



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

## **RADOVI XLVIII, knj. 17.**

**Stern, Pavao**

**1973**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/1e29e961-f9fc-4260-96a5-4ffb6811b4c9>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

**RADOVI**  
**KNJIGA XLVIII**

**ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA**

**KNJIGA 17**

**SARAJEVO**  
**1973.**



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

**KNJIGA XLVIII**

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 17.



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

SARAJEVO  
1973.

ACADEMIE DES SCIENCES ET DES ARTS DE BOSNIE-HERZEGOVINE

# TRAVAUX

**TOME XLVIII**

SECTION DES SCIENCES MEDICALES

LIVRE 17.

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



SARAJEVO  
1973.

## S A D R Ž A J

	Strana
1. <i>Pavel Stern and Edita Gmaz-Nikulin:</i> The influence of 1, 1, 1-trichloro-2, 2- BIS (p-CHLOROPHENYL) éthan (DDT) upon the muscle distrophy in rats — Utjecaj DDT na mišićnu distrofiju štakora — — — — — — — — — —	5
2. <i>Kemo Valjevac i Pavel Štern:</i> Pokušaj specifične terapije botulinus intoksikacije i odnos prema antitoksičnim serama — The attempt of specific therapy of botulinus intoxication and its relation to the antitoxic serum — — — — —	13
3. <i>Ernest I. Grin, Luka Pirnat, Efrosina Dimitrijević i Ljubo Šimić:</i> Thromboangiitis obliterans i rezultati piroterapije malarijom—Throm- boangiitis obliterans and results obtained by pyreotherapy using malaria — — — — — — — — — — — — — — — —	21
4. <i>Jakob Gaon A. i Zlatko Puvačić R.:</i> Pitanje postojanja inaparentnih oblika recidiva klasičnog pjegav- ca — Approach to the study of inapparent form of relapses in typhus fever — — — — — — — — — — — — — — — —	37
5. <i>Seid Huković, Fahrudin Rustambegović i Nurudin Numić:</i> Uticaj lijekova kardiovaskularnog sistema na modelima srca i krv- nih žila — The effect of the drugs acting on the cardiovascular sys- tem on the model-systems of heart and blood vessels — — — — —	45
6. <i>Vojislav Danilović:</i> Dijagnoza endemske nefropatije — Le diagnostic de la néphropatie endémique — — — — — — — — — — — — — — — —	53
7. <i>Josip Ježić i saradnici:</i> Glaciofluvijalna erozija — primarni etiopatogenetski faktor čovjeko- ve endemske strume i vezikalne hematurije goveda — Die Glacioflu- viale Erosion — der primäre ethio-pathogenetische Faktor der ende- mischen Struma beim Menschen und der vesikalen Hämaturie beim Rind — — — — — — — — — — — — — — — —	65
8. <i>Aleksandar Nikulin:</i> Patogeneza histaminskog šoka — Pathogenesis of the histamine shock	93
9. <i>Sava Petković:</i> Tumori pijeluma i uretera u regionima endemske nefropatije — Les tumeurs du bassin et de l'uretère dans les régions de néphropathie endémique — — — — — — — — — — — — — — — —	107



10. *Džemal Rezaković:*  
 Kretanje krvnih lipida kod osoba srednje starosne dobi i osoba starijih od 60 godina sa početnim i razvijenim stadijumom degenerativno-sklerotičnih promjena na arterijalnim sudovima — The movement of blood lipids in middle-aged persons and persons older than 60 years with begun and developed stadium of degenerative sclerotic changes on arterious vessels — — — — — — — — — — 123
11. *Ešref Sarajlić i Nedžad Hadžimusić:*  
 Akutni salicilizam u djece — Acute salicylism in children — — 135
12. *Nikša Allegretti:*  
 Fiziološka uloga imunološke reakcije — Physiōlogical role of the immune reaction — — — — — — — — — — 145
13. *Mira Nadaždin i Ernest I. Grin:*  
 Djelovanje lizozima na antigeno svojstvo treponema pallidum u FTA (Fluorescent treponema antibody) testu — Influence of lysozymes upon the antigenic reactivity of treponema pallidum in the fluorescent antibody test (FTA) — — — — — — — — — — 159
14. *Hermann Pinkus, M. D.:*  
 Epidermal biology in relation to skin diseases — Epidermalna biologija u odnosu na kožna oboljenja — — — — — — — — — — 165



PAVEL STERN and EDITA GMAZ-NIKULIN\*

**THE INFLUENCE OF 1, 1, 1-TRICHLORO-2, 2-BIS (p-CHLORO-PHENYL) ETHAN (DDT) UPON THE MUSCLE DYSTROPHY IN RATS**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 10. I 1972. god.)

Not long ago, we were able to show that oxotremorine (the substance which activates cholinacetylase (OT) (Holmstedt and Lundgren, 1970) leads to the increase of the weight of dystrophic muscles of the rat (Stern, 1971 in Press). Since we know that acetylcholin has trofic effect upon sceletal muscles (Drachman, 1967), we think that this effect of OT is probably connected with its trofic effects (Stern, 1971 in Press). Recosen (the extract of heart muscle which also activates cholinacetylase) (Bašagić, et al., 1962) had the same effect on dystrophic muscle (Stern and Ristić, 1971 in Press). We have previously shown that Recosen strenghtens static tremor (ST) (Bevandić and Stern, 1964) caused by OT probably because of summarising of effects on AcH.

In another paper, we have shown that DDT causes ST which cannot be removed by atropin (Stern and Valjevac, in Press). The quantity of AcH in CNS seems to be constant (Stern and Valjevac, in Press). Some authors indicate that AcH in CNS has even decreased (Hrdina et al., 1971). Not long ago, it has been shown that DDT does not effect the activity of cholinacetylase (Ching-Chieh Yu and Booth, 1971). Tremor caused by DDT could have only been removed with mephe- nezin and diazepam (Stern and Valjevac, in Press) which are inhibitors of polysynaptic reflexes. We have therefore concluded that DDT causes specific form of ST at the level of medulla spinalis, and we considered it interesting to investigate the effects of DDT upon this kind of dystrophy although we know that DDT doesn't increase AcH (Stern and Valjevac, in Press; Ching-Chieh and Booth, 1971) as it

---

\* The authors wish to express their gratitude to both Republicual Fund for Coordination os Scientific Activities and Republicual bureau of social insurance for Grants in aid.

does OT or Recosen. But it is well known that DDT increases conductivity through axon (Narahashi and Haas, 1967) and that it antagonizes tetrodotoxin (Narahashi and Haas, 1967). Using this method, we have already shown that anabolics increase the weight of muscle mass (Igić et al., 1969). It should be stressed, however, that this kind of muscular disorder is not identical to the real progressive muscular dystrophy (Erb's disease).

#### METHOD

Wistar rats were used in the experiment and muscle dystrophy was caused by Selye's method (Selye, 1965): male rats weighting 90—110 gr. had their abdominal aorta constricted just beneath renal artery. Five days later legs were exposed to ice cold water. Animals were sacrificed 14 days after operation. The weight of skeletal muscles has than been measured (medial femoral group: m. gracilis anticus et posticus, m. adductor longus, magnus et brevis, m. pectineus). After measurement, it was compared with control group and underwent histologic examination. DDT was diluted in olive oil (0,2 cc of oil per rat, and administered 25 mg/kg and 10 mg/kg per os. Control group was administered only 0,2 cc oil per os. DDT was given from the first day of experiment i. e. after constriction of abdominal aorta until the sacrificing 15 day later. There was also one group of rats that was getting DDT for 15 days but was then left alive for another 4 days in order to see if absence of DDT administration would again lead to dystrophy.

#### RESULTS

##### THE INFLUENCE OF DIFFERENT DOSES OF DDT UPON THE WEIGHT OF MUSCLES OF MICE WITH MUSCLE DYSTROPHY

DDT Dose and way of application *	Experiment $\bar{x}(\pm SE-n)$	Control $\bar{x}(\pm SE-n)$	p
25 mg/kg in edible X oil per os. Control — only edible oil	838,57( $\pm 63,63-7$ )	614,37( $\pm 34,09-8$ )	<0,05
10 mg/kg in edible * oil per os. Control — only edible oil	777,50( $\pm 30,70-12$ )	731,10( $\pm 24,72-9$ )	>0,05
25 mg/kg in edible ** oil per os. Control — only edible	906,25( $\pm 32,30-8$ )	876,87( $\pm 64,43-8$ )	>0,05

X = mean value

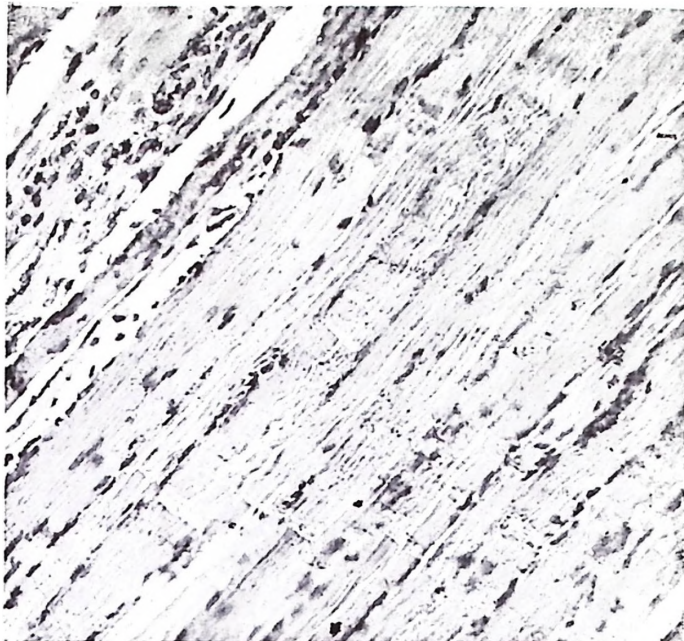
SE = standard error of the mean value

n = number of animals

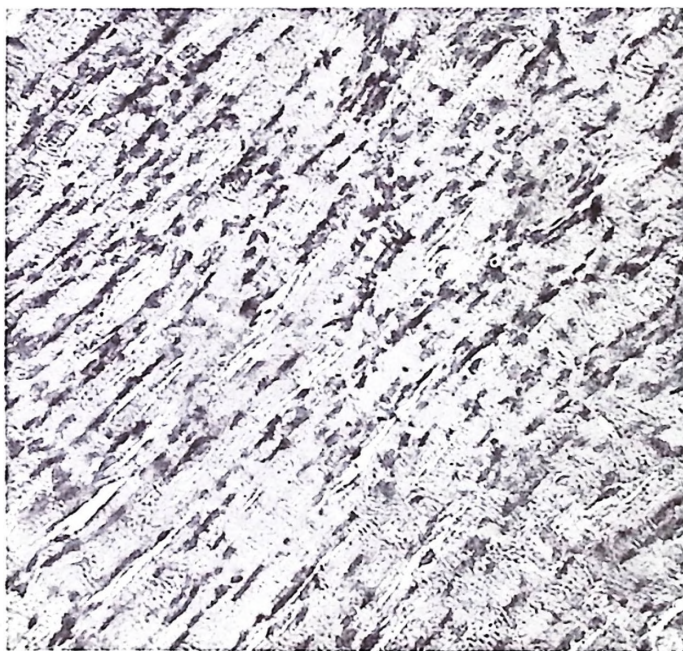
p = probability

\* = treatment with DDT was started 3 days before operation and has been continued until animals were sacrificed (15 days altogether).

\*\* = treatment started 3 days before operation and was continued for 15 days. Treatment was then suspended for 7 days. On the 7<sup>th</sup> day animals were sacrificed.

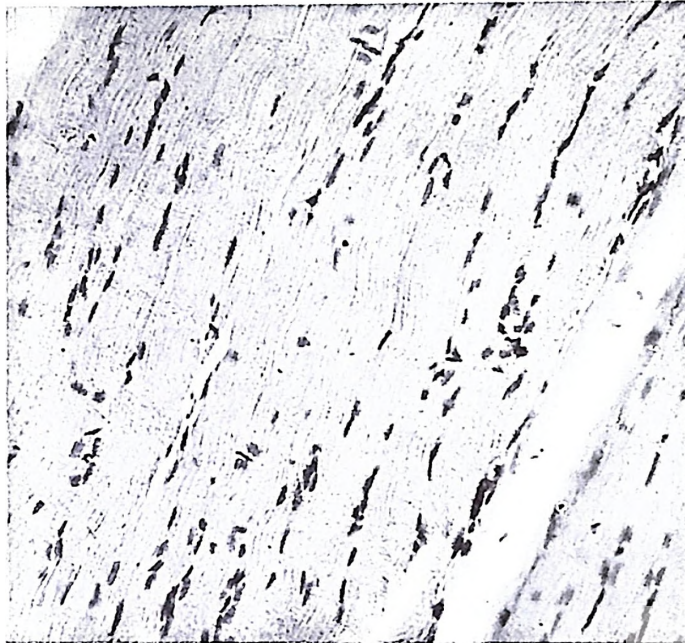


*Picture 1.*  
*Controll. Rather large muscle necrosis with resorptive reaction.*  
*Magnified 150 × Hem.—Eoz.*



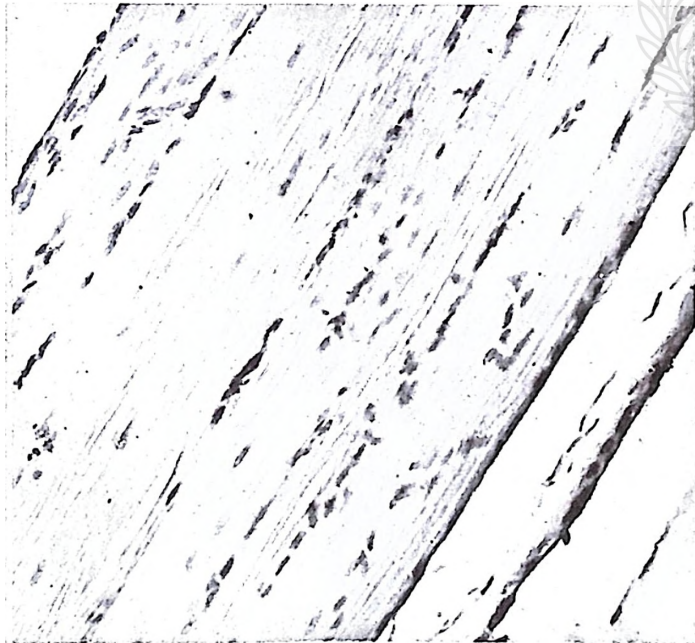
*Picture 2.*  
*Controll. Atrophy and degeneration of muscle fibers. Magnified 240 ×.*  
*Hem—Foz.*





Picture 3.

Experiment (10 mg DDT). Muscle nearly intact. Magnified 240  $\times$ . Hem.—Eoz.



Picture 4.

Experiment (10 mg DDT) Hipertrophy of muscle fibers. Magnified 240  $\times$ . Hem.—Eoz.

It can be seen from the table that DDT has significantly raised the weight of dystrophic muscles. We know from previous experiments that normal medial femoral group weights 900—1000 mg (Igić, et al., 1969). If DDT is suspended for 4 days after 15 days of treatment with DDT, muscles will degenerate again.

### HISTOLOGIC ANALYSIS

After fixation in formalin, samples were colored with hemalaun and eozin and microscopied. We wanted to get a general impression about the condition of each sample. We also made comparisons between them and searched for atrophy, degeneration and necrotized fibers and resorptive proliferative processes in muscles. We also looked for possible hipertrophy of intact muscle tissue and for possible regeneration.

Dystrophic changes (atrophy, degeneration and necrosis) were present in all samples, but various lesions were found, small ones, involving only few fibers, and very large ones. They varied from one sample to another but different lesions were sometimes seen in one sample. Dystrophic changes were stronger in control group and big lesions of muscle tissue were predominantly found in control group. Resorptive-proliferative processes were nearly the same in experimental and in control group. There was no significant difference in the intensity of dystrophic changes in experimental subgroups which were treated with various doses of DDT.

Signs of regeneration were not found in any of the samples. Hipertrophy of smaller groups of muscle fibers was detected, in intact parts of muscles in about 50% of the samples of control group and in experimental group which was administered 10 mg of DDT. Experimental subgroup which was getting 25 mg of DDT showed similar picture in 71%.

### HISTOLOGICAL CONCLUSION

The intensity and quantity of dystrophic changes in muscles, caused by Selye's method, was significantly smaller in experimental group which was given DDT than in control group. The changes were not dependable upon the quantity of DDT. The number of necrotic foci was also smaller. One animal of the experimental group was exception and its lesions were significantly larger.

### DISCUSSION

It can be seen that DDT increases the weight of dystrophic muscles although it doesn't effect the activity of cholinacetylase (Ching-Chieh and Booth, 1971) and even decreases AcH in CNS (Hrdina et al., 1971). The exact mechanism of tremor caused by DDT has not yet been explained but it is very probably situated in medulla spinalis, according to us (Stern and Valjevac, in Press) and some other authors (Shankland, 1964). It has been proved that tremor can be induced even in decapitated frog and that it can occur beneath the incision in medulla (Shankland, 1964; Henderson et al., 1970). It is well known that DDT antagonizes tetrodotoxine (Narahashi and Haas, 1967). DDT will hence accelerate the conduction of impulses through axon

and spontaneous impulses from alfa motor cells will then produce stronger irritation of motor unit. This probably causes excessive draining of AcH vesicles which are located at the end of motor nerves.

DDT has probably affected dystrophic muscles through  $\alpha$ -motor neuron by increasing its function. This has then probably led to the increased release of AcH at the end of motor nerves. Underbinding of aorta, which is necessary for causing dystrophia, leads to ischemia of medulla spinalis. Medulla is not entirely damaged because rats have well developed mammary artery which supplies enough collateral (Greene Eunice Chace, 1955) blood.

Histologic analysis showed less damage in muscles which have received DDT than in controls.

It is interesting that suspending of DDT cure again decreases the weight of muscles.

If this model adequately represents Erb's disease we could conclude that it is a disease of nervous system. The similarity between Erb disease and Botulinus intoxication (Holmstedt and Lundgren, 1970; Stern, in Press) may be another proof for this. Botulinus intoxication is also characterized by decrease of AcH release at the end of motor nerves (Burgin et al., 1949), what we think, may also happen in Erb disease. Baker and Sabawala (1963) have already shown that dystrophic muscle becomes very sensitive to neostigmin. This also speaks for nervous origin of Erb disease, rather than muscular.

We were even able to show that such dystrophic muscles are reacting to various drugs which cause either tremor or rigor (Stern, 1971 in Press). Such reaction also shows muscles intoxicated with botulinus (Stern and Valjevac, 1971). All these facts make us think a wide epidemiologic analysis should be carried out in order to see if incidence of Erb disease is related to the quantity of DDT in food and in examined persons.

#### SUMMARY

It has been shown that muscles of posterior extremities of rats with muscular dystrophy caused by Selye's method regain nearly normal weight after administration of DDT.

Histologic changes (atrophy, degeneration, necrosis) in muscles treated with DDT are smaller than in control animals.

PAVEL ŠTERN i EDITA GMAZ-NIKULIN

### UTJECAJ DDT NA MIŠIČNU DISTROFIJU ŠTAKORA

#### KRATAK SADRŽAJ

Budući da je već poznato da DDT pojačava provodljivost kroz nerv i da izaziva statički tremor, učinjen je pokušaj da se vidi da li će DDT popraviti kliničku sliku distrofičnog mišića.

Isto tako poznato je da DDT ne povisuje količinu acetilholina u CNS, ali se ipak mogao očekivati efekt na distrofičnu muskulaturu. U jednom

prijašnjem radu mi smo postavili hipotezu da se kod mišićne distrofije (Erbovog tipa) radi o smanjenim impulsima alfa-motornih stanica medulle spinalis na okončine nerava.

Naši pokusi su pokazali da stvarno DDT povećava signifikantno težinu distrofičnih mišića štakora izazvanom metodom Selya. Osim toga, u distrofičnim mišićima štakora tretiranih DDT i histološke lezije su manje nego kod kontrolnih životinja.

#### REFERENCES

- Baker N., Sabawala P. B.: Abnormal pharmacological responses of isolated nerve-muscle preparations from muscular dystrophic mice. *J. Pharm. exper. Therapeut.* 141, 214—222 (1963).
- Bašagić E., Bošković B., Stern P.: Activation of choline acetylase by a protein-free aqueous extract of heart muscle. *Arch. int. Pharmacodyn* 137, 49—53 (1962).
- Bevandić M., Stern P.: Prilog patofiziologiji statičkog tremora. Naučno društvo SRBiH, Radovi XXIII, 13—19, Odjelj. Med. nauka, knj. 10, Sarajevo (1964).
- Burgen A. S. V., Dickens F., Zatman L. J.: The action of botulinus toxin on the neuromuscular junction. *J. Physiol. (Lond.)* 109, 10—24 (1949).
- Ching-Chieh Yu, Booth Gary M.: Inhibition of choline acetylase from the mouse fly (*musca domestica* L.) and mouse. *Life Sciences* 10/II, 337—347 (1971).
- Drachman D. B.: Is acetylcholine the trophic neuromuscular transmitter? *Arch. Neurol.* 17, 206—218 (1967).
- Greene Eunice Chace: »The anatomy of the rat« Transactions of the American philosophical Society held at Philadelphia for promoting useful knowledge. Newseries-vol. XXVII, Hafner Publishing Co, New York, 1955.
- Henderson G. L., Woolley D. E.: Ontogenesis of drug-induced tremor in the rat. *J. Pharm. exper. Therapeut.* 175, 113—119 (1970).
- Holmstedt B., Lundgren G.: Effects of oxotremorine and atropine on choline acetylase activity. In: Heilbron, E., Winter, A. »Drugs and cholinergic mechanisms in the CNS« Research Institute of National Defence, Stockholm, 1970, 339—354.
- Hrdina P. S., Singhal R. L., Peters D. A. V., Ling G. M.: Role of brain acetylcholine and dopomine in acute neurotoxic effects of DDT, *Europen. J. Pharmacol.*, 15, 379 (1971).
- Igić R., Jeličić J., Nikulin E., Stern P.: Myotrophischer Effekt des Metenolazetat auf die experimentelle Muskeldystrophie der Ratte. *Endokrinologie*, 54, 103—106 (1969).
- Narahashi Toshio, Haas, G. Hans: DDT: Interaction with nerve membrane conductance changes. *Science* 157, 1438—1440 (1967).
- Selye H.: A muscular dystrophy induced by cold following restriction of the arterial blood supply. *Experientia* XXI, 610—611 (1965).
- Shankland D. L.: Involvement of spinal cord and peripheral nerves in DDT—poisoning syndrome in albino rats. *Toxicology and applied pharmacology* 6, 197—213 (1964).
- Stern P.: Aktivatori holin-acetilaze i mišićna distrofija. Symposium on muscles diseases, Baško Polje, February, 1971. in Press.
- Stern P.: Odnos intoksikacije botulinusom i Erbove bolesti. *Bulletine scientifique*, Section A, in Press.
- Stern P., Ristić A.: Daljnji prilog uloge acetilholina kod Erbove bolesti. Symposium on muscles diseases, Baško Polje, February, 1971, in Press.
- Stern P., Valjevac K.: Mechanism of action of botulinum toxin. *Arch. int. Pharmacodyn.* 190, 47—60 (1971).
- Stern P., Valjevac K.: The influence of some drugs on DDT-induced rest tremor. *Europ. J. Pharmacology* in Press.



KEMO VALJEVAC i PAVEL ŠTERN

## POKUŠAJ SPECIFIČNE TERAPIJE BOTULINUS INTOKSIKACIJE I ODNOS PREMA ANTITOKSIČNIM SERAMA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 10. I 1972. god.)

### UVOD

Terapija intoksikacije Botulinus toksinom (BT) predstavlja još uvijek neriješen medicinski problem. Iako se o mehanizmu djelovanja BT dosta zna, ipak su terapijske mogućnosti zasad veoma skućene. U stvari, jedino sredstvo koje sigurno štiti od intoksikacije je antitoksični serum (AS). Međutim, tu treba upozoriti da AS može da zaštiti samo u veoma ranoj fazi intoksikacije kad još klinička slika nije potpuno razvijena. Kasnije, kako klinička slika postaje izrazitija, i njegovo djelovanje postaje sve manje uspješno. Zapravo AS može da djeluje samo na toksin koji još nije vezan na mjestu svog djelovanja na završecima motornih nerava, gdje izaziva neuromuskularni blok i ekstremnu mišićnu slabost (B u r g e n i ostali, 1948; W h a l e r, 1967; W r i g h t, 1955). Uz to treba znati da se BT, uprkos svojim velikim molekulama, relativno brzo veže i da su potrebne izvanredno male količine ovog otrova da bi katastrofalno djelovao. Prema H a b e r m a n n u (1967; 1969), smrtna doza za čovjeka iznosi oko 0,003 gama, što dovoljno ilustruje izvanredno veliku toksičnost ovog otrova. Toksin, kad je jedanput vezan na nervnim završecima, izaziva promjene koje veoma dugo perzistiraju iako se ne zna da li on tu trajno ostaje ili samo trajno inhibira neki proces ili enzira. Prema nekim autorima, potrebno je godinu dana da bi se muskulatura definitivno oporavila nakon trovanja (T h e s l e f f, 1961). Na sve ove promjene AS ne može djelovati i ne može poništiti djelovanje jedanput vezanog toksina.

Na osnovu gornjih činjenica moramo zaključiti da bi za uspješno liječenje botulizma bilo potrebno aplicirati AS u veoma ranoj fazi intoksikacije. Na žalost, to ćemo biti u mogućnosti samo u rijetkim slučajevima, jer se automatski nameće pitanje rane dijagnoze. Međutim, da bi se dijagnoza postavila, moraju postojati simptomi, a kad su simptomi razvijeni, tada je toksin već vezan i na njega se može samo djelomično uticati sa AS.

Iz svega ovoga proizlazi da AS ni izbliza ne može zadovoljiti terapeutske potrebe u slučaju BT-intoksikacije. Neophodno bi bilo pronaći neko sredstvo koje bi, upotrijebljeno zajedno sa AS, dopunjavalo njegovo djelovanje neutralizirajući aktivnost već vezanog toksina, što bi dovelo do poboljšanja u neuromuskularnoj transmisiji i do bržeg opravljanja zahvaćene muskulature. Samim tim takvo sredstvo bi moglo djelovati i u kasnijoj fazi intoksikacije kad AS više ne djeluje. Međutim, uprkos svima nastojanjima da se pronađe, takvog sredstva još uvijek nema. Izvjesni rezultati dobijeni su sa guanidinom (Cherington i Ryan, 1970), ali može se reći da je time problem samo načet, ali ne i definitivno riješen.

Mi smo u toku našeg desetgodišnjeg rada na problemu terapije BT-intoksikacije pronašli nekoliko farmaka koji signifikantno produžuju život miševa zatrovanih sa BT, ali, na žalost, nijedan od njih nije bio tako efikasan da bi miševi definitivno preživjeli. To su bili, između ostalih, u prvom redu flufenazin (FP) (Stern i Boras, 1968) kao najefikasniji, a zatim aminoguanidin (AG) (Boras i Stern, 1969) i tricianoaminopropen (TAP) (Stern i Boras, 1968). Zato smo smatrali potrebnim ispitati ove supstance u kombinaciji sa AS.

S druge strane, ako se podsjetimo da je osnovni mehanizam djelovanja BT blok u oslobađanju acetilholina (ACh) na okončinama nerava (Burg en i ostali, 1948) i da smo mi ranije dokazali da se taj blok može probiti nekim supstancama koje izazivaju grčeve ili tremor, katalepsiju ili nemir, ili pak druge motorne manifestacije (ali bez uticaja na dužinu života zatrovanih miševa) (Stern i Valjev ac, 1971), smatrali smo potrebnim ispitati i neke od ovih supstanci u kombinaciji sa AS.

Cilj naših eksperimenata bio je da se vidi da li će se djelotvorni efekti navedenih supstanci sumirati sa djelovanjem AS tako da bi se postiglo izlječenje i onih teških slučajeva trovanja kad nijedna od navedenih komponenata ne djeluje. S druge strane, cilj nam je takođe bio da utvrdimo da li se u ranoj fazi intoksikacije može postići potpuna zaštita i sa veoma malim, nedjelotvornim dozama AS u kombinaciji sa djelotvornim supstancama, čime bi se mogla smanjiti doza AS. Smanjenje doze AS smanjilo bi i eventualne anafilaktičke reakcije.

Da bismo mogli prići našem radu, morali smo prvo izvršiti neka preliminarna istraživanja. Naime, morali smo ustanoviti:

- optimalnu dozu AS za miševe koja, injicirana neposredno nakon BT, štiti od intoksikacije sve životinje, tj. 100%;
- testiranje efekta te optimalne doze injicirajući je u raznim fazama intoksikacije sve dok ona ne bude više djelotvorna;
- najmanju (graničnu) dozu AS, injiciranog neposredno nakon BT, koja još ima minimalan efekat, odnosno koja zaštićuje 20—30% miševa.

Zatim smo na osnovu rezultata preliminarnih istraživanja kombinovali spomenute farmake sa optimalnom i minimalnom dozom AS nakon određenog vremena iza intoksikacije i neposredno nakon intoksikacije.

#### METOD RADA

U eksperimentima smo upotrebljavali bijele miševe oba spola, tjelesne težine 20—25 grama. Tokom eksperimenta životinje kontrolne i pokesne grupe bile su pod istim temperaturnim i drugim uslovima, a vodu i

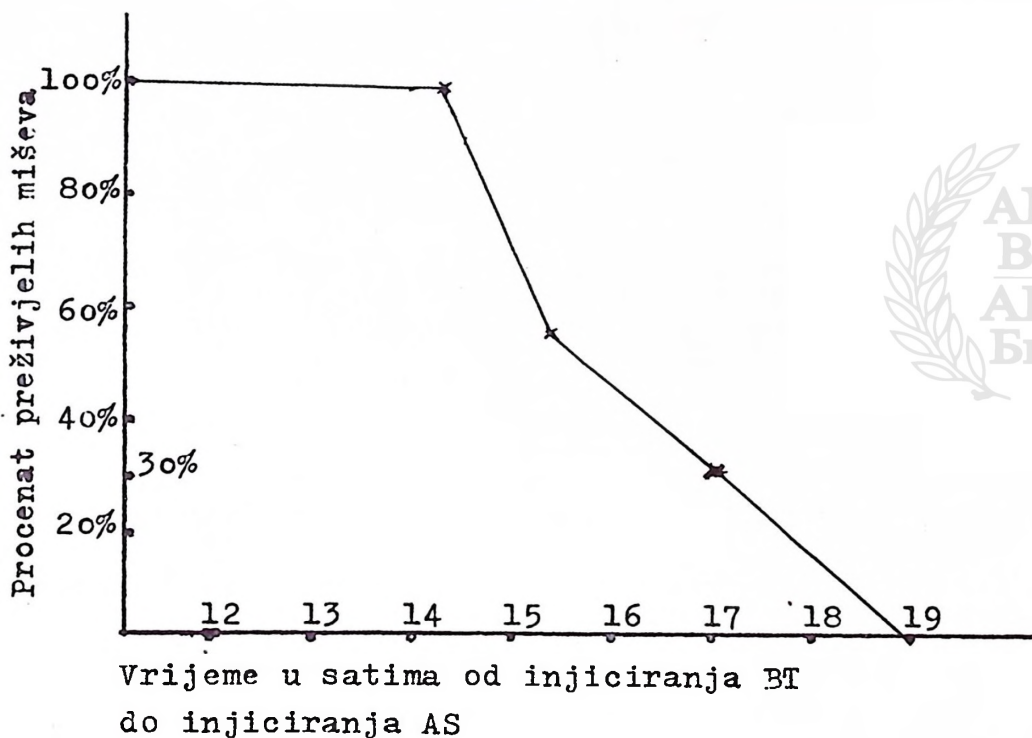
hranu su imale ad libitum. Supstance su otapane u destilovanoj vodi i aplicirane (ip., iv., im. ili sc. AS smo davali im. u različitim dozama i u različitim fazama intoksikacije, a BT smo uvijek davali sc. u dozi koja izaziva smrt miševa u roku od  $48 \pm 6$  sati.

Kao što smo već u uvodu rekli, morali smo izvršiti neka preliminarna istraživanja da bismo dobili neke podatke neophodne za naše eksperimente. Injicirajući različite količine originalnog i razblaženog AS\*) neposredno nakon intoksikacije i u kasnijim fazama intoksikacije sa BT\*), dobili smo slijedeće podatke:

1. Optimalna, tj. najmanja količina originalnog AS koja, data neposredno nakon intoksikacije, štiti sve (100%) miševe iznosi 0,05 ml/miša.

2. Injicirajući tu optimalnu dozu AS intoksiciranim miševima u različitim fazama intoksikacije i prateći zaštitni efekat te doze, dobili smo rezultate koji su prikazani na krivulji:

KRIVULJA



Kako što se iz krivulje vidi, AS pruža sigurnu zaštitu ako se daje u vremenu do 14—15 sati iza intoksikacije sa BT. U kasnijoj fazi intoksikacije njegov efekat je sve slabiji, tako da već nakon 19 sati potpuno nestaje. Najpovoljnije vrijeme injiciranja te optimalne doze za naše eksperimente uzeli smo 17 sati, jer AS injiciran u tom vremenu štiti samo

\*) Tvornici BEHRINGWERKE AG, Marburg a/L, zahvaljujemo za anti-toksični botulinus serum i botulinus toksin.

20—30% miševa. Na taj način smo u mogućnosti da vidimo da li će injiciranje AS u kombinaciji sa različitim supstancama dovesti do boljeg zaštitnog efekta nego što ga ima sam AS, odnosno da li će pri toj kombinaciji preživljavati veći procenat miševa.

3. Prilikom eksperimenata sa minimalnim dozama AS datog istovremeno sa BT utvrdili smo da AS u razblaženju 1:100 u količini od 0,1 ml/miša štiti oko 20—30% miševa i tu dozu smo uzeli kao najpogodniju za naše eksperimente. Cilj nam je bio, kao što smo gore rekli, da kombinovanjem te doze sa drugim djelotvornim supstancama postignemo da nam preživljava veći procenat miševa nego što je to slučaj pri davanju samog AS.

Pošto smo dobili gornje podatke iz preliminarnih istraživanja, mogli smo preći na naše glavne eksperimente. Njih bismo mogli podijeliti u dvije grupe: 1. kombinovanje različitih farmaka sa optimalnom dozom AS 17 sati nakon intoksikacije sa BT; 2. kombinovanje istih farmaka sa minimalnom dozom AS, tj. 0,1 ml/miša, razrjeđenja 1:100, ali ovog puta neposredno nakon intoksikacije sa BT. Metoda rada bila je slijedeća:

1. Uzimali smo po četiri grupe miševa. Jedna grupa je dobila samo BT i služila je kao kontrola. Druga grupa je dobila 17 sati iza intoksikacije sa BT 0,05 ml/miša AS originalne otopine im., treća grupa je dobila nakon istog vremena iza intoksikacije kombinaciju AS+supstanca i četvrta je dobila nakon istog vremena iza BT samo supstancu. Na taj način smo mogli jasno razlučiti u kolikoj mjeri zaštitni efekat potiče od djelovanja svake komponente posebno, a koliko od efekta sumiranja djelovanja obje komponente.

2. Prilikom ovih eksperimenata uzimane su takođe po četiri grupe miševa. Raspored grupa i način injiciranja supstanci bio je isti, samo što smo ovog puta davali AS razrijeđen 1:100 u količini 0,1 ml/miša, i to neposredno nakon intoksikacije sa BT.

## REZULTATI

U pokusu su bile slijedeće supstance (u kombinaciji sa AS):

1. Supstance za koje smo ranije utvrdili da imaju efekta kod BT-intoksikacije: FP, AG i TAP.

2. Neke od supstanci za koje smo ranije dokazali da su u stanju da probiju blok u lučenju ACh na okončinama nerava: oksotremorin, guanetidn, DEC, strihnin, amfetamin, kofein, ethamivan (vandid) i pentazol.

U tabeli 1 prikazani su rezultati eksperimenata prilikom injiciranja navedenih supstanci sa optimalnom dozom AS 17 sati iza intoksikacije sa BT. U tabeli je naveden procenat preživljavanja miševa, i to tako da grupu I predstavljaju životinje koje su dobile samo AS 17 sati iza BT; grupu II životinje koje su dobile kombinaciju AS+supstanca 17 sati iza BT i grupu III životinje koje su dobile samo supstancu takođe 17 sati iza BT. Kontrola, tj. životinje koje su dobile samo BT, nije unesena u tabelu, jer su miševi iz ove grupe svi uginuli u određenom roku, tj. za  $48 \pm 6$  sati. U tabelu su unesene doze i način aplikacije samo supstanci koje su bile u pokusu, dok je doza AS bila uvijek ista, tj. 0,05 ml/miša im. originalne otopine.

Tabela 1.

Supstanca	Doza i način aplikacije	Procenat preživljavanja miševa		
		I gr.	II gr.	III gr.
Flufenazin	10 mg/kg ip.	30%	10%	0%
Flufenazin	10 mg/kg ip.	20%	0%	0%
Flufenazin +	10 mg/kg ip.	20%	10%	0%
IS—17 57	1 mg/kg ip.			
Aminoguanidin	100 mg/kg ip.	30%	10%	0%
TAP	10 mg/kg ip.	30%	10%	0%
TAP	10 mg/kg ip.	30%	40%	0%
TAP	10 mg/kg ip.	20%	30%	0%
TAP	10 mg/kg ip.	30%	10%	0%
Oksotremorin	0,25 mg/kg iv.	30%	10%	0%
DEC	50 mg/kg ip.	30%	10%	0%
Guanetidin	25 mg/kg ip.	20%	10%	0%
Strihnin	1 mg/kg ip.	20%	0%	0%
Amfetamin	50 mg/kg ip.	20%	10%	0%
Kofein	50 mg/kg ip.	30%	10%	0%
Ethamivan	50 mg/kg ip.	20%	10%	0%
Pentazol	60 mg/kg ip.	20%	0%	0%

Kao što se iz tabele 1 vidi, nijedna od supstanci koje su bile u pokusu nije povećala procenat preživljavanja miševa zatrovanih sa BT. Čak je u većini slučajeva taj procenat bio niži u kombinaciji AS+supstanca nego što je to kod AS samog. Čak i FP, koji se u svim našim dosadašnjim pokusima pokazao kao najbolji i u kojeg smo polagali najviše nade, nije nimalo poboljšao situaciju u ovim eksperimentima, već je, štaviše, pogoršao procenat preživljavanja. Jedino kod TAP-a dobili smo veoma šarolike rezultate: jedanput je djelovao poboljšavajući, a drugi put, prilikom ponovljenih eksperimenata, pogoršavajući procenat preživljavanja. Ali, i kada je djelovao pozitivno, ti rezultati nisu bili tako ubjedljivi da bi se iz njih mogli izvlačiti zaključci koji daju neke nade.

U tabeli 2 prikazani su rezultati iste kombinacije (AS+supstanca), samo što je ovog puta uzimana nedjelotvorna doza AS, tj. razblaženje 1:100, od čega je miševima davano po 0,1 ml im., i to neposredno nakon intoksikacije sa BT. Dakle, razlika je samo u dozi i vremenu davanja AS i supstanci.

Tabela 2.

Supstanca	Doza i način aplikacije	Procenat preživljavanja miševa		
		I gr.	II gr.	III gr.
Flufenazin	10 mg/kg ip.	30%	10%	0%
Aminoguanidin	100 mg/kg ip.	20%	10%	0%
TAP	10 mg/kg ip.	30%	40%	0%
Oksotremorin	0,25 mg/kg iv.	20%	10%	0%
Guanetidin	50 mg/kg ip.	30%	20%	0%
DEC	50 mg/kg ip.	30%	10%	0%
Strihnin	1 mg/kg ip.	20%	0%	0%
Amfetamin	50 mg/kg ip.	30%	0%	0%
Kofein	50 mg/kg ip.	20%	0%	0%
Ethamivan	50 mg/kg ip.	20%	20%	0%
Pentazol	60 mg/kg ip.	30%	20%	0%

I ovdje vidimo da nijedna od supstanci koje su bile u pokusu nije potencirala djelovanje AS. Kao i u prethodnim pokusima, vidimo da je većina supstanci čak oslabila djelovanje seruma, izuzev TAP-a, koji je pokazao neznatno sinergističko djelovanje.

#### DISKUSIJA

Naša pretpostavka da će kombinacija AS sa supstancama za koje smo ranije dokazali da` signifikantno produžuju život miševa zatrovanih sa BT djelovati bolje i od samog seruma i od navedenih supstanci — nije se ispunila. Isto tako supstance za koje smo ranije dokazali da su u stanju da probiju blok u oslobađanju ACh na okončinama nerava nisu potencirale djelovanje antitoksina. Međutim, moramo konstatirati da je teoretskih opravdanja da se izvrše ova ispitivanja bilo.

Logično je bilo pretpostaviti da će FP, čije djelovanje preko ekstrapiramidalnog sistema rezultira rigorom i pojačanim oslobađanjem ACh na okončinama nerava i u CNS-u (Potkonjak, 1971), i AS inaktivirajući toksin koji još nije definitivno vezan djelovati sinergistički, iako na različitim nivoima. Naime, antitoksin djeluje na toksin koji još nije definitivno vezan i time smanjuje njegovu količinu na nervnim završecima (gdje je zahvatna tačka BT) (Burgeni ostali, 1948), pa bi FP, koji se pokazao efikasnim i kod daleko većih doza toksina, trebalo da lakše razvija svoje djelovanje i ukloni taj dio patološkog mehanizma. Isto se to odnosi na TAP, za koji smo dokazali da ima efekta na BT-intoksikaciju (Stern i Boras, 1968) potpomažući regeneraciju nervnog tkiva (Egyhazi et Hayden, 1961), kao i na AG, koji inhibirajući diaminooksidazu (Zeller, 1956) izaziva nagomilavanje histamina u tkivima, što rezultira povećanom osjetljivošću tkiva na ACh (Stern, 1968).

Očekivali smo, takođe, da će supstance koje izazivaju grčeve ili tremor lakše i trajnije uklanjati blok u oslobađanju ACh na završecima nerava, jer bi taj blok, u ovom slučaju, bio slabiji pod uticajem AS, koji inaktivira jedan dio toksina, tako da se ovoga manje veže na nervnim završecima. Međutim, kao što smo na početku rekli, te pretpostavke se nisu ispunile, štaviše, dobili smo lošije rezultate nego kad smo davali sam AS.

Dobijeni rezultati su prilično iznenađujući i mi ih zasada ne bismo mogli objasniti. Mi smo posmatrali uticaj spomenute kombinacije isključivo na preživljavanje miševa, a kakvi su se patofiziološki procesi odvijali u organizmu tih miševa, kakve su se promjene odigravale u funkciji nervnog sistema, a posebno na nivou neuromuskularne transmisije, mi ne možemo da objasnimo. Treba uzeti u obzir i pretpostavku da različiti specijesi različito reaguju na BT (Tyler, 1963) i da to sugerira važnost ispitivanja BT-intoksikacije na čovjeku. U svakom slučaju, mi ipak smatramo da bi, dok se ne pronade neko bolje sredstvo, FP trebalo upotrijebiti u slučaju eventualnog trovanja ljudi sa BT.

Iz ovih pokusa može se zaključiti da se jednom vezani toksin ne može više odvojiti od mjesta vezivanja iako dođe do oslobađanja ACh na otrovanim završecima nerava i da taj proces napreduje do uginuća. Normalni impulsi iz  $\alpha$ -ćelija nemaju više efekta. Prema tome, detoksikacija BT-trovanja sa AS nije nikakva specifična terapija. Tek trajno oslobađanje ACh

sa otrovanih nerava, kako smo to nedavno pokazali sa otrovom pauka *Latrodectus tredecimguttatus*-a (Stern i Valjevac), ima izgleda na uspjeh. Ovi pokusi istovremeno pokazuju kojim putem treba ubuduće ići da bi se došlo do efikasnog lijeka od BT-trovanja.

KEMO VALJEVAC and PAVEL STERN

## THE ATTEMPT OF SPECIFIC THERAPY OF BOTULINUS INTOXICATION AND ITS RELATION TO THE ANTITOXIC SERUM

### SUMMARY

Mice intoxicated with botulinus were administered combination of antitoxic serum and various substances, and the effect were observed. Substances that had already been proved to increase significantly the lifespan of intoxicated mice have been put to test, as well as some other substances which are known to be capable of re-starting acetylcholine release that was blocked by botulinum toxine.

The combination of serum with these substances was administered at the beginning and in the later stage of intoxication.

It was shown that above mentioned substances, when combined, did not increase the percentage of survival more than each substance alone.

The discussion stressed the point that detoxication of botulism with antitoxic serum is not specific therapy because its effect is limited to the early stage of intoxication.

New ways of seavching for efficient therapy of botulism were indicated in the discussion.

### LITERATURA

- Burgen A. S., Dictens F., Zatman L. J.: The Action of Botulinum Toxin on the Neuromuscular Junction. *J. Physiol.*, 109, 10 (1948).
- Boras J., Stern P.: Učinak povećane količine histamina u tkivu miša na akutnu toksičnost Botulinus toksina. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 20, 161 (1969).
- Cherington M. and Ryan D. W.: Treatment of botulism with Guanidine. *New England Journal of Medicine*, 282, 195 (1970).
- Egyhazi E. et Hyden H.: Aspects nouveaux du fonctionnement cérébral. *Med. et Hyg. (Genève)*, 736 (1961).
- Habermann E.: Aktuelle Fragen über Botulinum-Toxine. *Katastrophenmedizin*, 33 (1967).
- Habermann E.: Über hochgiftige Stoffe bakterieller und tierischer Herkunft, *Katastrophenmedizin*, 35 (1969).
- Potkonjak D.: Uticaj substanci koje izazivaju rigiditet na nivo ukupnog acetilholina iz mozga štakora. *Disertacija*, Sarajevo, 1971.
- Stern P.: Beitrag zur Wirkungsweise des Histamins im Zentralnervensystem. *Wien. klin. Wschr.*, 80, 181 (1968).
- Stern P., Boras J.: Chemotherapy in Botulinus poisoning. *Europ. Soc. for the Study of Drug Toxicity*, 9, 189 (1967).
- Stern P., Boras J.: The effect of Tricyanoaminopropene upon mice poisoned with Botulinum Toxin, 5, 187 (1968).
- Stern P., Valjevac K.: Mechanism of Action of Botulinum Toxin. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 190, 47 (1971).

- Stern P., Valjevac K.:** Beitrag zur Therapie der Botulinus Intoxikation. (In press).
- Thesleff. S.:** Nervous Control of Chemosensitivity in Muscle. Annals of The New York Academy of Sciences, 94, 535 (1961).
- Tyler H. R.:** Botulinus Toxin: Effect on the Central Nervous System of Man. Science, 139, 847 (1963).
- Zeller E.:** The fate of Histamine in the body, with particular reference to the Enzymology of Histamine oxidation. CIBA Foundation Symposium on Histamine. J. Co. A. Churchill LTd, London, 339 (1956).
- Whaler B. C.:** »Neurotoxins« in W. Root, F. Hoffmann: Physiological Pharmacology, Vol. IV, 399, Academic Press, (1967).
- Wright G. P.:** The neurotoxins of Clostridium botulinum and Clostridium tetani. Pharmacol. Rev., 7, 413 (1955).



ERNEST I. GRIN, LUKA PIRNAT, EFROSINA DIMITRIJEVIĆ i  
LJUBO ŠIMIĆ

### THROMBOANGIITIS OBLITERANS I REZULTATI PIROTERAPIJE MALARIJOM

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 18. II 1972. god.)

Pošto ispitujemo već duže vremena probleme oštećenja perifernih krvnih žila, smatramo korisnim iznijeti naše dosadašnje rezultate hospitaliziranih pacijenata sa thromboangiitis obliterans s obzirom na klinički aspekt oboljenja i primjenu piroterapije malarijom.

Ovo teško kronično oboljenje mladih osoba, po pravilu muškaraca, čija je etiologija još nepoznata, opisao je Buerger 1908. godine kao poseban entitet i predložio naziv thromboangiitis obliterans, koji je općenito usvojen u medicinskoj literaturi pored naziva Buergerova bolest.

Međutim, ima autora koji se još uvijek kritički osvrću ili čak osporavaju dijagnozu thromboangiitis obliterans kao zaseban klinički entitet. Tako Fischer (1957)<sup>10</sup> smatra da bi trebalo preispitati da li ima opravdanja da se Buergerova bolest prihvati kao zasebno oboljenje, a Wessler i saradnici (1960)<sup>19</sup> na osnovu svoga iskustva u Beth Israel Hospital u Bostonu navode da thromboangiitis obliterans nema specifičnu kliničku i histološku sliku koja bi bila karakteristična, te da bi taj naziv trebalo eliminirati iz stručne medicinske terminologije.

Ipak danas, iako dijagnostički kriteriji nisu još potpuno usaglašeni, većina autora [Allen (1966)<sup>2</sup>, Correlli (1966)<sup>7</sup>, De Takats (1960)<sup>9</sup> i drugi] smatra da je thromboangiitis obliterans zaseban klinički i histopatološki entitet, što je i naše stanovište, zasnovano na zapažanju relativno velikog broja pacijenata sa Buergerovom bolešću.

Kriteriji na osnovu kojih smo u naših pacijenata postavljali dijagnozu Buergerove bolesti bili su slijedeći:

- 1) migrirajući thrombophlebitis;
- 2) okluzija malih i srednjih arterija bez simptoma arteriosklerotične prirode;
- 3) smanjena cirkulacija oboljelog ekstremiteta;
- 4) klaudikacija sa bolovima u stopalu ili potkoljenici;

- 5) podatak o pušenju;
- 6) početak kliničkih simptoma u doba ispod 40 godina starosti;
- 7) odsutnost povećanog holesterola u serumu;
- 8) odsutnost šuma iznad aorte i velikih arterija;
- 9) odsutnost koronarnog sindroma;
- 10) odsutnost dijabetesa;
- 11) histološki nalaz (gdje je to bilo moguće).

Dosada je u toku 3 godine bilo u našem Zavodu za kožne i venerične bolesti »Dr Simo Milošević« hospitalizirano sa dijagnozom thromboangiitis obliterans i liječeno primjenom piroterapije malarijom 114 bolesnika. Ova koncentracija oboljelih od Buergerove bolesti na jednom mjestu sa raznih područja Jugoslavije uslijedila je, vjerovatno, radi primjene piroterapije malarijom u tu svrhu i zbog malog broja ustanova u zemlji koje se bave liječenjem okluzivnih arterijskih bolesti konzervativnom terapijom.

O učestalosti i geografskoj distribuciji Buergerove bolesti ne postoje tačniji statistički podaci. U literaturi [Allen (1966)<sup>2</sup>, Kamiya (1964)<sup>12</sup>, M c K u s i c k (1962)<sup>15</sup> i drugi] uglavnom se navode samo podaci o broju utvrđenih ili tretiranih pacijenata sa Buergerovom bolešću.

To isto vrijedi i za naš materijal jer se i ovdje radi samo o selektivnoj skupini, te se ne može govoriti o stvarnoj učestalosti thromboangiitis obliterans-a, a niti o realnom postotku Buergerove bolesti u odnosu na broj ostalih okluzivnih perifernih arterijskih oštećenja.

U pogledu klasifikacije stadija bolesti u naših pacijenata držali smo se uobičajene podjele u 4 stadija:

I stadij: pomanjkanje ili znatno smanjenje pulsa (eventualno i lokalna cijanoza oboljelog ekstremiteta) sa općim tegobama (parastetičke smetnje, osjećaj hladnoće).

II stadij: claudicatio intermittens sa bolovima u stopalu ili potkoljenici.

III stadij: pojava dugotrajnih bolova u mirovanju, cijanoza, edemi. Početne trofičke promjene na koži i noktima.

IV stadij: pojava nekroze i gangrene.

Prema navedenoj klasifikaciji bilo je među našim pacijentima u prvom stadiju bolesti 5 (4,38%) oboljelih, u drugom 22 (19,30%), u trećem stadiju 11 (9,65%) i u četvrtom 76 (66,67%) osoba.

Tabela 1.

STADIJ OBOLJENJA I BROJ OBOLJELIH MALARIJOM

Stadij oboljenja	Prethodno	Bez prethodne	SVEGA
	tretirani broj	terapije broj	
I	0	5	5 ( 4,38%)
II	13	9	22 (19,30%)
III	7	4	11 ( 9,65%)
IV	70	6	76 (66,67%)
UKUPNO	90	24	114

Kako se vidi iz tabele br. 1, najveći broj pacijenata bio je u IV stadiju oboljenja, i to sa veoma teškim ulceroznim i gangrenoznim promjenama na prstima i stopalu oboljelog ekstremiteta. Skoro svi bili su već ranije liječeni konzervativno ili kirurški, a pojedini su hospitalizirani u vrlo teškom fizičkom i psihičkom stanju.

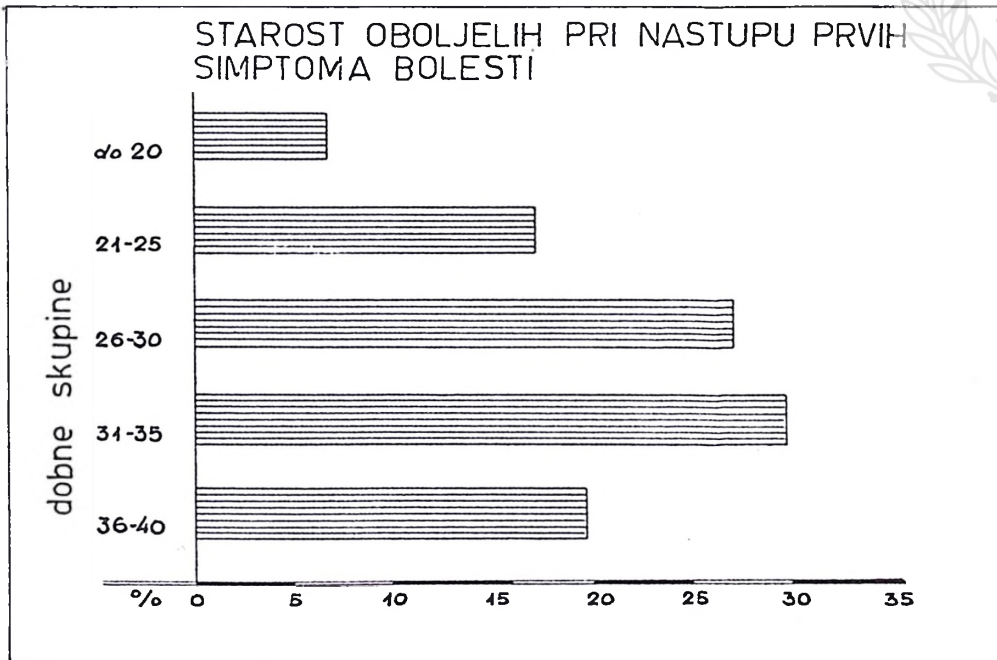
S obzirom na starost pacijenata (tab. br. 2), najveći broj (30,7%) pripadao je dobnoj skupini od 31—35 godina, a zatim slijedi dobna skupina od 36—40 godina (29,8%). Prosječna starost oboljelih bila je oko 34 godine.

Tabela 2.

STAROSNE GRUPE LIJEČENIH SA BUERGEROVOM BOLEŠĆU  
U TOKU 1967—1969. GODINE

Dobne skupine	Godina			UKUPNO	
	1967	1968.	1969.	broj	%
do 20	—	1	—	1	0,9
21 — 25	—	2	2	4	3,5
26 — 30	7	4	6	17	14,9
31 — 35	11	15	9	35	30,7
36 — 40	10	14	10	34	29,8
preko 40	4	6	13	23	20,2
UKUPNO	32	42	40	114	100,0

Međutim, ova raspodjela na tabeli 2 po dobnim skupinama nije karakteristična za thromboangiitis obliterans, koji se, po pravilu, javlja u mladim godinama, i pravo stanje se tek vidi ako se uzme u obzir sam početak prvih simptoma oboljenja. Prema anamnestičkim podacima naših pacijenata kliničke manifestacije počinjale su najčešće u dobi između 25 i 35 godina starosti (56,9%). Prije 25. godine postotak je manji (24%), a od 35—40 god. prvi znaci oboljenja pojavili su se samo u 19,1% pacijenata (grafikon br. I). Najmlađi bolesnik sa prvim znacima Buergerove bolesti bio je u osamnaestoj godini života.



Grafikon I

U ovoj studiji nisu uzeti u obzir pacijenti u kojih su kliničke manifestacije počele poslije 40 godina života, jer u toj dobi dolazi u obzir na prvom mjestu arteriosklerotična priroda oboljenja krvnih žila.

Protjeklo vrijeme do postavljanja dijagnoze i adekvatne terapijske intervencije veoma je značajno u Buergerove bolesti kako u prognostičkom pogledu, tako i u pogledu efikasnosti konzervativne terapije. Iz tabele 3. vidi se da je bilo samo 26,3% hospitaliziranih pacijenata u kojih je vrijeme od pojave prvih kliničkih manifestacija do hospitalizacije trajalo do jedne godine.

Tabela 3.

ANAMNESTIČKI PODACI O TRAJANJU OBOLJENJA DO HOSPITALIZACIJE

Vrijeme trajanja oboljenja	Broj oboljelih	%
do 1 godine	30	26,3
2 — 5	39	34,3
6 —10	29	25,4
11 —20	11	9,6
preko 20	5	4,4
UKUPNO	114	100,0

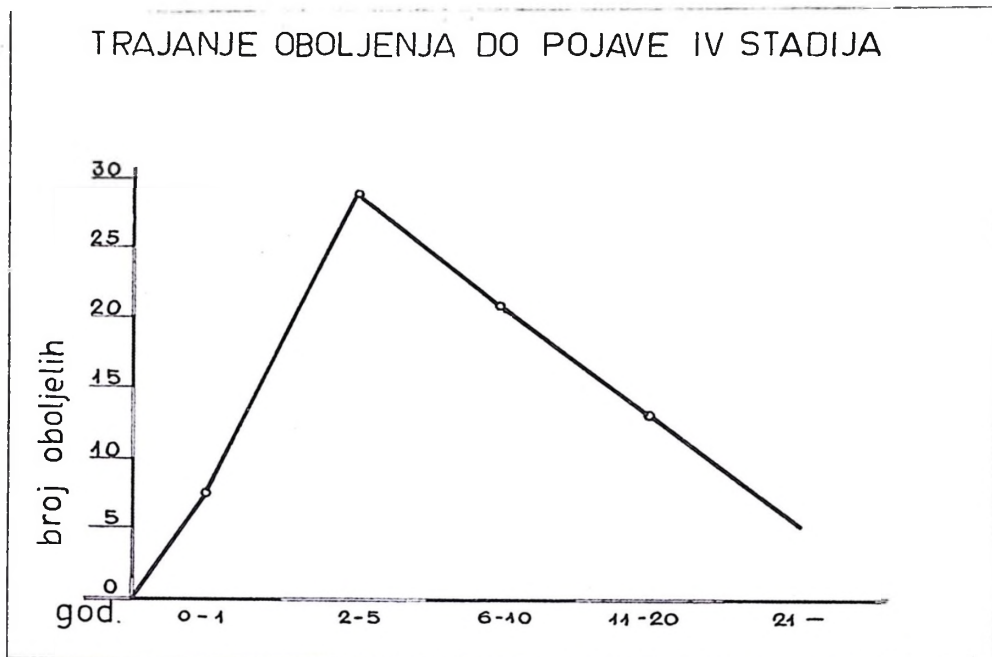
Najveći broj oboljelih (34,3%) javio se na liječenje tek nakon 2—5 godina od početka prvih znakova oboljenja, dok je postotak onih u kojih je Buergerova bolest trajala 10 i više godina bio relativno mali (14,0%).

Prema tome, u većine pacijenata do dijagnoze protekne dosta vremena i liječenje se započinje kasno. Od ukupno 114 oboljelih, u IV stadiju bolesti, u kojem dolazi do trajnih posljedica, bilo je više od polovine pacijenata (76), a poznato je da veoma mali broj pacijenata pri kraćem trajanju oboljenja (do 1 godine) dospije u IV stadij.

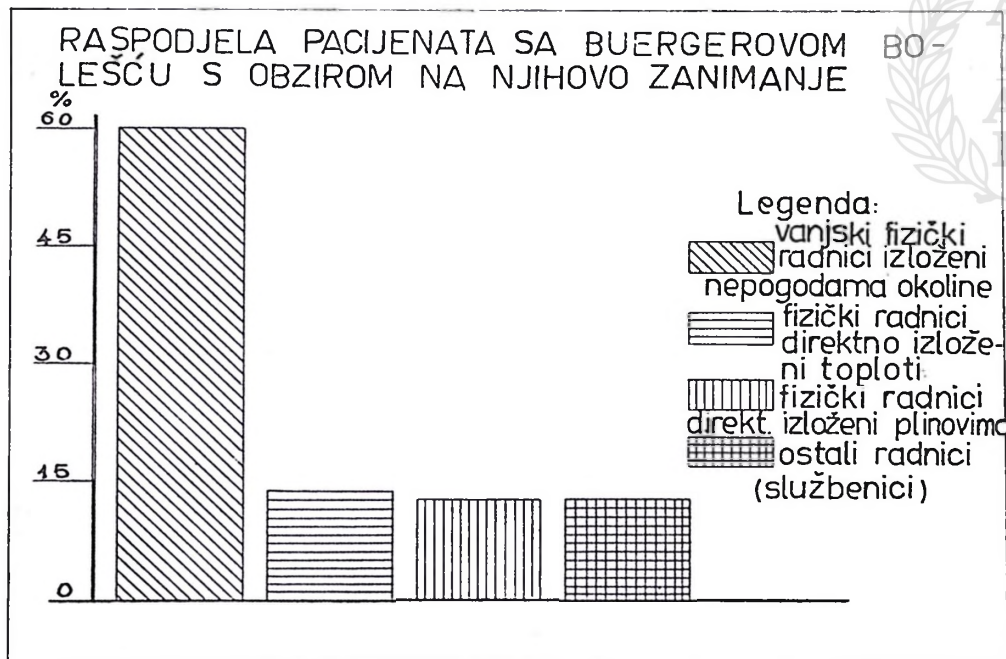
Najveći broj hospitaliziranih sa gangrenoznim i ulceroznim promjenama bio je sa trajanjem oboljenja od 2—5 godina, a nešto manji od 6—10 godina, dok je bilo samo pet pacijenata u kojih je od početka prvih znakova bolesti do IV stadija prošlo više od 20 godina (grafikon br. II).

Zanimljiva je raspodjela pacijenata sa Buergerovom bolešću s obzirom na njihovo zanimanje, što bi moglo pružiti izvjesne indicije o etiopatogenezi oboljenja. Iz grafikona br. III vidi se da su oko 60% oboljelih bili fizički radnici izloženi vanjskim nepogodama okoline. Prema redoslijedu učestalosti, najveći broj bio je onih koji su radili naporne poslove na utovaru i istovaru, zatim čistači ulica, cestari, pružni radnici, elektro-monteri, građevinski i šumski radnici, a nešto manje je bilo rudara i poljoprivrednika, dok je bio neznatan broj onih terenskih radnika koji obavljaju službeničke poslove. Drugu grupu, znatno manju, čine radnici direktno izloženi toploti, koji su zastupljeni sa 13% (kovači, ložači itd.). Daljnja grupa prikazana u grafikonu odnosi se na fizičke radnike direktno izložene plinovima, i ona ne iznosi više od 13% svih oboljelih.

Iako se na osnovu ove analize ne može reći koju etiološku ulogu imaju vanjski faktori koji su vezani za određena zanimanja i njihov mehanizam djelovanja u patogenezi Buergerove bolesti, sigurno je da su ti faktori veoma značajni u toj problematici.



Grafikon II



Grafikon III

Što se tiče pola, bilo je od 114 oboljelih 110 muškaraca i 4 žene (3 od njih u IV stadiju). To odgovara već odavno zapaženoj činjenici da se Buer-

gerova bolest, po pravilu, javlja pretežno u muškaraca. Međutim, o pitanju koju ulogu igra pol u nastanku thromboangiitis obliterans-a, teško je dati određenu ocjenu, ali je vjerovatno da je to jedan od odlučujućih faktora. Da li je u pitanju samo hormonalni uticaj ili i neki drugi faktori, do danas nije još razjašnjeno, ali sama činjenica da se oboljenje pojavljuje gotovo isključivo u muškaraca navodi na zaključak da u tom pogledu postoje vrlo vjerovatno i određeni kauzalni odnosi.

Medu vanjske faktore, koji na jedan ili drugi način značajno utiču na tok Buergerove bolesti, spada toksično djelovanje nikotina, iako je mehanizam njegovog djelovanja na krvne sudove što se tiče etiopatogeneze i progresije okluzivnih vaskularnih bolesti još nedovoljno objašnjen. Jedino je poznato da nikotin ima, naročito pri ekscesivnom pušenju, farmakološki vazokonstriktorno djelovanje i da smanjuje periferni protok krvi [Shepherd (1963)<sup>18</sup>].

Iz anamnestičkih podataka mogli smo ustanoviti, a to je prikazano na tabeli 4, da su od liječenih pacijenata bila samo 4 (3,5%) koji nisu nikada pušili. Svi ostali su pušili do hospitalizacije prosječno 20—40 cigareta dnevno, a izuzetno i više, i to u prosjeku oko 12 godina, a neki čak od djetinjstva.

Pušenje smatramo jednim od sigurno vrlo važnih činilaca u kompleksu faktora vezanih za patogenezu i tok Buergerove bolesti.

Zapazili smo da je tok oboljenja bio uglavnom teži u onih pacijenata koji su više pušili nego u onih koji su manje pušili, ali ta korelacija nije uvijek postojala. Međutim, mnogo pravilnija je bila pojava da je u pacijenata koji su nastavili sa pušenjem i pored intenzivne terapije dolazilo do progresije oboljenja, dok je u pacijenata koji su definitivno prekinuli sa pušenjem samo u rijetkim slučajevima dolazilo do recidiva, a i tada je daljnji tok bolesti bio blaže prirode. Iako se pušenje ne može smatrati kao primaran uzrok thromboangiitis obliterans-a, ipak je djelovanje nikotina jedan od najvažnijih bilo direktnih ili indirektnih faktora u patogenezi Buergerove bolesti. Mogli smo utvrditi u svih 67 pacijenata u kojih je došlo do recidiviranja da nisu prestajali sa pušenjem, ili su poslije kraće ili duže apstinencije počeli ponovo pušiti.

Jedan od najvažnijih faktora za uspjeh liječenja i daljnji tok oboljenja jeste rana dijagnoza Buergerove bolesti.

Iskustvo je pokazalo da je tok bolesti u onih pacijenata u kojih je dijagnoza postavljena u prvom ili drugom stadiju oboljenja i tada započeto liječenje bio mnogo blaži nego u onih koji su započeli sa terapijom kasnije.

U prvo vrijeme radilo se uglavnom o pacijentima u trećem i četvrtom stadiju oboljenja sa već razvijenim lezijama i gangrenama, a kasnije (vjerovatno zbog bolje opće upućenosti medicinskih kadrova u problematiku oštećenja perifernih krvnih sudova) takvih pacijenata bilo je sve manje, a rastao je broj onih čije su kliničke promjene govorele da se radi o početnoj fazi bolesti.

Ipak rana dijagnoza thromboangiitis obliterans-a još uvijek je nedostatna i priličan je broj pacijenata čije se oboljenje otkrilo slučajno prilikom sistematskih ili drugih pregleda; s druge strane, dolazi i do nepravilno postavljenih dijagnoza Buergerove bolesti (u oko 20% uputnih dijagnoza), što je svakako manja šteta negoli zakasnjela dijagnoza.

Pošto za sada ne postoji niti jedan patognomičan simptom samo za M. Buerger na osnovu koga bi sa sigurnošću mogla se postaviti dijagnoza (prije bi se moglo govoriti o karakterističnom sindromu), pojavljuju se ozbiljni problemi u diferencijalnoj dijagnostici toga entiteta. U tom pogledu najčešće dolazi u obzir arteriosklerosis obliterans, kao najmasovnije okludirajuće oboljenje perifernih arterija, i rijetko arterijalna tromboza, čija klinička slika može imati sličnosti sa Buergerovom bolešću. Kriteriji koje treba uzeti u tom pogledu u obzir u diferencijalnoj dijagnostici prikazani su na modificiranoj Allenovoj tabeli (1966)<sup>2</sup>.

T A B E L A

KLINIČKE DIFERENCIJALNE DIJAGNOSTIKE THROMBOANGIITIS OBLITERANS, ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANS I OBIČNE ARTERIJELNE TROMBOZE

Faktori	Thromboangiitis obliterans	Artherosclerosis obliterans	Jednostavna arterijalna tromboza
Pol i dob prvih simptoma	Najčešće muškarci prije 40 godina starosti	Češće muškarci obično stariji od 40 godina	Neodređeni
Thrombophlebitis migrans	Često prije ili u toku oboljenja	Ne pojavljuje se	Ne pojavljuje se
Kalcifikacija arterija	Ne pojavljuje se	Vrlo česta pojava	Po pravilu, ne javlja se
Diabetes mellitus	Ne javlja se	Dosta česta pojava	Po pravilu, ne postoji
Hyperholesterinemija	Rijetko	Česta pojava	Rijetko
Šum iznad a. abdominalis, iliaca, femoralis	Ne javlja se	Dosta česta pojava	Ne javlja se
Ishemična manifestacija perifernih dijelova ekstremiteta	Vrlo česta pojava	Po pravilu odsutne su na gornjim ekstremitetima	Rijetko, i to samo teška ishemija ruke i podlaktice
Nagla okluzija aa. femoralis, iliaca	Vrlo rijetko	Relativno je česta	Po pravilu, javlja se
Smanjena ili odsutna pulzacija a. popliteae	Nije česta pojava	Postoji, naročito ispod 60 godina starosti bez dijabetisa	Po pravilu, pojavljuje se

Služeći se kriterijima iznesenim u gornjoj tabeli, nismo uglavnom imali većih poteškoća u diferencijalnoj dijagnostici Buergerove bolesti s obzirom na arteriosclerosis obliterans i arterijalnu trombozu.

Najčešće smo se sretali u diferencijalnoj dijagnostici sa arteriosclerosis obliterans, zatim u manjem broju sa bolovima ishiadicus-a i drugim tipovima perifernih neuropatija, zatim sa arterijalnom trombozom, akrocijanozom, M. Raynaud, nevaskularnim trofičnim ulceracijama, traumama, st. post perionem i periarteritis nodosa.

Kod mladih osoba ispod 40 godina gdje nisu bili zastupljeni odgovarajući kriteriji za postavljanje dijagnoze thromboangiitis obliterans-a da bismo je isključili, služili smo se i drugim laboratorijskim i fizikalnim pretragama, a u pojedinim slučajevima, gdje je to bilo potrebno, rađena je i arteriografija. Ukoliko bi se utvrdilo da postoje kalcifikacije, hiperholesterinemija, ili pak šumovi na aa. iliaci, te odsutnosti pulsacije a. popliteae, onda se najvjerovatnije radilo o arteriosclerosis obliterans. Po pravilu, u ovih pacijenata nije se moglo ni anamnestički niti klinički utvrditi postojanje superficijalnog thrombophlebitis-a.

Vrlo značajan simptom koji se javlja u pacijenata sa thromboangiitis obliterans-om i pomaže u diferencijalnoj dijagnostici oboljenja jeste i thrombophlebitis migrans, koji može nastati prije početka liječenja kao prvi znak Buergerove bolesti, ali i u samom toku kao i poslije liječenja, po pravilu, nevezano sa varikoznim kompleksom.

Od 114 pacijenata 34 (29,8%) imali su migrirajući thrombophlebitis. Ovi podaci baziraju se na vlastitim zapažanjima i anamnezi, ali je vjerovatno da je broj migrirajućeg thrombophlebitis-a u stvari mnogo veći zbog nepouzdanih anamnestičkih podataka u prvoj fazi bolesti. Radi se o upalama malih segmenata površinskih vena na donjim ekstremitetima, po pravilu, na potkoljenici i stopalu, a vrlo rijetko proces prelazi i na natkoljenu. Na trbuhu i gornjim ekstremitetima nije zapažen thrombophlebitis migrans ni u jednog pacijenta. Dužina trajanja jedne atake bila je od 20 dana pa do nekoliko mjeseci.

Najčešće smo mogli utvrditi migrirajući thrombophlebitis u četvrtom stadiju oboljenja, i to u 29 pacijenata (85,3%) svih thrombophlebitida. Na osnovu ovih podataka može se pretpostaviti da je migrirajući thrombophlebitis odraz težine i progresivnosti oboljenja, odnosno da je migrirajući thrombophlebitis karakterističan prognostički znak na teži tok oboljenja.

O etiologiji Buergerove bolesti postoje razne pretpostavke, ali nijedna nije još utvrđena i općenito prihvaćena iako danas veći broj autora pretpostavlja da se radi o alergičko-hiperergičkom oboljenju [Allen (1966)<sup>2</sup>, Corelli (1966)<sup>7</sup>], a da jedan od najvažnijih faktora pripada toksičnom djelovanju nikotina. Zbog tako još nerazjašnjenog stanja etiologije u terapiji Buergerove bolesti vlada izrazita polipragmazija, sa ciljem da se zaustavi progresivnost procesa i spriječe recidivi.

I pored velikih dostignuća angioplastične kirurgije, njezina primjena u pacijenata sa Buergerovom bolešću ne dolazi u obzir prvenstveno zato što su patološke promjene lokalizirane na malim arterijama i arteriolama, te je amputacija ostala uglavnom kao jedini put kirurške intervencije.

Naša terapija thromboangiitis obliterans-a strogo je konzervativna i ide do krajnjih granica za tim da se sačuva ekstremitet i spriječi amputacija. Pri tome se traži od pacijenata potpuna i permanentna apstinencija pušenja.

Piroterapiju malarijom prvi put je primijenio 1917. godine bečki psihijatar Wagner Jauregg za liječenje progresivne paralize, a u posljednje vrijeme primjenjuje se i u liječenju Buergerove bolesti [Corelli (1966)<sup>7</sup>, Kaufera, Prčić i saradnici (1967)<sup>13</sup>].

Mehanizam djelovanja piroterapije malarijom nije još dovoljno razjašnjen iako u starijoj literaturi postoje o tome brojna tumačenja. Djelovanje malarije ne može se svesti samo na dejstvo povišene temperature, već vrlo vjerovatno određenu ulogu igraju i drugi mehanizmi. Nije isključeno da znatna uloga pripada fenomenu raspada eritrocita, što se pri upotrebi drugih sredstava za piroterapiju (strane bjelančevine, tifus-vakcina i dr.) ne dešava. Pored toga bliska je i pretpostavka da određenu ulogu u piroterapiji malarijom igraju i promjene imunološke prirode. Ispitivanja su pokazala (Report of WHO Scientific Group (1968)<sup>17</sup> da u toku malarije dolazi do značajnog povišenja imunoglobulina u serumu, i to IgG i naročito IgM, i da se vrijednost ovih klasa imunoglobulina normalizuju u periodu od 6 mjeseci.

Naša ispitivanja imunoglobulina u toku malarije metodom agar-elektroforeze, imuno-elektroforeze i kvantitativne imunodifuzije na partigen-pločama pokazala su u toku terapije značajno povećanje u klasi IgM, ali značaj tog nalaza nije još razjašnjen.

Piroterapija malarijom primjenjivana je u proteklih nekoliko godina u bolesnika sa pouzdanom dijagnozom thromboangiitis obliterans ukoliko nije postojala kontraindikacija za njegovu primjenu (teža oštećenja kardiovaskularnog aparata, hronična oštećenja jetre i bubrega, oboljenje pluća, nervna oštećenja i dr.).

Za inokulaciju je iskorištavana Malaria tertiana (pl. vivax)\*. Inokulacija je vršena direktno od bolesnika na bolesnika, a sasvim rijetko indirektno sa citriranom malaričnom krvlju, koja je držana pod sterilnim uslovima u frižideru na temperaturi od +4° C najviše do 4 dana.

Način inokulacije određivan je individualno. Najčešće se inokulacija izvodila ubrizgavanjem 8—10 cc malarične krvi i. m., a izuzetno 2—3 cc i. v.

U onih pacijenata koji su ranije bolovali malariju ili su već ranije bili liječeni malarijom inokulacija se, po pravilu, sprovodila i. v. putem.

U najvećem broju liječenih već 1—2 dana nakon inokulacije, naročito ako je izvršena i. v. putem, nastupa kratkotrajna groznica, (tzv. Kortewegova početna groznica) sa temperaturom do 38° C, ali i sa nepromijenjenim opštim stanjem, a nakon toga, poslije kraćeg ili dužeg mirnog perioda, počinjali su tipični malarični napadi. Pojava prvog napada zavisila je od načina inokulacije i individualne reakcije organizma. Pri i. v. inokulaciji prvi napad je obično nastupio nakon 2—3 dana, a pri i. m. u prosjeku poslije 6—10 dana, rjeđe ranije ili kasnije. Nekada je dolazilo do pojave napada tek nakon provokacije sa 0,2% adrenalinom.

Napadi su se ponavljali u početku svaki drugi dan, a kasnije često svaki dan. U toku visoke temperature vršena je stalna kontrola kardiovaskularnog aparata.

Nastojali smo da se pacijent nalazi pod uticajem visoke temperature (38,5° C i višom) ukupno oko 40 sati, što se najčešće postiglo sa 6—7 mala-

\* Prvi soj malarije ustupljen nam je od prof. Kaufera (potiče iz Rima od prof. Corellia), a sadašnji soj potiče iz Bukurešta od prof. Lupescua.

ričnih napada. Nakon toga malarični su napadi kupirani sa Resochin-om (prva dva dana po 4 tbl., a treći dan 2 tbl.) i Primaquin-om (6 dana 2 x 1 tbl.). Zatim je redovno u tri navrata kontrolisana krv na parazite uzimanjem guste kapi i razmaza.

Terapija malarijom sprovedila se u posebno adaptiranoj prostoriji za tu svrhu, gdje su preduzete preventivne epidemiološke mjere zaštite okoline.

Piroterapiju malarijom primijenili smo u 114 pacijenata sa thromboangiitis obliterans. U 90 pacijenata dijagnoza je već bila postavljena i pacijenti tretirani bez naročitog rezultata medikamentozno ili kirurški (jednostrana ili obostrana simpatektomija u 37 bolesnika, ganglioktomija u 4, suprarenalektomija u 3 pacijenta, parcijalna ili visoka amputacija u 22 bolesnika), a 24 pacijenta nisu bila prethodno liječena i u njih je liječenje započeto primjenom piroterapije malarijom.

Iz tabele br. 4 može se uočiti da su se na liječenje javljali najčešće pacijenti u podmaklom stadiju, IV stadiju oboljenja, sa već razvijenim gangrenoznim promjenama.

Tabela 4.

UČESTALOST PUŠAČA MEĐU PACIJENTIMA SA BUERGEROVOM BOLEŠĆU I STADIJ OBOLJENJA

Stadij oboljenja	Pušač				UKUPNO
	da		ne		
	broj	%	broj	%	
I	3	60,0	2	40,0	5
II	21	95,4	1	4,6	22
III	11	100,0	—	—	11
IV	75	98,7	1	1,3	76
SVEGA	110	96,5	4	3,5	114

U toku i poslije sprovedene malarične kure pomno je praćeno subjektivno i objektivno stanje pacijenata, naročito što se tiče bola, parestezije, edema i pokretljivosti ekstremiteta, te prokrvavljenosti i stanja ulceroznih lezija i gangrenoznih promjena, a oscilometrijska mjerenja vršena su u više navrata prije, u toku i poslije malarične terapije.

U većine pacijenata izvjesne promjene su se mogle zapaziti već poslije trećeg ili četvrtog malaričnog napada. One su prilično varirale od pacijenta do pacijenta kako u pogledu subjektivnog stanja, tako i u pogledu objektivnog nalaza. U jednih je dolazilo do izrazitog poboljšanja subjektivnog stanja i smanjenja bolova, iščezavanja parestezija i mogućnosti dužeg hodanja, te poboljšanog sna i raspoloženja, dok su u drugih najizrazitije promjene bile u lokalnom statusu. Međutim, bilo je i pojedinih pacijenata u kojih piroterapija malarijom nije dovela do značajnog poboljšanja. Najbolji i najdugotrajniji rezultati postignuti su u pacijenata u kojih se bolest nalazila u II ili III stadiju oboljenja. Tu je, po pravilu, dolazilo do izrazitog poboljšanja i zaustavljanja daljnjeg procesa.

U toku same malarične kure kod najvećeg broja oboljelih pri temperaturi preko 39° C dolazilo je do smanjenja ili potpunog iščezavanja bolova. Pacijenti koji su do tada mogli da spavaju samo u intervalima, veoma kratko vrijeme i samo sa spušenom nogom, u periodu između dva napada mogli su spavati duže i smirenije. Ovo poboljšanje obično se pro-

dužilo i poslije sprovedene terapije. Također u velikom postotku pacijenti su izjavljivali da u toku ili poslije sprovedene piroterapije malarijom dolazi do iščezavanja i parestezija.

Objektivno, u većine liječenih dolazilo je do prelaska vlažnih gangrenoznih promjena u suhe i do brže demarkacije, a ukoliko se radilo samo o ulceroznim promjenama, mogla se uočiti bolja prokrvavljenost ulcusa i stvaranje mladog granulacionog tkiva uz tendenciju brže epitelizacije lezije. Ukoliko se radilo o manjim ulceracijama, događalo se da je već u toku malarične kure dolazilo do potpune epitelizacije.

U većine liječenih dolazilo je pri posljednjim napadima malarije ili kasnije do smanjenja osjećaja hladnoće u nogama i do smanjene cijanoze stopala te manjeg zamaranja pri hodanju (intermitentne klaudikacije nastupale su kasnije), a u nekih pacijenata dolazilo je i do prolaznog povećanja pulsne amplituda na potkoljenici ili stopalu.

Nakon sprovedene terapije malarijom nastavljena je uobičajena aplikacija antikoagulancijama, po potrebi antibiotika, visoke doze tocopherola i infuzije vazodilatatora.

Kirurška intervencija, po pravilu, nije se sprovodila i uz lokalnu obradu lezija, čekalo se na spontanu demarkaciju gangrenoznih dijelova. Izuzetno je rađena parcijalna kirurška korekcija na prstima radi brže sanacije procesa.

U tri pacijenta na vlastiti zahtjev izvršena je amputacija ekstremiteta. Radilo se o psihički teško alteriranim pacijentima uslijed dugog bolovanja i teških bolova.

Postignuti rezultati piroterapije malarijom prikazani su na tabelama 5. i 6, koje sadrže podatke svrstane prema simptomatologiji i postignutoj radnoj sposobnosti.

Liječenjem malarijom nije uvijek postignut naročit uspjeh, iako se u tih pacijenata u izvjesnom broju u toku opservacije uspjelo spriječiti pogoršanje gangrena. Međutim, ipak u 26 liječenih (22,81%) došlo je poslije sprovedene piroterapije malarijom u razdoblju od jedne do tri godine do pogoršanja bilo na istoj nozi ili na drugoj, a u 4 bolesnika promjene su se javile i na rukama (tabela br. 7).

U većine ovih pacijenata pogoršanje se očitovalo u pojavi povremenih ili stalnih migrirajućih tromboflebitisa, pojačanih noćnih bolova, otežanog hoda i sl., a u nekih (5) javile su se i ulcerozne promjene ili gangrene, tako da se je morala izvršiti amputacija (4).

Tabela 5.

REZULTATI NEPOSREDNO POSLIJE ZAVRŠENOG LIJEČENJA  
MALARIJOM PREMA POSTOJEĆIM SIMPTOMIMA PRIJE PIROTERAPIJE

Stanje poslije terapije malarijom	ishemičnim bolovima (86)	Broj pacijenata sa		
		osjećajem hladnoće ekstremiteta (114)	klaudikacijom (103)	ulceroznim i gangrenoznim lezijama (65)
Sanirano	61 (70,9%)	68 (59,6%)	13 (16,7%)	41 (63,0%)
Poboljšano	20 (23,2%)	35 (30,7%)	60 (55,5%)	20 (30,8%)
Pogoršano	1 ( 1,2%)	1 ( 0,9%)	—	3 ( 4,6%)
Nepromijenjeno	4 ( 4,7%)	10 ( 8,8%)	30 (27,8%)	1 ( 1,6%)

Tabela 6.

POSTIGNUTI REZULTATI PREMA STADIJU OBOLJENJA POSLIJE  
ZAVRŠENOG LIJEČENJA MALARIJOM S OBZIROM NA RADNU  
SPOSOBNOST

Stanje	Stadij oboljenja i broj pacijenata				SVEGA
	I	II	III	IV	
Radi	3 (20,0%)	11 (52,4%)	4 (57,1%)	39 (54,9%)	57 (59,0%)
Ne radi	3 (20,0%)	6 (28,6%)	2 (28,6%)	17 (24,0%)	28 (24,6%)
Penzionisani	—	4 (19,0%)	1 (14,3%)	15 (21,1%)	20 (17,5%)
Nema podataka	9 (60,0%)	—	—	—	9 ( 7,9%)
SVEGA	15	21	7	71	114

Tabela 7.

## STANJE PACIJENATA 12—36 MJESECI POSLIJE TERAPIJE MALARIJOM

Stanje	Broj	%
Poboljšano	76	66,67
Nepromijenjeno	8	7,02
Pogoršano	26	22,81
Izgubljeno iz evidencije	4	3,50
UKUPNO	114	100,00

Tipično je da su svi pacijenti u kojih je došlo do pogoršanja poslije sanacije povremeno ili stalno pušili, a u dva bolesnika prethodio je pogoršanju težak psihički insult. Izvjestan broj iz ove grupe naknadno je hospitaliziran i nakon sprovedene terapije i prestanka pušenja subjektivno i objektivno stanje se naglo popravilo.

Naša zapažanja su potvrdila dosadašnja shvatanja da se thromboangiitis obliterans razvija u intervalima i da ima tendenciju recidiviranja. Smjenjivanje stanja mirovanja i epizoda aktivnog procesa nastaje u vremenskim intervalima od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Ovom kliničkom toku bolesti odgovaraju i patološko-anatomske promjene parcijalne okluzije arterija, sa naizmjenično okludiranim i očuvanim dijelovima lumena krvnog suda, koje se sureću u Buergerovoj bolesti [Cecil-Loeb (1960)<sup>6</sup>, Allen (1966)<sup>7</sup>].

Nije se mogla utvrditi neka pravilnost u pogledu vremenskih razmaka između pojedinih recidiva, naročito u pacijenata sa učestalim recidivima, ali je uočeno da je taj interval bio utoliko duži ukoliko su prethodne lezije bile više izražene.

Kao i u drugih arterijelnih okluzija uzrokovanih organskim promjenama u krvnome sudu, tako i u thromboangiitis obliterans veliki značaj u postanku ishemije ima tonus arteriola što varira od normalnog stanja do djelomičnog i potpunog spazma, koji izaziva pogoršanje bolesti. To se dešavalo u slučajevima kada je pacijent bio izložen niskim temperaturama u toku dužeg perioda, poslije pušenja, poslije nervnog stresa, ili kada je pacijent bio izložen teškom fizičkom naporu i u drugim sličnim prilikama. U svih naših pacijenata u kojih je došlo do recidiva moglo se utvrditi da su takve osobe bile izložene djelovanju jedne od navedenih noksi.

U većine se radilo o ponovnom pušenju, odnosno o činjenici da pušenje uopšte nije bilo prekidano. Nekoliko pacijenata je bilo izloženo duže vremena djelovanju niske temperature i vlage ili izuzetnom fizičkom na-

poru, a u drugih smo mogli utvrditi neposrednu povezanost intenzivnog nervnog stresa (smrt u porodici) sa recidivom.

Pojava recidiva uslijedila bi vrlo brzo, a ponekad već i nakon nekoliko dana poslije insulta, naročito ako se radilo o pušenju. U ovako nastalim recidivima tok oboljenja bio je progresivan i često ubrzan, a završavao bi se pojavom ulcerativnih i gangrenoznih lezija.

Naše podatke o broju recidiva prije i poslije liječenja malarijom iznijeli smo u tabelama 8a i b, koje su izrađene na osnovu anamnestičkih podataka, praćenja kliničkog toka bolesti, kontrolnih pregleda i naknadno sprovedene ankete.

Kako se iz ovih podataka vidi, postoji razlika u broju recidiva koji su se javljali prije i poslije liječenja malarijom. Učestalost recidiva bila je znatno veća u pacijenata prije liječenja malarijom, tj. 57 ili 50% (tab. 8a), dok je broj recidiva u istom periodu poslije liječenja malarijom iznosio 30 ili 26,3% (tab. 8b).

U grupi recidiva koji su se javili poslije liječenja malarijom bila je i skupina od 10 pacijenata kod kojih su recidivi nastali tek poslije liječenja.

Kod 20 pacijenata (17,5% od ukupnog broja liječenih) recidivi su se javljali i prije i poslije liječenja malarijom.

Nismo uočili neku bitnu razliku u kliničkoj slici oboljenja između pacijenata koji su imali recidive samo prije liječenja i onih koji su dobijali recidive poslije liječenja.

Učestalost recidiva od ukupno 114 pacijenata bila je najveća u prvoj godini bolesti, tj. 29,8%, i taj se broj proporcionalno trajanju oboljenja smanjuje na 27,1% u toku druge godine, odnosno 14,1% u toku treće godine, i 7,3% poslije 3 i više godina od početka bolesti.

Ovo opadanje broja recidiva u odnosu na trajanje oboljenja dolazi naročito do izražaja poslije liječenja malarijom: od 13,16% u prvoj godini na 1,14% u trećoj (tab. 8b). Ta okolnost očit govori o uticaju terapije malarijom na skraćivanje perioda recidiva i ubrzanje spontane sanacije procesa koja je inače, po pravilu, u direktnoj korelaciji sa trajanjem bolesti.

Tabela 8 a.

BROJ RECIDIVA PREMA TRAJANJU BOLESTI U 114 PACIJENATA  
NASTALIH PRIJE LIJEČENJA MALARIJOM

	G o d i n a									
	do 1		1—2		2—3		3+		SVEGA	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
RECIDIVI	19	16,66	19	16,66	12	10,58	7	6,14	57	50,00

Tabela 8 b.

BROJ RECIDIVA PREMA TRAJANJU BOLESTI U 114 PACIJENATA  
NASTALIH POSLIJE LIJEČENJA MALARIJOM

	G o d i n a									
	do 1		1—2		2—3		3+		SVEGA	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
RECIDIVI	15	13,16	10	11,40	4	3,51	1	1,14	30	26,32

## ZAKLJUČAK

1. Thromboangiitis obliterans (Buergerova bolest) ima se smatrati kao zaseban klinički entitet.

2. Etiološki oboljenje nije razjašnjeno, ali se pouzdano može reći da su spol, pušenje, izloženost vanjskim nepogodama okoline vrlo značajni faktori u etiopatogenezi Buergerove bolesti.

Naročito je toksično djelovanje nikotina jedan od bitnih faktora koji djeluju nepovoljno na tok oboljenja, sanaciju i pojavu recidiva. Od svih liječenih, 96,5% bili su pušači.

3. Najviše oboljevaju muškarci (od 114 hospitaliziranih pacijenata 110 bili su muškarci i 4 žene), a tok bolesti u žena je blaži nego u muškaraca.

Oboljenje najčešće počinje do 35 godina starosti (80,9%).

4. S obzirom na zanimanje, 60% svih liječenih pacijenata bili su fizički radnici izloženi vanjskim nepogodama okoline.

5. Konzervativnom terapijom Buergerove bolesti uključivši piroterapiju malarijom mogu se postići vrlo dobri rezultati i spriječiti amputacija u visokom postotku (preko 96%).

6. U toku 12—36 mjeseci poslije sprovedene piroterapije malarijom u 66,67% pacijenata došlo je do izrazitog poboljšanja, a u kojih je došlo do pogoršanja, radilo se o pacijentima koji ili nisu prestali sa pušenjem, ili su ponovno započeli da puše.

7. Piroterapija malarijom (*Plasmodium vivax*) koja je primijenjena u Zavodu u 114 pacijenata dala je vrlo dobre rezultate kako u pogledu sanacije postojećih lezija, tako i u pogledu sprečavanja daljnje progresivnosti oboljenja.

ERNEST I. GRIN, LUKA PIRNAT, EFROSINA DIMITRIJEVIĆ and  
LJUBO ŠIMIĆ

## THROMBOANGIITIS OBLITERANS AND RESULTS OBTAINED BY PYRETOTHERAPY USING MALARIA

### SUMMARY

Thromboangiitis obliterans (Buerger's Disease) is considered to be a clinical and pathologic entity with sufficient characteristic diagnostic criteria to enable the differentiation from other peripheral vascular diseases.

In the last 3 years 114 patients were diagnosed and treated in the Institute of Dermatology having Buerger's Disease. The most of them were men (106) and the first clinical manifestation of the disease appeared mainly up to the age of 35 years (80,9%). The youngest patient being 13 years old.

Regarding the occupation of the patients 60% of them were physical workers exposed to various environmental factors. A great number of them were common unqualified workers doing outer heavy physical work (loggers, street cleaners, construction workers etc.) and a small number were administrative employes (13%).

The great majority of the patients are or have been heavy smokers (95,6%) what is considered as an most important factor in the pathogenesis of Buerger's Disease.

In patients who have continued to smoke in spite of treatment the disease in the rule has progressed and in almost all patients in whom after successful treatment lesions recured were patients who whether did not stop smoking at all or started to smoke again.

For routine treatment of Thromboangiitis Obliterans in the rule a conservative attitude was adopted and only in quite exceptional instances surgical procedures have been applied.

Generally besides the usual conservative therapeutic procedures used in the treatment of thromboangiitis obliterans (anticoagulant therapy, vasodilating drugs, vitamine E, local treatment of gangrene, complete abstinence from smoking) pyretotherapy by inoculation with malaria tertiana (*Plasmodium vivax*) was applied in addition. Some of the patients (32) were treated with malaria only.

The inoculation was carried out by injecting malarial blood (i. m. or i. v.) from patient to patient.

Usually it was allowed in one course of malarial treatment to advance 5—7 fever attacks reaching in total about 40 hours of rised temperature of 38,5° C or more. The termination of the infection was achieved by administration of Resochin and Primaquine.

This kind of treatment was applied in 114 patients — 90 of them were previous treated by various drugs or surgical procedures (sympathectomy or gangliectomy in 41 patient, amputation in 22) without satisfactory results. The most of them were in the progressive stage (stage IV) of the disease.

Already during the fever attacks in most instances certain improvements could be noticed and in follow up during the period from 12—36 months 66,67% of patients were improved. In patients with ulcers or gangrene healing could be achieved in 63%. Recurrence of the disease usually with progressive ulcerative gangrenous lesions was observed during the observation period in 26,3% whereas such episodes before treatment were occurring in 50% of patients. In almost all such cases the patients started to smoke again or had encountered an exogen trauma. Sometimes a heavy psychogenic insult could be considered as the course of the recurrent episode.

Of all 114 malaria treated patients amputation was carried out in 4 only predominantly because the patient was not able to tolerate the pains.

In general it could be concluded that pyretotherapy by malaria inoculation has a very favorable effect in treatment and arresting the progression of Buerger's Disease.

#### LITERATURA

1. Abramson D. I., Zayas A. N., Canning J. R. and Edenburg: Thromboangiitis obliterans: A. True Entity. Amer. J. Cardial., 12, 107—118 (1963).
2. Allen E. V., Barker N. W. and Hines E. A.: Peripheral vascular disease. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, (1966).
3. —————: Does Buerger's Disease Exist. Lancet (Annotation), 2, 969—970 (1960).

4. Ball G. V. and Wright J. S.: Thromboangiitis obliterans. Simultaneous quadrilateral acute ulcerations in Thromboangiitis obliterans. Follow — up studies of a case after 27 years. *Amer. Heart. J.*, 71, 2, 260—264 (1966)
5. Barker N. W.: The case for retention of the diagnostic category »Thromboangiitis obliterans«. *Circulation*, 25, 1—4 (1962).
6. Cecil R. L. i Loeb R. F.: Udžbenik interne medicine. Medicinska knjiga, Beograd — Zagreb, 1354—1356 (1960).
7. Corelli F.: Il morbo di Buerger malattia da fumo di tobacco guarisce con la sola cura medica. *La clinici terapeutica*, 38, 2, 105—120 (1966).
8. Čustović F. i Bubanĵ Đ.: Buergerova bolest ili presenilna ateroskleroza. *Liječnički vjesnik*, 90, 585 (1968).
9. De Takats G.: Classification of Buerger's Disease. *New England J. Med.*, 263, 8, 412 (1960).
10. Fisher C. M.: Cerebral Thromboangiitis obliterans. *Medicine*, 36, 169 (1957).
11. Ishikawa K. and Kawase S.: Occlusive arterial diseases in extremities with special reference to Buerger's disease. *Angiology*, 13, 398—411 (1962).
12. Kamiya K.: Buerger's disease. *J. Vasc. Disc.*, 1, 186—202 (1964).
13. Kaufer L., Prčić M. i Radnić D.: Naša početna iskustva u novoj terapiji Buergerovog oboljenja. *Medicinski zbornik*, II, 1, 57—69 (1967).
14. Mc Kusick V. A., Harris W. S., Ottessen O. E., et al.: Buerger's disease: A Distinct clinical and pathologic entity. *JAMA*, 181, 1, 93—100 (1962).
15. Mc Kusick V. A., Harris W. S., Ottessen E. and Goodman R.: The Buerger's syndrome in the United States. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 110, 145—171 (1962).
16. Mc Pherson J. R., Juergens J. L. and Gifford R. W.: Thromboangiitis obliterans and arteriosclerosis obliterans. Clinical and prognostic differences. *Ann. Int. Med.*, 59, 288—296 (1963).
17. Report of a WHO Scientific Group: Immunology of Malaria. *Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser.*, 396 (1968).
18. Shepherd J. T.: *Physiology of the Circulation in Human Limbs in Health and Disease*. Saunders Company, London (1963).
19. Wessler S., Ming S. C., Gurewicz V. and Freiman G. D.: A Critical evaluation of Thromboangiitis obliterans. The case against Buerger's disease. *New Engl. J. Med.*, 262—1149 (1960).

JAKOB GAON A.\* i ZLATKO PUVAČIĆ R.\*\*

## PITANJE POSTOJANJA INAPARENTNIH OBLIKA RECIDIVA KLASIČNOG PJEHAVCA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 18. II 1972. god.)

Nikada poslije drugog svjetskog rata broj otkrivenih slučajeva klasičnog pjevavca u Bosni i Hercegovini nije bio manji, a stepen ušljivosti stanovništva niži kao danas. Znatno je snižena stopa mladog stanovništva sa rezidualnim titrovima protiv r. prowazeki (Gaon J., Đorđević B., 1971).

Ako se ovakav trend kretanja pjevavog tifusa i ušljivosti nastavi, u toku nekoliko decenija, kada se fond rikecijonoša, tj. lica koja su potencijalni bolesnici od Brill-Zinsserove bolesti ugasi, nestaće klasičnog pjevavca kao bolesti, bar u mirnodopskim uslovima života.

Da bi se proces nestanka klasičnog pjevavca ubrzao, od vrlo je velike važnosti u slučaju pojave klasičnog pjevavca nastojati, sada u fazi nestanka ove bolesti, i uspjeti dokazati izvor zaraze toga oboljenja (Gaon J., 1967).

Živković i saradnici, na osnovu dugogodišnjeg ispitivanja CF-titrova krvi zdravih lica koja su na teritoriji SR Kosovo nekada bolovala pjevavi tifus, iznose pretpostavku da lica poslije preležanog pjevavog tifusa mogu ostati dugotrajni nosioci rikecija, da se rikecije mogu aktivirati i prodrijeti u krvotok, i da tako nestali serorecidivi mogu ostati okultni, bez manifestacija kliničke slike oboljenja (Živković B. i Simić M., 1958).

Ako bi se ova pretpostavka obistinila, to bi značilo da bi i kod pjevavog tifusa, kao i kod trbušnoga tifusa, trebalo osim primarnih oboljenja i njegovih recidiva računati i na zdrave hronične kliconoše, tj. rikecionoše, koji bi u eventualno vrlo ušljivoj sredini mogli služiti kao izvor zaraze i izazvati nove slučajeve primarnog klasičnog pjevavca.

\* = Šef Instituta za epidemiologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo.

\*\* = Šef Higijensko-epidemiološke službe Medicinskog centra, Travnik.

To bi još više otežalo perspektivu definitivne eradikacije klasičnog pjegavca, jer bi, za razliku od kliconoštvu kod trbušnoga tifusa, kod pjegavca bilo mnogo teže laboratorijski utvrditi zdrave rikesionoše.

To bi bio dug laboratorijski i dosta skup postupak.

#### CILJ RADA

Da se provjeri hipoteza o eventualnom postojanju inaparentnih serorecidiva kod bivših bolesnika od primarnog klasičnog pjegavca i kod njegovih recidiva, odlučeno je da se od lica za koja se sigurno zna da su bolovala od primarnog klasičnog pjegavca ili od recidiva klasičnog pjegavca uzmu tri puta godišnje u razmaku od 4 mjeseca krvi i da se sva tri uzorka krvi uzeta od istog lica istog dana ispituju pomoću CF-testa i pomoću indirektno fluorescentne antitijelo-tehnike (FA-test).

#### PODRUČJE ISPITIVANJA, METODE I TEHNIKA RADA

Za ovo ispitivanje izabrano je jedno od najstarijih endemskih područja pjegavog tifusa u SRBiH. To su seoska naselja duž obronka planine Vlašić na području opštine Travnik i okolnih opština. Da bi ovo područje moglo poslužiti za testiranje hipoteze o okultnim serorecidivima, pored postojanja bivših bolesnika od pjegavca i Brill-Zinsserove bolesti, trebalo je dokazati da među zdravim licima ima priličan broj sa rezidualnim titrovima za r. prowazeki i da postoje naselja u kojima ima još uvijek određen broj lica čije je tijelo infestirano ušima.

Prisustvo takvih uslova potrebno je radi toga što značajnije povećanje nivoa CF-titrova mogu izazvati ne samo serorecidivi nego i moguće reinfekcije bivših bolesnika od pjegavca, odnosno njegovog recidiva u uslovima ušljivosti stanovništva. Zato su ispitane na rezidualne CF-titrove klasičnog pjegavca slijedeće grupe:

- a) 24 đaka, sa starosnom dobi od 8 godina, iz prvog razreda osnovne škole locirane u najsiromašnijem planinskom području opštine Travnik;
- b) krvi 41 zdravog šumskog radnika sa područja planine Vlašić, čija je starost između 16 i 45 godina;
- c) krvi 12 lica koja su prije nekoliko ili više godina bolovala pjegavi tifus;
- d) krvi 9 lica koja su prije nekoliko ili više godina bolovala Brill-Zinsserovu bolest.

Iz porodice bolesnika iz grupe c) i d) pregledano je 60 krvi zdravih ljudi koji negiraju preležani pjegavac ili njegov recidiv.

CF-testovi vršeni su po metodi opisanoj u (M u r r a y E. et al., 1965), a FA-test (G o l d m a n N., 1968).

#### REZULTATI

Osim nepoznatih eksognih i endognih faktora, koji navodno mogu izazvati manifestni oblik Brill-Zinsserove bolesti i serološki odgovor or-

ganizma naglim skokom CF antitijela za r. prowazeki, smatra se da i re-infekcija bivšeg bolesnika od primarnog pjegavca ili njegovog recidiva može izazvati nagao CF antitijela za r. prowazeki, a vjerovatno i FA antitijela.

Zato je i izabrano za ovo ispitivanje područje u kojemu još uvijek postoji dosta visok nivo populacije sa rezidualnim titrovima, a i mogućnost infekcije pjegavcem u vašljivoj sredini.

Iz tabele 1 vidi se da je od 24 đaka, 7 godina starih, tj. rođenih poslije 1969—70. godine, jedan đak imao CF-titar 1:10 (41,6% pozitivnih). Iz iste tabele se vidi da je bilo među šumskim radnicima od 41 pregledanog 25 ili 60,9% radnika sa rezidualnim titrovima od 1:5 i da je najviši rezidualni titar bio 1:160. Od 39 pregledanih Muslimana radnika i đaka bilo je 18 ili 40,0% sa rezidualnim titrovima, a od 20 pregledanih radnika nemuslimana bilo je 8 ili 40,0% sa rezidualnim titrovima iznad 1:5.

Tabela 1.

KRETANJE REZIDUALNIH CF ANTITIJELA ZA KLASIČNI PJEGAVAC  
KOD ZDRAVIH ĐAKA I ŠUMSKIH RADNIKA

DOB	POL				CF — T I T A R										UKUPNO				
	muški		ženski		1:5		1:10		1:20		1:40		1:80		1:160		Dozitiv. % 0/0		
	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N			
7 god.	8	10	3	3	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	
16—20	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
21—25	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
26—30	3	2	—	—	1	1	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2 2	
31—35	12	5	—	—	1	—	3	—	3	—	—	—	1	—	1	—	—	9 —	
36—40	13	7	—	—	2	1	—	2	1	1	—	—	2	—	—	—	—	5 4	
41 i više	7	3	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2 1	
Ukupno:	39	20	3	3	4	2	5	4	5	1	—	1	3	—	1	—	—	18 8	
% pozitivnih od svih ispi- tanih lica:					9,1		13,8		9,1		1,4		4,9		1,4		—		42,8 34,7

Iz tabele 2 vidi se da je od 12 bivših bolesnika od primarnog klasičnog pjegavca i od 20 zdravih lica koja žive u istom domaćinstvu kao i bolesnici uzeta u toku 1971. godine 3 puta krv u razmaku od 4 mjeseca.

Iz kretanja CF antitijela se vidi da je samo jedan bolesnik imao CF-titar 1:5 i jedan koji je imao titar od 1:80, dok je kod većine titar iznosio 1:20.

Iz jednogodišnjeg kretanja rezidualnih CF i FA-titrova 12 bivših bolesnika od primarnog pjegavca vidi se da nije bilo kolebanja titrova iznad jednog razređenja seruma. Slična kolebanja nisu opažena ni u titrovima ostalih 11 zdravih lica iz domaćinstava bolesnika koji su imali rezidualne CF-titrove za klasični pjegavac.

Tabela 2.

KRETANJE REZIDUALNIH CF I FA-TITROVA KOD BIVŠIH BOLESNIKA  
OD PRIMARNOG KLASIČNOG PJEKAVCA I ZDRAVIH LICA U NJIHOVIM  
PORODICAMA

Bolesnik ili zdrav član familije	Mjesto i god. oboljenja ili zdrav.	Godina starosti		Etnička grupacija		CF-TITAR vadenja krvi			FA-TITAR vadenja krvi			
		muški	ženski	Musli- man	nemusli- man	prvi put	drugi put	treći put	prvi put	drugi put	treći put	
1. (L.K.) Travnik	I—1960. **	51	—	+	—	10*	10	10	20	20	20	
			30	+	—	10	10	10	10	10	10	
2. (L. J.) Travnik " " "	V—1957. " " " "	31	—	+	—	10	10	10	5	5	5	
			30	+	—	10	10	10	10	10	10	
			49	+	—	20	20	20	80	80	80	
			66	+	—	10	10	10	10	10	10	
	11	—	+	—	5	5	5	5	5	5		
3. (J. M.) Travnik	1943.	—	45	—	+	40	40	40	40	40	40	
4. (J. B.) Travnik	VIII—1956.	—	25	—	+	20	20	10	40	40	40	
5. (L. S.) Travnik	III—1956.	—	35	—	+	5	5	5	10	10	10	
6. (E. Z.) Travnik	VIII—1967.	—	35	—	+	80	80	80	80	80	80	
7. (V. S.) Travnik	V—1967.	34	—	—	+	20	20	20	20	20	20	
			32	—	+							
8. (K. A.) Travnik " " " "	II—1947. " " " "	53		+	+	10	5	5	10	10	10	
			52	+	—	0	0	0	0	0	0	
			31	+	—	0	0	0	0	0	0	
			61	+	—	0	0	0	0	0	0	
	41	+	—	0	0	0	5	5	5	5		
9. (C. I.) Bugojno " "	I—1961. " "	23	—	+	—	40	40	40	80	80	80	
			15	—	+	—	10	10	10	20	20	20
			31	+	—	0	0	0	0	0	0	
10. (S. N.) Bugojno " " " "	XII—1960. " " " "	—	28	+	—	20	20	20	20	20	20	
			30	—	+	—	10	10	10	(—)***	—	—
			10	—	+	—	0	0	0	5	5	5
			11	—	+	—	5	5	5	—	—	—
			5	—	+	—	0	0	0	5	5	—

(Nastavak tab. 2)

11. (C. J.) Bugojno	II-1961.	32	—	+	—	20	20	20	40	40	40
"	—	—	28	+	—	0	0	0	—	—	—
12. (C. E.) Bugojno	II-1961.	30	—	+	—	20	20	20	40	40	40
"	—	—	18	—	+	0	0	0	—	—	—
"	—	28	—	+	—	5	5	5	20	20	20
"	—	1	7	+	0	0	0	0	—	—	—
"	—	5	—	+	—	0	0	0	—	—	—

Legenda: \* = 1-12 bivši bolesnici od klasičnog pjegavca, a ostali zdrava lica u domaćinstvima bivših bolesnika od primarnog pjegavog tifusa  
 \*\* = oznaka imenitelja razrjeđenja seruma  
 FA = indirektna fluorescentna antitijela — metoda  
 \*\*\* = nije radeno

Tabela 3.

KRETANJE REZIDUALNIH CF I FA-TITROVA KOD BIVŠIH BOLESNIKA  
 OD BRILL-ZINSSEROVE BOLESTI I KOD ZDRAVIH LICA U NJIHOVIM  
 PORODICAMA

Bolesnik ili zdrav član familije	Mjesto i god. oboljenja ili zdrav.	Godina starosti		Etnička grupacija		CF—TITAR vadenja krvi			FA—TITAR vadenja krvi		
		muški	ženski	Musliman	nemusli-	prvi put	drugi put	treći put	prvi put	drugi put	treći put
1. (K. S.) Travnik	V-1970.**	40	—	+	—	80	80	80	160	160	160
"	—	—	40	+	—	5	5	5	5	5	5
"	—	17	—	+	—	10	10	10	10	10	10
"	—	16	—	+	—	10	10	10	10	10	10
2. (G. J.) Travnik	II-1966.	31	—	—	+	40	40	40	40	40	40
"	—	—	39	+	+	10	10	10	20	20	20
"	—	70	—	—	+	0	0	0	0	0	0
"	—	—	69	—	+	0	0	0	5	5	5

(Nastavak tab. 3)

3. (A. M.) Travnik	X—1959.	43	—	+	—	5	5	5	5	5	5
„	—	—	41	+	—	5	5	5	5	5	5
„	—	20	—	+	—	0	0	0	0	0	0
4. (P. M.) Travnik	VI—1964.	36	—	—	+	5	5	5	10	10	10
„	—	—	35	—	+	0	0	0	5	5	5
5. (R. K.) Travnik	VII—1970.	39	—	+	—	40	40	40	40	40	40
„	—	11	—	+	—	0	0	0	0	0	0
„	—	11	—	+	—	0	0	0	0	0	0
„	—	—	39	+	—	0	0	0	5	5	5
6. (S. N.) Travnik	II—1964.	—	51	+	—	80	80	80	80	80	80
„	—	54	—	+	—	5	5	5	5	5	5
„	—	—	15	+	—	0	0	0	0	0	0
7. (G. Đ.) D. Fakuf	I—1969.	—	51	—	+	80	80	80	160	160	160
„	—	—	26	—	+	10	10	10	20	20	20
„	—	10	—	—	+	5	5	5	5	5	5
„	—	30	—	—	+	0	0	0	0	0	0
„	—	5	—	—	+	0	0	0	0	0	0
8. (M. S.) * Hrasnica	VII—1969.	—	62	+	—	40	40	40	(—)	—	—
„	—	63	—	+	—	10	10	10	—	—	—
„	—	—	23	+	—	0	0	0	—	—	—
9. (D. M.) Sarajevo	X—1969.	33	—	—	+	80	80	80	40	40	40
„	—	—	27	—	+	0	0	0	5	5	5
„	—	—	7	—	+	0	0	0	—	—	—
„	—	6	—	—	+	0	0	0	—	—	—

Legend a: \* Bivši bolesnik od Brill-Zinsserove bolesti, a ostali zdrava lica iz domaćinstva bivših bolesnika od Brill-Zinsserove bolesti.  
Ostalo kao u tabeli broj 2.

Iz tabele 3 rezidualni titrovi 9 bivših bolesnika od Brill-Zinsserove bolesti nisu nikada pokazivali veća kolebanja od jednog razređenja. Od 23 zdrava lica, koja stanuju u domaćinstvima bivših bolesnika od Brill-Zinsserove bolesti, kod 9 lica sa rezidualnim CF-titrovima također nije bilo kolebanja ni CF ni FA-titrova.

#### DISKUSIJA

Da bi se utvrdili akutni serorecidivi kod lica koja su prethodno manifestno ili inaparentno bolovala klasični pjegavac, jedan od osnovnih uslova koji treba ostvariti predstavlja obezbjeđenje takvog terenskog nadzora na osnovu koga će se sigurno znati da li je lice kojemu se vadi krv radi studije serorecidiva nekoliko dana ili nedjelja prije vađenja krvi bolovalo od nekog febrilnog oboljenja. Bez toga se ne može pouzdano govoriti o kliničkim inaparentnim serorecidivima, odnosno recidivima pjegavca. Drugi uslov je da se svi uzorci seruma uzetih od jednog lica pregledaju istog dana sa istim standardnim količinama ingredijencija, koje ulaze u reakciju, da bi se isključile moguće razlike u izvođenju testova.

U našem materijalu u po tri uzorka seruma uzetih od 12 bolesnika od primarnog klasičnog pjegavca i od 9 bivših bolesnika od Brill-Zinsserove bolesti nije bilo utvrđenih kolebanja titrova, tj. serorecidiva.

Ni kod 20 zdravih lica sa rezidualnim titrovima koja stanuju u domaćinstvima bivših bolesnika od primarnog, odnosno recidiva pjegavca nije utvrđeno kolebanje visine titrova.

Biće potrebno pratiti najmanje još nekoliko godina kretanja titrova navedenih bolesnika, uz striktni nadzor u pogledu febrilnih oboljenja, da bi se moglo sa odgovarajućom vjerovatnoćom utvrditi da li postoje inaparentni serorecidivi kod lica koja su nekada bolovala pjevavi tifus ili Brill-Zinsserovu bolest.

#### ZAKLJUČAK

1) Od 12 bivših bolesnika od primarnog pjegavca i od 9 bivših bolesnika od Brill-Zinsserove bolesti, te od 43 zdrava lica iz porodica bivših bolesnika uzeta je krv tri puta godišnje u razmaku od 4 mjeseca radi praćenja visine CF-titrova. Uspostavljen je striktan zdravstveni nadzor nad porodicama tih bolesnika radi otkrivanja bilo kakvih febrilnih oboljenja kod bivših bolesnika ili kod članova njihovih porodica.

2) U toku jednogodišnjeg praćenja visine rezidualnih titrova za pjevavi tifus nije utvrđeno nikakvo kolebanje CF-titrova kod 21 bivšeg bolesnika od klasičnog pjegavca i njegovog recidiva ni kod 20 članova njihovih porodica kod kojih je utvrđeno postojanje rezidualnih titrova za klasični pjegavac.

3) Da se utvrdi da li postoje tzv. inaparentni serorecidivi, tj. inaparentni oblici recidiva pjegavca, biće potrebno pratiti kretanje antitijela navedenih bivših bolesnika u toku jedne ili više budućih godina. Zasada ovim ispitivanjem to nije dokazano.

JAKOB A. GAON i ZLATKO R. PUVAČIĆ

## APPROACH TO THE STUDY OF INAPPARENT FORM OF RELAPSES IN TYPHUS FEVER

### SUMMARY

To test the hypothesis of possible existence of inapparent serorecidi-  
ves in typhus fever, the study area must have the following conditions:

- at least some part population must be infested by body lice,
- there must be some fresh foci of typhus fever or at least some recent cases,
- there must be previous cases of Brill-Zinsser's disease as well of typhus fever,
- the study area must be under careful surveillance to insure that manifest cases of typhus fever (very probable reinfections) are not declared as occult serorecidi-  
ves.

Such a study area has been found in the villages along the range of the mountain of Vlašić (Travnik).

C. F. test made on 24 bloods taken from children up to 7 years old as well as from 41 bloods from wood workers resulted in positive residual titer in 1 child and 16 workers.

C. F. test as well F. A. test (indirect fluorescent antibody technique) were performed on bloods from 12 patients having had Brill-Zinsser's disease and 10 patients with previous typhus fever.

From each patient 3 blood samples were taken 4 months apart and none revealed a rise of C. F. and F. A. titers.

On the basis of this preliminary studies the above mentioned hypothesis couldn't be proved.

### LITERATURA

- Gaon A., Đorđević B.: V. Int. Congr. f. infect., Vienna, II/5—20, 95—102 (1970).
- Gaon J.: Radovi Akad. nauka i umjet. BiH 13, 49—66 (1967).
- Živković B., Simić M.: Higijena 3, 169—187 (1958).
- Murray E., Gaon A. J., O'Connor M. J., Mulahasanović M.: Journ. of Immun. 5, 723—733 (1965).
- Goldman N.: Fluorescent Antibody Methods. Acad. Press. New — York — London (1968).

HUKOVIĆ SEID, RUSTAMBEGOVIĆ FAHRUDIN i NUMIĆ NURUDIN\*

## UTICAJ LIJEKOVA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA NA MODELIMA SRCA I KRVNIH ŽILA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 18. II 1972. god.)

### UVOD

Većina lijekova kardiovaskularnog sistema (KVS) mijenja tonus mišića srca i krvnih žila. Oni, međutim, djeluju također na ekstravaskularne mišićne strukture mijenjajući njihov tonus i funkcije (Huković et al., 1972). Povećavajući snagu mišićne kontrakcije, u posebnim uslovima djeluju srčanoaktivni glikozidi, a smanjujući kontrakcije djeluju kod nekih glatkih mišića koronarno- i vazodilatatori (Nickerson, 1970).

Mnogi glatki i poprečnoprugasti mišići se mogu direktno ili indirektno stimulirati i goniti na ritmičke kontrakcije. Tako imitiraju rad srca pa se mogu iskorišćavati kao modeli funkcija srca. Upotreba modela srčanog mišića i modela koronarnih žila za upoznavanje efekata i mehanizma djelovanja raznih lijekova zasnovana je na pretpostavci da će modeli imitirati rad srca i krvnih žila i da će nakon jednostavnije preparacije i uslova dati upotrebljive rezultate.

Cilj ovog rada je: ustanoviti djelovanje koronarodilatatora i srčanoaktivnih glikozida na modelima kardiovaskularnog sistema. Bit će upotrijebljeni model-sistemi poprečnoprugaste muskulature sa holinergičnim nervom i modeli glatkih mišića sa holinergičkim i adrenergičkim nervima. Izolirani organi su suspendirani u posudu za izolirane organe, indirektno stimulirani i gonjeni na ritmičke kontrakcije, slično spontanim kontrakcijama srca. Nakon ustanovljavanja kontrolnog efekta stimulacije, u posudu su dodavani modifikatori KVS, najčešće upotrebljavani lijekovi u kardiologiji.

\* Rad je referisan na Sastanku kardiologa u Beogradu 3. X 71.

\*\* Izrada ovog rada je finansirana sredstvima Republičkog fonda za nauku SRBiH, Sarajevo.

## METODA

Za eksperimente su uzimani organi sa njima pripadajućim nervima od štakora teških 200 g. Životinje su ošamućene, dekapitirane i rasječene po medijalnoj liniji. Ekstirpacija mokraćnog mjehura je vrlo jednostavna. Jedan ureter, obično lijevi, poveže se i uvlači u elektrodu. Uz ureter se nalaze nervi koji se skupa sa ureterom uvlače u elektrodu (B u r n and R a n d, 1960). Fundus se veže za pisaljku ili transducer za registraciju pokreta (H u k o v i ć et al., 1964). Ezofagus se preparira na taj način što se kardijalni dio ezofagusa veže za sistem registratora. Nervi se uzimaju od ezofagealnih grana vagusa i uvlače u elektrodu (S t e r n und H u k o v i ć, 1966). Ductus deferens je prepariran na taj način što je epididimalni dio vezan za registrator, a adrenergični nerv, koji se nalazi uz prostatički dio, uvučen je u elektrodu (H u k o v i ć, 1961).

Svi su organi suspendirani u posudu u kojoj se nalazi 20 ml Tyrode-ovog rastvora pri temperaturi od 32° C. Otopina se aerira sa karbogenom (95% kisika i 5% ugljendioksida). Posuda se ispire svakih 10 minuta, ukoliko se ne ispire prije zbog davanja ispitivanih supstanci. Organi su stimulirani indirektno preko nerva. Stimulus je bio davan svake minute i imao je slijedeće parametre: ezofagus 2 sec, 5 V, 1 msec, 30 Hz; mokraćni mjehur 10 sec, 10 V, 1 msec, 20 Hz; ductus deferens 5 sec, 10 V, 1 msec i 30 Hz. Nakon što se registruju kontrolne kontrakcije, injicira se supstanca i ostavi 5—10 minuta. Za to vrijeme se registruje uticaj supstance na izazvane kontrakcije. Farmakodinamijski efekt se prosuđuje na osnovu djelovanja na sva tri model-sistema u eksperimentu.

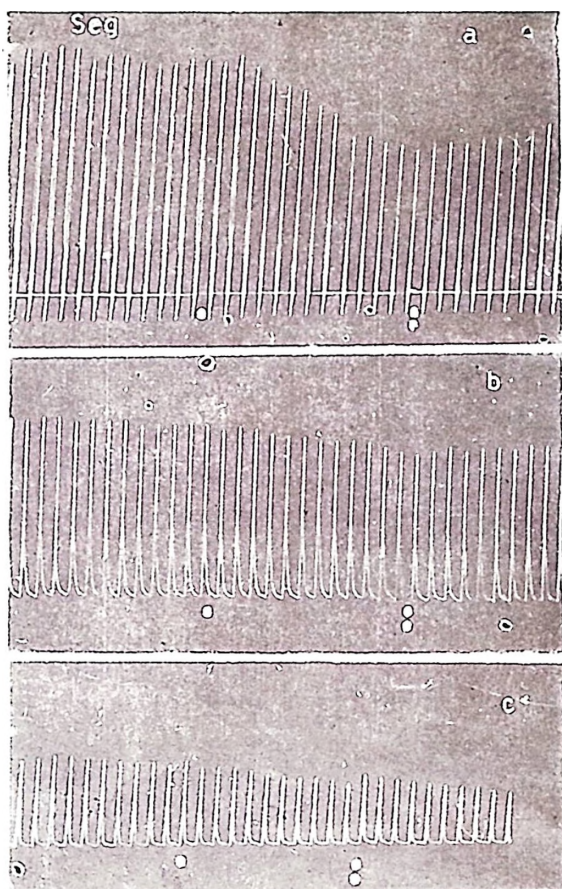
## REZULTATI

Stimulacija pripadajućih nerava izaziva kontrakcije ezofagusa, mokraćnog mjehura i ductus deferens-a. Jednaki submaksimalni stimulusi izazivaju ravnomjerne kontrakcije, koje se mogu dobro registrovati. Visina kontrolnih kontrakcija polagano opada, ali opadanje dviju susjednih kontrakcija nije veće od 0,2% ukoliko učestalost stimulacija nije prevelika.

### *Uticaj vazodilatatora*

Koronar- i vazodilatatori djeluju na mišiće u dva pravca. Pod njihovim uticajem efekt stimulacije, tj. kontrakcija može biti povećana ili smanjena. Na jednom ili više organa razne supstance različito djeluju. Tako, npr., segontin samo smanjuje efekt stimulacije na sva tri model-sistema, dok druge supstance mogu na dva model-sistema izazvati povećanje, a na jednom smanjenje efekta stimulacije.

1. **Prenilamin** (Segontin<sup>o</sup>) u koncentraciji od 4 ug/ml i višoj snažno inhibira efekt stimulacije ezofagealnog, pelvičkog i hipogastričkog nerva. U većim koncentracijama od 10 ug/ml dovodi do potpunog bloka efekta stimulacije kako adrenergičnih tako i holinergičkih nerava. Nakon ispiranja posude efekt stimulacije se vraća na kontrolne vrijednosti (slika 1).



Slika 1.

Kontraksije izazvane stimulacijom nerava:

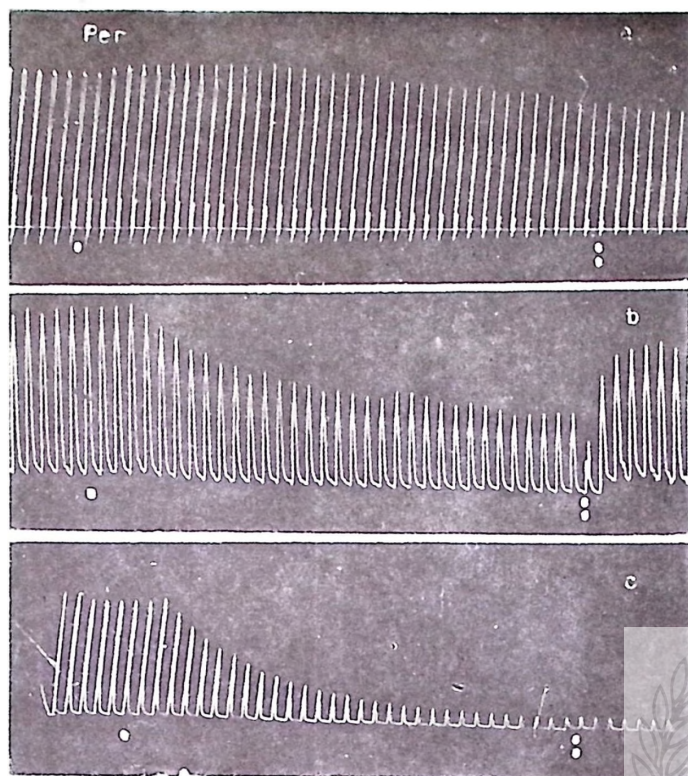
a) ezofagus, b) mokraćni mjehur i c) ductus deferens.

Kod tačke dodan je segontin u koncentraciji 4 ug/ml. Kod dvotačke ispiranje posude. Primjećuje se smanjenje efekta stimulacije prilikom dodavanja supstance.



2. Natrijev nitrit i 3. Adenozintrifosfat su izazvali neke slične efekte na tri ispitivana modela. Natrijev nitrit do 50 ug/ml ne mijenja efekt stimulacije. U većim koncentracijama počev od 0,1 mg/ml djeluje dvofazno na ductus deferens i ezofagus, tj. u prvih nekoliko minuta izaziva povećanje, pa zatim smanjenje efekta stimulacije. Adenozintrifosfat (0,1 mg/ml) smanjuje kontrakcije glatkomišićnih organa izazvane stimulacijom holinergičnih nerava. Efekt stimulacije poprečnoprugastih mišića ezofagusa i efekt stimulacije adrenergičnog nerva je povećanje.

4. Aminofilin, 5. Verampil (Isoptin<sup>o</sup>) i 6. Dipirdamol (Persantin<sup>o</sup>) djeluju slično, tj. smanjuju efekt stimulacije adrenergičkih i holinergičkih nerava na glatkim mišićima, a povećavaju efekt stimulacije ezofagealnih nerava, tj. povećavaju kontrakcije poprečnoprugastih mišića ezofagusa (slika 2).



Slika 2.

Kontraksije izazvane stimulacijom nerava:

a) ezofagus, b) mokraćni mjehur i c) ductus deferens.

Kod tačke dodan je persantin 50 ug/ml, a kod dvotačke ispiranje posude. Primjećuje se smanjenje efekta stimulacije na glatkomišićnim organima (b i c), a povećanje efekta stimulacije na poprečnoprugastom mišiću (a).

Aminofilin u koncentraciji 50 ug/ml smanjuje efekt stimulacije nerava glatkomišićnih organa, a povećava efekt stimulacije holinergičnog nerva na poprečnoprugastom mišiću. Sličan je efekt dipirdamola počev od 50 ug/ml. Verampil je mnogo potentniji. Počev od 10 mg/ml izrazitije djeluje na glatke mišiće u odnosu na dva gore navedena lijeka.

7. Streptaza u koncentraciji od 1000 jedinica/ml nije bitno mijenjala efekt stimulacije nerava.

#### Uticaj srčanoaktivnih glikozida

Srčanoaktivni glikozidi (SAG) injicirani u posudu za izolirane organe mogu izazvati povećanje ili smanjenje izazvanih kontrakcija. U većini slučajeva nije registrovana promjena visine kontrakcija i tonusa za kratko vrijeme koliko se SAG nalazi u posudi. Efekt kardijaka počinje nekoliko minuta nakon injiciranja i traje nakon ispiranja posude. Ukoliko se SAG aplicira na odmorne organe — organi odmah nakon adaptacionog perioda, — onda je njihov efekt manje izrazit nego ako se apliciraju na umorne organe.

1. **Strofantin** injiciran u koncentraciji 1 ug/ml u skoro polovici slučajeva (10/24) povećava efekt stimulacije na sva tri preparata. Povećanje je znatnije na umornim preparatima nego na preparatima kada se injicira odmah poslije adaptacije. Strofantin približno jednako djeluje na sve tri vrste model-sistema.

2. **Deslanosid (Cedilanid<sup>o</sup>)** injiciran u koncentraciji 1 ug/ml u četvrtini slučajeva (5/20) povećava efekt stimulacije nerava. Efekt je izrazitiji ako se aplicira na umornim preparatima. Ne samo da je učestalost pozitivnog efekta veća, nego je i intenzitet povećanja također veći.

#### DISKUSIJA

Lijekovi modifikatori kardiovaskularnog sistema u određenim uslovima djeluju na ekstravaskularne organe. Organi upotrijebljeni u ovom radu su ekstravaskularni organi i model-sistemi srca i krvnih žila, Mokraćni mjehur je služio kao model-sistem glatke muskulature koja se kontrahira kao rezultat holinergične nervne stimulacije. Ductus deferens je preparacija koja se kontrahira na stimulaciju adrenergičkih nerava i služi kao model-sistem glatke muskulature krvnih žila, koje se kontrahiraju pod uticajem adrenergičnih supstanci. Ezofagus je model-sistem poprečnoprugaste muskulature srca, budući da je bio tako stimuliran da je imitirao spontani ritmički rad srčanog mišića.

Farmakodinamijski efekti upotrijebljenih supstanci bili su u većini slučajeva u skladu sa prethodnim znanjima o djelovanju modifikatora KVS u čitavom sistemu (Nickerson, 1970; Moe and Farrah, 1970). Osim sličnosti, nađene su i specifičnosti. Tako su koronarodilatatori mogli biti podijeljeni u tri tipa. Prvi tip čine oni koji smanjuju efekt stimulacije svih nerava na svim model-sistemima. Tako djeluje prenilamin. Drugi tip čine oni koji smanjuju efekt svih autonomnih nerava na glatkim mišićima, a povećavaju efekt stimulacije nerava na poprečnoprugastim mišićima, a povećavaju efekt stimulacije nerava na poprečnoprugastim mišićima i efekt adrenergičnih nerava na glatkim mišićima. U treći tip spadaju natrijev nitrit i adenozintrifosfat.

Vrlo je vjerovatno da je sličnom djelovanju na raznim modelima, podloga u sličnom mehanizmu djelovanja. Prilikom povećanja efekta stimulacije vrlo je vjerovatno da igra ulogu inhibicija cAMP fosfodiesteraze, a u slučaju smanjenja efekta ima ulogu antagonizam prema kalciju. Oba činioca cAMP (Pösch and Kukovetz, 1971) i  $Ca^{++}$  (Fleckenstein and Janke, 1971) danas se smatraju najvažnijim modifikatorima KVS. Uloga cAMP sastoji se u njegovom djelovanju na kontrolu glikogenskog metabolizma skeletnih mišića (Mayer and Stull, 1971), dok njegova uloga u glatkim mišićima predstavlja glavni biokemijski mehanizam funkcije, djelujući kao intracelularni transmitor informacija i kao modifikator kontratilnog procesa (Triner et al., 1971).

Srčanoaktivni glikozidi mijenjaju reakcije model-sistema, a posebno onih model-sistema koji su prethodno bili umarani ili stavljeni u hipokalcemični rastvor (Huković et al., 1972). Ova promjena je u pravcu

povećanja efekta stimulacije kako holinergičnih tako i adrenergičnih nerava. Posebno je izrazito povećanje na poprečnoprugastoj muskulaturi ezofagusa.

#### ZAKLJUČAK

Ispitivanjem efekata modifikatora kardiovaskularnog sistema na tri model-sistema ustanovljeno je da dolazi do promjena efekata nervne stimulacije. Ezofagus sa poprečnoprugastim mišićima je bio model-sistem srčanih mišića, mokraćni mjehur i ductus deferens su bili model-sistemi glatkih mišića krvnih žila. Prvi je bio model-sistem sa holinergičkim nervima, a drugi model-sistem glatke muskulature sa adrenergičkim nervima.

Na tri pomenuta model-sistema nađeno je više tipova koronarodilatatora. Prvi tip, čiji je representant prenilamin, smanjuje efekt stimulacije nerava na sva tri model-sistema. Drugi tip, čiji je reprezentant persantin, smanjuje efekt stimulacije autonomnih nerava na glatkim mišićima. Ovdje spadaju još aminofilin i verapamil. Treći tip čine natrijev nitrit i adenozintrifosfat budući da smanjuju samo efekt stimulacije holinergičkih nerava na glatkoj muskulaturi.

Srčanoaktivne supstance, strofantin i deslanosid povećavaju efekt stimulacije umornih mišića.

SEID HUKOVIĆ, FAHRUDIN RUSTAMBEGOVIĆ and NURUDIN NUMIĆ

### THE EFFECT OF THE DRUGS ACTING ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM ON THE MODEL-SYSTEMS OF HEART AND BLOOD VESSELS

#### SUMMARY

The indirect stimulation of the isolated oesophagus, urinary bladder and ductus deferens induced contraction. They were used as a model-systems. The modification of rhythmic contractions of oesophageal striated muscle were used for considering the effect of drugs on the heart i. e. the preparation was used as a model-system of the heart. Urinary bladder with the cholinergic pelvic nerve and ductus deferens with adrenergic nerve were used as model-system for coronary vessels.

Three types of coronarodilators were found. First type blocked all three model-systems (Segontin). Second type decreased the effect of autonomic nerves on smooth muscle and increased the effect on striated muscle (Persantin, Isoptin and Aminophylline). Third type decreased only smooth muscle that contracted on cholinergic nerve stimulation (Sodium nitrite and ATP). Strophanthin and deslanoside modified the effect of nerve stimulation on three preparations.

#### LITERATURA

- Burn J. H. and Rand M. J. (1960): The relation of circulating noradrenaline to the effect of sympathetic stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* 150, 295—305.
- Fleckenstein A. and Janke J. (1971): Intracellular Ca-overload as the determinant factor in the production of noncoronarogenic myocar-

- dial fibre necrosis. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Suppl.* 270, R 33.
- Huković S. (1961): Responses of the isolated sympathetic nerve-ductus deferens preparation of the guinea-pig. *Brit. J. Pharmacol.* 16, 188—194.
- Huković S., Rand M. J. and Vanov S. (1965): Observations on an isolated, innervated preparation of rat urinary bladder. *Brit. J. Pharmacol.* 24, 178—188.
- Huković S. und Stern P. (1966): Prüfung der Botulinus-Toxin-Wirkung am in vivo vergifteten isolierten innervierten Oesophagus der Maus. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path.* 254, 401—405.
- Huković S., Zvizdić E. i Radivojević M. (1972): Uticaj srčanoaktivnih glikozida na kontrakcije raznih tipova muskulature in vitro. *Folia Medica Facultatis Medicinae Univ. Saraevinsis* 7 (in press).
- Mayer E. S. and Stull J. T. (1971): Cyclic AMP in skeletal muscle. *Ann. New York Acad. Sciences* 185 433—448.
- Moe G. K. and Farah A. E. (1970): Digitalis and allied cardiac glycosides in Goodman, L. S. and Gilman, A. »The Pharmacological Basis of Therapeutics«, Macmillan Comp. London.
- Mickerson M. (1970): Vasodilator drugs in Goodman, L. S. and Gilman, A. »The Pharmacological Basis of Therapeutics«, Macmillan Comp., London.
- Pösch G. and Kukovetz, W. R. (1971): Blockade of phosphodiesterase-inhibiting properties of coronary dilator drugs by theophylline in vitro. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Suppl.* 270, R 107.
- Triner L., Nahas G. G., Vulliemoz Y., Overweg N. I. A., Verosky M., Habif D. V. and Ngai S. H. (1971): Cyclic AMP and smooth muscle function. *Ann. New York Acad. Sciences* 185, 458—476.





VOJISLAV DANILOVIĆ

## DIJAGNOZA ENDEMSKE NEFROPATIJE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III 1972. god.)

Postojanje endemske nefropatije kod stanovnika nekih sela u Kolu-  
bari uočeno je još 1941. godine. Vršeni su pokušaji da se utvrdi priroda  
bolesti i njena raširenost 1949. godine. Međutim, prvi detaljniji rezultati  
epidemioloških, kliničkih, laboratorijskih, mikrobioloških, toksikoloških i  
drugih ispitivanja dobijeni su i saopšteni na plenumu Srpskog lekarskog  
društva 1957. godine<sup>1</sup>). Posle saopštenja tih rezultata u našim i inostranim  
časopisima<sup>1-8</sup>), slične nalaze žarišta endemske nefropatije opisali su i bu-  
garski i rumunski autori u nekim naseljima uzduž reke Iskar u Bugarskoj  
i pritoka Dunava u Rumuniji, u blizini naše granice.

O ovoj bolesti dosada su održani simpozijumi u Sofiji<sup>16</sup>), u Nišu 1966<sup>14</sup>)  
i 1967. godine<sup>15</sup>), u Srpskoj akademiji nauka i umetnosti u Beogradu 1970.  
godine, izneta su saopštenja na svim dosada održanim internacionalnim  
kongresima nefrologije: u Evijanuu 1960, Njujorku 1963, Pragu 1966. i  
Stokholmu 1969. godine; na kongresima u Opatiji 1959. god., na kongresu  
lekara Srbije 1971. god. u Vrnjačkoj Banji itd. O toj bolesti publikovano  
je preko pet stotina radova i izrađen je veći broj habilitacionih radova,  
magistarskih radova i doktorskih disertacija<sup>13</sup>). Ova bolest je već opisana  
i u udžbenicima nefrologije<sup>18</sup>) kao posebno oboljenje pod nazivom hro-  
nična endemska nefropatija, endemska nefropatija, balkanska nefropa-  
tija<sup>19</sup>).

Petnaestogodišnja izučavanja ove bolesti doprinela su utvrđivanju  
kliničkih, epidemioloških, laboratorijskih, anatomskih i histopatoloških  
nalaza, naročito u odmaklijim fazama oboljenja. Međutim, još uvek nije  
utvrđena raširenost ove bolesti, nisu izrađeni pouzdani kriterijumi za po-  
uzdano postavljanje dijagnoze; etiologija i patogeneza bolesti, i pored  
mnogih pretpostavki, nisu rešene. To su bili razlozi da se kod nas otpočne  
sa aktivnijim i sistematskijim izučavanjima nerešenih problema ove bo-  
lesti.

Srpska akademija nauka i umetnosti je iz svoga Fonda za finansiranje  
naučnoistraživačkih radova odobrila veća sredstva za izučavanje etiolo-

gije i patogeneze endemske nefropatije kod stanovnika opštine Lazarevac. Ta ispitivanja, otpočeta 1969. godine, već su dala dragocene podatke o raširenosti ove bolesti u naseljima opštine Lazarevac. Pored toga, ona su doprinela i utvrđivanju kriterijuma za pouzdanije postavljanje dijagnoze endemske nefropatije i za njeno diferentovanje i pouzdano izdvajanje od drugih hroničnih nefropatija.

Kratak sumaran pregled rezultata dosadašnjih izučavanja epidemiologije, kliničke slike, laboratorijskih i drugih nalaza kod obolelih od endemske nefropatije istaći će i evoluciju dijagnostičkih postupaka kod ove bolesti.

Rezultati ispitivanja prvih godina već su istakli sledeće:

#### 1. Epidemiološki:

- bolest se javlja u žarištima, endemično, kod seoskog stanovništva nekih naselja uzduž reka Kolubare, Drine, Save i Morave u Jugoslaviji, reke Iskar u Bugarskoj i pritoka Dunava u Rumuniji;
- bolest ima familijaran karakter, a nije nasledna;
- zahvata oba pola u približno istoj srazmeri;
- najranije se bolest ispoljava počev od kraja druge decenije života;
- broj obolelih u Jugoslaviji iznosi oko 15.000, od čega na SR Srbiju otpada više od 10.000 obolelih.

#### 2. Klinički i laboratorijski podaci:

- neprimetan, podmukao početak, hroničan tok, bez edema i febrilnih faza, arterijski pritisak umereno povišen u oko 40—50% slučajeva, obično u odmaklijim fazama bolesti;
- laboratorijski nalazi govore o primarnom oštećenju tubula; proteinurija je oskudna sa proteinima tubularnog tipa;
- u odmaklijim fazama bolesti postoji jače izražena anemija normohromnog tipa;
- letalan ishod nastupa tek posle više godina ili i decenija bolesti sa znacima uremije.

#### 3. Patološko-anatomske i patološko-histološke nalazi:

- makroskopski skoro simetrično obostrano smanjivanje bubrega;
- mikroskopski tubularne i intersticijalne promene, sa manjim ćelijskim infiltratima u intersticijumu.

#### 4. Etiologija:

Postoji više pretpostavki<sup>9a)</sup>.

Na Simpozijumu o endemskoj nefropatiji, koji je organizovala Srpska akademija nauka i umetnosti u Beogradu novembra 1970. godine, sa saradnicima smo<sup>9, 10, 11, 12, 17 i 20)</sup> izneli učestalost obolevanja stanovnika opštine Lazarevac od bubrežnih i drugih oboljenja, nalaze proteinurije kod stanovnika opštine Lazarevac, rasprostranjenost endemske nefropatije kod stanovnika opštine Lazarevac, nalaz proteinurije kod imigranata u opštini Lazarevac i mortalitet od endemske nefropatije u opštini Lazarevac u periodu od 1960—1968. godine. Tom prilikom izloženi su i statistički podaci o broju umrlih od nefrita-nefroza u periodu od 1960—1968. god. (ši-

fra 590—594, a od 1968. god. 580—584) i stopa mortaliteta od ovih bolesti za celu Jugoslaviju, iz kojih se vidi da se smrtnost od nefrita-nefroza u opštini Lazarevac znatno ističe iznad smrtnosti u svim ostalim oblastima Jugoslavije. I na ovom Simpozijumu, kao i u ranijim saopštenjima istaknuta je učestalost obolevanja stanovnika iz žarišta endemske nefropatije od tumora pijeluma i uretera, o čemu će detaljnije podatke izneti prof. Petković.

U cilju jednoobraznog rada u dijagnozi raznih vrsta hroničnih nefropatija, na VI kongresu lekara SR Srbije u Vrnjačkoj Banji maja 1971. god.<sup>9a</sup>) predložili smo, na shematski način prikazano, metode kojima bi se, prema našim iskustvima, u ovom periodu trebalo koristiti. To treba da doprinese boljem sagledavanju učestalosti pojedinih oboljenja bubrega i da omogući konfrontiranje dobijenih rezultata u pogledu raširenosti tih oboljenja i efekata dejstva pojedinih lečenja u pouzdano jednoobrazno dijagnostikovanim obolevanjima bubrega. Iz tih razloga ćemo i ovom prilikom izneti shematski dijagnostičke postupke kada ih i koje od njih primenjujemo pri ispitivanju bubrežnih bolesnika.

### *I. Dijagnostičke metode u svakodnevnoj praksi:*

- 1) renalna anamneza;
- 2) merenje krvnog pritiska (pregled očnog dna, EKG, eventualno reģitinski test);
- 3) pregledi mokraće: diureza, specifična težina mokraće, proteinurija (eventualno Esbach i Bence-Jonesov protein), šećer u mokraći, sediment mokraće (eritruurija, leukocituriya, cilindruurija, supstancije sa duplim prelamanjem svetlosti itd.), koncentracioni test, fenolsulfonftaleinski test (tzv. PSP-test) — po potrebi;
- 4) pregledi krvi: Er, Hb, hematokrit, L, sedimentacija eritrocita, urea ili kreatinin, odnosno rest-N u serumu;
- 5) u slučaju sumnje na pijelonefritis: TTC, Griess, urinokultura sa antibiogramom, urinokultura na BK u slučaju sumnje na tuberkulozu mokraćnih organa.

### *II. Dijagnostičke metode u produbljenoj dijagnostici:*

- Pored pregleda kao pod I, još i sledeće:
- 6) klirens kreatinina ili klirens uree;
  - 7) određivanje ksantoproteina i indikana u serumu (samo u slučajevima gde ne postoji retencija azotnih supstancija u krvi);
  - 8) kod nefrotskog sindroma: celokupni proteini u serumu, elektroforeza, holesterin u krvi;
  - 9) intravenska pijelografija, eventualno, po potrebi, retrogradna ili infuziona pijelogramfija.

### *III. Dijagnostičke metode samo u određenim indikacijama:*

- 10) inulin i PAH klirensi;
- 11) punkcija-biopsija bubrega;
- 12) radiorenoqram i scintigram bubrega;
- 13) acido-bazno stanje krvi;
- 14) doziranje komplementa seruma;
- 15) renalna angiografija (aortografija);

- 16) retropneumoperitoneum;  
 17) separisano ispitivanje pojedinih bubrega.

U cilju lakše orijentacije u postavljanju dijagnoze i diferencijalne dijagnoze između najčešćih hroničnih nefropatija mi<sup>8)</sup> smo 1968. godine predložili sledeći shematski prikaz (vidi tabelu 1) epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih nalaza, koji karakterišu pojedina hronična oboljenja bubrega. Na tom shematskom prikazu diferencijalne dijagnoze vidi se, npr., da kod hroničnog pijelonefritisa, uz povremeno povećanje telesne temperature mogu da se nađu: leukociturija, bakteriurija itd.; kod nefrotskog sindroma: hipoproteinemija, hiperholesterolemija, uz jako izraženu proteinuriju i otoke nefrotskog tipa; kod endemske nefropatije: familijaran karakter bolesti, nekarakterističan početak bez febrilnih perioda, edema itd.

Tabela 1.

**SHEMATSKI PRIKAZ DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE IZMEĐU  
 HRONIČNOG GLOMERULONEFRITISA (I), NEFROTSKOG SINDROMA (II),  
 HRONIČNOG PIJELONEFRITISA (III), ENDEMSKE NEFROPATIJE (IV)  
 I NEFROANGIOSKLEROZE (V)**

	I	II	III	IV	V
Dob	20—50	1—60	20—60	25—50	40—80
Pol	m.	—	ž.	—	m.
Familijarni karakter	—	—	—	+	—
nagao	—	(+)	—	—	—
Početak					
podmukao	+	(+)	+	+	+
Groznica, temperatura	—	—	++	—	—
Lumbalgija, dizurija	—	—	+	—	—
Zamor	+	+	++	+	—
Glavobolja	+	—	(+)	—	++
Otoci	(+)	++	—	—	—
Hipertenzija	+	—	—	—	++
Albuminurija, cilindriurija	(+)	++	(+)	(+)	(+)
Hematurija	(+)	(+)	(+)++	(+)	(+)
Leukociturija	(+)	—	++	—	—
Bakteriurija	—	—	+	—	—
Anemija	(+)	(+)	+	(+)	—
Leukocitoza	—	—	+	—	—
Sedimentacija eritrocita	(+)	+	++	+	—
Hipoproteinemija	(+)	++	(+)	(+)	—
Hiperholesterolemija	—	++	—	—	—

Međutim, potrebno je naglasiti da je u mnogim slučajevima hroničnih nefropatija, uz napred shematski izložene metode ispitivanja i dobijene nalaze, preglede tih bolesnika neophodno dopuniti i drugim metodama ispitivanja: pijelografija, radiorenogram, scintigram, klirensi PAH i inulina, biopsija bubrega itd. Gledište da su osnovne metode za procenu stanja funkcije glomerula određivanje klirensa endogenog kreatinina, za procenu funkcije proksimalnih tubula fenolsulfonftaleinski (PSP) test, a za procenu funkcije distalnih tubula izvođenje koncentracione probe po Volhardu — često se pokaže kao jednostrano. Svaki slučaj je neophodno individualno posmatrati i dijagnostikovati.

Pošto endemska nefropatija hara samo u određenim naseljima kod seoskog stanovništva, koje često još uvek nije socijalno osigurano, novim zakonom o zdravstvenoj zaštiti naroda u SR Srbiji predviđeno je, uz oba-

vezu da se prijavljuju svi slučajevi oboljenja od endemske nefropatije, i da se oboljeli od endemske nefropatije mogu besplatno lečiti u svim ustanovama, počev od seoskih ambulanti do univerzitetskih klinika, bez obzira na to da li su osigurani. Ovim je stavljen pred sve lekare zahtev da se što je moguće pouzdanije dijagnostikuju slučajevi endemske nefropatije i izdvajaju od drugih hroničnih nefropatija, posebno hroničnog pijelonefritisa i hroničnog glomerulonefritisa. Na osnovu znanja o ovoj bolesti izrađen je dijagnostički postupak za endemsku nefropatiju (vidi shemu).

Tabela 2.

**KRITERIJUMI ZA PRIJAVU ENDEMSKE NEFROPATIJE**  
(po PRAVILNIKU u »Sl. glasniku SRS«, br. 32/69)

Kao endemski (nephritis epidemika hronika) prijavljuju se slučajevi oboljenja čija je šifra po VIII reviziji međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti 583,0, a koji ispunjavaju sledeće uslove:

I

Epidemiološko-anamnestički podaci

1. Uzrast (preko 15 godina),
2. Mesto rođenja, boravka i promena boravka,
3. Porodična pojava endemskog nefrita i tumora urinarnog trakta,
4. Odsustvo akutnog početka bolesti,
5. Odsustvo dizuričnih tegoba,
6. Odsustvo edema.

II

Klinički znaci

1. Opšti znaci hronične anemije
2. Odsustvo edema,
3. Karakteristična boja lica, dlanova i tabana (ksantodermija),
4. Pretežno normalna tenzija,
5. Pretežno normalan nalaz na očnom dnu,
6. Neprimetan prelaz u hroničnu bubrežnu insufijenciju.

III

Laboratorijski nalazi

1. Oskudan nalaz u mokraći:  
— Proteinurija oko 0,5 g<sup>o</sup>/<sub>o</sub>  
— Hipostenurija do izostenurije  
— Oskudan nalaz uobličjenih elemenata i bakterija
2. Hemoglobin i eritrociti (hipohromna anemija).

IV

Rezultati eventualnih specijalističkih dijagnostičkih postupaka

V

Diferencijalno-dijagnostički obratiti pažnju na pijelonefritis.

Kao utvrđeni endemski nefritis prijavljuju se svi slučajevi oboljenja koji ispunjavaju najmanje sve uslove pod I, II i III.

Kao nefritis sumnjiv na endemski tip prijavljuju se svi slučajevi oboljenja koji ispunjavaju najmanje 2, 3, 4, 5 i 6 pod I, 1 i 2 pod II i 1 i 2 pod III.



Koristeći se napred izloženim kriterijumima u dijagnozi endemske nefropatije, u saradnji sa drom Velimirovićem, drom Naumovićem i drugim, izvršili smo ispitivanja zdravstvenog stanja stanovnika opštine Lazarevac, posebno u odnosu na endemsku nefropatiju, počev od 1969. godine. Rezultate tih ispitivanja, kao što je napred izneto, izložili smo velikim delom na Simpozijumu o endemskoj nefropatiji Srpske akademije nauka i umetnosti 1970. godine u Beogradu. Novija ispitivanja etiologije i patogeneze endemske nefropatije, izvedena u 1971. godini, kao produžetak ranijih istraživanja, saopštili smo u Medicinskom odeljenju Srpske akademije nauka, sa drom T. Naumovićem i drom D. Velimirovićem, februara 1972. godine. Ta istraživanja, pored ostalog, imala su za cilj da utvrde kriterijume za epidemiološka i klinička istraživanja endemske nefropatije pri terenskim i dispanzerskim ispitivanjima problema ove bolesti.

U opštini Lazarevac je u 1969/70. godini anketirano 87,7% od celokupnog broja stanovnika, izvršen pregled mokraće na belančevine kod 78,8% i nadena pozitivna proteinurija u 13,5% pregledanih osoba (vidi tabelu 3). Tom prilikom je utvrđeno da stanovništvo opštine Lazarevac ne oboleva od endemske nefropatije u svim selima opštine. Samo u deset sela opštine Lazarevac otkrivena su žarišta endemske nefropatije (vidi kartu opštine Lazarevac).

Tabela 3.

OPŠTI PODACI O BROJU ISPITANIKA

Broj stanovnika opštine (popis 1961)	43.842	100 %
Ukupno anketirano	38.438	87,7%
Pregledano na belančevine u mokraći	34.559	78,8%
Nadena pozitivna proteinurija kod	4.655	13,5%

Naša izučavanja endemske nefropatije u 1971. godini, u saradnji sa T. Naumovićem, D. Velimirovićem i dr., izvršena u 10 naselja opštine Lazarevac gde su otkrivena žarišta endemske nefropatije i u 10 naselja u kojima autohtono stanovništvo ne oboleva od endemske nefropatije, istakla su veći broj interesantnih rezultata i omogućila utvrđivanje pomenutih kriterijuma za pouzdanu dijagnozu endemske nefropatije pri sistematskim pregledima u terensko-dispanzerskim istraživanjima.

Sumarno su izloženi dobijeni rezultati pregleda izvršenih u 20 naselja opštine Lazarevac na tabeli 4.

Tabela 4.

REZULTATI PREGLEDA IZVRŠENIH U 20 NASELJA

Broj stanovnika (popis 1961)	30.303
Urin pregledan u	23.645
Proteinurija pozitivna	3.395
Klinički pregledano	1.585
Intermitentna proteinurija i porodično end. nefrop.	198
Suspekti	110
Bolesni	213
Dekompenzovani	24
<b>UKUPNO:</b>	<b>545</b>

Sela sa najučestalijim javljanjem endemske enfropatije su: Petka, Šopić i Cvetovac (vidi tabelu 5).

Tabela 5.

SELA SA NAJUČESTALIJIJIM JAVLJANJEM ENDEMSKE NEFROPATIJE

Mesto	Broj stan.	Klin. pregl.	Interm. prot. i porod. a.		Susp.		Bol.		Dekom.		Ukupno		Svega	%
			m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.		
Petka	1.338	256	27	30	9	6	23	34	4	4	63	74	137	10,23
Sopić	1.927	264	29	18	18	14	20	39	5	1	72	72	144	7,47
Cvetovac	934	105	17	14	8	11	8	7	—	3	32	36	68	7,28
UKUPNO	4.199	625	73	62	35	31	51	80	9	8	167	182	349	8,31

Kao što se na tabeli 5 vidi, procenat obolelih je zaista visok (prosečno 8,31%). Tu spada i selo Šopić, u kome je prvi put uopšte zapažena i opisana endemska nefropatija kao hronično oboljenje bubrega sui generis<sup>1</sup>).

U još 7 sela opštine Lazarevac otkrivena su žarišta endemske nefropatije (vidi tabelu 6).

Tabela 6.

SELA GDE JE UTVRĐENO OBOLEVANJE U MANJEM PROCENTU

Mesto	Broj stan.	Klin. pregl.	Interm. prot. i porod. a.		Susp.		Bol.		Dekom.		Ukupno		Svega	%
			m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.				
Zupanjac	581	66	4	6	5	—	1	3	—	—	10	9	19	3,23
Sokolovo	665	75	5	4	—	1	3	3	—	1	8	9	17	2,55
Vreoci	3.354	142	2	7	4	11	12	18	—	2	18	38	56	1,66
Junkovac	1.322	40	—	1	6	5	1	7	—	—	7	13	20	1,55
Arapovac	1.020	23	4	5	1	1	1	3	—	—	6	9	15	1,47
Dudovica	923	29	1	—	2	3	1	2	1	—	5	5	10	1,08
Medoševac	1.548	111	3	6	—	1	3	3	—	—	6	10	16	1,03
UKUPNO:	9.413	484	19	29	18	22	22	39	1	3	60	93	153	1,62

Kao što se na tabeli 6 vidi, procenat obolovanja stanovnika 7 sela opštine Lazarevac znatno je manji (prosečno 1,62%). U preostalim 10 ispitanih naselja (vidi tabelu 7) nisu otkrivena žarišta endemske nefropatije.

Tabela 7.

SELA U KOJIMA JE UTVRĐENO SPORADIČNO OBOLEVANJE OD ENDEMSKE NEFROPATIJE

Mesto	Broj stan.	Klin. pregl.	Interm. prot. i porod. a.		Susp.		Bol.		Dekom.		Ukupno		Svega	%
			m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.				
Burovo	321	54	1	2	—	—	—	1	—	—	1	3	4	1,24
Sušnjar	371	11	1	—	1	1	—	1	—	—	2	2	4	1,07
Cibutkovic	1.500	83	—	—	5	—	1	2	—	—	6	2	8	0,53
Stubica	527	7	—	—	—	—	1	1	—	—	1	1	2	0,37
Stepojevac	2.468	80	1	1	—	1	1	2	—	—	2	4	6	0,24
Mirosaljeci	1.820	59	1	—	—	2	—	—	1	—	2	2	4	0,21
Leskovac	937	53	—	—	—	—	1	1	—	—	1	1	2	0,21
Lazarevac	3.700	19	—	—	—	—	3	3	—	—	3	3	6	0,16
V. Crljeni	4.227	98	—	2	—	—	2	1	—	1	2	4	6	0,14
Lukavica	820	3	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	1	0,12
UKUPNO:	16.691	467	4	5	6	4	9	12	1	2	20	23	43	0,25

Kao što se na tabeli 7 vidi, procenat obolovanja od endemske nefropatije je prosečno svega 0,25%. U 2 sela samo procenat obolelih je iznosio 1,24, odnosno 1,01% od celokupnog stanovništva. U ova sela, odnosno u sam Lazarevac oboleli od endemske nefropatije su došli (udajom, ženid-

bom i dr.), tako da ta sela, kao i ostala sela opštine Lazarevac, u stvari, služe kao kontrolna sela pri ispitivanjima raznih problema endemske nefropatije.

Kao što se na iznetim tabelarnim pregledima vidi, svi oboleli su svrstani u četiri grupe: oni slučajevi koji u više navrata imaju pozitivnu proteinuriju a uz to u njihovim porodicama ima obolelih od endemske nefropatije, suspektni, bolesni i dekompenzovani. Prilikom razvrstavanja obolelih u te četiri grupe, razmatrajući njihove epidemiološke i kliničko-laboratorijske podatke, smatrali smo da je potrebno da pored ranije iznetih kriterijuma o dijagnozi endemske nefropatije utvrdimo i nešto pouzdanije i sažetije kriterijume za terensko-dispanzersko dijagnostikovanje te bolesti. Izradili smo nove kriterijume (vidi tabelu 8) i na osnovu epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih podataka sve obolele svrstali u 4 napred iznete grupe.

Tabela 8.

OSNOVNI KRITERIJUMI ZA DIAGNOZU ENDEMSKE NEFROPATIJE

1. Zemljoradnici iz ugroženih naselja (dosada nije utvrđen nijedan slučaj oboljenja od endemske nefropatije kod autohtonog gradskog stanovništva)
2. Porodično oboljenje bubrega
3. Proteinurija (u malom stepenu, često intermitentna)
4. Niska specifična težina mokraće
5. Anemija i
6. Povećanje uree u krvi

Prema kriterijumima iznetim na tabeli 8 u grupu obolelih sa intermitentnom proteinurijom i pozitivnom porodičnom anamnezom ubrojani su oni koji ispunjavaju najmanje tri prva kriterijuma, tj. od 1—3; u grupu suspektni uvršteni su oni koji pored prva tri kriterijuma ispunjavaju i najmanje još jedan od preostala tri kriterijuma; u grupu bolesni uvršteni su oni koji ispunjavaju najmanje 5 od šest kriterijuma; u grupu dekompenzovani uvršteni su oni koji ispunjavaju najmanje 5 od šest kriterijuma, a kod kojih je urea iznad 150 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> i koji već ispoljavaju znake uremije.

Na tabeli 9 izložen je raspored obolelih prema polu.

Tabela 9.

RASPORED OBOLENJA PREMA POLU

Mesto	Intermit. proteinurija sa pozit. por. anamnezom		Suspektni		Bolesni		Dekompenzov.		Svega		Ukupno
	m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.	m.	ž.	
sa najučestalijim javlj. e. n.	73	62	34	32	51	80	9	8	167	182	349
sa obolevanjem u manjem %	19	29	18	22	22	39	1	3	60	93	153
sa sporad. obolev. od end. n.	4	5	6	4	9	12	1	2	20	23	43
<b>UKUPNO:</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>58</b>	<b>58</b>	<b>82</b>	<b>131</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>247</b>	<b>298</b>	<b>545</b>

Iz tabele 9 vidi se da od endemske nefropatije obolevaju osobe oba pola. To je bio razlog što taj podatak nismo iskoristili kao jedan od osnovnih kriterijuma u dijagnozi ove bolesti.

Raspored obolelih prema životnom dobu predstavljen je na tabeli 10.

Tabela 10.

RASPORED OBOLELIH PREMA DOBU ŽIVOTA

Kategorije obolelih	Dob života						Ukupno
	do 19	20—29	30—39	40—49	50—59	60 i više	
Interm. protein. porod. a.	44	34	40	44	14	22	198
Suspektni	5	5	17	22	15	46	110
Bolesni	—	3	14	45	49	102	213
Dekomp.	—	—	—	4	6	14	24

Kao što se iz tabele 10 vidi, ni taj podatak nije mogao biti iskorišćen u izradi osnovnih kriterijuma za dijagnozu endemske nefropatije. Iz te tabele se vidi još jedan značajan podatak koji odstupa od rezultata dobijenih ranijim ispitivanjima. Ovog puta je, naime, utvrđeno da se najveći broj obolelih nalazi u životnim dobima preko 40 godina, dok se u ranijim istraživanjima<sup>5)</sup> najveći broj obolelih nalazio u životnom dobu od 30 godina. Ovo pomeranje životnog doba u kome se najčešće oboljenje ispoljava onemogućilo je iskorišćavanje ovog podatka u osnovnim kriterijumima za dijagnozu endemske nefropatije u sistemskim terensko-dispanzerskim uslovima ispitivanja bolesti.

Novija rendgenološka ispitivanja, tomografska i infuzionom pijelografijom, kao i istraživanja radioizotopima, renografijom i scintigrafska, kod obolelih od endemske nefropatije pokazala su da se veličina bubrega smanjuje postepeno sa razvojem bolesti (Danilović, Velimirović, Naumović, Nikolić-Ljubisavljević i Gorkić). Vrše se i imunološka ispitivanja proteinurije kod obolelih od endemske nefropatije u cilju iznalaženja tubularnog proteina specifičnog za proteinuriju kod obolelih od endemske nefropatije. Ukoliko se u tome uspe, bio bi otkriven screening-test za endemsku nefropatiju kojim bi se mogla pouzdano utvrđivati dijagnoza bolesti i u početnim fazama. Pored toga, dalja histološka i histohemijska izučavanja na delovima bubrežnog tkiva obolelih od endemske nefropatije dobijenim biopsijama bubrega, naročito u početnim fazama bolesti, doprineće pouzdanijem sagledavanju promena u toku endemske nefropatije, a time i preciznijoj dijagnozi i izdvajanju ovog oboljenja od drugih hroničnih nefropatija, posebno hroničnog pijelonefritisa i hroničnog difuznog glomerulonefritisa. Međutim, sva ova ispitivanja mogu se izvoditi samo u specijalizovanim i dobro opremljenim ustanovama ili su, kao npr. izučavanja posebnih proteina u mokraći obolelih od endemske nefropatije, tek u fazi istraživanja i još uvek nemaju praktičnu primenu.

Izdvajanje osnovnih kriterijuma za dijagnozu endemske nefropatije pri sistematskim pregledima stanovništva u žarištima endemske nefropatije i u dispanzerskom radu, uz epidemiološke, kliničke, laboratorijske i druge kriterijume, koji su rezultat dugogodišnjih istraživanja ove bolesti, omogućava da se dosta pouzdano izdvajaju i klasifikuju oboleli od endem-

ske nefropatije, da se otkriju eventualno novi slučajevi bolesti i da se organizuju i izvode razna ispitivanja u cilju utvrđivanja etiologije i patogenoze endemske nefropatije.

VOJISLAV DANILOVIĆ

## LE DIAGNOSTIC DE LA NEPHROPATHIE ENDEMIQUE

### RESUME

L'auteur expose les résultats des recherches qui ont été menées dans le but d'établir les paramètres relativement sûrs dans le diagnostic de la néphropathie endémique. Après les investigations épidémiologiques, cliniques, de laboratoire et autres, qui ont duré plus de quinze ans, on a élaboré certains critères pour le diagnostic de cette maladie. Tout particulièrement l'auteur souligne l'importance de six paramètres qui devraient être pris en considération lors des examens systématiques sur le terrain et dans les dispensaires néphrologiques, notamment:

- 1) Les agriculteurs, habitants des endroits menacés (jusqu'à présent aucun cas de cette maladie n'a pu être découvert parmi la population urbaine autochtone),
- 2) La maladie des reins familiale,
- 3) Albuminurie (souvent intermittente, peu prononcée),
- 4) La densité de l'urin diminuée,
- 5) Anémie, et
- 6) Azotémie.

Les résultats de certains examens radiologiques, immunologiques et avec les radio-isotopes laissent espérer que ces méthodes aussi pourront de leur côté contribuer aux possibilités de poser un diagnostic sûr, de découvrir des cas nouveaux de la néphropathie endémique et de suivre ces cas; de cette manière sera créée une base nouvelle pour les études de l'étiologie et de la pathogenèse de la néphropathie endémique.

### LITERATURA

1. Danilović V., M. Đurišić, M. Mokranjac, B. Stojimirović, Jelena Živojinović, P. Stojaković: Porodična oboljenja bubrega u selu Šopić izazvana hroničnom intoksikacijom olovom, Srpski Arhiv za celokupno lekarstvo 85, Beograd, 1957, 10, 1115—1125.
2. Danilović V.: Chronic nephritis due to ingestion of lead contaminated flour. British Medical Journal, January 4, 1958, vol. I, pp. 27—28.
3. Danilović V.: Hronična endemska nefropatija u Kolubari. Spomenica u čast novoizabranih članova Srpske akademije nauka i umetnosti, SANU, knj. 30, Beograd 1967, 71—78.
4. Danilović V., M. Đurišić, M. Mokranjac, B. Stojimirović, Jelena Živojinović, P. Stojaković: Néphrites chroniques provoquées par l'intoxication au plomb par voie digestive (farine), Presse méd. 65, 1957, 90, 2039—2040.
5. Danilović V.: Effet des recherches des néphrites endémiques en Yougoslavie, Arch. Union Méd. Balkan. 2, 1964, 1, 31—40.
6. Danilović V.: Endemias Nephropathia Jugoslaviaban. Orv. Heti — 1. 105, 1964, 35, 1638—1641.

7. Danilović V.: Značaj i rezultati dosadašnjih izučavanja endemske nefropatije. Simpozijum o endemskoj nefropatiji Srpske akademije nauka i umetnosti, Beograd 1970 (u štampi).
8. Danilović V.: Quelques problèmes actuels de la néphrologie, Arch. Union Méd. Balk. 6, 1968, 2, 223—229.
9. Danilović V., M. Bogdanović, B. Stojimirović, T. Naumović, Vesna Bošnjak-Petrović, D. Velimirović, Vjera Mićović: Endemska nefropatija u nekim selima opštine Lazarevac. Prethodno saopštenje. Simpozijum o endemskoj nefropatiji SANU, Beograd, 1970 (u štampi).
- 9a. Danilović V.: Problemi dijagnoze i terapije hroničnih nefropatija. VI kongres lekara Srbije. Documenta »Galenika«, Beograd, 1971, 433—446.
10. Danilović V., M. Ilić, T. Naumović, D. Velimirović: Zdravstveno stanje stanovnika opštine Lazarevac. Simpozijum o endemskoj nefropatiji SANU, Beograd 1970 (u štampi).
11. Danilović V., D. Velimirović, T. Naumović, M. Ilić: Proteinurija kod stanovnika opštine Lazarevac. Simpozijum o endemskoj nefropatiji SANU, Beograd 1970 (u štampi).
12. Danilović V., Naumović T., D. Velimirović: Rasprostranjenost endemske nefropatije kod stanovnika opštine Lazarevac. Saopšteno u Med. odelj. SANU, februar 1972 (u štampi).
13. Endemic Nephropathy: Bibliography. Sofia 1971. Edited by A. Astrug. Min. na narodnoto zdrave, pp. 82.
14. Endemska nefropatija. Simpozijum o endemskoj nefropatiji održan juna 1966. godine u Nišu, Niš. univerz. 1967, pp. 312.
15. Endemska nefropatija. Simpozijum o endemskoj nefropatiji održan juna 1967. godine u Nišu, Niš. univerz. 1971, 334.
16. International symposium on endemic nephropathy. Sofia september 24—29, 1963. Ed. by A. Puchlev. Sofia Bulg. Acad. sci. press, 1965, pp. 267.
17. Naumović T., D. Velimirović i V. Danilović: Nalaz protei-nurije kod imigranata u opštini Lazarevac. Simpozijum o endemskoj nefropatiji SANU, Beograd 1970 (u štampi).
18. Schwegk H.: Nierenkrankheiten. Teil 1—3. Handbuch der inneren Medizin. VIII (1, 2, 3). Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New—York 1968. H. Nieth: Chronische endemische Nephropathie (Balkan — Nephritis) 922—929, pp.
19. The Balkan Nephropathy. Ed. by G. E. W. Wolstenholme and J. Knight. Ciba Foundation, Study group No 30. London, Churchill 1967, 123, pp.
20. Velimirović D., T. Naumović, V. Danilović: Mortalitet od endemske nefropatije u opštini Lazarevac u periodu od 1960—1968. god. Simpozijum o endemskoj nefropatiji SANU, Beograd 1970 (u štampi).



Slika 1. Karta opštine Lazarevac

**Legenda:**

Tačkasto šrafirano: 3 najugroženija sela — Petka, Sopić i Cvetovac, koja se nalaze uz reku Kolubaru.

Vertikalnim linijama označena teritorija sa manjim žarištima, sela na pritokama Kolubare.

U Lazarevcu i preostalim neobeležnim naseljima autohtono stanovništvo ne oboleva od endemske nefropatije.

JOSIP JEŽIĆ i saradnici

**GLACIOFLUVIJALNA EROZIJA — PRIMARAN ETIOPATOGENETSKI FAKTOR ČOVJEKOVE ENDEMSKE STRUME I VEZIKALNE HEMATURIJE GOVEDA\***

**ANKETA O RAŠIRENOSTI GOVEĐE HEMATURIJE KOD NAS**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III 1972. god.)

**Saradnici**

Za fenomen glacijacija: Đuro Basler, arheolog, Zemaljski muzej u Sarajevu, i docent dr Tomislav Šegota, Geografski institut Sveučilišta u Zagrebu. Za epidemiologiju endemske strume i epizootologiju hematurije: dr Božidar Pokrajčić, epidemiolog Zavoda za zaštitu narodnog zdravlja u Sarajevu, i doc. dr Mehmedalija Ibrovć, Veterinarski fakultet u Sarajevu. Za raširenost hematurije po pojedinim republikama i autonomnim pokrajinama: za Bosnu i Hercegovinu: dr Potparić, dr M. Janjatović, dr H. Mahić, Risto Matić i direktna anketa; za Crnu Goru: dr V. Cvjetanović, Zavod za unapređenje poljoprivrede u Titogradu; za Hrvatsku: Poslovno udruženje veterinarskih stanica, dr V. Novak i dr J. Kucel; za Makedoniju: S. Marić, saradnik tvornice »Lek«, predstavništvo Beograd, Veterinaren institut Skopje i direktna anketa; za Sloveniju: prof. dr V. Gregorović i doc. dr I. Jazbec; za Srbiju: S. Marić, dr M. Potparić, Beograd, direktna anketa; za Vojvodinu: S. Marić i dr M. Potparić; za Kosovo: Pokrajinski sekretarijat za poljoprivredu i šumarstvo, Zeki Bejtulahi, S. Marić, direktna anketa, D. Pavlović.

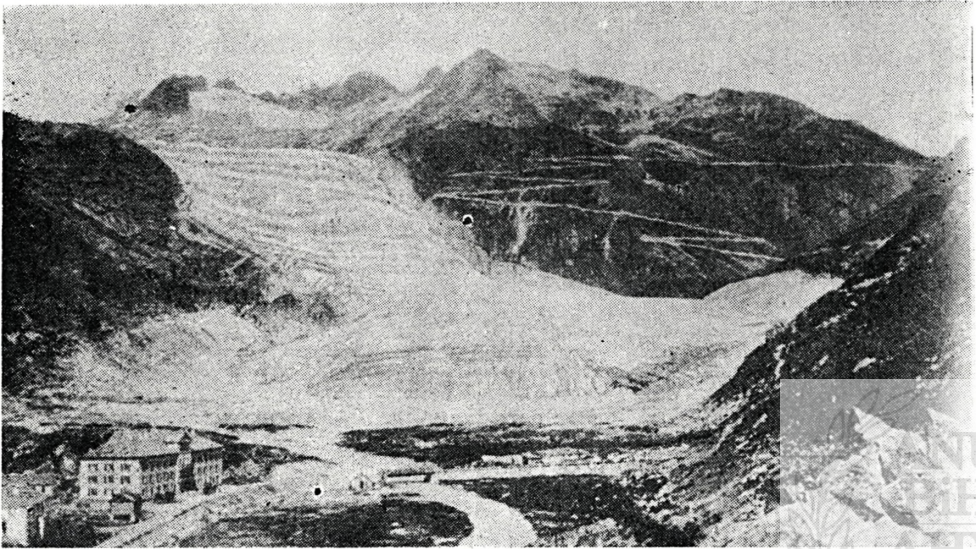
Veoma žalimo što na ovom mjestu, iz tehničkih razloga, ne možemo pomenično spomenuti svih 500 općina i veterinarskih stanica i 1.000 veterinara i veterinarskih tehničara, na kojima u stvari počiva ova anketa. Koristimo se stoga ovom prilikom da im svima drugarski i srdačno zahvalimo na živoj saradnji i danim podacima.

\* I ova radnja je fragment serije iz okvira Interdisciplinarnе naučnos-traživačke radne zajednice za oblast komparativne patologije i ambientologije, dakle iz biociklusa: zemljište, voda, atmosfera, mikrobi, biljni i životinjski svijet i — čovjek.

Ova istraživanja su finansirana iz sredstava Akademije nauka i umjetnosti BiH i Republičkog fonda za naučni rad u Sarajevu.

## NASLUČIVANJA KOJA SU NAS NAVELA NA RADNU HIPOTEZU OVOG ISTRAŽIVANJA

Drugim svojim studijama, bez veze sa hematurijom, došli smo do zaključka da je BiH bila, a dobrim dijelom je i sada, zahvaćena nizom erodivnih procesa. Vjetar, suša, požari, voda, bujice, poplave, progresivno isušivanje Mediterana, sjeća i krčenje šume, primjena ravničarskih metoda agrotehnike u planinama, antropogena mikroerozija i, konačno, erozija inercije: proces koji je jednom počeo nastavlja se automatski dok ga



Slika 1.\*

Endemska struma je rasprostranjena čitavim svijetom, ali na strogo ograničenim područjima koja su u prošlosti naše planete kroz desetke hiljada godina bila pod vječnim ledom (glacijacije i periglacijacije). Glečeri — rijeke leda što teku upravo tako kako bi tekle vode — mogu nam najbolje ilustrirati razornu moć glacijacija. Zahvaćeni tereni ostali su bez joda i niza drugih elemenata.

(Aus Koechlin R.: *Les glaciers et leur Mecanisme*, Lausanne (1944). Više ilustracija o ovoj problematici dali smo u publikaciji pod 5.

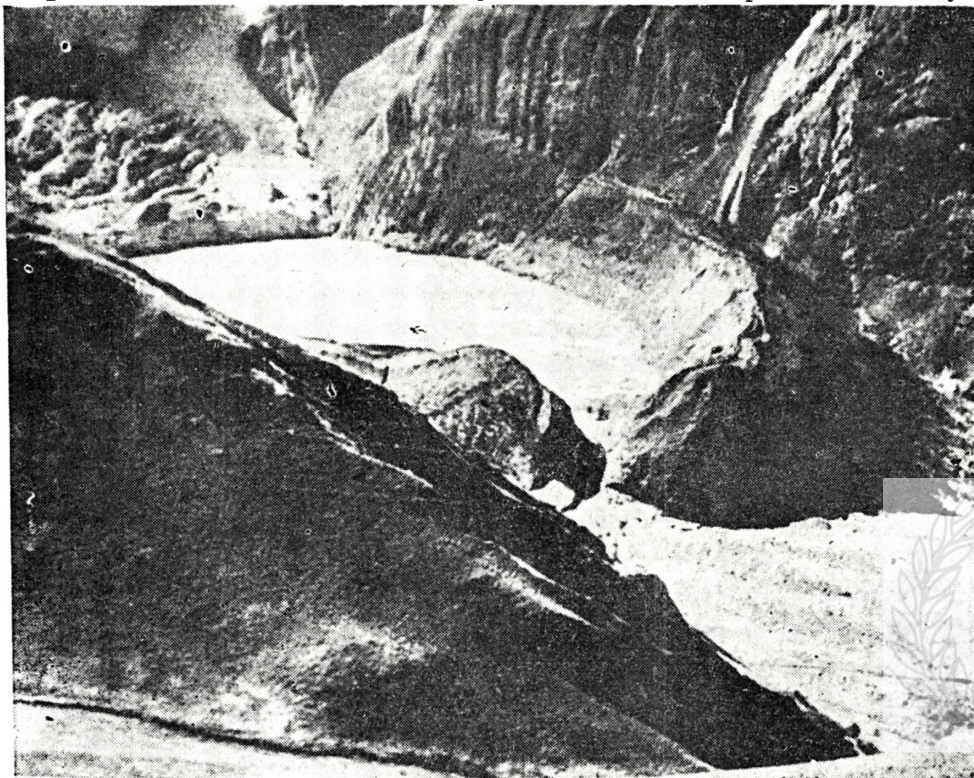
Die endemische Struma ist über die ganze Welt verbreitet, jedoch auf streng begrenzten Gebieten, die in der Vergangenheit unseres Planets Zehntausende von Jahren unter ewigen Schue gebettet lagen. (Glaciationen und Periglaciationen). Die Gletscher, eigentlich Eisflüsse, die in derselben Weise fließen wie das Wasser gewöhnlicher Flüsse, können uns die zerstörende und erosive Macht der Glaciation am besten veranschaulichen.

Die von der Glaciation betroffenen Terrains blieben bar an Jod und einer Reihe anderer Elemente.

In unserer Publikation unter № 5 gaben wir mehrere Illustrationen über diese Problematik in der ganzen Welt.

\* Serija ilustracija u ovom radu ima prvenstveni cilj da pruži vizuelnu sliku problematike. Jedna bolest ljudi (endemska struma) i jedna bolest životinja (vezikalna hematurija goveda) se izvanredno podudaraju ne samo svojim rasprostriranjem nego i uzročnim i razvojnim mehanizmima i međusobno i sa glaciofluvijalnom erozijom. U isto vrijeme daju mogućnosti daljih korelacija slične prirode.

nešto odlučno ne zaustavi. Razumljivo je da su ti brojni i dugotrajni procesi duboko izmijenili fizikalnu, kemijsku i biološku strukturu rodnih površina. Tako smo mi pristupajući studiju hematurije već pošli od teza brojnih autora: da je hematurija vezana za zemljišta na kome žive i sa koga se hrane hematurične životinje. Međutim, osim opravdane sumnje



Slika 2.

*Jezerca i karovi su ostaci nekadanjih glacijacija. Kao naš primjer mogli bismo uzeti desetine jezera na Durmitoru, na visini 1.500—2.000 m. Uzima se da je Durmitor i okolina na 1.000 km<sup>2</sup> bio pod trajnim ledom. Naše slike su sa jedne mlade morene na Cordillerama, Blanca, Peru, Južna Amerika.*

*Kleine Gebirgsseen und Kare sind die überrest einstiger Glaciationen. Als Beispiel könnten wir einige Zehn von Seen auf dem Durmitor (Monte Negro) in einer Meerechöhe von 1500—2000 m zeigen.*

*Es wird angenommen, dass der Durmitor und seine Umgebung in einem Umkreis von 1000 km<sup>2</sup> von ständigem Eis bedeckt waren.*

*Unsere Bilder sind von einer jüngeren Moräne auf den Cordilleren. Geschiehen von Klebersberg R: Gletscherkund und Glacialgeologie, Springer, Wien 1949.*

na paprat, mehanizmi ove veze nisu bili upoznati. Sa više mjesta postavljena je i sumnja u ulogu oskudice joda, ali su tu bili prisutni i demanti. Ipak su nas te teze upućivale na istodobno razmatranje gušavosti ljudi. Tu nam je smetala velika nepodudarnost raširenosti obje bolesti u našoj Republici.

Bosna je bila svojevremeno puna gušavosti ljudi, slično kao Tirol, Bavarska i Švicarska, ali po publikacijama naših istraživača i Svjetske zdrav-

stvene organizacije gušava je bila i sva Hercegovina, u kojoj hematurije nema. Protiv podudarnosti guše i hematurije govorila je i jedna vizuelna impresija, prava autosugestija. Gušavost kao hipotireoza lako se vidi pod vratom oboljelih. Kakve to može imati veze sa procesom koji se odigrava na mokraćnom mjehuru?! (Vidi naše ilustracije ovih pojava.) Protiv po-



Slika 3.

Poslije primjene jodirane soli u našoj zemlji nema ovih teških oblika gušavosti (III stupanj). Naše slike su iz bogate zbirke dra Božidara Pokrajčića, sa područja Bosne.

Nach einer mehr als recht knozen Anwendung des jodierten Salzes in unseren Lande treten nicht mehr schwere Formen von Kröpfigkeit auf (III. Grad). Unsere Bilder stammen aus der reichen Sammlung von Dr Božidar Pokrajčić, aus Gebieten Bosniens.



Slika 4.

U epicentrima gušavosti mogli su se naći i primjeri teške fizičke i mentalne retardacije, kao što je ovo dvoje braće iz okoline Srebrenice.

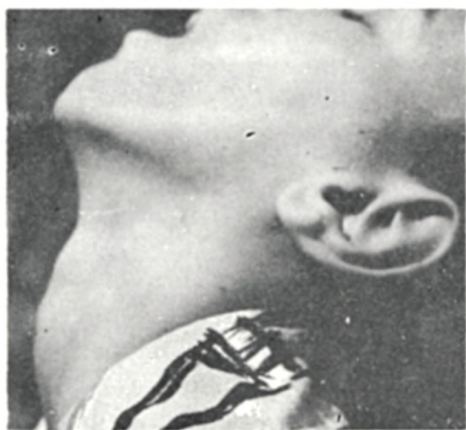
Nakon primjene jodirane soli ovih slučajeva je nestalo.

In den Epizentren von Kröpfigkeit konnten auch Beispiele schwerer physischer und mentaler Retardation aufgefunden werden, wie das Bild diesser beiden Brüder aus der Umgebung von Srebrenica zeigt.

Nach Anwendung des jodierten Salzes solche Fälle sind nicht mehr zu sehen.

(Foto dr B. Pokrajčić)

dudarnosti govorila su i neka vrlo egzaktna istraživanja. Organizatori prvog i drugog simpozijuma o gušavosti 1959. i 1961. angažirali su dvije ekipe veterinarara da ispituju stanje hipotireoza kod životinja u rejonima jake gušavosti ljudi. U istočnom dijelu zemlje radila je komisija pod rukovodstvom prof. dra Milovana Jovanovića, a druga komisija radila je na zapadu pod vodstvom prof. dra S. Forembahera. U ispitivanim rejonima gušavosti utvrđena je i velika raširenost hipotireoza svih domaćih životinja. Samo izgleda da ni liječnicima ni veterinarima nije ni na um palo da bi i hematurija mogla spadati ovamo, pa njihova istraživanja nisu obuhvatila rejone hematurije. To bi govorilo za upravo spomenutu autosugestiju. Slučajnost nas je navela da posumnjamo u veliku raširenost gušavosti u



Sl. 5.



Sl. 6



Sl. 7.



Sl. 8.

Slika 5, 6, 7. i 8.

Ove slike su novijeg datuma a predstavljaju juvenilnu, mladalačku strumu II stupnja, koje nestaje u kasnijim godinama. Naš slučaj je iz viših razreda srednje škole, iz istočne Bosne. Kako vidimo, jodirana sol ostala je bez djelovanja na juvenilnu strumu. Očito se radi o parenhimatoznoj strumi, dakle dijelom o hiperfunkciji tireoideje.

Diese Bilder sind neueren Datums und zeigen einige Fälle von juveniler Struma II. Grades, die in späteren Jahren verschwinden. Unsere Fälle stammen von Schülern einer höheren Mittelschulklasse. Wie ersichtlich blieb das Einnehmen von jodiertem Salz ohne Einfluss auf die juvenile Struma. Es handelt sich augenscheinlich um parenchymatöse Struma, also teilweise um eine physiologisch Hyperfunktion der Thyreoidea.

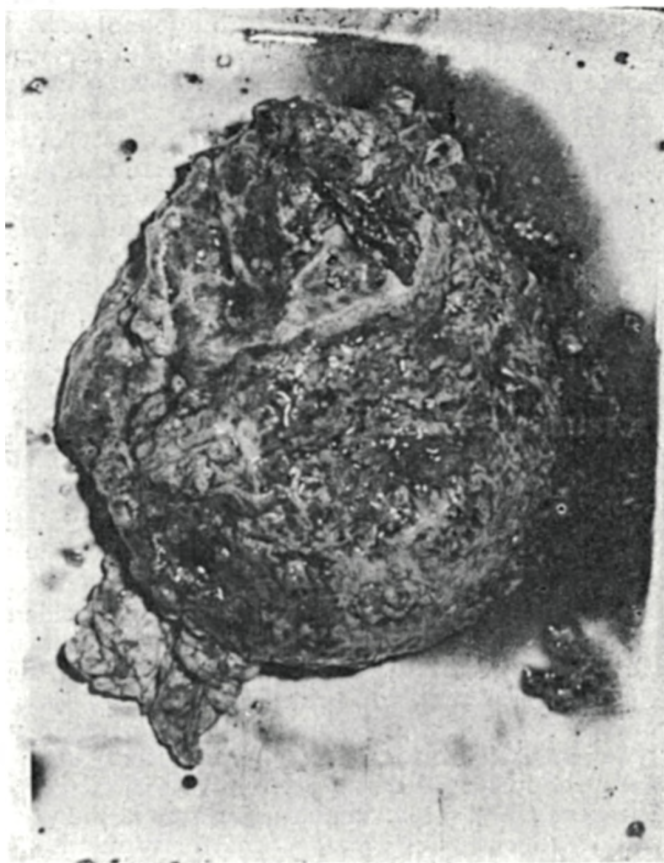
(Foto dr B. Pokrajčić)

Hercegovini. Naš saradnik liječnik dr Božidar Pokrajčić i mi jednom smo anketom nasumce utvrdili da je u Hercegovini bilo gušavosti ljudi samo na užem pojasu od Orjena prema Herceg-Novom i Bokeljskom zaljevu. Sva ostala Hercegovina je slobodna od gušavosti. Ovako korigirane karte



Sl. 9.

pokazale su odjednom veoma veliku podudarnost strume i hematurije u Bosni, i mi smo dobili radnu hipotezu koja nam je pomogla da dođemo do rješenja koja objavljujemo u nekoliko saopćenja.



Sl. 10.

Slike 9. i 10.

*Od hematurije boluje svake godine kod nas više stotina goveda. Skoroc jedini ali očiti znakovi bolesti su manje ili veće primjese krvi u mokraći. U nekim regionima hematurija goveda u velikom procentu svršava malignizacijom (rakom) stijenke mokraćnog mjehura, rjeđe bubrega.*

*An Haematurie erkranken bei uns in jeden Jahre mehrere Hunderte von Tieren Fast die enizigen, jedoch sehr augenscheinlichen Zeichen der Krankheit sind geringere oder grössere Beimischungen von Blut im Harne. In manchen Regionen endet in grosser Procentsatz der an Rinderhämaturie erkrankten Tiere durch Kanccoisation der Harnblasenwände, seltener des Nierenparenchims. (Aus der Sammlung Ježić-Ibrović)*

#### STA SMO ZNALI O RAŠIRENOSTI HEMATURIJE ODRANIJE? — ZADACI NAŠE ANKETE

Osim pojedinačnih sasvim skromnih vijesti o tome iz ranijih godina, prvi detaljniji izvještaj dao je V. Butozan 1938 (5—14, 15, 16, 17, 18), a nešto kasnije i M. Martinčić (5—67, 68), dakle — prije 33 godine. Upitom preko tadašnjih veterinara Butozan je došao do slijedećih poda-



taka. Od ukupno 350 kotara stare Jugoslavije pred sam II svjetski rat, hematurija je ustanovljena u 95. Dakle, skoro u jednoj četvrtini naše zemlje. Sam Butozan misli da hematurije ima više, što je vrlo vjerojatno s obzirom na mali broj veterinarâ u to vrijeme. Teškoće naše ankete u posljednje 4 godine, u vrijeme kad u zemlji ima više od 5.000 veterinarâ, kad smo mogli konsultirati preko 1.000 veterinarâ, potvrđivale bi na neki način mišljenje da je hematurijâ početkom četvrte decenije ovog vijeka bilo više nego što kaže tadašnja anketa. Velikom rasprostranjenošću su se isticali kotari: Ključ, Prijedor, Kotor-Varoš, Foča i dr. Među ovim odmjeravanjima odoka ima i egzaktnih podataka. Evo slike iz Ključa. Od 18.240 grla goveda bolovalo je od hematurije 1.506 grla ili 8,25%. Od 56 pretraženih sela, u 15 sela ima preko 15% bolesnih, u nekim selima i preko 20%, a u nekim i 27,5%. U svakom slučaju, kotari su bili znatno veći od općina, pa bi podaci o stanju po općinama dali vjerniju sliku distribucije ove bolesti. Spomenuta anketa je vršena iz Bosne, pa je odatle vjerojatno i došlo do obilnijih podataka za ovo područje, dok su podaci za Sloveniju, Makedoniju, današnje Kosovo, pa i Srbiju oskudniji. Sve nas je to ponukalo da smo pristupili novoj anketi o raširenosti hematurije.

Uostalom, poslije nekoliko decenija vrijedjelo je vidjeti i koliko su političke i ekonomske promjene u čitavoj zemlji djelovale u ovom sporednom isječku animalne patologije.

Međutim, zadatak ankete nije samo u dobivanju epidemioloških podataka o stanju hematurije. To je samo sredstvo za dokumentaciju da se hematurični syndrom podudara sa endemskom strumom, da bismo time utvrdili primarni, presudni etiološki faktor — glaciofluvijalnu eroziju. Mi u stvari ovom anketom rješavamo najvažniju nepoznanicu u ovom kompleksu, tj. uzroke i mehanizme razvoja bolesti. Hematurija je znak primitivnosti naše poljoprivrede u tim regionima, primitivne agrotehnike i bježanja od mineralnih gnojiva. Hematurija je neposredno vezana za zemljište i kvalitet travnog pokrivača. Upoznati suštinu tih veza značilo bi veliku pomoć pedolozima i agrotehničarima, stvarajući osnove za melioraciju tih područja i za preventivu erozija uopće. Ni to nije sve. Danas se sve više studira tzv. ambijentologija, »Unweltpathologie«, tj. veza bolesti sa vanjskom sredinom, sa ambijentom. Jedva bismo u humanoj i animalnoj patologiji mogli naći bolje primjere za biociklus — zemljište, biljka, životinja, čovjek.

#### ANKETNI POSTUPAK

Angažirani saradnici radili su odvojeno za svaku republiku i autonomnu pokrajinu, ali ne preko viših nadležstava, već preko eksponiranih veterinarskih stanica i slobodno odabranih stručnjaka. Općine su bile osnovne jedinice. Otprilike polovinu posla svršili smo za pola godine, da bi nam za drugu polovinu trebalo više od 2 godine. Čvrsto smo se držali principa da u anketi učestvuju samo stariji i iskusniji stručnjaci. Tako smo mogli prići veterinarima sa punim povjerenjem, ne tereteći ih diferencijalnom dijagnozom prema hemoglobinuriji, raznim drugim trovanjima i drugim bolestima koje dolaze u obzir.

Anketa je vršena po slijedećoj šemi:

O — nulta skupina, općine u kojima nema hematurije autohtonog porijekla;

- I (\*) hematurija se javlja sporadično, sasvim rijetko, i to samo u nekim selima komune, dakle pojedinačno;
- II (\*\*) sporadične pojave, ali već u širim razmjerima;
- III (\*\*\*) hematurija se javlja enzootski, te već predstavlja određen problem stočne proizvodnje u komuni;
- IV (\*\*\*\*) hematurija je enzootska, te predstavlja ozbiljan problem proizvodnje goveda.

Zbog dugog trajanja ankete morali smo upitne liste donekle pojednostaviti. Na kraju smo još jednom morali homogenizirati dobivene podatke da bismo dobili mogućnost upoređivanja sa endemskom gušavošću ljudi, kod koje smo imali samo pozitivne i negativne komune.

Dosta mučna obrada ankete dovršena je utoliko što smo izradili grafički prikaz raširenosti na karti po općinama, koliko nam je bilo potrebno za ovaj izvještaj i za publikacije, ali prvenstveno da bismo mogli vršiti drugi i treći dio ovog zadatka: upoređivanje sa endemskom gušavošću i sa oskudnim podacima o glaciofluvijalnoj eroziji u našoj zemlji.

#### *RASPROSTRANJENOST ENDEMSKE GUŠAVOSTI LJUDI*

Budući da se već više od 15 godina vrši poznati profilaktički postupak distribucija jodirane soli protiv endemske gušavosti, nismo se mogli oslanjati na sadašnje stanje i savremena saznanja, već smo morali iskorišćavati raspoložive podatke često 2 i više decenije unazad. Na žalost, nismo našli sredene podatke za čitavu zemlju, pa smo se udružili sa epidemiologom Zavoda za zdravstvenu zaštitu u Sarajevu drom Božidarom Pokrajčićem da bismo pokupili i sredili potrebnu dokumentaciju za izradu topografske karte za uporedno prosuđivanje.

#### *RASPROSTIRANJE GLACIOFLUVIJALNE EROZIJE U NAŠOJ ZEMLJI*

Crne mrlje na karti predstavljaju mjesta koja su, svojevremeno, u najmanju ruku u posljednjem ledenom dobu, bila pod trajnim ledom punih 50.000 godina. Na sreću ta mjesta su razmjerno mala, razumljivo za geografski položaj zemlje i visinu planina. To su najviša mjesta naših planina, te nisu bila ni ranije, a nisu ni sada nastanjena. Daleko su prostranija periglacialna područja koja se pružaju prema sjeveru i istoku.

Na našem kartografskom prikazu glacijacija jasno su vidljive i tri skoro uporedne linije. Na prvom mjestu spominjemo vododijelnicu između Jadranskog i Egejskog mora, s jedne strane, i Crnog mora, s druge strane. Druga čvrsta linija predstavlja granicu uticaja mediteranske i kontinentalne klime. Treća, najudaljenija od mora, jeste granica jugoslovenskog krša, koja na Kordunu i oko Bihaća seže najdalje na sjeveroistok.

Jedna od karakteristika periglacialnih područja, područja koja se nastavljaju na zone vječnog leda, jeste da se ta područja nalaze po pravilu sjeverno i istočno od ledenih zona. To je posve u skladu sa glaciofluvijalnim porijeklom tih pojava. Najljepša laička ilustracija tih pojava može se vidjeti u proljeće kada se snijeg počne topiti. Dovoljno je s jedne uzvisine posmatrati krovove kuća na kojima se snijeg dobrim dijelom otopio. Na četverodjelnom krovu danima i nedjeljama može se vidjeti da su južna i zapadna četvrtina krova bez snijega, dok se na sjevernoj i istočnoj strani snijeg još nedjeljama zadržava. Tako je bilo i sa ovim pojavama vezanim za glacijacije u prošlosti naše planete. Perigracijalna po-

dručja se nalaze sjeverno i istočno, najviše sjeveroistočno od zona koje su bile pod ledom. Glečeri su se kretali u tim pravcima vršeći poznato intenzivno ogoljavanje zemljišta pod sobom kroz desetine hiljada godina i držeći istovremeno vrlo niske dnevne temperature. One su vrlo kratko vrijeme u godini bile iznad 0° C. Na ovaj način erodirana su područja u širokom pojasu sjeveroistočno od vododijelnice, obuhvatajući skoro čitavu Sloveniju, Gorski kotar, Liku, Bosnu do Save, zapadnu Srbiju, Sandžak, Durmitor, Prokletije, sjeveroistočne padine šarplaninskog sklopa. Na sličan način u periglaciali se nalaze sjeveroistočne alpske padine prema Dravi i Muri i zapadnoj Mađarskoj, zatim sjeverne padine Plješevice, Podravina na sjeveru zagorskih i slavonskih planina, zatim sjeverne strane Zlatibora, Javora, Zlatara, Kopaonika i drugih planina s padom prema Drini i Moravi. Na karti glacijala nisu ove površine jasnije ograničene, iako te karte sadrže dragocjen materijal o tome. Danas su naše naučna geologija i geografija, pa i pedologija i arheologija suviše zauzete svojim užim zadacima, pa dobrim dijelom samo uzgred proučavaju i ove fenomene. Predložićemo da se i biološke pojave koje mi upravo proučavamo u vezi s glacijacijama možda izdašnije iskorišćavaju za ovo ograničavanje. Mi vjerujemo da su područja u kojima se pojavljuju uporedo i endemska guša i hematurija goveda sasvim sigurno bila pod glacijacijama.

#### *KARTA RASPROSTRANJENOSTI OBIJU BOLESTI I GLACIJACIJA*

U vrijeme studija rasprostranjenosti ova tri fenomena neprekidno smo pratili njihove korelacije za svako područje zasebno, da bismo na kraju došli ipak do jedne karte koja nekako rezimirano obuhvata sve tri pojave. Od područja do područja mi smo se sve više uvjerali u tačnost naše osnovne radne hipoteze s kojom smo pošli u ovaj studij; da se sve tri pojave izvanredno podudaraju. Mora, dakle, da postoje uske uzročne i fiziološke korelacije između obje bolesti i da je sve to vezano za glaciofluvijalnu eroziju. Ima i dosta neslaganja, ali bez efekta na osnovnu misao. Nešto od toga ćemo možda još mi objasniti, ali nešto će sigurno ostati slijedećim istraživanjima.

#### *PRVA ZAPAŽANJA U NAŠEM RADNOM PODRUČJU*

Već 1967. mi smo na V simpozijumu za bolesti goveda u Opatiji (4) i na Naučnom sastanku internista Slovenije i Hrvatske u prisustvu delegata Austrije i Mađarske u Varaždinu, sa temom endemske strume u slivu rijeka Mure i Drave, mogli iznijeti prva saopćenja o podudarnosti hematuričnog sindroma sa endemskom strumom u Bosni i Hercegovini. Poslije tako očitih znakova podudarnosti u tom užem rejonu, pristupili smo bližim studijama ovih korelacija u čitavoj zemlji, da bismo ih završili tek 1971. Interesantno je da nijedno drugo područje nije dalo tako jasne znake podudarnosti kao BiH. Stoga ćemo našu dokumentaciju i komentare i početi s tim područjem.

#### *NAŠA DOKUMENTACIJA*

Osnovu i dokumentaciju za raspravu i zaključke čine:

— grafički prikazi korelacija endemske strume, vezikalne hematurije i glaciofluvijalne erozije u Bosni i Hercegovini;

- grafička karta raširenosti hematurije goveda u čitavoj Jugoslaviji;
- grafički prikaz rasprostiranja endemske strume, koji su prema raspoloživim podacima sastavili B. Pokrajčić i J. Ježić;
- grafički prikaz glacijacija u Jugoslaviji, koji su prema osnovnoj karti Brunnackera i Baslera sastavili T. Šegota i J. Ježić;
- grafički prikaz raširenosti endemske strume i hematurije s nekim kraćim znacima glacijacija, sva tri fenomena na jednoj karti;
- tablica raširenosti jedne i druge bolesti po općinama pojedinih republika i autonomnih pokrajina.

Pretežan dio ove diskusije i dobar dio dokumentacije štampani su u radu J. Ježić, T. Šegota i B. Pokrajčić: Glaciofluvijalna erozija u prošlosti naše planete kao primarni faktor pandemičnosti i endemičnosti hipofunkcije tireoideje ljudi i životinja, koji je izašao u Radovima Akademije nauka i umjetnosti BiH XXXVII u septembru 1970. (5) u vidu neke vrste prethodnog saopćenja. Tu se nalazi i bibliografija do 1969, posebno za glacijaciju, endemsku gušavost i vezikalnu hematuriju. Stoga u ovom radu dodajemo samo nekoliko podataka o literaturi kojom smo se kasnije koristili.

#### KOMENTAR I IZVODI IZ DOKUMENTACIJE

##### BOSNA I HERCEGOVINA

##### *Općine bez strume i hematurije*

Od 106 općina ove Republike slobodno ih je od strume i hematurije 16 (15%). To su: Bileća, Bos. Grahovo, Čapljina, Čitluk, Drvar, Duvno, Gacko, Grude, Lištica, Livno, Ljubinje, Ljubuški, Mostar, Nevesinje, Posušje, Stolac. Po nekoj vrsti logike, mi sada već iz posljedica glacijacija zaključujemo da u ovim općinama nije bilo glacijacija. Dosljedan tome je i zaključak da je u Bosni i Hercegovini 90 općina bilo zahvaćeno manjim ili većim uticajima glacijacija.

##### *Općine bez hematurije*

Tu je u prvom redu 16 općina koje nemaju ni strume ni hematurije, te Bijeljina, Sarajevo-Centar i Trebinje, koje nemaju hematurije, ali su imale endemsku strumu. Ukupno 19. Dvije općine zaslužuju našu posebnu pažnju. To su Bijeljina i Trebinje, koje smo rezervirali i preporučili za bliža istraživanja, koja izlaze iz okvira ovog našeg zadatka. Te općine su smještene u sjeveroistočnom i jugoistočnom uglu Republike. Svojevremeni nalazi strumoznih pojava na ljudima u selima na sjeveroistočnim padinama Orjena prema Boki Kotorskoj i Herceg-Novom pokrivaju se sa nalazima glacijalnih tragova koje je još 1910. otkrio i objavio poljski geolog N. Savicki, a i danas su predmet istraživanja naših geologa. Prema tome, i ovaj slučaj će samo potvrditi značenje glaciofluvijalne erozije u ovim pojavama. Danas ni tamo nema gušavosti, a vjerojatno nije bilo ni hematurije iz jednostavnog razloga što nema goveda. Mislimo da ne treba posebno tumačenje zašto je Sarajevo bez hematurije: nema goveda, nema ni bolesti goveda.

Slučaj Bijeljine je još interesantniji. Čitava Semberija je rejon jasno upoznat kao strumozan. U susjednom Zvorniku u prvoj godini poslije oslobođenja zabilježena je skoro akutna struma u jednoj vojnoj jedinici koja

nije ni punu godinu dana logorovala u tom kraju. Na osnovu podataka vet. inspektora Riste Matića, koji je svoj život proveo u tom kraju, u Bijeljini nema hematurije domaćeg, autohtonog porijekla. S druge strane, u Semberiji je registrovana u priličnom opsegu endemska nefropatija ljudi, kojoj zasada ne znamo ni uzrok ni patogenezu, ni terapiju, pa ni preventivu. Za nas veterinare bilo bi neobično interesantno da humana medicina otkrije uzroke nefropatije, jer bismo tu mogli tražiti i smjernice terapije i preventive za hematuriju. U tom smislu govori jedno empiričko zapažanje da nakupci goveda iz hematuričnih rejona veoma često izvjesno kraće vrijeme zadržavaju bolesnu stoku u Semberiji da bi lakše prikrili simptome krvomokrenja na beogradskoj pijaci.

Prema tome, imali bismo 19 ili 17,93% općina bez hematurije, što se (osim Bijeljine) potpuno podudara sa područjem koje nije bilo zahvaćeno glacijacijom, dok se 87 općina sa hematurijom potpuno podudara sa glacijalnim područjem.

#### *Općine sa hematurijom*

Hematurija je utvrđena u 87 slijedećih općina. Sporadički smo je našli u 26 ili 24,52%. To su općine: Bos. Gradiška, Bos. Brod, Bos. Šamac, Brčko, Breza, Glamoč, Hadžići, Ilidža, Jablanica, Kiseljak, Konjic, Kreševo, Kupres, Lukavac, Maglaj, Modriča, Odžak, Orašje, Pale, Sarajevo Novo, Srbac, Srebrenik, Ugljevik, Vareš, Visoko, Vogošća. Dade se zaključiti da se radi skoro odreda o posavskim općinama i općinama na granici prema Hercegovini.

U drugu grupu stavili smo općine sa enzootskim pojavama, ali u manjem stupnju. To su općine: Banovići, Bihać, Bos. Dubica, Cazin, Derventa, Han-Pijesak, Ilijaš, Kakanj, Kalesija, Kalinovik, Kotor-Varoš, Laktaši, Novi Travnik, Prozor, Rogatica, Skender-Vakuf, Sokolac, Tešanj, Travnik, Trnovo, Tuzla, Velika Kladuša, Vitez, Zavidovići, Zenica, Žepče, Živinice. Dakle, 27 općina ili 25,47%.

Enzootski su hematurijom zahvaćene općine: Banja Luka, Bos. Krupa, Bos. Novi, Bos. Petrovac, Bratunac, Bugojno, Busovača, Čajniče, Čelinac, Doboj, Donji Vakuf, Foča, Fojnica, Goražde, Gornji Vakuf, Gračanica, Gradačac, Jajce, Kladanj, Ključ, Lopare, Mrkonjić-Grad, Olovo, Prijedor, Prnjavor, Rudo, Sanski Most, Srebrenica, Šekovići, Šipovo, Teslić, Višegrad, Vlasenica, Zvornik. Dakle, 34 općine ili 32%.

#### *Općine sa endemskom strumom*

U endemskoj strumi mi smo izvršili veliku korekturu izvještaja Svjetske zdravstvene organizacije, po kome su sva Hercegovina i dobar dio Dalmacije bili zahvaćeni endemskom strumom. Kad smo nakon naše ankete raspolagali dokumentacijom da u Hercegovini nema ni traga od hematurije i kad smo raspolagali uzgrednom jednodušnom napomenom da u tom rejonu nema ni ljudske gušavosti, što je uostalom općenito poznato, posebno smo provjerili ovo stanje nasumce među stručnjacima i stanovništvom tih krajeva. Uostalom, i nalazi Radovanovića i njegovog velikog tima (5—47, 48) 1956. na području Hercegovine kritizirani su dosta oštro (»donijeli su više štete nego koristi«, M. Kičić, II simpozijum). Iako su na osnovu ovih podataka doneseni svi zaključci o gušavosti u Hercegovini, mislimo da ti podaci nisu toliko protivni tvrdnjama da Her-

cegovina nije zahvaćena endemskom gušavošću, jer se pretežno radi o strumi I i II stepena, a nikako nije dan dokaz da se ne radi o infantilnoj strumi. Prije svega, propisi i preporuke Svjetske zdravstvene organizacije su s te strane posve nejasni. Oni ne razlikuju juvenilnu strumu od endemske gušavosti ili parenhimatozu od koloidalne strume. Koliko smo mogli prelistati sve referate oba simpozijuma, samo je M. K r e t i ć (8) upozoravao na mogućnost zamjene hiperfunkcije parenhimatozne strume hipofunkcijom koloidalne strume, odnosno na bitno razlikovanje juvenilne od endemske gušavosti. To ilustruju i naše slike. To potvrđuju i P o k r a j č i ć e v i nalazi iz 1969. (11,12) da juvenilna struma nikako ne reaguje na jodnu so, jer se i 1969. kretala od 27,69% do 32,84%, i R a m z i n o v e t e z e (13) da juvenilna struma ne reagira na jodnu profilaksu. Juvenilna struma je u stvari hiperfunkcija, odraz fiziološkog puberteta, a ne nedostatka joda i hipofunkcije.



Karta 1.

*U Bosni i Hercegovini, našem užem radnom području, ljudska endemska struma i goveđa vezikalna hematurija se svojim rasprostranjenjem podudaraju preko 95%.* (Original).

Endemskom strumom i hematurijom su bile zahvaćene 83 općine. Neslaganje sa hematurijom postoji samo u Bijeljini, Sarajevu i Trebinju, gdje je bilo strume, ali ne i hematurije, i u Glamoču, Jablanici, Konjicu i Kupresu, gdje je zabilježena hematurija, a navodno nije bilo strume. Sve 4 ove općine se nalaze na granici Jadranskog i Crnomorskog sliva, a time i na granici glacijacija sa neglacijalnim područjem. Oštre granice kao što ih mora postavljati administracija nisu mogle uvijek voditi računa i o uzrocima ovih fenomena.

Podudarnost rasprostiranja hematurije sa endemskom strumom ljudi glacijacijom. Očito je da ova visoka podudarnost potvrđuje tačnost hipoteze o povezanosti ove podudarnosti sa glacijacijom. S druge strane, mogli bismo istaći da će se jedva i kod nas i u svijetu naći ovako povezano područje izvanredno podesno za studije ove vrste. Nalazi u našem užem radnom području bili su presudni i za odbranu ove teze u drugim republikama, u kojima neslaganje dostiže znatno veće procenete.

TABLICA RAŠIRENOSTI STRUME I HEMATURIJE PO OPĆINAMA, REPUBLIKAMA I ČITAVOJ ZEMLJI. — PRETPOSTAVKA GLACIJALNIH I NEGLACIJALNIH OPĆINA

Republike i autonomne pokrajine	Broj općina	Općine slobodne od obije bolesti. Pretpostavlja se da nije bilo glacijacija	Sporadične i enzootske pojave hematurije	Općine zahvaćene endemskom strumom	Općine sa strumom i hematurijom. Dokaz da je bilo i glacijacija	Općine slobodne od obije bolesti i općine sa obije bolesti = 100% podudarnost glacijacija i rašir.	Općine bez hematurije	Općine bez endemske strume	Ima strume, nema hematurije	Nema strume, ima hematurije	Procenat neslaganja: u općinama je utvrđena samo jedna bolest. Pretpost. da je moralo biti glacijacija
Bosna i Hercegovina	106	16	87	86	83	99	19	20	2	4	6,4 %
Crna Gora	20	6	11	14	10	16	9	6	4	0	20%
Hrvatska	105	40	41	58	36	76	64	47	22	7	27,61%
Makedonija	30	2	25	20	17	19	5	10	3	8	36,6%
Slovenija	60	0	47	60	47	47	13	0	13	0	21,66%
uža Srbija	113	33	64	61	45	78	49	52	16	10	30,9%
Vojvodina	44	35	0	0	0	35	44	35	9	0	20,44%
Kosovo	22	0	14	21	13	13	8	1	8	1	40,9%
Srbija skupno	179	68	78	88	58	126	101	91	33	20	29,6%
Jugoslavija	500	132	289	326	251	383	211	174	78	39	23,4%
					50,2%	76,6%					

#### CRNA GORA

Samo u 6 općina nema ni strume ni hematurije. To su općine uz samu obalu Jadrana: Bar, Budva, Herceg-Novi, Kotor, Tivat i Ulcinj.

Prema tome, vjerovatno nekad je bilo pod glacijacijama 14 općina.

Enzootska hematurija je utvrđena u 10 općina sjeverne trećine Republike. To su: Bijelo Polje, Ivangrad, Kolašin, Mojkovac, Plav, Plužine, Pljevlja, Rožaj, Šavnik i Žabljak. U Nikšiću ima hematurije samo u nekim selima sjeverozapadnog kuta općine, što je jedini slučaj sporadične hematurije u Crnoj Gori. Zbog izvjesne nesigurnosti u ovaj podatak uzeli smo Nikšić kao općinu bez hematurije.

Prema izvještajima, strume je bilo u općinama sjeverne trećine Republike u kojima je dokazana i hematurija (10) i u četiri općine srednjeg dijela Republike: Cetinje, Danilovgrad, Nikšić i Titograd. Po našem mišljenju, na osnovu nalaza u ostalom pojasu uz Jadran u slivu našeg mora i s obzirom na uticaj mediteranske klime, u ove 4 općine bi trebalo preispitati sadašnje i ranije stanje endemske strume. Vjerujemo da bi na mjestu bile osjetljive korekture. Zbog ovih nejasnoća moramo uzeti da u Crnoj Gori postoji podudarnost strume i hematurije samo u 10 općina, tj. 50<sup>o</sup>%, dok se obje bolesti ne slažu u spomenute 4 općine, dakle oko 25<sup>o</sup>%. Potpuno slaganje u pojavama jedne i druge bolesti (10) i odsutnosti jedne i druge bolesti (6) nalazimo, dakle, u 16 općina ili 80<sup>o</sup>%.

Iz literature o glacijacijama poznato je da su planine, odnosno visoravan oko Durmitora na nekih 1.000 km<sup>2</sup> bile pod trajnim ledom. Čitav niz jezera svjedoči o nekadašnjim glacijacijama. Najveće su Crno jezero i Plavsko.

#### HRVATSKA

Ni strume ni hematurije nema u 40 općina na području van glacijacija, što dozvoljava zaključak da je 65 ostalih općina bilo na bilo koji način zahvaćeno glacijalnim procesima. Slobodne od obje bolesti su: Benkovac, Biograd n/m, Brač, Buje, Buzet, Crikvenica, Dubrovnik, Hvar, Korčula, Kostajnica, Labin, Lastovo, Makarska, Metković, Našice, Nova Gradiška, Novigrad, Novska, Obrovac, Omiš, Opatija, Pazin, Ploče, Poreč, Pula, Rab, Rijeka, Rovinj, Senj, Slav. Brod, Split, Šibenik, Trogir, Umag, Vis, Vrgorac, Vukovar, Zadar, Zagreb i Županja. Podsjećamo da neki otoci u općinama Zadar i Biograd n/m imaju struma, ali su njihove obalske općine ušle među slobodne od strume. Suprotno tome, općine Mali Lošinj i Pag, koje su ograničene na istoimene otoke, ušle su u rubriku strumoznih. To je kompleks kvarnerskih otoka i Slovenskog primorja koji nauka u pogledu strume ne samoj obali mora nije još razjasnila.

Slobodne od hematurije su 64 općine. To su: Beli Manastir, Benkovac, Biograd n/m, Brač, Buje, Buzet, Crikvenica, Čazma, Daruvar, Donja Stubica, Drniš, Dubrovnik, Garešnica, Grubišno Polje, Hvar, Imotski, Ivanec, Knin, Korčula, Kostajnica, Krk, Labin, Lastovo, Makarska, Mali Lošinj, Metković, Našice, Nova Gradiška, Novi Grad, Novi Marof, Novska, Obrovac, Omiš, Opatija, Orahovica, Osijek, Pag, Pazin, Ploče, Podravska Slatina, Poreč, Pula, Rab, Rijeka, Rovinj, Senj, Sinj, Slavonski Brod, Split, Šibenik, Trogir, Umag, Valpovo, Vinkovci, Vis, Vrbovec, Vrgorac, Vukovar, Zabok, Zadar, Zagreb, Zaprešić, Zlatar-Bistrica, Županja.

Od ove 64 općine 40 ih je na području u kome nema ni strume ni hematurije, što potvrđuje geološke nalaze, dakle sasvim sigurno izvan glacijacija. 24 općine pripadaju području neslaganja pojava obiju bolesti, pa ćemo o tome reći nešto u rezimeu za čitavu zemlju. Tu ćemo raspraviti i neveliku prevagu strume nad hematurijom.

Sporadična hematurija je zabilježena u 27 općina: Bjelovar, Čakovec, Delnice, Donji Miholjac, Dugo Selo, Đakovo, Đurđevac, Gospić, Gračac, Ivanić, Jastrebarsko, Klanjec, Koprivnica, Krapina, Križevci, Kutina, Ludbreg, Pakrac, Petrinja, Sombor, Sesvete, Sisak, Slav. Požega, Varaždin, Velika Gorica, Virovitica, Zelina.

Enzootska hematurija slabijeg stupnja je registrirana u 7 općina: Duga Resa, Dvor, Glina, Karlovac, Ogulin, Ozalj, Vrbovsko. Isto tako u 7

općina je zabilježena hematurija enzoetskog stupnja ozbiljnog značenja za proizvodnju: Čabar, Donji Lapac, Otočac, Slunj, Titova Korenica, Vojnić, Vrgin Most.

Ukupno je u Hrvatskoj utvrđena hematurija u 41 općini.

Endemskom strumom bilo je zahvaćeno 58 općina, bez stupnjevanja širine, jer smo tu imali na raspolaganju samo podatak »ima« ili »nema« strume.

Strumom i hematurijom zahvaćeno je 36 općina ili 34,28% svih općina. Zajedno sa općinama slobodnim od obiju bolesti (40) dobivamo 76 općina ili 72,39% čitave Republike. To je apsolutna potvrda podudarnosti sa geološkim nalazima. U 22 općine ima samo strume, a u 7 samo hematurije.

Ozbiljnu brigu na planu stočarske proizvodnje zbog hematurije ima 14 općina Gorskog kotara, Like i Korduna. Uzmemo li ove nalaze kao pokazatelje nivoa agrotehnike i stočarske proizvodnje, zadaci Republike i općina nisu ni mali, ni laki.

#### MAKEDONIJA

Od 30 općina smo 2, Negotino i Valandovo, slobodne su i od strume i od hematurije. Od hematurije su slobodne još i općine Kavadarci, Prilep i Sveti Nikola. Po principu koji smo usvojili za ovu raspravu, posve slobodnim od glacijacija mogle bi se smatrati samo općine Negotino i Valandovo, pa slijedeće podatke dajemo na pretpostavci da je 28 općina ove Republike bilo pod većim ili manjim uticajima glacijacija. Dosad nam je neobjašnjivo, i to je razlog za preporuku da se ovaj dio podvrgne daljnjim ispitivanjima, da je jugoistočna Makedonija skoro slobodna od strume, ali skoro potpuno zahvaćena hematurijom, iako, po pravilu, u posve sporadičnom opsegu. Odatle razmjerno veliki procenat neslaganja. Sporadična hematurija je zabilježena u: Berovu, Bitolju, Brodu, Debru, Delčevu, Demir-Hisar, Đevdeliji, Gostivaru, Kičevu, Kočanima, Kruševu, Kumanovu, Ohridu, Radovišu, Resenu, Skoplju, Strugi, Strumici, Štipu, Tetovu, Titovom Velesu, Vinici. Dakle 22 općine. Enzootska hematurija zabilježena je samo u Kratovu, Krivoj Palanci i Probištipu. Svega je hematurijom zahvaćeno 25 općina, pa možemo reći da je hematurija veoma rasprostranjena, ali vrlo blagih dimenzija, te nije ozbiljan problem ni terapije ni preventive, niti ima neko drugo krupnije ekonomsko značenje. To bi značilo da su glacijacije porijeklom sa visokih planina, kojima Makedonija obiluje, svojim periglacialnim efektima uzele veliko prostranstvo, ali bez odgovarajuće žestine i efekata. Mislimo da se to može pripisati dijelom i uticajima submediteranske klime, u prvom redu, ali i visokom smislu i vanrednoj vrednoći Makedonaca u baštovanstvu i poljoprivredi. Nije nam jasno, ali nije isključeno da su određenu ulogu u ovom imala prostranstva pod industrijskim biljem (duhan i mak) i prastara rotaciona migracija stoke, prvenstveno ovaca. 20 općina bilo je zahvaćeno strumom, a 17 strumom i hematurijom (50,6%).

Dodamo li ovoj posljednjoj stavci i one dvije općine koje nemaju ni strume ni hematurije, dobivamo 19 ili 63,32%. Sa 11 onih općina koje imaju jednu ili drugu bolest krug se zatvara, obrađen je čitav teritorij sa visokom saglasnošću.

## SLOVENIJA

Sva Slovenija je bila zahvaćena endemskom strumom (B e b l e r D., B o n a č J., R a g a z z i V. (1), tako da nema općina slobodnih i od jedne i od druge bolesti. Međutim, 13 općina je slobodno od hematurije. To su: Bežigrad, Lj. Centar, Domžale, Gornja Radgona, Hrasnik, Ilirska Bistrica, Izola, Koper, Laško, Lendava, Murska Sobota, Ormož, Trbovlje. Mi ćemo u diskusiji stanja u čitavoj zemlji reći nešto više o ovim slučajevima nepodudarnosti strume i hematurije. Ipak smatramo da to treba u Sloveniji da bude predmet naknadnih istraživanja, jer bismo odatle možda saznali za još neke uticaje. Nije teško to razumjeti za neke ljubljanske općine, vjerojatno ugalj ima određeni uticaj ukoliko se radi o površinskim kopovima, ali endemičnost strume u Slovenskom primorju isto kao i struma na kvarnerskim otocima vjerojatno neće biti tumačene bez sistematskih istraživanja.

Između naše ankete koju smo u Sloveniji vršili posredstvom Gregorovića i Jazbeca i publikacije V. Gregorovića i saradnika (3), koja je u međuvremenu izašla, postoje određene razlike do kojih je došlo zbog toga što mi imamo svega 4 stupnja, a u spomenutoj publikaciji ima 6 stupnjeva rasprostiranja. Tako se nekoliko njihovih općina iz grupe sporadičnih, u kojima se »hlevska krvomočnost sporadično vendar pogosteje... i zanesljivo javlja« ili »prizadene veće število živali«, našlo kod nas u grupi enzootskih, ali lakšeg stupnja. Budući da je sva Slovenija bila vjerojatno pod uticajem glacijacija pa sva ima i strume, ove razlike nisu smetnja za naše zaključke. Izvjesna smetnja bi mogla doći odatle što, po njihovom izvještaju, ima nekoliko općina u kojima su uvezeni slučajevi hematurije registrirani kao autohtoni. Sporadičnu hematuriju mi smo registrirali u slijedećim općinama: Ajdovščina, Celje, Cerknica, Jesenice, Kamnik, Kočevje, Kranj, Lenart, Ljutomer, Moste Polje, Nova Gorica, Postojna, Piran, Radovljica, Ravne, Ribnica, Slov. Konjice, Sevnice, Sežana, Šentjur pri Celju, Šiška, Šmarje pri Jelšah, Tolmin, Trebnje, Tržič, Velenje, Vrhnika, Zagorje. Svega 29 općina.

Enzootska hematurija u lakšem stupnju zabilježena je u općinama: Brežice, Grosupje, Idrija (istočni dio), Litija, Maribor, Mozirje, Novo Mesto, Ptuj, Slov. Gradec, Slov. Bistrica, Videm Krško, — svega 11 općina. U izrazito hematurične općine ubrojene su: Črnomelj, Dravograd, Logatec, Metlika, Radlje ob Dravi, Škofja Loka, Vič Rudnik. Svega 7. Prema tome, na 29 sporadičnih došlo bi 18 enzootskih općina, ili ukupno 47 općina sa hematurijom. Slovenija leži u Istočnim Alpima i njihovim pristrancima prema Panonskoj niziji, pa su razumljivi i glacijalni i periglacialni utjecaji.

## SRBIJA

Razmatranje stanja u SR Srbiji dijelimo na tri dijela: posebno ćemo razmotriti uže područje Srbije, a posebno Vojvodinu i Kosovo, da bismo na kraju dali rezime za sva tri područja.

### *Uže područje*

Od 113 općina uže područja, 33 općine (29,2%) slobodne su i od jedne i od druge bolesti. Slobodno je prije svega 12 od 13 beogradskih općina, od kojih je samo Obrenovac potpuno u rejonu gušavosti i sa sporadičnim po-

javama hematurije. Negativne su beogradske općine: Barajevo, Ćukarica, Grocka, Novi Beograd, Palilula, Savski Venac, Sopot, Stari Grad, Voždovac, Vračar, Zemun, Zvezdara. Od općina van Beograda negativne su: Aleksinac, Babušnica, Bojnik, Ćuprija, Despotovac, Dimitrograd, Doljevac, Gadžin Han, Knjaževac, Leskovac, Malo Crnuće, Mladenovac, Paraćin, Petrovac, Pirot, Svilajnac, Svrlijig, Velika Plana, Veliko Gradište, Zaječar i Žabari. Po usvojenim principima, ostalih 80 općina moralo je biti pod nekim uticajima glaciofluvijalne erozije, jer imaju ili gušavost ili hematuriju, ili i jednu i drugu bolest.

Sporadično, sa minimalnim brojem slučajeva hematurije zahvaćene su općine: Aleksandrovac, Arilje, Bela Palanka, Brus, Crna Trava, Golubac, Gornji Milanovac, Kladovo, Knić, Kruševac, Kuršumlija, Lajkovac, Lebane, Lučani, Majdanpek, Merošina, Mionica, Negotin, Niš, Nova Varoš, Obrenovac, Požarevac, Požega, Rača, Ražanj, Sjenica, Smederevo, Surdulica, Titovo Užice, Trgovište, Trstenik, Vladičin Han, Vrnjačka Banja, Žitorađa. Ukupno 34 općine.

Enzootski u manjem stupnju zahvaćene su hematurijom slijedeće općine: Bogatić, Bosilegrad, Bujanovac, Čajetina, Kosjerić, Krupanj, Loznica, Ljig, Mali Zvornik, Medveđa, Osečina, Preševo, Priboj, Prokuplje, Sokobanja, Šabac, Vladimirci, Vlasotince, Žagubica. Ukupno 19 općina.

Izrazito hematuričnim područjima mogu se smatrati slijedeće općine: Bajina Bašta, Blace, Boljevac, Bor, Ivanjica, Ljubovija, Prijepolje, Raška, Tutin, Valjevo, Vranje. Ukupno 11 općina.

Hematurije ima, dakle, ukupno u 64 općine, što znači 56,63% svih općina ili 80% glacijalnog područja. Svega 16 ili 20% općina ispod glacijacije oslobođeno je od hematurije. Sa 33 općine slobodne od jedne i druge bolesti, to znači da je 49 općina uže Srbije slobodno od hematurije.

Polazeći od činjenice da je endemskom strumom u Srbiji bila zahvaćena 61 općina, dok su 52 slobodne, dolazimo do ovog odnosa hematurije i strume. 45 općina je zahvaćeno i strumom i hematurijom, 16 ima strumu a nema hematuriju, a 19 nema strumu a ima hematuriju. Neslaganje, dakle, u 35 općina, ili 30,9%.

Prema tome, podudaranje obje bolesti postoji u 45 općina, ili 56,25%, a neslaganje u 45,37%. Sa 33 općine slobodne i od jedne i od druge bolesti i sa 45 općina zahvaćenih i jednom i drugom bolesti dobivamo 78 općina potpunog podudaranja sa glacijacijama ili 69%. Neslaganje je u 16 općina koje imaju strumu, a nemaju hematuriju i u 19 koje imaju hematuriju, a nemaju strumu, — svega 30,9%

## VOJVODINA

Autonomna Pokrajina Vojvodina zauzima posebno mjesto u ovom čitavom kompleksu problema. Po dosad diskutiranim pravilima i zakonitosti glacijacija, Banat, položen sjeverno od južnog lanca Karpata, bio bi u zahvatu erozionih procesa. Tako bismo možda mogli tumačiti u Vojvodini pojave u 9 strumoznih općina, ali od toga su 4 izvan Banata. Stručnjaci humane medicine su u više mahova raspravljali o tome, ali do nekog zaključka koga bismo se morali i mogli držati nisu došli. U svakom slučaju, mi imamo pred sobom pokrajinu koja nikako nema hematurije. Struma je utvrđena u Alibunaru, Beloj Crkvi, Kovinu, Vršcu i Zrenjaninu, u Banatu; u Apatinu i Somboru, u Bačkoj; u Pećincima i Rumi, u Sremu.

Kod općina Bečej, Čoka i Senta ostavljen je znak pitanja, jer je navodno bilo nekoliko slučajeva hematurije. Skloni smo vjerovanju da je struma u Baranji i Bačkoj vezana za poplave Dunava, koji prolazi zemljama koje su bile pod jakim glacijacijama. S druge strane, Banat se nalazi na sjeveru južnog krila Karpata. Tamo je kod svinja ustanovljeno više slučajeva steriliteta, vjerojatno uslijed nedostatka A-vitamina i joda, oba poznata kao odlučna u funkciji tireoideje. Poželjno bi bilo da veter. istraživači steriliteta u tim krajevima povedu računa i o ovim pojavama ne bi li možda dali neke priloge ne samo svom užem problemu, nego i razjašnjenju nekih pojava humane medicine. Za Srem ne bismo mogli naći sličnih tumačenja za pojave strume.

Kod Vojvodine, Srema i sjeverne Srbije bilo bi poželjno uzeti u obzir nekadašnje Panonsko more, jer vjerujemo da bismo neke od ovih pojava mogli tumačiti na taj način. Zasad nam ovu pojavu najbolje objašnjava visoka agrotehnika i mineralizacija zemljišta.

### KOSOVO

Suprotno Vojvodini, Kosovo nema općina slobodnih od jedne i druge bolesti, pa možemo uzeti da su sve (22 općine) bile pod uticajem glaciofluvijalnih procesa. To je, uostalom, razumljivo kad uzmemo položaj Pokrajine, okružen Prokletijama i drugim planinama Albanije, zatim Šarplaninom, Kopaonikom i planinama Sandžaka, da druge ne spominjemo.

Slobodne su od hematurije: Dečani, Klina, Leposavić, Lipljan, Orahovac, Podujevo, Suva Reka i Vučitrn. Ukupno 8 općina.

Sporadičnom hematurijom su zahvaćene: Dragaš, Đakovica, Glogovac, Istok, Kačanik, Kos. Mitrovica, Peć, Priština, Prizren, Srbica i Vitina. Ukupno 11 općina. Enzootska hematurija slabijeg stupnja utvrđena je u općinama Gnjilane i Kos. Kamenica. Samo je Uroševac pod nekim još jačim udarom. Sjeverna polovina opštine je u drugom stupnju enzootije, dok je jugozapadna polovina pravi hematurični rejon. Isto važi za cijelu općinu Kos. Kamenicu. Ona je izjednačena sa susjednom općinom Vranje u Srbiji. I ovo granično slaganje potvrđuje na neki način pouzdanost naših podataka, jer su podaci za užu Srbiju i Kosovo dobiveni odvojeno.

Samo Kos. Kamenica je slobodna od endemske strume. Sve ostalo je bilo zahvaćeno strumom. Iz prethodno navedenih podataka je očito da podudarnost nije velika: samo 13 općina ima strumu i hematuriju: Dragaš, Đakovica, Glogovac, Gnjilane, Istok, Kačanik, Kos. Mitrovica, Peć, Priština, Prizren, Srbica, Uroševac, Vitina. 8 općina ima strume, a nema hematurije i 1 ima hematuriju, a nema strume. Pri tome je naročito upadljivo da strume nije bilo u Kosovskoj Kamenici, koja je enzootski pokrivena hematurijom. Svakako je interesantno, možda i čudno, da Dečani nemaju hematurije. Leže sjeverno od Prokletija, važili su kao jedno hiperendemsko područje strume. Podudaranje, odnosno neslaganje vidi u tabeli. Već ovo malo što smo rekli ukazuje da je pokrajina Kosovo zahvaćena u vrlo blagom obliku, te je neobično interesantna sa istraživačke strane.

Struma je difuznija. Sva pokrajina Kosovo je bila zahvaćena strumom, osim općine Kos. Kamenica. Svakako je naročito upadljivo da strume nema ni u Kos. Kamenici, koja je hematurijom pokrivena enzootski. Ovo je slučaj suprotan nalazu u bosanskoj Bijeljini, gdje ima strume, a nema hematurije.

U svakom slučaju ova mala pokrajina, bogata rudama, okružena planinama, mogla bi postati interesantna i za ova istraživanja. Tim više što od površinskih kopova možemo očekivati mnogostrane interferentne pojave i uticaje u oba pravca: i slabljenje i jačanje.

Procentualni odnosi su vidljivi iz tablice.

Geografski, geomorfološki, geološki i klimatski kontrasti naše zemlje pod udarom sedam erodivnih procesa ostvarili su u svim oblastima zemlje obilje supstrata za raznolike studije. Ograničeni prostor ankete ne dozvoljava nam da se i na tome ovdje zadržavamo.

#### REPUBLIKA SRBIJA KAO CJELINA

126 općina, 70,3%, bilo je ili posve slobodno od jedne i druge bolesti, ili zahvaćeno i jednom i drugom. Opća razmatranja ovog podatka dajemo u rezimeu za čitavu zemlju. Važnije je ovdje da je od 68 općina slobodnih od jedne i druge bolesti, pa prema tome i od glacijacija, 35 u Vojvodini, što znači da je Vojvodina skoro u 80% slobodna od jedne i druge bolesti. Suprotno tome, Kosovo nema nijedne takve općine. Skoro trećina Srbije slobodna je od jedne i druge bolesti, a to se odnosi uglavnom na sjeverne i istočne općine, što bi potvrđivalo staro iskustvo da su viši tereni više zahvaćeni, a to su u ovom slučaju južni i zapadni planinski krajevi sa svojim sjevernim i istočnim, osojnim, nesunčanim, sjenovitim pristrancima. Ovaj zaključak kvari donekle niz općina oko Bora koje su zahvaćene hematurijom. Rekli smo već da je tu potrebno proučiti ulogu bakra u etiologiji hematurije. Vjerojatno odavde potiče i konstatacija da su 53 općine (29,6%) zahvaćene samo jednom bolešću. Samo iz ovo nekoliko podataka da se zaključivati o nekim istraživačkim problemima koji postaju aktuelni. To su: Vojvodina kao pretežno slobodna, bakarni region istočne Srbije i uopće utjecaj metala u površinskim nalazima u užoj Srbiji i široka ali blaga zahvaćenost Kosova.

#### JUGOSLAVIJA

Bosna i Hercegovina nije u našoj obradi samo zbog abecednog reda prva između 8 administrativnih jedinica naše zemlje. To je naše uže radno područje, što nam je omogućilo da problem posmatramo iz užeg ugla, neposrednije i u toku dužeg vremena. Slučaj je ili sreća da nam je baš to područje dalo dovoljno signifikantne dokaze za tačnost postavljene radne hipoteze. To je već bilo dovoljno da potvrdimo i nalaze. F. M e r k e a da je u Švicarskoj bilo endemske strume samo tamo gdje je bilo glacijacija, a time i hipotezu G o l d s c h m i d t a da oskudica joda postoji na našoj planeti samo tamo gdje je bilo glacijacija. Suprotno tome, ni pojedine pokrajine, a analogno tome ni čitava naša zemlja nije dala tako jasne i na prvi pogled nediskutabilne argumente. To nas je prinudilo na duži studij objašnjavanja velikog procenta (23,4%) neslaganja. Čini nam se da smo i ovdje imali sreću ne samo da razjasnimo ove nepodudarnosti nego da dođemo i do novih saznanja o etiopatogenezi hematurije.

Iz naše rezimirane tablice najbolje se vide podudarnosti i neslaganja, pa odatle polazimo u završnu fazu naše rasprave.

Startujemo sa nekoliko konstatacija i pretpostavki iz kojih izvodimo naše konačne zaključke.

Osnovu naše prvotne zadaće i teze čini sedma rubrika u tablici, koja obuhvata općine slobodne od obiju bolesti i općine u kojima su registrirane obje bolesti. Tu nam je dokumenat podudaranja obiju bolesti među sobom i obiju sa glacijacijom: ima ih tamo gdje je po geološkim indikacijama bilo glacijacija, a nema tamo gdje ni glacijacija nije bilo.

Rezultati su najpovoljniji u našem užem radnom području, u Bosni i Hercegovini, 93,34%; najniži su u Kosovu: 59% i Makedoniji: 63,32%. U čitavoj zemlji ima takvih općina 383, dakle 76,6%. Povratni zaključak bi bio: da u općinama gdje nema ni strume ni hematurije nije bilo ni glacijacija, i suprotan zaključak za općine u kojima je bilo i jedne i druge bolesti: da su sigurno bile pod glacijacijama. Sasvim razumljivo, naše pretpostavke o mogućnosti iskorišćavanja ovih patoloških pojava kod ljudi i životinja kao pomoćnih indikatora u geološkim istraživanjima glacijacija treba da kritički ocijene sami geolozi.

Šesta rubrika sadrži u čitavoj zemlji 251 općinu ili 50,2%, dakle polovinu zemlje, gdje su obje bolesti 100% registrirane. Ovim podacima treba priključiti 117 općina (rubrike 9, 10, 11) u kojima su registrirane samo jedna ili druga bolest.

Zajedno s prethodno iznesenim to bi činilo 368 općina ili 73,6%, s time da su u jednom dijelu podudarnosti sa glacijacijama samo vrlo vjerojatne. Mi ćemo odmah dati jednu značajniju korekturu, ali je zadatak posebnog studija još jedno provjeravanje svake općine da li je zaista bilo jedne od ovih bolesti, da bi se mogli potražiti razlozi zašto do pojavljivanja druge bolesti nije došlo. Navodimo samo jedan primjer. Jasno je da hematurije nije bilo tamo gdje nema goveda. To su sva veća naselja. Samo je tu bilo teško posve isključiti autohtonu strumu s obzirom na brz porast svih naših naselja, pa se mi na ovom mjestu ne upuštamo u to. Dajemo samo jednu korekturu koju nameće sama anketa.

Jedna slabost naše ankete u usporednom tretiranju obiju bolesti leži, među ostalim, i u metodama registracije. Iz bližeg studija decenijama starih podataka o strumi dade se zaključiti da u rubrikama strume prvog i drugog stupnja, dakle u klinički nježnim pojavama, nije bilo moguće pouzdano diferencirati fiziološku, infantilnu strumu od endemske, osobito kad su istraživanja vršena u školama. To je razmjerno teško i savremenim metodama i posebno instruiranim liječnicima. A toga nije bilo u doba ankete o strumi.

Smatramo da je time došlo u registracijama do povećanja strume za cca 15%. Tim više što su ranije ankete vršene pretežno po kotarima-srezovima. Mi ćemo izvršiti i manju korekturu kod hematurije s obzirom na dosta živ promet stokom i mogućnost da su unatoč pažnji u cca 5% slučajeva registrirani slučajevi koji nisu bili autohtoni već porijeklom iz susjednih općina. Ovako dobivenim ciframa koristimo se samo u ovoj diskusiji, jer se radi o pretpostavkama vjerojatnosti bez bliže dokumentacije.

Ovim korekturama dobivamo srazmjer umjesto 326 strumoznih prema 289 hematuričnih općina 227 prema 274. Dakle, mjesto 117 općina samo sa jednom bolešću dobivamo samo 64 takve općine. Zbrojimo li sada 251 općinu s obje bolesti sa 132 općine u kojima nije bilo ni jedne ni druge bolesti, pa dodamo ovako reducirane 64 općine samo sa jednom bolešću, dobivamo 447 ili 89,4% općina sa podudarnošću svih triju fenomena. Ovo stanje možemo mirno uzeti kao vjerodostojan dokumenat naše osnovne

misli o punoj korelaciji ovih triju pojava, pogotovu držimo li u vidu Bosnu i Hercegovinu, naše uže radno područje, gdje je stanje mnogo čistije a podudarnost se penje na 93,34% i bez korekture.

U prilog uskoj korelaciji obiju bolesti sa glaciofluvijalnom erozijom možemo navesti još jedno zapažanje koje tek sada dobiva realno tumačenje. Haubold je u okolini Münchena vrlo dobro uočavao oštro ograničena sela sa strumom od onih u kojima nije bilo strume. Takva su zapažanja za strumu obilata. Međutim, nisu nikako rijetka i zapažanja veterinaru o pojavama hematurije. Samo goveda sa određenih pašnjaka su obolijevala od hematurije. Granice su bile toliko oštre da je često samo pola sela imalo hematurije, dok je druga polovina bila trajno pošteđena. Prihvatajući u ovom dijelu astronomsko-matematičku teoriju glacijacija Milutina Milankovića, mi smo mogli postaviti tvrdnju da su i struma i hematurija oštro locirane na sjeverne i istočne pristranke, dakle na osojne, sjenovite, od sunca zaštićene strane brda i planina. Dodamo li tome poznatu činjenicu da se ledene mase kreću prema nižim položajima jednako usmjeravane gravitacijom i konfiguracijom tla, neće nam biti teško tumačiti ova oštra ograničavanja. U čitavoj zemlji ima više strume nego hematurije, samo u Bosni i Hercegovini za jednu općinu, u Makedoniji za 5, u užoj Srbiji za 3 općine nadmašuje hematurija strumu.

Od 132 općine koje nemaju ni strume ni hematurije 53 pripadaju priobalnom pojasu, a 79 unutrašnjosti, a to su u prvom redu Vojvodina sa 35, Srbija sa 33 i Hrvatska sa 9, odreda ravničarskih općina.

Ovo su bili naši polazni argumenti o podudarnosti raširenosti endemske strume, vezikalne hematurije i glaciofluvijalne erozije. Bacimo sada nekoliko pogleda na naše kartografske prikaze same hematurije, same strume, samih glacijacija, i zajedničkog prikaza strume, hematurije i glacijacija. Mi vjerujemo da je vizuelna impresija koju ćemo time dobiti u potpunosti saglasnosti sa prethodnom cifarskom dokumentacijom o podudarnosti ovih triju pojava.

U tom smislu idemo dalje u diskusiji.

Ni strume ni hematurije nema u 132 općine. To su uglavnom Istra, Hrvatsko primorje, Hercegovina, Dalmacija, priobalni pojas Crne Gore. Dakle, sve redom pojas pod uticajem Mediterana. To je lako shvatiti. Međutim, ovamo spadaju još i dobar dio Slavonske posavine, lijep broj općina iz Srema, sjeveroistočne Srbije i najveći dio Vojvodine. Ovi nalazi u unutrašnjosti zemlje mogu se razumjeti i pravdati samo odsustvom glaciofluvijalne erozije u tim područjima. To je sasvim razumljivo. Oštre granice glacijacija na sjeveroistoku se pokrivaju sa obalama Panonskog basena nekadašnjeg kontinentalnog mora, grčki zvanog Parathetis. Tada već suha dna toga mora bila su još pokrivena obilnim talozima morskih soli, koje su prevenirali hipofunkciju tireoideje, jednako kako to čini danas Sredozemno more, grčki nazivano Theis na drugoj, jugozapadnoj, obali naše zemlje.

Sad još nekoliko tumačenja nepodudarnosti koje su već dosadašnjom raspravom svedene na najmanje. Jedan krupan razlog je u vremenskom razmaku između registracije jedne i druge bolesti. Podaci o strumi su iz vremena prije primjene jodirane soli ili iz prelazne periode. Naša anketa o hematuriji završena je 1971. Razlika ide negdje i do 2 decenije. Hematuriju su utvrđivali iskusni veterinari, sa najmanje 5 godina rada u regionu za koji su davani podaci. Dokaz hematurije je lučenje krvi u mokraći

u toku dužeg vremena u afebrilnom stanju goveda. Teškoće u diferencijalnoj dijagnozi mogu nastati samo kod sasvim sporadičnih slučajeva u nehematuričnim reonima. Bolesti koje dolaze u obzir za difer. dijagnozu razmjerno su rijetke, a hemoglobinuriju od pirop plazmoza skoro i sami stočari već razlikuju. Tim više što znaju da se pirop plazmoza lako liječi, a da hematuriji nema lijeka.

Svakako da će doći do određenih korektura kad bude bolje poznata etiopatogeneza obje bolesti (strume i hematurije) i kad budu poznate njihove veze s glacijacijom, osobito ako uspije i terapija i utvrde se bolje smjernice za preveniranje.

U humanoj medicini u diskusiji o strumi veća pažnja je posvećivana tzv. hiperendemskim žarištima, o kojima se danas poslije skoro 2 decenije jodiranja soli jedva može i govoriti. Gušavost III stupnja je sasvim nestala. Hematurija je s te strane, po našem mišljenju, daleko jednoličnija. Hematurični rejon se prostiru u jednom neprekidnom lancu sredinom zemlje od Idrije i okoline Ljubljane do Bosilegrada, Krive Palanke, Kratova i Probištipa prema bugarskoj granici. Gotovo sav taj pojas bi se mogao označiti kao izrazito hematuričan, što bi odgovaralo nekadašnjim hiperendemskim žarištima strume. Škofja Loka, Logatec, Šiška, Vič, Rudnik nisu daleko od Šmihela u Postojni. Ova grupa hematurije se proteže prema sjeveroistoku Slovenije, preko Mozirja na granične općine Ravne, Dravograd, Radlje pa Slovengradec, Slov. Bistrica, Maribor i Ptuj, gdje je opet Žetela, mnogo spominjana u epidemiologiji strume, pa dalje prema Hrvatskom zagorju. S južne strane Ljubljane može se sagledati neki koridor preko Grosuplja i Novog Mesta do Brežice, Metlike i Črnomelja. Hematurično područje Hrvatske nalazi se u Gorskom kotaru, Lici i Kordunu. Tu su Čabar, Delnice, Vrbovsko, Ogulin, Otočac, Titova Korenica, Donji Lapac, pa Kordun sa Slunjem, Karlovcem, Ozljem, Vojnićem, te Vrgin Most, Glina i Dvor. Ipak u Hrvatskoj ne treba zanemarivati Žumberak, Zagorje i Podravinu. Činjenica je da je stanje gušavosti u Podravini odavno zabrinjavalo komandante Vojne krajine toga kraja zbog velikog broja gušavaca nesposobnih za vojsku. Preduzimane su drastične mjere. Zahvaljujući visokoj zootehnologiji i agrotehnici, hematurija je tamo samo sporadična. Tako možemo razumjeti razlike.

Hematurično područje Bosne proteže se kroz čitav srednji pojas među slabo hematuričnim općinama Posavine i granicom prema Hercegovini. Dakle, pojas od Velike Kladuše, Cazina i Bihaća, sve do Zvornika, Bratunca, Srebrenice, Višegrada, Rudog, Čajniča, Goražda i Foče. Ako bismo u Bosni tražili neku hiperenzootičnost koja bi se donekle poklapala s nekadašnjim hiperendemičnošću strume, onda bismo to mogli naći u zapadnom dijelu oko Banje Luke i Ključa, a na istoku oko Srebrenice. To bi se u Srbiji vezalo za sjeverne padine Javora i Zlatara.

U Srbiji bismo tu istakli još Mačvu i užički kraj, dakle zapadnu Srbiju do Prijepolja, Ivanjice, Raške i Tutina. Tako smo došli i do 10 sjevernih općina Crne Gore. U Srbiji treba spomenuti još 2 područja. To su Blace i Prokuplje što se preko Medede vežu za skupinu općina Vranje, Bujanovac, Preševo, vezane za Kosovsku Kamenicu, Gnjilane, Vitinu, sa najteže pogođenim Uroševcem.

Prema bugarskoj granici nalazimo Bosilegrad u Srbiji, neposredno vezan za Krivu Palanku, Kratovo i Probištip u Makedoniji. U Srbiji zaslужuju još posebni interes Žagubica, Bor, Boljevac i Sokobanja. Bez bliže

dokumentacije, čini nam se da ovdje treba skrenuti pažnju na bakarna ležišta koja sasvim sigurno vode u hipotireozu, pa mogu uzrokovati i hematuriju. Čini nam se, naime, da ovaj kraj nije bio zahvaćen glacijacijom.

Stara je mudrost da rješenje jednog problema redovno otvara više novih. Tako će i ovi posve novi pogledi na etiologiju i patogenezu hematurije dati mlađim istraživačima niz pobuda da patologiji ambijenta, vanjske sredine, posvete veću pažnju, pri čemu svaka općina može dati dosta materijala za poneki studij. Situacija se dobrim dijelom olakšava i time što sada imamo u ovom sklopu i dvije bolesti, gdje je dosad bilo samo strume.

Pojave endemske strume na jadranskim otocima, suprotno svim očekivanjima, predstavljaju još uvijek tvrd orah za istraživačku službu humane medicine. To su otoci Krk, Mali Lošinj, Pag, Pašman, Murter, a ova-  
mo se mora ubrojati i Slovensko primorje. Vjerujemo da će sistematska istraživanja kakva vrši škola S. Forembahera u Hrvatskoj, grupa V. Gregorviča u Sloveniji, timovi G. Žarkovića ili kontinuirano istraživanje B. Pokrajčića u Bosni i Hercegovini objasniti postojeće nejasnoće. Bilo bi poželjno da ih slijede i druga područja.

Slično je stanje sa nizom drugih lokaliteta koje također nismo mogli obrađivati u okviru ove radnje.

#### **RECIPROČNI ODRAZI I KORISTI NOVIH SAZNANJA O ETIOPATOGENETSKOJ KORELACIJI ENDEMSKE STRUME, VEZIKALNE HEMATURIJE I GLACIOFLUVIJALNE EROZIJE**

Animalna patologija dobila je mnogo iz ove podudarnosti tri fenomena. Hematurija je očito multikauzalni proces. Na prvom mjestu je glaciofluvijalna erozija i njene posljedice u vidu deficitarnosti joda i niza drugih fizikalnih, kemijskih i bioloških strukturalnih poremećaja u površinskim slojevima zemljišta. Tu leži i tumačenje ograničenja bolesti na sjeverne i istočne pristranke planina. Posljedica je hipotireoza i konsekvativni poremećaji u endokrinom sistemu. Sve to sada važi i za endemsku strumu. Naslućivanja da i drugi faktori učestvuju u etiopatogenezi jedne i druge bolesti potvrđena su. Možda ćemo sada lakše tumačiti iznimne pojave strume kraj samog mora, ili u unutrašnjosti u regionima sa dosta joda, a možda ćemo bolje razumjeti i činjenicu da samo jodiranje soli neće eliminirati sasvim problem strume. Stočari i veterinari sad znaju sekundarnu ulogu paprati, a radiomimetski efekti vezani za sjeverne i istočne padine planina daju nove misli i stočarskoj i biljnoj proizvodnji, a nisu bez značenja ni u prehrani ljudi. Slične misli pobuđuju i tzv. interferentni faktori kao što su površinska ležišta raznih ruda kojima naša zemlja obiluje. Da spomenemo samo jedan detalj koji može interesirati našu proizvodnju krmnih koncentrata. U svim mineralnim mješavinama nalazimo, među ostalim, željezo i bakar. I te smjese odlaze u regione Prijedora, Ljubije, Žepča, Vlasenice, Valjeva, Bora i Majdanpeka, u kojima su viškovi tih metala imobilizirali ionako oskudni fosfor. Da bi paradoks ove proizvodnje bio još veći, oni istovremeno nude vrlo duhovito smišljene dodatke (npr. askorbinsku i druge slabe organske kiseline) da bi ojačali resorpciju fosfora.

Nekoliko savjetovanja o endemskoj strumi poslije oslobođenja postavilo je sasvim pravilno i logički pitanje kakvo je stanje funkcije tireoideje životinja u rejonima endemske strume. Odgovor veterinarara je bio pozitivan, ali sada humana medicina ima još nešto više pred sobom. To je pri-

lično rašireno spontano oboljenje životinja za proučavanje strume. Drugo je nešto krupnije. Vezikalna hematurija nosi i epiteton »cancerogenes«, jer u određenim rejonima svršava sa malignomima na mokraćnom mje-huru, a rjeđe i na drugim lokacijama. Nam se čini da bi vezikalna hema-turija mogla u tipu »cancerogenes« poslužiti ne samo kao eksperimentalni supstrat, nego i kao novi model za istraživanje kancera uopće. Mi kod te bolesti možemo na vrlo jednostavan način razlikovati prekancerozu, kan-cer i završnu fazu, tj. kliničke pojave malignizacije, koje današnja nauka naziva »rakom«.

Ostaje još otvoreno pitanje da li bi geografi, geolozi i klimatolozi mo-gli imati kakve koristi od ovih pojava biologije i patologije. Odgovor je pozitivan. I dosad je geologija dobar dio svoje dokumentacije o glacija-cijama crpila iz fosilnih nalaza biljaka i životinja. Sad je tu i jedna nova dokumentacija. Mi smo iz ovih poređenja tri fenomena dobili dokaze o povezanosti endemske strume i vezikalne hematurije sa glacijacijama. Kad se složimo u tome, zar nije i obratan zaključak dozvoljen: tamo gdje ima endemske strume ili vezikalne hematurije, ili, još bolje, gdje ima i jedne i druge bolesti, morala je nekada biti i glacijacija. Mi smo to preliminarno pokušali pretpostaviti i za našu zemlju. Došli smo do vrlo neugodnih za-ključaka koji idu u prilog našoj hipotezi. Naša zemlja sa svojim jadrans-kim kršem i sa planinama u zaleđu krša važi u svijetu kao zemlja sa najvećom erodiranom površinom u Evropi, a i kao jedna od većih u svi-jetu. Dodamo li ovamo još i ove glacijacijama erodirane površine, onda skoro i nema kod nas površina koje nisu zahvaćene bar nekim od više vi-dova erozije. To čitavoj našoj društvenoj stvarnosti nameće izuzetno krup-nu brigu, ali svakako poljovrivreda mora da o tome vodi najviše računa.

Da završimo: Si licet parva componere magnis. Engleski astronom i matematičar J a m e s J e a n s ovako se izrazio o atomistici prije više godina. Sreli se golemi Kosmos i sićušni Atom. Jedan je osvjetlio drugog i mi sad na jednom i drugom vidimo nešto što ni slutiti nismo mogli. U tom recipročnom osvjetljavanju treba gledati i ove naše paralele i korela-cije među endemskom strumom, vezikalnom hematurijom i glaciofluvi-jalnom erozijom.

JOSIP JEŽIĆ and Mitarbeitern

**DIE GLACIOFLUVIALE EROSION — DER PRIMÄRE ETHIO-  
-PATHOGENETISCHE FAKTOR DER ENDEMISCHEN STRUMA  
BEIM MENSCHEN UND DER VESIKALEN HÄMATURIE BEIM  
RIND**

**ENQUÊTE ÜBER DIE VERBREITUNG DER RINDERHÄMATURIE BEI UNS  
ZUSAMMENFASSUNG**

Während der Jahre 1967—1970 wurde eine Enquête über die Verbrei-tung der vesikalen Rinderhämaturie (Hamaturia vesicalis bovis chronica »cancerogenes«) durchgeführt.

Die Enquête umfasste alle 500 Gemeinden unseres Landes, einzeln untesucht. Von den 500 Gemeinden sind nur 132 frei von Struma und Hä-maturie, 251 Gemeinden weisen sowohl Struma, als auch Hämaturie auf,

78 Gemeinden haben Struma ohne Hämaturie, während 39 Gemeinden Hämaturie ohne Struma zeigen. Das bedeutet, dass eine vollkommene Übereinstimmung in der Verbreitung beider Krankheiten in 383 Gemeinden besteht, also 76,6%. In der zentral gelegenen Republik von Bosnien und der Herzegowina steigt die Übereinstimmung auf 93,34%.

Die Wasserscheide trennt das Flussgebiet der in das Adriatische und Ägaische Meer mündenden Flüsse, von dem der Zuflüsse des Schwarzen Meers.

Der Gürtel südwestlich von der Wasserscheide, das Gebiet am Adriatischen Meer, also unmittelbar unter dem klimatischen Einfluss des Mittelmeers, ist frei von jeder der beiden Krankheiten. Von den 132 Gemeinden, die weder von der einen, noch von der anderen Krankheit befallen sind, entfallen 53 Gemeinden auf diesen Gürtel, 79 solcher Gemeinden fanden wir im Innern des Landes, und zwar in Bosnien und der Herzegowina 2, in Kroatien 9, im engeren Serbien 33, und im Banat 35. Wie man sieht, befinden sich in den ebenen Gebieten bedeutend mehr Gemeinden frei von diesen Krankheiten, als in Küstengebiet.

Eine enge kausale Korrelation zwischen der endemischen Struma und den glacialen Prozess erkannte bei uns zuerst J. Matovinović (9—1960). Wahrscheinlich nach ihm auch Gesundheits Weltorganisation (5—1960), also nur fünf Jahre nach Kundgabe der Goldschmidtshypothese. Fünf Jahre später, 1965, entwirft F. Merke (5—20) seine schöne Dokumentation, dass in der Schweiz, bei Untersuchung der Rekruten, die endemische Struma nur in der Gebieten aufgefunden wurde, die seinerzeit dem Glacialprozess unterworfen waren. Wo keine Glaciation herrschte, gibt es heute keine Struma. Hiemit wollen wir vor allem die Ansicht über die kausale Verbindung zwischen Struma und Glaciation und gleichzeitig die Hypothese V. M. Goldschmidts bestätigen. Durch den ersten Beweis (4,5) dass die vesikale Rinderhämaturie in ihrer Verbreitung in unseren Lande mit der endemischen Struma und der glaciofluvialen Erosion übereinstimmt, erlauben wir uns auch die Behauptung, dass die glaciofluviale Erosion mit ihrem Komplex auch die primäre Ursache der vesikalischen Hämaturie darstellt.

## BIBLIOGRAFIJA

(Dopuna spiska iz publikacije 5)

1. Bebler D., Bonač J., Ragazzi V. (1961): Endemska guša u Sloveniji i efekt jodne profilakse, II simpozij o gušavosti, Zagreb.
2. Forembacher S. (1969): Istraživanja o rasprostranjenosti gušavosti na otoku Krku, Ljetopis JAZU, Zagreb, pp. 397—400.
3. Gregorović V., Jazbec I., Šenk F., Skušek F. (1970): Raširenost kronične hlevske krvomočnosti govedi (Haematuria vesicalis bovis chronica) u SR Sloveniji, Zbornik Biotehniške fakultete, Ljubljana, Zv. 7, pp. 5/20.
4. Ježić J., Šegota T., Potparić M. (1968): Die Glacialerosion — der primäre Faktor der Aetiologie und der endemischen Übereinstimmung zwischen der Struma beim Menschen und dem hämaturischen Syndrom bei Rindern, V. internat. Meeting on diseases of Cattle. Opatija, Jugoslavija.
5. Ježić J., Šegota T., Pokrajčić B. (1970): Glaciofluvijalna erozija u prošlosti naše planete kao primarni faktor pandemičnosti i endemičnosti hipofunkcije tireoideje ljudi i životinja, ANU BiH, Sarajevo, Radovi XXXVII, knjiga 14, pp 85/132.

U spisku literature pod (5) nalazi se sva bibliografija kojom smo raspola-gali i kojom smo se koristili do kraja 1968. zasebno o problemu glacijacija, a zasebno za endemsku strumu i za vezikalnu hematriju. Podaci ovog spiska su u tekstu označeni sa 5 i dodatkom broja iz prve publikacije.

6. Ježić J. (1971): Radiomimetischer Einfluss gewisser Pflanzen auf die Krebsentstehung bei Rinderhämaturie, *Protectio vitae*, Frankfurt, 2/63—66.
7. Ježić J., Đurić S. (1971): Rudišta i površni kopovi kao interferentni etiopatogenetski faktori hematuričnog sindroma goveda, a vjerovatno i endemske strume ljudi. (U pripremi za štampu).
8. Kretić M. (1961): Manifestacioni faktori koji uslovljavaju raširenost endemske strume u BiH, II simpozij o endemskoj gušavosti, Zagreb.
9. Matovinović J. (1960): Guša. Medicinska enciklopedija, Zagreb.
10. Maver H., Ferber E., Grünwald P. (1967): Prilog poznavanju epidemiologije gušavosti u nekim podravnim selima, *Hrana i ishrana*, br. 9—10, Beograd.
11. Pokrajčić B. (1971): Ispitivanje jodne profilakse na endemskim područjima Fojnica, Bratunac i Srebrenica, Zavod za zdravstvenu zaštitu BiH, Sarajevo.
12. Pokrajčić B. (1971): Nastavak ispitivanja jodne profilakse Doboj i Trebinje, Zavod za zdravstvenu zaštitu BiH, Sarajevo.
13. Ramzin S. (1968): Juvenilna i endemska struma u toku sprovođenja jodne profilakse, *Hrana i ishrana*, br. 7, Beograd.
14. Stanbury J. B. (1970): Recherches sur le goitre endémique en Amérique latine, *Chronique OMS (Nutrition)*, Vol. 24, No 12, Geneva, XII.
15. WHO (1960): *Endemic Goitre*, Geneva.
16. Zdelar F., Mitin V., Bišćan J., Magud I. (1968): Triiodthyronine ... in vivo and in vitro of cattle with unchanged and changed Thyroids, V. internat. Meeting on diseases of cattle Opatija, Yugoslavia.










RAŠIRENOST VEZIKALNE HEMATURIJE GOVEDA U JUGOSLAVIJI  
 PO OPCIJAMA (NA OSNOVU UZORKA ZEMALJ)  
 DIE VERBREITUNG DER RINDERHAMATURIE IN JUGOSLAVIEN NACH GEMEINDEN  
 BEOBSACHTET

NA OSNOVU ANKETE 1964/65. SAZIBALI  
 AIP GRUPOU ENKETE: J. GAVRANESTIĆ I ŽEKO SARADINČIĆ



LEGENDA:

-  ANKETA U OVOJ OPCIJI NILE DOKRIVENA, POTREBNE SU JOŠ NEKE DOPUNE  
 BEZ OVAJ BI SE OVAJ VEŠTAČENJE NE MOŽE OŠTAJTI, OVAJ SE PRAVILNOSTI NE MOŽE OŠTAJTI
-  U OPCIJAMA UTVREĐENA HEMATURIA, GOVEDA IZ OVAJ DOPUNE  
 U OVAJ GEMAJE ISTI VEŠTAČENJE NE MOŽE OŠTAJTI, OVAJ SE PRAVILNOSTI NE MOŽE OŠTAJTI
-  OPCIJE SA SPRAVNOŠĆU HEMATURIJOM  
 U OVAJ GEMAJE ISTI VEŠTAČENJE NE MOŽE OŠTAJTI, OVAJ SE PRAVILNOSTI NE MOŽE OŠTAJTI
-  OPCIJE SA NEKAKAVOŠĆU ALI NE NAJBOŠE TOŠĆU HEMATURIJOM  
 U OVAJ GEMAJE ISTI VEŠTAČENJE NE MOŽE OŠTAJTI, OVAJ SE PRAVILNOSTI NE MOŽE OŠTAJTI
-  OPCIJE SA TŠĆUŠĆU HEMATURIJOM  
 U OVAJ GEMAJE ISTI VEŠTAČENJE NE MOŽE OŠTAJTI, OVAJ SE PRAVILNOSTI NE MOŽE OŠTAJTI

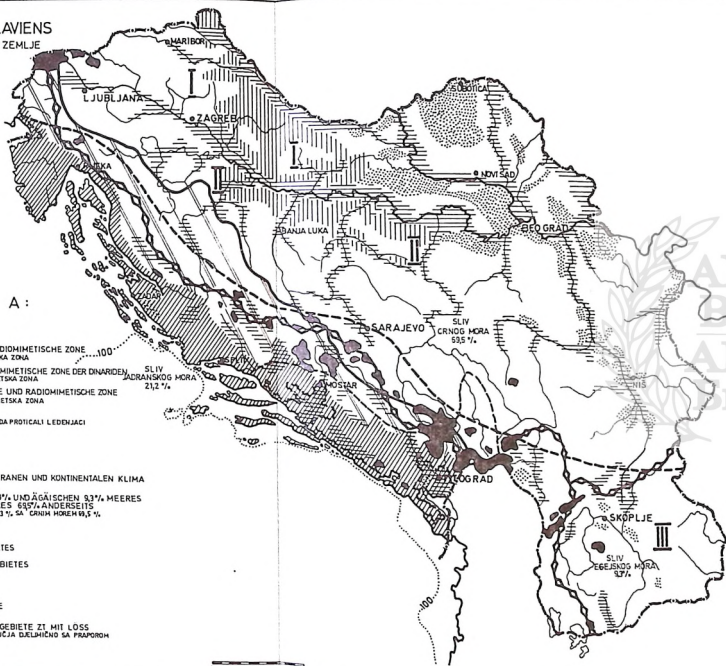
ANU  
 BiH  
 AHY  
 BiH



# VERGLETSCHERUNGEN JUGOSLAVIENS GLACIACIE I PERIGLACIJALNA PODRUČJA NAŠE ZEMLJE

NACH: FR. BRUNNACKER BASLER  
NACH: P. GLASNIK MUZEJA TUZLA, 1937.  
ERGÄNZT NUR ZUM ZWECKE DIESER PUBLIKATION  
DOPUNJENO SAHO U SVRHE DVE PUBLIKACIJE

## LEGENDA:



ALEKSANDAR NIKULIN

## PATOGNEZA HISTAMINSKOG ŠOKA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka, 31. III 1972. god.)

Histamin su hemijski identificirali Windaus i Vogt (1970), te Ackermann i Kutscher (1910), a njegovo djelovanje na glatke mišićne stanice medije i tonus krvnih žila, permeabilitet kapilarnih membrana, te mjesto u upalnim procesima proučavali su brojni autori. Bez sumnje da pionirsku zaslugu za ispitivanje histaminom izazvanih lokalnih i općih vaskularnih reakcija imaju Dale i Richards (1918), te Dale i Laidlaw (1919). Oni su, između ostalog, ustanovili da intravenski ubrizgan histamin u dozi od 0,2 mg/kg težine pokusne životinje može izazvati pad perifernog pritiska i porast tenzije u sistemu art. pulmonalis, iregularno disanje i slabljenje srčane aktivnosti. Povećanje ubrizgane doze histamina dovodi do slike teškog šoka sa ireverzibilnim ishodom.

U novije vrijeme su istovetni efekti postignuti i naglim oslobađanjem tkivnog histamina iz njegovih »depoa« pomoću tzv. histamin-liberatora (Parrot i Reuse, 1954; Paton, 1958; Schayer, 1960. i dr.).

Patogeneza histaminskog šoka je dugo vremena bila predmet diskusija. Nalaz prazne i kontrahirane lijeve srčane komore sa istovremeno povećanom tenzijom u plućnom krvotoku, te dilatirana desna komora puna krvi sugerirali su Daleu i Laidlawu, kao i nekim drugim istraživačima tog perioda da histamin izaziva vehementan spazam plućnih arterijskih ograna (i bronha) sa posljedičnom asfiksijom i lošom raspodjelom krvi uslijed formiranja tzv. »plućne brane«. Rezultira insuficijencija naglo preopterećenog desnog srca i smrt sa slikom šoka. Ovu tezu su podupirali i radovi autora iz Büchnerove škole, napose Meessenovi (1939) i Tarkini (1939).

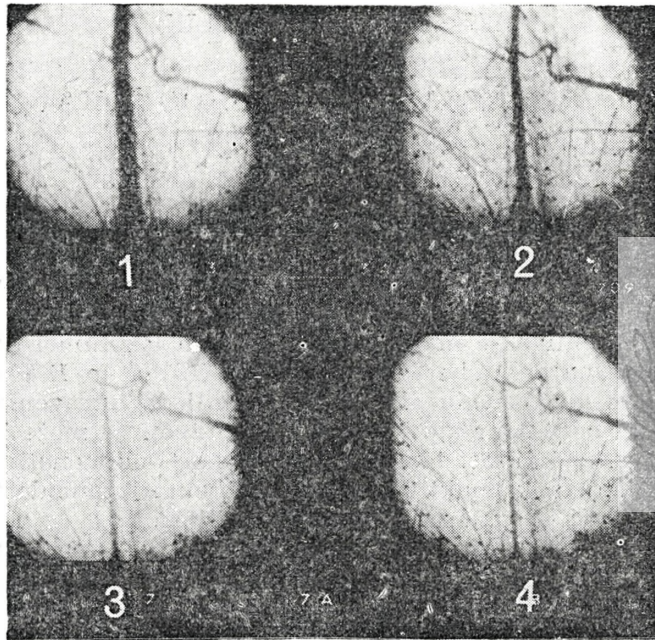
Sasvim drugačiju hipotezu je dao Eppinger (1945—49) sa nizom svojih sljedbenika. Proučavajući ponašanje viskoziteta krvi, promjene hematokrita itd., on je izrazio mišljenje da histamin primarno ošteti propustljivost kapilarnih membrana u tolikoj mjeri da iz cirkulacije u tkivo pobjegne dio krvne tekućine. Uslijed toga se razvije jaka hipovolemija, a

srce radi »naprazno«. Osobito velike količine serozne tečnosti, po njemu, zadržavaju se u jetri i skeletnim mišićima. Eppinger je taj fenomen nazvao »albuminurijom u tkivo«.

Tako je nasuprot hemodinamskoj stala permeabilitetna teorija patogeneze histaminskog šoka, i takvo stanje se održavalo sve do u najnovije vrijeme.

#### VLASTITI EKSPERIMENTI I ZAKLJUČCI O PATOGENEZI HISTAMINSKOG ŠOKA

Naša istraživanja posvećena ovom problemu počela su 1959. godine, i odvijala su se u neprekidnoj seriji eksperimenata sve do danas, pri čemu je svaki rad za sebe bio posvećen rasvjetljavanju određenih komponenata patogeneze i morfoloških reperkusija histaminskog šoka.



Slika 1.

*Intravitalni fotogram centralne arterije uške kunića u histaminskom šoku.*

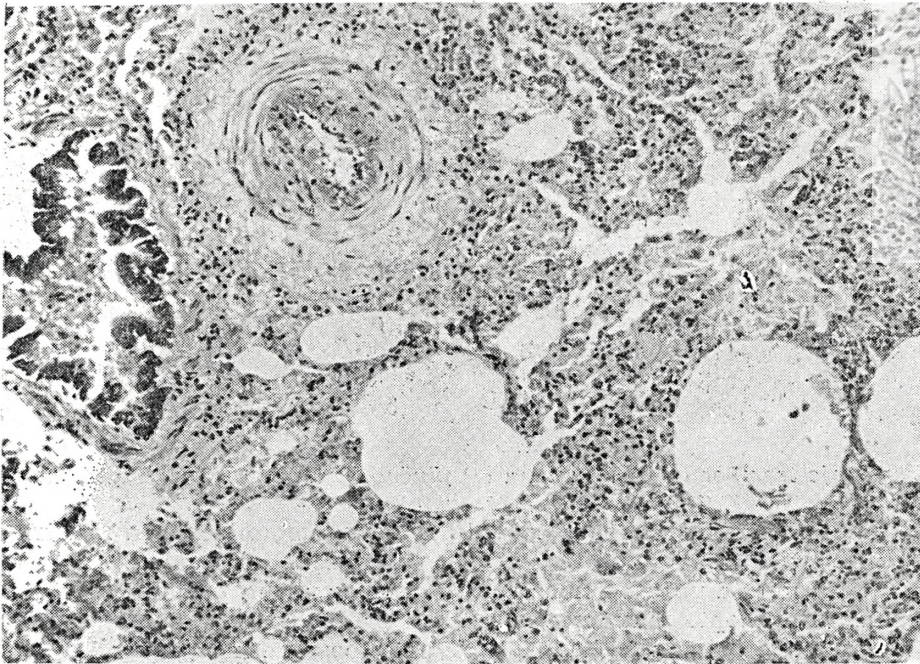
*1 = normalan protok; 2 = protok 30 sek. od početka šoka;*

*3 = 2 min. šoka; 4 = 2 min. 30 sek. šoka.*

Za eksperimente je upotrijebljeno ukupno 580 kunića oba spola, prosječne tjelesne težine 2.500—3.000 grama. U jednom dijelu pokusa je histaminski šok izazivan direktnim ubrizgavanjem egzogenog histamina u krv, a u drugom — većem — iskorištavana je endogena histamin-liberacija pomoću Polymyxin-B sulfata, intenzivnog i specifičnog histamin-liberatora. Razrađene su i za histamin (N i k u l i n, 1959) i za Polymyxin-B (N i k u l i n, 1964) metode pripremanja otopina i načina injiciranja, kojima je bilo moguće po volji dobiti reverzibilan ili ireverzibilan histaminski šok, što je bilo neobično važno za sprovođenje eksperimentalnog programa.

Smatrajući da spazam krvnih sudova pluća, sam za sebe, nije adekvatan uzrok nastanku smrtonosne »plućne brane«, Nikulin je 1959. posmatrao krvne sudove pluća prilikom akutnog i hroničnog opetovanog injiciranja histamina u krvotok. Imajući u vidu svojstvo histamina da povećava propustljivost kapilara i endotela sudova, očekivalo se da će možda u histaminskom šoku dolaziti do naglog bubrenja endotela i edema intime, što bi mehaničkim putem ostvarivalo hipotetsku branu. U tim pokusima ustanovljeno je da u akutnom histaminskom šoku dolazi, pored jakog pada krvnog pritiska u arterijskoj periferiji, i do kolabiranja lumena arterija, koje uslijed patolške raspodjele krvi ostaju prazne, što je registrovano serijskim snimanjem intravitalnih fotograma translucirane uške pokusnih životinja (slika 1).

Kod životinja uginulih u šoku desna srčana komora je redovno bivala jako dilatirana i prepunjena krvlju, a velike šuplje vene također proširene i hiperemične. Opća cijanoza, navuđenost pluća i česta pojava edema u njima, te brojne fokalne nekroze miokarda, zajedno sa već pobrajanim nalazima, govorele su o naglom popuštanju desnog srca, izazvanom zaprekom u malom krvotoku. Karakter te zapreke nije, međutim, mogao biti objašnjen nalazom akutnog edema i bubrenja intima plućnih arterija, koji je doduše dovodio do izvjesnog suženja njihovog lumena, ali ne toliko da bi plućni krvotok bio prekinut (slika 2).



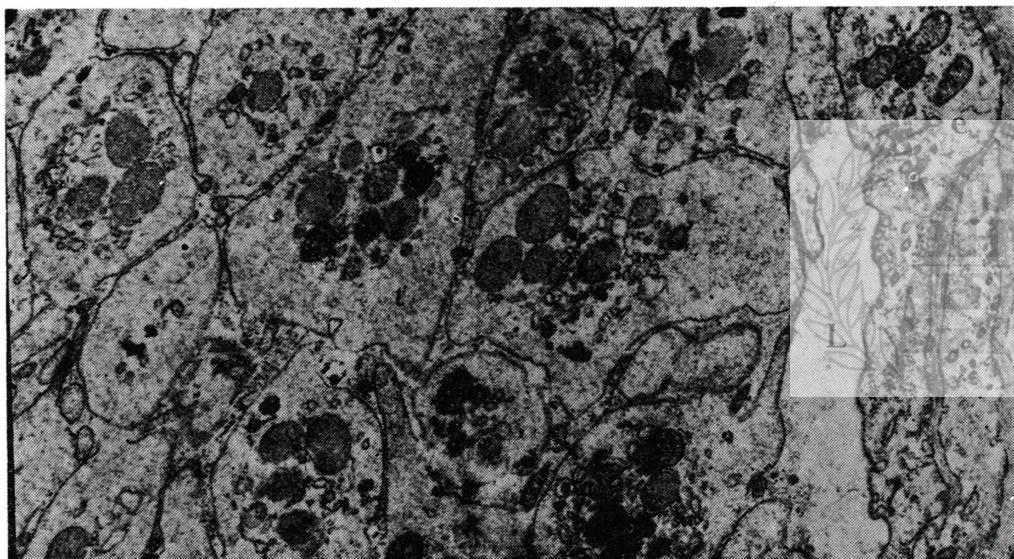
Slika 2.

*Lijevo gore plućna arteriola edematozne i nabrekle intime. Perivaskularni limfni sudovi prošireni. Edem alveola. (HE, poveć: 200 X).*

Akutni edem plućnog tkiva, jaka dilatacija i prepunjenost limfom perivaskularnih limfnih prostora govoreli su kako o ozbiljnom oštećenju

permeabiliteta, tako i o naglom popuštanju miokarda u početnoj fazi histaminskog šoka. Imajući u vidu zapažanja Mc Millana (1957) o pojavi temporerne hiperkalijemije nakon opće histamin-liberacije, te slabljenje srčane radnje u takvoj situaciji, ispitali smo u jednom kasnijem radu (Nikulini i Reif, 1967) djelovanje histaminskog šoka na sadržaj kalijuma u krvi i srčanom mišiću pokusnih životinja. Ustanovili smo da do smrtno srčane insuficijencije u šoku ne dovodi toliko prosti gubitak kalija iz miokarda, nego promjena Na/K molarnog kvocijenta u njemu i u krvnom serumu. Bez obzira na veoma plauzibilne rezultate ovog još 1959. godine zamišljenog, a tek više godina kasnije realiziranog rada, pitanje hipotetske »plućne brane« ostalo je otvoreno.

S obzirom na činjenicu da makromorfološka i klasična mikroskopska posmatranja sudova pluća nisu dala očekivane rezultate odn. odgovore, preduzeta je nova serija pokusa, sa ciljem još detaljnije analize vaskularno-tkivne barijere i endotela sudova pluća u histaminskom šoku, gdje su kao metode istraživanja upotrijebljene elektronska i interferentna mikroskopija (Nikulini, 1964; Nikulini i Lapp, 1965; Nikulini i Schiemer, 1965).



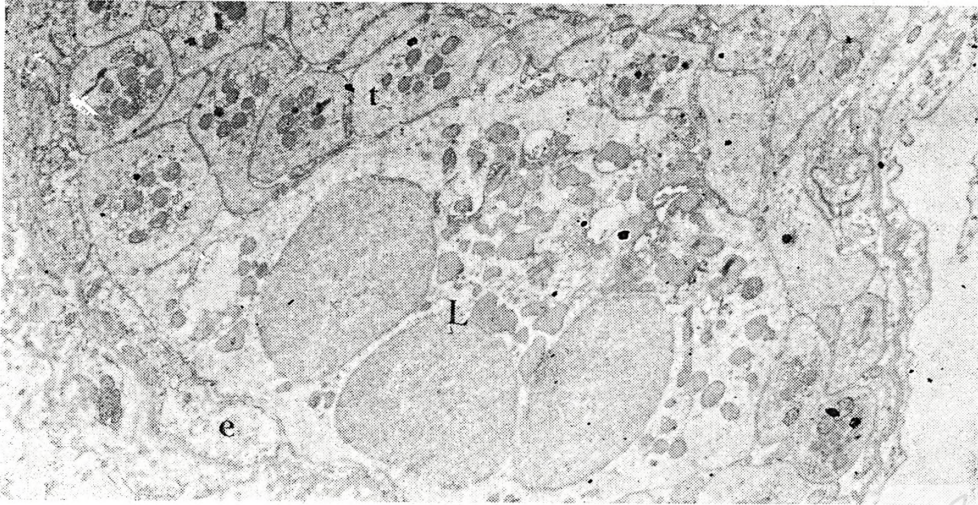
*Slika 3.*

*Nakupljanje trombocita (t) u lumenu (1) plućne kapilare 5 min. od početka histaminskog šoka. (El. mikrofotogram. Povećanje 21.000).*

Elektronskim mikroskopom se vidjelo da u histaminskom šoku trajanja do 10 minuta endotelne ćelije plućnih kapilara jako nabubre i deblje su više nego dva puta od normalnih. Citoplazma im postaje svijetla i vodenasta, intracitoplazmatične vezikule su proširene, invaginacije površinske membrane duboke (slika 3 i 4). Između bazalne membrane i endotelne ćelije nakuplja se vodenasta tečnost. Citoplazmatski mikrovilozni izdanci, često vakuolizirani, izbočuju se u lumen.

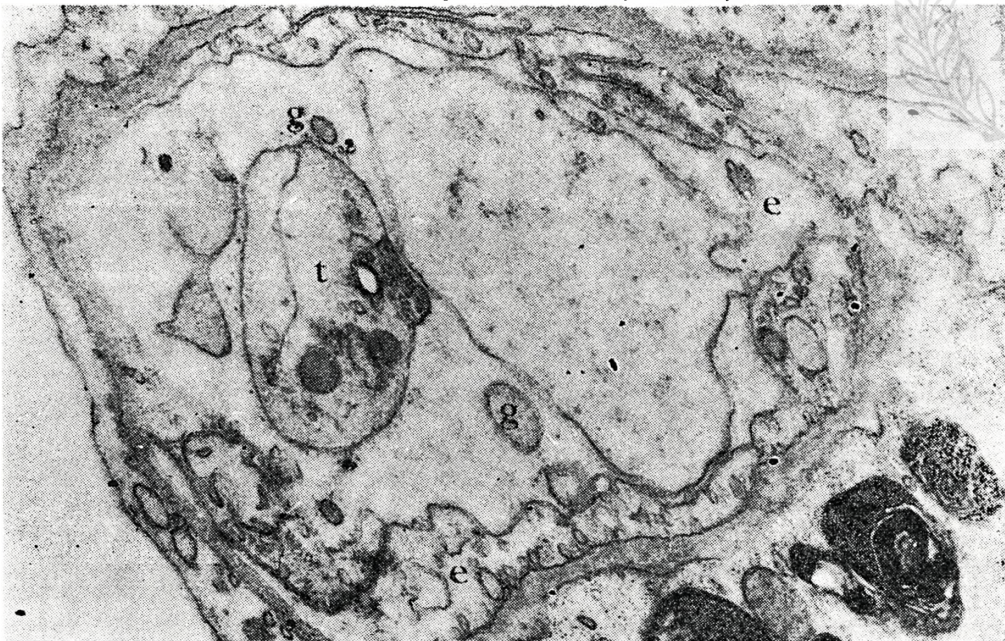
Najzanimljivije promjene u prvim trenucima histaminskog šoka zapažaju se, međutim, u samom lumenu kapilara pluća. Početno samo uz zid kapilara, a zatim u cijelom lumenu dolazi do nakupljanja velikog broja trombocita (slika 3). Oni su tijesno priljubljeni uz endotel i jedan uz

drugi, tvoreći svojevrsan mozaik, ali pri tome njihove membrane ostaju očuvane i kontuirane, kao i intracitoplazmatske strukture granulomera (mitohondriji, tamna homogena granula, vezikule i dr.). Na hijalomeru se zapažaju laka prosvjetljenja. Između trombocita se u »mozaiku« nađu i eritrociti, te leukociti (slika 4). Kod izvjesnog broja trombocita se sta-



Slika 4.

U plućnoj kapilari obturirajući agregat trombocita (t) i leukocita (l) u šoku trajanja 5 min. Endotelne ćelije (e) edematozne.  
(El. mikrofotogram. Povećanje 15.000).

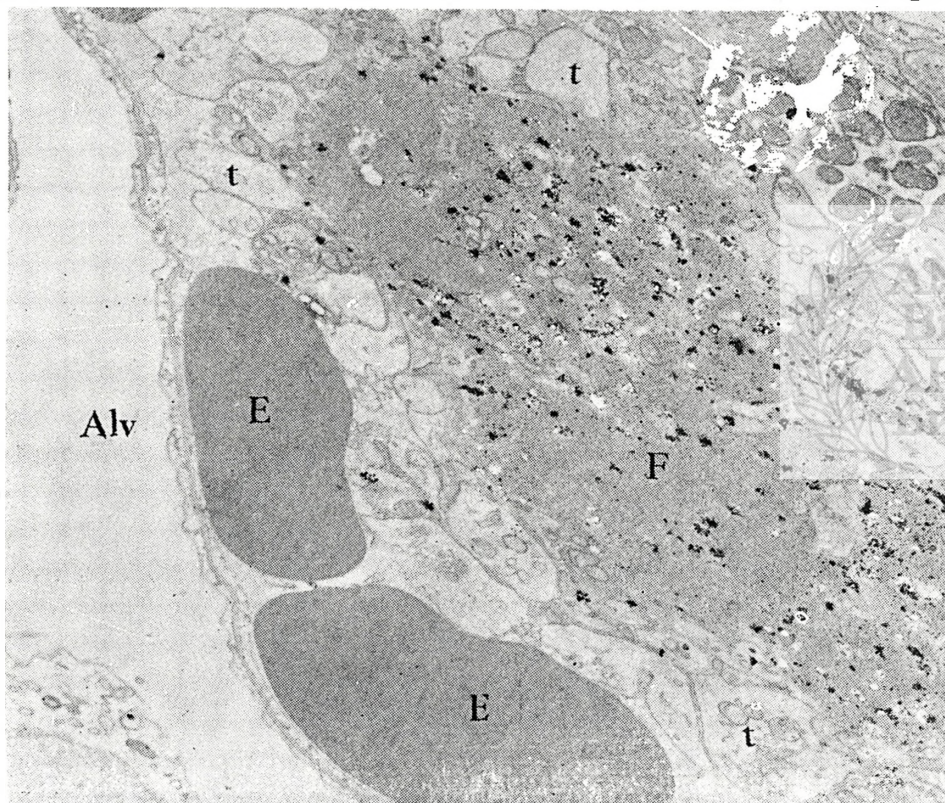


Slika 5.

Pored alteriranih trombocita (t) u lumenu kapilare izbačena zrna granulomera (g). Endotel (e) edemitozan. Šok trajanja 10 min.  
(El. mikrofotogram. Povećanje 26.000).

nična membrana lako razrahlj, postane neoštro konturirana, a mjestimice se ima utisak da se njen kontinuitet čak prekida. U okolini takvih područja se slobodno u lumenu kapilara nalaze izbačena homogena tamna zrna granulomera, mitohondriji ili njihovi ostaci (slika 5). Između pojedinačnih agregiranih trombocita u ovoj fazi nema elektronskomikroskopski vidljivog eventualnog profibrinskog filma, odn. polimeriziranog fibrina u vidu zrnaca ili vlakana, nego samo nešto maglušavo zgusnute krvne plazme. Pojedine kapilare su posve obturirane aglomeriranim trombocitima, između bazalne membrane i pokrovnih alveolarnih epitelnih ćelija se na tim mjestima ponekad nađe nešto bjelančevinaste tekućine.

Zbivanja u lumenu kapilara nakon 15 min. dostižu kulminaciju. Brojni trombociti, osobito na periferiji nakupina, pokazuju jaku degranulaciju i vakuolarno se pretvaraju. U središtu nakupina trombocita, koji na ovaj način podliježu viskoznoj metamorfozi, leži pored elemenata izbačenog granulomera i sitnozrnasta (pro)fibrinska masa (slika 6). Prvobitni aglo-

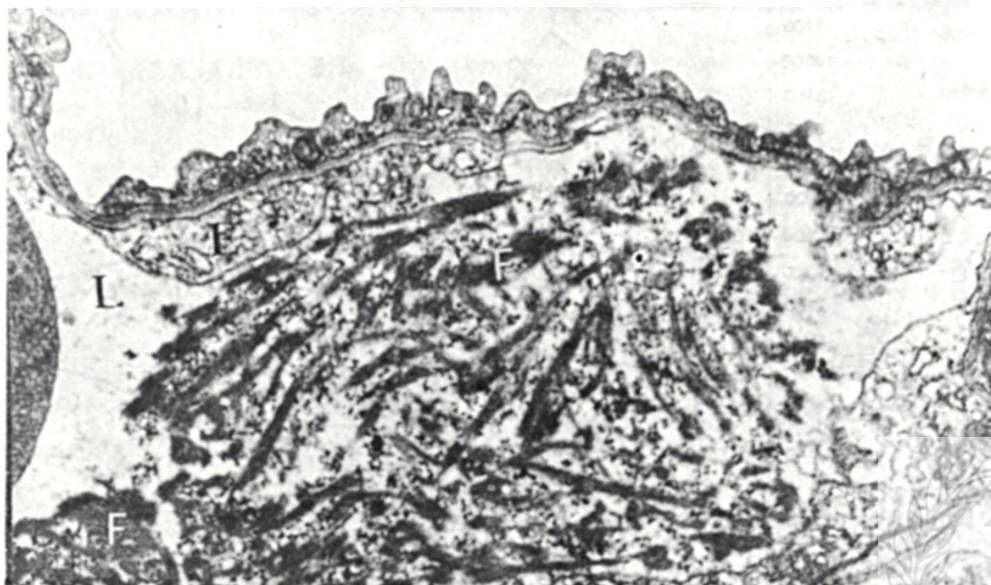


Slika 6.

Šok trajanja 10 min. Brojni trombociti (t) degranulirani i vakuolizirani, osobito na periferiji aglutinata. Između njih zrnasti fibrin (F).  
E = eritrocit; Alv. = lumen alveole.

merati, a zatim aglutinirani trombociti pretvoreni su konačno u obturirajuće kapilarne fibrinske trombe, u kojima se između 15—20 min. javljaju i polimerizirana fibrinska vlakna, a trombociti se često u tom razdoblju sasvim raspadnu i izgube (slika 7).

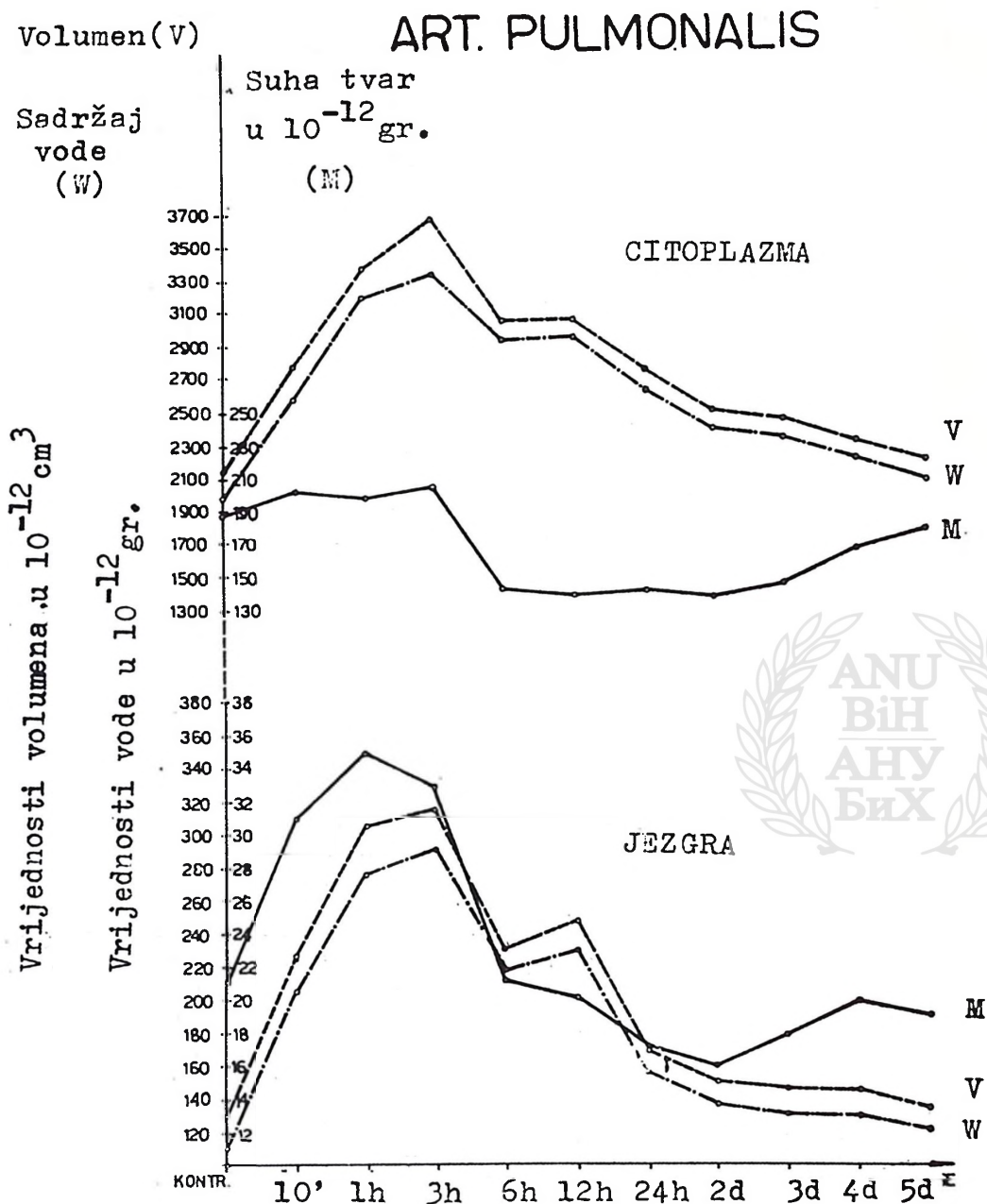
Nakon 6—24 h i fibrinski mikrotrombi počinju se gubiti iz kapilara i manjih sudova, te ostaju samo njihove eventualne morfološke sekvele, posljedice inkorporacije u intimu, koje spadaju u morfološki krug proliferativnih lezija intime, bliskih sekundarnoj sklerozi krvnih sudova, što smo detaljno morfološki obradili za period od 24 h do 12 sedmica nakon preživljenog šoka (Nikulín i Gmaz-Nikulín, 1970).



Slika 7.

Sok trajanja 20 min. U lumenu kapilare (L) vlaknasto polimerizirani fibrin (F) stvara kuglasti mikrotromb. Endotelne ćelije (E) bogato vezikularane. (El. mikrofotogram. Povećanje 27.000).

Interferentno-mikroskopska mjerenja pokazala su da već u prvim trenucima akutnog šoka intenzivno raste volumen citoplazme i jezgara endotelnih ćelija art.pulmonalis (Nikulín, 1964; Nikulín i Schiemer, 1965). Tri sata nakon šoka je volumen citoplazme postigao skoro dvostruku vrijednost, a volumen jezgara ju je prekoračio. Slična kretanja u tom periodu pokazuju i ukupna težina ćelija, te apsolutni sadržaj vode. Apsolutna količina suhe tvari u akutnom šoku se povećava i u citoplazmi i u jezgrama (u jezgrama čak za 30%). Dok se u jezgrama njena količina vraća na ishodne vrijednosti već oko 6-og sata, u citoplazmi ona pada ispod normale i tek trećeg dana se polako počinje vraćati prema ishodnoj količini. Iako u prvih 12 sati postoji apsolutni prirast suhe supstancije u ćelijama, njen procentualni sadržaj u tom periodu progresivno pada i ponaša se upravo obrnuto od kretanja sadržaja vode. Povratak na vrijednosti mjerenih komponenata, kje bi bile istovjetne sa ishodnim, bilježi se tek 5-og dana (slika 8). (Nikulín, Pikula, Gmaz-Nikulín i Plamenac, 1969; Nikulín, Pikula, Plamenac i Gmaz-Nikulín, 1969.)



Slika 8.

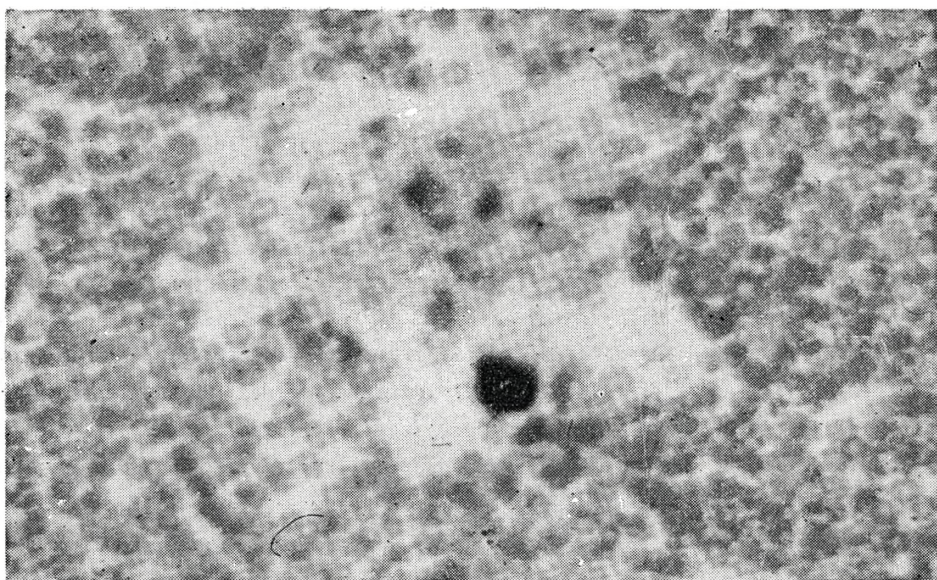
Grafički prikaz kretanja volumena, sadržaja suhe tvari i vode u endotelnim ćelijama plućnih arterija u histaminskom šoku.

(Slika preuzeta iz rada: A. Nikulin i sar., Beitr. path. Anat. 139, 1 (1969).

U toku kasnijeg perioda oporavka nakon šoka — dolazi paralelno sa definitivnim izbacivanjem insudata iz ćelija do signifikantnog smanjivanja količine suhe tvari, čak i ispod norme, kako u jezgrama, tako i u citoplazmi. Ova pojava je, po našem mišljenju, posljedica odstranjivanja iz ćelija oštećenih molekula fermentata, kao i drugih ćelijskih sastojina koje su denaturisane direktnim djelovanjem histamina ili možda hipoksijom, odn. energetsom insuficijencijom u šoku. Ovu pretpostavku smo provjerili i potkrijepili kasnijim eksperimentima, specijalno što se tiče sadržaja nespecifičnih esteraza, aspartat-aminotransferaze, alkalnih izofosfataza i izoperoksidaza u tkivu jetre, miokarda, bubrega i pluća pokusnih životinja za vrijeme akutnog histaminskog šoka i višednevnog perioda oporavka (Nikulín, Miholjčić, Selak, Gmaz-Nikulín, Pikula i Plamenac, 1971). Sa izvjesnom dozom rezerve smatramo da su ovi rezultati aplikabilni na sve ćelije organizma u šoku.

Nakon svih ovih pokusa postalo nam je jasno da je odlučujući faktor koji dovodi do nepremostive zapreke u plućnom krvotoku, u stvari, nagla multicentrična trombotična opstrukcija plućnih kapilara. Ostalo je, međutim, još neriješeno da li su promjene na trombocitima vezane za njihovu povećanu aglutinabilnost primarne, tj. izazvane samim histaminom, ili su, kao kod drugih vrsta šoka, sekundarne, i uslijede nakon akutne hipoksije i oslobađanja ADP iz trombocita. S obzirom na podatke o povećanoj primarnoj aglutinabilnosti trombocita »in vitro« nakon dodavanja pčelinjeg otrova, nekih bakterijskih toksina i histamina njihovoj suspenziji (Jürgens i Braunsteiner, 1950), postavilo se pitanje nisu li aglutinirati trombocita nađeni u našim pokusima nakon histamin-liberacije u kapilarama pluća, jetre itd. u stvari mikroemboli, a ne lokalno nastali trombi, kako se to u početku činilo. U tom slučaju bi trebalo očekivati ozbiljne poremećaje u sistemu globalne hemostaze, praćene smanjenjem broja trombocita u perifernoj krvi, što bi odgovaralo slici tzv. »konsumptivne koagulopatije«, koju je spomenuo Lasch (1960) u ireverzibilnoj fazi traumatskog i hemoragičnog šoka, a Matthes (1962) kod kardiogenog šoka. Na indicije da postoje poremećaji u koagulibilnosti krvi u histaminskom šoku ukazao je Nikulin već 1964. god. nakon zapažanja patološkog geliranja krvne plazme, sklonosti ka krvarenju, prolazne hiperkoagulibilnosti u početku, a slabije grušavosti u kasnijim fazama šoka.

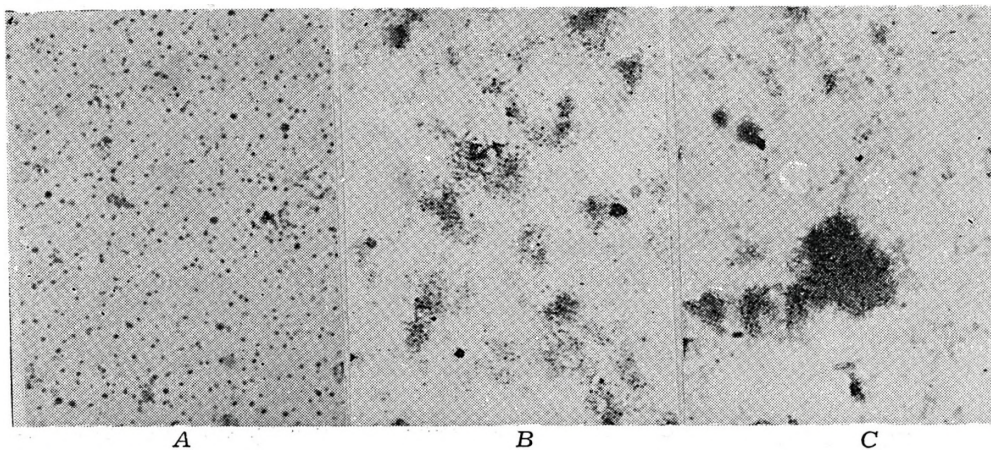
Nikulín, Rezaković i Plamenac (1965), Nikulin, Rezaković, Plamenac i Pikula (1969), te Rezaković, Nikulin, Plamenac, Gmaz-Nikulín i Pikula (1970) pokazali su da u šoku nastalom pri oslobađanju histamina iz njegovih tkivnih, odn. ćelijskih depoa dolazi u perifernoj krvi pokusnih životinja do trenutnog agregiranja trombocita (slika 9). Isti fenomen je zapažen i pri djelovanju



Slika 9.

Agregacija trombocita u perifernoj krvi kunića u 1 min. od injekcije histamina. Giemsa. 1000.

histamina i histamin-liberatora »in vitro« na suspenziju opranih trombocita (slika 10). Nakon agregiranja a neposredno zatim i aglutiniranja, što smo vidjeli i elektronskim mikroskopom u prijašnjim pokusima, trombociti se naglo gube iz periferne krvi, a to je praćeno i padom nivoa fibrinogena, te brojnim poremećajima u cijelom sistemu hemostaze, kao i u aktivnosti pojedinih faktora koagulacije, što je sve davalo sliku kombinacije trombotopatije i koagulopatije, koja je nazvana »koagulopatija trošenja«.



Slika 10.

Pokus »in vitro«. A = suspenzija opranih trombocita. B = trenutno nakon dodavanja kapi histamina počinje agregacija trombocita. C = veliki agregati trombocita 30 sek. nakon početka djelovanja histamina. (Povećanje 650).

Stvaranje trombocitnih aglomerata nakon aplikacije histamina odn. histamin-liberatora na suspenziju trombocita »in vitro« dokazuje da aglomeracija trombocita nastaje primarnom akcijom histamina, vjerovatno na trombocitnim membranama i granulomeru, te da prema tome u histaminskom šoku možemo očekivati isti redoslijed zbivanja, tj. da promjene na trombocitima nisu tek posljedica šoka. U već spomenutim Jürgensovim i Braunsteinerovim pokusima (1950) aglutinacija trombocita u obogaćenoj plazmi odigravala se pod djelovanjem histamina čak i u prisustvu heparina. Pri tom se elektronskim mikroskopom nisu vidjeli između aglutiniranih trombocita ni tragovi fibrina dok god je koagulacija krvi bila kočena heparinom. Heparin, pak, samu aglutinaciju trombocita nije mogao spriječiti. Jürgensovi i Braunsteinerovi nalazi veoma nalikuju našim elektronskomikroskopskim nalazima na trombocitima u ranoj fazi histaminskog šoka, i rezultatima iz rada Rezakovića, Nikulina i sar. (1970), u kojem smo davanjem heparina pokusnim životinjama u histaminskom šoku značajno povećali broj preživjelih životinja tretiranih inače apsolutno smrtonosnom dozom histamin-liberatora.

U novije vrijeme su Mc Kay (1965) i Hardaway (1961—1966) u nauku o patogenezi šoka uveli novi pojam: sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC) i pripisali mu karakter patogenetskog principa. Oni su u eksperimentalnom šoku, kao i u slučajevima šoka kod ljudi našli u visokom procentu prisutne intrakapilarne trombe u plućima, bubregima, crijevima itd., a u krvi smanjenje aktivnosti brojnih faktora koagulacije, pad nivoa fibrinogena i broja trombocita. Istovremeno se aktiviraju endogeni heparin i fibrinolizim. Po Hardawayu bi ireverzibilna faza šoka nastajala uslijed iznenadne intravaskularne tromboze, koja dovodi do insuficijencije kapilarne perfuzije važnih organa i od ireverzibilnih lezija ćelija ako stanje DIC potraje iole dugo. Bez obzira na pojačanu fibrinolitičku aktivnost u šoku, koja omogućava lizu kapilarnih tromba, što im pridaje samo temporeran značaj, dovoljan je i period od svega 10—15 minuta njihovog postojanja u nekim naročito osjetljivim organima (mozak, srce) za nastanak ireverzibilnih promjena, koje sigurno modificiraju i cijeli tok šoka.

Pored inicijalnih promjena na trombocitima, endotelu i sistemu koagulacije koje smo već opisali, mi smo u sudovima pluća, miokarda, jetre, bubrega itd. životinja u akutnom histaminskom šoku nalazili skoro redovno fibrinske mikrotrombe, aglutinirane eritrocite, hijaline globule i druge morfološke ekvivalente diseminirane intravaskularne koagulacije, kakve je za hemoragični traumatski, endotoksinski i dr. vrste šoka u kapilarima raznih organa opisao Hardaway (Nikulín, 1964; Nikulín, Plamenac, Gmaz-Nikulín i Pikula, 1970). Prema tome, postojanje sindroma diseminirane intravaskularne koagulacije u histaminskom šoku dokazano je kao apsolutna realnost. Morfološki nalaz »plivajućih« aglutinata trombocita u slobodnoj tekućoj krvi unutar sudova brojnih organa kod životinja u akutnom smrtnom histaminskom šoku, koji smo opetovano sretali u našem materijalu, definitivno nas je uvjerio da djelovanje histamina nije vezano za jedan određen »šok-organ«, te da je prividna dominacija simptoma sa strane pluća posljedica njihovog položaja u krvotoku i njihove specifične građe. Ukoliko se uopće može govoriti o inicijalnom »šok-organu«, to mjesto bi u histaminskom šoku trebalo pripasti krvi, odnosno trombocitima i humoralnom sistemu hemostaze,

gdje otpočinje patogenetski deletarna akcija diseminirane intravaskularne koagulacije, koja je odgovorna i za početak i za letalni svršetak ireverzibilnog histaminskog šoka.

ALEKSANDAR NIKULIN

## PATHOGENESIS OF THE HISTAMINE SHOCK

### SUMMARY

In this study were reviewed the results of experiments on 580 rabbits made in order to explain the pathogenesis of the histamine shock. The reactions of blood vessels and microscopic changes were examined, the behaviour of the endothelial cells, platelets and clotting factors, morphological changes of cells and organs, the appearance of morphological equivalents of disseminated intravascular coagulation (DIC). This investigation was made in all developing phases of histamine shock and in recovery period of 5 days. By electron microscopic and interference microscopic investigation compared to their findings, we got some new informations, which show us in a new light a development of the histamine shock.

It is possible to conclude that primary processes are not spastic disorders of local circulation. »Lungensperre« either in lesions of capillar permeability and consequent oligemia, but they are a consequence of embolic obstruction of pulmonary capillars and capillars of the other organs as well by accumulation of agglutinated platelets, which afterwards locally become the fibrin microthrombi. Aggregation and agglutination of platelets, which later break the whole system of hemostase and produce the picture of DIC-syndroma in which is included coagulopathy of the consumption. This is provoked probably by direct influence of histamine on platelet membrans or elements of granulomera.

Microthrombotic obstruction of pulmonary capillars in histamine shock represents that real substratum of so called »Lungensperre« which existence was by physiological methods registered in the time of Dale, but nowadays is morphologically visualised. Disorder of capillar perfusion in many important organs which appears simultaneously and is provoked by above mentioned mechanism, is also a manifestation of DIC and is responsible for pass of histamine shock in irreversible phase i. e. lethal exit.

### LITERATURA

- Dale, H. and A. Richards: The vaso-dilatator action of histamine and of some other substances. *J. Physiol.* (Lond.) 52, 110 (1918).  
Dale, H. and P. Laidlow: Histamine shock. *J. Physiol.* 52, 355 (1919).  
Eppinger, H.: *Permeabilitätspathologie*. Springer Verl. Wien, 1949.  
Hardaway, R.: *Syndromes of disseminated intravascular coagulation*. Ch. Thomas Publ. Springfield, III, 1966.  
Jürgens, R. und H. Braunsteiner: Zur Pathogenese der Thrombose. *Schweiz. med. Wschr.* 52, 1388 (1950).  
Mathes, K.: *Kardiogener Schock*. In: *Schock, Pathogenese und Therapie* Springer Verl. Berlin, 1962.

- Mc Kay, D.: Disseminated intravascular coagulation. Hoeber Med. Div. Harper & Row, New York, 1965.
- Mc Millan, H.: Exogenous and endogenous histamine — induced potassium release modified by the antihistaminics. *Amer. J. Physiol.* 191, 587 (1957).
- Meessen, H.: Allgemeine Pathologie des Kollapses. *Fiat. Rev. Allg. Path.* 1, 45 (1948).
- Nikulin, A.: Veränderungen der Pulmonalarterien nach chronischer Histamininjektion. *Beitr. path. Anat.* 120/2, 214 (1959).
- Nikulin, A.: O nekim morfološkim promjenama kod akutnog djelovanja histamina. Disertacija, Med. fak. Sarajevo, 1964.
- Nikulin, A. and E. Gmaz-Nikulin: The fate of the thrombotic, arterial and the sequelae of pulmonary vessel thrombosis in rabbits following histamine shock. *Folia med. Fac. med. Sarajev.* 5, 29 (1970).
- Nikulin, A. and H. Lapp: Elektronenmikroskopische Befunde an der terminalen Lungenstrombahn des Kaninchens nach Histamin — Liberation. *Frankf. Z. Pathol.* 74, 381 (1965).
- Pikula and P. Plamenac: Changes in the activity of certain cellular enzymes due to histamine shock. *Folia med. Fac. med. Sarajev.* 6, 127 (1971).
- Nikulin, A., M. Miholjčić, I. Selak, E. Gmaz-Nikulin, B. Changes in the endothelial cells over the recovery phase following histamine shock. *Folia med. Fac. Sarajev.* 4, 49 (1969).
- Nikulin, A., B. Pikula, E. Gmaz-Nikulin, P. Plamenac: Quantitative Trockengewichts — und Wassergehaltbestimmungen in den Endothelzellen während der Erholungsphase nach akutem Histaminschock. *Beitr. path. Anat.* 139, 1 (1969).
- Nikulin, A., B. Pikula, P. Plamenac und E. Gmaz-Nikula: Patogenetski i pato-morfološki aspekti šoka. *Radovi Med. fak. Zgb.* 18, Suppl. 1, 53 (1970).
- Nikulin, A., P. Plamenac, E. Gmaz-Nikulin i B. Pikula: Verhalten von Kalium und Natrium in Serum und Herzmuskel bei Histaminschock und orthostatischem Kollaps. *Z. ges. exp. Med.* 144, 311 (1967).
- Nikulin, A. und W. Reif: Tierexperimentelle Untersuchungen zum tchen-Agglutination während der Histamin-Freisetzung. *Frankf. Z. Pathol.*
- Nikulin, A., Dž. Rezaković und P. Plamenac: Blutplätt-76, 411 (1967).
- Nikulin, A., Dž. Rezaković, P. Plamenac i B. Pikula: Promjene u globalnoj hemostazi i krvi u periodu oporavka nakon akutnog histaminskog šoka. *Acta med. Jugosl.* 23, 31 (1969).
- Nikulin, A. und H. Schiemer: Interferenzmikroskopische Untersuchung von Endothelzellen nach akuter Histaminliberation durch Polymyxin B. *Frankf. Z. Pathol.* 74, 400 (1965).
- Paton, W.: The release of histamine. *Prog. Allergy*, 5, 79 (1958).
- Parrot, J. et Reuse: Role physiologique et physiopathologique de l'histamine. *J. Physiol. Path. gen.* 46, 99 (1954).
- Rezaković, Dž., A. Nikulin, P. Plamenac, E. Gmaz-Nikulin i B. Pikula: Djelovanje heparina na razvoj histaminskog šoka i na obnavljanje faktora koagulacije. *Radovi Akad. nauka i umj. BiH, XXXIV/13*, 87 (1970).
- Schayer, R.: Significance of induced synthesis of histamine in Physiology and Pathology. *Chemoterapia (Basel)*, 3, 128 (1962).
- Taterka, W.: Vergleichende histotopographische und elektrokardiographische Untersuchungen über linksbetonte und rechtsbetonte Coronarinsuffizienz bei Collaps. *Beitr. path. Anat.* 102, 287 (1939).



SAVA PETKOVIĆ\*

## TUMORI PIJELUMA I URETERA U REGIONIMA ENDEMSKE NEFROPATIJE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III 1972. god.)

Osobita mi je čast što ovoga puta držim predavanje u vašoj cenjenoj Akademiji nauka. Ja sam se vrlo rado odazvao vašem pozivu.

Moje predavanje treba povezati sa predavanjem profesora Danilovića. Ja ću vam izložiti niz činjenica koje apsolutno stoje i preko kojih se ne može preći. Ali ću i vama i sebi ostaviti i vreme i prostor za razmišljanje, jer ovako upadljive činjenice ne mogu ostati a da nas ne navedu na mnoga razmišljanja, tačna ili netačna, to ćemo tek videti, ali ta razmišljanja će ostati ono što je možda najbolje kada god pokušamo da se dublje unesemo u jedan predmet.

Ja ću vam govoriti o velikoj učestalosti tumora pijeluma i uretera u posljednjih dvadesetak godina. To je neosporna činjenica u našem materijalu. Ali to sam zapazio i skupljajući materijal po svetu. Drugo što je takođe neosporno jeste ogromna učestalost ovih tumora u regionima endemske nefropatije. To što se tamo dešava jedna je od najznačajnijih činjenica u opštoj onkologiji. Doživeti to da u jednoj kući obole 2 člana od tumora pijeluma ili tumora uretera, a pre rata za dvadesetak godina rada naše Klinike zapažena su samo 3 tumora pijeluma i 2 tumora uretera, — jeste nešto pred čim zastajemo zapanjeni.

Pogledajmo prvu tabelu i na njoj ćemo videti kretanje učestalosti ovih tumora pijeluma i uretera, tokom poslednjih pedesetak godina, na materijalu naše Klinike. U cilju upoređenja dato je i kretanje učestalosti tumora bubrežnog parenhima.

Tabela 1.

Period	TU renis	TU pyeli	TU ureteris
1921—1943.	26	3	2
1944—1952.	62	4	9
1953—1960.	89	72	27
1961—1970.	116	142	78
Svega:	293	220	116

\* Urološka klinika Medicinskog fakulteta, Beograd.

Tabela nam pokazuje ogroman porast tumora pijeluma i uretera, koji počinje oko 1953/54. godine. Taj porast je sve više izražen, tako da poslednjih godina imamo čak više tumora pijeluma nego tumora bubrežnog parenhima, što ne postoji nigde u svetu.

Ovaj porast je realan a nije fiktivan, kao što bi se želelo da pokaže i ukaže na bolja sredstva dijagnostike. Praktično, osnovna sredstva dijagnostike su ista od pre više od 40 godina, od pronalaženja urografije. Pogledajte samo činjenicu da su u prvoj periodu od 22 godine bila samo 3 slučaja tumora pijeluma i 2 slučaja tumora uretera, a u poslednjoj ih je 142, odnosno 78, iako je ta perioda dva puta kraća (10 godina). Ako u tim periodama ima razlike za tumore bubrežnog parenhima skoro 1:5, za tumore pijeluma razlika je 1:47, a za tumore uretera 1:38. To se ne sme objašnjavati ni slučajnošću, ni boljom dijagnostikom.

#### MATERIJAL U NAŠOJ ZEMLJI

U cilju temeljitije studije mi smo uspeli tokom godina da pokupimo od ljubaznih kolega u našoj zemlji, skoro u potpunosti (nedostaje sasvim mali deo), sve tumore pijeluma i uretera posmatrane tokom poslednjih dvadesetak godina. Dobili smo sledeći materijal:

- 450 slučajeva tumora pijeluma (od toga 220 sa naše Klinike),
- 257 slučajeva tumora uretera (od toga 116 sa naše Klinike).

#### GEOGRAFSKA RASPODELA NAŠIH TUMORA

S obzirom na naša zapažanja da veliki broj tumora pijeluma i uretera dolazi iz pojedinih krajeva naše zemlje, iz regiona gde već vlada endemska nefropatija (EN), mi smo locirali na geografskoj karti sve naše slučajeve (707 slučajeva, odnosno u ovoj fazi je završeno za 618) i dobili smo sledeći raspored (v. kartu br. 1):

Ova karta nam pokazuje da je provenijencija (po životu a ne po rođenju) naših slučajeva rasprostranjena na sasvim osobit način. Najveća koncentracija ovih slučajeva nije u velikim naseljima nego, naprotiv, u malim selima duž pojedinih reka (Sava, Drina, Kolubara, Mlava i Morava), i to tačno prema krajevima EN. Karta koju vam je prikazao prof. Danilović za EN potpuno odgovara ovoj karti.

To, međutim, ne važi za druge tumore. Uzeli smo sasvim bliske tumore, tumore mokraćne bešike, koji histološki odgovaraju našim tumorima, jer svi zajedno pripadaju tumorima prelaznog epitela, odnosno tumorima urotela ili upravo tumorima mokraćnih kanala. Ali tu je geografski raspored sasvim drukčiji. Uzeli smo 1.302 slučaja tumora bešike posmatrana 1951—1968. godine. Najednom vidimo da je raspored ovih tumora sasvim prema jačini aglomeracije stanovništva, a ni u kom slučaju ne odgovara prethodnoj karti (v. kartu br. 2).

Sasvim je čudno da isti tip tumora bude ovako različito raspoređen. Apsolutno je tačno, prema našoj velikoj statistici, da su tumora bešike u regionima EN onako česti kao što su i u velikim gradovima.

Stanimo ovde, pa ćemo se vratiti ovom pitanju.

Za sada da zaključimo:

- da postoji opšti porast umora pijeluma i uretera i da je ovaj porast daleko jači nego što je opšti porast neoplazmi uopšte,
- da postoji ogroman porast ovih tumora u našoj zemlji,
- da postoji naročito izražen porast ovih tumora u regionima gde vlada EN.

#### SRAZMERA TUMORA PIJELUMA PREMA TUMORIMA BUBREŽNOG PARENHIMA

Korisno je da pogledamo ovu srazmeru jer ona nam prikazuje šta se dešava u našoj zemlji. Na tabeli 2. vidimo sasvim različit odnos tumora bubrežnog parenhima prema tumorima pijeluma kod nas i kod drugih autora.

Tabela 2.

Autori	TU pijeluma	TU bubrega	%
Albarran i Imbert (1903)	42	505	7 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Bell (autopsija 1946)	7	149	4,5 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Caulc (kolektivno 1937)		1.785	8,5 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Riches (kolektivno 1951)	189	1.935	9 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Petković (1970)	220	293	42 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Petković (1961—70)	142	116	55 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>

Ovako velika nesrazmera ne može biti slučajna. Ona mora biti posledica određenog dejstva nekih karcinogenih agensa u našoj zemlji.

Ali naša poslednja zapažanja i anketa među prijateljima u Evropi ukazuje na opšti porast umora pijeluma i uretera u celom svetu. To je jedna činjenica koja tek poslednjih godina probija u nekim od objavljenih radova.

Swift-Joly je 1933. godine na Kongresu Int. urološkog društva u Londonu uspeo da skupi do tada objavljenih samo 377 slučajeva tumora pijeluma. Međutim, odskora pojedine publikacije prikazuju veliki broj slučajeva: Dufour (Pariz, 1967) 56 slučajeva i Puigvert (Barcelona, lično saopštenje) 61 slučaj.

Slično je sa tumorima uretera. W. W. Scott (1944) skupio je 182 slučaja objavljena do 1944, a ja sam skupio 292 slučaja objavljena do 1950. godine (17). Međutim, odskora imamo publikacije: McIntyre (1965) sa 50 sopstvenih slučajeva, Beck (1969) sa 40 sopstvenih slučajeva, Hawtrey (1971) sa 52 slučaja i Bloom (1970) sa 102 slučaja skupljena u 13 njujorskih bolnica.

Upadljivo je kod nas da porast tumora pijeluma i uretera naglo nastaje oko 1953-54. godine. Taj porast je sličan i u drugim zemljama, što sam mogao da utvrdim ili iz objavljenih statistika, ili u ličnom kontaktu (Barcelona, Berlin).

To je jedna od važnih konstatacija da ovi tumori, nekada vrlo retki, naglo postaju češći u celom svetu (ili skoro u celom!), i to otprilike na desetak godina posle II svetskog rata. Period od desetak godina ukazuje na

vreme karcinogeneze za koju je potreban taj period (10—20 godina kod radnika u fabrikama anilinskih boja koji dobijaju karcinom bešike). Posle II svetskog rata nastaje nagli porast industrije u svetu. Ova veza se ne sme lako prenebregnuti.

Međutim, ovaj fenomen porasta tumora pijeluma i uretera je osobito izražen u regionima EN kod nas, a takođe i u Bugarskoj (Puhlev, Petrynska, Lambrew, 1964). Ako već povezujemo etiologiju tumora u regionima EN sa samom EN, ne smemo tu etiologiju ostaviti nepovezanim sa etiologijom ovih istih tumora u regionima van EN.

Pojavu ovih tumora u regionima EN, odnosno uz slučajeve koji su pokazivali simptome EN zapazio je prof. Danilović (1958), notirajući rel. visok procenat hematurije kod ovih bolesnika, kao i veći broj tumora kod samih bolesnika. Petrynska i sar. (1964. i 1970) zapazili su, na autopsiji, učestalu pojavu ovih tumora kod obdukovanih a umrlih zbog EN. Lambrew i sar. (1970) zapazili su, takođe u Bugarskoj, visok procenat (oko 38%) pojave ovih tumora kod bolesnika umrlih od EN, i to na autoptičnom materijalu.

Mi smo još davno notirali (1949) pojavu renalne insuficijencije kod ovih bolesnika (tada nam je umro prvi operisani zbog renalne insuficijencije), a kasnije smo zapazili visok procenat koincidencije tumora pijeluma i uretera sa renalnom insuficijencijom.

Naša zapažanja o velikoj učestalosti tumora pijeluma i uretera su došla krajem pedesetih godina, kada padaju i naše publikacije koje ukazuju na porast ovih tumora. Na tabeli-dijagramu 3. može se videti kretanje tumora bubrežnog parenhima, pijeluma i uretera od godine 1921. do 1969.

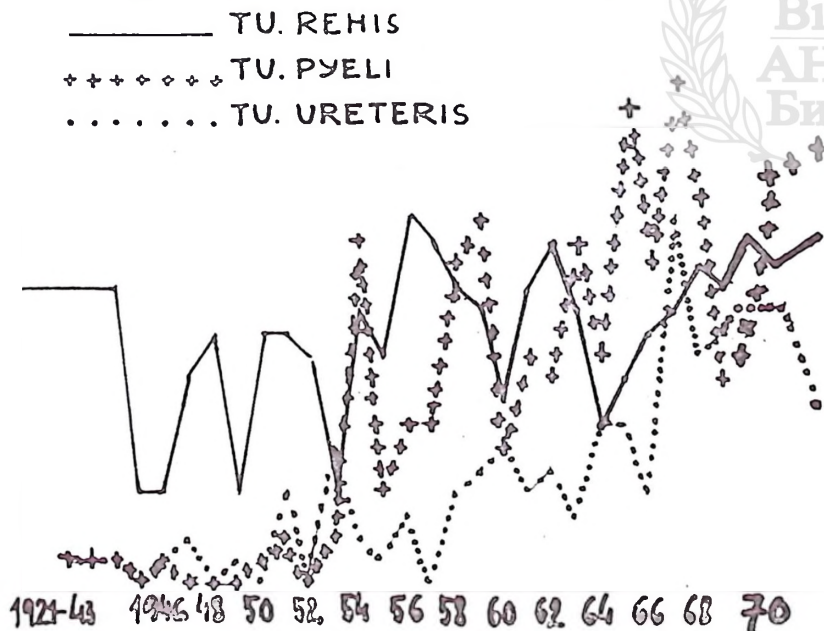


Tabela — dijagram 3.

Vidi se nagli skok 1953/54. i zatim veliki porast tumora pijeluma, koji nadmašuju učestalost tumora bubrega.

## DOBA OBOLEVANJA OD TUMORA PIJELUMA I URETERA

Doba obolevanja od tumora pijeluma i uretera uglavnom se podudara sa dobom obolevanja od tumora mokraćne bešike i pada na starost od 50 do 70 godina. Ovo se vidi sa tabele-dijagrama 4.

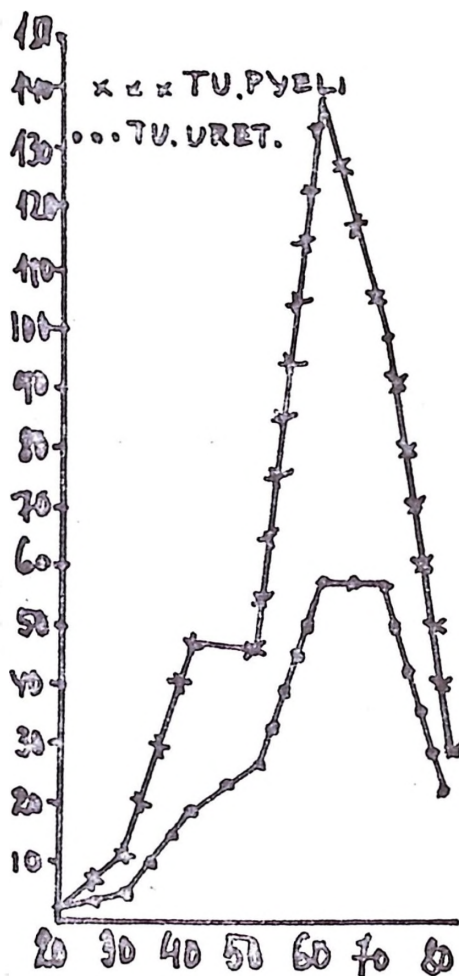


Tabela — dijagram 4.

Iako možda nešto ranije pada najveća frekvencija tumora bešike, ipak je upadljivo da obolevanje od EN pada znatno ranije, to jest, po Daniloviću i sar. (1957), uglavnom na doba od 30. do 50. godine. Otprilike, ako je isti ili sličan, ali uporedno delujući agens za EN i naše tumore, onda je za karcinogenezu potrebno oko desetak godina više nego za pojavu EN.

Ovaj zaključak, temeljen na ovako velikom broju slučajeva, treba da je značajan, treba da ukaže na paralelnost delovanja istog (ili istih) agensa, kao i na razumljivo shvatanje da je za pojavu degenerativnih promena (nefropatije) potrebno znatno kraće vreme nego za pojavu tumora. To bi i odgovaralo našim opštim pojmovima u onkologiji.

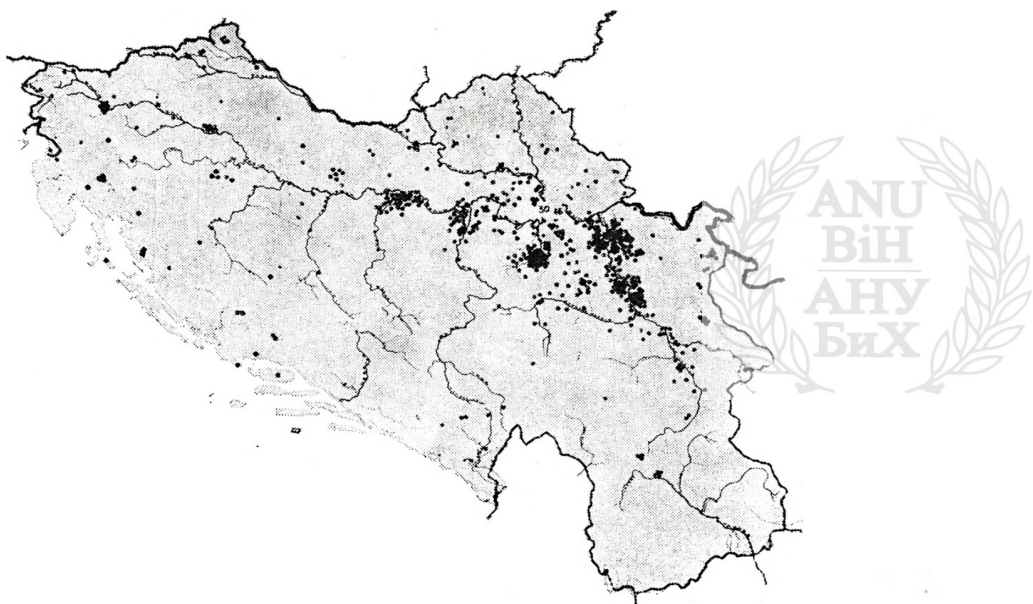
## GEOGRAFSKA RASPODELA TUMORA PIJELUMA I URETERA

S obzirom na našu pretpostavku o velikoj učestalosti tumora pijeluma i uretera u regionima EN, bilo je potrebno da učinimo geografsku raspodelu naših bolesnika prema mestu življenja u poslednjim godinama. U tom cilju sprovedli smo anketu među svim urolozima i dobili njihove slučajeve posmatrane poslednjih dvadesetak godina. Nedostaju nam samo vrlo mali delovi naše zemlje (nešto iz Zagreba i Sarajeva). Na taj način smo obradili sledeći materijal (do kraja 1970. godine):

- 450 slučajeva tumora pijeluma (220 sa naše Klinike),
- 257 slučajeva tumora uretera (116 sa naše Klinike).

Ukupno 707 slučajeva tumora pijeluma i uretera.

Na karti (karta 1) vidi se taj raspored slučajeva (učinjeno do kraja 1969. za 618 slučajeva).



Karta 1.

Sa ove karte se vidi da je najveća učestalost tumora pijeluma i uretera u okolini naših reka Save (kod Bos. Šamca), Drine (kod Bijeljine), Kolubare (kod Lazarevca), Morave (srednji tok oko Čuprije i nešto niže oko Aleksinca), kao i Južne Morave (okolina sela Brestovca) i, najzad, oko Mlave (okolina Požarevca).

U velikim gradovima (Beograd) takođe postoji veliki broj tumora (46), ali s obzirom na jačinu populacije (preko 1,000.000), ovo nije velika učestalost. Tabela 5. prikazuje učestalost ovih tumora u velikim gradovima.

Tabela 5.

Grad	Populacija	TU PY	+	TU URET.	Indeks
Beograd	1,000.000	30		16 = 46	22.000
Novi Sad	180.000	3		1 = 4	45.000
Niš	100.000	2		1 = 3	33.000
Subotica	80.000	1		1 = 2	40.000
Kragujevac	60.000	0		2 = 2	30.000

Međutim, daleko je veća učestalost u selima gde vlada EN. Na tabeli 6. možemo videti učestalost ovih tumora u nekim od sela gde vlada EN.

Tabela 6.

Selo	Stanovnika	TU PY	+	TU URET.	Indeks
Petka	1.338	6		1 = 7	191
Cvetovac	943	5		1 = 6	157
Šopići	1.927	7		2 = 9	222
Simovići	3.000	6		2 = 8	375
Lozovik	7.064	5		2 = 7	1.000

Iz ove tabele se vidi ogromna razlika u učestalosti obolevanja od tumora pijeluma i uretera u selima gde vlada EN prema učestalosti u velikim gradovima. Ta razlika se kreće, približno, oko 200 puta, to jest oko 200 puta ovi su tumori češći u regionima EN.

Ovo je prva studija ovakve vrste u svetu. Postoje zapažanja bugarskih autora (v. L a m b r e w) na autoptičnom materijalu (od umrlih zbog EN) da su tumori urinarnih puteva veoma česti. Skoro (1970) L a m b r e w i sar. objavili su novi rad o velikoj učestalosti (48%) tumora pijeluma, uretera i bešike kod umrlih od endemske nefropatije. Naš materijal, međutim, obuhvata bolesnike posmatrane tokom života i praćene godinama.

#### UPOREDNA STUDIJA GEOGRAFSKE RASPODELE TUMORA MOKRAĆNE BEŠIKE

Naša prva zapažanja su ukazivala na to da u regionima EN nema nekog naročitog povećanja učestalosti tumora bešike, što nas je i iznenadilo. Naprotiv, prva zapažanja bugarskih autora su bila da i tumori bešike postaju češći u regionima endemske nefropatije. Mislim da je načinjena greška što se sekundarni tumori bešike (oni koji su nastali implantacijom delića tumora pijeluma i uretera) nisu posmatrali kao takvi. Naša zapažanja, naprotiv, ukazuju sasvim jasno da nema nikakve pojave povećane učestalosti tumora mokraćne bešike u regionima EN.

Da bismo to dokazali, mi smo naša 1.302 slučaja tumora mokraćne bešike, posmatrana od 1951. do 1967. na Klinici, locirali prema mestu življenja naših bolesnika i dobili kartu (v. kartu br. 2) koja jasno ukazuje na visoku učestalost ovih tumora samo u velikim gradovima, a nikako u regionima EN.



Karta 2.

Raspored je skladan onome što znamo iz opšte onkologije: veća učestalost u obimnijim populacijama.

Takođe u našoj statistici nekoliko slučajeva karcinoma bešike nađenih kod naših bolesnika gotovo redovno idu uz pojavu tumora pijeluma i uretera.

Činjenica je vrlo važna da karcinogeni agensi u regionima EN ne izazivaju i tumore mokraćne bešike (donji urotelijum). Naprotiv, ono što do sada znamo o hemijskim agensima tumora urotelijuma ukazuje da su tumori bešike daleko češći od tumora pijeluma i uretera. Tako prvobitni nalaz (Rehn, 1895) u karcinomima bešike prouzrokovanim anilinskim bojama kod radnika u fabrikama anilina (uzrok je beta-naftilamin) izrazito ukazuje na tumore bešike, i to posle rada od 10 do 20 godina u tim fabrikama. Pojava tumora u bešici a ne u gornjim kanalima je objašnjena dugotrajnijim delovanje karcinogenog agensa u bešici koja je rezervoar mokraće.

Nemamo objašnjenje za odsustvo tumora u bešici kod naših bolesnika iz regiona EN, jer ako je osnovana pretpostavka o izlučivanju tih agensa kroz bubrege, teško je objasniti njihovo dejstvo samo na gornji urotelijum (pijelum i ureter) a ne i na donji urotelijum (bešika). Možda bih mogao ukazati samo na jedno: ovaj agens je verovatno brzo adsorbovan u epitel gornjih kanala te u bešiku dolazi mnogo manja količina.

Postoji obrada bolesnika od EN učinjena od strane prof. Danilovića i saradnika. Oni su našli na 560 pregledanih u 5 sela EN da njih 150 ima izraženu nefropatiju, a od ovih bilo je njih 55 sa tumorima, od čega velikom većinom su to bili tumori urinarnih organa.

## HISTOLOGIJA TUMORA PIJELUMA I URETERA

Naša zapažanja ukazuju:

a) da dominira, daleko iznad drugih statistika, papilarni tip tumora (inače najčešći tip tumora gornjeg urotelijuma);

b) da su naši tumori relativno benigniji. Ovo proističe delom iz same karakteristike ovih tumora (više proliferativnih, više petaljastih, a izrazito manje infiltrativnih), a delom iz naše ranije dijagnostike ovih tumora.

Na tabeli 7. vidi se srazmera papilarnih i planocelularnih tumora kod nas i u drugim statistikama.

Tabela 7.

Autori	Papilarni	Planocelularni
Riches (1951)	246	69 = 18 %
Swift-Joly (1933)	287	50 = 15 %
Petković (1969)	441	41 = 8,5%

Ovo nije bez značaja. Papilarni tip je tip tumora gde infekcija nema nikakvu ulogu (bar mislimo!), a planocelularni tip je tip gde infekcija i hronični nadražaj imaju ulogu u genezi karcinoma (pojava planocelularnih tumora urotelijuma ako postoji kamen i zapaljenje, a ne papilarnih!). Dodajmo činjenicu da naši tumori idu bez ikakve infekcije u najvećem broju slučajeva. Mokraća ne pokazuje, najčešće, nikakav nalaz. To govori protiv hroničnog inflamatornog procesa kao uzroka u karcinogenezi.

Međutim, osnovni kvaliteti ovih tumora su kao i kod drugih tumora. Oni su solitarni, rede multipni, kao i tumori van regiona EN. Sklonost recidivu i multipnosti nije ništa češće u regionima EN nego kod tumora iz drugih regiona. Ovo je takođe u skladu sa opštim zakonima onkologije: jednom razvijen tumor iz bilo kojih uzroka dalje se razvija i ponaša na isti način kao i drugi njemu sličan proistekao iz drugih uzroka.

### OBOSTRANOST TUMORA

Naša serija pokazuje upadljivo visok procenat obostranih tumora. Deming (1953) nalazi ih samo u 2%, a Scott i Macdonald (1970) na 775 tumora uretera nalaze samo 8 bilateralnih ili u 1%. Abeshausa (1956) nalazi ih samo u 0,9% (4:454). U našoj statistici bilateralni tumori pijeluma i uretera se nalaze u 10% slučajeva (30:310) u seriji posmatranoj do 1969. Međutim, ista serija posmatrana do kraja 1971. pokazuje već prisutnih 35 tumora, a ne 30. Ovo ukazuje na činjenicu da se karcinogeneza kod naših bolesnika nastavlja i da je vrlo verovatno da će bilateralnih tumora biti još više ukoliko posmatramo te slučajeve i dalje.

### RASPORED POLA KOD NAŠIH TUMORA

U svim statistikama na svetu postoji konstatacija da su tumori pijeluma, uretera i bešike češći bar 2 do 3 puta kod muških nego kod žena. Međutim, naši slučajevi tumora pijeluma i uretera su podjednako raspoređeni na oba pola. Tabela 8. pokazuje taj raspored.

Tabela 8.

Autori	TU PYELI		TU URETERIS	
	M.	Ž.	M.	Ž.
Riches (1951)	4	: 1		
Swift Joly (1933)	2,3	: 1		
Cl. Deming (1953)	3	: 1		
Dufour (1967)	3	: 1		
Bloom (1970)			3	: 1
Hawtrej (1971)			5,5	: 1
Petković (kolektivna st., 951)			2	: 1
Petković (1960	1	: 1	0,9	: 1
(Urološka klinika	(105	:102)	(50	: 55)
druga odelenja)	( 82	: 87)	(53	: 40)

Ova razlika utvrđena na ovako velikom broju slučajeva mora imati realnih osnova i ne može biti nikakva slučajnost. Po našem mišljenju, ovo se ima povezati sa činjenicom da od EN oblevaju nešto češće žene nego muškarci (duže bavljenje žena u kući, gde su uzroci nefropatije?). Ovo takođe povezuje genezu tumora sa genezom EN.

#### POJAVA RENALNE INSUFICIJENCIJE KOD NAŠIH TUMORA

Renalna insuficijencija kod tumora pijeluma i uretera je bila zapažena kod nas još pre petnaestak godina, ubrzo posle primetnog rasta ovih tumora (1953/54). Kod drugih autora ona uopšte nije notirana (sem Bloom i sar., 1970). Tako je ne pominje Swift-Joly (1933) ni na 377 slučajeva tumora pijeluma skupljenih do tada iz svetske literature. Ne pominju je ni mnogi autori bilo u kolektivnim bilo u ličnim statistikama. Tek 1970. Bloom i sar. samo kažu da je u 42% njihovih slučajeva tumora uretera bila povećana urea u krvi. Kod nas se renalna insuficijencija nalazi u 154 od naših 336 slučajeva, ili u 43%. Raspored prema vrsti tumora i prema tome da li su slučajevi iz regiona EN ili van njih vidi se sa tabele 9.

Tabela 9.

Tumori	Svega	Sa R. In. +	Iz regiona EN	Van regiona EN
Pijeluma	220	98 (45%)	54:98=53%	44:121=36%
Uretera	116	56 (48%)	27:43=63%	29: 73=40%

Ova tabela nam pokazuje, prvo, visok procenat renalne insuficijencije koja prati ove tumore uopšte, bilo u vreme kada su dijagnostikovani bilo kasnije, bilo pre ili bilo posle operacije. Drugo, vidljiva je izrazito češća pojava renalne insuficijencije kod tumora koji vode poreklo iz regiona EN.

Međutim, još značajnija je činjenica da renalne insuficijencije ima i kod slučajeva koji ne vode poreklo iz regiona EN. To je za nas jedna od najbitnijih činjenica.

Zbog ovoga treba da ukažemo:

Prvo, na povezanost ovih tumora sa EN i prateću insuficijenciju bubrega, što ukazuje na paralelno razviće procesa EN na bubregu, uz razviće procesa tumora na izvodnim kanalima.

Drugo, ova renalna insuficijencija ima klinički tok apsolutno sličan razviću EN (laganost, bez hipertenzije, sa oskudnim nalazom u mokraći, sa uremijom i mirnom terminalnom fazom).

Treće, treba da ukažemo na činjenicu da, s obzirom na relativno visoku učestalost renalne insuficijencije i kod tumora iz drugih regiona, treba misliti na slične agense karcinogeneze i u drugim regionima naše zemlje.

Sadašnja naša istraživanja u smislu objašnjenja ove renalne insuficijencije se kreću ka histološkom i elektronsko-mikroskopskom istraživanju promena na bubrežnom parenhimu gde postoji već tumor pijeluma ili uretera. Prva istraživanja se vrše sa prof. I š v a n e s k i m kod nas, a druga sa prof. D a m m i n o m u Bostonu (škola Harvard).

#### *BUBREŽNI PARENHIM KOD TUMORA PIJELUMA I URETERA*

Na 26 slučajeva histološke analize bubrežnog parenhima gde je izvršena operacija zbog tumora pijeluma ili uretera prof. Išvaneski je našao sledeće promene — podeljene u 3 grupe:

a) Rane lezija (10 slučajeva): bubrežne tubula kontorta, pojava grudvica u citoplazmi, raspad pojedinih ćelija, edem kanalića, belančevinasti talog u kanalićima i Bowmannovom prostoru, i eozinofilno zadebljanje bazalne membrane.

b) Lezije slične onim kod EN (6 slučajeva): proliferacije veziva u intersticijumu sa slabom infiltracijom; jača izraženost u delu ispod kapsule; atrofični tubuli u umnoženom vezivu; hijalini sadržaj u preostalim tubulima; limfocitarna infiltracija intersticijuma. Pored toga (u 2 slučaja) zapažena je neobična fibromiksomatozna (neoplastična?) proliferacija.

c) Lezije ako kod hroničnog intersticijskog nefritisa (10 slučajeva): lezije kao i ranije opisane za jr. intersticijski nefrit; proliferacija veziva i jača difuzna infiltracija limfocita; grupacija limfocita u ognjišta; nekad postoje folikuli sa germinativnim centrom; glomeruli delom neoštećeni, delom hijalinizirani; Bowmannova kapsula fibrozno zadebljana; neki tubuli atrofični ili nedostaju; belančevinasti sadržaj kanalića nalik na tiroidno tkivo, a nešto jače izražen u pojasu ispod kapsule.

Napomena: ove su lezije prikazane na Simpozijumu Srpske akademije nauka (o endemskoj nefropatiji) novembra 1970.

Iako ova istraživanja nisu još dovršena jer nam je potreban veći broj slučajeva i striktna podela na one iz regiona EN i na one koji nisu živeli u regionima EN, pa tek onda da izvučemo zaključke, ipak je jasno da postojanje ovih tumora (na pijelumu i ureteru) biva praćeno izvesnim procesima u parenhimu koji objašnjavaju prateću renalnu insuficijenciju, a sa druge strane ukazuju i na koincidenciju (i korelaciju) sa EN.

#### *RAZMIŠLJANJA, PRETPOSTAVKE I SHVATANJA*

Tumori pijeluma i uretera su postali svuda u svetu izrazito češći posle II svetskog rata, nego što su bili ranije. Ovo upoređeno sa porastom tumora uopšte u svetu predstavlja opštu pojavu. No nama izgleda da su ovi tumori postali češći i iznad toga što se moglo očekivati.

Porast ovih tumora apsolutno se ne može objašnjavati nekim boljim dijagnozama jer su dijagnostičke metode za ove tumore (urografija od 1927, a r. pijelografija još od početka ovog veka) iste sada kao i pre pedesetak godina.

Realan porast, a svakako i porast iznad očekivanja, treba da nas nagoni na razmišljanje ne pojavljuju li se stalno novi i razni karcinogeni agensi koje mi unosimo u svoj organizam i koji se (pored drugih postojećih) izlučuju kroz urinarni sistem i deluju na gornji urotelijum.

Ono što je najvažnije u ovim zapažanjima jeste, pre svega, ogromna učestalost ovih tumora u regionima gde vlada EN. Ne upuštajući se u same uzroke EN, ipak mislimo da možemo reći da su ova dva oboljenja, EN i tumori gornjeg urotelijuma, u uzročnoj vezi i izazvani najverovatnije istim agensom. To je izuzetan primer u prirodi gde isti agens (ili agensi) izazivaju degenerativno oboljenje (EN) na jednom organu, a u isto vreme i tumore na izvodnim kanalima. Ovome treba tražiti objašnjenje u izvesnoj osobitosti samog agensa. Ono što postaje čudno to je da se neoplastični proces ne javlja na istom organu (bubregu) gde i degenerativno oboljenje.

I pored istovetnosti agensa, kao što pretpostavljamo, ostaje raznolikost u genezi oboljenja. Jedno je degenerativno, a drugo neoplastično. Raznolikost je i u dužini vremena do pojave oboljenja. Dok se EN javlja posle desetak godina, pa i pre toga u obliku albuminurije i sličnih pojava, dotle se neoplastično oboljenje javlja posle 10 pa i 20 godina, a nekad i posle toga.

Ova dva oboljenja, EN i tumori urotelijuma, nisu samo koincidencija dva oboljenja nego su i u korelativnoj vezi, najpre po uzroku, jer mi mislimo na iste uzroke u regionima EN, a zatim po razviću, jer ovi procesi bitno utiču jedan na drugi u pogledu sudbine bolesnika. U našoj seriji je broj umrlih od renalne insuficijencije (27) skoro isti sa brojem umrlih od metastaza (28) kod tumora pijeluma, a kod tumora uretera mnogo više bolesnika gubimo usled progresije renalne insuficijencije nego što gubimo usled metastaza.

#### *IZVEDENI ZAKLJUČCI U POGLEDU TERAPIJE*

Česta i progresivna renalna insuficijencija i značajan procenat obostranosti oboljenja uticali su bitno na naš stav u terapiji tumora pijeluma i uretera. Dugo održavana doktrina o potrebi totalne nefroureterektomije u ovim slučajevima se više ne može održati jer nije samo u pitanju strah od recidiva koji bi bio odlučujući faktor pri indikacijama nego je tu i renalna insuficijencija i bilateralnost, koji zahtevaju borbu za održanje bubrega kvantiteta.

Zbog toga smo mi već davno izmenili naš stav i totalnoj nefroureterektomiji ili prostor nafrektomiji podvrgavamo samo slučajeve gde je destrukcija bubrega odnapredovala (retko) ili gde je tumor pijeluma, a rede uretera, infiltrativnog tipa (još rede). Drugim rečima, bubreg vadimo tamo gde ga operativno ne možemo da spasemo.

Mi smo vrlo rano pristupili konzervaciji bubrega kod ovih tumora, ubrzo posle prve konzervacije kod tumora pijeluma (Ferris i Daut, 1943) i kod tumora uretera (Vest, 1945), i već smo 1957. objavili naše prve slučajeve.

**Tumori pijeluma.** — Na tabeli 10. vidi se pregled primenjenih metoda u lečenju serije od 205 tumora pijeluma (završeno decembra 1969).

Tabela 10.

Metoda	Svega	- Umrlih	Živih
Tot. nefroureterektomija	61	36	25 (41%)
Nefrektomija	116	73	43 (38%)
Konzervativne operac.	22	2	20 (90%)
Neoperisani ili palijativno	6	6	—
<b>Svega:</b>	<b>205</b>	<b>117</b>	<b>88</b>

Najbolji rezultat su nam dale konzervirajuće operacije, ali je to mnogo manje dobar rezultat nego što izgleda na tabeli 10. jer su ti slučajevi operisani tek u toku poslednjih 7 godina (većinom) i to su ipak lakši slučajevi (manji i benigniji tumori).

Iz radiografija pojedinih slučajeva gde smo operacijom sačuvali bubreg možete videti dosta dobre uspehe, ali i preciznost u dijagnostici, jer smo operisali i slučajeve tačno locirane gde tumor nije prelazio pola santimetra u prečniku. Znatno broj ovih bolesnika živi samo sa jednim bubregom, i taj je operisan. Renalna insuficijencija napreduje ali sporo, i oni žive i dalje iako sa povećanom ureom u krvi.

**Tumori uretera.** — Na seriji od 100 slučajeva (posmatranih do sredine 1970. godine) primenjene su metode lečenja koje se vide na tabeli 11.

Tabela 11.

Metoda	Svega	Umrlih	Živih
Nefrektomija	25	10	14 (56%)
Nefroureterektomija tot.	26	9	17 (65%)
Konzervativno op. (uretera !)	44 (40 bol.)	18	26 (59%)
Neoperisani (palijativno)	9		

I ovde imamo očigledno dobar uspeh sa konzervirajućim operacijama, što pripisujemo i dobrim indikacijama, ali i rel. lakšim slučajevima i naročito ranim i dobrim dijagnozama.

I kod tumora pijeluma i kod tumora uretera mnogo se promenilo i u pogledu lečenja. Čuvanje bubrega je bitna težnja. Moramo misliti na dugotrajnost evolucije, a ne na kratko posmatrani postoperativni uspeh.

#### PERSPEKTIVE

I eto, nalazimo se pred čudnom zagonetkom u našoj medicini. Jedno degenerativno oboljenje je vrlo često praćeno jednim neoplastičnim oboljenjem. Čak izgleda da je i agens isti, samo je degeneracija na parenhimnom organu a neoplazija na izvodnim kanalima.

Verovatno jedinstven primer.

No, daje nam se mogućnost osobitog istraživanja. U pogledu istraživanja o karcinogenezi ovo je jedinstvena prilika. Na našu žalost to se zbiva u našoj sredini, u našoj zemlji. No ako je već to žalosno, onda pokušajmo da uđemo u dubinu stvari i proniknemo genezu ove pojave, jer nećemo imati, verovatno, prilike za drugo.

I EN i prateće neoplazme zasada ne izgleda da umanjuju svoju učestalost. No to ne mora da ide u beskonačnost. Požurimo se sa našim istra-

živanjima jer, po priodi stvari, sve to može najednom da se umanji, najednom i da iščezne, bar fenomen ovako jake pojave neoplazme u regionima EN, a onda će biti ne dockan nego i nemoguće za ikakva istraživanja.

SAVA PETKOVIĆ\*

## LES TUMEURS DU BASSINET ET DE L'URETERE DANS LES REGIONS DE NEPHROPATHIE ENDEMIQUE

### RESUME

Les tumeurs du bassin et de l'uretère sont devenues, dans tout le monde, et spécialement dans notre pays, de beaucoup plus fréquentes qu'autrefois. Dans notre pays cela prend un caractère d'endémie car ces tumeurs se voient de plus en plus fréquemment dans les régions où sévit la néphropathie endémique.

Ces tumeurs sont revues et analysées au cours de 20 ans dernières de façon que de seule Clinique Urologique 336 cas ont été rapportés et en plus presque tous les cas observés dans les autres centres d'urologie en Yougoslavie (807 cas en total). Tous les malades sont inscrits, d'après la place où ils vivent et on a obtenu une carte qui montre la distribution géographique de ces tumeurs. Cela donne une étrange conclusion: la fréquence de ces tumeurs est 150 à 200 fois plus haute dans les régions de néphropathie endémique que dans les grandes populations. Même il y a des familles où 2 ou 3 membres sont malades du cancer. Cette fréquence est remarquée aussi en Bulgarie. Mais chose étrange: pas de fréquence accrue du cancer vésical dans ces régions.

Ces tumeurs se comportent comme les tumeurs des autres régions. Mais il y a une certaine bénignité (malignité relative) de ces tumeurs. La bilatéralité est très haute: 10%, par rapport aux autres statistiques (envers 1%). Dans notre statistique les femmes sont atteintes ainsi que les hommes, par différence des autres statistiques où les femmes sont 3—4 fois moins atteintes. L'insuffisance rénale, presque non signalée des autres, se voit ici dans un pourcentage très haute, 45%, un peu plus fréquemment dans les cas provenant des régions de néphropathie endémique. Cette insuffisance devient un problème car beaucoup de malades meurent de l'insuffisance rénale et non du cancer. Puis la néphrectomie devient une opération de certain danger et il fallait introduire les opérations qui conservent le rein ce qu'on rapporte ici dans un bon nombre (22 + 44 = 66 pour ces tumeurs).

Cette fréquence, accrue dans tout le monde, est attribuée aux causes exogènes du cancer. Mais ces causes semblent extrêmement fréquentes dans les régions de néphropathie endémique et de ce fait cela représente une possibilité spéciale pour les études d'étiologie du cancer. Nous avons ici, un agent (ou agents) qui provoque une maladie dégénérative (N. E.) et une maladie du cancer à la fois. Les études doivent être poursuivies car cela offre une occasion exceptionnelle.

\* Clinique Urologique à la Faculté de Médecine, Belgrade.

## LITERATURA

1. B. S. Abeshause: Primary benign and malignant tumors of the ureter. *Amer. J. Surg.* 91, 230—237, 1956.
2. J. Albarran, M. Imbert: *Les tumeurs du rein.* ed. Masson, Paris 1903.
3. A. D. Beck, J. E. Heslin, W. A. Garlick: Primary tumours of the ureter. *J. Urol.* (Baltimore) 102, 683—688, 1969.
4. E. T. Bell: *The diseases of the kidney,* ed. H. Kimpton, London 1946.
5. N. A. Bloom, R. A. Vidane, B. Lyton: Primary carcinoma of the ureter. *J. Urol.* (Baltimore) 103, 590—598, 1970.
6. J. R. Caulc: Tumours of the renal pelvis and ureter. *Ann. of Surgery* 106, 68—84, 1937.
7. V. Danilović i sar.: *Brit. Med. J.* 1, 27, 1957.
8. V. Danilović, M. Đurišić, M. Mokranjac, B. Stojimirović, J. Živojinović, P. Stojaković: Les maladies familiales des reins dans le village Šopić provoquées par l'intoxication chronique du plomb, *Presse méd.* 90, 2039, 1957, *Srpski arhiv* 10, 1115, 1957.
9. V. Danilović: usmeno saopštenje 1971.
10. C. L. Deming: Renal neoplasmas: an enigma and a challenge, *J. Urol.* (Baltimore) 69, 1—9, 1953.
11. B. Dufour: A propos de 56 observations de tumeurs pyéluques, Thèse de Paris 1967, ed. Dupytren-copy.
12. D. O. Ferris, R. V. Daut: Epitheliome of the pelvis of a solitary kidney treated by electrocoagulation, *J. Urol.* (Baltimore) 59, 577—579, 1948.
13. Ch. E. Hawtrey: Fiftu two cases of primary ureteral carcinoma. *J. Urol.* (Baltimore) 105, 188—193, 1971.
14. S. Lambrew, N. Atanasov, S. Petrynska: Sur la néphropathy endémique, *J. d'Urol. et de Nephrologie* (Paris) 76, 231—250, 1970.
15. H. Mortensen, L. Murphy: Primary epithelial tumours of the ureter, *Brit. J. Urol.* (London), 22, 103—115, 1950.
16. Mc. Intyre, L. N. Pyrah, F. P. Raper: Primary ureteral neoplasms, *Brit. J. Urol.* (London), 37, 160—191, 1965.
17. S. Petković: Die primäre Karzinome des Ureters, *Brun. Beitr. z. Klin. Chir.* 184, 27—40, 1952.
18. S. Petković: Ureterocistostomia, *Minerva Urologica* (Torino) 6, 155—159, 1954.
19. S. Petković, M. Mutavdžić: Il cancro endemico delle vie urinarie, in Jugoslavia, *Atti. Soc. Italiana di Urol.* 1965, 398—401.
20. S. Petković, M. Tomić, M. Mutavdžić: Quelques considérations sur l'étiologie et la clinique du cancer du bassinet. *J. d'Urol. et Nephrologie* (Paris), 72, 429—444, 1966.
21. S. Petković, M. Mutavdžić, V. Petronić, V. Marković: Geographical distribution of cancer of the urothelium in Jugoslavia, *Urologia* (Treviso) 26, 425—433, 1968.
22. S. Petković, M. Mutavdžić, V. Marković: Les tumeurs du bassinet et de l'uretère, recherches cliniques et étiologiques, *J. d'Urol. et Neph.* (Paris), 77, 429—439, 1971.
23. S. Petković: Endemska nefropatija i tumori gornjeg urotelijuma. Simpozijum o endemskoj nefropatiji, održan 19—20. nov. 1970. u Srpskoj akademiji nauka i umetnosti (u štampi).
24. S. Petković i M. Išvaneski: Histološke promene na bubregu kod tumora pijeluma i uretera. Isti Simpozijum 1970. (u štampi).
25. S. Petković: Conservation of the kidney in operations for the pelvis tumours. *Brit. J. Urol.* (London), u štampi, 1972.
26. S. Petković: A plea for conserving operation of ureteral tumours, *J. Urol.* (Baltimore), u štampi, februar 1972.

27. A. Puhlev i sar.: Simpozijum Nephropathie endémique en Eulgarie, izd. Medicina i fiskultura, Sofija. (V. takode: S. Lamprew, N. Atanasov, I. Viktorow, S. Petrynska-Winkowska: La conférence int. d'Urologie, Budapest 1964, izd. Akademia Kliado.)
28. A. Puigvert: Usmeno saopštenje, Barcelona 1970.
29. E. Richers: Tumours of the kindey and ureter, ed. E. Livingston, London-Edinburgh, 1964.
30. J. Swift-Joly: Tumours of the renal pelvis and ureter, V Congres Intern. Soc. of Urology, London 1933, p. 211.
31. W. W. Scott: A rewiew of primary carcinoma of the ureter with report of a case. J. Urol. (Baltimore), 50, 45, 1944.
32. S. A. Vest: Conservative surgery in certain beningn tumouurs of the ureter, J. Urol. (Baltimore) 53, 97— , 1945.



DŽEMAL REZAKOVIĆ

**KRETANJE KRVNIH LIPIDA KOD OSOBA SREDNJE STAROSNE DOBI I OSOBA STARIJIH OD 60 GODINA SA POČETNIM I RAZVIJENIM STADIJUMOM DEGENERATIVNO-SKLEROTIČNIH PROMJENA NA ARTERIJALNIM SUDOVIMA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III 1972. god.)

Biološki — svaki organizam je podložan procesu starenja, ali se ne može reći kada to vremenski počinje. Fiziološke sposobnosti organizma uslovljavaju intenzitet tog procesa, odnosno on zavisi od toga koliko se organizam može uspješno da odupre utjecajima sredine u kojoj živi. Za faktore koji mogu da utječu na ubrzavanje procesa starenja kronološki je najpovoljnije razdoblje ljudskog života između 4. i 6. decenije. To je razdoblje kritičnih promjena, kad opada moć adaptacionih i autoregulacionih mehanizama organizma, pa je utjecaj sredine relativno snažniji i moćniji. Psihički stresovi, prolongirana emotivna stanja, neadekvatna i nedovoljna ishrana, suviše potencirane neke životne navike — mogu da utječu na cjelokupni metabolizam i da ubrzaju biološki ritam, pa se remeti ravnoteža između organizma i sredine. Degenerativno-proliferativne promjene na krvnim sudovima kao što je ateroskleroza mogu da progresivno ograničavaju adaptacionu moć organizma u uvijek promjenljivoj sredini, pa se na taj način ubrzava proces starenja. Prema zapažanjima *Aslana* i saradnika, kod osoba sa simptomima preranog starenja u 36,5% dominirala je ateroskleroza sa kliničkim manifestacijama na koronarnim i cerebralnim arterijama. *Grepi* je također primijetio da je tandem ateroskleroza-hipertenzija veoma često zastupljen kod osoba sa znacima preranog starenja (2,27).

Rane promjene na vaskularnom sistemu, kakve se javljaju u toku ateroskleroze, imaju za posljedicu poremećaj krvne irigacije, što nepovoljno djeluje na cjelokupnu trofiku i stimulira ekstenzivnu distrofičnu involuciju. Zbog toga se danas i smatra da evolutivni aterosklerotični proces može prouzrokovati smrt ili invaliditet većeg procenta osoba nego kancer, infekcija i saobraćajne nesreće zajedno (22). Aterogeneza sa pra-

tećim promjenama na arterijalnim krvnim sudovima je u tijesnoj korelaciji sa metabolizmom lipida, i danas je uglavnom prihvaćeno mišljenje da hiperlipemija skoro redovno prati aterosklerozu. *Le Maire* navodi da se ta pojava zapaža u 40 do 90% slučajeva, bez obzira da li se radi o idiopatskoj ili sekundarnoj hiperlipemiji (15). Arterijski zid fiziološki učestvuje u sintezi triglicerida, fosfolipida, a djelimično i holesterola, i ukoliko je aktivni lipolitički sistem zida arterije oštećen, smanjeno je kataboliziranje lipida, dolazi do njihovog nagomilavanja u zidu arterije, pa se time povećava brže i opsežnije formiranje ateroma (1, 25). *Böttcher i sar.* su našli da se evolucijom aterosklerotičnog procesa dolazi do povećane akumulacije lipida u zidu aorte, posebno slobodnog i esterificiranog holesterola (5) (tabela br. 1). Sve više ima podataka da su slobodni i este-

Tabela 1.

SASTAV LIPIDA U ZIDU AORTE U TOKU ATEROSKLEROZE  
(BÖTTCHER i sar. 1962)

Stadij	0	I	II	III
% lipida u suhom tkivu aorte	3	4,2	9,8	12
Sl. Holesterol,	8	12,7	16,3	19,3
Est. Holesterol,	5,6	12,3	30,2	33,8
Fosfolipidi	61,3	58,4	42,3	38
Trigliceridi	16,3	12,9	10	9,7
Masne kiseline	8,5	4,2	1,4	1

rificirani holesterol izrazito aterogeni, dok trigliceridi, slobodne masne kiseline, pa i slobodni holesterol imaju visoku tromboplastičnu aktivnost. Zajedno ova dva procesa izazivaju klinički manifestna arterijska oboljenja (1, 26).

Mada je prošlo skoro četiri decenije od prvog izdvajanja lipida, i danas smo još uvijek daleko od potpunog saznanja o biološkim zakonima metabolizma lipida. Ipak, uz kemijske analize, elektroforezu, denzitometriju i ultracentrifugu mogu se dobiti izvjesni podaci o kvalitetu i kvantitetu pojedinih frakcija lipida. Tu postoji za kliničara dvostruki interes:

— kvantitativno određivanje esterificiranog i slobodnog holesterola, fosfolipida, triglicerida, slobodnih masnih kiselina i totalnih lipida, kao i određivanja odnosa između pojedinih frakcija cirkulirajućih lipida;

— kvalitativni karakter lipidnih frakcija, njihova mobilnost, gustoća, kao i veličina i težina njihovih molekula.

Međutim, bilo koju metodu da upotrijebimo radi tipizacije lipida, uvijek postoji mogućnost greške, bez obzira da li vršimo pretraživanje nakon jednodnevnih normokaloričnih ishrane ili da više puta ponavljamo laboratorijske pretrage.

BOLESNICI I METODE

Koristeći se trasverzalom metodom, ispitivali smo korelaciju i učestalost između hiperlipemičnih stanja i degenerativno-proliferativnih i

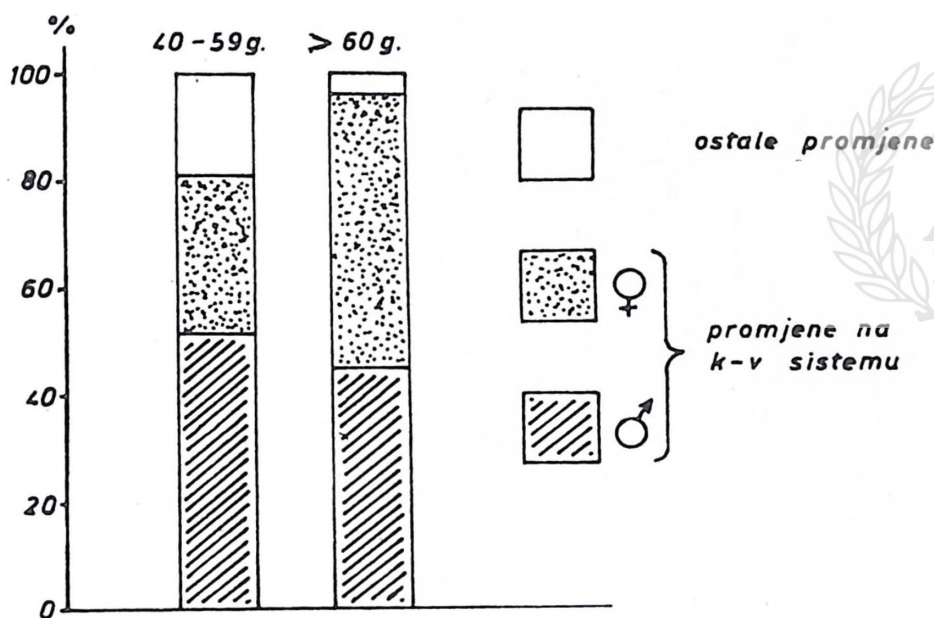
sklerotičnih promjena na arterijalnim sudovima kod 100 osoba u starosnoj dobi između 40 i 59 godina (42 žene i 58 muškaraca) i 100 osoba u starosnoj dobi višoj od 60 godina (52 žene i 48 muškaraca).

Na osnovu kliničkih kriterija iz ispitivanja smo isključili osobe sa dijabetes melitusom, sa jetrenim i bubrežnim oštećenjem, sa poremećenom funkcijom štitnjače, kronično pothranjene osobe i kronične alkoholičare. Uglavnom sva ona klinička stanja, koja idu sa simptomatskom, odnosno sekundarnom hiperlipemijom.

Sa kardio-vaskularnim tegobama u mladoj skupini bilo je 81% slučajeva, a u starijoj takvih je bilo 97 procenata (tabela br. 2). U identifikaciji vaskularnih promjena koristili smo se slijedećim metodama: elektrokardiografija, oscilometrija, pregled očnog vida, rendgen-snimak velikih arterijalnih sudova i palpatorni kvalitet zida arterije radijalis.

Tabela 2.

POSTOTAK OSOBA SA KARDIOVASKULARNIM PROMJENAMA U ISPITIVANIM DOBNIM SKUPINAMA



Biološke metode:

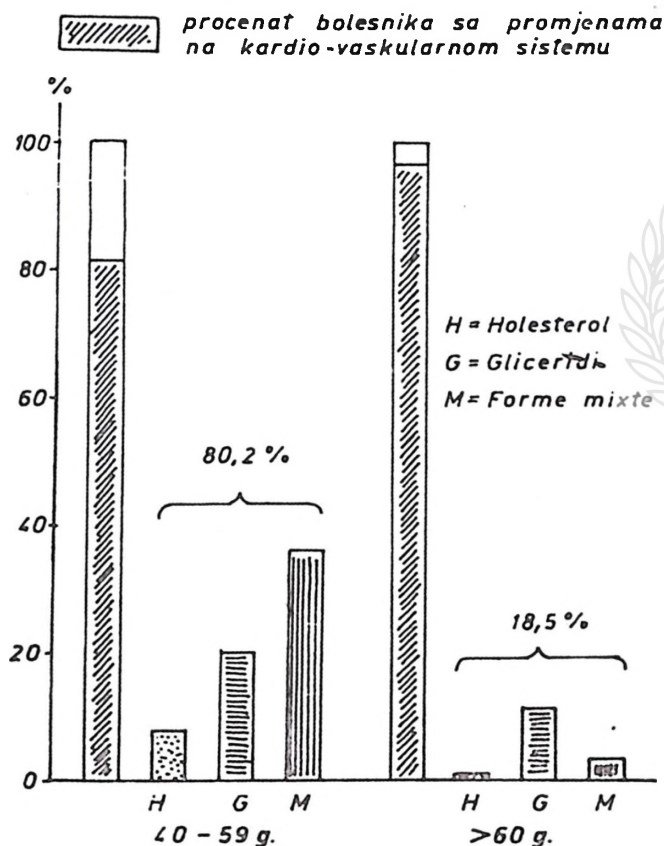
- određivanje cjelokupnih lipida (19),
- određivanje slobodnog i esterificiranog holesterola (28),
- određivanje fosfolipida (23),
- određivanje glicerida (24),
- određivanje slobodnih masnih kiselina (9),
- papirna elektroforeza (29),
- odnos beta- i alfa-lipida.

Ova pretraživanja se odnose na cirkulirajuće lipide u krvi. Svi bolesnici su u vrijeme ispitivanja bili na normokaloričnoj ishrani, a krv za identifikaciju lipida uzimana je dvanaest sati poslije posljednjeg obroka, redovno ujutro oko 8 sati.

### REZULTATI

U skupini ispitivanih osoba starosne dobi od 40 do 59 godina, gdje je bilo 81% sa promjenama na kardiovaskularnom sistemu, ustanovljena je hiperlipemija kod 80,2%, dok je u skupini starijoj od 60 godina, sa 97% kardiovaskularnih promjena, hiperlipemija ustanovljena kod 18,5% (tabela br. 3). Prosječna statistička aritmetička vrijednost bila je veća

Tabela 3.  
POSTOTAK POVIŠENIH LIPIDA PREMA POSTOTKU  
KARDIOVASKULARNIH PROMJENA U ISPITIVANIM DOBNIM  
SKUPINAMA



kod osoba mlade dobne skupine u slijedećim lipidnim frakcijama: slobodni i esterificirani holesterol, fosfolipidi, gliceridi i totalni lipidi, i tu postoji statistički signifikantna razlika (tabela br. 4). U elektroforetskoj analizi vrijednost beta-lipoproteina je također bila veća kod mlade skupine, sa naznačenom statističkom razlikom. Također postoji naznačena statistička razlika u odnosu beta-lipoproteina i neutralnih masti prema alfa-

Tabela 4.

TESTIRANJE SREDNJIH ARITMETIČKIH VRIJEDNOSTI SLOBODNOG I ESTERIFICIRANOG HOLESTEROLA, FOSFOLIPIDA, GLICERIDA, SLOBODNIH MASNIH KISELINA I TOTALNIH LIPIDA U ISPITIVANIM DOBNIM SKUPINAMA

## DOBNA SKUPINA OD 40-59 GODINA

	SH	EH	FL	GL	SMK	TL
$\bar{x}$	79,4	170,1	227,87	263,00	21,0	739,00
$\sigma_{\bar{x}}$	2,0	3,4	5,32	9,27	1,64	16,1

n - 100

## DOBNA SKUPINA VIŠE OD 60 GODINA

	SH	EH	FL	GL	SMK	TL
$\bar{x}$	54,9	120,0	170,55	182,00	23,0	526,00
$\sigma_{\bar{x}}$	1,27	2,14	4,25	1,09	4,22	13,9
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

n - 100

SH - slobodni holesterol, EH - esterificirani holesterol,  
FL - fosfolipidi, GL - gliceridi, SMK - slobodno masne kiseline,  
TL - totalni lipidi.



lipidoproteinima između mlađe i starije skupine ispitivanih osoba (slika br. 5). U mlađoj dobnoj skupini klinički su dominirale koronarne tegobe: svježi infarkt, stanje poslije preležanog infarkta, anginozne tegobe i slučajevi sa esencijalnom hipertenzijom sa naglašenim aterosklerotičnim promjenama na arterijama očnog dna. U jednom slučaju su verificirane i vaskularne promjene na donjim ekstremitetima, uz jasne oscilografske promjene i smanjenu temperaturu kože. Kutane promjene nastale zbog ekstravaskularnih depoa lipida bile su relativno rijetke, obično su bile lokalizirane na dorzumu šake. U skupini osoba starijih od 60 godina vaskularne promjene bile su skoro stopostotne: anginozne tegobe sa znacima hipoksije koronarki na elektrokardiogramu, promjene na velikim krvnim sudovima arterijalnog sistema, a rjeđe svježi srčani infarkti. Kutane promjene bile su nešto češće nego u mlađoj skupini, i to u predjelu očnih lukova i dorzumu šaka. Ekstremne promjene sa gangrenom na ekstremitetima nismo otkrili ni u jednom slučaju.

## KOMENTAR

Hiperlipemija je simptom heterogene grupe poremećaja, koji se razlikuju u kliničkoj manifestaciji, prognozi i terapiji, i ne definiše neko određeno oboljenje (17). Postoji više klasifikacija hiperlipemija, a najpoznatija je ona Fredricksonova na osnovu elektroforetskih kriterija

(10, 20). Na tabeli br. 6 i 7 prikazana je i opisana takva klasifikacija, te učešće pojedinih lipidnih frakcija u pojedinim tipovima hiperlipemije, kao i visina aterogenog rizika u pojedinim tipovima. Ovom podjelom ko-

Tabela 5.

TESTIRANJE SREDNJIH ARITMETIČKIH VRIJEDNOSTI ALFA- I BETA-LIPOPROTEINA I ODNOSA BETA-LIPOPROTEINA I NEUTRALNIH MASTI PREMA ALFA-LIPOPROTEINIMA

DOBNA SKUPINA 40-59 GOD.

LIPODOPROTEINI			$\frac{\beta + NM}{\alpha}$
	$\alpha$	$\beta$	
$\bar{X}$	23,26	59,84	3,61
$\sigma_{\bar{X}}$	0,58	1,55	0,132

$n - 100$

DOBNA SKUPINA VIŠE OD 60 GOD.

LIPODOPROTEINI			$\frac{\beta + NM}{\alpha}$
	$\alpha$	$\beta$	
$\bar{X}$	27,5	55,1	2,8
$\sigma_{\bar{X}}$	0,61	0,62	0,067
$P$	< 0,05	< 0,05	< 0,05

$n - 100$

NM - neutralne masti

riste se mnogi autori, mada L o e p e r predlaže izvjesnu korekciju u odnosu na tip III zbog elektroforetskih osobenosti pre-beta i beta-lipoproteina (18). Cazal dijeli tip II na dva podtipa: **a-podtip**: kada se jasno na elektroforetskoj vrpici razlikuju pre-beta i beta, i **b-podtip**: kada se potpuno ne razlikuju nego se prelijevaju jedna u drugu, odnosno spajaju (7). Nijedan od pet tipova hiperlipemije nije jedinstven i svaki od njih može biti primaran ili nasljedan, ili kao posljedica nekog drugog poremećaja (17). De Gennes predlaže svoju klasifikaciju na osnovu kliničko-hemijskih kriterija, jer smatra da je klasifikacija po Fredricksonu suviše restriktivna i da zanemaruje prelazne i kombinovane tipove (tabela br. 8). De Gennes pridaje naročitu važnost težini i veličini molekula lipida, gustoći i pokretljivosti pojedinih lipidnih frakcija, odnosno njihovu aterogenost po-



Tabela 9.

## OSOBI NE I SASTAV LIPIDOPROTEINSKIH FRAKCIJA (CAZAL, 1968)

lipidoproteini	alfa-1	beta	pre-beta	hilomikroni
g/l u plazmi	2,5 1,21—1,063	4,25 1,063—1,006	1,5 1,006	0 1,006
gustoća	HDL	LDL	VLDL	
Å	100	300	200	5000
elektroforetska migracija	alfa-1	beta	alfa-2	nema migracija
% proteinske komponente	33—69	21	9	2
% lipidnih komponenti	41—67	79	91	98
holesterol	32	55	20	2
fosfolipidi	47	30	30	3
trigliceridi	17	15	50	93
zamućenost seruma	Ø	Ø	+	++
metabolično porijeklo	jetra, intestinum	jetra	jetra	ishrana

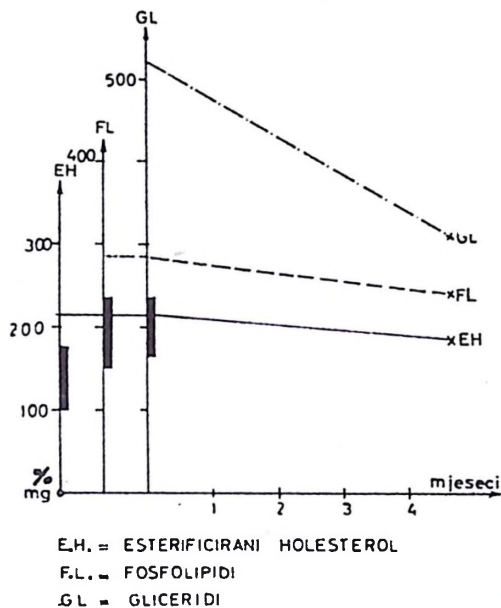
vezuje sa njihovim osobenostima. Ovaj autor smatra da su izvanredno aterogeni lipidi malih molekula, male težine i veće pokretljivosti (11 i 12). Na tabeli br. 9 navedene su osobenosti i sastav raznih lipidoproteina prema Cazalu. Tu se vidi da hilomikroni sadrže najviše lipida, ali se smatra da su oni najmanje aterogeni (7). Bilo koji kriteriji da se prihvate, danas je većina autora saglasna u ocjeni aterogenog rizika u toku hiperlipemičnih stanja. Aterogeni rizik postoji u 69% kod osoba sa esencijalnom hiperholesterinemijom (tip II), kod osoba sa miješanom hiperlipemijom (tip III) taj rizik se penje do 70%, a kod osoba sa endogenom hipergliceridinemijom aterogeni rizik je 21%, što znatno zavisi od upotrebe alkohola, ugljenih hidrata i tjelesne težine (16). Međutim, ne postoji uvijek korelacija između hiperlipemije i stepena aterogenih promjena.

Kod naših posmatranih skupina dominira tip III, odnosno miješana hiperlipemija u mladoj skupini. Za tip III danas se zna da je izrazito aterogen. U ovoj skupini je postojala korelacija kod većine osoba između hiperlipemičnih stanja i koronarnih tegoba, kao i učestalost svježeg srčanog infarkta. U skupini starijoj od 60 godina češći su slučajevi sa povećanim gliceridima. Čista hiperholesterinemija je bila veoma rijetka u obje skupine. Zanimljivo je da u starijoj dobnoj skupini, gdje su postojale izrazite sklerotične promjene na arterijama, procenat osoba sa hiperlipemijom je daleko niži nego u mladoj skupini. Može da postoji više razloga zbog kojih su lipidi kod starijih osoba niži nego u mladoj skupini: smanjen apetit, nepodnošljivost prema masnoći zbog gastro-intestinalnih promjena koje prate staračko doba, smanjena sposobnost apsorpcije i, najzad, vjerovatno smanjena sposobnost sinteze lipida, odnosno povećan katabolizam u starosti. Svi ovi razlozi mogu biti kombinovani, odnosno mogu da sadjejuju. S druge strane, arterijalni zid kod starih osoba može da bude sklerotično izmijenjen iz više razloga, pa više ne može da tako aktivno učestvuje u metabolizmu masti, što je praćeno i pojavom insuficijencije lipolitičkog sistema u zidu arterije.

Ova zapažanja što su proizašla iz naše transversalne studije nameću razmišljanja o tretmanu hiperlipemičnih stanja i o tretmanu kada postoje izrazite vaskularne promjene, kao što jes lučaj kod starijih osoba, a gdje nemamo povećanje krvnih lipida. U tretiranju hiperlipemičnih, posebno slučajeva sa »forme mixte«, koristili smo se preparatima »Atromidin« i »Ronicol«. Iz tabele br. 10 vide se oscilacije lipidnih frakcija pod djel-

Tabela 10.

KRETANJE SREDNJIH ARITMETIČKIH VRIJEDNOSTI ESTERIFICIRANOG HOLESTEROLA, FOSFOLIPIDA I GLICERIDA POD DJEJSTVOM ATROMIDINA KOD 30 OSOBA SA MIJEŠANOM HIPERLIPEMIJOM



stvom atromidina. Dok trigliceridi izrazito padaju, esterificirani holesterol veoma slabo reaguje na aplicirani atromidin. Prilikom primjene ronicola u parenteralnoj formi rezultati su bili mnogo bolji u odnosu na smanjenje holesterola u krvi. Međutim, hiperlipemična stanja mogu biti različita po porijeklu, pa je i sasvim razumljivo da ne može biti ni jedinstvene dijete ni jedinstvenog djelotvornog lijeka koji bi mogli uspješno da korigiraju sve tipove hiperlipemija. Kao što je gore napomenuto, problem je kako tretirati slučajeve starih osoba sa vaskulopatijama, ali bez poremećenog metabolizma lipida.

Pored aterosklerotičnih promjena kakve se mogu susresti i kod starih osoba ili promjena kao što je medioskleroza tipa Mönckeberg, postoje vaskulopatije, koje su nastale kao posljedica starenja arterija, bez ikakvog učešća metabolizma lipida, a to je i patoanatomski već bilo potvrđeno. Prema Boy-Tessieru, taj proces je sasvim suprotan procesu ateroskleroze. To je x e r o s a. U osnovi se radi o proliferaciji i modifikaciji vezivnog tkiva prema muskulaturi intime. Prema Verzaru, bujanje vezivnog tkiva i njegova modifikacija jeste jedna od osnovnih promjena u toku starenja. U suštini tu su duboke fiziko-hemijske promjene u mu-

kopolisaharoidima. Paralelno sa tim u zidu arterija dolazi do kvalitativnih alteracija elastičnog tkiva sa pojavom fragmentacije i granulacije uslijed sniženja aminokiselina. Kao treća karakteristika procesa starenja arterija je pojava kalcifikacija u mediji. L e r i c h pretpostavlja da dolazi tada do migracije koštanog kalcija prema zidu arterije. Iz svih tih razloga takva arterija je rigidna, gubi elasticitet, pa je njezina vazomotorna i termička adaptaciona moć jako ograničena. Postoji sklonost ka fragilitetu (3, 4, 13). U takvim stanjima terapijski može da bude od koristi primjena kalijevog jodida u soluciji. Ako se nije u mogućnosti da se provede dugotrajna preventivna terapija u slučajevima kombinovanih procesa kao što je ateroskleroza sa starenjem, prema 6-godišnjim iskustvima autora iz Lyona primjena protelipana može da bude od koristi. Taj preparat sadrži pankreasni enzim elastazu, koja fiziološki reguliše lipide i proteine na nivou arterijelnog zida i na taj način štiti integritet arterijelnih krvnih sudova. Primjena lipolitika kod starih osoba sa aterosklerozom može da dovede do demobilizacije lipida ateroma i na taj način da se stvore povoljni uslovi za entotelijalne lezije, ulceracije i formiranjem tromba na mjestu ulceracija. Poznato je da su ti aterogeni trombi veoma otporni prema trombolitičnoj terapiji (6, 8, 22).

Zbog smanjenog apetita i obično manjeg unošenja masti, kod starih osoba ne može se očekivati postizanje povoljnih rezultata primjenom supstanci koje umanjuju apsorpciju masti, kao što je holesterilamin (14).

#### ZAKLJUČAK

S obzirom na različito porijeklo hiperlipemija, potrebno je identificirati svaku hiperlipemiju radi dijagnostičkog stava i adekvatnog tretmana. U našoj studiji, na osnovu klasifikacije po Fredricksonu, ustanovili smo da je u dobi od 40 do 59 godina najčešći tip miješane hiperlipemije sa izvjesnom korelacijom u odnosu na koronaropatije. U prosjeku su vrijednosti krvnih lipida bile niže u skupini osoba starijih od 60 godina. Iznosi se problem tretiranja vaskularopatija kod starih osoba.

DŽEMAL REZAKOVIĆ

#### THE MOVEMENT OF BLOOD LIPIDS IN MIDDLE-AGED PERSONS AND PERSONS OLDER THEN 60 YEARS WITH BEGUN AND DEVELOPPED STADIUM OF DEGENERATIVE SCLEROTIC CHANGES ON ARTERIOUS VESSELS

#### SUMMARY

In consideration of different origin of hiperlipemy, it is necessary to indicate every hiperlipemy because of odecvat diagnosis and menagement this study and on the basis of classification of Fredrickson, our data established a mixed hiperlipemy with all patients from fourthy till fifty-nine uears of ages. The author also had find a correlation between a mixed hiperlipemy in relation with coronaropathie. On the average all patients with sixty years of ages have the lower values of lipids in the blood. In the continaution author discussed this problem as same as the menagement of vascularopathie of old patients.

## LITERATURA

1. Adams C. W. M.: Atheroma Lipids, *J. Atheroscl. Res.* 7 (1967), 117—119.
2. Aslan A., David C. et Vrabescu A.I.: Contribution à l'étude du vieillissement prémature, »ACTUALITE en MEDECINE«, Sarajevo, maja 1967.
3. Audier M. et Moutafian J. J.: Vieillissement artériel, *ANGEIOLOGIE — Tome II*, Editions Doin-Deren et Cie, Paris (1966), 1130—1131.
4. Berthaux P.: Le vieillissement normal et pathologique, *Revue Prat.* 2 (1972), 151—165.
5. Böttcher C. J. F. et Klynstra F. B.: Content of acid imuno polysaccharides in the human aorta, *J. Atheroscl. Res.* 2 (1962), 263—268.
6. Bouvier C. A.: Le role des lésions endothéliales dans la thrombogénèse, *COAGULATION* 3 (1971), 171—175.
7. Cazal P.: Hemotypologie descriptive, Editeur: Institut Hemat. Fac. Médecine, Montpellier (1968), 274—305.
8. Connor W. E., Hoak J. C. and Warner E. D.: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Disease including coronary, cerebral and peripheral Thrombosis, Editor, Duckert F., Stuttgart F. K. Schattauer-Verlag (1966), 193—216.
9. V. P. Doole and Meinertz H.: DETERMINATION FREE FATTY ACID *J. Biol. Chem* 235, 2595. 1960.
10. Fredrickson D. S. and Lees R. S.: A System for phenotyping hyperlipoproteinemia, *Circulation* 31 (1965), 321—325.
11. De Gennes J. L.: Les hyperlipémies idipathiques, *Presse Médicale* 79 (1971), 801—806.
12. De Gennes J. L., Turpin G. et Truffert J.: Situation des complications cardiovasculaires dans une série de 117 cas d'hyperglycémie majeur endogène, *Presse Médicale* 79 (1971), 801—806.
13. Gerson L. et Merlen J. F.: L'Atherosclérose, *ANGEIOLOGIE — Tome I*, Editions: Doin-Deren et Cie, Paris (1966), 394—413.
14. Kempf V. and van Der Linden W.: Effect of cholestyramine on the synthesis-ratio of cholic and chenodeoxycholic acid in hamsters, *Int. J. clin. Pharmacol.* 4 (1971), 424—428.
15. Lemaire A.: Les Hyperlipémies, *Presse Médicale* 78 (1970), 1467—1469.
16. Lemaire A.: Classification des Hyperlipidémies, *Presse Médicale* 79 (1971), 789—790.
17. Levy R. L. and Langer T.: Hypolipidemic drugs and Hyperlipoproteinemia, *Ann. New York Acad. Sci.* 179 (1971), 475—480.
18. Loeper J., Rouffy J. et Mille Loeper J.: Contribution à l'Etude des Hyperlipidémies mixtes avec surcharge distincte en lipoprotéines Béta et pre-Béta, *Presse Médicale* 79 (1971), 797—800.
19. Mosman W.: *Artz Labor* 13, 351—353, 1967.
20. Matzkies F. und Grabner W.: Zur Differenzierung und Therapie der Hyperlipoproteidämien *Zeit, prakt. Geriatrie* 3 (1971), 104—109.
21. McDonald H. J. and Ribeire L. P.
22. Perrault M. et Dunet R.: Peut-on et doit-on traiter l'athérosclérose? — *Rev. Pratic.* 21 (1971), 4951—4960.
23. Rappaport H.: Rapid microchemical methods for blood and csf examinations, Grune and Stratton, N. Y. 1949 (citirano prema M. Herman-Fišer: *Kliničko-biokemijske pretrage*, Zagreb 1956, str. 319—320).
24. Richter R.: Triglyceridi: Enzymatic determination as Glycerol *Clinical Chemistry*. Karger-Basel 1969, p. 274—278.
25. Smith E. B.: The influence of age and atherosclerosis on the chemistry of aortic intima, *J. Atheroscl. Res.* 5 (1965), 224—227.

26. Sorbye O., Phillips F. C. and Lundberg W. O.: Potential function of cholesterol in blood coagulation: amplification of phospholipid thromboplastic activity *Lipids*, 6 (1971), 139—140.
27. Taggart P. and Carruthers M.: Endogenous hyperlipidaemia induced by emotional stress of racing driving *Lancet* I: 363—366, 1971.
28. Zurkovski P.: A rapid method for Cholesterol Determination With a Single Reagent *Clin. Chem.* 10, 451—453, 1964.
29. Žemva M. i Žemva M.: Elektrokemijsko određivanje lipida, *Klinička biokemija*, Med. knjiga, Zagreb — Beograd 1961, str. 362—363.



EŠREF SARAJLIĆ i NEDŽAD HADŽI-MUSIĆ\*

## AKUTNI SALICILIZAM U DJECE

### UVOD

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III 1972. god.)

Akutni salicilizam u djece ima značajno mjesto u grupi medikamentoznih trovanja, i to iz dva razloga: jedan je zbog veoma proširene upotrebe ovoga lijeka bilo kao analgetikuma, antipiretikuma ili antireumatikuma, a drugi zbog niza kliničkih i terapijskih odlika koje su upoznate u posljednje vrijeme, kao i zbog kumulativnog svojstva koje može da izazove teške oblike trovanja i trajnija oštećenja parenhimatoznih organa, a i da dovede do smrtnog ishoda (S e g a r, 1971).

Iako se u nas trovanja ovim medikamentom ne pominju tako često, sigurno je da se dešavaju kako u stacionarnim uslovima, tako i u ambulantno-polikliničkoj službi. Egzaktni podaci o učestalosti trovanja ovim medikamentom nisu poznati kod nas, ali ozbiljnosti radi možemo navesti podatke da u SAD-u trovanja salicilatima čine jednu trećinu svih trovanja u djece u starosti ispod 5 godina (B r e w e r, 1970).

### ISTORIJAT

Salicilati se u medicini upotrebljavaju još od Hipokrata; tada su prepisivani u soku od jablanovog drveta za bolesti očiju. U 1763. godini E. Stone diskutuje o antipiretskom djelovanju djelotvorne supstance iz kore vrbe u liječenju malarije. Međutim, tek 1830. L e r o u x nalazi da je salicil bio zaista ta djelotvorna supstanca u kori vrbe, a 1853. von G e r h a r t sintetizira salicilnu kiselinu. Četrdeset godina nakon toga direktor firme »Bayer« u Njemačkoj F. Hoffman zbog svog teškog reumatoidnog

---

\* *Pedijatrijska klinika Medicinskog fakulteta, Sarajevo.*

artritisa upotrebljava sa uspjehom u svom liječenju salicilnu kiselinu. Od tad se salicilna kiselina sve više uvodi u terapiju, a ime aspirin dobija 1899. od H. Dresera (Brewer, 1970).

#### HEMIJA

Osnovu salicilne kiseline čini orto-hidroksi-benzolna kiselina. Iako ima niz različitih preparata sa ovom djelotvornom supstancom, najviše je danas u upotrebi preparat acidum acetilosalicylicum, čije je najpopularnije ime »aspirin«. Da bi se smanjila gastrična iritacija koju izaziva acetyl-salicilna kiselina, ona se kombinuje sa različitim solima i anacidima ili se presvlači želatinom. Acetyl-salicilna kiselina je danas svakako jedan od najuspješnijih medikamenata protiv bolova, temperature i reumatskog otoka zglobova.

#### FARMAKOLOGIJA I FIZIOLOŠKI EFEKTI

Iako intimni mehanizam djelovanja salicilata u organizmu ostaje i danas nejasan, izvjesna specifična djelovanja ovog lijeka su dobro danas proučena i poznata.

Salicilati se skoro uvijek daju oralno i brzina resorpcije ovisi o hemijskom stanju supstance (solucija ili čvrsti preparat), o kiselosti želučanog sadržaja i crijeva, te viskoznosti intestinalne tečnosti (Muir et al. 11., 1955).

Ako se lijek daje u čvrstoj formi, onda polazi kroz slijedeće faze:

1. otapanje. 2. difuzija preko mukozne membrane gastrointestinalnog trakta i 3. difuzija kroz ćelijsku membranu. Ako se aciditet gastrointestinalnog trakta snizi, resorpcija otopljenog medikamenta se povećava. Puferovani preparati povećavaju stoga resorpciju salicilata, a istovremeno smanjuju gastričnu iritaciju. Resorbovani salicilat veže se za plazmatske proteine, posebno za albumin. Aspirin se relativno slabo veže, a u krvi se brzo deacetilira na jon salicilata, koji se kao takav čvrsto veže za plazmatske proteine. Ovo čvrsto vezivanje čini jednu efektivnu konkurenciju vezivanju drugih supstancija za proteine, kao što su bilirubin, penicilin, tiroxin. Poznato je da je triptofan jedina aminokiselina koja se veže za plazmatske proteine, a koja biva iz te veze potisnuta aspirinom kod reumatskih bolesnika. Za ovu pojavu zasada nema adekvatnog objašnjenja (Kraus, 1972).

Druga interesantna opservacija koja se odnosi na farmakodinamsko djelovanje salicilata je da aspirin acetilira in vitro tjelesne konstituentne kao što su plazma, proteini, hormoni, enzimi, DNA i RNA.

Jedna od mogućih posljedica biološke acetilacije može da se odnosi na inhibitorne efekte aspirina, na trombocitnu agregaciju; trombociti su pokriveni na dosada još neodređenim mjestima sa acetylnim grupama i

mogu da promijene funkciju. Natrijev salicilat, međutim, nema efekta na funkciju trombocita (Bowie, Owen, 1969, Kosorić, 1964, Veltkamp, 1970). Prema Kraneu (1972), transacetilacija bi mogla da objasni izvjesne efekte karakteristične za aspirin, ali ne bi objašnjavala na koji način salicilatni joni djeluju kao antinflatorni agens. Nedavne studije (Krane, 1972) upravljene su na proučavanje djelovanja salicilata i indometacina na sintezu prostaglandina. Indometacin, aspirin i slabije djelujući natrijev salicilat smanjuju stvaranje prostaglandina. Indometacin i aspirin ovo izazivaju u koncentracijama koje se postižu in vivo, dok je natrijev salicilat u tom pogledu manje potentan. Na osnovu ovoga je bilo sugerisano da ovi lijekovi zasnivaju svoje antipiretsko i antiinflatorno djelovanje putem promjene stvaranja ubikvitarnih prostaglandina koji se vjerovatno nalaze među hemijskim medijatorima upale. Ako se utvrdi da su prostaglandini najvažniji medijatori inflamacije, ovi bi efekti aspirina i indometacina bili od velikog značaja. Ove opservacije su blisko vezane sa saznanjima o efektima lizozomskih enzima i drugih medijatora inflamacije, kao što je sistem kalikrein-kininogen-kinin, za koje je takođe dokazano da na njih aspirin djeluje inhibitorno.

Salicilna kiselina brzo prodire u ćelije krvi, u tkivo sinovije spinalnu i peritonealnu tečnost, pljuvačku, pa čak i u mlijeko dojilje.

Takođe, i placentarna barijera je propusna za salicilate. Terapijske koncentracije su od 15 do 30 mg na 100 ml. seruma (Gasul et al., 1966). Međutim, kako je izneseno, distribucija salicilata u organizmu nije podjednaka, što je od značaja u nastanku trovanja, jer koncentracija salicilata od 40 mg% u krvi nakon iznenadne veće ingestije nije od istoga značaja kao i takva koncentracija u bolesnika koji je pod dužom terapijom salicilata i čija su tkiva saturirana (Seger, 1971).

#### EKSKRECIJA

Izlučivanje salicilata reguliše uglavnom brzina glomerularne filtracije kao i tubularne sekrecije, te brzina protoka urina i najzad aciditet urina (Brodsky and Carrasquer, 1962). Glavni produkti salicilne kiseline su: salicil-urina kiselina, salicil-fenol-glukuronid i salicil-acil-glukuronid, uz nešto slobodnih salicilata, te gentizinska kiselina (Brewer, 1970, Summitt, Etteldorf, 1964). Od značaja je da bikarbonati, izazivajući alkalizaciju urina, povećavaju sekreciju salicilata. Skoro svi salicilati dati u pojedinačnoj dozi ekskreciraju se urinom u toku 48 sati; međutim, pri administraciji multiplih doza i produženog davanja ekskrecija salicilata se stabilizuje nakon 3 dana.

#### DOZA

Doza se razlikuje prema tome da li se salicilat upotrebljava kao antipiretik, odnosno kao antireumatik. Kao antipiretika najčešće upotrebljavana doza je između 30 do 50 mg/kg, tj. tež. na 24 sata, a kao antireuma-

tikuma između 80 do 120 mg/kg, tj. tež. na 24 sata kod djece (Ansell, 1963, Berović, 1971, Done, 1960).

Tabela 1.

FARMAKOLOGIJA SALICILATA  
(Poželjni efekti) mod. Brewer E., 1970.

Red. broj	Tip djelovanja	Klinički efekti	Mehanizam
1.	ANTIINFLAMATORNO	Reducira otok, crvenilo i bol; antipiretik	Nepoznato — može da bude efekt smanjenja kapilarnog permeabiliteta
2.	ANALGETIČNO	Selektivno depresira CNS	Slabo razumljivo: Moguće supraspinalno; takođe i periferno
3.	IMUNOLOŠKI	Suprimira stvaranje antitijela. Inferferira se sa agregacijom antigen-antitijelo. Inhibira otpuštanje histamina indukovano antigenom (in vitro). Stabilizira kapilarni permeabilitet u prisustvu imunološkog inzulata.	Nije moguće jednostavno adekvatno objasniti

Tabela 2.

FARMAKOLOGIJA SALICILATA  
(Nepoželjni efekti) mod. Brewer E., 1970.

Red. broj	Tip djelovanja	Klinički efekti	Mehanizam
1.	RESPIRATORNI	Stimulira respiraciju direktno i indirektno. Povećava potrošnju kisika.	Supramedularno
2.	NA ACIDOBAZNU RAVNOTEŽU I ELEKTROLITE	Respiratorna alkalozna renalna kompenzacija, tada metabolička acidoza	Povećanjem pH i smanjenjem pCO <sub>2</sub> . Izlučivanjem Na bikarbonata i kalijuma. Urin alkalni.
3.	KARDIOVASKULARNO	Rumenilo kože Palpitacija	Dilatacija perifernih krvnih sudova sa većim dozama zbog direktnog djelovanja na njihovu glatku muskulaturu. Cirkulatorni depresant sa velikim dozama zbog centr. vazomotorne paralize.
4.	GASTROINTESTINALNI	Gubitak krvi. Iritacija želudačne mukoze. Peptični ulcus	Direktni efekat. Lokalne ulceracije.
5.	NA JETRU	Povećanje plazmatskog protrombinskog vremena.	Nije toksično djelovanje. Povećanje u volumenu odavanja žuči. Smanjenje u ekskreciji holata.

(Nastavak tab. 2)

6. NA BUBREGGE	Povećava celularne elemente u urinu. Dijureza.	Ljušti bubrežne ćelije. Inhibira tubularnu reorpciju urata i fosfata zbog resp. alkaloze.
7. NA KRV	Anemija	Glavni uzrok: gastrointestinalni gubitak krvi. Sporedni: povećana destrukcija eritrocita.
8. NA KRV	Reducira SE	Smanjuje sadržaj plazmatskog fibrinogena.
9. METABOLIČKO	Neodređeno	Oksidativna fosforilizacija; inhibicija sinteze glutamina; aktivnost mišićne fosforilaze. Stimulira aktivnost adenozin-trifosfataze u mitohondrijima.
10. NA ENDOKRINE ŽLIJEZDE	Reducira krvni šećer Smanjuje nivo PBI. Deprimira tiroidnu aktivnost.	Moguće zbog korištenja glikoze od perifernog tkiva, mišića itd.
11. RIJETKI GENERALIZOVANI NEPOŽELJNI EFEKTI	Alergija na Aspirin, Kožni rash, Asthma.	

Na gornjim tabelama je dat tabelarni prikaz poželjnih i nepoželjnih efekata salicilata. Tabela 1 prikazuje poželjne, a tabela 2 nepoželjne efekte dejstva salicilata.

#### NAŠI BOLESNICI

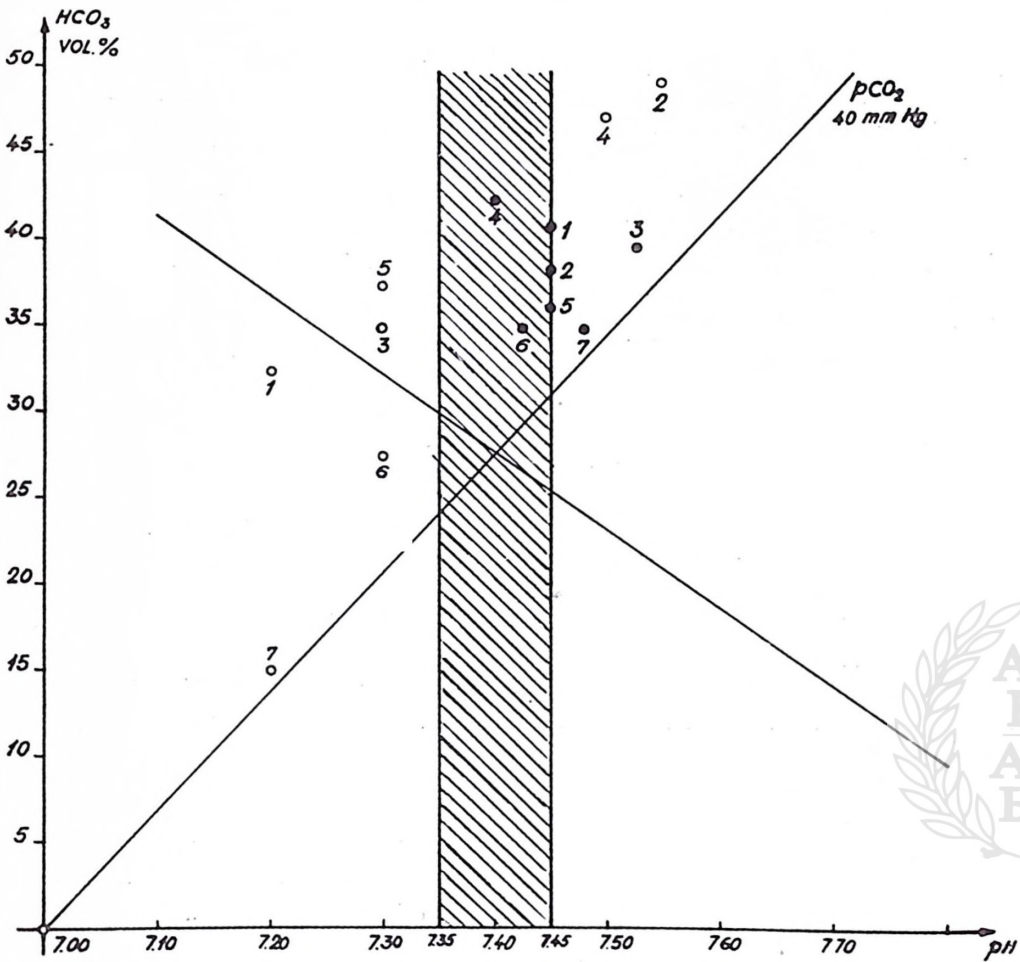
U toku 10-godišnjeg perioda na Dječijoj klinici u Sarajevu liječeno je 1.880 bolesnika od reumatske bolesti, reumatske srčane bolesti, reumatoidnog artritisa i drugih sistemnih bolesti vezivnog tkiva, gdje smo iskoristavali salicilate u terapijske svrhe. U ovome periodu imali smo 8 bolesnika kod kojih se razvio akutni salicilizam, u sedmorice zbog terapijskog predoziranja, a u jednoga bolesnika trovanje je bilo zadesno.

Na tabeli 3 prikazani su znaci i simptomi koje su naši bolesnici razvili u toku akutnog salicilizma. Ovi znaci i simptomi su bili praćeni promjenama u acidobaznoj ravnoteži, što predstavlja osobitost u toku akutne faze trovanja salicilatima (Davenport, 1971, Done, 1960). Pod djelovanjem salicilnog jona dolazi do podražaja disajnog centra, što rezultuje pojačanim i ubrzanim disanjem, te dovodi do respiratorne alkaloze. U ovoj fazi bolesnik klinički ne ispoljava neke teže znake, nešto je mirniji nego obično, somnolentan je. Starije dijete se tuži na mučninu i ublijedi, ponekad i povraća. Ova faza brzo prolazi, već nekoliko sati nakon početka povraćanja-trovanja. U većini slučajeva klinički je gotovo i nezapaženo, jer je kod naših bolesnika trovanje nastupilo obično nakon posljednje večernje doze salicilata. Tek na jutarnjoj viziti su primjećene promjene u smislu akutnog salicilizma.

Tabela 3.  
TABELARNI PRIKAZ NAŠIH BOLESNIKA U FAZI AKUTNOG  
SALICILIZMA

Red. br.	Inicijali	Matič. broj ist. bol.	Dob	Pol	Klinička dijagnoza	Doza salicilata na kg tjel. težine	Salicitemija	Acidobazno stanje krvi	Dan pojave salicilizma od poč.	Klinička procjena stanja svijesti	Ishod
1.	Ranko M.	823/59.	8. g.	m.	M. Rheumaticus	100 mg/kg/24 h	53 mg%	Metab. ac.	10 dana	Somnolentan	Ozdravljenje
2.	D. Fikret	593/59.	13. g.	m.	M. Rheumaticus	100 mg/kg/24 h	38 mg%	Resp. alkal.	3 dana	Nemir	Ozdravljenje
3.	R. Ivan	240/59.	4,5 g.	m.	Arthritis rheum. juvenilis	100 mg/kg/24 h	30 mg%	Metab. ac.	10 dana	Prekomatozno stanje i nemir	Ozdravljenje
4.	L. Božana	121/59.	12. g.	ž.	M. Rheumaticus	100 mg/kg/24 h	?	Resp. alk.	15 dana	Psihički nemir	Ozdravljenje
5.	E. Dumjana	252/59.	5. g.	ž.	M. Rheumaticus	100 mg/kg/24 h	30 mg%	Metabol. ac.	10 dana	Prekomatozno stanje	Ozdravljenje
6.	B. Enes	1906/59.	3. g.	m.	Arthritis rh. juvenilis	144 mg/kg/24 h	62 mg%	Metab. ac.	7 dana	Pomućena svijest Soporozan	Ozdravljenje
7.	E. Slobodan	938/60.	2,5 g.	m.	Intoxicatio cum Salicilata	Popio 18 tableta acisala a, 0,5 grama	53 mg%	Metabol. ac.	Nakon četiri sata	Soporozan	Ozdravljenje
9.	F. Sanela	625/70.	9 mj.	ž.	Tonsilloph. ac. Intoxicatio cum Salicilata	Svaka tri sata po 125 mg	66 mg	Metabol. ac.	3 dana	Soporozna	Ozdravljenje

GRAFIKON 1.



LEGENDA: ○ — AKUTNI SALICILIZAM  
● — NORMALIZACIJA U TOKU 24—116 SATI TERAPIJE

Grafikon I prikazuje zbirno stanje acidobazne ravnoteže kod naših bolesnika u fazi akutnog salicilizama i nakon terapije. Na osnovu određivanja acidobaznih parametara, svi su naši bolesnici, izuzev 2, zatečeni u fazi metaboličke acidoze, manjeg ili većeg stepena, uz već pokrenute kompenzacione mehanizme. Tada smo mogli da konstatujemo i znake cerebralne ekscitacije ili depresije, kao konfuziju, vidne halucinacije, stupor, bulbarne znake: rezistentnu hiperpireksiju, Kusmaulovo disanje, tahikardiju, povraćanje i ostalo.

Ove znake i simptome smo prikazali na tabeli 4.

Tabela 4.  
(ZNACI I SIMPTOMI SA STRANE CNS)

Klinički znaci i simptomi		M. Ranko	D. Fikret	R. Ivan	R. Božana	E. Đumjana	B. Enes	E. Slobodan	F. Sanela
Stanje svijesti	Koma Prekoma	—	—	+	—	+	—	—	—
Klinička procjena	Sopor somnolen-nemir	+	+	—	+	—	+	+	+
Disanje	Kussmaul.						+	+	+
	Polipnoa	+	+	+	+	+	+		
	Tahipnoa	+	+	+	+	+		+	+
Redoslijed simptoma									
1.	Glavobolja	—	+	—	+	—	—	—	—
2.	Zujanje u ušima	+	+	+	+	+	+	—	—
3.	Povraćanje	+	+	+	+	+	—	+	—
4.	Krvarenja	—	—	—	+	—	—	+	—
					iz nosa			nos i usta	
5.	Znojenje	—	—	—	—	—	+	+	+
6.	Kožne promjene Ospa	—	—	—	Crvenilo kože	—	—	—	—
7.	Temperatura	—	—	—	—	—	—	—	+
8.	Palpitacija	—	+	—	—	—	—	—	—
9.	Tahikardija	+	+	—	—	+	+	+	—

S obzirom da su ovi bolesnici bili pod stalnim nadzorom, te da je postavljena brza dijagnoza salicilne intoksikacije, uključivana je odmah trajna perfuzija izotone otopine glukoze i fiziološkog rastvora, a prema stepenu acidobaznog poremećaja tome je dodavan i bikarbonat, u svrhu korekcije postojeće metaboličke acidoze. Salicilati su bili tada u većine bolesnika obustavljeni iz dalje terapije u toj fazi, a kod dva bolesnika su bili smanjeni. Kod naših bolesnika, vjerovatno zbog brze intervencije, nije se razvila koma niti je bilo znakova oštećenja jetre ili bubrega, a niti jedan bolesnik nije završio letalno. Kod bolesnika pod br. 4 konstatovana je hiperglikemija, glikozurija i acetonurija, dakle znaci poremećenog ugljikohidratnog metabolizma. Ovi su znaci, međutim, nestali nakon obustave salicilata i davanja ostale terapije. Test opterećenja glukozom nakon smirivanja akutne faze salicilizma dao je normalnu krivulju. Dva su

naša bolesnika imala krvarenje na nos u toku akutne faze trovanja salicilatima, dok drugih vidljivih težih krvarenja nije bilo. U jednog bolesnika smo imali progredijentnu anemiju, koju smo shvatili kao posljedicu intestinalnog krvarenja, jer sa isključenjem salicila anemija se bez neke posebne terapije popravila.

#### KOMENTAR

Smatrali smo potrebnim iznijeti naša iskustva sa ovim trovanjem, jer će vjerovatno nova saznanja o djelovanju jona salicila proširiti njegovu upotrebu, a time i mogućnost akutnog salicilizma. Na osnovu dosadašnjih farmako-dinamskih karakteristika salicilata ljekar mora da odredi i rizik njegove terapijske upotrebe i dužinu davanja. Oštećenja koja može da izazove jon salicila su široka gotovo kao i njegovi terapijski efekti. Pitanje dozaže i dužine davanja kao i ritma davanja (dnevnog unosa) jeste pitanje koje treba rješavati od bolesnika do bolesnika, računajući na sposobnost salicilnog jona da se kumulira u tkivu i dovodi do naglog trovanja, posebno u onih koji su dehidrisani. Akutni salicilizam se može razviti čak i nakon pojedinačne doze od 500 mg u djeteta koje je dehidrisano (Greenet, 1959). Češća su trovanja kod djece sa produženim uzimanjem salicila jer je to kumulativni medikament, i sve što utiče na njegovu resorpciju i eliminaciju preko urinarnog trakta povećava rizik upotrebe ovoga po ekstenzivnosti upotrebe na izgled bezazlenog medikamenta.

EŠREF SARAJLIĆ and NEDŽAD HADŽI-MUSIĆ

#### ACUTE SALICYLISM IN CHILDREN

#### SUMMARY

It was thought necessary to present our experience with this kind of poisoning, since it is probable that new facts about the effect of a salicyl ion would extend its use, and by that, the possibility of acute salicylism. On the basis of the pharmaco-dynamic characteristics of salicyltes, a physician must realize the risk of their therapeutic application as well as the length of administering them. The damage which can be caused by a salicyl ion is almost as extensive as its therapeutic effect. The question of dosage and the length and rhythm of its administration (daily intake) is one to be decided upon from one patient to the next, bearing in mind the capability of a salicyl ion to accumulate in the tissue and cause sudden poisoning, especially in the dehydrated child. Acute salicylism can develop in an acute form, even following the single dose 500 mg in a dehydrated child. Poisoning in children with the prolonged taking of salicyl are more frequent, since it is a cumulative agent. All that influences, its resorption and elimination through the urinary tract increases risk of administration of this agent, which by the wide scope of its use seemingly harmless.

#### LITERATURA

- Ansell, B. M.: Relationship of dosage and type of salicylate therapy to plasma levels in patients with J. R. A. in Dixon, St. J.: International symposium of Salicylate, Little, Brown Comp., Boston, 1963.  
Berović, Z.: Reumatska groznica, Med. knjiga, Beograd — Zagreb, 1971.

- Bowie, E. J. Ch. A. Owen: Aspirin platelets and bleeding, *Circulation*, vol. XL., 6:757, 1969.
- Brodsky, W. A., and G. Carrasquer: Acid-secreting function of the renal function-tubul, *J. of Ped.* 60: 769, 1962.
- Brewer, E. J. Jr.: Juvenile rheumatoid arthritis, W. B. Saunders Comp. Philadelphia — London, 1970.
- Cotton, E. K., and V. I. Fahlberg: Hypoglicemia with salycilate poisoning *Am. J. Dis. Child.* 108, 2: 171, 1964.
- Done, A. K.: Salicilate intoxication, significance of measurments of salycilate in blood in cases of acute ingestion, *Pediatrics*, 26: 800, 1960.
- Davenport, H. W.: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 5-lh ed., Chicago The University Chicago press, 1971.
- Grenet, H. and Lestradet et coll.: *La revue du praticien*, 9: 959, 1959.
- Gasul, B. M. and R. A. Archilla et all.: Salicilate poisoning in Heart disease in children, J. P. Lippincott Comp., Philadelphia, 1966.
- Kosorić, D., E. Sarajlić, N. Hadži-Musić: Vrijeme krvarenja, rezistencija kapilara i salicilati kod reumatske bolesti, *Zbornik V. Pedijatrijskih dana BiH*, Zenica, 1964.
- Krane, S. M.: Action on salicilate, *The New Eng. J. of Med.* 286: 317, 1972.
- Segar, W. E.: Critically ill child: Salicilate intoxication, *Pediatrics*, 3: 44, 1971.
- Summitt, R. L., J. N. Etteldorf: Salycilate intoxication in children expirience with peritoneal dialysis and alcalisation of the urine *The J. of Ped.* 64: 803, 1964.
- Muir, I. A. et all.: Aspirin and ulcer, *Brit. med. J.* 2: 7, 1955.
- Veltkamp, J. J.: Aspirin and bleeders, *The New Eng. J. of Med.* 283: 435, 1970.



NIKŠA ALLEGRETTI\*

## FIZIOLOŠKA ULOGA IMUNOLOŠKE REAKCIJE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 21. IV 1972. god.)

Nedvojbeno je da imunološki sustav obavlja u viših životinja važnu obrambenu zadaću. Štaviše, dozvoljen je i zaključak da se ove životinjske vrste ne bi ni razvile niti održale da nije bilo ovog važnog obrambenog sustava. Ne možemo se prikloniti teleološkom slijedu misli da je uzrokom razvitku imunološkog sustava njegova obrambena zadaća, jer bi to značilo da je taj sustav imao, u najmanju ruku, mehanizme da odluči, barem, smjer svog razvitka. Prema tome, znanstveni slijed misli nas usmjerava na jedini i tačan zaključak da su se vrste viših životinja održale, među mnogim ostalim, i zbog toga što su se svojim imunološkim sustavom mogle odrvati štetnim uljezima.

Ovakav zaključak i ovakav slijed misli bezuvjetno zahtijeva dosljednost, da ne upadnemo u kompromise sa teleološkim gledanjem na prirodne zakonitosti. Ta opasnost vreba pogotovu u medicinara koji je školovan upravo za to da pomogne čovjeku, pa ga ta »svrha« često čini podatnim da i istraživanja i zaključke usmjeri i dovede do granice neznanstvenog pogleda na svijet. U tom smislu i razne hipoteze, osobito one prijemljivije, često zavladaju općim mnijenjem i predstavljaju modu kojoj je teško odoljeti, a nekmoli ju slomiti. Međutim, takve hipoteze redovito dovode u bespuće, gdje je određenu prirodnu pojavu nemoguće dalje razjašnjavati, jer se slijed misli vrti u krugu.

Imunologija kao medicinska pa prema tome i biološka znanstvena grana još je daleko od one egzaktnosti koju su neke druge postigle. Dosta je da se prisjetimo da smo daleko od mogućnosti mjerenja antigenske jakosti, a da se u mjerenju snage protutijela praktički nalazimo još uvijek na početku. Ipak, u prirodnim znanostima »u početku bijaše mjerenje«. Unatoč tome, nije nam dozvoljen neznanstven (teleološki) pristup u razjašnjavanju imunoloških reakcija, i dužni smo sve dileme razjašnjavati, ako ne već razjasniti, znanstvenim pristupom.

\* *Zavod za fiziologiju Medicinskog fakulteta, Zagreb.*

Čini se da je kao osnovno pitanje, koje mora da zadre u sam početak stvari, to: da li je imunološki sustav doista samo obrambeni sustav? Ako je to samo obrambeni sustav, onda bi bio nepotreban u uvjetima kada su tuđe biološke tvari organizmu nedostupne. Ako ne, onda je tijekom ontogenije i filogenije morao posjedovati mehanizam odlučivanja da se razvije »za svaki slučaj«, ako to bude nekada trebalo. Ne samo to, već je taj sustav morao moći odlučiti da bude sposoban reagirati i na one tuđe biološke tvari koje u času završetka njegova razvitka nisu ni opstojale, ili koje su tek od čovjeka naknadno stvorene. Kako to da je tijekom razvitka nastao takav sustav koji će moći odbaciti ona tkiva i organe što će ih znanstvenici i liječnici transplantirati sada u drugoj polovici dvadesetog stoljeća?

Prema tome, morali bismo pomišljati na nekakvu fiziološku funkciju imunološkog sustava, funkciju koja bi se u načelu odvijala istim mehanizmima i imala načelno isti konačan učinak kao i onda kada se ta funkcija ispoljava protiv tuđeg tkiva ili bjelančevina. Gledano s druge strane, nameće se zaključak da imunološki sustav ima svoju fiziološku funkciju koja je takva da može, na isti način kojim se odvija ta funkcija, reagirati i protiv tuđih sastojaka. Znači da bi ono što mi danas zovemo imunološkom reakcijom bilo prolazno ispoljavanje nekog stalnog fiziološkog procesa sa nekom osnovnom fiziološkom zadaćom, a produkcija protutijela bila bi izrazom istog procesa, istog fenomena, ali kao odziv na unos tuđe antigenske molekule.

Ograničimo se za sada samo na razmatranje produkcije humoralnih protutijela. Ako je ova produkcija protiv tuđih unijetih bjelančevina ili tkiva prolazna popratna pojava stalne produkcije protutijela, očito je da moramo postaviti pitanje: čemu služe ta protutijela ili te bjelančevinske (globulinske) molekule? Da li su i one takve da imaju već određene determinante komplementarne ili možda subkomplementarne na bjelančevinske strukture organizma, ili ih ima golem broj raznih tipova molekula da se na gotovo svaku antigensku determinantu u organizmu ili unijetu u organizam može već naći prikladna protutijelna determinanta?

Danas još uvijek »instruktivna (ili informativna) teorija« dominira u pokušaju razjašnjavanja imunološkog odziva. Sam ovaj odziv nije jedinstven proces, niti se odvija u jednom tipu stanica, pa vjerojatno niti određen tip stanica u odzivu ne ostaje jednak već se mijenja. Antigen kao da putuje iz strukture u strukturu ili iz stanice u stanicu dok ne dođe do one koja konačno proizvodi protutijela.

Nedvojbena je da slika antigenske stimulacije nije konačna, pa je stoga ne moramo podrobno ni razjašnjavati. Međutim, koliko god bili svjesni njenih nedostataka, u općoj liniji ona je uglavnom dokazana. Ne možemo a da odmah ne vidimo da je na prvi pogled »instruktivna (ili informativna) teorija« najprijemljivija da protumači imunološki odziv. Barem na jednom mjestu potrebno je poučiti (instruirati) ili obavijestiti (informirati) neku od stanica o strukturi antigenske determinante, da bi se konačno proizvelo prikladno protutijelo. Instrukcija (ili informacija) nesumnjivo mora ostaviti nešto dulji trag da bi se kroz dulje vrijeme proizvodila posebna vrst bjelančevina (protutijela). To znači da bi i stanice koje nastaju diobom iz onih stanica koje luče protutijela također to lučile dok njihova dioba konačno ne prestane. Ili, vijek stanica koje luče protutijela mjerio bi se po tome koliko dugo se protutijela stvaraju. U sva-

kom slučaju moramo pomišljati na promjene u genskom mehanizmu stanice, jer drukčije ne bi moglo doći do stvaranja određenog tipa bjelančevina.

Iz ovog proizlazi da je svaka imunološki kompetentna stanica, koja je potencijalni producent nekih protutijela, sposobna da proizvede bilo koju vrst protutijela u ovisnosti o antigenu, tj. instrukciji (informaciji) koju primi od antigena.

Iako je ovakva predodžba vrlo složena, ona je sigurno još uvijek prejednostavna u poredbi s onim što se danas znade, iako se znade relativno malo. Naime, možemo zamisliti i to da bi određeni antigen izvršio derepresiju, tj. obuzdao određeni represorski gen i time omogućio aktivaciju ili stvaranje određenog enzima i produkciju određenih bjelančevina (protutijela) u stanici. Ako bi imunološki kompetentna stanica bila onipotentna, onda bi posjedovala gene koji kontroliraju sastav svih mogućih protutijela, s time da bi svi bili obuzdani represorskim genom, a određeni antigen bi izvršio samo jednu od derepresija i omogućio stvaranje bjelančevinskih molekula određenog tipa, dakle specifičnih protutijela.

Ove dvije predodžbe — o imunološki kompetentnoj stanici i njenoj stimulaciji, tj. o instrukciji provedenoj promjenom u genetskom materijalu stanice ili o derepresiji polučenoj samo na odgovarajućem mjestu — govore o onipotentnosti stanice. Međutim, onipotentnost stanice uključuje i postojanje goleme količine raznih tipova receptora na njenoj površini, a kojih je struktura rezultat regulacijskog djelovanja njenih gena.

Ovim se primičemo jednom od najmodernijih područja proučavanja fiziološkog ponašanja stanice u njenu okolišu, a to je proučavanje receptora na staničnoj membrani, osobito receptora za makromolekule (bjelančevinske molekule) koje nesumnjivo djeluju iz okoliša na stanicu, pa i prodiru u nju. Ovdje leži zadnji smisao u poznavanju utjecaja antigena, ali i bjelančevinskih hormona, pa i drugih bjelančevinskih tvari na stanice.

Kako bjelančevinski hormoni nemaju utjecaja na stanice svih tkiva, već samo na neke, moramo misliti na to da se radi o sposobnosti tih stanica da hormonski utjecaj dožive, ili da uopće na sebe ili u sebe te hormone prime. Očito je da su se stanice tijekom diferencijacije doista diferencirale. Bez obzira do kakvih je promjena diferencijacijom došlo u stanicama, sigurno je da su se diferencirale u svojem genskom mehanizmu, što rezultira i različitošću funkcija i različitošću podobnosti za utjecaj makromolekulskih (bjelančevinskih) aktivnih tvari.

Ako s ovog stajališta razmotrimo imunološki kompetentne stanice, onda nam se nameće i mogućnost da su se i one diferencijacijom izdiferencirale, pa makar i minimalno, i to tako da postoji specifičnost genskog mehanizma i specifičnost u produkciji receptivnih tvari na staničnoj membrani, a što omogućuje specifičnost u primanju makromolekula — antigena i prema tome specifičnost u njihovu djelovanju na stanicu. Sada se približavamo konsekvencama koje potječu iz Burnetove teorije klonske selekcije (Burnet, 1959).

Ova teorija selekcije, za razliku od one instrukcije (informacije), nedvojbeno je »biološkija«. Do sada nije bilo moguće da se izravno dokaže. Ako se s ovog stajališta razmatra samo imunološki sustav, onda poteškoća iskrsava u predodžbi da za svaki antigen na koji organizam reagira mora

postojati barem jedna adekvatna stanica ili barem »polovina« stanice ako se radi o heterozigotnom individuumu, a to znači strahovitu raznolikost među stanicama. Stoga su autori teorije selekcije zamislili da su u određenom stadiju neke stanice imunološkog sustava izrazito mutabilne (ili labilne u svom genskom mehanizmu), te su uveli pojam »hipermutabilnosti« stanica, a što je za sada praktički nemoguće dokazati.

Zanimljivo je da su se istraživanja koja su imala za cilj da opovrgnu teoriju selekcije, kao i ona koja su se usmjerila da ju potvrde, sve više približavala zapravo njenoj potvrdi, ali je pri tome i sama teorija doživljavala preinake koje njenu sliku prave dobro različitom od one prve Burnetove predodžbe.

Biološki pristup u razmišljanju i zaključivanju tražio je paralele između stimulacije imunološki kompetentnih stanica s pomoću antigena i drugih stanica s pomoću specifičnih bjelančevinskih tvari. Traženje zajedničkog nazivnika za različite ili slične procese odnosno mehanizme znači traženje općih prirodnih zakonitosti. Katkada se u tome pretjeruje, što dovodi do zablude pogotovo ako se nasilno traži istovetnost osnovnih čimbenika u različitim procesima, ali sigurno je da to ovdje nije slučaj. Nameće se kao osnovno da u procesu prometa bjelančevinskih tvari na ili kroz membrane stanica moramo uzeti u obzir receptore na membrani, koji su stereospecifični za steričnu konfiguraciju tvari što prolaze.

U nastojanju da se teorija instrukcije (informacije) spasi pomišljalo se na ogroman broj različitih receptora na površini membrane koji bi se prilikom prolaza neke bjelančevine umnožili na membrani, pa bi dominirali specifični receptori ovisni o vrsti prenjete bjelančevine. Odmah je očito da je ovo forsirana konstrukcija, koja teško da može podnijeti iole ozbiljniju kritiku.

Dakle, diferencijacija što nastaje tijekom ontogenije dovela bi do stvaranja različitih stanica sa različitim funkcijom i različitim receptorima, dakle, različitim podložnošću prema bjelančevinskim (makromolekulskim) aktivnim tvarima. Diferencijacijom iz jedne stanice (zigote), određene genske strukture i funkcije, nastaju stanice najrazličitijih funkcija, koje se nužno ne moraju genski razlikovati, osim što represija gena (pa i derepresija) može biti različita. Sada nas ne čudi poznati fenomen »imunološke specifičnosti za organ« (pored one za jedinku i vrstu). Ne čudi nas da bi stanice iste funkcije i u različitim vrsta morale imati neke zajedničke antigene (receptore) na membrani kad znamo da istu funkciju reguliraju isti genski mehanizmi.

Ako pogledamo specifičnost antigena, onda u grubim crtama možemo razlikovati specifičnost za vrstu, pa onu za jedinku (u heterozigotnoj populaciji) i konačno onu za organ (tkivo). Uglavnom ovo se smatra dokazanim i teško je naći besprijekoran pokus koji bi govorio protiv ovoga, a nekamoli ovo opovrgao.

Čini nam se da autoimunološke (autoagresivne, autoalergijske) bolesti postaju ovim slijedom zaključivanja načelno uglavnom jasne.

Ako se složimo da stanice razvijenog organizma imaju na svojim membranama specifične receptore za određene bjelančevinske molekule, dakle specifične »antigene za organ«, onda bi nam autoimunološke bolesti bile ne samo jasne, nego bismo se morali pitati: zašto su one relativno tako rijetke, zašto to nije fiziološko stanje, nego patološko i k tome ne baš tako često? Zašto imunološki kompetentne stanice sa određenim recepto-

rima (antigenima) ne napadnu i svoje stanice sa drugim specifičnim receptorima (antigenima)? Ovim se sukobljavamo s pitanjem razlikovanja »svojeg« od »tuđeg«.

Ova nereaktivnost protiv »svojih« antigena bila je povod mnogih tumačenja koja su imala i zahtjev da se smatraju hipotezama ili teorijama. Kažu da su antigenske razlike između imunološki kompetentnih stanica i »svojih« stanica drugih tkiva i organa male u poredbi sa količinom identičnih antigena među njima, pa da ne dolazi do izražaja reakcija protiv »svojih« stanica. Izgledala je donekle jasna ova nereaktivnost kad je otkrivena specifična imunološka tolerancija, pa se tumačenjem ovog fenomena tumačila i ova nereaktivnost. Međutim, teško je primiti tumačenje specifične imunološke tolerancije kao specifične promjene u funkciji imunološki kompetentne stanice; kao da se imunocit pretvorio u »toleranciju«. Vjerojatno je logičnije ovu toleranciju tumačiti općim fenomenom tolerancije prema »svojim« stanicama negoli obrnuto, što je dovelo do toga da je za tumačenje specifične imunološke tolerancije izmišljena posebna funkcija (afunkcija) imunološki kompetentnih stanica.

Burnet, (1959) drži da su u dodiru sa viškom antigena na »svojim« stanicama iščezle one imunološki kompetentne stanice koje bi prema »svojim« antigenima mogle reagirati. Kad bi to bilo tako, onda bi praktički bilo nemoguće izazvati autoimunološke bolesti, osim da pretpostavimo da antigeni specifični za pojedine organe ostaju na neki način odjeljeni od imunološkog tkiva, što ponovno zvuči kao ishitrena pretpostavka ad hoc.

Ostaje nam da zamislimo da organizam sam zaštiti antigenske determinantne stanica »svojih« tkiva i time onemogući napad »svojih« imunološki kompetentnih stanica na njih. Znači moramo razmišljati i o tome da specifične receptore na površini stanica treba prekriti i načiniti nedostupnima za napad bilo citotoksičnim protutijelima, bilo za dodir i uništenje limfocitima. Osim bjelančevinskih hormona specifičnih za svoje receptore, na staničnoj membrani i neki tipovi protutijela mogli bi imati sličnu funkciju u prekrivanju nekih receptora (antigena).

Prema ovome bi tolerancija na »svoja« tkiva bila posljedicom prekrivanja »antigena specifičnih za organ«, i to komplementarnim (necitotoksičnim) bjelančevinama (nekim imunoglobulinima). Shodno tome bi i specifična imunološka tolerancija mogla biti posljedicom analognog mehanizma samo prema antigenima druge alogenične jedinke. Nameće se da se zapitamo da li bi uloga ovih komplementarnih (necitotoksičnih) bjelančevina (imunoglobulina) bila samo u tome da prekriju »svoje« antigenske determinante ili one predstavljaju integralni dio stanice pa čak i stimulans za njenu funkciju analogno onoj bjelančevinskih hormona.

Prije negoli se išta započne, nužno je da se opstojnost tog bjelančevinskog (imunoglobulinskog) prekrivača dokaže, barem posredno.

Posredan dokaz za to je klasična anafilaktička reakcija. Danas gotovo svi drže da ona nastaje uslijed oslobađanja diferentnih tvari (H-tvari) iz stanica (uglavnom mastocita) razorenih nakon reakcije na njima adsorbiranih imunoglobulina sa odgovarajućim antigenima. Može se očekivati da se na membrane mastocita vezuju ne samo imunoglobulini nastali u većoj količini nakon senzibilizacije određenim antigenom, već i druge molekule iz familije imunoglobulina. Da je to doista tako, pokazuje i pojava anafilaktoidne reakcije nakon ubrizgavanja jedne jedine injekcije protu-

tijela na imunoglobuline (Humphrey, Mota, 1959) (2). Štaviše, ova reakcija je jača i anafilaktički šok je učestaliji i bolje izražen, što se tumači time da sada stupaju u reakciju sa protutijelima na imunoglobuline sve imunoglobulinske molekule adsorbirane na površini mastocita. Nadalje, prijenosom seruma iz senzibilizirane životinje u normalnu prenosi se i mogućnost izazivanja anafilaktičke reakcije u primalaca. Ovo navodi na zaključak da se i prenijeti imunoglobulini adsorbiraju na membrane stanica kojih raspad je odgovoran za izazivanje anafilaktičkog šoka.

Ako životinja preživi anafilaktičku reakciju, ona je za neko vrijeme rezistentna, bez obzira na koji od ovih triju načina pokušali izazvati reakciju. Uz samu mogućnost izazivanja šoka i ova rezistencija (desenzibilizacija) govori posredno da se imunoglobulini mogu vezati na površinu stanične membrane barem nekih stanica, u ovom slučaju mastocita, i, štaviše, čini se da su imunoglobulini na staničnoj membrani integralni dio mastocita, neophodan za njihovo preživljenje, a, vrlo vjerojatno, i za funkciju.

Eritrociti tanizirani ili tripsinizirani »ogole« i vrlo su podobni za adsorpciju mnogih bjelančevina. Štaviše, ako se višekratno ispiru u fiziološkoj otopini, možemo dobiti isto, dok se ispiranjem sa posebnom otopinom saharoze to ne postiže (Najjar, 1963; Najjar et al., 1967; Fidalgo et al., 1967; Fidalgo et al., 1967; Lahiri et al., 1970) Podrobnija istraživanja su pokazala da se otopinom saharoze na površini membrane eritrocita fiksiraju imunoglobulini, a u fiziološkoj otopini se odstranjuju. Nakon odstranjenja ovog imunoglobulinskog plašta eritrociti imaju oblik kupine, što potpuno nestaje ponovnim uranjanjem u serum. Isto ovako obrađeni polimorfonuklearni leukociti nakon odstranjenja adsorbiranih imunoglobulina gube sposobnost fagocitoze (Fidalgo, Najjar, 1967; Fidalgo, Najjar, 1967). U oba slučaja obrađene stanice imaju kraći vijek.

Imunoglobulini adsorbirani na membranama ovih dvaju tipova stanica su G-tipa (IgG), ali eritrofilna i leukofilna protutijela ne pripadaju istoj frakciji.

Postavlja se pitanje: zašto ova eritrofilna i leukofilna protutijela nisu citotoksična kada znamo da postoje i takva protutijela? Dapače, ova citofilna protutijela kao integralan dio stanice omogućuju njen život i funkciju.

Da bi se ovome doskočilo, pretpostavlja se da komplementarna protutijela ne mijenjaju ništa na strukturi antigena na koje pristaju kao ključ u bravu, dok bi subkomplementarna protutijela dovela do makar lagane distorzije antigena i svoje vlastite molekule (Fidalgo et al., 1967). Ova subkomplementarna protutijela bila bi i citotoksična (Najjar, 1963; Harshman, 1963; Harshman et al., 1963).

Dakle, djelovanjem subkomplementarnih protutijela na citofilna protutijela adsorbirana na membrani stanice ili djelovanjem antigena na koje su adsorbirana protutijela subkomplementarna došlo bi do takvih promjena adsorbiranih protutijela da bi integritet stanice bio poremećen i stanica ne bi bila sposobna za funkciju, pa ni za život.

Prema tome, ovdje nam se javljaju pretpostavke i razmišljanja koja leže u osnovi hipoteze o fiziološkoj funkciji imunološkog sustava. Komplementarni imunoglobulini prijanjali bi uz staničnu membranu omogućujući

time normalnu funkciju i život stanice i ujedno bi prekrili antigenske determinante i očuvali stanicu od vlastitih citotoksičkih protutijela ili od citotoksičkog djelovanja vlastitih limfoidnih stanica.

Imunološko pospješenie rasta tumora predstavlja jedan od najizrazitijih primjera korisnog djelovanja na stanicu onih protutijela (komplementarnih) koja prianjaju uz membranu stanice. Doduše, blagotvoran učinak na tumorsku stanicu štetan je po organizam što nosi tumor, ali upravo zbog toga se o ovom učinku relativno najviše i zna. Preko 60 godina stara je spoznaja (Flexner, Jobling, 1907) o imunološkom pospješenu rasta tumora (engl. enhancement). Najprije se držalo da je ovaj fenomen specifičan za alogeničnu transplantaciju tumora u preimunizirana primaoca. Ovaj fenomen predstavljao je, a i danas predstavlja imunološki paradoks. Naime, alogenična transplantacija tumora u miša uspijeva samo ako se primalac preimunizira davaočevim antigenima, ali tako da se izazove produkcija humoralnih protutijela. Nadalje, uspjele je prijenosom specifičnih protutijela iz ksenogeničnog davaoča također pospješiti rast alogeničnog tumora.

Dugo su ovi podaci bili zanemarivani, vjerojatno zbog toga što se nisu uklapali u klasičnu imunološku sliku. U novije vrijeme, iako dosta stidljivo, javljaju se ponovno provjeravanja ovog fenomena i nastojanja da se on razjasni (Kaliss, 1958; Hellström et al., 1969; Hellström, Hellström, 1969; Hellstrom, Hellstrom, 1970; Hellström et al., 1970; Hellström, Hellström, 1970; Sjögren et al., 1971). Ovo je osobito postalo zanimljivo kako su se gomilale spoznaje da se i autohtoni tumor antigenski razlikuje od domaćina. Uzimajući u obzir da odista humoralna protutijela oblažu antigenske determinantne tumora (Sjögren et al., 1971; Möller, Möller, 1962), pretpostavlja se da se time ili sprečava senzibilizacija domaćina na tumor, ili da je spriječena reakcija već senzibilizirana domaćina protiv tumora, ili, pak, da se domaćin inaktivira, tj. na neki način proizvede se tolerancija na tumorske antigene (Kaliss, 1958; Sjögren et al., 1971). Nedvojbeno je da bi trebalo uzeti u obzir i to da je vjerojatno imunoglobulinski plašt integralan dio tumorske stanice neophodan po njen život.

U nekih autohtonih tumora uspjele je dokazati da na površini membrane svojih stanica imaju imunoglobulinski plašt (Möller, Möller, 1962). Ovo konačno stvara potpuno novu sliku o imunološkim odnosima tumora i domaćina, kao i o mehanizmima specifične imunološke tolerancije, te o fenomenu imunološkog prepoznavanja »svojeg« od »tuđeg«.

Ako pođemo od ovog potonjeg, to onda znači da imunološki aparat (limfoidne stanice) ne napada vlastite organe, koji, inače, posjeduju antigene specifične za organ, samo zato što su ti antigeni pokriveni i zaštićeni vlastitim imunoglobulinima. Ako bi ta zaštita podbacila ili bi se odstranila, došlo bi do imunološke autoagresije i uništenja vlastitih stanica i organa, tj. do onog što obično zovemo autoimunološkom bolešću. Ovdje treba da se istakne zapažanje koje izrazito govori ovome u prilog. Naime, u štakora soja Lewis lako se i u velikoj učestalosti može razviti eksperimentalni alergijski encefalomijelitis nakon ubrizgavanja encefalitogene vakcine. Bolest je vrlo akutna, javlja se poliplegija i učestalost smrti je visoka. U štakora soja Wistar učestalost bolesti je vrlo niska, sa rijetkim

smrtnim ishodom (Paterson et al., 1965). Pojavljivanje specifičnih protumoždanih protutijela koja vezuju komplement upravo je suprotno. Ubrizgani štakori Wistar imaju ih u vrlo visokm titru, a štakori Lewis u vrlo niskom. Štaviše, Lewis štakori se mogu zaštititi od pojave bolesti ako im se ubrizga serum štakora Wistar sa visokim titrom protutijela na moždano tkivo što vezuju komplement. Limfociti iz ubrizganih štakora Wistar bili su senzibilizirani na moždano tkivo, jer prenijeti u štakore Lewis izazivaju eksperimentalni alergijski encefalomijelitis. Iako ovo nije izravan dokaz, ipak posredno govori za to da se u organizmu nalazi barijera između limfocita i vlastitih stanica i da se ta barijera najvjerojatnije sastoji od vlastitih imunoglobulina što prijanjaju uz antigenske determinante stanica vlastitih organa.

Mehanizam specifične imunološke tolerancije daleko je od toga da bude jasan, ali bi se moglo pretpostaviti da se između vlastitih i tuđih limfoidnih stanica umetnula slična imunoglobulinska barijera. To znači da bi davaočeve limfoidne stanice bile obložene primaočevim imunoglobulinima, a primaočeve davaočevim. Ukoliko se radi o tome da je davalac hibrid F<sub>1</sub>, onda bi uz primaočeve i davaočeve stanice bile obložene primaočevim imunoglobulinima. Ova pretpostavka nije naišla na oduševljenje, jer u korijenu mijenja osnove hipoteze o mehanizmu specifične imunološke tolerancije. Međutim, u potonje vrijeme dokazano je da su u tolerantnih miševa limfoidne stanice senzibilizirane, ali se u serumu nalaze faktori (protutijela) što priječe uništenje davaočevih stanica (Hellström et al., 1971). Serumom se ovo daje prenijeti. Dakle, nedvojbeno je da se radi o mehanizmu načelno sličnom onom prethodnom, dakle, da i tolerancija prema alogeničnim antigenima postoji onda kada su adekvatna necitotoksička protutijela obložila antigenske determinante alogeničnih stanica.

Već je iznijet mehanizam imunološkog pospješenja rasta tumora, što je načelno jednako mehanizmu tolerancije svojih stanica i mehanizmu specifične imunološke tolerancije pri transplantaciji tkiva i organa. Prema tome, odstranjenje imunoglobulinskog pokrivača trebalo bi da omogući imunološku autoagresiju, da odstrani specifičnu imunološku toleranciju i da načini tumor dostupnim vlastitim senzibiliziranim limfocitima, tj. da prekine toleranciju prema tumoru.

Postoje pokušaji (Allegratti et al., 1970; Allegratti et al., 1971), da se ovaj imunoglobulinski prekrivač okolo tumorskih stanica odstrani ili barem promijeni. Ovakvi zahvati, ako bi dali očekivane rezultate, dali bi ex iuvantibus posredan odgovor na pitanje opstojnosti prekrivača i njegove uloge.

U tu svrhu pokušalo se sa djelovanjem protutijela i enzima na imunoglobulinski prekrivač tumorskih stanica. Već se ranije znalo i naprijed je opisano da protutijela na imunoglobuline, ubrizgana životinji, izazivaju reakciju potpuno sličnu anafilaktičkoj reakciji, dapače u prikladnoj dozi izazivaju šok i smrt (Humphrey, Mota, 1959; Dekaris, 1965) Ako je tačno da je anafilaktička reakcija rezultat antigen-protutijelo reakcije na površini stanice, onda bi se takva reakcija mogla odigrati i na površini tumorske stanice, što bi dovelo do odstranjenja ili promjene imunoglobulinskog prekrivača. Takve stanice bile bi slabije sposobne za život i/ili dostupne za napad vlastitih limfocita.

Antiserum kunića protiv štakorskog seruma (KAŠS) ima izrazito anafilaktoidno djelovanje ako se štakoru ubrizga intravenski (De karis, 1965). Ovo uglavnom vrijedi samo za antiserume dobivene kratkotrajnom imunizacijom, što govori da su za to odgovorni imunoglobulini M (IgM) u serumu kunića (Alle gretti et al., 1970).

Tabela 1.

SMRTNOST NORMALNIH ŠTAKORA I ŠTAKORA KOJI IMAJU U PERITONEJSKOJ ŠUPLJINI STRANICE YOSHIDINOG ASCITIČNOG SARKOMA (YAS) I DOBILI SU INTRAVENSKI ILI INTRAPERITONEJSKI KUNICJI ANTISERUM PROTIV ŠTAKORSKOG SERUMA (KAŠS<sub>k</sub>) ILI KUNICJI NORMALAN SERUM (KNS)

Obrada štakora	Broj štakora	Postotak štakora uginulih na dan														Ukupno smrtnost %			
		0*	1	2**	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14	15	16
YAS KASS, i. v.	58		5	2		3		7	9	19	7		22	14	4	5	3		100
YAS KASS, i. p.	52				46	40	8	4		2									100
YAS KNS i. v.	44				43	41	16												100
YAS KNS i. p.	44				50	36	14												100
YAS	26				62	35	3												100
KASS i. p.	28	36	29	25															90
KASS, i. p.	24		17																17
YAS KASS i. v.	20				40	35	25												100

\* Dan inokulacije YAS.

\*\* Dan injekcije KASS (kratkotrajna imunizacija), KNS ili KASS (dugotrajna imunizacija).

Tabela 1 prikazuje učinak ubrizgavanja KAŠS na preživljenje štakora koji su prije 48 sati dobili u peritonejsku šupljinu stanice Yoshidinog ascitičnog sarkoma (YAS). Kao što se vidi, takvi štakori dobrim dijelom nadžive štakore u kontrolnim skupinama, koji uginu gotovo svi 5. do 7. dan nakon ubrizgavanja stanica YAS. KAŠS dobiven dugotrajnom imunizacijom nije imao taj učinak. Karakteristično je da su štakori koji nose tumor YAS manje podložni anafilaktoidnom djelovanju KAŠS; kao da je tumor odvuкао od stanica šok-organa imunoglobulinske molekule. Ovaj rezultat, iako ohrabruje, samo posredno odgovara na pitanje opstojnosti imunoglobulinskog prekrivača na tumorskim stanicama, ali daje nesumnjiv poriv da se dalje istraži, koliko sam ovaj fenomen, toliko i izložena hipoteza o fiziološkoj ulozi protutijela.

Već ovaj rezultat nameće zaključak da bi svi agensi koji bi uspjeli odstraniti ili promijeniti imunoglobulinsku molekulu imali isti učinak na stanice koje na svojoj membrani imaju imunoglobulinski prekrivač. Iz bijelih krvnih tjelešaca svinje izoliran je katepsin, koji pri pH 7—7,5 specifično cijepa globuline gama i dobrim dijelom globuline beta (Alle gretti et al., 1971). Ovaj katepsin ubrizgan štakoru intravenski daje anafilaktoidnu reakciju potpunoma sličnu onoj dobivenoj sa KAŠS. Treba napomenuti da je to jedini katepsin koji je specifično djelovao na globuline gama i jedini koji je izazvao reakciju sličnu anafilaktičkom šoku.

Tabela 2.

SMRTNOST ŠTAKORA KOJI IMAJU U PERITONEJSKOJ ŠUPLJINI  
STANICE YOSHIDINOG ASCITIČNOG TUMORA I DOBILI SU  
INTRAVENSKI KATEPSINE SPECIFIČNE ZA BETA- I GAMA-GLOBULINE

Obrada štakora	Broj štakora	Broj štakora uginulih na dan															
		0*	1	2**	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
YAS Katepsin	25			1			1	6	1		1	2	3	4	2	1	3
YAS Katepsin	21						15	6									
YAS Katepsin	18			12	1												

\* Dan inokulacije YAS.  
nizacija).

\*\* Dan injekcije katepsina.

Tabela 2 prikazuje da je ovaj katepsin kao i KAŠS odgodio uginuće štakora koji su prije 48 sati dobili u peritonejsku šupljinu stanice YAS. Koliko god ovo bio ponovni potvrđan rezultat, ipak je ovo samo posredan dokaz za pretpostavljenu fiziološku ulogu imunološke reakcije. Posebno čini se vrijednim što je ovakav način gledanja na imunološku reakciju dao nov pristup istraživanju imunoloških odnosa između tumora i domaćina. Mora se priznati da su svi dosadašnji zahvati koji su išli u smislu pojačanja imunološke reakcije domaćina protiv tumora dali ili nikakav ili, pak, paradoksalan rezultat. Ovdje se radi o napadu usmjerenom prema domaćinovima imunoglobulinima, a sa prilično ohrabrujućim rezultatom.

U ovom izlaganju usmjerili smo gotovo isključivo pogled na fiziološku ulogu imunološke reakcije humoralnog tipa. Nije ovdje mjesto da razglabamo da li su humoralna i celularna reakcija dijelovi istog mehanizma ili se radi o odvojenim nizovima stanica (dakle o dvama organima), tj. o stanicama T (timus) i o stanicama B (Bursa, odnosno bone marrow). Međutim, potrebno je osvrnuti se i na imunološku reakciju celularnog tipa. Čini se da je do sada najbolje osvijetljena fiziološka funkcija celularnog tipa teorijom alogenične inhibicije ili singeničke preferencije (Möller, Möller, 1965; Möller et al., 1966). Najizrazitiji primjer ovog jest citotoksički učinak in vitro limfocita miša hibrida F<sub>1</sub> na stanice miša roditeljskog soja. Te stanice se moraju dovesti međusobno u dodir, a to se postiže s pomoću telećeg seruma ili fitohemaglutinina. Može se zapaziti da ovo uspijeva u kratkoj kulturi in vitro, gdje je teško pretpostaviti da bi stanice miševa roditeljskog soja još imale imunoglobulinski prekrivač. Autori ovih hipoteza prikazuju ovaj mehanizam odgovornim za odstranjivanje svih stanica koji bi intra vitam doživjele genske, tj. antigenske aberacije. Mi sada možemo dodati da će te stanice (a takve su i tumorske stanice) doista moći biti odstranjene mehanizmom alogenične inhibicije ukoliko se u familiji imunoglobulina organizma po slučaju već ne nalaze i molekule takve stereospecifičnosti da mogu prekriti nove antigenske determinante tumorskih stanica, a uz to da nisu citoskične. To je pitanje slučajnosti, ali ovo nam donekle može dati odgovor na pitanje zašto je tumor, ipak, relativno rijetka bolest prema vjerojatnosti da jedna, bilo koja, od golemog broja stanica organizma doživi tumorsku alteraciju. Ovo nam, nadalje, nameće pitanje da li je neki individuum mogao dobiti bilo koji tumor ili upravo onaj koji ima budući da se, prema ovim hipotezama, morala u isto vrijeme dogoditi među mnogobrojnim mogućim promjenama u golemom broju stanica upravo ona promjena u gen-

skom mehanizmu jedne stanice koja će ispoljiti takve antigenske determinante u toj stanici, na koje se u familiji imunoglobulina u tom času nalaze one molekule koje te determinante mogu prekriti i time stanicu zaštititi.

Ovo izlaganje, kao što se vidi, izrazito se temelji na opisu fenomena, a manje na njihovoj mjerljivosti i uzročnoj povezanosti. To je još uvijek nedostatak imunologije kao znanstvene discipline, pa prema tome i ono što iz toga izvlačimo — mora imati, u najmanju ruku, iste takve nedostatke. Nedvojbeno je da su ove ideje vrlo smione, da je izravnih dokaza još uvijek premalo, ali u znanosti je danas više nego ikada neophodno mobilizirati istraživače na smione zahvate, koji bi bili što dalje od »varijacija na temu«, da bi se time otvorili novi putevi ka novim spoznajama.

NIKŠA ALLEGRETTI

## PHYSIOLOGICAL ROLE OF THE IMMUNE REACTION

### SUMMARY

There are experimental data which suggest that the immune reaction should have a physiological role, the usual immune response being only an expression of the same phenomenon resulting upon the inoculation of unfamiliar antigenic molecules.

Besides experimental data the attention should be paid to the well known »instructive« and »selective« theories of the immunological reaction. If »instruction« of immunologically competent cells would play a predominant role in the immunological response, then the cells should be omnipotent. This would imply in responsible cells occurring either change or derepression of specific gene(s) upon inoculation of an unfamiliar antigen. Whatsoever the mechanisms of changes in stimulated cells are, the ability of cells to accept all kinds of antigens could be explained by assuming the existence of a great many of different antigen receptors being scattered over the cell membrane.

This way of thinking conduces to the study of receptors for proteins (also protein hormones) on the surface of cell membrane. Differentiated cells have specific receptors on the surface of their cell membranes, and there is no reason to call in question this quality in immunologically competent cells. These postulates are in the ground of the Burnet's clonal selection theory. Receptors as well as antigens are expressions of the genes activity in cells. Thereafter it appears conceivable that the cells displaying the same function and producing the same product possess common antigens even if they originate from different species (organ-specific antigens). Despite the existence of organ-specific antigens the autoaggressive diseases are however infrequent. This phenomenon of autoaggressive diseases belongs to the problem of »self-not self recognition«, or even »self-tolerance«. It seems that the tolerance of allogeneic or xenogeneic antigens in chimaeric organisms as well as of tumour antigens in tumourous organisms belongs to the same phenomenon.

There appears to be nothing for it, but to assume that organisms cover antigenic sites of »own« cells with complementary proteins (immunoglobulins, protein-hormones or other proteins). Consequently the same

should occur in chimaeric animals and in tumour bearing organisms. By covering the antigenic sites of »own«, foreign or tumour cells they become inaccessible to the destructive action of cellular immunity. However, these protein coats could act as integral part of cell membranes thus enabling the cells to function and to survive.

Some data speak strongly in favour of the described hypothesis. Anaphylactic reaction is known to be mainly due to the reaction of immunoglobulins adsorbed on the surface of cell membranes of »shock-organ(s)«. Tanned and trypsinized erythrocytes are suitable for adsorption of proteins. Erythrocytes and polymorphonuclear leukocytes can be washed from coating immunoglobulins thus undergoing the loss of their function as well as the ability to survive.

It appears interesting to note that Wistar rats displaying a high incidence of experimental allergic encephalomyelitis have in serum a low titer of complement fixating antibrain antibodies. Lewis rats show an opposite picture.

Enhancement of tumour growth with complementary immunoglobulins speaks strongly in favour of the theory of the protective activity of proteins coating the specific antigenic sites of cell membranes.

It has been tried to produce de-enhancement by anti-serum antibodies and cathepsins acting mostly specifically upon gamma, (and beta) globulins. Indeed, rats inoculated with Yoshida ascites sarcoma cells survived longer if injected intravenously with rabbit antiserum against rat serum or cathepsins from leukocytes of swine blood.

Regarding to cellular immunity the best way to learn its physiological role seems to be by understanding the phenomenon lying in the ground of the hypothesis of allogeneic inhibition. This mechanism would be responsible for the elimination of all new formed cells or antigen(s) which were not suitable to be protected by coating proteins.

#### LITERATURA

Burnet, F. M.: The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity, Cambridge University Press and Vanderbilt University Press, 1959.

Humphrey, J. H., Mota, I., The mechanism of anaphylaxis: Specificity of antigen-induced mast cell damage in anaphylaxis in the guinea pig. *Immunology* 2, 31—43, 1959.

Najjar, V. A.: The binding of autologous gamma-globulin with isohemagglutinin activity to human red blood cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 11, 411—415, 1963.

Najjar, V. A., Robinson, J. P., Lawton, A. R., Fidalgo, B. V.: The physiological role of the lymphoid system. I. An extension of the mechanism of antibody-antigen reaction. *John Hopkins Med. J.* 120, 63—77, 1967.

Fidalgo, B. V., Najjar, V. A., Zukoski, C. F., Katayama, Y.: The physiological role of the lymphoid system. II. Erythrophilic gamma-globulin and the survival of the erythrocyte. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 57, 665—672, 1967.

Fidalgo, B. V., Katayama, Y., Najjar, V. A.: The physiological role of the lymphoid system. V. The binding of autologous (erythrophilic) gamma-globulin to human red blood cells. *Biochemistry* 6, 3378—3385, 1967.

Lahiri, A. K., Mitchell, W. M., Najjar, V. A.: The physiological role of the lymphoid system. VIII. The nature of the in vitro binding of erythrophilic gamma-globulin and its effect on the configuration of the erythrocyte. *J. Biol. Chem.* 245, 3906—3910, 1970.

- Fidalgo, B. V., Najjar, V. A.: The physiological role of the lymphoid system. III. Leucophilic gamma-globulin and the phagocytic activity of the polymorphonuclear leucocyte. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 57, 957—964, 1967.
- Fadalgo, B. V., Najjar, V. A.: The physiological role of the lymphoid system. VI. The stimulatory effect of leucophilic gamma-globulin (leucokinin) on the phagocytic activity of human polymorphonuclear leucocyte. *Biochemistry* 6, 3386—3392, 1967.
- Najjar, V. A.: Some aspects of antibody-antigen reactions and theoretical consideration of the immunologic response. *Physiol. Rev.* 43, 243—262, 1963.
- Harshman, S.: The theory of subcomplementarity as it pertains to the mechanism of antibody-antigen reaction. *Amer. J. Hyg. Monograph. Ser.* 22, 20—29, 1963.
- Harshman, S., Robinson, J. P., Najjar, V. A.: The mechanism of antibody-antigen interaction and the theory of subcomplementarity between the reactive sites of antibody and antigen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 103, 688—714, 1963.
- Flexner, S., Jobling, J.: On the promoting influence of heated tumor emulsions on tumor growth. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 4, 156—157, 1907.
- Kaliss, N.: Immunological enhancement of tumor homografts in mice. A review. *Cancer Research* 18, 992—1003, 1958.
- Hellström, I., Evans, C. A., Hellström, K. E.: Cellular immunity and its serum-mediated inhibition in Shope-virus-induced rabbit papillomas. *Int. J. Cancer* 4, 601—607, 1969.
- Hellström, I., Hellström, K. E.: Studies on cellular immunity and its serum-mediated inhibition in Moloney-virus-induced mouse sarcomas. *Int. J. Cancer* 4, 587—600, 1969.
- Hellström, I., Hellström, K. E.: Colony inhibition studies on blocking and non-blocking serum effects on cellular immunity to Moloney sarcomas. *Int. J. Cancer* 5, 195—201, 1970.
- Hellström, I., Hellström, K. E., Sjögren, H. O.: Serum mediated inhibition of cellular immunity to methylcholanthrene induced murine sarcomas. *Cell. Immunology* 1, 18—30, 1970.
- Hellström, K. E., Hellström, I.: Immunological enhancement as studied by cell culture techniques. *Ann. Rev. Microbiol.* 24, 373—398, 1970.
- Sjögren, H. O., Hellström, I., Bansal, S. C., Hellström, K. E.: Suggestive evidence that the «blocking antibodies» of tumor-bearing individuals may be antigen-antibody complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68, 1372—1375, 1971.
- Möller, G., Möller, E.: Reaction of various normal and neoplastic cells with humoral isoantibodies, u Mechanisms of Immunological Tolerance, ČSAV, Prag 1962, str. 459—487.
- Paterson, P. Y., Jacobs, A. F., Coia, E. M.: Complement-fixing antibrain antibodies and allergic encephalomyelitis. II. Further studies concerning their protective role. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 124, 292—298, 1965.
- Hellström, I., Hellström, K. E., Allison, A. C.: Neonatally induced allograft tolerance may be mediated by serum-borne factors. *Nature* 230, 49—50, 1971.
- Allegretti, N., Jurin, N., Andreis, I.: Delayed mortality after injection of rabbit anti-serum against rat serum into rats bearing Yoshida ascites sarcoma. *Period. Biol.* 72, 75—78, 1970.
- Allegretti, N., Andreis, I., Kopitar, M., Lebez, D.: Cathepsins inhibit growth of Yoshida ascites sarcoma in rat. *Nature New Biology* 229, 180—181, 1971.
- Dekaris, D.: The effect of anti-serum antibodies in rats. *Intern. Arch. Allergy* 28, 193—200, 1965.

Möller, G., Möller, E.: Plaque-formation by non-immune and X-irradiated lymphoid cells on monolayers of mouse embryo cells. *Nature* 208, 260—263, 1965.

Möller, G., Beckman, V., Lundgren, G.: In vitro destruction of human fibroblasts by non-immune lymphoid cells. *Nature* 212, 1203—1207, 1966.



MIRA NADAŽDIN i ERNEST I. GRIN

**DJELOVANJE LIZOZIMA NA ANTIGENO SVOJSTVO TREPONEMA PALLIDUM U FTA (FLUORESCENT TREPONEMA ANTIBODY) TESTU**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 10. VII 1972. god.)

Morfološke promjene *Treponema pallidum* koje se javljaju *in vitro* zavise, između ostalog, i od koncentracije lizozima koji se ekstrahira iz testikularnog tkiva inokuliranog kuniča zajedno sa treponemama. Prisutna količina lizozima u takvoj suspenziji treponema zavisi od individualne reakcije inficiranog zeca i nije uvijek ista (Metzger (1963)<sup>2</sup>). Vršena su brojna ispitivanja djelovanja lizozima na *Treponema pallidum* uglavnom u odnosu na test imobilizacije i aglutinacije treponema i ona su utvrdila da se dodavanjem lizozima može skratiti vrijeme koje je inače potrebno da *Treponema pallidum* budu aglutinirane ili imobilizirane sa specifičnim antitijelima seruma (Metzger i Podwinska (1965)<sup>5</sup>, Metzger (1965)<sup>4</sup>, Ovčinnikov i Podwinska (1968)<sup>7</sup>). Međutim, djelovanje lizozima na antigenu reaktivnost *Treponema pallidum* u FTA-testu nije još dovoljno poznato (Metzger i Ruczkowska (1964)<sup>3</sup>).

U ovome radu iznosimo rezultate ispitivanja djelovanja lizozima na antigen (*T. pallidum*) različite starosti i njegovu reaktivnost u FTA-testu.

**MATERIJAL I METODE**

Da bi se utvrdila osjetljivost antigena na (*T. pallidum*) u FTA-testu pod uplivom lizozima, pripremljena je svježa suspenzija *T. pallidum* sa oko 80 treponema u vidnom polju ( $\times 400$ ) i razdijeljena u dva dijela, od kojih je jednom dijelu dodat lizozim (400 ug/ml.). Oba antigena su čuvana na  $+4^{\circ}$  C, a razmazi su napravljeni poslije 2, 4, 7, 20 i 30 dana. Razmazi

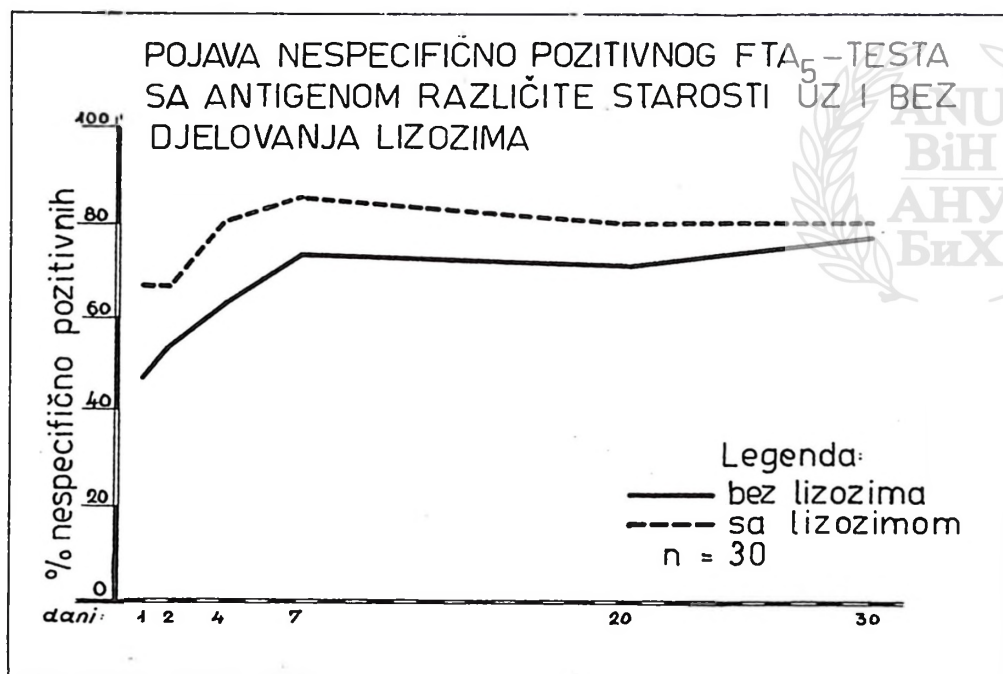
su zatim fiksirani u acetonu 10 minuta i ostavljeni na  $-20^{\circ}\text{C}$  do upotrebe. Ovako spremljeni razmazi mogu se čuvati bez ograničenja i pri tome treponeme ostaju morfološki nepromijenjene (Stout i saradnici (1968)<sup>2</sup>).

Izvršena su komparativna ispitivanja angitena u FTA<sub>5</sub> i FTA-ABS-testu sa 30 seruma koji su bili negativni standardnim serološkim reakcijama (STS), testom imobilizacije treponema i fluorescentnim treponemnim testom (FTA<sub>200</sub>).

Upliv lizozima na termostabilni u vodi topljivi antigen Reiter treponeme i upliv na pufer za izvođenje FTA-testa ispitali smo sa 29 serološki negativnih seruma (STS i FTA<sub>200</sub>).

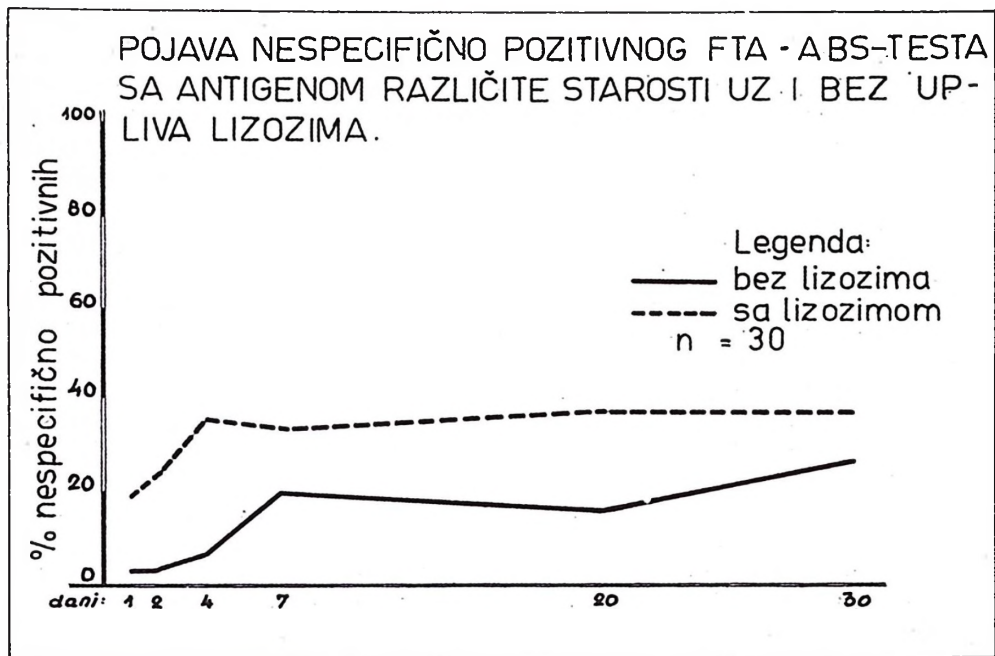
### REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati komparativnih ispitivanja FTA<sub>5</sub> i FTA-ABS-testova sa antigenom koji je bio pod uplivom lizozima i istim antigenom koji nije bio izvrnut djelovanju lizozima prikazani su na grafikonima br. 1 i 2.



Grafikon 1.

Dobijeni rezultati ovih ispitivanja pokazali su da upotrebom istih seruma, s jedne strane, obrađenih sa antigenom bez lizozima, a, s druge, antigenom koji je bio izložen djelovanju lizozima postoji izrazito povećana reaktivnost antigena pod uplivom lizozima u FTA<sub>5</sub> i u FTA-ABS-testu.



Grafikon 2.

Djelovanje lizozima naročito je došlo do izražaja u FTA-ABS-testu i statističkom obradom utvrđeno je da dodavanjem lizozima u antigen signifikantno se povećava nespecifičnost ( $P < 0,05$ ). Dalje je uočeno da lizozim ne djeluje jednako na iste antigene različite starosti i čini se da postoji jači upliv lizozima na antigenu reaktivnost svježije suspenzije *Treponema pallidum* nego starije.

Nadalje smo ispitivanjem upliva lizozima na druge komponente koje ulaze u reakciju FTA-ABS-testa (sorbent i pufer) mogli utvrditi da prisustvo lizozima i u sorbentu kao i u puferu povećava broj nespecifično pozitivnih reakcija (tab. br. 1). Porast nespecifično pozitivnih reakcija postignut na ovaj način ne znači ujedno da lizozim djeluje na sam sorbent ili pufer. Mnogo je bliža pretpostavka da tek kasnije u kontaktu sa antigenom (*T. pallidum*) djelovanje lizozima dolazi do izražaja razaranjem površnog sloja same treponeme, zbog čega dolazi i do veće reaktivnosti u FTA-testu (tab. br. 1).

Tabela 1.

DJELOVANJE LIZOZIMA NA PUFER I SORBENT U FTA<sub>5</sub> I FTA-ABS-TESTU  
n = 29

test \ rezultat	FTA <sub>5</sub>		FTA-ABS	
	Pufer	Pufer + Lizozim	Sorbent	Sorbent + Lizozim
Reaktivan	18	27	8	12
Nereaktivan	11	2	21	17

Dodavanjem lizozima u sorbent povećava se nespecifična reaktivnost FTA-ABS-testa za 14%, dok sa puferom reaktivnost FTA-metode je uvećana za 21%. Ova procentualna razlika u djelovanju lizozima u prethodnom kontaktu sa sorbentom odnosno puferom upućuje na to da tom prilikom dolazi i do izvjesnih promjena lizozima, koje su veće u kontaktu sa sorbentom nego sa puferom, ili da sam sorbent smanjuje nespecifičnost reakcije.

Postignuti rezultati u izvršenim ispitivanjima djelovanja lizozima na druge sorbirajuće materije koje su iskorištavane za apsorpciju nespecifičnih antitijela (Nadaždin (1970)<sup>6</sup> pokazuju da je lizozim povećao nespecifičnost testa manje ili više sa svim ispitivanim sorbirajućim materijama izuzimajući ultrazvukom razorene Reiter treponeme (»sonicate«), što govori u prilog pretpostavci da samo takav sorbent stvarno apsorbuje nespecifična antitijela iz seruma, pa eventualne promjene koje nastaju na *T. pallidum* pod uplivom lizozima ne dolaze do izražaja u konačnom rezultatu.

Na osnovu različite reaktivnosti treponema u FTA-testu može se zaključiti da *Treponema pallidum* ima heterogenu antigenu građu. Rezultati naših ispitivanja reaktivnosti *T. pallidum* u FTA-reakciji u skladu su sa pretpostavkom D'Alessandra i Dardanonija (1959)<sup>1</sup> da je specifična antigena komponenta patogene treponeme smještena površno, dok se grupno specifični antigen nalazi nešto dublje i stupa u reakciju fluorescentnog testa samo ako je struktura treponeme znatno izmijenjena. Ova izmjenjena struktura može se postići i dodatkom lizozima, koji ima razarajuće djelovanje na ovojnicu patogene *T. pallidum*; međutim, povećanjem djelovanja lizozima povećava se i reaktivnost seruma koji sadrži nespecifična antitijela.

#### ZAKLJUČAK

1. Djelovanjem lizozima na *Treponema pallidum* povećava se nespecifičnost fluorescentnog (FTA) testa.

2. Upliv lizozima na antigenu reaktivnost *Treponema pallidum* ovisi o starosti suspenzije treponema. Djelovanje lizozima je jače izraženo u svježoj suspenziji treponema nego u starijoj.

MIRA NADAŽDIN and ERNEST I. GRIN

### INFLUENCE OF LYSOZYMES UPON THE ANTIGENIC REACTIVITY OF *TREPONEMA PALLIDUM* IN THE FLUORESCENT ANTIBODY TEST (FTA)

#### SUMMARY

Comparative investigations have been carried out in respect of the antigenic reactivity of *T. pallidum* in FTAs and FTA-ABS test under influence of lysozyme.

The analysis were performed on 30 sera which were TPI, FTA<sub>200</sub> and STS negative.

It could be demonstrated by this investigations, that suspensions of Treponemes treated with lysozyme in the FTAs and FTA-ABS test acquire the ability to bind the group specific antibodies and to produce more biologic false positive results than suspensions without addition of lysozyme.

It could be further shown that the effect of lysozyme on the antigenic reactivity of Treponemes depends also on the age of the respective Treponeme suspension. In fresh suspensions the effect of lysozyme is more intensive than in the older one.

#### LITERATURA

1. D'Alessandro G. and Dardanoni L.: Treponemal antigens and syphilis serology. IN/VDT/127 (1959).
2. Metzger M.: Lysozyme activity of rabbit sera and testicular tissue fluid during the development of syphilitic lesions. WHO/VDT/RES/37, 1—10 (1963).
3. Metzger M. and Ruczkowska J.: Influence of lysozyme upon the reactivity of Treponema pallidum in the fluorescent antibody reaction. Arch. Immunol. et Ther. Exper., 12, 702—708 (1964).
4. Metzger M.: A one-day Treponema pallidum immobilization test. Bull. Wld. Hlth. Org., 32, 357—362 (1965).
5. Metzger M. and Podwinska J.: Studies of the mechanism of development of agglutinability of pathogenic Treponema pallidum accelerating effect of some proteolytic and mucopolysaccharide — splitting enzymes. WHO/VDT/RES/72, 1—16 (1965).
6. Nadaždin M.: Značaj sorbirajućih materija u fluorescentnom treponemnom apsorpcionom testu. Med. arhiv, XXIV, 3—6, 101—104 (1970).
7. Ovčinnikov N. and Podwinska J.: The effect of lysozyme and temperature upon acceleration of Treponema pallidum immobilization test. Vestn. dermat. vener., 11, 67—69 (1968).
8. Stout G. et al.: Preparation and standardization of the sorbent used in the fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) test. Hlth. Lab. Sci., 4, 1, 5—8 (1968).



HERMANN PINKUS, M. D.\*

## EPIDERMAL BIOLOGY IN RELATION TO SKIN DISEASES

(Primljeno na sjednici Odbora medicinskih nauka 18. IX 1972. god.)

The dermatologist has the advantage over other specialists in medicine that he can observe gross pathology in the living at all times. He can also easily control his clinical impression by taking biopsies for microscopic examination. Many advances in dermatology have resulted from the correlation of clinical and histopathologic data. However, interpretation of pathologic findings must be based on thorough knowledge of the structure and function, that is the biology, of the organ in question. Therefore, I'll try today to show in a few examples how knowledge of the biology of the epidermis can assist us in understanding disease processes and in the practical diagnosis of dermatoses.

Let us start at the very beginning. In the human embryo (Fig. 1), the primary ectoderm forms a simple epithelial covering from which the nervous system separates itself as the neural tube. The remaining secondary ectoderm, interacting closely with underlying mesoderm, differentiates into stratified and cornifying epidermis and into the cutaneous adnexa: hair follicles, sebaceous, apocrine, and eccrine glands (Pinkus and Tanay, 1968). Neuroectodermal derivatives later re-enter the skin to furnish nerves with their Schwann cells, and melanocytes which become localized mainly at the dermoepidermal junction and in the hair matrix (Stark, 1964). In the stratified squamous epithelium of the epidermis, mitotic activity is almost entirely restricted to the basal layer, which therefore is synonymous with germinal layer or matrix. As basal cells divide, daughter cells are moved away from the basement membrane and into the pathway of maturing keratinizing cells. On their slow way outward, they also undergo changes in size and shape, converting from a narrow columnar cell into a broad flat pancake-like structure. In areas

---

\* Professor and Chairman Department of Dermatology Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA.

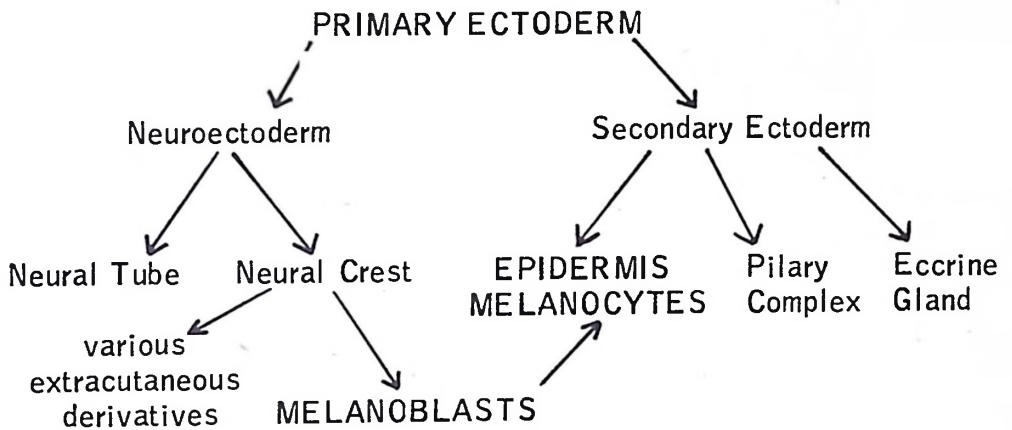


Fig. 1.

*Ectodermal Derivatives*

with a flat basal surface, this change in shape makes it possible for 4 horny cells to cover approximately the same area that is occupied by 100 basal cells (Fig. 2). Thus only a few matrix cells need undergo mitosis in order to permit a horny layer a day to be exfoliated. If the epidermal-dermal interface possesses ridges and papillae, the number of basal matrix cells becomes even larger in proportion to mature horny cells (P in-

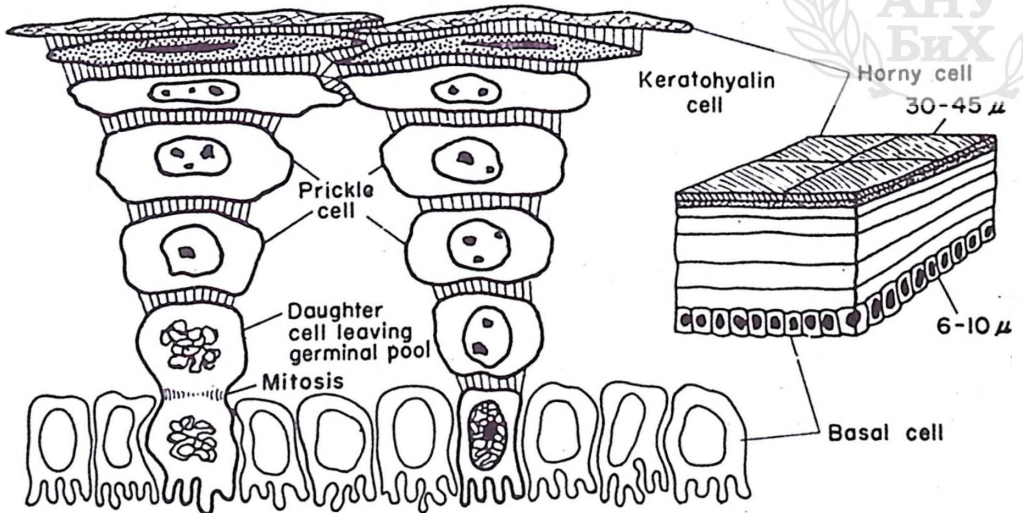
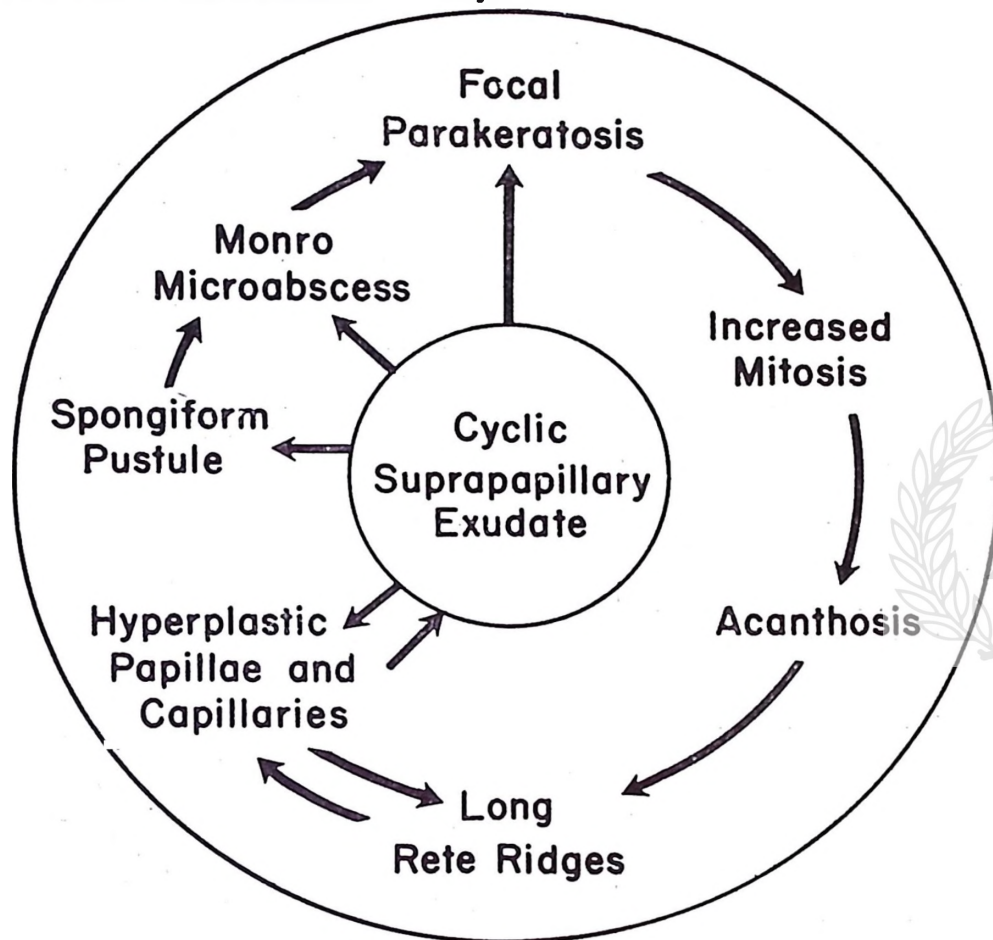


Fig. 2.

*Diagram of Epidermal Biology.*

kus and Mehregan, 1969). Under normal conditions of tissue balance, cell production and cell loss equal each other, and it takes a normal keratinocyte about 2 weeks to move from basal layer to granular layer and another two weeks to arrive at the surface.

In some skin diseases, for instance in psoriasis, mitotic activity is stepped up. Under these conditions, the epidermis becomes thicker, acanthotic; it contains an increasingly larger number of cells, and most of these are young. In a fully developed psoriatic plaque, a new level of homeostasis is established: turnover is fast. Numerous mitoses produce new cells rapidly, which are exfoliated just as rapidly and undergo a faulty maturation process, known as parakeratosis. Life span of epidermal cells is reduced from 4 weeks to 3—4 days.



*Fig. 3.  
Hypothetical Pathomechanism of Psoriasis.*

The pathomechanism of psoriasis is not fully understood. Many good investigators feel (Farber et al. 1971) that the increased mitotic activity is the «primum movens» in this disease and is due to some inherent metabolic fault in the epidermis. While the possibility of primary epidermal disturbance shall not be denied, this hypothesis disregards one of the most diagnostic features of psoriasis: the exudation of polymorphonuclear leucocytes into the suprapapillary portion of the epidermis, where they produce the «spongiform pustule» so aptly described by Prof. Kogoj of Zagreb many years ago. This exudate and the damage it produces to kera-

tinizing epidermal cells may well cause mitotic activity secondarily and may lead to a vicious cycle illustrated in Fig. 3. As a matter of fact »cyclic suprapapillary exudate« can be considered the common denominator of an entire group of psoriasiform tissue reactions, which include seborrheic dermatitis, nummular eczema, Reiter's disease and others (Pinkus, 1965).

The effect of sudden suppression of mitotic activity is observed when psoriatic patients are given methotrexate. This treatment causes collapse of the acanthotic excess, and an overdose may lead to epidermal erosion if the reduction of mitotic activity is driven too far. This overdose effect, however, takes place only in the psoriatic plaque with its faulty keratinization. Normal skin is not visibly affected. How does normal epidermis maintain its integrity? It was shown by Bullough (1965) in mouse skin that suppression of mitosis leads to longer lifespan of epidermal cells, just as stimulation of mitosis leads to shorter lifespan. His concept of chalones proposes that accumulation of mature cells inhibits mitosis, while removal of keratinized cells permits mitotic activity.

My own experimental experience on human epidermis conforms with the rule of reciprocity between life span of keratinocytes and mitotic activity. Removal of normal horny layer by tape stripping (Pinkus, 1952) provokes a mitotic burst that replaces lost material within a few days and subsides when replacement has been accomplished. On the other hand, suppression of mitotic activity by painting normal human skin with small doses of the alpha-ray emitter thorium-X (Hendren and Pinkus, 1954) causes a shift in the distribution of keratinocytes toward the more mature granular and keratinized cells. One has the impression that interference with the supply of new cells permits the existing ones to progress along their normal path of maturation, but prevents them from being exfoliated. To use a humanized and teleological interpretation: The cells hang on for dear life to fulfill their protective role for the body.

Something similar seems to happen in certain skin diseases, in which for one reason or another the germinal basal cells are damaged and mitotic activity is low. Prototypes of this group of dermatoses are lichen planus and lupus erythematosus. Both are characterized in tissue section by so-called liquefaction necrosis of basal cells, and a correspondingly low level of mitotic activity. The cells of the prickle cell layer increase in size, granular layer is thick, and a heavy orthokeratotic horny layer is formed. While lichen planus often is counted in the group of papulo-squamous disorders, it actually does not have an exfoliating scale, just a thick adherent stratum corneum as does lupus erythematosus.

Lichen planus provides one of the most instructive examples of correlation of clinical and histologic signs. Basal cell damage, which seems to be primary (Black and Wilson-Jones, 1972), leads to loss of pigment into dermal macrophages and to reactive inflammatory infiltrate which is highly vascular and has some features of granulomatous inflammation. On the other hand, it leads to excessive, but variable accumulation of keratohyalin and orthokeratotic keratinization. The violaceous color of the established lichen planus papule results from the increase of red blood in the capillaries, combined with the deep seated melanin in macrophages and modified by the opaque horny layer and the diffusing action of the keratohyalin granules. The latter also are the cause of Wick-

ham's striae. The thicker the granular layer the more whitish is the skin surface, because the innumerable transparent granules diffusely reflect light just as the glass beads do on a projection screen.

I have already mentioned the adherent scale of lichen planus. It is a useful clinical sign, that lichen planus patients rarely show scratch marks. They complain bitterly of itching, but they rather rub than scratch their skin, because they know that scratching causes pain. This also is explained by the damage to the basal layer and the free subepidermal nerve endings which transmit itch and pain. Yet another clinical sign is the methodical grattage developed by Brocq. While removal of the scale by Brocq's curette produces the Auspitz phenomenon: punctate bleeding through exposure of the tips of papillae in psoriasis, similar scratching in lichen planus will produce subepidermal hemorrhage through separation of epidermis and dermis along the damaged basal layer (Pautrier, 1936).

In lupus erythematosus, basal damage usually is much more focal and restricted to the points where the lymphocytic infiltrate approaches the epidermis from below. Epidermal damage appears to be secondary, but the events following it are the same. In addition, the histologic picture of lupus erythematosus is characterized by perivascular lymphocytic infiltrate, sebaceous atrophy and destruction of elastic fibers, all of which are not usually present in lichen planus.

The next group of diseases in which basal cell damage is a constant histologic feature and appears to be closely related to the clinical picture comprises the several dermatoses called poikiloderma. Although poikiloderma congenitale and poikiloderma of Civatte seem to have no nosologic relation to each other or to poikiloderma atrophicans vasculare of Jacobi and although the latter can be split into those cases which are related either to parapsoriasis and lymphoma, or to dermatomyositis, or to lupus erythematosus, all of them show focal basal cell liquefaction, and this seems to be the common denominator for the well known clinical features of teleangiectasia, pigmentation, and atrophy. The pigmentation in poikiloderma is always dermal, at least in part. It is the result of basal cell damage. While the interplay of dermal and epidermal events, such as inflammatory or lymphomatous infiltrate, teleangiectasia, and destruction of the germinal epidermal layer varies greatly, and any of these factors may be primary, the characteristic clinical picture results only if all three are present.

#### CLINICAL SPECTRUM OF EPIDERMAL BASAL CELL DAMAGE

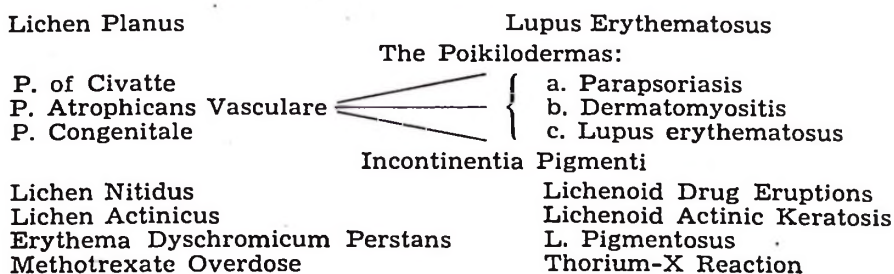


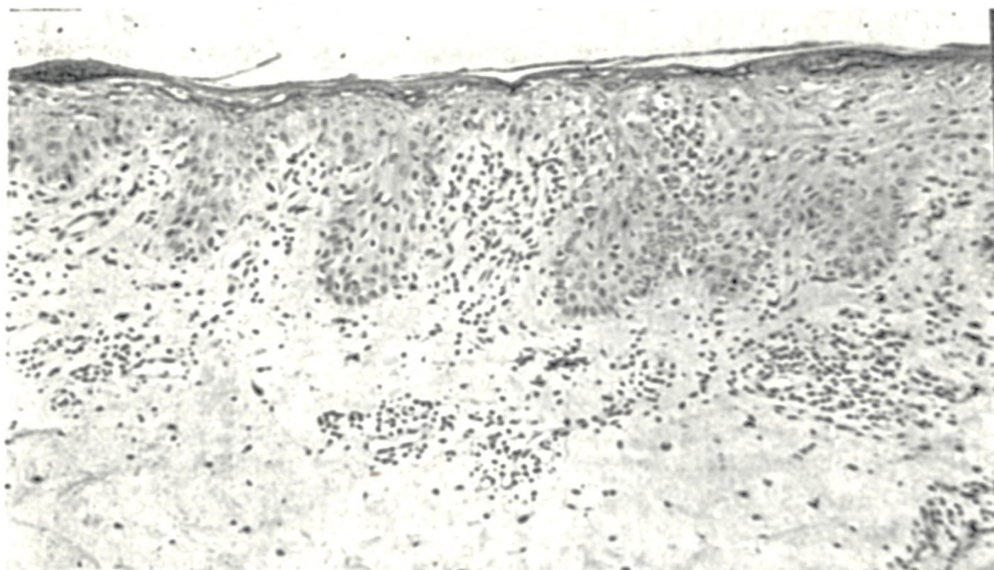
Fig. 4.  
Lichenoid Tissue Reactions.

Figure 4 shows in tabellary form the wide clinical spectrum of skin disease in which basal cell damage is found. Basing histologic examination on this common denominator, evaluating associated other histologic features, and correlating this analysis with clinical features and differential diagnosis often leads to correct diagnosis.

Lichenoid drug eruptions are another example of how basal cell damage secondary to inflammation imparts a lichen planus-like clinical picture to a skin disease. These lesions have a more adherent scale for the same reasons that we discussed earlier.

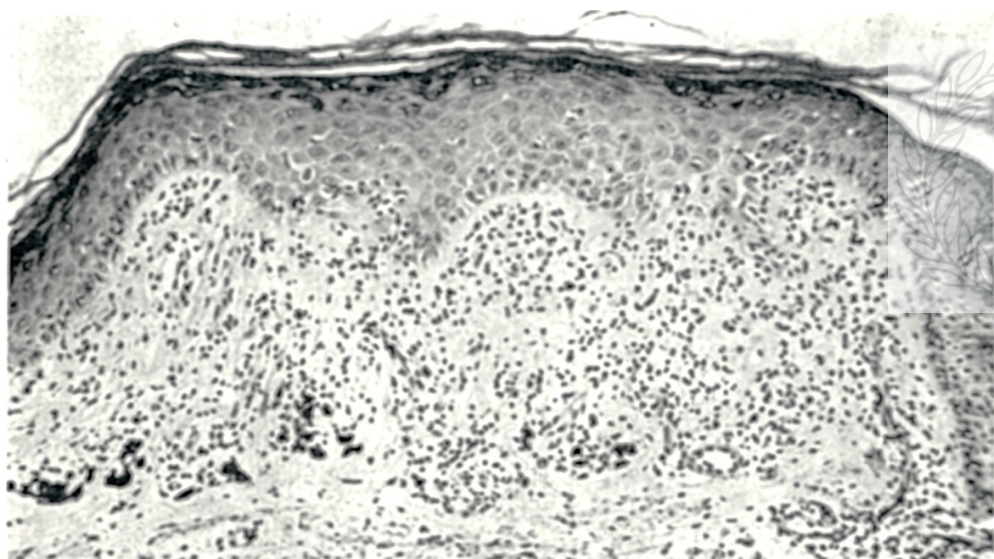
Omitting discussion of some other representatives of the lichenoid or poikilodermatous tissue reaction I proceed to the last group of the clinical spectrum and the one that has aroused my recent interest in these phenomena. A few years ago, reports came from South America (R a m i r e z, 1966) of a peculiar group of patients, named the Cenicientes, the ashen ones. Next the dermatosis cenicienta was given the more elaborate but less picturesque name of Erythema dyschromicum perstans, and cases were reported from Mexico and Texas (K n o x et al. 1968). Clinically, these dark macular areas in the skin of Mexicans or light skinned Negroes seemed to be not more than one might expect as post-inflammatory pigmentation from a variety of causes in a patient with a fair amount of natural skin pigment. The histologic features, however, showed distinct focal basal cell damage combined with a variable, but significant amount of inflammatory infiltrate, and of course, the deposition of melanin in dermal macrophages, which caused the greyish or gray-blue discoloration. Shortly thereafter, on a trip to Japan, I had occasion to see several patients with the diagnosis of lichen pigmentosus. These resembled the Cenicientes both clinically and histologically with the possible exception that the lesions were smaleer macules rather than large blotches. The background again was a moderately pigmented skin. The histologic features had some resemblance to atrophic lichen planus. Later, we recognized cases in Michigan, both in brunet Caucasians and in patients with admixture of American Indian blood.

One patient, whom I could observe closely, is a native of Michigan, an American Indian of the Ottawa tribe. He periodically develops flat erythematous and slightly scaly papules which subside leaving ashen gray-brown pigmentation. Histologic sections (Fig. 5 A, B) show the characteristic picture of erythema dyschromicum perstans and also faintly remind one of atrophic lichen planus. In addition, I receive an increasing number of biopsy specimens from various dermatologists, who are puzzled by the clinical picture of their patients, and where I am tempted to make the histologic diagnosis of dermatosis cenicienta.



A)

Fig. 5.



B)

Fig. 5.

*Erythema Dyschromicum Perstans. H&E, 135 X.*

A) Early stage of process shows invasion of the lower strata of the epidermis by inflammatory cells and focal basal cell damage. The epidermis is mildly acanthotic, has a thin granular layer and a few foci of parakeratosis. Small blood vessels of the papillae and subpapillary layer are dilated and surrounded by lymphocytes. A few pigmented macrophages are present in the subpapillary layer.

B) Later stage shows hypertrophy of prickle cells, multiple granular layer and hyperkeratosis. The basal layer is disorganized and invaded by lymphocytes. The pars papillaris of the dermis shows increased vascularity, lymphocytic infiltrate and numerous pigmented macrophages. The picture is similar to lichen planus.

What does all this mean? Are we just made aware of a dermatosis that has existed all along, although perhaps more commonly in countries in which people have a distinct, but not too heavy degree of epidermal pigment? Did we overlook these cases or shrug them off until we now have a »handle«, an impressive name, or eally three of them: dermatosis cenicienta, lichen pigmentosus, and erythema dyschromicum perstans? We must admit, that these are just names and that none of them implies either a cause, or an approach to a cure.

I believe, however, on the basis of my biopsy material that the increase in the number of these cases is real. The table (Fig. 6) shows the incidence of lesions of this type in my material. In the years 1963 to 1966, we made a histologic diagnosis of post-inflammatory pigmentation in 15, 15, and 11 cases per 10,000 accessinos. In each year since 1966, this diagnosis was made more than 20 times per 10,000 specimens, and in addition I began to suggest the diagnosis of erythema dyschromicum perstans or lichen pigmentosus in certain cases. Thus, the total of this type of tissue reaction exactly doubled from one year to the next and has remained at this high level.

CASES OF POSTINFLAMMATORY PIGMENTATION, ERYTHEMA DYSCHROMICUM PERSTANS, AND LICHEN PIGMENTOSUS, PER 10,000 SPECIMENS

Year	Postinflammatory Pigmentation	Lichen pigmentosus Dermatosis cenicienta	Total	%
1963/64	15	—	15	
1964/65	15	—	15	1,37
1965/66	11	—	11	
1966/67	22	1	23	
1967/68	23	2	35	
1968/69	20	3	23	2,78
1969/70	24	8	32	
1970/71	21	5	26	
Total in 80,000	151	29	180	

Fig. 6.

*Incidence of Certain Pigmentary Disorders in the Pinkus Dermatopathology Laboratory.*

I am tempted to recall other fairly recent instances in which a puzzling skin disease was observed with increasing frequency and after investigation was attributed to a new environmental pollutant of one kind or another. Let me just mention »tropical lichen planus« which turned out to be Atarbin dermatitis, and itchy axillary eruptions, which were found to be Zirconium granulomas. It may be worthwhile to centar attention on these peculiar cases of dyschromic pigmenting erythema and to investigate the possibility that some new contactant or inhaled or ingested substance may produce a peculiar dermal or epidermal response of allergic nature in some people. Actually, a pigmenting contact dermatitis due to an optical whitener used in laundry was reported from Copenhagen by Osmundsen just 2 years ago.

I chose the psoriasiform and the lichenoid tissue reactions for my discussion because they represent the extremes of epidermal mitotic stimulation and mitotic suppression and because they exemplify the value of clinico-pathologic correlation for a differential diagnosis within a group of basically similar tissue reaction. One could quote many other instances in which knowledge of epidermal biology is vital for correct interpretation of histopathologic pictures. The bullous dermatoses, pemphigus, pemphigoid, dermatitis herpetiformis, and erythema multiforme furnish a good example, and benign and precancerous epidermal neoplasia is another. I feel, however, that I have imposed on your patience for a sufficient length of time and thank you for the great honor of your invitation and for your kind attention.

HERMANN PINKUS, M. D.\*

## EPIDERMALNA BIOLOGIJA U ODNOSU NA KOŽNA OBOLJENJA

### KRATAK SADRŽAJ

Poznavanje strukture i funkcija kože, odnosno njene biologije od velikog je značenja za razumijevanje patoloških procesa u koži i za postavljanje dijagnoza u raznih kožnih oboljenja.

Proučavanje embrionalnog razvoja kože i normalnih procesa stvaranja i sazrijevanja epidermalnih ćelija pokazalo je da postoji stalni i određeni odnos između broja mitozu i broja deskvamiranih, zrelih ćelija epidermisa. Ako se taj odnos poremeti, može doći do povećanog stvaranja novih epidermalnih ćelija, do njihovog ubrzanog odvajanja i usljed toga i do skraćenja životne dobi epidermalne ćelije (psorijaza i srodna oboljenja). Ako se radi o smanjenom broju mitozu usljed oštećenja bazalnih ćelija epidermisa, dolazi do stvaranja debljeg keratohijalinskog i keratotičnog sloja (Lichen planus i Lupus erythematosus i srodna oboljenja).

I eksperimentalni radovi autora pokazuju određen odnos između mitozu i dužine života jedne epidermalne ćelije. Ako se, na primjer, odstrani normalni rožnati sloj ljeppljivom trakom, dolazi do povećane mitotske aktivnosti. Ako se eksperimentalno smanji broj mitozu (sa thorium-X), povećava se broj zrelih epidermalnih ćelija. Navedene psorijaziformne i lichenoidne tkivne reakcije su ekstremni slučajevi mitotske aktivnosti ili depresije. Ali postoji i mnoga druga oboljenja kod kojih je poznavanje biologije kože od vitalnog značenja za pravilnu interpretaciju histopatološke slike. To se pokazalo osobito značajno u oboljenjima kao što su: bulozne dermatoze, pemphigus, pemphigoid, dermatitis herpetiformis, erythema multiforme, zatim u benignim i prekanceroznim neoplazijama i mnogim drugim kožnim bolestima.

Predavanje je praćeno brojnim dijapozitivima sa ilustracijama kliničke i histopatološke slike raznih kožnih oboljenja iz bogate prakse predavača, kao i brojnim preglednim ilustracijama vlastitih eksperimentalnih istraživanja.

\* Herman Pinkus, profesor dermatologije i šef katedre Dermatološkog odjeljenja Medicinskog fakulteta Wayne univerziteta u Detroitu, SAD.

## REFERENCES

- Pinkus, H. and Tanay, A.: Embryologie der Haut. In Jadassohn's Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, I, 1: 624—682, Berlin, Springer-Verlag 1968.
- Starck, D.: Herkunft und Entwicklung der Pigmentzellen. In Jadassohn's Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, I, 2: 139—177, Berlin, Springer-Verlag 1964.
- Pinkus, H. and Mehregan, A. H.: A Guide to Dermatohistopathology, New York, Appleton-Century-Crofts, 1969.
- Farber, E. M. and Cox, A. J. (Eds.): Psoriasis. Stanford (Calif.), Stanford University Press, 1971.
- Pinkus, H.: Psoriasiform tissue reactions. Austral. J. Dermat. 8: 31—35, 1965.
- Bullough, W. S.: Mitotic and functional homeostasis: a speculative review. Ca. Research 25: 1683—1727, 1965.
- Pinkus, H.: Examination of the epidermis by the strip method II. Biometric data on regeneration of human epidermis. J. Inv. Dermat. 19: 431—446, 1952.
- Hendren, O. S. and Pinkus, H.: Observations on the reaction of chronic inflammatory dermatoses and of normal skin to varied concentrations of thorium X. J. Inv. Dermat. 22: 463—476, 1954.
- Black, M. M. and Wilson-Jones, E.: The role of the epidermis in the histopathogenesis of lichen planus. Arch. Dermat. (Chicago) 105: 81—86, 1972.
- Pautrier, I. M.: Le Lichen Plan. In Darier et al.: Nouvelle Pratique Dermatologique. 7: 443, Paris, Masson & Cie, 1936.
- Ramirez, C. O.: Dermatitis cenicenta. Dermat. Rev. Mex. 10: 133—142, 1966.
- Knox, J. M., Dodge, B. G., and Freeman, R. G.: Erythema dyschromicum perstans. Arch. Dermat. (Chicago) 97: 262—272, 1968.
- Osmudsen, P. E.: Pigmented contact dermatitis, Brit. J. Dermat. 83: 296—301, 1970.