin (H. Selye, 7). Sve su to, po našem mišljenju, znakovi odbrane organizma od određenih opasnosti. Heparin usporava ili sasvim sprečava grušanje krvi, ali djeluje samo u krvi. Ne djeluje u mokraći. Time bismo objasnili negrušanje krvi u krvnim sudovima, a grušanje u mokraći. Otvoreno bi ostalo: zašto se ipak grušala krv u srcu, gdje je moralo biti heparina. Iz nalaza se vidi da je do grušanja došlo tek post mortem, jer su ugrušci u srcu bili posve svježi. Možda bismo tu za tumačenje, dakle, mogli iskoristiti prethodnu tezu da turbulentno kretanje u širim prostorima povećava koncentraciju trombocita, čime je mogao istovremeno biti neutraliziran heparin.

U studiju literature zadržali smo se na onom što su pisali C. Gianantonio, M. Vitaccio, F. Mendilaharzu, A. Ruty, I Mendilarzu (3, 1964) i M. C. Brain (2, 1969). Poslednji je u skupnom referatu u »Aggiornamenti in Ematologia« dao prikaz »hemolitičko-uremičkog syndroma« u humanoj medicini. Termin su prvi postavili 1955. Gasser i saradnici (cit. po Brainu) u opisu akutne hemolitičke anemije na bazi fatalne bubrežne insuficijencije kod djece i mladih osoba. Bilo je sličnih izvještaja s raznih strana, ali je Gasser sve pojave lijepo klasificirao kao jednu »entita morbosa autonoma«. Uzroci, u načelu, leže u »nefropatia acuta fatale«, vjerojatno na nekim akutnim glomerulonephritisima sa počecima nekroza.

Razumljivo je da je u humanoj patologiji opisano dosta slučajeva drugih uzroka uremije, ali je klinička i patomorfološka slika ostala jednaka. Tako je opisano i više slučajeva na bazi oligurije usljed renalne insuficijencije ili anurije bez bliže definirane etiologije. Čitav proces opturacije prohoda urina u našim pokusima počeo je solidnim ugrušcima pod djelovanjem naše medikamentacije.

U našim prethodnim pokusima nije bilo ovakvih pojava, iako smo pokuse obavljali na 39 životinja (4). To je sasvim razumljivo, jer nije uspijevalo uspostaviti normalno grušanje. Hemolitičko-uremički syndrom se pojavio tek kad je opća terapija dovela do vraćanja normalnoj

koagulaciji, koja je dotle bila jako usporena. Prema tome, ovi nam negativni rezultati mogu ovdje služiti kao kontrole, jer je dobar dio životinja bio iz istih regiona.

Opturacije su počele ugrušcima na uretri. Nepotpuni zastoj mokraće je rastao. Povećanje mokraćnog mjehura rastezalo je stijenke i time povećalo i rupice kroz koje je curila krv u lumen mjehura. Prilikom maksimalnog punjenja mjehura vršen je i dvostruki pritisak (rastezanje stijenki i pritisak obilatog sadržaja u mjehuru) na završetke uretera koso položene u dorzalnoj stijenki mjehura. Protok mokraće sprečavan sada na dva mjesta, bio je uskoro potpun: došlo je do anurije. Zbog čisto mehaničkog karaktera ove anurije u početku, mogla bi se nastala uremija nazivati ekstrarenalnom, uspoređujući je sa stanjem poslije podvezivanja uretera. Ipak, moramo pretpostavljati da ovaj zastoj mokraće uzrokuje i više funkcionalnih, fizioloških i biokemijskih poremećaja u bubrezima i u krvi. Ne samo visok procenat uree u krvi, nego i sama blokada bubrega i tzv. »mokrenje u tkivo«, kao i drugi znakovi uremije uzrokuju acidozu, a pad kalcija i pojava heparina sprečavaju grušanje krvi u krvnim sudovima, jačajući istovremeno dijapedezu, ekstravazaciju.

Vrlo brzi procesi vezani za sindrom uremije tumače naglo pogoršanje stanja bolesne životinje i iznenadni egzitus.

Sva ova paradoksna i suprotna djelovanja mogu se lako razumjeti ako ih pravilno redamo u vremenskom redoslijedu. Mi nemamo ovdje ni razloga ni materijalne osnove da bliže ulazimo u tumačenje ovih mehanizama. Zadovoljavamo se samo konstatacijom da suština ovih pojava zaista odgovara onome što humana patologija podrazumijeva pod »hemolitičko-uremičkim syndromom«.

ANU BiH АНУ БиХ

J. JEŽIĆ UND M. IBROVIĆ

DAS HÄMOLYTISCH-URÄMISCHE SYNDROM, EINE ERNSTHAFTE SCHWIERIGKEIT IN DER ERFOLGREICHEN THERAPE DER VESICALEN RINDERHÄMATHURIE

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine allgemeine Therapie der vesicalen Rinderhämathurie und zwar einer Variante der verlangsamten Koagulation — versucht, mit dem Ziel eimer Normalisation des Koagulationsprozesses. In dem Fällen, wenn dies, wohl auch nur vorübergehen gelang, kam es zu einer Uretraobturation durch Blutgerinsel, zu einer Harnstockung, zu einer Blasenverbreitung und zu einem Ureterenverschluss durch Kompression.

Eine allmählige Stockung im Harnabfluss fing mit einer Oligurie an, um bald in eine Anurie überzugehen, mit einer Voraussetzung von funktionellen und biochemischen Veränderungen in den Nieren und im Blute. Klinisch wurde es offenbar durch eine schroffe Verschlimmerung des allgemeinen Zustandes mit einem Urämiebild, was zu einer Zvangsschlachtung, beziehungsweise zu einem Lethalende in ein bis zwei Tagen führte. Wir hatten elf solche Fälle im Institut und vier auf dem Terrain.

Post mortem vurde die Blase sehr vergrössert aufgefunden, gefüllt mit solidem pflaumenblauen Gerinsel, während der Harn fast klar war. Auch das Herz war mit frischem Gerinsel gefüllt, das sehr leicht zerbröckelte. Im Gegensatz dazu war das Blut in den Blutgefässen nicht koaguliert und eine grössere Menge unkoagulierten Blutes wurde in der Peritonealhöhle aufgefunden. In der Milz wurden einige grössere Hämatome gefunden, manchmal stellenweise auch Petechien.

Diese paradoxale Erscheinung des Blutgerinnens in Herz und Harn bei einer Nichtkoagulation in den Blutgefässen könnte man derart erklären: die Urea im Blute mit einer Urämie, Mastozyten in der Gegend der Parathyroidea mit verstärkten Heparinmengen, eine Acidosis und Kalziumfall im Blute. Analog mit Fällen beschrieben in der Menschenmedizin, auf Basis verschiedener Nephropathien, besonders bei Kindern und jüngeren Personen, schlagen wir für diese Inzidenterscheinungen die Benennung »-Hämolitisch-urämisches Syndrom« vor.

Erfahrungen aus solchen Fällen suggerieren, dass man die Therapieversuche von multi-kausalen Prozessen der vesicalen Hämathurie auf paralelle allgemeine und lokale Eingriffe gründen sollte. Einseitige Eingriffe werden wahrscheinlich keine zufriedenstellenden Resultate ergeben.

LITERATURA

1. Begović S. Ježić J., Tafro A.: Koagulatrombocitogrami i hematogrami hematuričnih krava u nekim rejonima SR BiH. Radovi ANU-XXXVII, knj. 14, Sarajevo 1969, 133—142.
2. Brain M. C.: La sindrome emolitico-uremica. Aggior-namenti in Ematologia. Il Pensiero Scientifico, Roma 1969.
3. Gianantonio C., Vitaccio M., Mendilaharzu F., Ruty A., Menndilaharzu I.: The hemolitic — uremic Syndrome. J. Pediatr., 1964.
4. Ježić J. ,Ibrović M.: Sedam negativnih pokušaja terapije vezikalne hematurije goveda. Rad štampan u ovoj knjizi.
5. Ježić J., Šegota T., Pokrajčić B.: Glaciofluvijalna erozija u prošlosti naše planete kao primarni faktor pandemičnosti i endemičnosti hipofunkcije tireoideje ljudi i životinja. Radovi ANU-XXXVII, knj. 14, 85—132.
6. Nešić Ljubica, Ježić J.: Histološki prilozi proučavanju vezikalne hematurije goveda. Sarajevo 1971. (u štampi).
7. Selye H.: The Mast Cells. Washington 1965.

JOSIP JEŽIĆ* I MEHMEDALIJA IBROVIĆ

SEDAM NEGATIVNIH POKUŠAJA TERAPIJE VEZIKALNE HEMATURIJE GOVEDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 15. X 1971. godine)

Predaleko bi nas odvelo da uz ove naše skromne negativne rezultate priložimo makar i manji pregled brojnih pokušaja terapije ove bolesti. Iz uzgrednih odgovora na našu anketu o rasprostiranju vezikalne hematurije u našoj zemlji mogli smo vidjeti da su ti pokušaji i kod nas vrlo brojni. Iako trajnih rezultata nije bilo, ipak su obrazloženja zašto je baš taj preparat primijenjen često vrlo interesantna jer su vezana ili za neka empirijska iskustva ili za zapažanja o ambijentu u kome se bolest javlja. Slično je i u drugim zemljama. Samo upozoravamo na veći broj pokušaja koje iznosi giessenski dizertant H. Bretzinger ili na one što ih navode autoritativni istraživači kao što su J. J. Zaderij (13) i naši V. Gregorović, i L. Šušterčić (4) o značenju joda. Ili na rezultate koje su batylalkoholom postigli Tunkl, Aleraj i Orlić (12) prilikom akutnih trovanja sa paprati-bujadi.

Mi još uvijek ne znamo dosta o hematuriji. Stoga je svako saopćenje dobro došlo.

NAŠI POKUŠAJI

Prvi pokus: traganje za antierodivnim sredstvima

Ratom opustošenu zemlju trebalo je brzo obnavljati. Među ostalim, bila je vrlo intenzivna i aktivnost oko obnove desetkovanog stočarstva. Borba za kvantitet zanemarila je u početku kvalitet, pa i druge uvjete proizvodnje. Ne treba se čuditi što su prvi negativni efekti manifestirani u vrlo visokim gubicima. Nismo stizali ni registrirati sve. Uzroci su bili u infekcijama, parazitozama, dezadaptaciji (stoka je dolazila iz svih krajeva zemlje), ali prvenstveno moramo kriviti slab smještaj i lošu i nedovoljnu ishranu. Kad su svladane te prve nevolje, započelo je mirno unapređivanje proizvodnje koje traje već dvije decenije. Iz jedne i druge pojave bi se moglo zaključiti da su naši gubici u BiH u prvoj fazi bili veći nego u drugim područjima zemlje, a u drugoj fazi da sporije napredujemo od ostalih. To nas je navelo na traganje za nekim

* Adresa autora: Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine.

širim fenomenima koji bi nam mogli tumačiti ove slabije efekte. Među mnogim faktorima mi smo prvo mjesto dali erozijama koje su vrlo rasprostranjene u našoj Republici. Erozije su neprijatelj br. 1 naše zemlje, kaže biolog prof. dr Siniša Stanković, neprijatelj veći i od same atomske bombe. Na veliko iznenađenje utvrdili smo sedam erodivnih procesa koji su zahvatili i našu Republiku. To su vjetar, suša i požari; voda, bujice i poplave; progresivno isušivanje Afrike i Mediterana; glaciofluvijalna erozija; man-made-makroerosion«, sječa šuma, čovjek siječe granu na kojoj sjedi; antropogena mikroerozija i — konačno erozija na principima inercije: erozije se nastavljaju kad god su počele, a nikakav snažniji proces ih nije ustavio. Ne treba se čuditi što smo prvi naš pokušaj terapije usmjerili na fenomen erozije.

U nekim našim pokusima s algama koje smo vršili sa saradnicama Nadom Aganović, Olgom Azinović i biologom Olgom Javor u jednoj seriji pokusa najbolje rezultate nam je dala podloga spremljena od vodenog ekstrakta komposta iz gradskog otpada.

Za ekstrakciju je služila 25% morska voda, a kompost je dobiven kompostiranjem smeća i kanalizacijskog mulja. Posebno smo dodavali neke sastavine u minimalnim količinama za bolji rast. Kad smo na seriji pokusa kultivacije algi s ovom podlogom postigli tada svjetski prosjek prinosa algalne mase od 5 grama na 1 l kulture za 24 sata, riješili smo da iz ove vodene suspenzije spremimo preparat za pokuse sa hematurijom. Priprema se sastojala u filtraciji ekstrakta, adjustiranju za intravensku i subkutanu aplikaciju, zatim u sterilizaciji i ispitivanju na neškodljivost. Ovaj pokus smo izvršili na Veter. fakultetu u Zagrebu zahvaljujući susretljivosti profesora S. Forembachera i J. Gorišeka i materijalnoj i stručnoj pomoći F. Svetličića, H. Katalinića i Mire Ručević iz Serum. zavoda Kalinovica. Terapirali smo 5 goveda, u težem stadiju bolesti, poreklom iz okoline Banje Luke. Nikakvog rezultata nije bilo, pa ni prolaznog poboljšanja.

Ipak je pokus bio vrlo koristan. Kad smo dokazali podudarnost rasprostiranja hematurije sa endemskom gušom., zatim hematurije i endemske gušavosti sa glaciofluvijalnom erozijom, mogli smo na osnovu tih rezultata spoznati razlike u kvalitetu erozija jugozapadno od planina Dinarida prema erozijama sjeveroistočno od tih planina, — sve unutar posljednje glaciofluvijalne erozije.

Drugi pokus: epsilon-amino-kapronska kiselina

U vrijeme naših početnih studija (1964) u humano-med. krugovima dosta je bilo riječi o ovoj organskoj kiselini kao sredstvu za bolje grušanje krvi, s dobrim efektima kod nekih oboljenja i syndroma za koje se mogla pretpostavljati određena sličnost i analogija s pojavama koje su stajale pred nama. Bilo je najviše riječi o antifibrinolitičkom djelovanju, ali i o antichimotripsinskom, pa o blokadi oslobađanja histamina, o antialergičnom i antiinflamatornom djelovanju [F. Roth (9), Leger et col (7)]. Od naših stručnjaka su nam poznati o tome radovi P. Sterna, E. Vajsa, Lj. Tašića, (10) zatim Ferluge, J. Nikulina i P. Sterna (3). Zbog tih eksperimentalnih djelovanja preparat je dobrim dijelom primjenjivan prilikom raznih kirurških i ginekoloških krvarenja.

Grušanje i negrušanje krvi i razni poremećaji oko toga vezani su za toliko fizioloških i mineralnih faktora, pa zatim za stanje čitavog homeostatskog, biokibernetskog mehanizma, u stvari, za čitav metabolizam, za mijenu tvari i energije.

Prilično poznat iz eksperimentalnih i laboratorijskih ispitivanja i već uveden u kliničku praksu — preparat je bio indiciran za primjenu u našem slučaju. Ovo tim više što smo očekivali da ćemo jednako iz pozitivnih kao i iz negativnih rezultata moći možda dobiti i neke zaključke o mehanizmima antikoagulantnih djelovanja i mehanizama kod hematurije.

Preparat proizvodnje tt Fluka, Švicarska, primijenili smo na 7 životinja: na tri ostale iz prvog pokusa na Veter. fakultetu i na četiri od nove nabavke, opet iz okoline Banje Luke. Pokusi su vršeni u Serum. zavodu Kalinovica, uz saradnju H. Katalinića i Mire Ručević.

Ukoliko nisu bili suviše teški i stariji slučajevi, primijetili smo izvjesno bistrenje mokraće kroz nekoliko dana. Imamo osjećaj da bi se ovo prolazno poboljšanje moglo djelimično pripisati simpathomimetskom djelovanju preparata. Budući da tada još nismo znali etiologiju, pa ni razlike po regionima, mislimo da bi ovaj preparat mogao ipak korisno poslužiti u nekoj kompleksnoj kombinaciji.

Treći pokus: k o n c e n t r a t f i b r i n o g e n a

U trećem pokušaju primijenili smo na četvoro goveda s hematurijom sušeni preparat fibrinogena spremljen od krvi mlađih goveda sa sarajevske klaonice. Spremanje je vršeno u Zavodu za transfuziju krvi u Sarajevu (direktor doc. dr Bošković) postupkom koji se primjenjuje u praksi spremanja čovjekovih fibrinogena.

Preparat smo primijenili intravenozno i lokalno u mokraćni mjehur. Svako zasebno i simultano, ali na istim govedima, s razmakom od nekoliko dana. Doziranje je podešeno otprilike na bazi pet puta uvećanih doza za humanu upotrebu. Nikakvo, ni prolazno, poboljšanje nije primijećeno.

Četvrti pokus: p o d o f i l i n

Podofilin (Podophyllinum) — to je žutosmeđa smola Podophyllum keltatum L. Prema Tomiću (11), podofilin stvara u prisutnosti žuči nakon 12—24 sata kašaste stolice, bez kolika i bez sklonosti za kasniju opstipaciju. Može se primjenjivati i duže vrijeme. Služi i za liječenje kondyloma (Condylomata acuminata), a derivati podofilinske kiseline služe kao citostatici, odnosno kao antimitotica.

Oni dezorganiziraju stvaranje diobenog vretena i time koče mitozu u stadiju rane metafaze. Antimitotični učinak manifestira se osobito na neoplastičnim stanicama, ali opći citostatički efekat manifestira se u fazi mirovanja tek utjecajem velikih toksičkih doza.

Preparat podofilina se primjenjuju u humanoj medicini u slučajevima inoperabilnih karcinoma i drugih malignih tumora sa metastazama ili bez njih, eventualno u kombinaciji sa zračenjem ili hormomskom te-

rapijom. Nuspojave su: gubitak teka, mučnina, povraćanje, proljevi, vrlo rijetko ispadanje kose, ikterus, leukopenija. Kontraindikacije: trudnoća, karcinomi debelog crijeva sa anus praeternaturalis.

U Ars medicini 1948 (1) našli smo i bilješku o uspješnoj terapiji vezikalne hematurije ljudi (Haematuria vesicalis papillomatosa hominis) ispiranjem — suspenzijom podofilina u parafinskom ulju.

Sve su ovo podaci za primjenu kod ljudi. Učinilo nam se da bi ovo došlo kao poručeno za naš slučaj: promjene na mokraćnom mjehuru sa sklonošću za malignu proliferaciju. Smatrali smo da vrijedi pokušati u okviru naših orijentacionih pokušaja primijeniti terapije vezikalne heumaturije. Sirovi podofilin sa fabričkim pročišćavanjem za med. svrhe savršeno smo usitnili. U humanoj medicini se preporučuje dulja kura sa 0.5%, 8% i 12%. Rješavajući se naprečac za skraćeni postupak, računajući na veću otpornost životinja, držeći u vidu mogućnost doziranja i raznolikost sredine u kojoj vršimo primjenu (mokraća, krv, promijenjen normalan sastav), počeli smo 5% suspenzijom podofilina u parafinskom ulju.

Preparat je prvo primjenjen po našoj preporuci i na osnovu naše prakse na terenu u zapadnoj Bosni na tri mjesta, i to na 5 grla.

Budući da smo u našim drugim pokusima utvrdili fosfaturiju kod hematuričnih krava, a da fosfor smatramo ozbiljnim kancerogenom u slučaju duže primjene i povećanih doza, ispirali smo mjehur nakon pražnjenja sa 10% otopinom magnezijevog sulfata sa malim dodatkom amonijevog klorida.

Odmah zatim vršili smo ispiranje parafinskom suspenzijom podofilina. U doziranju količine smo bili vrlo oprezni, jer smo strahovali od prevelikih reakcija. Poslije toga izvršili smo pokus na 5 hematuričnih goveda u našem eksperimentu u Serum. zavodu u Kalinovici na govedima nabavljenim u okolini Banje Luke.

Prva tri dana nije bilo posebne reakcije, ali ni poboljšanja u količini krvi u mokraći. Četvrtog dana tri krave su dobile difuzni proljev. Konzultirani su specijalisti za unutrašnje bolesti i u svemu je postupljeno po savjetima, ali su sve tri krave prestale jesti, naglo su omršavile i od trećeg dana jedna za drugom uginule. Sekcija nije dala osobenih nalaza.

Tumačenje ovog incidenta dobili smo naknadno. Renomirana švicarska firma Sandoz A. G. — Basel pušta u promet i reklamira citostatik SP-I i SP-G na bazi podofilina. U uputstvu se spominje kao kontraindikacija: u slučaju djelatnih doza može doći do proliva, i to razmjerno vrlo često do 30%. U takvim incidentima se preporučuje obustaviti davanje podofilina, i primijeniti terapiju »opiatima«, jer druga sredstva, navodno, slabo djeluju. Naša prvobitna ideja da lokalnom primjenom neke vrste citostatika usporedno liječimo hematuriju i sprečavamo kancerogeno djelovanje nije bila realna. U našim slijedećim pokusima mi smo gotovo potpuno prešli na opću terapiju organizma.

Peti pokus: t r a n s f u z i j a k r v i

Davati krv u slučaju velikih gubitaka krvi ima svoju logiku i ogromno opravdanje u humanoj medicini. Međutim, glavna naša motivacija za ovaj pokušaj bila je preporuka sovjetskih istraživača iz oblasti

zakarpatske Rusije i Ukrajine. Rešetnjak i Kozakova (1961) (8) davali su bolesnim grlima transfuziju krvi u količini 3 — 5 cc po kg žive vage. Mikrohematurija se gubila već poslije nekoliko dana. Kod starijih slučajeva dolazilo je samo do poboljšanja, ali krvnih zrnaca nije iz mokraće nikako nestajalo. Poboljšanje je trajalo 1 — 2 mjeseca. Mi smo na klaonici uzimali krv junica domaćih rasa ili njihovih križanaca sa konzerviranjem i postupkom koji je uobičajen prilikom transfuzija u humanoj medicini, odnosno u sarajevskom Zavodu za transfuziju krvi. Doza je bila oko 4 cc po kg težine. Privremenih kratkih poboljšanja je bilo, ali izlječenja ne.

Ovdje treba dodati jedan poseban slučaj pokušaja direktne transfuzije. Nabavili smo tele preko mjesec dana staro, inače namijenjeno klanju. Krava u visokom stupnju hematurije, ali još u prilično dobroj kondiciji, križanac, cca 5 god. stara. Prije transfuzije izvršili smo pokus »tri kapi« na podnošljivost teleće krvi za kravu. Životinje su fiksirane jedna kraj druge. Za direktan prenos iskoristili smo prilično jednostavan aparat posuđen iz muzejske zbirke Hirurške klinike Med. fakulteta u Sarajevu. Kroz transfuzionu pumpicu sa dozatorom prolazilo je gumeno crijevo, kome je jedna igla bila u veni teleta, a druga u veni bolesne krave. Krava je primila svu krv teleta bez ikakve reakcije.

Krava je primala i ostalu terapiju koju smo u to vrijeme primjenjivali. U svakom slučaju, ovo je u stvari jedna od tri krave koje su poslije terapije potpuno ozdravile. Ni tri mjeseca poslije otpuštanja iz Zavoda krava nije imala krvi u mokraći, što je potvrđeno i laboratorijski mikroskopskim pregledom sedimenta i negativnom benzidin-probom.

Šesti pokus: melioracija flore predželuca

Sovjetski istraživači iz rejona zakarpatske Rusije S. Z. Gžickij, V. N. Golovač, I. G. Pupin, F. J. Palfij i S. J. Kušenj (5) ne dijele mišljenje drugih istraživača iz toga rejona o uzrocima hematurije, već težište stavljaju na poremećaje u flori i uopće u procesima u predželucima, sve pod uticajem niske plodnosti zemljišta, zapuštenosti pašnjaka, poremetnji u mikrobskoj flori tla, kržljavosti bilja, stanja reljefa, velike apsolutne vlage i osojnih položaja domicila, zatim apsolutne vlage i slabe sunčanosti. Iako su ovi istraživači po rezoniranju bliži glacijalnoj eroziji kojoj mi pripisujemo primarnu ulogu, mjere i postupci koje preporučuju skoro su naivni. Mi smo u nekoliko slučajeva, uporedo sa drugom nekom terapijom, vršili i prenos sadržaja buraga sa klaonice, ali bez vidljivih efekata. Ipak smatramo da direktna inokulacija, transplantacija, sadržaja buraga sa zdrave životinje na bolesnu može imati povoljan uticaj ako se vrši konzekventno u toku nešto dužeg vremena uporedo s drugim postupcima koji sami već imaju određeno pozitivno djelovanje. Moramo reći da se oduzimanje sadržaja buraga bolesnoj životinji i nadomještanje istog svježim sadržajem zdrave životinje, porjeklom izvan hematuričnog regiona, po našem mišljenju, može tretirati u neku ruku kao prebacivanje bolesne životinje iz hematuričnog rejona u nehematurični. Empirija je već pokazala izvjesne pozitivne efekte takvog postupka. To bi se, uostalom, slagalo s našim gledanjem na etiopatogenezu. Svakako je poželjno nastaviti ove pokuse. Ukupno 4 životinje su tretirane.

ANU BiH АНУ БиХ

Sedmi pokus: brezovo lišće — Folia betullae

Ovo lišće spada među tzv. diuretičke droge koje djeluju sadržajem saponina. One već u minimalnim dozama draže bubrežni epitel. U humanoj i veterinarskoj medicini se propisuju smjese ove i sličnih droga u obliku čaja. Pri tom vjerojatno i sama voda povećava diurezu. U našoj anketi o rasprostranjenosti hematurije bilo je i pitanje da li je primjenjivano kakvo liječenje s rezultatom koji bi bar donekle zadovoljavao stočare. Nekoliko stanica nam je spomenulo brezovo lišće i mi smo riješili da u slučajevima gdje drugi lijekovi zakažu pokušamo i sa kombinacijom nekoliko lijekova u kojima bi jedna komponenta bila brezovo lišće. Interesantno je zabilježiti da breze uspijevaju na terenima na kojima uspijeva paprat-bujad.

Najslabije rezultate u našoj seriji pokusa smo postizali na bolesnim životinjama nabavljenim na nedjeljnim sajmovima u hematuričnim regionima. Bile su to redovno buše ili njihovi križanci, težine oko 200 kg, vrlo mršave, do potpune kaheksije. To su prodavali zaista siromašni stočari, kojima su te kravice možda bile jedini snabdjevači mlijekom. Teško su se rastajali od te kravice, a nakupci su im davali jedva polovinu vrijednosti. To je naličje naše stočarske proizvodnje.

Upotrijebili smo 5 takvih životinja u stanju hematurije koje je napredovalo. Dvije su nabavljene preko Poljoprivredne stanice Zenica, na nedjeljnom sajmu u Žepču, a porijeklom su iz Željeznog polja, jednog izrazito hematuričnog rejona, sa površinskim nalazima željezne rude. Dvije životinje su nabavljene u Vlasenici, iz sela s površinskim kopom aluminijske rude boksita. Peta životinja je bila klinički pacijent, iz sela Smrekovice, kraj varošice Breze.

Dekokt betule smo spremali od smrvljenog suhog lišća breze, nabavljenog preko preduzeća »Šumaprodukt« u Sarajevu. Svih pet slučajeva tretirano je na klinici, dakle s mogućnošću maksimalne pažnje.

U prosjeku je tretman izgledao ovako. Svaki drugi dan pacijent je dobio peroralno dekokt od 50 g lišća u tri litre vode. Obično tri puta redom svakog drugog dana. Poslije desetak dana ponovljen je tretman, i tako i treći put. Neki pacijenti dobili su i više tretmana. U međuvremenu su dobili i svu ostalu njegu i terapiju uobičajenu u to vrijeme. Pod »ostalim« razumijemo ono što su druge pokusne hematurične životinje dobivale, tako da je brezov čaj bio neka vrsta dopunske terapije.

Ni u jednom slučaju nismo primijetili da smo ovim dodatkom postigli neko poboljšanje. Klinički slučaj je vraćen vlasniku kao neizliječen poslije 35 dana boravka u Zavodu. Ostali su slučajevi prirodno ili prinudno svršili u sekcionoj dvorani Instituta za patološku anatomiju (prof. dr E. Gavez i docenti dr F. Sudarić i dr A. Džuvić naizmjence). Sekcioni nalazi su, među ostalim, glasili:

Uobičajene promjene na mjehuru su u jednom slučaju bile: mjehur vrlo proširen, zadebljalih stijenki, ispunjen supurativno-nekrotičnom ihoroznom konzistentnom masom. Obostrani pyelonephritis.

Drugi slučaj: bubreg veličine dječje glave, a drugi bubreg zahvaćen žarištima.

Treći slučaj: neoplazmatske alteracije na stijenki mjehura, pyelo-neophritis chronica ascendens.

Četvrti slučaj: glomerulo-tubularno-hyalina nefroza.

Opravdana je sumnja u sva četiri slučaja da je letalni svršetak bio uzrokovan uremičkom intoksikacijom, u ovim slučajevima na osnovi insuficijencije bubrega, pored hematurije i pored promjena na mjehuru.

J. JEŽIĆ, UND M. IBROVIĆ

SIEBEN NEGATIVE VERSUCHE EINER THERAPIE DER VESIKALEN RINDERHÄMATHURIE

ZUSAMMENFASSUNG

Sieben Präparate wurden auf eventuellen therapeutischen Effekt gegen die chronische vesikale Rinderhämathurie geprüft. Im Verfahren wurden angewendet: ein anti-erosives Präparat, verfertigt aus dem Kompost einer grösseren Siedlung, extrahiert durch 25% Meerwasser; Epsilon-amino-kapron-säure; ein Konzentrat vom Rinderfibrinogen; Podophylin; die Bluttransfusion, eine Melioration des Vormageninhaltes und ein Dekokt von Birkenblättern. Jeder Versuch wurde auf vier bis sieben kranken Tieren durchgeführt; insgesamt wurden 39 Tiere umfasst. Ein Teil der Tiere wurde zweimal benutzt, auf einer Grouppe wurden drei Versuche ausgeführt, allerdings in bestimmten Zeitabständen und in Kombinationen deren Verfahren wahrscheinlich nicht reziprokal kollidierten. Die Untersuchungen und die Analysen, welche auf den Tieren getätigt wurden, konnten keinen Einfluss auf den Versuch selbst aus-

Der grössere Teil dieser Versuche wurde zu einer Zeit unternommen, da wir noch nicht zu unseren neuen Erkenntnissen über Etiologie und Pathogenese der Hämathurie gelangt waren. Die neuen Erfahrungen benützten wir nur teilweise bei der Erklärung unserer Misserfolge.

Nur drei Tiere wurden gänzlich geheilt und alle drei waren während der Versuche ausserhalb der hämathurischen Region und wurden mit Konzentraten ausserhalb dieser Regionenen gefüttert. Bei der Anwendung der Epsilon-amino-Kapron-Säure und bei der Bluttransfusion wurden gewisse positive, jedoch vorübergekende Effekte erzielt, während die anderen Verusche ohne therapeutische Effekte verblieben.

Zu diesen Resultaten geben wir folgende Bemerkungen, jedoch nicht als feste Schlüsse, sondern bloss als Voraussetzungen zur Fortsetzung der Versuche.

Die vesikale Hämathurie als chronische Erkrankung ist zum Unterschied von der akuten Vergiftung durch Pteridium aquilinum nur multikausaler Prozess, der gewisse Varianten des klinischen und pathomorphologen Bilds (mit sich bringt). Natürlich kann man dann nicht erwarten, dass ein einziges Heilmittel zufriedenstellende Rezultate ergeben werden. Die Hämathurie ist offenbar eine allgemeine Erkrankung; von diesen Standpunkt aus planierten wir auch unsere Versuche. Dabei vernachlässigten wir jedoch die Prozesse die auf der Blase von sich gingen. So kam es zu einem Hämolitisch — uremischen syndrom, durch

ANU BiH АНУ БиХ

welches wir eine grössere Anzahl von Tieren verloren. Das bedeutet, dass eine allgemeine Therapie vorgenommen werden solle, dass aber gleichzeitig jede lokale Veränderung behandelt werden müsse. Es wäre sogar zu wünschen, das die lokale Therapie noch vor der allgemeinen angewendet werde. Am Ende drängt sich uns ein Gedanke auf: Die Hämathurie als eine Vergiftung ist ein reversibiler Prozess. Aber nur so lange, als keine Komplikationen dazukomen. Die Komplikationen sind jedoch sehr häufig, besonders bei längerem Andauern der Krankheit.

LITERATURA

1. Arst medici, Švajcarska, 1948.
2. Bretzinger H.: Untersuchungen über die Hämaturia vesicalis bovis im badischen Schwarzwald. Giessen 1957.
3. Ferluga J., Nikulin A., Stern P.: Die antiphlogistische Wirkung d. Amino-kapronsäure. Allergie u. Asthma, 1963.
4. Gregorović V., Šušterčić L.: Haematuria vesicalis, pokušaji terapije. Zbornik II kongresa, Beograd 1960.
5. Gžickij S. Z., Golovač V. N., Pučin I. G., Palfy F. Ju. Kusenj I. J.: Ob etiologii hroničeskoj gematurii krupnogo rogatogo skota. Veterinarija, Moskva 1957.
6. Ježić J., Ibrović M.: Hemolitičko-uremički syndrom — ozbiljna teškoća uspješne terapije vezikalne hematurije goveda. Rad štampan u ovoj knjizi.
7. Leger et coll.: Prevention et traitment ... des syndromes fibrino lytique. La Presse medicale, 1963.
8. Rešetnjak V. S., Kozakov S. B.: Do pitanja pro etiologiju i likuvanija hroničnoj gematurii velikoj rogatoj hudobi. Naukovi prace, Lviv 1961.
9. Roth F.: Orientierung über die Wirkung der e-Aminocapronsäure ... Therap. Umschau, 1962.
10. Štern P., Vajs E. Tošić Lj.: Prilog homotransplantaciji kože štakora. Vojno-san. pregl., 1963.
11. Tomić D.: Farmakoterapija. Med. knjiga, Beograd—Zagreb, 1969.
12. Tunkl B., Aleraj Z., Orlić N.: O terapiji goveda kod trovanja s bujadi. Veter. glasnik., Beograd 1964.
13. Zaderij J. J.: O profilaktike i lečenii gematurii krupnogo rogatogo skota. Veterinaria, Moskva 1957.

MILUTIN ĐURIŠIĆ*

NAŠ EKSPERIMENTALNI DOPRINOS PROUČAVANJU TUBERKULOZE**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 15. X 1971. god.)

S obzirom da je tuberkuloza predstavljala a i danas još uvek predstavlja važan zdravstveni problem u svetu pa i kod nas, to smo i mi tokom poslednjih 25 godina posvetili pažnju eksperimentalnom proučavanju nekih pitanja iz ovoga domena.

U saradnji sa brojnim autorima mi smo ispitivali dejstvo raznih tuberkulostatika na rast BK u kulturi, kao i njihovo dejstvo na razvoj i tok eksperimentalne tuberkuloze kod zamorčadi. Ispitivali smo uticaj tuberkulostatika streptomicina, PAS-a, INH, cikloserina, trekatora, kapreomicina, kanamicina, miambutola i rifadina. Pored toga, bavili smo se pitanjem imuniteta kod tuberkuloze, kao i pitanjem laboratorijske detekcije tuberkuloze.

DEJSTVO STREPTOMICINA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Uskoro posle prvih radova o pitanju upotrebe streptomicina u terapiji raznih oblika tuberkulozne infekcije i mi smo želeli da sa naše strane vidimo kako ovaj novi moćni tuberkulostatik deluje na eksperimentalnu tuberkuloznu infekciju zamorčadi pod raznim uslovima i u raznim dozama davanim u raznim vremenskim razmacima.

Na osnovu dobijenih eksperimentalnih rezultata mi smo našli da je za postizavanje određenog efekta kako u pogledu sprečavanja širenja eksperimentalne tuberkulozne infekcije tako i u pogledu lečenja već stvorenih tuberkuloznih lezija potrebna određena doza streptomicina koja je, prema našim eksperimentima, iznosila 10 mg/kg težine zamorčeta. Ova doza je dosta veća od one što je primenjena u terapiji TBC ljudi. Slične rezultate u pogledu doza dobili smo i prilikom kasnijeg ispitivanja ostalih tuberkulostatika. Šta je tome razlog — teško je reći. Verovatno da se tu radi o razlici u samoj prirodi različitih organizama.

* Adresa autora: Mikrobiološki institut, Medicinski fakultet, Beograd.

** Predavanje održano 20. maja 1971. u Akademiji nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine u Sarajevu.

Naši eksperimenti su nam jasno pokazali da je davanjem određene doze streptomicina od dana eksperimentalne tuberkulozne infekcije moguće sprečiti razvoj ove i do godinu dana, tj. sve dok se streptomicin daje. Odmah posle prestanka davanja leka dolazi do razvoja do tada latentne tuberkulozne infekcije. Međutim, terapijski efekat streptomicina nije bio tako manifestovan i bio je zavisan od vremena u kome se počelo njegovo davanje. Tako je streptomicin koji je počet da se daje posle prve ili druge nedelje od dana infekcije bio efikasan da spreči razvoj iste, ali dat u malo kasnijem vremenu, tj. u doba manifestne generalizacije pokazao se sposobnim samo da produži vremenski tok bolesti, ali ne i da spase životinju od uginuća usled jedne teške generalizovane tuberkuloze.

Nas je zatim interesovao problem kako utiče streptomicin na eksperimentalnu tuberkulozu prouzrokovanu jednim streptomicino-rezistentnim sojem BK. Tom prilikom mi smo ustanovili da su inače efikasne doze streptomicina ostajale bez ikakvog uticaja kako na sam razvoj tako i na već jednu razvijenu tuberkuloznu infekciju. Tretirana zamorčad su ginula u isto vreme i sa istim patološko-anatomskim lezijama kao i kontrolna netretirana zamorčad. Ni osetno povećane doze streptomicina nisu imale nikakvog uticaja na ovu infekciju. Međutim, PAS i INH, sami ili u kombinaciji, pokazali su se efikasnim prema eksperimentalnoj infekciji prouzrokovanoj streptomicino-rezistentnim sojem BK isto tako kao da se radilo o jednom osetljivom soju. Na eksperimentalnu infekciju streptomicino-rezistetnim sojem BK imali su efekta i solvateben i viomicin, samo u manjoj meri nego što je to bilo sa upotrebom INH.

DEJSTVO I N H NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Još u prvim godinama posle pronalaska ovog sintezom dobijenog tuberkulostatika mi smo želeli da vidimo njegovo inhibitorno i terapijsko dejstvo kako na sam razvoj, tako i na jednu već razvijenu eksperimentalnu tuberkuloznu infekciju. Tom prilikom mi smo našli kao efikasnu dnevnu dozu za zamorče količinu od 10 mg/kg težine. Date samo pola manje doze ostale su bez efekta.

Ovde želimo podvući činjenicu da su za efikasno dejstvo u eksperimentalnoj tuberkulozi zamorčadi za sve od naše strane ispitivane tuberkulostatike potrebne veće doze od onih predloženih u klinici tuberkuloze. Kako se ovde radilo o jednom dobro podnošljivom leku, mi smo na osnovu naših nalaza predložili, naročito u terapiji dečije tuberkuloze, upotrebu povećane doze od do tada primenjivane, što je i urađeno.

Kao i streptomicin, i INH u određenoj dozi pokazao se sposobnim, ako je počet da se daje odmah posle inokulacije pa nadalje, da spreči razvoj tuberkulozne infekcije sve dok se lek daje, a to je u našim eksperimentima vreme i do 9 meseci. INH se pokazao sposobnim, ako počne da se daje 1. i 2. nedelje posle izvršene inokulacije bacilima tuberkuloze, da dovede do saniranja početnih tuberkuloznih lezija. Međutim, kada je već došlo do jačeg stepena TBC-infekcije davanje INH nije više bilo u stanju da spase životinju od generalizovane tuberkuloze i smrti.

U slučaju jedne eksperimentalne tuberkuloze prouzrokovane INH rezistentnim bacilima tuberkuloze davanje INH je ostalo bez ikakvog efekta.

Kao i u slučaju streptomicina, mi smo u našim eksperimentima dobili isto tako dobar efekat kada smo unosili INH svake druge nedelje.

DEJSTVO CIKLOSERINA NA B K IN VITRO I NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU ZAMORČADI

Iz našeg eksperimenta se dalo jasno videti da cikloserin deluje inhibitorno na rast loze H_{37} Rv BK u kulturi u dozi od 1 mg/ml podloge. Pri tome je interesantan nalaz da je ovo dejstvo nešto snažnije kada se radilo o streptomicino- i INH-rezistentnim sojevima BK.

Cikloserin davan u dozi od 30 mg/kg težine zamorčadima prethodno inficiranim jednim virulentnim sojem BK nije pokazivao nikakav niti zaštitni niti terapijski efekat. Međutim, davan u istoj dozi zamorčadima inficiranim jednim streptomicino-rezistentnim sojem BK pokazivao je jedan, iako slabo izražen, kako zaštitni tako i terapijski efekat, koji se ogledao u produženom životu tako tretiranih zamorčadi.

DEJSTVO 1314 T H NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Trekator davan u dovoljnoj dozi bio je u stanju da spreči razvoj tuberkulozne infekcije kod zamorčadi. Počet da se daje 1,2,3. i 4. nedelje posle inokulacije — bio je u stanju da spreči dalji razvoj tuberkulozne infekcije, pa i da dovede do izvesne regresije već ranije nastalih tuberkuloznih lezija.

Kombinacija trekatora sa streptomicinom i INH pokazala je jak efekat u lečenju već ranije stvorenih tuberkuloznih lezija kod zamorčadi. Međutim, kombinacija trekatora i cikloserina nije imala skoro nikakav uticaj na dalji tok jedne već ranije razvijene tuberkulozne infekcije.

DEJSTVO KANAMICINA NA B K IN VITRO I IN VIVO

U vezi s pitanjem dejstva kanamicina i naši eksperimentalni nalazi su pokazali da kanamicin raspolaže inhibitornim svojstvom prema standardnoj lozi BK H_{37} Rv u dozi od 0,001 mg/ml podloge.

Kanamicin je pokazao zaštitno dejstvo na razvoj eksperimentalne tuberkulozne infekcije kod zamorčadi kada je njegovo davanje početo odmah posle inokulacije pa nadalje. Međutim, njegovo terapijsko dejstvo je ograničeno ako je tretiranje početo 2 nedelje posle izvršene inokulacije.

DEJSTVO KAPREOMICINA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Naši eksperimentalni nalazi su pokazali da kapreomicin nije imao nikakvog uticaja kako na pojavu tako i na tok tuberkulinske reakcije.

Kapreomicin davan u dozama od 50 mg/kg težine nije bio u stanju da spreči lagan razvoj eksperimentalne tuberkulozne infekcije za-

morčadi. Međutim, doza od 100 mg/kg bila je dovoljna da spreči razvoj tuberkulozne infekcije kod zamorčadi ako je davanje počelo odmah posle inokulacije. Posle obustave davanja leka dolazilo je u svim slučajevima do razvoja tuberkulozne infekcije.

Doza kapreomicina od 100 mg/kg težine početa da se daje zamorčadima 4 nedelje posle izvršene inokulacije dovela je do regresije lokalnih tuberkuloznih promena, a verovatno i do regresije nastalih lezija u organima.

DEJSTVO MIAMBUTOLA NA BK IN VIVO I IN VITRO

Mi smo želeli da eksperimentalnim putem vidimo kako ovaj novi tuberkulostatik deluje na BK u podlozi i kod zamorčadi. Tom prilikom mi smo našli da pokazuje inhibitorno dejstvo na rast BK u podlozi u dozi od 10—100 mg/ml podloge. Pri tome je interesantno zapažanje da se njegovo dejstvo pokazalo nešto efikasnije prema izonijazid-rezistentnim sojevima BK.

Miabutol u dozi od 100 mg/kg težine počet da se daje odmah posle inokulacije jednog virulentnog soja BK pokazao se sposobnim da uspori razvoj tuberkulozne infekcije, a ne i da je spreči. Međutim, ova ista doza miambutola početa da se daje pri jednoj većoj razvijenosti tuberkulozne infekcije bila je u stanju da spreči njen dalji razvoj.

Interesantno je podvući činjenicu da je ovde, obrnuto svim našim nalazima kod drugih tuberkulostatika, postignut bolji terapijski nego zaštitni efekat. Za tumečenje ovog unekoliko kontradiktornog nalaza mi zasad nemamo drugog objašnjenja sem toga da se ovde verovatno radi o udruženom dejstvu miambutola i u nekoj meri nastalog imuniteta pod uticajem tuberkulozne infekcije.

ZAŠTITNO I TERAPIJSKO DEJSTVO RIFADINA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

U našim eksperimentima rifadin u dozi od 20 mg/kg težine davan zamorčadima od dana inokulacije pa u toku 5 meseci bio je u stanju da spreči razvoj tuberkulozne infekcije. Međutim, u toku daljeg perioda, i pored nastavljenog davanja rifadina, došlo je do laganog razvoja tuberkulozne infekcije.

Rifadin u gore navedenoj dozi počet da se daje 4 nedelje posle eksperimentalne tuberkulozne infekcije doveo je do regresije pre davanja stvorenih tuberkuloznih lezija.

ZNAČAJ POSTIZANJA I ODRŽAVANJA KONCENTRACIJE TUBERKULOSTATIKA U ORGANIZMU

Još prilikom upotrebe prvootkrivenog efikasnog tuberkulostatika — streptomicina ukazano je kako na značaj njegove koncentracije, tako i na značaj održavanja iste u organizmu. U prvo vreme se smatralo da je potrebno stalno prisustvo određene koncentracije leka, što je uslovljavalo davanje ovoga u određenim vremenskim razmacima, i to u početku svaka 3, zatim 6, 12 i naposletku jednom u 24 časa.

Mi smo našim eksperimentima želeli da ustanovimo da li se ovaj razmak davanja streptomicina može još i više pomeriti bez štete po njegov terapijski efekat. Tako, mi smo u našim eksperimentima davali streptomicin u dozi od 10 mg/kg težine eksperimentalno inficiranim bacilima tuberkuloze zamorčadima svakoga dana, svaki drugi i svaki treći dan. Tom prilikom mi smo dobili isto tako dobar efekat kada je streptomicin davan svaki drugi ili treći dan kao i kada je davan svakodnevno. Na osnovu toga nalaza mi smo smatrali da BK veže izvesnu količinu streptomicina koja zatim deluje kroz jedno produženo vreme iako je drugi deo streptomicina eliminisan iz organizma. Potvrdu za ovo naše shvatanje dali su drugi autori koji su dokazali da je nađena smanjena doza streptomicina kada je suspenziji BK dodata tačno određena količina streptomicina i posle izvesnog stajanja izvršena sedimentacija BK u plivajućoj tečnosti. Kada su isti autori podvrgli lizi ovako tretirane BK, dobili su u lizatu izgubljenu količinu streptomicina. Ovo je jasan eksperimentalni dokaz da BK fiksira određenu količinu streptomicina koja produženo deluje, što dozvoljava bez štete po terapijski efekat da se lek može unositi bar svaki drugi ako ne i treći dan, što nesumnjivo predstavlja veliki praktični značaj.

PITANJE INHIBITORNOG I BAKTERICIDNOG EFEKTA STREPTOMICINA PREMA B K

Naši brojni eksperimenti su nam pokazali da je moguće davanjem streptomicina u određenoj dozi od dana inokulacije pa nadalje i po više meseci sprečiti razvoj tuberkulozne infekcije i da se posle obustave davanja leka tuberkulozna infekcija počinje da razvija, što jasno govori o inhibitornom, a ne i baktericidnom dejstvu streptomicina. Da bismo ovo još jasnije dokazali, mi smo uzimali suspenzije živih kultura BK ili patološki materijal bogat u BK i podvrgavali dejstvu različitih količina streptomicina — od onih delujućih inhibitorno, pa do 1000 puta većih. Ovako spremljene suspenzije ostavljali smo u uslovima frižidera, sobne temperature i temperature termostata u toku 2 nedelje. U tom vremenu vršeni su zasejavanje podloge i inokulacija zamorčadi. Tom prilikom mi smo ustanovili da su kulture ostajale sterilne dok je inokulacija na zamorčadima dovodila uvek do klasične tuberkulozne infekcije. Ovo je bio jasan dokaz da se radilo o inhibitornom, a ne i baktericidnom efektu streptomicina.

PITANJE »VIABLE ET NON-VIABLE« B K

Tražeći prisustvo BK u operativnim putem odstranjenim delovima pluća ranije tretiranih streptomicinom i izonijazidom bolesnika, neki autori su našli mikroskopskim putem prisutne BK koje nisu uspeli da kultivišu. Na osnovu toga pomenuti autori su postavili teoriju o tzv. BK »non viable«.

S obzirom na naše ranije gledište, mi smo od eksperimentalno inficiranih zamorčadi virulentim sojem BK, a zatim tretiranih pojedinačno streptomicinom ili izonijazidom ili njihovom kombinacijom pokušali da iz lezije organa žrtvovanih zamorčadi u raznim vremenskim razma-

cima izolujemo BK. Tom prilikom i mi nismo uspeli da kulturom dobijeno BK, ali isti materijal inokulisan zamorčadima dovodio je do klasične forme tuberkulozne infekcije sa lakom mogućnošću kultivisanja BK.

Ovaj nam eksperiment jasno govori da se nije radilo o prisustvu mrtvih BK u lezijama tretiranih zamorčadi, već da su to bili živi BK, ali navedenim tuberkulostaticima toliko oštećeni u svojoj vitalnosti da nisu bili u stanju da rastu na hranljivoj podlozi, kao manje povoljnom mediju, ali su se množili u organizmu zamorčeta.

UTICAJ POJEDINAČNOG I KOMBINOVANOG DAVANJA TUBERKULOSTATIKA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Radi sabirnog, a možda i sinergetičnog delovanja, kao i radi uticaja na sporije sticanje rezistencije u poslednje vreme je preporučeno od strane raznih autora istovremeno davanje dva ili tri tuberkulostatika u punim pojedinačnim dozama.

Mnogi su autori dokazali da se dejstvo tuberkulostatika sabira, a prema našim nalazima postoji još i sinergizam. Mi smo sledećim eksperimentom želeli da utvrdimo kakvo je dejstvo streptomicina, izonijazida, trekatora i kanamicina kad se daju u punim dozama naizmenično svakoga dana ili svakodnevno u mešavini od 1/4 dejstvujuće doze.

Pojedinačno naizmenično davanje pomenutih tuberkulostatika rađeno je odmah posle inokulacje, kao i 1, 2, 3. i 4. nedelje posle inokulacije. Drugi način davanja, tj. davanje mešavine pomenutih tuberkulostatika od po 1/4 dejstvujuće doze, početo je 4 nedelje posle inokulacije, tj. u vreme već jasno izražene tuberkulozne generalizacije.

Dobijeni rezultati su jasno dokazali efikasnost i jednog i drugog načina davanja. Međutim, najbolji efekat je postignut upotrebom mešavine pomenutih tuberkulostatika, koja je dovela do pune regresije pre početka tretiranja stvorenih tuberkuloznih lezija.

Ovde želimo podvući značaj dobijenih eksperimentalnih rezultata, koji, s jedne strane, govore o punom efektu lečenja, dok, s druge strane, govore o mogućnosti upotrebe mešavine pomenutih tuberkulostatika od po 1/4 dejstvujuće doze, što predstavlja nesumnjiv značaj kako u pogledu manje opasnosti od toksičnog efekta, tako i u uštedi leka, što predstavlja neosporan privredni značaj s obzirom da su neki tuberkulostatici još uvek skupi lekovi.

S obzirom na veliki značaj ovoga pitanja, mi smo našim sledećim eksperimentom želeli da ustanovimo terapijski efekat udruženog davanja danas najefikasnijih tuberkulostatika: izonijazida, miambutola i rifadina, i to kako u pogledu njihovog zaštitnog dejstva, tako i u pogledu dejstva na jednu već odmaklu eksperimentalnu tuberkuloznu infekciju.

Bazirajući se na naše ranije radove, mi smo, suprotno onome što se danas sprovodi u klinici tuberkuloze, davali pomenute moćne tuberkulostatike ne u punim dejstvujućim, već u smanjenim dozama, tj. od po 1/3 efikasne doze, računajući na već sigurno dokazani sabirni, ako ne i sinergetični efekat.

Dobijeni rezultati su nam jasno pokazali da su navedene smanjene pojedinačne doze pomenutih tuberkulostatika bile manje ili više ne-

moćne da spreče razvoj tuberkulozne infekcije. Međutim, udruženo davanje imalo je pun efekat u sprečavanju razvoja tuberkulozne infekcije.

Davanje pomenute mešavine tuberkulostatika u slučaju jedne već u velikoj meri razvijene eksperimentalne tuberkulozne infekcije dovelo je do pune regresije već ranije stvorenih tuberkuloznih lezija, što nesumnjivo govori o njihovom jasno izraženom sabirnom efektu.

UTICAJ NAIZMENIČNOG NEDELJNOG DAVANJA TUBERKULOSTATIKA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Ovim eksperimentom mi smo želeli da utvrdimo kako deluju: streptomicin, izonijazid, kanamicin, trekator, cikloserin, miambutol i rifadin kada se daju naizmenično od po jedne nedelje u slučaju jedne već razvijene eksperimentalne tuberkulozne infekcije zamorčadi. Davanje pomenutih tuberkulostatika početo je 3 nedelje posle inokulacije, tj. u vreme već razvijene tuberkulozne infekcije, a davanje je trajalo 6 meseci, kada je jedan deo zamorčadi žrtvovan da bi se video efekat tretiranja, dok je drugi deo životinja ostavljen bez tretiranja u toku dalja 3 meseca.

Iz eksperimentom dobijenih rezultata jasno se videlo da je ovaj način tretiranja bio vrlo efikasan i da je doveo ne samo do zaustavljanja širenja tuberkulozne infekcije, već i do regresije ranije stvorenih tuberkuloznih lezija. Međutim, obustava davanja lekova imala je za posledicu ponovno širenje tuberkulozne infekcije i uginuće životinje usled generalizovane tuberkuloze.

Ovaj nam eksperiment još jednom potvrđuje naša ranija tvrđenja da pomenuti tuberkulostatici nisu bili u stanju da u navedenom vremenu i u navedenim dozama unište prisutne BK u organizmu. Pored toga, ovakav način tretiranja prenet na kliniku imao bi veliki značaj zbog povoljnog terapijskog efekta, zbog smanjene opasnosti od toksičnosti i verovatno radi manje mogućnosti stvaranja rezistencije.

UTICAJ HORMONA ACTH I HIDROKORTIZONA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

S obzirom na veliki značaj koji imaju ACTH i kortizon u modernoj terapiji, kao i s obzirom na protivurečne rezultate dobijene od strane raznih autora o njihovom dejstvu kako u slučaju eksperimentalne tuberkuloze tako i u kliničkoj primeni tuberkuloze, to smo i mi želeli da našim eksperimentima ispitamo kako ovi moćni hormoni deluju na eksperimentalnu tuberkulozu kad su dati sami ili u kombinaciji sa izonijazidom.

Naši eksperimenti su nam jasno pokazali da ni ACTH ni hidrokortizon u upotrebljenim dozama nemaju nikakvog uticaja kako na razvoj tako i na jednu već razvijenu tuberkuloznu infekciju zamorčadi.

Dati u kombinaciji, bilo ACTH bilo hidrokortizon, sa izonijazidom pokazali su jasno izraženo sinergetično dejstvo koje se manifestovalo time što je ova kombinacija bila u stanju da dovede do regresije već nastalih tuberkuloznih promena u toku 4 nedelje od dana inokulacije. Samo davanje izonijazida u odgovarajućoj dozi nije bilo u stanju da dâ tako dobar efekat.

ANU BiH АНУ БиХ

UDRUŽENO DEJSTVO TUBERKULINA I STREPTOMICIN-IZONIJAZIDA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Da bi jedan tuberkulostatik mogao da dejstvuje, on mora da dođe u dovoljnoj koncentraciji u kontakt sa BK u organizmu. To je razlog da je kod kavernozne tuberkuloze efekat tuberkulostatične terapije u velikoj meri smanjen pošto zid kaverne predstavlja izvesnu barijeru i pošto je koncentracija tuberkulostatika u kaverni smanjena. Iz toga razloga neki autori su smatrali da bi trebalo pribeći izvesnim sredstvima koja bi bila u stanju da tu smetnju otklone i poboljšaju stepen vaskularizacije u zidu kaverne, što bi imalo za rezultat veći priliv krvi pa i tuberkulostatika. U tom cilju predlagani su tuberkulin, kalijumjodat i neka druga sredstva.

Još Virhov je opisao da unošenje tuberkulina u tuberkulozni organizam izaziva perifokalne inflamatorne reakcije praćene, pored drugih, jednom intenzivnom vaskularizacijom ognjišta. Lokalne, fokalne i opšte reakcije koje tuberkulin može da prouzrokuje u tuberkuloznom organizmu zavisne su, s jedne strane, od jačine lezija, a s druge strane — od količine unetog tuberkulina. Tragičan pokušaj uvođenja od strane Roberta Koha tuberkulina u terapiju tuberkuloze dobro je poznat. Međutim, pojavom moćnih tuberkulostatika ova je opasnost otklonjena.

Mi smo u našim eksperimentima prilikom jedne početne eksperimentalne generalizovane tuberkulozne infekcije zamorčadi upotrebili zajedničku terapiju tuberkulinom i iznonijazidom ili streptomicinom, ili pak udruženo — i jednim i drugim. Posle 190 dana od početka tretiranja mi smo našli da je efekat kombinovanog lečenja tuberkulinom uz pomenute tuberkulostatike bolji od onoga postignutog upotrebom samih tuberkulostatika.

Na osnovu naših eksperimentalno dobijenih rezultata mi smo savetovali kliničarima primenu ovako kombinovane terapije u lečenju kavernoznih oblika tuberkuloze.

PROBLEM REZISTENCIJE NA TUBERKULOSTATIKE

I mi smo našim eksperimentima dokazali potpuno odsustvo efekta tuberkulostatikâ prema kojima je već stvorena rezistencija. Pri tome je efekat drugog tuberkulostatika ostao nedirnut kada se radilo o streptomicinu i izonijazidu.

Naši eksperimenti u vezi s pitanjem sticanja rezistencije BK prema raznim tuberkulostaticima in vitro i in vivo pokazali su da je dosta lako postići rezistenciju prema tuberkulostaticima u kulturi sukcesivnim povećavanjem doza. Međutim, mi u našim eksperimentima nismo uspeli dobiti ni najmanji stepen rezistencije prema izonijazidu, miambutolu i rifadinu ni posle bilo pojedinačnog bilo udruženog tretiranja tuberkuloznih zamorčadi u toku 6 meseci pomenutim tuberkulostaticima. Verovatno da je tome razlog prisustvo u organizmu zamorčeta nekih faktora koji negativno deluju na sticanje rezistencije BK prema ovim tuberkulostaticima.

Ispitujući postojanost stečene rezistencije BK na INH, mi smo našli da je stečena rezistencija slabe jačine reverzibilna, tj. da se dužim stajanjem ili pasiranjem dâ ponovo vratiti ranija osetljivost.

IMUNOGENA SVOJSTVA BK REZISTENTNIH PREMA RAZNIM TUBERKULOSTATICIMA

I naši eksperimentalni radovi su pokazali da BK sa sticanjem rezistencije gubi u virulenciji prema zamorčetu. Taj gubitak virulencije srazmeran je stepenu postignute rezistencije, tako da visoko rezistentni BK prema izonijazidu i streptomicinu ubrizgani zamorčadima dovode samo do lokalnih promena bez sposobnosti za dalju generalizaciju.

Mi smo našim eksperimentom želeli da ispitamo kakva je imunogena moć tako veštačkim putem učinjenih slabo ili avirulentnih BK.

Za ovaj eksperimenat uzeli smo nekoliko grupa zamorčadi i inokulisali svaku grupu posebice visokorezistentnim sojevima BK prema streptomicinu, izonijazidu i PAS-u. Četvrta grupa zamorčadi dobila je BCG-vakcinu.

Posle određenog vremenskog perioda sve grupe, kao i jedna nova kontrolna dobile su virulentan soj BK.

Dobijeni rezultati su pokazali da su zamorčad iz svih grupa koje su ranije dobile rezistentne slabo virulentne BK stekle jedan stepen imuniteta jednak onome koji je dobijen unošenjem BCG-vaksine. Takođe je nađeno da su svi ovi sojevi BK, kao i BCG-vakcina posedovali i punu alergizirajuću moć.

Još uvek ostaje otvoreno pitanje u kolikoj su meri na tuberkulostatike rezistentni BK i manje virulentni prema čoveku. Za to kliničkih dokaza još nemamo.

SUDBINA REINOKULACIJOM UNETIH BK

Kochov fenomen bazira se na drugačijem reagovanju ranije inficiciranog organizma sa BK prema reinokulaciji. Za eksperimentalni dokaz ovog fenomena postoji više modela. Mi smo se poslužili za to BK osetljivim i rezistentnim sojem na streptomicin. Tom prilikom i mi smo eksperimentalno dokazali da reinokulacijom uneti BK ne idu dalje od regionalnih limfnih žlezda.

UTICAJ PERTUSIS, DIFTERIČNE I TIFUSNE VAKCINE NA IMUNOGENOST BCG

U našim ranijim eksperimentima mi smo dokazali povoljan uticaj BCG-vakcine na difterični anatoksin u smislu pojačanog imuniteta protiv difterije.

Ovim našim eksperimentom mi smo želeli da ispitamo kako difterična, pertusis i tifusna vakcina utiču na imunogenost BCG. Tom prilikom mi smo dobili isto tako dobar imunitet kao što je i onaj dobijen samom BCG-vakcinom. Ovaj nalaz jasno govori o mogućnosti kombinovanja ovakve vakcinacije iz razloga što ne postoji nikakav antagonizam između navedenih vakcina i BCG.

PITANJE HEMIOPROFILAKSE TUBERKULOZE

Prema našim eksperimentima, hemioprofilaksa tuberkuloze pomoću INH može biti korisno primenjena samo u specijalnim prilikama i za određeni vremenski period.

UTICAJ TUBERKULOSTATIKA NA POJAVU ALERGIJE

Naši eksperimentalni nalazi prvi su pokazali da prilikom zaštitnog davanja izonijazida, tj. od dana inokulacije pa nadalje, ne dolazi do pojave tuberkulinske probe kod zamorčadi sve dok se izonijazid daje, makar to trajalo i po više meseci. Međutim, ako je došlo već do pojave tuberkulinske reakcije pre davanja izonijazida, ovaj nema više nikakvog uticaja kako na njenu jačinu, tako i na njeno trajanje.

Moć sprečavanja alergične reakcije ima samo izonijazid a ne i drugi dosad od naše strane ispitivani tuberkolstatici. Otuda je i naš zaključak da je mehanizam dejstva izonijazida na BK drugojačiji od ostalih tuberkulostatika.

Tuberkulostatici pa i drugi antibiotici mogu na dva načina da deluju u smislu sprečavanja imunološke reakcije organizma. Jedan način bi bio taj da antibiotici dovode do brzog uništenja infektivnog agensa i izostanka vremena, za njegovo antigensko dejstvo. Drugi način bi se sastojao ne u uticaju na infektivni agens već na imunološki reaktivne snage organizma. U našem slučaju radilo bi se o ovom drugom načinu, jer u organizam uneti BK nije uništen davanjem izonijazida.

Istovremeno naši eksperimenti su nam pokazali jednu važnu činjenicu, a ta je da izonijazid počet da se daje od momenta inokulacije pa nadalje ne samo da sprečava pojavu tuberkulinske reakcije, već sprečava i imunogenu moć inokulisanih BK, što nije slučaj sa streptomicinom, pa smatramo da o toj činjenici treba voditi računa prilikom primene ovih lekova.

TUBERKULOZA KAO ETIOLOŠKI FAKTOR STERILITETA

S obzirom na veliki značaj steriliteta žena kao i na razne faktore koji mogu dovesti do njega, poznata je i tuberkuloza kao jedan od etioloških činilaca.

U seriji izvršenih pregleda menstrualne krvi sterilnih žena mi smo otkriti prisustvo BK u 10,29% pregledanih žena.

Ovom prilikom želimo navesti da se metoda inokulacije pokazala kao jedina efikasna za detekciju BK u menstrualnoj krvi.

PITANJE ULOGE NASLEĐA KOD TUBERKULOZE

I mi smo želeli da vidimo eksperimentalnim putem da li je tuberkuloza nasledna bolest. Mi smo eksperimentalnim putem izazvali generalizovane forme tuberkuloze kod skotnih zamorčadi. Tom prilikom našli smo da mladunci rođeni od tuberkuloznih majki nisu inficirani tuberkulozom. Takođe smo ustanovili da se na novorođenu zamorčad od tuberkuloznih majki ne prenose ni reagini ni neka druga zaštitna antitela.

NASTALE TEŠKOĆE ZBOG PRIMENE TUBERKULOSTATIKA U LABORATORIJSKOJ DETEKCIJI TUBERKULOZNE INFEKCIJE

Sve do široke primene tuberkulostatika smatrano je da je najsigurnija metoda za detekciju BK u patološkim produktima biološki opit na zamorčadima. Međutim, danas se zna da sa sticanjem rezistencije

prema tuberkulostaticima BK u velikoj meri, ako ne i potpuno, gubi virulenciju prema zamorčadima, te prema tome biološka metoda detekcije danas nema onaj značaj koji je imala ranije.

MOGUĆE NEZGODNE POJAVE PRILIKOM UPOTREBE TUBERKULOSTATIKA

U ovom radu izneli smo našu šemu nezgoda do kojih može doći prilikom upotrebe raznih tuberkulostatika u terapiji tuberkuloze. Takođe smo izložili i metode kojima se mogu izbeći neželjene posledice antituberkulostatične terapije.

MILUTIN ĐURIŠIĆ

CONTRIBUTION DE NOTRE EXPERIENCE A L'EXAMEN DE LA TUBERCULOSE

RESUME

S'occupant au cours des années du problème de la tuberculose, l'auteur lui-même et avec ses colaborateurs avait publiéé une série de résultats des expériences faites dans ce domaine. Avant tout on avait examiné l'effet particulier de différents tuberculostatiques tels que: streptomycine, PAS, isoniazide, trecator, kanamycine, capréomycine, myambutole et rifadine, et cesi tant »in vitro« que »in vivo«. On assayait de trouver des doses particulières les plus efficaces, tant du point de vue prophylaxie que le traitement de la tuberculose expérimentale. A cette occasion-ci on jugeait important d'observer la manière d'utilisation et d'emploi de ces médicaments, les délais et intervalles ainsi que la durée du traitement. L'effet toxique était aussi strictement observé.

Au cours de l'expérience, une partie de ces examens était dédiée au problème du »mécanisme« des effets causés par ces tuberculostiques, c'est-à-dire de leur effet inhibiteur ou bactéricide par rapport à la thèse sur le B. K. »viable et non viable«.

Les résultats des expériences se rapportant au traitement combiné par les tuberculostatiques sont très importants, tant du point de vue théorique que pratique. Ces expérimentations ont également approuvé l'effet simultané d'une thérapeutique combinée. Cette thérapeutique combinée par des tuberculostatiques trouve de plus en plus une large application pratique en vue de: traitement plus efficace, économie en médicaments, possibilité d'éviter l'effet toxique et de devenir résistent de beaucoup plus tard.

Par la voie expérimentale on examinait l'effet commun de certains tuberculostatiques et tuberculine appliqués à la fois en cas d'une infection expérimentale plus avancée. De même on examinait l'effet commun des tuberculostatiques et de l'hormone ACTH et de l'hydrocortizone.

En ce qui concerne le domaine de l'immunité par rapport à la tuberculose, on procédait ê l'examen, par la voie expérimentale, de l'effet

des tuberculostatiques susmentionnés sur l'apparition et le cours des essais allergiques pratiqués en cas de la tuberculose expérimentale. C'est à cette occasion que l'auteur avait démontré, le premier, les différences y existantes. On s'occupait de la question concernant l'hérédité et l'immunité en cas de tuberculose. D'un grand intérêt sont également les travaux visant la question de l'influence subie par certains tuberculostatiques sur la puissance immunogène du bacille de la tuberculose. Les études démontrant que les souches virulentes du B. K., après avoir acquis une haute résistance vis-à-vis certains tuberculostatiques, perdent, dans une large mesure, leur virulence sur les cobayes, mais pourtant manifestent clairement leur puissance immunogène — sont d'une importance spéciale.

BIBLIOGRAFIJA

OBJAVLJENIH RADOVA PROF. dra MILUTINA ĐURIŠIĆA I SARADNIKA

1. Da li streptomicin deluje na bacile tuberkuloze in vitro. Sprski arhiv, Beograd, 1947, 8, 681.
2. Dejstvo streptomicina na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. Srpski arhiv, Beograd, 1948, 9/10, 733.
3. Pitanje streptomicin rezistentnih sojeva Bacila tuberkuloze i njihov značaj u lečenju tuberkuloze. (U saradnji sa P. Nešković) Srpski arhiv, Beograd, 1949, 12, 900.
4. Da li se na stečenu rezistenciju prema uobičajenoj dozi streptomicina može nepovoljno uticati većim dozama ovog leka. (U saradnji sa P. Nešković), Srpski arhiv, Beograd, 1950, 1, 16.
5. Dejstvo streptomicina i PAS-a i njihove kombinacije na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U saradnji sa P. Nešković). Srpski arhiv, Beograd, 1951, 2, 105.
6. Le probleme de laction bactericide de la streptomycine sur le bacille de la tuberculose. (U saradnji sa P. Nechkovitch) Revue d'Immunologie, Paris, 1951, t. XV, No 4, 217.
7. Uticaj PAS-a u kombinaciji PAS i streptomicin na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi prouzrokovanu streptomicino rezistentnim sojem. (U saradnji sa P. Nešković) Zbornik XIII Srpske akademije nauka — Institut za fiziologiju razvića, genetiku i selekciju, Beograd, 1951.
8. Uticaj različitih doza streptomicina davanih u raznim vremenskim razmacima na razviće bacila tuberkuloze kod eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi. (U saradnji sa Nešković. P.) Zbornik XIII Srpske akademije nauka — Institut za fiziologiju razvića, genetiku i selekciju, Beograd, 1951, 1, 35.
9. Da li dolazi do negativacije tuberkulinske alergične reakcije kod zamorčadi tretiranih streptomicinom? (U saradnji sa P. Nešković) Glas CCII Srpske akademije nauka — Odeljenje medicinskih nauka, Beograd, 1951, 3, 78.
10. Détermination de l'activité de l'hydrazide de l'acide isonicotinigue á l'égard du bacille tuberculeux, par inoculation sud oeuf incubé. (U saradnji sa Harissiyades S.) C. R. S. B., Paris, 1952, t. CXLVI, 1844.
11. Influence de l'hydrazide de l'acide isonicotinigue sur le développement de la tuberculose expérimentale chez les cobayes. (U saradnji sa P. Nechcovitch, V. Radoytchitch). Revue d'Immunologie, Paris, 1953, t. XVI — No 1/2, 24. La Presse Médicale, Paris, 1953, 61, No 5, 82.
12. Peroralno dejstvo hidrazida izonikotinske kiseline na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa V. Radojčić, P. Nešković). Srpski arhiv, Beograd, 1953, 4, 325.

13. Studija dejstva hidrazida izonikotinske kiseline i p-aminosalicilne kiseline (PAS) na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa Drndarski K.). Acta pharmaceutica Jugoslavica, Zagreb, 1953, 2/3, 168.
14. Uticaj hidrazida izonikotinske kiseline (rimifona) davanog svake druge nedelje na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski). Naučno društvo Crne Gore — Odjeljenje za medicinske nauke, Cetinje, 1953, 2, 18.
15. Pitanje baktericidnosti kombinacije INH i streptomicina prema bacilu tuberkuloze. Uticaj reinokulacije na razvoj eksperimentalne tuberkuloze gornjom kombinacijom. (U sar. sa P. Nešković, K. Arsenijević.) Zbornik radova III kongresa fiziologa Jugoslavije, Beograd, 1953.
16. Uticaj streptomicina i hidrazida izonikotinske kiseline na pojavu i tok alergije kod eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi. Zbornik radova III kongresa ftiziologa Jugoslavije, Beograd, 1953, 254.
17. De l'influence de l'hydrazide de l'acide isonicotinigue, suel et en combinaison avec les P. A. S. et la streptomycine, sur le développement de la tuberculose chez, les cobayes. Atti del VI Congresso internazionale di Mikrobiologia, Roma, 1953, 1, 546.
18. Studija dejstva hidrazida izonikotinske kiseline i p-aminosalicilne kina eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski.) Srpski arhiv, Beograd, 1953, 11, 1061.
19. Uporedna vrednost alergične reakcije i hemaglutinacije kod eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi. (U sar. sa S. Mršević-Dragutinović.) Srpski arhiv, Beograd, 1954, 12, 1958.
20. Upotreba tuberkulina kao nadražajnog sredstva u lečenju tuberkuloze streptomicinom i hidrazidom izonikotinske kiseline. (U sar. sa P. Nešković.) Acta pharmaceutica, Zagreb, 1955, 2, 75.
21. Une souche de bacille tuberculeux isoniazido-resistante peut-elle devenir sensible? (U sar. sa B. Bandur-Mandelson.) Comptes rendus des séances de l'Academie, des Sciences, Paris, 1955, t. 241, 259.
22. Uticaj raznih tuberkulostatika na tok eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi prouzrokovane jednim streptomicin rezistentnim sojem. (U sar. sa B. Bandur.) Srpski Arhiv, Beograd, 1965.
23. Istovremena upotreba velikih doza tuberkulina i izonijazida u lečenju eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi. Higijena VII, Radovi II kongresa preventivne medicine, Beograd, 1956, 205.
24. Uber das Problem der sog. »Viable et nonviable« Tuberkelbazillen bei der experimentelan Tuberkulose der Meerschweinchen, die mit grossen Einzeldosen von Streptomycin, Isoniazid und deren Kombinationen behandelt wurden. (U sar. sa K. Drndarski.) Allgemeine Pathologie und Bakteriologie, Basel (Schwiez), 1958, 21 No 1, 115.
25. L'effet de certains vaccinis sur l'effet immunogéne au vaccin B. C. G. Archives Belges de médicine sociale, hygiéne, médecine du travail et médecine legale, Bruxelles, 1959, 6, 408.
26. Dejstvo Cycloserina na Bacile tuberkuloze in vitro i na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski, S. Radojević.) Acta pharmaceutica Jugoslavica, Zagreb, 1959, 4, 157.
27. »Da li desenlibizujuća alergija« predstavlja imuno stanje? Prilog poznavanja stečenog imuniteta kod tuberkuloze. (U sar. sa V. Nešković.) Tuberkuloza — časopis jugoslovenskih ftiziologa, Beograd, 1960, 1, 55.
28. Trudnoća kod genitalne tuberkuloze i vrednost bakteriološke dijagnoze. (U sar. sa B. Stambolović) Srpski arhiv, Beograd, 1960, 4, 381.
29. Uticaj hormona ACTH i hidrokortizona na eksperimentalnu tuberkulozu kod zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski, V. Nešković.) Acta pharmaceutica Jugoslavica, Beograd, 1961, XV, 3, 289.
30. Dejstvo 1314 TH na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski, V. Nešković.) Acta pharmaceutica Jugoslavica, Zagreb, 1961, 4, 173.

ANU BiH АНУ БиХ

31. Dejstvo INH i hormona ACTH na eksperimentalnu eksudativnu tuberkulozu. (U sar. sa K. Drndarski i V. Šćepan.) Glas SANU, knjiga 17, str. 197, 1964.

32. Naši eksperimentalni doprinosi pitanju hemioprofilakse tuberkuloze. (U sar. sa K. Drndarski i Lj. Đorđević.) Arhiv za farmaciju, III—IV, 261, 1964.

33. Superinfekcija zamorčadi streptomicinorezistentnim sojem Bacila tuberkuloze. (U sar. sa V. Radojčićem.) Arhiv za farmaciju, 3—4, 269, 1964.

34. Ponašanje mladih zamorčadi rođenih od TBC majki prema eksperimentalnoj infekciji. (U sar. sa Koviljkom Drndarski.) Zbornik radova Medicinskog fakulteta 23, 1964, Beograd.

35. Moguće nezgodne pojave prilikom upotrebe tuberkulostatika. Arhiv za farmaciju, 3—4, 233, 1964.

36. Imunogena svojstva BK rezistentnih prema raznim tuberkulostaticima. (U sar. sa K. Drndarski i Verom Nešković.) Glas SANU, CCLXI, Vol. 18, 69, 1965.

37. Teškoće nastale u laboratorijskoj dijagnostici tuberkuloze usled primene tuberkulostatika. Galenika, god. VIII, Br. 1. 6, 1966.

38. Dejstvo kanamyicina in vitro na rast BK i in vivo na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U Sar. sa K. Drndarski.) Glas SANU, CCLXXI, Vol. 20, 101, 1967.

39. Dejstvo Capreomycina na eksperimentalnu TBC zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski.) Saopštenja INST za TBC — Srem. Kamenica, br. 3, 18, 1968.

40. Uticaj davanja više tuberkulostatika na eksperimentalnu TBC. (U sar. sa K. Drndarski i V. Leposavić.) Glas SANU, CCLXXV, Vol. 22, 125, 1969.

41. Dejstvo Myambutola na rast BK u kulturi i na eksperimentalnu TBC zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski i Milom Budimir.) Zbornik radova I kongresa Mikrobiologa Jugoslavije 176, 1969, Beograd.

42. Udruženo dejstvo tuberkulostatika. (U sar. sa K. Drndarski i M. Jovanović.) Simpozijum o tuberkulostaticima, SANU, Beograd, 1971.

43. Zaštitno i terapisko dejstvo Rifadina na eksperimentalnu TBC. (U sar. sa K. Drndarski i Lj. Marković.) Simpozijum o tuberkulostaticima SANU, Beograd, 1971.

44. Uticaj naizmeničnog nedeljnog davanja tuberkulostatika na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski i M. Jovanović.) Simpozijum o tuberkulostaticima, SANU, Beograd, 1971.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

Štampa: Izdavačko-štamparsko preduzeće »Savremena administracija«, Pogon »Branko Đonović«, Beograd