Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

SARAJEVO
1986.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

Ova knjiga izlazi u godini u kojoj Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine obilježava 20-godišnjicu svog postojanja.

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERCEGOVINA

WORKS

VOL. LXXXI

DEPARTMENT OF MEDICAL SCIENCES

No. 23

Editorial Board
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ and GRUJICA ŽARKOVIĆ

Editor-in-chief
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
member of the Academy of Sciences and Arts of
Bosnia and Hercegovina

ANU BiH
АНУ БиХ

SARAJEVO
1986.

S A D R Ž A J

PRILOZI

Grujica Žarković: O ciljevima i metodologiji istraživanja historije sanitetske službe u NOR-u naroda Jugoslavije — About the Tasks and Methodology of the Research of the Health Services in the Yugoslav National Liberation War — — — — — — — — — — — — 7

Atif Arnautović, Jakob Gaon, Irfan Aganović, Rašela Grgić i Boriša Telebak: Seroepidemiološka studija lica vakcinisanih protiv morbila, rubeole i epidemičnog parotitisa u tri regiona Bosne i Hercegovine — Seroepidemiological Study of Vaccinated Children against Measles, Rubella and Mumps in Three Districts of Bosnia and Hercegovina — — — 29

JAVNI SASTANCI ODJELJENJA MEDICINSKIH NAUKA

IX. JAVNI SASTANAK

Blagorodna Lazarevska, Vangel Dimitrovski, Marija Nakova, Metodi Simonovski, Zlatanka Nikolovska: Rezultati naših istraživanja patogeneze parodontopatija — Results from Our Study of Periodontal Disease Pathogenesis — — — — — — — — — — — — — — 43

Janko Müller: Eksperimentalna i klinička dostignuća parodontologije u SR Sloveniji — Experimental and Clinical Achievements of Periodontology in the Republic of Slovenia — — — — — — — — — — 59

Dragoslav Đukanović i Obrad Zelić: Pravci i dostignuća istraživanja obolelog parodoncijuma na Klinici za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Beogradu — Trends and Achievements of Some of Our Rrsearch on Periodontal Diseases — — — — — — — — — — — — 63

Berislav Topić: Eksperimentalna i klinička dostignuća parodontologije u Bosni i Hercegovini — Experimental and Clinical Achievements of Periodontology in Bosnia and Hercegovina — — — — — — — 81

Milosav Starčević: Istraživanja raširenosti i primarne prevencije u parodontologiji — Research of the Spreading and Primary Prevention in Periodontopathy — — — — — — — — — — — — — 97

Jelena Aurer-Koželj: Parodontna istraživanja i njihov utjecaj na razvoj stomatologije — Development of Periodontology and its Effect on Dental Practice — — — — — — — — — — — — — — 109

Diskusija

Halid Sulejmanagić: Autoreplantacija impaktiranih maksilarnih očnjaka u kombinaciji s aluminijumoksidnom keramikom — — — — — — 117

X. JAVNI SASTANAK

Jovan Ristić: Hronični psihotičar — Chronic Psychotic — — — — — 127

Dušan Kecmanović: Dugotrajno hospitalizovani shizofreni bolesnici i činioci koji povećavaju (smanjuju) šansu za njihov povratak u otvorenu društvenu zajednicu — Long-Term Hospitalization of Schizophrenics and Factors Determining the Chances of their Rehabilitation in the Open Community — — — — — — — — — — — — — — 133

ANU BiH АНУ БиХ

Ismet Cerić: Karakteristike modela rehabilitacije dugotrajno hospitaliziranih shizofrenih bolesnika — The Characteristics of a Rehabilitation Model of Long-Time Hospitalized Schizophrenic Patients — — — 153

Slobodan Loga: Značaj istraživanja plazma-nivoa neuroleptika u tretmanu shizofrenih bolesnika — Significance of Monitoring Plasma Levels of Neuroleptics in Treatment of Schizophrenic Patients — — — — — 167

XI. JAVNI SASTANAK

Stefan Adamič: Sistem biomedicinskih naučnih informacija u SFRJ — The System of Biomedical Scientific Information in Yugoslavia — — — 179

Diskusija

Ana Gerc — — — — — — — — — — — — — — — — — — 187

XII. JAVNI SASTANAK

G. Richet, M. Wauthier, D. Sahli: Néphropathies lupiques et Grossesse — Lupus nefropatija i trudnoća — — — — — — — — — — 193

Momir Macanović: Sistemne bolesti i bubreg — Kidney in Systemic Diseases 211

XIII. JAVNI SASTANAK

Tibor Šalamon: Genetički elementi u etiopatogenezi tumora s osvrtom na tumore kože — Genetic Elements in Tumor Etiopathogenesis with Regard to Skin Tumors — — — — — — — — — — — 223

XV. JAVNI SASTANAK

Nijaz Hadžić: Uloga virusa B i drugih sličnih virusa u nastanku i razvoju kroničnog hepatitisa, ciroze i primarnog karcinima jetre — The Role of Hepatitis B Virus and Other Similar Viruses in the Development of Chronic Hepatitis, Cirrhosis and Primary Liver Carcinoma — — — 235

Hasan Hadžijahić: Današnje gledanje na problem hroničnog hepatitisa — Current Perspectives in the Problem of Chronic Hepatitis — — — 247

SIMPOZIJUM: ISPITIVANJE DOMAĆIH LIJEKOVA — NAŠE MOGUĆNOSTI FARMAKOLOŠKE EVALUACIJE

Anton Štalc i Marjeta Šentjurc: Mogućnosti upotrebe elektronske paramagnetne rezonancije u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima lijekova — Electron Paramagnetic Resonance and Its Possible Use in the Pharmacological and Toxicological Studies of Drugs — — — 257

Seid Huković: Naše mogućnosti farmakološke evaluacije sa posebnim osvrtom na domaće lijekove — The Possibilities of Pharmacological Evaluation — — — — — — — — — — — — — — — 267

Ante Simonić i Dimitrije Atanacković: Neki novi aspekti farmakoterapije kontuzija kičmene moždine — New Aspects of Pharmacotherapy of Spinal Cord Contusion — — — — — — — — — — — 277

Marija Keser-Stanković i Dragan Stanković: Evaluacija protektivnih efekata d-penicinamina i cisteamina (MEA) na potencijal mirovanja na membrani glatkih mišićnih ćelija izloženih djelovanju olova — Evaluation of the Protective Effects of d-Pencillamine and Cystamine (MEA) on the Membrane Resting Potential of the Smooth Muscle Cells — — 287

ANU
BiH
АНУ
БиХ

PRILOZI

ANU
BiH
АНУ
БиХ

GRUJICA ŽARKOVIĆ

O CILJEVIMA I METODOLOGIJI ISTRAŽIVANJA HISTORIJE SANITETSKE SLUŽBE U NOR-u NARODA JUGOSLAVIJE

APSTRAKT: Povodom rada na monografiji »Istorija sanitetske službe u NOR-u Jugoslavije 1941—1945.« autor članka je bio predložio da autori koji će obrađivati ovu temu nastoje dati ne samo prikaze događaja, nego i evaluaciju uspješnosti rješavanja sanitetskih problema u narodnooslobodilačkom ratu.

Da bi se mogla ocijeniti efikasnost rješavanja sanitetskih problema, autor smatra da treba, u najmanju ruku, specificirati i kvantificirati zdravstvene probleme koje je trebalo rješavati i resurse s kojima se raspolagalo, te ispitati organizacione, konceptualne, psihološke i ostale faktore koji su stimulisali ili kočili efikasnost rada sanitetske službe.

Najčešći prigovor ovako postavljenim ciljevima i metodologiji pisanja je da raspoloživi podaci ne dozvoljavaju evaluaciju efikasnosti sanitetske službe u narodnooslobodilačkom ratu. Da bi ilustrirao mogućnost primjene ovakvog pristupa, autor je obradio na ovaj način publikovanu građu iz Slavonije. Taj materijal predstavlja glavninu članka. Nakon opisa i kvantifikacije zdravstvenih problema, a naročito broja ranjenih i oboljelih boraca Narodnooslobodilačke vojske i partizanskih odreda u Slavoniji, autor kritički ocjenjuje efikasnost santitetskih službi na primjerima epidemija pjegavca, trupne sanitetske službe, bolničkog liječenja i zaštite fizičke bezbjednosti ranjenika i sanitetskog osoblja.

Brojčani podaci o resursima i zadacima sanitetske službe u toku narodnooslobodilačkog rata u Slavoniji dati su u osam tabela na način koji dozvoljava upoređivanje efikasnosti rješavanja sanitetskih problema u pojedinim periodima rata.

UVOD

Ukoliko historija može i treba da bude učiteljica života i ukoliko iz povijesti sanitetske službe u NOR-u treba da izvučemo neke pouke korisne za današnju i buduću praksu, onda bi historičari trebalo da nastoje da odgovore na sljedeća pitanja:

— kakvi i koliki su bili problemi koje je trebalo da rješava sanitetska služba u NOB-u,

— kakvim resursima je raspolagala santiteska služba za ispunjavanje svojih zadataka,

— koliko uspješno je sanitetska služba obavljala svoje zadatke i

— koji su bili organizacioni, doktrinarni, psihološki i ostali faktori i okolnosti koji su stimulirali ili kočili i smanjivali efikasnost sanitetske službe?

Sanitetski problemi koje je trebalo rješavati u toku NOR-a bili su u Jugoslaviji svuda veoma teški, a mogli bi se sažeti u nekoliko sljedećih problema:

— kako sačuvati živote, zdravlje i borbenu sposobnost boraca NOV i POJ (i, posebno, kako ih sačuvati od pjegavca i ostalih zaraznih bolesti) u krajnje nepovoljnim higijenskim uslovima,

— kako pružiti hitnu i neodložnu pomoć ranjenicima i izvući ih sa bojnog polja negdje gdje će se moći bezbjedno liječiti, i to u uslovima nedostatka stručnog medicinskog osoblja i nedostatka sanitetskog materijala i transportnih sredstava,

— gdje liječiti ranjenike i bolesnike jedne vojske koja nema svoje vojnički bezbjedne strateške osnovice na kojoj bi se mogla razviti adekvatno opremljena bolnička baza i k tome vojske kojoj neprijatelj ne priznaje prava iz Ženevske konvencije o zaštiti ranjenika i sanitetskog osoblja u ratu, nego, naprotiv (u cilju demoralizacije boraca NOV i POJ), nastoji kad god mu je to moguće da pronađe i uništi ranjenike, bolesnike i sanitetsko osoblje.

Sanitetska služba NOV i POJ je u najvećem dijelu rata funkcionisala pod krajnje teškim uslovima, obavljajući svoje zadatke nekad više a nekad manje efikasno, ovisno o objektivnim uslovima, ali i o raznim subjektivnim svojstvima ljudi o kojima je ovisio njezin rad. Ta subjektivna svojstva će se u produženju ovog referata razmatrati kao »ljudski faktor«.

»Objektivni faktori« i okolnosti koji su uplivisali na uspješnost rada sanitetske službe u NOR-u bili su, npr., priroda i težina problema, raspoloživost kadrovskih i materijalnih resursa, odnosi snaga suprotstavljenih vojnih sila, političko raspoloženje, organiziranost stanovništva i slično.

»Ljudski faktori« koji su uplivisali na uspješnost sanitetske službe u NOR-u bili su, npr., znanje, koncepcije, stavovi, patriotizam, čvrstina karaktera, snalažljivost, elastičnost, sposobnost komuniciranja i niz drugih sličnih ili tome suprotnih svojstava koja uplivišu ne ponašanje pojedinaca i ljudskih grupa.

U uslovima pod kojima se odvijao NOR, ljudski faktor, izražen u visokim ljudskim kvalitetama rukovodilaca i boraca NOR-a, bio je najmoćnije oružje koje je omogućilo da NOV i POJ izdrži dugogodišnju neravnopravnu borbu i izađe iz nje kao pobjednik. Te kvalitete bile su ono najbolje čime su članovi KPJ nadahnjivali i podsticali borbeni polet naroda Jugoslavije. To važi i za borce koji su radili u sanitetskoj službi.

Međutim, historičari ne bi smjeli sebi da dozvole da sve ono što je urađeno u zaštiti zdravlja i liječenju ranjenika i bolesnika proglase

za najbolje što se dalo učiniti pod datim objektivnim uslovima, a prešućuju da su na efikasnost sanitetske službe, ponekad i ponegdje, djelovali i negativni ljudski faktori, kao što su neznanje, predrasude, lakomislenost, nepromišljenost, kratkovidnost, neorganiziranost, nedovoljna upornost, slabost karaktera, plašljivost itd.

Bez razumijevanja uloge ljudskog faktora bilo bi teško razumjeti historiju sanitetske službe u NOR-u i izvući iz nje korisne poduke za budućnost.

Ovaj rad predstavlja pokušaj da se gore izloženi koncept interpretacije historije sanitetske službe ilustrira onim što se zbivalo sa sanitetskom službom u toku ratnih godina u Slavoniji, području za koje autor raspolaže relevantnim podacima.

Priroda i težina sanitetskih problema u NOR-u u Slavoniji

Pod geografskim pojmom Slavonija u toku historije su podrazumijevane različito velike teritorije. U periodu na koji se odnosi ovaj referat naziv Slavonija se odnosi na prostor u međurječju Save i Drave, ograničen na zapadu rijekom Ilovom, na liniji Ilova, Grubišno Polje, Pitomača, a na istoku linijom Drenovci, Stari Jankovci, Ilok.

Vrhovni štab NOV i POJ je pridavao velik značaj prostoru između rijeka Save i Drave, što se vidi i iz njegovog naređenja Glavnom štabu Hrvatske iz januara 1942 (1), u kome se, pored ostalog, kaže:

> »Na prostoru Slavonije, uključujući tu i Srijem sve do Beograda, formirati jedno operativno rukovodstvo... Uporište za ove odrede bile bi planine Moslavačka Gora, istočni obronci Bilo Gore, Požeške planine, Fruška Gora... *Treba imati na umu da je čvor situacije na dijelu Hrvatske sjeverno od Save. Osim toga na tom dijelu okupator se može osjetno pogoditi*« (podvukao G. Ž.).

Brdski dio slavonskog prostora, od Bilo-gore na zapadu pa do Dilja na istoku, nije bio duži od stotinjak ni širi od dvadesetak kilometara zračne linije, a zauzimao je površinu oko 2 000 km² (od 10 000 km² ukupne površine Slavonije).

Prostor Slavonije je u smislu citiranog naređenja Vrhovnog štaba NOV i POJ stavljen pod komandu Štaba III operativne zone NOV i PO Hrvatske, a od ljeta 1943. je postao operativno područje VI korpusa NOV i POJ.

Partizani u Slavoniji su u toku NOR-a uporno sprovodili citiranu direktivu Vrhovnog štaba i uspjeli su u toku godina da na tom uskom prostoru, ispresijecanom saobraćajnicama i ograničenom velikim rijekama, stvore i održe neproporcionalno velike jedinice. Opstanak partizanskih jedinica na tom, za okupatore izuzetno značajnom prostoru, zahtijevao je veliku mobilnost jedinica i fizičku izdržljivost boraca NOV i POJ. Borbe su na tom području bile česte i vrlo krvave, dok je uski slavonski prostor istovremeno ostavljao malo mogućnosti za razvijanje vojnopozadinskih službi, uključivo i sanitet.

Na prostoru Slavonije je pred II svjetski rat živjelo nešto oko 800 000 stanovnika, većinom hrvatske narodnosti, ali i sa značajnim postotkom Srba i desetak drugih narodnosti (Čeha, Nijemaca, Slovaka, Mađara i nešto Italijana).

O prirodi i opsežnosti zadataka koji su pali na sanitetsku službu Slavonije u NOR-u govori pregled brojnog stanja jedinica POV i POJ i broja ranjenika liječenih u vojnopozadinskim bolnicama u pojedinim

Tab. 1

BROJNO STANJE JEDINICA NOV I POJ I BROJ RANJENIKA LIJEČENIH U VP BOLNICAMA U SLAVONIJI U TOKU NOR-a (2, 3)

Period	Brojno stanje jedinica NOV i POJ		Broj ranjenika liječenih u bolnicama u toku godine	
	Ukupno	Od toga u operativnim jedinicama		% od brojnog stanja
1941.	292	?	nekolicina	
1942.	2500	?	500	20
1943.	17500	9756	4500	27,7
1944.	25880	17186	13850±350	53
1945.			4250±250	25
Ukupno			23100±600	

godinama rata, dat na tab. 1. Iz te tabele se vidi da je u toku prve godine rata u Slavoniji broj boraca bio relativno malen — jedva tri stotine, a popeo se krajem 1944. na preko 25 000. Analogno tome, kretao se i broj ranjenika od svega nekolicine u 1941, na oko 500 u 1942, pa 4 500 u 1943. i gotovo 14 000 u 1944. Žestina i krvavost borbi su rasle iz godine u godinu, što se vidi iz postotka ranjenih od ukupnog brojnog stanja. Od ukupnog brojnog stanja boraca u slavonskim jedinicama u toku 1942. je bilo ranjeno oko 20 posto, u 1943. 27,7 posto, a u 1944. čak oko 53 posto brojnog stanja. Taj nevjerovatno visoki postotak ranjenih treba nešto smanjiti na račun ranjenika iz X korpusa NOV i POJ, koji su povremeno slati u Slavoniju na liječenje, kao i za određeni broj invalida koji su se zadržali u bolnicama. Međutim, i nakon tih korektura ostaje činjenica da su baš u 1944. godini u Slavoniji borbe bile naročito mnogobrojne i krvave. Sudeći prema objavljenim podacima o broju ranjenika u pojedinim borbama (4,5), u Slavoniji je u toku 1944. bilo 220 borbi u kojima su jedinice NOV i POJ registrirale svoje ranjenike. U toj godini tamo su registrirane 32 borbe, od kojih je svaka dala preko 30 ranjenika, a ukupni zbir ranjenih u njima je bio 6195, odnosno prosječno 193 ranjenika po borbi (6). Među naročito krvave borbe spadaju napad VI i X korpusa na Koprivnicu 13—14. 10. 1944. sa 800 ranjenika, napad VI korpusa na Našice 17—24. 11. 1944. sa 812 ranjenika i borbe na virovitičkom mostobranu na prelazu 1944. u 1945. godinu sa preko 2000 ranjenika.

Stvarni broj ranjenika u Slavoniji je bio veći od broja ranjenika liječenih u bolnicama za nekih tridesetak posto, jer su se, počevši od ljeta 1943, lakši ranjenici liječili u divizijskim pokretnim bolnicama. Broj bolesnika među borcima u toku NOR-a u Slavoniji manje je pažljivo registriran od broja ranjenika. U vojnopozadnske bolnice su pri-

mani samo teži bolesnici, a ostali su liječeni u teritorijalnim ambulantama ili u jedinicama.

A sada da prijeđemo na evaluaciju uspješnosti rješavanja sanitetskih problema.

Epidemije pjegavca

Već u početku zime 1941. godine među partizanima se pojavila ušljivost i nije ih od tada napuštala do kraja rata. Iz historijskog iskustva naših naroda (balkanski ratovi, I svjetski rat) bilo je poznato da tamo gdje postoji ušljivost postoje i uslovi za izbijanje epidemije pjegavca. Vojno-politički rukovodioci NOP-a u Slavoniji na vrijeme su upozoreni na tu opasnost i u principu su se složili da je neophodno sprovoditi mjere za suzbijanje ušljivosti. Prve organizirane mjere za uvođenje minimuma trupne higijene pokrenute su još u februaru 1942. u partizanskom logoru na Bogovači, južno od Pakraca (7), ali su sprovođene labavo i trebalo je da prođe godinu dana dok su se slavonski partizani na vlastitom iskustvu naučili da ušljivost ne treba shvatati olako.

U prvom polugodištu 1942. slavonski partizani su djelovali u malim jedinicama raspoređenim na širokom prostoru. U održavanju lične higijene partizani su se tada uglavnom oslanjali na civilno stanovništvo, što proizlazi i iz izvještaja tadašnjeg komandanta Slavonskog partizanskog odreda K. Mrazovića Glavnom štabu NOP-a Hrvatske od 23. marta 1942 (8), u kom se kaže:

> »... Što se tiče gamadi, u tom pogledu stajali smo prilično loše, ali pomogao nas je narod dajući nam neophodan veš i tako smo kroz redovito mijenjanje rublja znatno smanjili gamad.«

U ljeto 1942. je došlo do promjene partizanske taktike i do udruživanja jedinica u formacije sposobne za veće vojničke pothvate. To je pružilo priliku za formiranje trupnog saniteta. Naređenjem Štaba III operativne zone NOV i PO Hrvatske (9) formirane su po jedna bolničarska četa u svakom od tadašnja dva partizanska odreda. Nešto kasnije, kada se pristupilo formiranju brigada, svaka od njih je također dobila po jednu bolničarsku četu sa istim zadacima. Od tada pa ubuduće, trupni sanitet je u Slavoniji angažirao 8—12 posto brojnog stanja operativnih jedinica.

Prvenstveni zadatak bolničarskih četa brigada i odreda bio je da obezbjeđuju izvlačenje ranjenika iz vatrene linije i njihovu evakuaciju u pozadinu, »te da tako potpuno odterete borački dio naših trupa i omoguće im nesmetano izvršavanje njihovih zadataka« (9). Bolničarske čete su, pored toga, bile dužne da van borbe »vode brigu oko provođenja higijensko-profilaktičkih mjera ... i sprovođenja dezinsekcije odn. depedikulacije — tamanjenja ušiju«. Bolničarske čete su u cilju suzbijanja ušljivost bile snabdjevene »partizanskom buradi«. Uputstvo o načinu suzbijanja ušljivosti bila su razaslana svim jedinicama, bolnicama i pozadinskim stražama u brošuri »Kako suzbijati ušljivost«.

Kada se u Slavoniji u decembru 1942. pristupilo formiranju vojnopozadinskih vlasti, jedan od prvih zadataka koje im je dao Štab III operativne zone bila je izgradnja 19 »higijenskih centara« sa ambulan-

tama i uređajima za kupanje vojnika i dezinsekciju i pranje rublja. Kad se u januaru 1943. u Slavoniji pojavio pjegavac, isti štab je još energičnije postavio isti zahtjev i kritikovao je sebi potčinjene komande (1):

> »Krajem decembra prošle godine zadužene su Komande područja da kod svojih straža organiziraju ambulante i higijenske centre koji bi služili našim jedinicama. Komande područja i seoske straže poklonile su vrlo malu pažnju tim ambulantama, pa je od 10 ambulanti koje je trebalo organizirati Psunjsko područje, organizirano jedva 4 i to bez higijenskih uređaja. Također Papučko-krndijsko područje je tek stavilo u život 4 ambulante od 9 sa kojima je bilo zaduženo. Radi nemarnosti u higijenskim pitanjima moraju danas da trpe naše trupe i nemaju prilike da se okupaju i očiste od ušiju. Zadužujemo komande područja da dovrše u najhitnijem roku organizaciju i izgradnju ambulanata sa kojima su zadužene.«

Zbog labavosti ili objektivnih poteškoća na sprovođenju naređenja i uputstava, partizani i civilno stanovništvo u Slavoniji napokon su počeli obolijevati od pjegavca koji je identificiran krajem januara 1943, a raširio se u epidemičkom obliku u toku dalja dva mjeseca. Odmah nakon identifikacije pojave pjegavca, Štab III operativne zone je 31. 1. 1943. izdao podređenim jedinicama i komandama vrlo iscrpno naređenje o mjerama koje treba poduzeti da se spriječi dalje širenje bolesti (10), a istovremeno je preporučio i Štabu IV divizije NOV i POJ (koja nije bila pod njegovom komandom) da poduzme odgovarajuće mjere u svojim jedinicama. Ne štedeći riječi da bi dramatizirao situaciju Štab III operativne zone piše Štabu IV divizije (10):

> »U momentu kad razbješnjeli fašizam koncentriše svoje snage i vrši bjesomučne napade na naše oslobođene teritorije... mi moramo sačuvati zdravlje i borbenu sposobnost naših partizana i vojnika. Epidemija pjegavca bila bi u stanju da u najkraćem roku desetkuje naše trupe i nanese nam veće udare, nego li svi juriši okupatorskih bandita. Zato: povedimo oštru borbu protiv ušljivosti.«

Usprkos izdatih naređenja i apela u toku daljih mjesec dana desilo se upravo ono što je u citiranom apelu Štaba III operativne

Tab. 2

GUBICI PROTIVNIČKIH STRANA U OFANZIVI »BRAUN« (11) MARTA—APRILA 1943.

Protivnička strana	Gubici u ljudstvu			
	mrtvih	ranjenih	zarobljenih i nestalih	oboljelih od pjegavca
Njemačke, ustaške i domobranske jedinice	oko 890	oko 1100	1253	?
Jedinice III operativne zone i IV divizije	191	309	137	710

zone bilo navedeno kao hipotetska opasnost: brojno stanje operativnih jedinica se zbog epidemije počelo naglo osipati. Samo u toku neprijateljske ofanzive »Braun« (započete protiv slavonskih jedinica NOV i

POJ 20. marta 1943), pjegavac je izbacio iz stroja više boraca nego što je, prema podacima u knjizi M. Jerkovića reproduciranim na tab. 2 (11), iznosio zbir poginulih, ranjenih i nestalih ili zarobljenih partizana.

Brojno stanje, a prema tome i udarna snaga IV divizije spala je u toku ove ofanzive sa 4200 na 2800 boraca. Da nije stradala od pjegavca, divizija bi u toku ove ofanzive mogla baciti u borbu snage jačine jedne brigade i više.

U toku dalje dvije godine rata, objektivni higijenski uslovi u Slavoniji su ostali praktično jednako teški kao i početkom 1943, a povremeno su postajali i teži, ali nakon gorkog iskustva proljeća 1943. slavonske jedinice kasnije više nisu stradale od pjegavca. Što se promijenilo? Bitno što se promijenilo od proljeća 1943. bio je stav »ljudskog faktora« prema pjegavcu, odnosno percepcija o opasnostima koje se kriju u ušljivosti i o ozbiljnosti kojom treba provoditi njezino suzbijanje. Do izbijanja epidemije pjegavca, sve inicijative za suzbijanje ušljivosti u Slavoniji dolazile su isključivo od rukovodioca sanitetske službe, a naređenja za njihovo sprovođenje su davana zahvaljujući povjerenju starješina u znanje njihovog referenta saniteta. Starješine, kao i borci, u načelu su odobravali depedikulaciju, ali su je u praksi izbjegavali (12). O tome koliko su starješine svojim nehajem prema ušljivosti davale loš primjer borcima svjedoči niz primjera. Tako je, npr., prva sigurna dijagnoza pjegavca bila postavljena kod dr Natalije Kiselevske, upravnice Bolnice br. 3, koja je vjerovala da se razboljela od trbušnog tifusa i koja je pod tom dijagnozom liječila niz pjegavičara u svojoj bolnici. Među prvim borcima koji su ispali iz stroja zbog pjegavaca u IV diviziji bili su politički komesar i komandant divizije. Referenti saniteta brigada, većinom mladi medicinari ili veterinari, također su većinom vjerovali da borci u njihovim jedinicama boluju od gripe ili trbušnog tifusa. Tako, npr., Štab XII brigade u odgovoru na upozorenje Štaba III operative zone od 31. 1. 1943. da poduzme mjere protiv pjegavca (10) izvještava dana 3. februara 1943 (13):

> »U zajednici sa referentom saniteta naše brigade poduzeli smo potrebne korake da ta kuga ne bi prešla i na našu vojsku...
>
> Kopaju se potrebne nužničke jame, kako bi se i s tim spriječilo širenje epidemije. Danas su po svim selima, kao i u našoj vojsci izdani letci (oko 300) u kojima se ponovo objasnila važnost kopanja nužničkih jama... Dakle, ne može se reći da se nije ništa poduzimalo ni uradilo u pogledu sprečavanja epidemije.«

Sve, sve, izuzevši mjera protiv ušljivosti!

Epidemija pjegavca u Slavoniji je nanijela teški udar ratnom naporu, ali je bila šok koji je pokrenuo niz odbrambenih mehanizama da do epidemije pjegavca ne dođe ponovo. Prostor ovog referata ne dozvoljava da se u detalje opisuje šta je sve urađeno u Slavoniji u cilju suzbijanja i sprečavanja pjegavca. To je opisano na drugom mjestu (14). U biti, nijedna od kasnijih mjera nije sadržavala ništa novo što nije preporučeno i naređeno već ranije za borbu protiv ušljivosti. Novo u profilaksi pjegavca je bio jedino odnos prema zadacima i ozbiljnost sa kojom su sprovođene neophodne mjere. Da se s takvom ozbilj-

nosti ranije pristupalo borbi protiv ušljivosti, epidemije pjegavca proljeća 1943. ne bi ni bilo, a težina ratnog napora i broj žrtava bi bili manji.

Hitna pomoć i evakuacija ranjenika
Funkcionisanje trupne sanitetske službe

Ocjena uspješnosti trupne sanitetske službe, u odsustvu drugih podataka, može se i dati na osnovu upoređenja broja poginulih sa brojem ranjenih u nekoj jedinici ili području u određenoj godini. Na

Tab. 3

STOPE POGINULIH OD UKUPNOG BROJA RANJENIH BORACA NOR-a U SLAVONIJI, PO GODINAMA (6)

Godina	Postotak poginulih od ukupnog broja ranjenih u borbama	Broj korištenih izvještaja
1942.	44,4	13
1943.	34,2	32
1944.	23,7	19
1945.	14,9	19

tab. 3 su dati takvi podaci za Slavoniju, i to na osnovu izvještaja o broju poginulih i ranjenih u pojedinim borbama objavljenih u dvije različite zbirke (15,5). Kao što se vidi iz tab. 3, procenat broja poginulih od ukupnog broja ranjenih u Slavoniji se smanjivao iz godine u godinu, tako da je 1945. iznosio svega trećinu od stanja u 1942, odnosno spao je sa 44,4 na svega 14,9 posto.

Budući da postotak preživjelih ranjenika ovisi, u prvom redu, o efikasnosti trupne sanitetske službe, pitanje o uzrocima navedenih razlika se može postaviti dvojako, i to: komu i čemu treba zahvaliti za povećavanje efikasnosti trupne sanitetske službe u kasnijim godinama rata, ili: koga treba okrivljavati za njezinu manju efikasnost u ranijim godinama rata? O odgovoru na ovako formulisana pitanja ovisiće i zaključak da li je u ranijim godinama rata bilo neizbježno da u borbama pogine onoliko ljudi koliko ih je poginulo ili su njihovi životi mogli biti spašeni. Radi se, kao što se vidi iz tab. 4, o životima više hiljada boraca.

U objektivne uslove koji uplivišu na uspješnost trupne sanitetske službe spadaju, prije svega, ljudski resursi neophodni za pružanje prve i hirurške pomoći i za izvlačenje i evakuaciju ranjenika iz borbene linije u pozadinu. Za pružanje prve pomoći u Slavoniji su, počevši od februara 1942. pa do kraja rata, održavani kursevi za bolničarke koje su zatim raspoređivane u vodove, čete i bataljone NOV i POJ (16). Funkcije i status tih bolničarki regulisani su relativno rano obaveznim uputstvom o organizaciji sanitetske službe u III operativnoj zoni NOPOH od 23. 7. 1942 (9). Za potrebe evakuacije ranjenika istim uput-

Tab. 4

PROCJENA BROJA »NEPOTREBNO« IZGUBLJENIH ŽIVOTA RANJENIKA U NOR-u U SLAVONIJI, POD PRETPOSTAVKOM DA JE TRUPNA SANITETSKA SLUŽBA MOGLA FUNKCIONISATI SVIH GODINA RATA KAO U 1945. GODINI

(Računato samo na broj ranjenika liječenih u VP bolnicama)

Godina	liječenih u VP Broj ranjenika bolnicama	% poginulih od ukupno ranjenih	Broj »nepotrebno« poginulih po standardu efikasnosti iz 1945. g.
1942.	500	44,4	313
1943.	4500	34,2	1553
1944.	13850	23,7	1869
1945.	4250	14,9	—
Ukupno	23100		3735*)

stvom je predviđeno i formiranje bolničarskih četa u partizanskim odredima, odnosno kasnije u brigadama. Počevši od septembra 1942, bolničarske čete su postale stvarnost i zadržane su u formaciji slavonskih jedinica sve do rasformiranja VI korpusa NOV i POJ krajem rata.

Za pružanje kvalifikovane traumatološke pomoći i kasnije liječenje ranjenika bilo je potrebno imati ljekare. Brojno stanje ljekara u Slavoniji pred rat nije bilo naročito povoljno. Npr., u svih 7 bolnica na teritoriji Slavonije (Vinkovci, Virovitica, Nova Gradiška, Osijek, Pakrac, Slav. Požega i Slav. Brod) bilo je 1936. godine svega 45 bolničkih ljekara na 1554 kreveta (20). Ukupan broj ljekara u II svjetskom ratu u Slavoniji se znatno smanjio nakon progona Srba i Židova, tako da su ljekari postali mnogo traženi i dobro čuvani kadar. Malo je kome od tadašnjih i tamošnjih ljekara — izuzevši časne izuzetke — u godinama rata padalo na pamet da dobre volje napusti udoban život, namještenje i privatnu praksu i krene u šumu, u neizvjesnost i mizerne životne uslove, u životnu opasnost. Ljekare je u takvoj situaciji trebalo otimati ili zarobljavati, pa se tako i radilo, o čemu svjedoči i naređenje Štaba III operativne zone (21), da su njegove jedinice i komande

> ubuduće dužne hapsiti, ond. zarobljavati sve doktore, medicinare, kvalifikovano bolničko osoblje i apotekare. Pri tom se ne treba rukovoditi da li su to naši simpatizeri ili ne.«

Za razliku od ljekara, veći dio medicinara je došao u partizane dobrovoljno.

Kretanje brojnog stanja stručnih zdravstvenih kadrova po godinama i kvartalima, te njihov raspored između trupnog i bolničkog saniteta i stepen opterećenosti prikazani su na tabelama br. 5 i 6. Iz tabele 6 proizlazi da broj ljekara u toku NOR-a u Slavoniji nikada nije bio adekvatan opsežnosti zadataka koje su oni morali ispunjavati, ali da se ipak postepeno povećavao i omogućavao poboljšavanje kirurške pomoći.

*) Broj »nepotrebno« poginulih bi trebalo korigirati za oko 30% na račun ranjenika liječenih u jedinicama.

Tab. 5

BROJNO STANJE STRUČNIH SANITETSKIH KADROVA U NOR-u U SLAVONIJI, PO GODINAMA, KRAJEM KVARTALA

GODINA	Kvartal	Ljekari		Studenti medicine	Zubari	Apotekari	Med. sestre	Veterinari i studenti veterinari
		Ukupno	Od toga kirurzi					
1942.	I	1	—	—	—	—	—	—
	II	1	—	—	—	—	—	—
	III	3	—	3	—	—	1	1
	IV	5	—	5	1	—	1	1
1943.	I	5	—	5	1	—	1	1
	II	6	1	7	1	—	4	2
	III	11	3	10	2	3	5	2
	IV	23	7	13	6	8	8	2
1944.	I	25	8	17	6	8	14	2
	II	26	9	17	6	8	15	2
	III	40	10	22	8	11	16	3
	IV	51	14	27	11	13	16	3
1945.*)	I	59	16	37	12	13	18	3
	II	63	17	37	12	13	18	3

Tab. 6

RASPORED LJEKARA I MEDICINARA NA TRUPNI I BOLNIČKI SANITET, TE NJIHOVO OPTEREĆENJE KRAJEM KALENDARSKE GODINE (17, 18, 19)

		1942.	1943.	1944.
Ljekari	Svega	4	23	51 (51%)
	u VP bolnicama	3	14	25
	u trupnom sanitetu	1 (25%)	9 (39%)	26 (51%)
Kirurzi	Svega	—	7	14
	u VP bolnicama	—	4	8
	u trupnom sanitetu	—	3	6
Medicinari	Svega	5	13	27
	u VP bolnicama	—	4	7
	u trupnom sanitetu	5	9	20
Indeksi	Boraca na 1 ljekara	625	424	337
	Boraca na 1 kirurga	—	1394	1228
	Bolničkih kreveta na 1 ljekara	93	80	81

*) Uključivo kadrove evakuirane sa ranjenicima u Mađarsku.

Predratni ljekari opće medicine nisu imali znanja ni iskustva iz traumatologije i ratne kirurgije, tako da je u Slavoniji do ljeta 1943. svega jedan ljekar (nespecijalista) obavljao kirurške poslove istovremeno i za trupni i za bolnički sanitet. Dolazak kvalificiranih kirurga, počevši od druge polovice 1943, omogućio je da se formiraju kirurške ekipe za operativne jedinice i da se postave specijalisti kirurzi za rukovodioce odgovarajućih odjelenja u bolnicama. Krajem 1943. su poduzeti koraci da se povisi znanje o ratnoj kirurgiji kod ostalih ljekara i stručnog sanitetskog osoblja. Prvi takav kurs je održan od 20. 11. do 20. 12. 1943 (27).

Iz iznesenih podataka proizilazi da su povećani broj ljekara i poboljšanje njihovog znanja iz ratne kirurgije predstavljali objektivno povoljan faktor koji je povećao efikasnost trupne sanitetske službe. Ovo objašnjenje predstavlja samo manji dio objašnjenja velikih razlika u efikasnosti trupne sanitetske službe u prvom i drugom dijelu rata. Ostatak objašnjenja leži u »ljudskom faktoru«, u razumijevanju i nerazumijevanju elementarnih pojmova ratne sanitetske službe i u odnosu komandnog kadra prema sanitetskoj službi.

Gotovo čitava 1942. i veći dio 1943. godine prošli su u mukotrpnom nastojanju rukovodioca sanitetske službe da nauče komandni kadar kako se treba brinuti o svojim ranjenicima, a prema tome i o sanitetskoj službi. Sve do kraja ljeta 1942. vojne starješine u Slavoniji se nisu dale ubijediti da je potrebno da o planiranim borbenim operacijama unaprijed obavijeste svog referenta saniteta kako bi on na vrijeme izvršio pripreme za pružanje prve i hitne pomoći u borbi i evakuaciju i smještaj ranjenika.

> »Liječnik je u to doba bio pozivan na mjesto borbe ne dan-dva prije nje, nego dan-dva kasnije. Tada bi mu predali ranjenike, kojima većinom nije bila dobro ukazana prva pomoć i sa kojima jedinice nisu znale što bi počele. Sve ostalo je ostavljano snalažljivosti liječnika« (7, str. 30).

Nakon promjene komandnog sastava III operativne zone došlo je i do združivanja partizanskih jedinica u cilju većih borbenih operacija. Tada se pružila prilika da trupna sanitetska služba u praksi pokaže šta može i koliko vrijedi. Rukovodstvo III operativne zone je brzo shvatilo korisnost novoformirane trupne sanitetske službe i u daljem toku rata davalo joj svaku traženu podršku, ali je bilo potrebno više od godinu dana pa da slično ponašanje usvoji i niži komandni kadar. Greške u odnosu prema sanitetskoj službi su u većini slučajeva bile samo izraz općih nedostataka u stilu rukovođenja nekih neiskusnih partizanskih starješina. Tako su, npr., na zajedničkom sastanku Štaba I slavonske brigade NOVJ i Štaba III operativne zone održanom 17/18. 11. 1942. kritikovani odsustvo takta od strane nekih rukovodilaca, »mladalačka zapaljenost«, »malo političkog vaspitanja i ubjeđivanja«, te »odnos baziran na komandovanju«. »Da bi se postigao cilj prave se i lijeve greške u vidu pretnji smrtnom kaznom kada ona ne dolazi u obzir« (22).

Sanitetski dijelovi zapovijesti za borbu u toj brigadi i nakon ovog sastanka izgledali su ovako:

»Drug doktor organizovaće u dogovoru sa štabom brigade, sanitetsku službu za vrijeme borbe, kao i evakuaciju ranjenih drugova.

Za svaku aljkavost drug doktor biće lično odgovoran pred štabom brigade« (Iz zapovijesti za napad na Veliku, 22. 11. 1942) (23).

»... I u posljednjoj akciji pokazalo se nesavjesno vršenje dužnosti pojedinih bolničara. Za nesavjesno vršenje i loš postupak prema ranjenicima, takvi bolničari smatraće se kao saboteri narodno-oslobodilačke borbe i kao takvi biće privedeni pred vojni sud brigade« (Zapovijest za napad na Voćin, 10. 12. 1942) (24).

Kako su i desetak mjeseci kasnije bili nastavljeni loši postupci sa sanitetskim osobljem, Štab VI korpusa NOV i POJ je, na prijedlog svog referenta saniteta, izdao posebnu naredbu o postupku sa sanitetskom službom datiranu 18. 8. 1943 (25). Evo izvatka iz te naredbe:

»U posljednje vrijeme učestale su pojave da pojedini štabovi ne posvećuju dovoljno pažnje sanitetskoj službi u svojoj jedinici, ne poštuju postojeće upute i propise i samovoljno, bez saradnje sa referentima saniteta rješavaju pojedina pitanja.«

»Najčešće greške koje se javljaju kod nas su slijedeće: 1. Nepravilan odnos prema referentima saniteta... Nepravilnosti se javljaju u tome što pojedini štabovi referenta udalje iz štaba, govoreći da je njemu mjesto u bolničarskoj četi, često iz neopravdanih razloga ne upućuju referenta dovoljno i pravovremeno u planove akcija, putovanja itd...

2. Nepravilnosti u upotrebi bolničarskih četa slijedeće su: još uvijek se u bolničarske čete daje najlošiji kadar, i fizički i politički. One su obično pastorčad među jedinicama i po opremi i po postupku prema njima, te zbog toga partizani ni ne vole da stupaju u bolničarske čete, jer se onda osjećaju manje vrijednima. Zbog te pojave ne trpi sanitet, nego trpe baš sami borci i naša vojska. Kako su izvori za mobilizaciju iscrpljeni... vanredno je važno spasiti i sačuvati svakog borca, a da se to može učiniti potreban je dobro uređen sanitet.«

»Sanitetsko osoblje i sanitetske jedinice su dodijeljene našim borbenim jedinicama kako bi se one potpuno osposobile za izvršenje svojih zadataka, a odteretile brige za ranjenike. Sanitetskim jedinicama i rukovodiocima raspolaže preko referenata saniteta divizije i brigada Sanitetski otsjek Štaba korpusa, tako da se bez privole referenata saniteta ne može niko ni postaviti ni smijeniti u sanitetskim jedinicama.«

»S bolničarskim četama i trupnim bolničarima štabovi treba da raspolažu preko referenta saniteta, a ne mimo njega, jer je on postavljen u svoj štab da bi odgovarao za cjelokupnu sanitetsku službu i stručnu upotrebu višeg i nižeg sanitetskog osoblja.«

Da »sektašenje« prema sanitetskom osoblju nije bio specijalitet samo slavonskog komandnog kadra nego da se u nekim dijelovima Hrvatske nastavilo i u 1944. godini, svjedoči jedna slična direktiva Glavnog štaba NOV i PO Hrvatske od 30. 7. 1944. pod br. II-50-44 (26).

Nepravilan odnos srednjeg komandnog kadra prema sanitetskoj službi savladan je u Slavoniji u toku 1943. godine, i to ne samo zbog intervencija iz viših štabova nego, prije svega, zahvaljujući vlastitom borbenom iskustvu boraca i njihovih starješina. U 1944. su se počele izricati pohvale na račun saniteta, a referenti saniteta brigada iz tog perioda u svojim ratnim uspomenama se najljepše izražavaju u odnosu štabova prema njima.

Nakon napada na Našice 25. 11. 1944, u kom je bilo 812 ranjenih boraca, Štab VI korpusa izdaje naredbu sa pohvalama sanitetu (28), u kojoj kaže:

»Pohvaljujemo sanitetske jedinice i sanitetske rukovodioce 6 korpusa koji su svojom požrtvovnošću neprekidno kroz 6 dana i 6 noći brzo i savjesno pružali prvu pomoć našim ranjenicima, te pokazivali najveće druželjublje u njezi i otpremanju naših ranjenih drugova u bolnice i ističemo ih svima kao primjer...«

Sjećajući se svoje funkcije referenta saniteta Osječke brigade u 1944, Žarko Cvetković piše (29):

»Odnos štaba brigade prema sanitetskoj službi bio je vrlo dobar. Uvijek sam nailazio na potpuno razumijevanje i pomoć od svih članova štaba. Ja sam kao referent saniteta bio stvarni član štaba, uvijek na vrijeme obavješten o pripremama koje treba da se izvrše za pojedinu akciju. Za vrijeme odmora, kao i u akcijama, brigadno previjalište je bilo uvijek u neposrednoj blizini štaba, tako da sam uvijek mogao biti upoznat sa sanitetom na bojištu.«

V. Katić, referent saniteta Virovitičke brigade, slično tome piše (30):

»Stav komandnog kadra prema sanitetskoj službi bio je dosta dobar, pogotovo od strane političkih rukovodilaca i načelnika brigade.«

Da zaključimo: za uspješno funkcionisanje trupne sanitetske službe bilo je potrebno ne samo nabaviti ljude i popuniti formaciju trupnog saniteta nego i naučiti i privoljeti starješine i borce da znaju koristiti, poštivati i voljeti svoju sanitetsku službu, a ne da se odnose prema ljudima u sanitetu kao prema »grobarima«, manje vrijednim ljudima i borcima nižeg ranga.

To je u Slavoniji postignuto, ali uz skupu cijenu prethodno nepotrebno izgubljenih života.

BOLNIČKO LIJEČENJE I BEZBJEDNOST ŽIVOTA RANJENIKA I SANITETSKOG OSOBLJA

U godinama NOR-a u Slavoniji je funkcionisao visoko efikasan sistem vojno-partizanskih tajnih šumskih bolnica (u daljem tekstu: VPB), koje su ne samo uspješno liječile teže ranjenike i bolesnike nego su im pružale bezbjednost u neprijateljskim ofanzivama i istovremeno »oslobađale« vojsku od neposredne brige za ranjenike. U toku NOR-a neprijatelj nije nikada uspio da pronađe nijednog ranjenika povjerenog staranju VPB. Opstanak tog »slavonskog sistema« zbrinjavanja ranjenika bio je do sredine 1943. ugrožen uglavnom »ljudskim faktorom« odnosno stavovima, shvatanjima, predubjeđenjima i sumnjama koje je trebalo suzbijati kod donosilaca važnih odluka.

Slavonske VPB nisu nastale slučajno ni spontano, nego su bile plod strateškog koncepta čiji su ciljevi bili: a) bezbjednost ranjenika i sanitetskog osoblja i b) »oslobođenje« vojske od tereta ranjenika i od obaveze da vode »bitke za ranjenike«. Taj koncept je rođen u ljeto 1942. pod neposrednom impresijom tragične sudbine ranjenika na Kozari, koje Krajiški partizanski odred nije uspio da sačuva u neprijateljskoj ofanzivi, mada je bio daleko snažniji od slavonskih partizanskih jedinica i mogao je koristiti daleko veći manevarski prostor od slavonskog. Stradanje ranjenika, naroda i partizanskih jedinica na Kozari predstavljalo je šok za rukovodstvo NOP-a u Slavoniji, ali je ono na primjeru Kozare naučilo da u neprijateljskim ofanzivama ne smije

ANU BiH АНУ БиХ

primati frontalnu borbu niti dozvoliti okruženje jedinica, a pogotovo ne koncentraciju stanovništva i njegovo povlačenje za vojskom. Kako su na Kozari neki ranjenici i borci uspjeli da prežive sakrivajući se u, na brzinu napravljena, podzemna skloništa, slavonsko rukovodstvo je već tada preporučivalo da se ranjenici koji nisu sposobni za transport sklone u podzemne »bunkere«.

Suština slavonske strateške koncepcije zbrinjavanja ranjenika i teških bolesnika zasnivala se na sljedećim principima: a) disperzije ranjenika po bolnicama malog kapaciteta, raspoređenih duž Slavonije, uz istovremeno b) skraćivanje dužine transporta ranjenika, c) tajnost lokacije i funkcionisanja bolnice; d) izgradnje podzemnih skloništa paralelno sa nadzemnim kapacitetima i e) koordinacije funkcionisanja i mjera bezbjednosti bolnica sa raznim službama vojnopozadinskih vlasti, operativnih jedinica i narodnooslobodaličkih odbora.

Disperzija ranjenika. Slavonske VPB su svjesno građene sa malim kapacitetima od 60 do 80 ležaja, usprkos medicinskih i ekonomskih razloga koji su govorili u prilog većih kapaciteta. Logika bezbjednosti je govorila da je manje opasno imati više bolnica manjeg kapaciteta negoli manji broj velikih bolnica. Manje bolnice je lakše sakriti, manji broj ranjenika i osoblja je u slučaju opasnosti lakše rasturiti i sakriti, a u najgorem slučaju, ako neprijatelja pronađe bolnicu i uništiti ranjenike, što bi manji bio kapacitet bolnica bila bi manja i tragedija. Prosječni broj bolničkih jedinica od sredine 1943. kretao se oko 20, mada je neprijatelj prilikom svake ofanzive pronalazio i palio po nekoliko bolnica.

Disperzija bolnica je, međutim, pružala još jednu veliku prednost pred izgradnjom centraliziranih bolnica, a to je bilo približavanje bolnica bojnom polju. Sa bolničkim jedinicama raspoređenim duž osvine od stotinjak kilometara zračne linije znatno su se skraćivale linije i vrijeme transporta ranjenika od bojnog polja do mjesta trajnog liječenja, a to je značajno povećavalo šanse za preživljavanje težih ranjenika, koji su najviše stradali od šoka i iskrvavljenja u toku transporta.

Tajnost lokacije i funkcionisanja. Slavonske bolnice nisu nikada postavljane u naseljenim mjestima niti u objektima koji su od ranije postojali, nego su, po pravilu, građene na najskrovitijim mjestima, van saobraćajnica i šumskih puteva i staza ubilježenih u topografskim kartama. Bolnice su postavljane u blizini ili unutar visoke šume, pored vode, na padinama, i na terenu koji je dozvoljavao kopanje i maskiranje podzemnih skloništa. Postavljane su u blizini sela provjerene odanosti NOP-u. Iz tih sela su mobilizirani bolničko osoblje, radnici i stražari, a narodnooslobodilački odbori iz tih sela su obezbjeđivali prihvat i pretovar ranjenika, koje su do njih dopremali seljaci mobilisani u okolici mjesta borbe. Bolnice su označavane šifrom, a njihova lokacija nije nikad navedena u nikakvom dokumentu. U bolnice je dozvoljavan pristup samo službenim licima i delegacijama operativnih jedinica, a pravo izlaska iz bolnice je bilo ograničeno na mali broj lica. Da bi bolnički ljekari mogli obavljati i preglede ambulantnih vojnih i civilnih lica, po komandama mjesta i u nekim narodnooslobodilačkim odborima bile su organizirane ambulante.

Podzemna skloništa. Slavonske šumske bolnice su, usprkos svih mjera tajnosti, funkcionisale pod pretpostavkom da mogu biti pronađene (i bivale su često pronađene od strane neprijatelja u velikim ofanzivama, ali nikad na prepad). Radi toga su u njihovoj okolici u radijusu do 2 km građena podzemna skloništa. To je bio teži posao od izgradnje nadzemnih paviljona, tim više što su za ovaj posao birani samo najpouzdaniji radnici — »bunkeraši«. Podzemna skloništa su opremana suhom hranom i vodom za 3—4 nedjelje boravka pod zemljom. Dopunske mogućnosti za sakrivanje ranjenika pod zemljom, naročito u toku neprijateljskih ofanziva, stvorene su formiranjem »suhoputnih stanica« (SPS) duž unutrašnjih operativnih pravaca slavonskih jedinica.

Podzemna skloništa za ranjenike nisu građena sa pretpostavkom da mogu biti apsolutno sigurna i da ih neprijatelj ne može i neće pronaći. Ona su samo smanjivala statičku vjerovatnost otkrivanja. Sakrivanje ranjenika iz jedne relativno male bolnice u tri do pet još manjih i još tajnijih podzemnih skloništa minimaliziralo je vjerovatnost da bi moglo doći do ozbiljnijeg pokolja ranjenika. Dakako, ukoliko bi bilo dovoljno vremena i uz adekvatnu opremu i policijske pse, pažljiva pretraga 10—15 km² u okolici pojedine bolnice morala bi dati neke rezultate, pa bi neki od bunkera mogli biti pronađeni. Ali uslovi NOR-a u Slavoniji su bili takvi da neprijatelj nikad nije imao dovoljno vremena ni snaga da nadmoćno vlada teritorijom, iz koje nikada nije uspijevao da izbaci operativne jedinice NOV i POJ.

Koordinacija sa vojnim i civilnim vlastima. Mada bezbjednost slavonskih VPB nije bila bazirana na pretpostavci direktne oružane odbrane ranjenika, ona je pretpostavljala da vojne i civilne vlasti vrše zaštitu bolnica na niz suptilnijih načina, kao što su: borba protiv špijunaže, kontrola terena protiv kretanja nepoznatih lica i diverzantskih neprijateljskih grupa, obavještavanje bolnica o opasnostima u cilju pravovremenog sakrivanja ranjenika, preuzimanje bolničkog osoblja u sastav operativnih jedinica u toku ofanzive, a iznad svega trajno prisustvo dovoljnog broja oružanih snaga na teritoriji koje neće dozvoliti malim snagama neprijatelja da kontrolišu i pretresaju teren. Sve to je u Slavoniji funkcionisalo uglavnom dobro i sretno se završilo: niko od ranjenika i osoblja u slavonskim VPB nije stradao od strane neprijatelja. Za apsolutni uspjeh poduzetih mjera zaštite dio zasluga treba pripisati i sretnom slučaju. Ali da je, kojim slučajem, neprijatelj i otkrio poneko ranjeničko podzemno sklonište, to u biti ne bi smanjilo vrijednost sakrivanja ranjenika pod zemlju. U svojim uspomenama na NOR u Slavoniji, bivši politički komesar Štaba III operativne zone NOP Hrvatske Bogdan Crnobrnja je napisao (31):

> »Koliko se sjećam, nikad i ni jedna od (slavonskih) podzemnih bolnica nije bila izdana ili otkrivena ili uništena od strane neprijatelja ... bolnice nisu stradale ne radi nepristupačnosti terena ... nego radi nemogućnosti da neprijatelj pronađe ranjenike.
>
> To je bila presudna stvar. Bez 'oslobođenja' (od) brige o ranjenicima naše bi jedinice bile praktično paralisane za ofanzivne operacije. Veliko je pitanje da li bi bilo moguće u protivnom slučaju i održati se na terenu Slavonije.«

Ideja o »oslobađanju« vojske od brige za ranjenike nije u NOR-u bila slavonski specijalitet. Uz razne modalitete i tehnička rješenja ona

Tab. 7

KAPACITETI I OSOBLJE U VP BOLNICAMA U NOR-u U SLAVONIJI

	21. 12. 1942.	24. 5. 43.	7. 7. 43.	30. 11. 43.	30. 11. 44.
Broj mjesta u bolnicama					
nad zemljom	280	1000	1082	1122	2033
pod zemljom	*	*	*	628	1084
Osoblje u bolnicama					
svega	*	*	652	979	1180
bolničari	*	*	118	118	208
ljekari	3	5	4	14	25
studenti medicine	*	*	*	4	7
med. sestre	1	1	1	11	2
politički radnici	*	*	8	31	31
građevinski radnici	*	*	196	316	*
stražari	*	*	208	229	229
ostalo osoblje	*	*	118	256	537

* Nema podataka u izvještajima.

je praktikovana i u drugim krajevima, mada vjerovatno ne sa takvom masovnošću kao u Slavoniji. U svojim ratnim uspomenama Kardelj, npr., kaže za Sloveniju (34):

»Da nismo bolnice odvojili od vojske, već da smo ih vukli za sobom, bila bi to smrt za našu vojsku.«

Koliko ranjenika i bolesnika i sa kakvim uspjehom su liječile slavonske VPB? Statistički izvještaji o kapacitetima i radu slavonskih bolnica se javljaju već sredinom 1943. Na tab. 7 je dat izvod iz nekoliko takvih izvještaja koji daje predstavu o kapacitetu VP bolnica. Krajem 1942. on je iznosio svega oko 280 mjesta, a zatim se počeo naglo povećavati, da bi krajem 1944. dostigao broj od 2033 mjesta. Broj mjesta u »bunkerima« je zaostajao nad nadzemnim kapacitetom, što znači da se u slučajevima opasnosti dio bolesnika i lakših ranjenika morao, zajedno sa bolničkim radnicima i stražama, priključivati oružanim jedinicama.

Broj osoblja u bolnicama je, po pravilu, bio manji od broja ranjenika i bolesnika. Budući da su 2/3 bolničkog osoblja bili građevinski radnici (uglavnom kopači bunkera) i stražari, to znači da je sanitetsko osoblje bilo veoma opterećeno poslom.

Procjena ukupnog broja ranjenika liječenih u VPS u Slavoniji je data na tab. 1, a sačinjena je na osnovu raspoloživih bolničkih statističkih izvještaja. Broju liječenih ranjenika treba dodati najmanje desetak hiljada bolesnika. U 1943. g. broj liječenih ranjenika i bolesnika je bio otprilike podjedak, a u 1944. se postotak ranjenika popeo

Tab. 8

ISHOD LIJEČENJA RANJENIKA U VP BOLNICAMA U NOR-u U SLAVONIJI

Ishod liječenja	Postotak od otpuštenih iz bolnice	
	1943.	1944.
Izliječeno	84.5	58.5
Umrlo	3.1	2.1
Evakuisani i ostalo	12.4	39.4

Tab. 9

STRUKTURA RANJENIKA U VP BOLNICAMA U NOR-u U SLAVONIJI U 1943. I 1944, PO ANATOMSKOJ LOKACIJI RANE

Lokacija povrede	Postotak broja ranjenika	
	1943.	1944.
Prelomi ruku	12.4	10.0
Prelomi nogu	16.1	15.8
Rane grudi	5.6	6.3
Rane trbuha	1.2	1.8
Rane mekih dijelova	49.5	61.0
Povrede lubanje	15.0	5.1

na 71 posto. U 1945. su u VPB liječeni uglavnom ranjenici, jer su bolnice bile često i dugo u stanju uzbune, a ranjenici pod zemljom.

Predstava o kvaliteti liječenja u slavonskim bolnicama se može dobiti iz podataka o ishodu liječenja sadržanih u pomenutim izvještajima (tab. 8), a o strukturi ranjenih po anatomskoj lokaciji iz tab. 9, sačinjene na osnovu 4 izvještaja iz 1943 (avgust — novembar) i 2 izvještaja iz 1944 (maj i novembar). S obzirom na krajnje teške uslove rada i nesigurnost slavonske teritorije, teško bi bilo reći da su slavonske bolnice mogle i trebale u toku NOR-a da dadu bolje i veće rezultate u liječenju i zaštiti ranjenika i bolesnika, niti veći doprinos cjelokupnom ratnom naporu, koji su olakšale »oslobađajući« operativne jedinice nužnosti da vode »bitke za ranjenike«.

Korisnost i efikasnost »slavonskog« koncepta zbrinjavanja ranjenika u NOR-u danas niko ne osporava, ali su u njega u samoj Slavoniji mnogi sumnjali i osporavali ga u doba kad se on začeo i počeo realizirati. U toku NOR-a u Slavoniji se često mijenjao sastav rukovodstva, a time su se mijenjali i stavovi prema sanitetu. Ni jedna od rukovodećih ekipa nije se naročito interesirala za organizaciju sanitetske službe, ali su ljudi, saobrazno svom prethodnom iskustvu i svojim ličnim stavovima ili pod uplivom onih ljekara i referenata saniteta koji su imali drugačije mišljenja, zauzimali i sami različite stavove prema onom što se i kako se radilo u sanitetskoj službi.

Do kraja 1942. vojno i političko rukovodstvo u Slavoniji se nije miješalo u organizaciju sanitetske službe i uglavnom je blagonaklono odobravalo sve inicijative i pothvate svog referenta saniteta. Međutim,

u decembru 1942, u jeku krajnjih napora sanitetske službe da što brže poveća kapacitet šumskih bolnica i prihvati ogroman priliv ranjenika iz operativnih jedinica, tadašnje rukovodstvo Štaba III operative zone je, pozivajući se na neko uputstvo Vrhovnog štaba NOV i PJ o organizaciji vojne pozadine, naredilo da će ubuduće odgovornost za »sanitetsku službu u pozadini, obrazovanje sanitetskih ustanova, ambulanti, brige o ishrani i smještaju bolnica« snositi komande seoskih partizanskih straža, te je u tom smislu izdalo Uputstvo o radu tih straža (35). Nakon oštrih protesta svog referenta saniteta, koji je tvrdio da se sa ovakvim konceptom neće daleko stići u razvoju i bezbjednosti bolnica, Štab III operativne zone se složio da se odgovornost za razvoj i rad sanitetske službe u vojnoj pozadini prebaci na komande vojnih područja (tada su u Slavoniji postojala samo dva), te o tome u uputstvu od 11. 3. 1943 (37) kaže:

> »U sadašnjem momentu na našoj oslobođenoj teritoriji sanitetska služba u komandama područja treba da obuhvati brigu oko organizacije, snabdijevanja, političkog i kulturno-prosvjetnog rada u bolnicama i ambulantama. Naša težnja u sadašnjem momentu mora biti da (bolnice) decentraliziramo ispod direktnog rukovodstva štaba zone, a da ih centraliziramo po područjima, stvarajući iz više bolnica jednog područja jednu vojno-partizansku bolnicu sa pojedinim odjelenjima koja će sačinjavati dosadašnje samostalne bolnice... (Mi) ćemo za sada ostaviti sve bolnice naše zone pod direktnim stručnim rukovodstvom referenta saniteta pri štabu zone, dok referenti saniteta i njihovi zamjenici u područjima treba da preuzmu na sebe, u saglasnosti i pod rukovodstvom referenta pri štabu zone, pitanja organizacije, snabdijevanja i političkog i vojnog rada u bolnicama.«

U neprijateljskoj ofanzivi »Braun«, započetoj 20. 3. 1943, nekoliko najviših ranjenih i bolesnih vojnih rukovodilaca je javno manifestiralo svoje nepovjerenje u bezbjednost podzemnog smještaja ranjenika i odlučilo da ostanu u toku ofanzive uz vojsku. Nošenje ranjenog komandanta i političkog komesara III operativne zone i komandanta IV divizije bolesnog od pjegavca pokazalo je odmah koliko je to bio teški zadatak. Brigu za nošenje rukovodilaca je preuzela 17. brigada pojačana sa jednim bataljonom 16. brigade, koja je krenula iz neprijateljskog obruča u pravcu Bilo-gore. Brigada se bez većih žrtava uspjela probiti na Bilo-goru, ali je unutar neprijateljskog obruča izgubila, odnosno nije uspjela iznijeti trojicu povjerenih joj rukovodilaca, tako da je sljedeće noći morala jednu svoju jedinicu da vrati u obruč da pronađe napuštene rukovodioce. Kada su, mjesec dana kasnije, izricane pohvale jedinicama koje su se naročito dobro pokazale u ofanzivi »Braun«, Štabu IV divizije NOVH nije ni palo na pamet da oda priznanje vojno-partizanskim bolnicama koje su u toj ofanzivi sačuvale sve ranjenike koje im je povjerila Divizija, ali je obasula pohvalama jedinicu koja je u ofanzivi nosila pomenutu trojicu rukovodilaca.

> »Štab IV Divizije NOVH se posebno zahvaljuje odanim i požrtvovanim junacima borcima 17. brigade koji su u najtežim časovima, uz nadčovječne napore nosili, skrivali, čuvali i sačuvali život našeg bolesnog komandanta IV Divizije... i ranjenih drugova komandanta i komesara III Operativne Zone.
>
> Štab IV Divizije NOVH isto tako pohvaljuje samoinicijativu štaba 17. brigade koji je u svojoj odanosti i ljubavi spram našeg bolesnog druga komandanta IV Divizije NOVH, bez ičijeg naređenja, uputio svoju jedinicu koja je druga komandanta izvela iz opasnosti da bude opkoljen i uhvaćen od bandita« (38).

Izdate pohvale su bile vjerovatno zasluženе, jer 17. brigada mora da se istinski namučila noseći i kasnije tražeći trojicu rukovodilaca izgubljenih u metežu neprijateljske ofanzive. Šta bi se desilo sa slavonskim jedinicama da je i ostalih 600 ranjenika sklonjenih u podzemnim bolnicama trebalo nositi za vojskom u toku ofanzive?!

Ovo ne znači da privremeni operativni štab koji je rukovodio jedinicama u vrijeme ofanzive »Braun« 1943. nije shvatio velike prednosti koje je vojsci pružilo postojanje tajnih skloništa za ranjenike. Naprotiv, očekujući da će u najskorije vrijeme doći do nove neprijateljske ofanzive i videći da komande vojnih područja nemaju dovoljno snage da pomognu sanitetskoj službi da brzo izgradi nove »bunkere«, Štab IV divizije NOVH izdaje 13. 5. 1943. detaljno razrađeno naređenje svojim brigadama (39) da odvoje svaka po 60 boraca koji će raditi na kopanju novih »bunkera« uz bolnice. U uvodu tom naređenju se kaže:

> »Da bi naši ranjenici i bolesni drugovi bili što sigurniji za slučaj nove ofanzive, odlučeno je na savjetovanju Štaba Divizije sa Štabom III Operativne Zone, da se iskopa određeni broj bunkera po predviđenom planu, u koje će se po potrebi moći smjestiti svi naši ranjeni i bolesni drugovi.«

Kopanje novih bunkera je izvršeno u kratkom roku i time je kapacitet podzemnih skloništa u bolnicama znatno proširen. Međutim, s tim još nije došlo do definitivne promjene stavova vojnog rukovodstva u Slavoniji prema skrivanju ranjenika pod zemlju. Krajem maja 1943. rasformiran je Štab III operativne zone, a formiran je Štab VI korpusa NOV i POJ. Pri tome je predviđena i nova organizacija sanitetske službe koju dotadašnji referent saniteta Štaba III operativne zone nije mogao prihvatiti i odbio je da u njoj preuzme bilo kakvu rukovodeću funkciju. Štab VI korpusa je zato na čelo sanitetske službe doveo ljude spremne da sprovode njegove koncepcije.

Mjesec dana kasnije, u prvoj narednoj većoj neprijateljskoj ofanzivi, krajem juna 1943, u praksi su primijenjena gledišta novog vojnog i sanitetskog rukovodstva Štaba VI korpusa na problem zbrinjavanja ranjenika u toku neprijateljskih ofanziva.

U naređenju Štaba Korpusa br. 68 od 20. 6. 1943 (40) izričito je rečeno:

> »U vezi s predstojećom ofanzivom, jedna od najsvetijih dužnosti koju treba da izvrše svi borci, komandiri, komandanti i politički komesari jeste zbrinjavanje naših ranjenih drugova. Kako zakopavanje u bunkere psihološki štetno djeluje na drugove, to je Štab Korpusa donio odluku, da se u bunkere stave samo oni drugovi koji nisu sposobni da se kreću na svojim nogama.«
>
> »Svi ranjeni drugovi biće pridijeljeni našim operativnim jedinicama, koji će se zajedno sa svojim drugovima koji nisu ranjeni kretati zajedno sa jedinicom. Ovakva odluka donesena je na osnovi iskustva da psihološki najbolje djeluje na ranjene drugove onda kad se nalaze uz jedinicu. **S druge strane i uslijed toga što nismo potpuno sigurni da se bunkeri neće pronaći«** (Podvukao G. Ž.).
>
> »... Štab 4. divizije dobiće još posebna uputstva o načinu djelovanja da bi se broj ranjenih smanjio na što je moguće manju mjeru. Osnovno u tom biće, da se neće napadati, za izvjesno vrijeme, jača neprijateljska uporišta.«

»Iskustvo« kojim je Štab Korpusa pokušao opravdati citirano naređenje je u toku narednih dana te ljetne neprijateljske ofanzive

brzo i temeljito pobilo ispravnost te odluke. Tri četvrtine ranjenika i bolesnika iz VPB su, usprkos naređenju, ostali u bolnicama sakriveni pod zemljom i nikome od njih se nije ništa desilo, dok se većina od oko 200 ranjenika i bolesnika koji su marširali iza IV dvizije rasula i rasturila po Bilo-gori i našla utočišta u tamošnjim VPB i ambulantama, »oslobodivši« tako sebe i IV diviziju od nevolje u koju ih je bilo uvalilo naređenje Štaba VI korpusa.

Ovim događajem je praktično i završena borba za afirmaciju zaštite ranjenika skrivanjem pod zemlju, jer kasnije više nije bilo pokušaja vojnih štabova da preuzmu na sebe direktnu zaštitu bezbjednosti ranjenika. Nakon ovog iskustva slavonske VPB su, međutim, dobivale sve izdašniju pomoć za dalje proširivanje svojih nadzemnih i podzemnih kapaciteta. Već u julu 1943. Glavni štab NOV i PO Hrvatske je naredio da se raniji referent saniteta III operative zone postavi na dužnost rukovodioca cjelokupne sanitetske službe u Slavoniji, a time je sankcionirao koncepcije o zaštiti ranjenika koje je ovaj zastupao.

U toku preostala 22 mjeseca do kraja II svjetskog rata, u Slavoniji je bilo još mnogo neprijateljskih ofanziva i mnogo puta su ranjenici išli pod zemlju. Bolnice su pronalažene i paljene, ali pri tom i nadalje ni jedan ranjenik ili bolesnik nije pronađen u svom podzemnom skloništu. Opće prihvatanje i izdašna podrška pozadinskom sanitetu omogućili su da bolnice uspješno funkcionišu i zbrinjavaju ranjenike sve do kraja rata.

АНУ ВиН АНУ БиХ

SUMMARY

ABOUT THE TASKS AND THE METHODOLOGY OF THE INVESTIGATION OF THE HISTORY OF HEALTH SERVICES IN THE YUGOSLAV NATIONAL LIBERATION WAR

In order to provide some useful lessons for the present and the future by studying the past, the historians studying the health services of the Yougoslav National Liberation Army should answer at least the following questions:

— what and how big were the problems that health services had to solve,

— what resources they could use,

— how successful they were, and

— what »objective« and what »subjective« factors influenced the efficiency of their work.

Since there were opinions that it is impossible to make such in-depth analysis due to lack of data, the author has tested the method by applying it to the example of health services in Slavonia (eastern part of Croatia, between the rivers Sava and Drava) and using only published or officially registered documents. The product is presented in nine tables which ilustrate the problems, the resources, the achievments and assess the efficiency with which the resources were used at various periods of the WWII. Special attention has been payed to the »subjective« factors which at some periods decreased the efficiency of utilising the available resources.

LITERATURA

(1) *Građa za historiju narodnooslobodilačkog rata u Slavoniji* (u daljem tekstu: Građa), knj. II, str. 1, Historijski institut Slavonije, Slav. Brod 1963.
(2) Mišković, I. (1968): *Pregled narodnooslobodilačkog rata u Slavoniji,* Historijski institut Slavonije, Slav. Brod.
(3) Žarković, G. (1967): Karakteristike sanitetske službe u Slavoniji u toku NOR-a 1941—1945, *Zbornik* 5, Historijski institut Slavonije.
(4) *Oslobodilački rat naroda Jugoslavije 1941—1945,* Vojnoistorijski institut, Vol. I i II, Beograd 1963. i 1965.
(5) *Slavonija,* NIP »Štampa«, Osijek 1954.
(6) Žarković, G. (1968): *Historija sanitetske službe NOV i POJ u Slavoniji,* Historijski institut Slavonije, Slav. Brod, str. 216—221.
(7) Žarković, G. (1948): *Građa za historiju sanitetske službe za vrijeme NOB-a u Hrvatskoj i Slavoniji* (neobjavljeno).
(8) *Građa,* Knj. II, str. 153.
(9) *Odjeljenje za istoriju vojnog saniteta VMA* (u daljnjem tekstu OIVSVMA), N22/488—491 (Velika slova označavaju šifru dokumenta, a brojevi iza njega redni broj dokumenta po inventaru.)
(10) *Građa,* Knj. 4, str. 132—133.
(11) Jerković, M. (1951): *Borbe u Slavoniji za vrijeme četvrte i pete neprijateljske ofanzive,* Vojnoistorijski institut JA, Beograd, str. 94.
(12) Kao pod 6, str. 79.
(13) *Građa,* Knj. IV, str. 151.
(14) Kao pod 6, str. 192—214.
(15) *Kronologija oslobodilačke borbe naroda Jugoslavije 1941—1945,* Vojnoistorijski institut, Beograd 1964.
(16) Kao pod 6, str. 18.
(17) *Građa,* Knj. III, str. 512
(18) OIVSVMA, 1053 D.
(19) Historijski institut Slavonije, dokument K58/1, 7k. 334.
(20) *Godišnjak o narodnom zdravlju i radu zdravstvenih ustanova i organa,* Centralni higijenski zavod, Beograd 1937.
(21) HIS, Slav. Brod, K29/I.
(22) *Građa,* Knj. III, str. 329.
(23) *Građa,* Knj. III, str. 369.
(24) *Građa,* Knj. III, str. 451.
(25) *Zbornik dokumenata sanitetske službe,* Knj. II, str. 381—383.
(26) HIS, K 31/I, 250—251.
(27) OIVSVMA, 858D.
(28) OIVSVMA, 1032D.
(29) OIVSVMA, 518H.
(30) OIVSVMA, 507 H/1.
(31) Crnobrnja, B. (1964): *Zbornik,* Knj. 2, HIS, Sl. Brod.
(32) ZDSS, knj. III, str. 333.
(33) Isto, str. 357.
(34) Kardelj, E. (1951): u knjizi V. Dedijera: *»Novi prilozi za biografiju druga Tita,* sv. 2, str. 1204.
(35) *Građa,* Knj. III, str. 422—424.
(35) Građa, Knj. III, str. 422—424.
(36) HIS, K49-I-429.
(37) ZDSS, knj. 2, str. 317—329.
(38) *Građa,* Knj. V, str. 158—160.
(39) ZDSS, knj. II, str. 330—331.
(40) ZDSS, knj. II, str. 341.

АНУ ВиН АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

ATIF ARNAUTOVIĆ, JAKOB GAON, IRFAN AGANOVIĆ,
RAŠELA GRGIĆ I BORIŠA TELEBAK

SEROEPIDEMIOLOŠKA STUDIJA LICA VAKCINISANIH PROTIV MORBILA, RUBEOLE I EPIDEMIČNOG PAROTITISA U TRI REGIONA BOSNE I HERCEGOVINE[1]

APSTRAKT. Stanje titrova morbila 57 uzoraka krvi djece pokazalo je da je 26 seruma (45,61%) bilo HI negativno prije vakcinacije. 6 nedjelja poslije vakcinacije, od 57 uzoraka krvi svi su imali HI titrove, najmanje 1:4 ili više, osim dva uzorka sa titrom 1:2. Poslije godinu dana svi ovi serumi dali su titrove najmanje u visini 1:4.

Kod 35 djece čiji su serumi testirani na rubeolu — došlo je do povećanja titra poslije 6 nedjelja i poslije godinu dana u odnosu na prevakcinalni titar. U 20 seruma titrovi su poslije godinu dana bili niži nego poslije šest nedjelja, ali nikada ispod 1:16.

Od 25 djece serološki testirane na epidemični parotitis 22 ili 88% bilo je prije vakcinacije bez HI antitijela, a 6 nedjelja ili godinu dana poslije vakcinacije MRP-vakcinom imalo je pozitivnu serokonverziju. Pet seruma je bilo pozitivno 6 nedjelja poslije vakcinacije, a negativno poslije godinu dana.

Titrovi 58 vakcinisane ženske djece u 14. godini života na 6 nedjelja poslije vakcinacije bili su visoki, a najmanji titrovi (7 seruma) bili su 1:32.

Ova studija je pokazala da je upotrijebljena vakcina u ovom radu (proizvodač Imunološki Zavod, Zagreb) imunogena i da daje visoku stopu serokonverzije.

Broj lica oboljelih od malih boginja u našoj zemlji dolazi među prva mjesta u kretanju zaraznih bolesti koje se kod nas redovno prijavljuju. U Jugoslaviji je u prošlom vremenskom periodu (između 1975. i 1984) godišnje bilo registrovano 24 245 lica, najčešće djece. Prosječni morbiditet za ovu bolest na 100 000 stanovnika iznosio je u Jugoslaviji 109,9. Posljednjih godina (poslije 1981), zahvaljujući boljoj organizaciji vakcinacije, morbiditet postepeno opada, tako da je 1981. godine iznosio 93,4; 1982. godine 61,0; 1983. godine 56,6 i 1984. godine 83,3 na 100 000 stanovnika.

U Bosni i Hercegovini, u kojoj se vakcinacijom nastoji obuhvatiti preko 90 posto djece, morbiditet je u periodu od 1975. do 1984. go-

[1] Ovaj projekat je sufinansirao SIZ nauke Bosne i Hercegovine.

dine niži nego u ostalim našim republikama i pokrajinama (osim u Hrvatskoj i Sloveniji). Tako je u Bosni i Hercegovini 1982. godine morbiditet iznosio 34,30, u 1983. godini 73,90 i u 1984. godini 87,50 na 100 000 stanovnika (vidi tab. br. 1).

Treba naglasiti da je dosljednijim visokim obuhvatom djece do 14 godina efikasnom vakcinom u nekim zemljama postignut pad morbiditeta do 20 na 100 000 i daleko niža stopa nego u našoj zemlji (Čehoslovačka, Mađarska, Bugarska, Istočna Njemačka i dr.). U SAD je morbiditet u 1983. godini pao na 0,6 na 100 000 stanovnika, što je 99 posto niže u odnosu na period prije nego što su pristupili masovnijoj vakcinaciji djece (3, 4, 5).

U Bosni i Hercegovini je vakcinacija kombinovanom tritipnom atenuiranom vakcinom protiv morbila, rubeole i parotitisa počela 1980. godine. Imunizaciji protiv ove tri bolesti podliježu djeca od navršenih 12 mjeseci života, kao i sva starija djeca do 14 godina starosti koja do tada nisu vakcinisana i ona za koju se na osnovu medicinske dokumentacije ne može dokazati da su preboljela morbile (2, 6).

Na sastanku članova Epidemiološke komisije i Međunarodnog odbora za biološke preparate održana u decembru 1984. godine, odlučeno je da se počne sa pripremama za sprovođenje programa eliminacije autohtonih morbila u Jugoslaviji do 1990. godine. Jedan od zadataka na tome stručnom sastanku odnosio se na ispitivanje efikasnosti naše atenuirane žive vakcine protiv morbila (proizvođač Imunološki zavod, Zagreb) u laboratoriji i na terenu, što je cilj ovog rada. Pošto je morbiditet od rubeole i epidemičnog parotitisa u Bosni i Hercegovini vrlo visok, u ovom radu smo upotrijebili tritipnu atenuiranu vakcinu protiv morbila, rubeole i epidemičnog parotitisa, želeći da ispitamo efikasnost vakcinacije protiv sve tri bolesti.

Cilj istraživanja

Ovaj rad imao je za cilj da odgovori na sljedeća pitanja:

— Kakvo je imunološko stanje u odnosu na morbile, rubeolu i epidemični parotitis prije vakcinacije, šest nedjelja nakon vakcinacije i godinu dana poslije vakcinacije tritipnom živom atenuiranom vakcinom protiv ove tri bolesti?

— Kakav je imunološki status ženske djece u 14. godini života prije i 6 nedjelja poslije vakcinacije atenuiranom monovakcinom protiv rubeole?

— Kakvo je kretanje broja oboljele djece od ovih bolesti na ispitivanom području prije eksperimentalne vakcinacije i poslije aktivnog istraživanja ovih bolesti prema broju registrovanih oboljenja od strane zdravstvenih organizacija opština ispitivanoga područja?

Ovim laboratorijskim i terenskim istraživanjem željeli smo ustanoviti imunološki status dječije populacije u ispitivanim naseljima prije i poslije vakcinacije, bez čega se ne može odrediti politika obaveznih vakcinacija, odnosno efikasna prevencija od ovih, kod nas vrlo raširenih, dječijih bolesti.

Metod i tehnika rada

a) Epidemiološko-terenska ispitivanja vršena su u sljedećim regionima Bosne i Hercegovine:

1. region Sarajevo — opština Vareš, u naseljima: Dubravine, Kokoštići, Budoželje i Vijaka;

2. region Foča — opština Čajniče, u naseljima: Miljeno, Batovo i Luke;

3. region Tuzla — opština Gradačac, u naseljima: Gornja i Donja Tramošnica, Mionica, Biberovo Polje i Kamberi.

b) Serološko ispitivanje uzoraka krvi rađeno je u Imunološkom zavodu, Zagreb[2] (Ispitivana je stopa serokonverzije hemoglutinin inhibirajućih antitijela.)

U radu je upotrijebljena atenuirana trovalentna živa MRP-vakcina, proizvod Imunološkog zavoda, Zagreb. Vakcinisana su djeca od 12 mjeseci do 4 godine života koja nisu preležala morbile, rubeolu i epidemični parotitis. Epidemiološko-terenska obrada obuhvatila je ispitivanje relevantnih faktora za pojavu bolesti, kao što su zdravstveni i socijalno-ekonomski uslovi života. U tu svrhu izrađeni su posebni kartoni — upitnici za svako naselje. Za svako vakcinisano dijete ustrojen je lični karton, u koji su, pored opštih podataka, unošeni podaci o preležanim bolestima, postvakcinalnim reakcijama, laboratorijskim rezultatima i drugim važnim faktorima za morbile, rubeolu i parotitis. Ukupno je uzorkom dobivenim na slučajan način (random metod) obuhvaćeno 362 djece, kod kojih su uzeta 684 uzorka krvi, ali je za konačno serološko ispitivanje ostalo 174 djece (kontraindikacije, nemogućnost kompletiranja parova krvi i sl.), od kojih su obrađena 434 uzorka krvi sa 12 lokaliteta ispitivanog područja. Uz prethodni ljekarski pregled, djeci je uzimana krv neposredno prije vakcinacije, 6 nedjelja i godinu dana poslije vakcinacije, a protiv rubeole kod djevojčica od 14 godina starosti neposredno prije vakcinacije i 6 nedjelja nakon vakcinacije.

Morbile su testirane metodom RIH (reakcija inhibicije hemaglutinacije). Početno razređenje seruma: 1:2, kvantitativno.

Parotitis je testiran metodom RHG (reakcija hemolize u gelu). Početno razređenje seruma: 1:1: kvalitativno.

Rubeola je testirana metodom RIH (reakcija inhibicije hemaglutinacije). Početno razređenje seruma: 1:8, kvantitativno.

— U testu za dokaz IH antitijela protiv morbila upotrijebljene su 4 HA jedinice antigena, 0,8% suspenzije (rhesus majmuna) eritrocita. Svi titrovi viši od 1:2 su dokaz specifičnih protivtijela za virus morbila.

— U testu za dokaz IH antitijela protiv rubeole upotrijebljene su 4 HA jed. antigena, 0,3% eritrocita jednodnevnih pilića. Svi titrovi od 1:8 i viši su dokaz prisutnih specifičnih protivtijela za virus rubeole.

— U reakciji hemolize u gelu za dokazivanje antitijela za virus parotitisa početno razređenje seruma je 1:1. Rezultati su izraženi kvalitativno (pozitivni, odnosno negativni). Promjer kruga hemolize eritrocita

---

[2]) Laboratorijsko testiranje u Imunološkom zavodu, Zagreb, vršio je prof. dr S. Smerdel, na čemu mu se najtoplije zahvaljujemo.

ovna ovijenih specifičnim antigenom veći je od 7 mm u slučaju pozitivne reakcije, što je upoređeno sa pozitivnim kontrolnim serumom.

Rezultati rada

Našim uzorkom (konačna obrada) obuhvaćeno je 174 djece od koje su uzeta 464 uzorka krvi (po 3, odnosno 2 puta) za laboratorijske pretrage reakcije inhibicije hemaglutinacije i utvrđivanja stope serokonverzije. Praćeno je zdravstveno stanje svakog vakcinisanog djeteta, a naročito u pogledu postvakcionalnih reakcija koje su se mogle pojaviti i očekivati poslije primanja vakcine. Reakcije su praćene od 1 do 3 nedjelje nakon vakcinacije. Kliničke preglede vršila je lokalna zdravstvena služba na ovim područjima, uz pomoć naših ekipa, a kontrolu su vršili ljekari specijalisti Regionalnog zavoda za zdravstvenu zaštitu, Sarajevo. Prilikom praćenja postvakcinalnih reakcija kontinuirano je vršen ljekarski nadzor vakcinisane djece. Ni kod jednog djeteta nisu registrovane komplikacije u centralnom nervnom i respiratornom sistemu, a lokalne reakcije u vidu subfebrilnih temperatura, naznačenog konjuktivitisa, blagog sinusitisa i limfadenitisa kretale su se do 3 posto.

U pogledu drugih uslova života, kao što su socijalno-ekonomski, koji bi mogli uticati na pojavu i širenje morbila, rubeole i parotitisa najvažnija komponenta je stanovanje. U stanu se vrši čitav niz veoma važnih fizioloških, psiholoških i socijalnih funkcija. Sa stanovištva zdravlja, uslovi koji vladaju u stanovima važniji su od uslova u preduzećima, školama ili na javnim mjestima, jer je za neke članove domaćinstva stan istovremeno i »radno mjesto« (domaćice, djeca i starija lica) i većina socijalnih kontakata održava se u stanu. Naše ispitivanje vršeno je u urbanim naseljima, gdje je pitanje stanovanja, ishrane, snabdijevanja higijenski ispravnom vodom za piće i dispozicije otpadnih materija veoma aktuelno za rješavanje, ali nema bitnijih razlika u odnosu na ostala naselja šire u Republici.

Tabela br. 1 pokazuje da je poslije 1980. godine, kada je počela masovna vakcinacija protiv ovih bolesti, nastao pad morbiditeta od sve ove tri bolesti, najviše od rubeole, a najmanje od epidemičnog parotitisa, osim u 1984. godini, kada je stopa morbiditeta od ove bolesti pala na 50,16 na 100 000 stanovnika.

Iz tabele br. 2 vidi se stanje titrova kod morbila. Ukupno je testirano 57 seruma, i to prije vakcinacije, 6 nedjelja i 1 godinu poslije vakcinacije. Među ovim bilo je 26 seruma u kojima je HI test bio negativan prije vakcinacije. 6 nedjelja poslije vakcinacije 3 seruma su pokazala dvostruko povećanje titra (11,53%); 11 seruma četvorostruko povećanje (41,31%); 9 seruma osmorostruko (36,61%) i 3 seruma šesnaestostruko povećanje ili 11,53%, i to računajući sve pregledane serume. Raspon od 1:2 do 1:64 HI titrova imao je 31 serum. Među ovima 6 nedjelja poslije vakcinacije 2 seruma (6,4%) imala su dvostruko povećanje; 6 seruma (19,35%) četverostruko; 14 seruma osmorostruko (45,16%) i 9 seruma šesnaestostruko viši titar (29,03%). Poslije godinu dana samo jedan serum je imao isti titar kao i prije vakcinacije HI 1:2, dok su svi ostali pokazali viši titar nego prije vakcinacije. Od ukupno 31 seruma koji su prije vakcinacije imali reziduelne titrove,

Tabela 1.

MORBILE, RUBEOLA I PAROTITIS U SRBiH 1976—1984. GOD.
(Broj slučajeva i morbiditet na 100.000 stanovnika)

		1976.	1977.	1978.	1979.	1980.	1981.	1982.	1983.	1984.
Morbili	Broj slučajeva	7618	1834	2645	3241	5569	4588	1415	3010	3612
	Morbiditet	184,70	44,47	64,13	78,58	135,00	111,20	34,30	72,90	87,50
Rubeola	Broj slučajeva	7431	4909	2945	8060	3804	2205	1528	1853	1169
	Morbiditet	180,18	110,03	71,41	195,58	92,24	53,46	37,05	44,93	28,34
Parotitis	Broj slučajeva	7651	9688	10361	9842	10482	5103	5056	4018	2069
	Morbiditet	185,52	234,91	251,23	238,65	254,17	123,73	122,59	97,42	50,16

ANU BiH АНУ БиХ

Tabela 2.

STANJE TITROVA KOD MORBILA PRIJE VAKCINACIJE, ŠEST NEDJELJA I GODINU DANA POSLIJE VAKCINACIJE MRP—VAKCINOM*

Serum	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	0	1/2	1/4	0	1/2	1/8	0	1/4	1/4	0	1/4	1/8	0	1/4	1/4	0	1/8	1/8	0	1/8	1/16
Broj uzoraka		1			2			5			3			3			5			1	

Serum	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	0	1/8	1/32	0	1/16	1/8	1/2	1/4	1/4	1/2	1/8	1/2	1/2	1/2	1/4	1/2	1/16	1/4	1/2	1/16	1/8
Broj uzoraka		3			3			1			3			3			11			3	

Serum	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	1/2	1/32	1/4	1/2	1/32	1/8	1/64	1/64	1/128
Broj uzoraka		5			4			1	

57 uzoraka

* Vakcinum morbillorum, rubeolae et parotitidis virum lyophilisatum

Num. reg. 730/1 JKL 0 01 1 365
731/1 JKL 0 01 1 365

I — prije vakcinacije
II — šest nedjelja poslije vakcinacije
III — godinu dana nakon vakcinacije

ANU BiH AHV БиХ

Tabela 3.

STANJE TITROVA KOD RUBEOLE PRIJE VAKCINACIJE, ŠEST NEDJELJA I GODINU DANA POSLIJE VAKCINACIJE MRP—VAKCINOM*

Serum	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	0	1/32	1/64	0	1/64	1/32	0	1/64	1/64	0	1/64	1/128
Broj uzoraka		1			1			2			2	

Serum	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	0	1/64	1/256	0	1/128	1/64	0	1/128	1/128	0	1/128	1/256
Broj uzoraka		1			2			2			2	

Serum	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	0	1/128	1/256	0	1/256	1/128	1/8	1/64	1/64	1/8	1/64	1/32
Broj uzoraka		1			1			2			2	

Serum	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	1/8	1/128	1/16	1/8	1/128	1/32	1/8	1/256	1/16	1/8	1/256	1/32
Broj uzoraka		3			2			1			4	

	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	1/16	1/32	1/64	1/16	1/64	1/128	1/32	1/128	1/32	1/64	1/64	1/64	1/64	1/128	1/32	1/128	1/256	1/64
Broj uzoraka		1			1			1			1			1			1	

35 uzoraka

* Upotrijebljena ista vakcina i Num. reg. kao u tabeli br. 2.

I — prije vakcinacije
II — šest nedjelja poslije vakcinacije
III — godina dana poslije vakcinacije

Tabela 4.

STANJE TITROVA KOD PAROTITISA PRIJE VAKCINACIJE, ŠEST NEDJELJA I GODINU DANA NAKON VAKCINACIJE MRP—VAKCINOM*

Serum	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Titar	neg.	neg.	poz.	neg.	poz.	neg.	neg.	poz.	poz.	poz.	poz.	poz.	poz.	poz.	neg.
Broj uzoraka		1			4			17			2			1	

25 uzoraka

I prije vakcinacije
II šest nedjelja nakon vakcinacije
III godinu dana nakon vakcinacije

* Upotrijebljena ista vakcina i Num. reg. kao u tab. br. 2.

ANU BiH АНУ БиХ

Tabela 5.

STANJE TITROVA KOD RUBEOLE PRIJE VAKCINACIJE I 6 NEDJELJA NAKON VAKCINACIJE ŽENSKE DJECE U 14. GODINI ŽIVOTA*

Serum	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Titar	0	1/32	0	1/64	0	1/128	0	1/256	1/16	1/32	1/32	1/32
Broj uzoraka	5		4		2		1		2		2	

Serum	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Titar	1/32	1/64	1/64	1/64	1/64	1/128	1/128	1/128	1/128	1/256	1/256	1/256
Broj uzoraka	1		10		6		15		3		7	

UKUPNO 58 parova

I prije vakcinacije
II šest nedjelja nakon vakcinacije

* Upotrijebljena živa lifolizirana vakcina protiv rubeole
Num. reg. 08-690/1 JKL 001 1 260
08-690/3 JKL 001 1 262
08-690/5 JKL 001 1 264
08-690/7 JKL 001 1 266

ANU BiH АНУ БиХ

3 seruma imala su isti titar kao i prije vakcinacije (1:2). 20 seruma je imalo dvostruko povećanje (od 1:2 na 1:4) i 1 serum od 1:64 na 1:128. 7 seruma je imalo četvorostruko povećanje od 1:2 na 1:8. Poslije godinu dana 3 seruma (5,26%) su poslije vakcinacije pokazala iste titrove kao prije vakcinacije. Svi ostali serumi su imali povećane titrove u odnosu na rezidualne titrova prije vakcinacije. U doba vakcinacije i godinu dana poslije vakcinacije na ovim područjima nisu otkriveni slučajevi morbila, tako da bi divlji virusi morbila mogli uticati na prokužavanje ove vakcinisane djece. Ovi rezultati govore da su sva od 57 vakcinisane djece na godinu dana poslije vakcinacije imala titrove koji se smatraju imunogenim. Sve to govori da se upotrijebljena vakcina protiv morbiloznog oboljenja pokazala imunogenom.

Stanje titrova poslije vakcinacije protiv rubeole prikazuje tabela broj 3. Jedan od 15 seruma koji nisu imali HI titrove prije vakcinacije 6 nedjelja poslije vakcinacije je imao titar 1:32 (6,66%); 6 seruma 1:64 (40%); 7 seruma 1:128 (46,66%) i 1 serum 1:125 (6,66%). Od 20 seruma koji su prije vakcinacije imali rezidualne titrove 2 seruma su poslije 6 nedjelja imala isti titar (10,0%); dvostruko povećanje titra dalo je 6 seruma (30%); četvorostruko povećanje 6 seruma (30%); 4 seruma dala su osam puta veće povećanje titra (20%) i 2 seruma nisu imala povećanje titra. Od ukupno 35 uzoraka krvi dva seruma su na godinu dana poslije vakcinacije pokazala iste titrove kao i prije vakcinacije (5,71%), a dva seruma (5,71%) dva puta niži titar. Svi ostali serumi su imali povećane titrove u odnosu na rezidualne titrove prije vakcinacije. Od svih 35 seruma ispitanih 6 nedjelja i godinu dana nakon vakcinacije titrovi su se kretali od najnižeg titra 1:16 (5 seruma ili 14,28%) iznad toga titra 30 seruma, i to sa najvišim titrovima od 1:256 (6 seruma ili 17,14% od svih pregledanih seruma). Prema rezultatu pregleda 35 uzoraka krvi djece vakcinisane protiv rubeole vidi se da je ova vakcina imunogena jer nijedna krv nije bila ispod titra od 1:16 za 6 nedjelja i za godinu dana poslije vakcinacije.

Stanje HI titrova prije i poslije vakcinacije protiv epidemičnog parotitisa prikazuje tabela br. 4.

Od ukupno 25 uzoraka krvi uzetih u 3 navrata, negativne titrove prije vakcinacije su imala 22 seruma (88,00%), 24 seruma su bila pozitivna šest nedjelja poslije vakcinacije (96,0%), dok za 5 seruma nisu dokazani pozitivni titrovi poslije godinu dana (20,0%).

Tabela br. 5 prikazuje 58 parova uzoraka krvi djevojčica u 14. godini života prije vakcinisanja i 6 nedjelja nakon vakcinacije protiv rubeole. Među ovima je prije vakcinacije bilo seronegativnih 12 uzoraka krvi (20,68), ali su svi ovi serumi 6 nedjelja poslije vakcinacije imali pozitivne titrove, i to 1:32 5 uzoraka (8,62%); 1:64 15 uzoraka (25,86%), 1:128 23 uzoraka(39,65%) i 1:156 11 uzoraka (18,96%). Od 46 uzoraka krvi koji su imali rezidualne titrove prije vakcinacije (79,34%) kod svih pregledanih svi su na 6 nedjelja poslije vakcinacije imali titar od 1:32 (4 uzorka ili 8,69%); 1:64 (11 seruma ili 23,91%); 1:128 (21 serum ili 45,65%) i 1:256 (10 seruma ili 21,73%).

DISKUSIJA

Ovaj rad je pokazao da serokonverzija seronegativnih seruma 6 nedjelja poslije vakcinacije predstavlja vrlo pozitivan odgovor vakcinisanog lica na multipnu atenuiranu živu vakcinu protiv morbila, rubeole i epidemičnog parotitisa.

Od 57 uzoraka krvi samo su dva uzorka 6 nedjelja nakon vakcinacije dala titar protiv morbila od 1:2. Međutim, svi ti titrovi poslije godinu dana bili su najmanje 1:4.

S ovom istom vakcinom J a n č i k i ć i saradnici su nakon cijepljenja prvoškolaca dobili serokonverziju u 97 posto (7).

A r n a u t o v i ć i saradnici su dokazali da je na području sarajevskog regiona odmah poslije uvođenja obavezne vakcinacije protiv morbila došlo do pada stope morbioliteta za 58 posto (8).

G a o n i saradnici su, na osnovu terenskih i laboratorijskih ispitivanja, pokazali sličan pad morbiditeta poslije vakcinacije ako se djeca vakcinišu tek poslije 12 mjeseci života (9).

U našem radu, od 35 uzoraka krvi koji su testirani prije vakcinacije na rubeolu, 15 djece je bilo seronegativno prije vakcinacije (42,85%), a kod 20 djece (57,14%) titrovi su se kretali od 1:8 naviše.

Svi ovi serumi imali su pozitivne konverzije ili povećanje titrova, osim 2 seruma, kod kojih je poslije godinu dana utvrđen isti titar (1:32 i 1:64) kao i prije vakcinacije.

Među 58 parova uzoraka krvi djevojčica vakcinisanih monovakcinom protiv rubeole u 14. godini života prije vakcinacije je bilo 12 (20,68%) seronegativnih i 46 (79,32%) uzoraka krvi sa rezidualnim titrovima.

Svi ovi serumi, osim 2 seruma, 6 nedjelja poslije vakcinacije imali su povećanje titrova, sa najnižim titrom od 1:32.

Ovo govori da je upotrijebljena tritipna vakcina protiv morbila, rubeole i epidemičnog parotitisa dala vrlo dobar imunogeni efekat.

S m o r o d i n c e v u saradnici tvrde da je serokonverzija nastala u 90 posto slučajeva vakcinisanih protiv morbila i testiranih u testu neutralizacije, koji je, navodno, osjetljiviji i specifičniji od hemaglutinin-inhibirajućeg testa (10).

K e n e t h i saradnici su vakcinacijom djece protiv rubeole na ostrvima Kanal i Havaji (ostrvo Havaji) postigli preko 98 posto serokonverzije i mjerljive HI titrove u preko 97 posto svih vakcinisanih u trajanju preko 10 godina (11).

Od 25 uzoraka seruma djece koja su u ovom istraživanju cijepljena protiv epidemičnog parotitisa polivakcinom samo 4 seruma su godinu dana poslije vakcinacije dala negativan nalaz na HI antitijela, a bila su pozitivna 6 nedjelja poslije vakcinacije.

Preko 90 posto vakcinisane djece protiv epidemičnog parotitisa rijetko oboljeva, jer stiče antitijela koja duže traju, i to najmanje preko 10 godina (12, 13).

SUMMARY

SEROEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF VACCINATED CHILDREN AGAINST MEASLES, RUBELLA AND MUMPS IN THREE DISTRICTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

147 sera have been tested in haemaglutination inhibition test (measles and rubella) and haemolysis reaction in Gel (mumps).

— From 57 children sera tested for measles, 26 sera (45,61%) were negative before vaccination. All sera had titers 1:4 or more, except two sera with a titer 1:2. After one year all sera were positive at least 1:4.

— From 35 children sera tested for rubella, all sera had higher titers 6 weeks and one year after vaccination than the titers before vaccination.

— From 25 children sera tested for mumps, 22 or 88% had no H. I. titers before vaccination. 6 weeks and one year after vaccination all sera have positive seroconversion.

— The titers of 58 fourteen-year-old vaccinated girls 6 weeks after vaccination were high at least 1:32.

This work showed that a domestic attenuated triple vaccine against measles, rubella and mumps, (production of »Institute of Immunology« — Zagreb, Yugoslavia) is immunogenic and that it gives high rate of seroconversion.

LITERATURA

(1) *** *Izvještaj o kretanju zaraznih bolesti na području SRBiH u 1948. godini,* Zavod za zdravstvenu zaštitu SRBiH, Sarajevo 1984.

(2) Gaon, J., Puvačić, Z. (1978): *Main epidemie features of measles before and after tha introduction of massimmunisation in Bosnia and Herzegovina Jugoslavia.* Folia Medica, 1-133-148; Sarajevo.

(3) *** *Adult Immunization Recomendations of the Immunisation Practices Advisory Commitee (ACIP).* MMWR. Supl. Sept: vol 33; 12S—13S, 1984.

(4) Litvinjenko, S. (1985): *Program eliminacije autohtonih morbila u Jugoslaviji do 1990.* Referat održan na Epidemiološkoj komisiji Saveznog zavoda za zdravstvenu zaštitu, Beograd.

(5) Litvinjenko, S. (1984): *Morbili u Jugoslaviji danas,* Opatija.

(6) *** *Uputstvo za sprovođenje imunizacije protiv zaraznih bolesti.* Republički zavod za zdravstvenu zaštitu, Sarajevo 1984.

(7) Jančikić, B. i sarad. (1978): *Imuni status za morbile, rubeolu i epidemični parotit u prvoškolaca prije i nakon cijepljenja MRP-vakcinom.* Zbor. radova, Pula, 513—519.

(8) Arnautović, A. i saradnici (1983): *Ispitivanje imunološkog stanja dječije populacije SRBiH u pogledu osjetljivosti na infekciju morbilima.* Med. arhiv, 37. vol., br. 1.

(9) Gaon, J. i saradnici (1980): *Laboratorijska i terenska ispitivanja efikasnosti vakcinacije protiv malih boginja u BiH.* Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Skopje, 99—105.

(10) Smorodincev, A. A. et al. (1977): Bull. Wed. org. 42: 283—289.

(11) Kenneth, L. H., Scott, B. H., Ned, H. W. (1982): *Rubella Antibody Persistence after Imunizatin JAMA.* Jan. 8; 2:247—249.

JAVNI SASTANCI ODJELJENJA MEDICINSKIH NAUKA

IX. JAVNI SASTANAK

Organizator i voditelj:
Akademik Grujica Žarković

ANU BiH
АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

BLAGORODNA LAZAREVSKA, VANGEL DIMITROVSKI, MARIJA NAKOVA, METODI SIMONOVSKI, ZLATANKA NIKOLOVSKA

REZULTATI NAŠIH ISTRAŽIVANJA PATOGENEZE PARODONTOPATIJA

APSTRAKT. Na Klinici za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Skoplju više godina se nastoji da se sagledaju neki osnovni mehanizmi u patogenezi parodontalne bolesti. U tom smislu koncipirana su istraživanja u kojima je ispitano više parametara: imunološki odgovor gingive, encimatska aktivnost salive, promene vezivnog kompleksa, uloga oligoelemenata u celularnom metabolizmu i sl.

Ispitivanja su pokazala izrazito povećanje koncentracije IgA u parotidnoj salivi i odsustvo IgG i IgM. Primenom direktne imunofluorescentne metode Saint-Marie na bioptički materijal gingive, nađeno je prisustvo IgG, IgA i IgE u limfoplazmocitarnim ćelijama, bazalnoj membrani i ćelijskim membranama, najviše u terminalnom stadijumu bolesti.

Određivanje salivarnih aktivnosti kisele i alkalne fosfataze, glutamat piruvat transaminaze, glutamat oksalat transaminaze i laktat dehidrogenaze pokazalo je njihovo signifikantno povećanje u zavisnosti od stepena kliničke manifestacije parodontopatije.

Korištenjem markiranih aminokiselina: hidroksiprolin, prolin, glicin, serin alanin, arginin, lizin, metionin i histidin, došlo se do zaključka da je opadanje inkorporacije svih aminokiselina, posebno prolina, hidroksiprolina, glicina i serina, uvek u korelaciji sa kliničkom evolucijom parodontopatije.

Eksperimentalna parodontopija izazvana kod belih pacova korišćenjem submukozne aplikacije 0,1 ml rastvora hijaluronidaze, dala je slične rezultate.

Biološka uloga oligoelemenata je inicirala određivanje koncentracije kalcijuma, magnezijuma, gvožđa, bakra, cinka i mangana u serumu, salivi, gingivi, alveoli i urini bolesnika sa parodontopatijom. Dobivene vrednosti su pokazale nesignifikantnu razliku serumske koncentracije svih oligoelemenata; u salivi su samo kalcijum i gvožđe imali veće vrednosti, u gingivi su bili signifikantno uvećani, u alveolarnoj kosti su samo kalcijum i cink imali nisko signifikantno uvećanje a u urini, sa izuzetkom bakra, elevacija svih ostalih oligoelemenata je bila signifikantno izražena.

Dosadašnja istraživanja dozvoljavaju sumaran zaključak da su primarne metabolitične promene vezivnog kompleksa veoma važne u patogenezi parodontalne bolesti.

Parodontopatija, bolest savremene civilizacije, još uvek predstavlja nerešiv problem u stomatološkoj kazuistici, te zbog toga i perma-

nentni izazov za istraživače koji nastoje da sagledaju kompleksni mehanizam njenih patogenetskih promena.

Savremeni čovek vodi dinamični život pun psihogene napregnutosti i konfliktnih situacija. Njegova bioceneza obiluje agensima koji na ovaj ili onaj način imaju štetni uticaj na ravnotežu tokova metabolizma u parodontu, jer on predstavlja snažnu neuroreflektornu zonu inerviranu najdinamičnijim nervom — n. trigeminusom.

Patološki procesi u parodontu odvijaju se po šemi važećih principa humane patologije, ali ipak oni pokazuju i neke specifičnosti koje potiču iz filogenetske mladosti zubnopotpornog kompleksa i njegove slabe biohemijske memorije.

Etiologija progresivne parodontopatije je veoma složena i nedeljiva od patogeneze. Ipak, smatramo da su primarne promene izraz izmenjene reaktivnosti organizma, u kojoj parodoncijum gubi sposobnost adaptacije i patološki reaguje na delovanje spoljašnjih noksi, od kojih se lokalni iritirajući faktori i okluzalni traumatizam nameću po svom prioritetu (Lazarevska, 1972; Lazarevska i sar. 1979; Simonovski i sar. 1982; Simova i sar. 1982).

Na Klinici za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Skoplju više godina nastojimo da sagledamo neke osnovne mehanizme u patogenezi parodontalne bolesti. U tom smislu koncipirana su istraživanja u kojima je ispitivano više parametara: imunološki odgovor gingive, encimska aktivnost salive, promene vezivnog kompleksa, uloga oligoelemenata u celularnom metabolizmu i sl.

Polazeći od činjenice da su salivarni imunoglobulini značajni faktori mehanizma oralne mukoze, još 1970. godine (Lazarevska i sar., 1970), ispitali smo njihovu koncentraciju u pljuvački bolesnika sa parodontopatijom. Pri tome smo koristili pločice sa poliakrilamidnim gelom. Međutim, nismo došli do nekih signifikantnih razlika u rezultatima. Na žalost, korišćena metoda nam je omogućila samo kvalitativno dokazivanje imunoglobulina sa vizuelnom, a time i subjektivnom ocenom njihove kvantifikacije (Lazarevska, 1971; Lazarevska i sar., 1971).

Zbog toga smo kasnije, upotrebom partigen ploča i primenom Mancinijevog metoda, bili u mogućnosti da izvršimo ne samo kvalitativno već i kvantitativno određivanje imunoglobulina. Komparirajući njihove koncentracije u parotidnoj i mešanoj salivi, došli smo do konstatacije da je koncentracija IgA izrazito uvećana u parotidnoj pljuvački (sr. vr. 25,2 mgr%), a samo slabo u mešovitoj pljuvački (sr. vr. 7,8 mgr%). IgG nismo našli u parotidnoj salivi, dok je u mešovitoj bio 6,0 mgr%, dok IgM nismo mogli dokazati ni u jednoj pljuvački (tab. 1).

Na osnovu toga smo zaključili da je inflamatorni proces parodontopatija stimulirao aktivnost plazmocita i sekretornih ćelija u smislu uvećane produkcije salivarnog IgA. Slabiju koncentraciju IgA u mešovitoj pljuvački objasnili smo stepenom dilucije i delimičnim povezivanjem imunoglobulina sa površinskim ćelijama oralnog epitela (Lazarevska i sar., 1972).

Naš dalji rad na ovoj problematici, korišćenjem radioimunodifuzione metode (Lazarevska i sar., 1975, 1979), kao i dublja istra-

Tab. 1

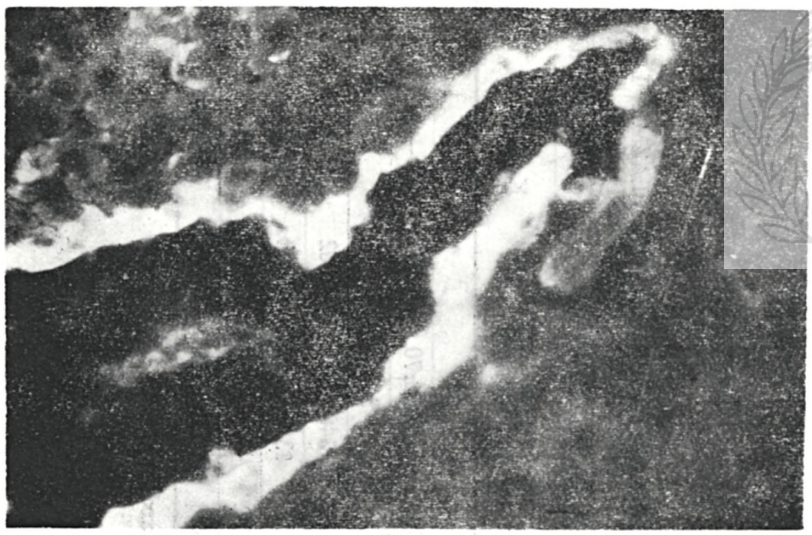
PROTEINSKI STATUS KRVNE PLAZME I PARATIDNE I MEŠANE SALIVE KOD PACIJENATA SA PROGRESIVNOM PARODONTOPATIJOM I KONTROLA

Proteini MG%		KRVNA PLAZMA			PAROTIDNA SALIVA			MEŠANA SALIVA		
		Kontrola	Progresivna parodontop.	p	Kontrola	Progresivna parodontop.	p	Kontrola	Progresivna parodontop.	p
Totalni proteini	n	26	81		—	—		25	73	
		6825±100	7125±70	0.02	—	—		156±20	577±104	0.002
Imuno-globulini IgA	n	15	30		15	30		15	30	
		224±21.3	340±160	0.002	13±1.36	25.2±3.60	0.005	7.2±0.35	7.8±0.24	0.2
IgG		2278±202	1321±33	0.002	0	0		3.8±0.72	6.0±0.6	0.025
IgM		212±27.2	321±7.2	0.002	0	0		0	0	
Albumin		**4111±258	5130±182	0.005	3.5±0.53	4.7±0.82	0.2	10.2±1.15	27.0±0.54	0.002

** Srednja vrednost ± standardna greška

živanja u vezi sa proteinskim, lipidnim i polisaharidnim statusom salive kod pacijenata sa parodontopatijom, koja su poslužila kao tematski sadržaj jednog magistarskog rada (N a k o v a: »Prilog kon poznavanjeto na proteinite, jaglenite hidrati i lipidite vo plunkata i plazmata od pacienti so progresivna parodontopatija«, 1976), pokazali su slične rezultate.

Animirani prethodnim saznanjem i u želji da proverimo gingivalnu produkciju imunoglobulina, 1983. godine smo primenili direktni imunofluorescentni metod Saint-Marie za obradu bioptičkog materijala uzetog iz gingive bolesnika sa parodontopatijom. Pri tome smo koristili ovčije antihumane imunoglobuline, konjugirane sa FITC i našli da su IgG, IgA i IgE prisutni u limfoplazmacitarnim ćelijama, bazalnoj membrani i u ćelijskim membranama (sl. 1 i 2), manje u početnom stadijumu bolesti, više u klinički manifestnom, a najviše u terminalnom. U kontrolnoj grupi nisu evidentirani, ili su viđene retke ćelije sa imunoglobulinima. Komparirajući kvantifikaciju pojedinih imunoglobulina, našli smo daleko više IgG, ređe IgA i veoma retko IgE. Naši rezultati su još jedna potvrda da imunološki događaji imaju evidentnu ulogu u pato-

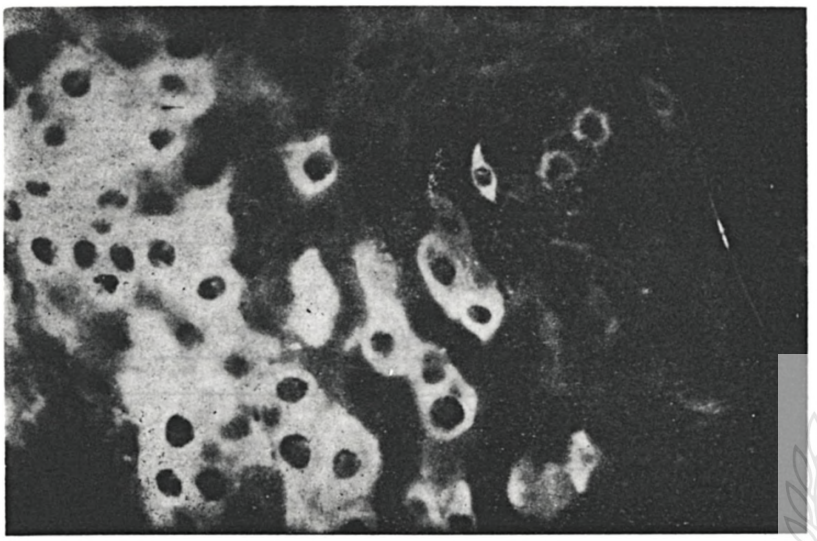


Sl. 1

genezi parodontalne bolesti. Pri tome se dobija utisak da je evolucija inflamatorno destruktivnog procesa u korelaciji sa humoralnim imunitetom. Participacija i patogenetski značaj ćelijskog specifičnog imuniteta biće predmet naših daljih istraživanja (L a z a r e v s k a i sar., 1983).

Nepobitna važnost encimskih aktivnosti u metabolizmu ćelija podstakla nas je da izvršimo određena istraživanja u tom smislu. Početna

saznanja (Lazarevska i sar., 1975) bila su povod realizaciji jednog magistarskog rada u kome je ispitivana distribucija salivarne i plazmine alkalne i kisele fosfataze, glutamat piruvat transaminaze, glutamat oksalat transaminaze i laktat dehidrogenaze kod pacijenata sa parodontopatijom (Nikolovska: »Aktivnosta na alkalnata fosfataza, glutamat piruvat transaminazata, glutamat oksalat transaminataza i laktat dehidrogenazata kaj pacienti so progresivna parodontopatija«, 1980).



Sl. 2

ANU BiH АНУ БиХ

Dobijeni rezultati su pokazali da je aktivnost alkalne fosfataze u mešovitoj pljuvački signifikantno veća (18,80 m JE/ml) u odnosu na kontrolnu grupu (2,16 m JE/ml), sa statističkom progresijom u korelaciji sa kliničkim razvitkom bolesti. Slična zavisnost postoji i za kiselu fosfatazu (28,90 m JE/ml, a 15,20 m JE/ml za kontrolnu grupu).

Aktivnost glutamat piruvat transaminaze u salivi ima najveće vrednosti u terminalnom stadijumu parodontopatije (sr. vr. 5,64 m JE/ml; sr. vr. 3,6 m JE/ml u kontrolnoj; 6,7 m JE/ml p. 0,01 u trećem stadijumu).

Glutamat oksalat transaminaza progresivno povećava svoju aktivnost u zavisnosti od kliničke evolucije bolesti (sr. vr. 12,78 m JE/ml, kod kontrolnih sr. vr. 5,83 m JE/ml p. 0,001).

Salivarna aktivnost laktat dehidrogenaze pokazala je gotovo istu tendenciju povećanja kao i prethodni encimi (sr. vr. 221,3 m JE/ml, kontrolna — sr. vr. 218,1 m JE/ml p. 0,001).

Koncentracija ispitivanih encima u plazmi bila je u granici normalnih vrednosti, zbog čega isključujemo mogućnost proste perfuzije plazminih encima u oralnom kavitetu (tab. 2 i 3).

Tabela 2.

KONCENTRACIJA ENCIMA U SALIVI I KRVNOJ PLAZMI KOD BOLESNIKA SA PROGRESIVNOM PARODONTOPATIJOM I KONTROLNIH LICA

ENCIM mIE/ml		MEŠANA SALIVA		KRVNA PLAZMA	
		Kontrola	Parodont. progres.	Kontrola	Parodont. progres.
Alkalna fosfataza	Srednja vrednost	**2.16**	**18.80**	**24.03**	**27.33**
	Standardna devijacija	1.75	13.05	12.38	13.26
	Standardna greška	0.38	1.65	2.77	1.89
	P	—	0.001	—	0.80
Kisela fosfataza	Srednja vrednost	**15.20**	**28.90**	**6.08**	**6.13**
	Standardna devijacija	5.99	7.39	1.85	2.05
	Standardna greška	1.33	1.10	0.45	0.33
	P	—	0.001	—	0.50
GPT	Srednja vrednost	**3.00**	**5.64**	**4.50**	**5.60**
	Standardna devijacija	1.50	3.40	1.35	3.74
	Standardna greška	0.40	0.53	0.41	0.61
	P	—	0.001	—	0.10
GOT	Srednja vrednost	**5.80**	**12.78**	**8.10**	**8.60**
	Standardna devijacija	2.88	5.90	1.75	2.26
	Standardna greška	0.83	0.12	0.50	0.37
	P	—	0.001	—	0.40
LDH	Srednja vrednost	**218.1**	**421.3**	**148.8**	**143.3**
	Standardna devijacija	91.32	136.33	31.67	28.76
	Standardna greška	21.53	19.28	7.68	4.37
	P	—	0.001	—	0.60

Ova ispitivanja su pokazala da postoji povezanost između encimskih aktivnosti u salivi i opsegu inflamatorno-destruktivnih promena u parodoncijumu. Smatramo da je uvećana aktivnost encima u biološkom fluidnom medijumu rezultat dubokih metaboličnih promena u lediranim ćelijama. Prema našoj skromnoj oceni, povećana aktivnost ispitivanih encima u I kliničkom stadijumu parodontopatija je posledica metaboličke disharmonije ćelija. Pri tome ne smemo zanemariti ni parcijalno učešće oralne flore u produkciji encima. U daljem razvojnom toku bolesti oni se uključuju kao etiopatogenetski faktori, bilo putem formiranja organskog matriksa kalkulusa i inkorporacijom kalcijuma, magnezijuma i fosfata u njima bilo putem svog rušilačkog delovanja na nukleinske kiseline, proteine, glikogen i mukopolisaharide.

Diskusije u stomatološkim krugovima u vezi s diminacijom patogenetskih promena u određenim tkivnim sredinama (epitel — vezivni kompleks) zubnopotpornog sistema, podstakla nas je da istražujemo i u tom pravcu (Lazarevska i sar., 1977, 1977; Dimitrovski i

sar., 1978). Dobijeni rezultati su zahtevali dalje proučavanje problema. To je bio razlog da se izradi habilitacioni rad pod nazivom »Prilog kon patogenezata na vospalitelnite formi na progresivnata parodontopatija« (Dimitrovski, 1978). U radu su prikazane morfološke i citološke promene gingive kod parodontopatija, korišćenjem histoloških, histohemijskih i citoloških metoda ispitivanja. Na bazi ovih analiza došli smo do saznanja da se u epitelu inflamirane gingive u početku javlja akantoza, parakeratoza i spongioza, a u kasnijoj fazi i disocijacija edematozno izmenjenih ćelija, kao izraz poremećenog integriteta epitela. Distribucija glikogena je u korelaciji sa kliničkim stadijumom. U inicijalnoj fazi on je lociran perinuklearno u ćelijama spongioznog sloja, a kasnije je glikogen bogato akumuliran i ispunjava celu ćeliju. U termi-

Tabela 3.

KONCENTRACIJA ENCIMA U SALIVI I KRVNOJ PLAZMI KOD BOLESNIKA U RAZLIČITIM STADIJIMA PROGRESIVNE PORODONTOPATIJE I KONTROLNIH LICA

ENCIM mIE/ml		MEŠANA SALIVA				KRVNA PLAZMA			
		K	Parodont. progres.			K	Parodont. progres.		
			I	II	III		I	II	III
Alkalna fosfataza	Srednja vrednost	**2.16**	**5.50**	**8.63**	**20.24**	**24.03**	**27.14**	**24.87**	**30.40**
	Standardna devijacija	1.75	1.51	1.92	4.03	12.38	11.80	14.46	12.25
	Standardna greška	0.38	0.32	0.37	1.08	2.77	3.13	2.95	3.70
	P	—	0.001	0.001	0.001	—	0.40	0.90	0.40
Kisela fosfataza	Srednja vrednost	**15.20**	**26.20**	**28.50**	**31.90**	**6.08**	**5.02**	**6.39**	**7.03**
	Standardna devijacija	5.99	6.13	6.69	7.89	1.85	1.44	2.56	1.79
	Standardna greška	1.33	1.58	1.49	2.49	0.46	0.38	0.58	0.51
	P	—	0.001	0.001	0.001	—	0.05	0.70	0.20
GPT	Srednja vrednost	**3.00**	**4.05**	**6.39**	**6.70**	**4.50**	**7.03**	**6.38**	**4.90**
	Standardna devijacija	1.50	2.07	3.99	3.60	1.35	5.02	3.28	2.32
	Standardna greška	0.40	0.54	1.05	0.97	0.41	1.45	0.80	0.73
	P	—	0.10	0.01	0.005	—	0.10	0.05	0.60
GOT	Srednja vrednost	**5.80**	**9.72**	**11.37**	**18.90**	**8.10**	**8.75**	**8.70**	**8.40**
	Standardna devijacija	2.88	5.68	5.98	6.02	1.75	1.99	1.84	2.99
	Standardna greška	0.83	1.46	1.37	1.73	0.50	0.57	0.48	0.94
	P	—	0.025	0.005	0.001	—	0.40	0.50	0.80
LDH	Srednja vrednost	**218.1**	**305.4**	**443.2**	**567.9**	**148.8**	**122.9**	**152.0**	**153.0**
	Standardna devijacija	91.32	103.38	131.48	187.09	31.67	31.78	17.57	41.12
	Standardna greška	21.53	25.09	27.44	59.20	7.68	8.21	3.74	13.01
	P	—	0.02	0.005	0.001	—	0.05	0.70	0.20

nalnom stadijumu mogu se videti i PAS pozitivna telašca — rezultat intenzivnijeg nagomilavanja glikogena, praćeni dezintegracijom superficijalnih ćelija. Nasuprot glikogenu, proces keratinizacije je u obrnuto proporcionalnom odnosu sa stepenom inflamacije.

Bazalna membrana u početku pokazuje znake delimičnog raslojavanja, kasnije dolazi do gubitka lamelarne građe i na kraju do njene kompletne dekompozicije.

U vezivnom kompleksu prisutna je redukcija kiselih mukopolisaharida u intenzitetu koji odgovara progresiji parodontalne bolesti.

U inflamiranom infiltratu, pored limfoplazmocitarnih ćelija — znak lokalnog imunološkog odgovora, viđene su i mast cells, perikapilarno, interepitelijalno i intersticijalno locirane. Sa napredovanjem inflamacije, njihova distribucija se reducira.

Citološke analize epitelijalnih ćelija uzetih sa parodontalnog džepa pokazale su da je proces diferencijacije ćelija znatno poremećen. U prvom kliničkom stadijumu prisutne su superficijalne i intermedijalne ćelije, u drugom intermedijalne ćelije sa perinuklearnim halom, dok u terminalnom stadijumu dominiraju ćelije iz donjih redova spongioznog i parabazalnog sloja, sa jasno naglašenim perinuklearnim halom, često u asocijaciji sa amorfnom masom, bakterijama i gljivicama.

Smatramo da su ovi nalazi rezultat suštinskog poremećaja u fiziološkoj diferencijaciji ćelija pripojnog epitela. Delimo mišljenje onih autora koji daju primat patogenetskim promenama u vezivnom kompleksu, iako našim metodama ispitivanja nismo to mogli u celosti dokazati.

Zato smo u daljim istraživanjima posvetili pažnju patologiji kolagena. Korišćenjem markiranih aminokiselina L-histidin »C«[3] i L-prolin-a H^3 i njihovim vezivanjem u gingivalno tkivo *in vitro* (N a k o v a i sar., 1976), našli smo da imaju manju inkorporaciju kod pacijenata sa parodontopatijom. Na osnovu toga smo pretpostavili da u fibroblastima, zbog inhibicije metaboličke aktivnosti, nije moguće da se histidin i prolin iskoriste kao materijal za građu u sintezi kolagena. Smatrali smo da ove početne informacije treba dalje proučiti, pa je zato 1979. g. izrađena doktorska disertacija na temu »Procena na metabolnite promeni vo gingivalnoto tkivo od pacienti so progresivna parodontopatija preku sledenje na vgraduvanjeto na markirani aminokiselini i hijaluronidaznata aktivnost« (N a k o v a, 1979). Cilj teze je bio da se odredi kvantitet ugrađivanja prolina, hidroksiprolina, glicina, serina, alanina, arginina, lizina, metionina i histidina, putem inkubacije gingivalnog tkiva zdravih osoba i pacijenata sa parodontopatijom u prisustvu spomenutih markiranih aminokiselina, da se odredi aktivnost hijaluronidaze u salivi, plazmi i gingivi, da se, zatim, izvrši egzaktna terapija parodontopatije i da se ista ispitivanja ponove, a rezultati kompariraju. Dalje je trebalo izazvati eksperimentalnu parodontopatiju kod belih pacova korišćenjem submukozne aplikacije 0,1 ml rastvora hijaluronidaze, svakog drugog dana u trajanju od 3 meseca, te šeme ispitivanja ponoviti za gingivalno tkivo tretiranih i netretiranih pacova. Dobijeni rezultati su pokazali opadanje inkorporacije svih aminokiselina u gingivalnom tkivu pacijenata sa parodontopatijom, najviše prolina, hidroksiprolina,

glicina i serina. To opadanje je u korelaciji sa kliničkom evolucijom bolesti, zatim je nađena pojačana aktivnost hijaluronidaze u salivi i gingivi. Nakon terapije vezivanje aminokiselina je veće, a hijaluronidazna aktivnost je manja. Slični nalazi dobijeni su i kod eksperimentalne parodontopatije pacova (tab. 4 i 5).

Tabela 4.

UGRAĐIVANJE (»UPTAKE«) MARKIRANIH AMINOKISELINA U GINGIVALNO TKIVO LJUDI, *in vitro*
(DPM/6 x 10^5)

			PROGRESIVNA PARODONTOPATIJA*			
		Kontrola	Po stadiumi			Ukupno
			I	II	III	
L-Prolin-^{3}H	n	30	21	25	13	59
	Sr. Vr.	76.91	37.35	26.84	21.85	29.29
L-Hidroksi-Prolin-^{3}H	n	39	16	18	18	52
	Sr. Vr.	51.07	48.12	29.79	17.73	31.14
Glicin-C^{14}	n	32	32	20	14	66
	Sr. Vr.	69.25	44.03	20.08	15.46	30.68
L-Serin-C^{14}	n	40	15	11	10	36
	Sr. Vr.	53.80	43.21	22.18	15.13	28.27
L-Lizin-C^{14}	n	40	25	35	25	85
	Sr. Vr.	47.48	29.21	22.31	15.63	22.14
L-Arginin-C^{14}	n	19	15	15	15	45
	Sr. Vr.	37.81	30.17	25.20	20.08	25.19
L-Alanin-C^{14}	n	12	12	12	8	32
	Sr. Vr.	40.66	27.23	25.68	18.63	23.18
L-Metionin-C^{14}	n	22	15	13	10	38
	Sr. Vr.	28.19	21.15	14.85	12.24	16.08
L-Histidin-C^{14}	n	16	17	18	15	40
	Sr. Vr.	7.00	5.96	5.12	4.24	5.11

n = broj slučajeva
Sr. Vr. = Srednja vrednost (izražena dezintegracijom u minuti na gram tkiva po 10^5 = (DPM/6 x 10^5)
* Upalno-destruktivna forma progresivne parodontopatije.

Analizom rezultata došlo se do zaključka da kod parodontopatije nije izmenjena samo molekula kolagena već i ostalih proteina. Hipooksigenacija tkiva dovodi do promene aktivnosti enzima odgovornih za sintezu proteina, kao i onih sa proteolitičnim dejstvom. Zbog toga se razvijaju dva paralelna patološka procesa — smanjena produkcija proteina, a time i kolagena i njihovo povećano razgrađivanje. Ispitivanja *in vivo* potvrdila su nalaze *in vitro*. Pri tome, svakako, u patogenezi

Tabela 5.

UGRAĐIVANJE (»UPTAKE«) MARKIRANIH AMINOKISELINA U GINGIVALNO TKIVO PACIJENATA SA PROGRESIVNOM PARODONTOPATIJOM, *in vitro* (DPM/6 x 10^5)

Aminokiselina	n / Sr. Vr.	Pred terapija	Posle terapija
L-Prolin-^{3}H	n	10	10
	Sr. Vr.	28.07	47.70
L-Hidroksi-Prolin-^{3}H	n	10	10
	Sr. Vr.	22.64	33.80
Glicin-C^{14}	n	5	5
	Sr. Vr.	15.97	38.92
L-Serin-C^{14}	n	10	10
	Sr. Vr.	21.18	44.16
L-Lizin-C^{14}	n	10	10
	Sr. Vr.	17.21	34.30
L-Arginin-C^{14}	n	10	10
	Sr. Vr.	21.17	34.04
L-Alanin-C^{14}	n	10	10
	Sr. Vr.	21.95	37.53
L-Metionin-C^{14}	n	10	10
	Sr. Vr.	18.80	30.67
L-Histidin-C^{14}	n	10	10
	Sr. Vr.	4.16	6.10

n = broj slučajeva

Sr. Vr. = Srednja vrednost izražena dezintegracijom u minuti na gram tkiva po 10^5 (DPM/G x 10^5)

parodontalne bolesti participira i hijaluronidaza, dovodeći do dekompozicije osnovne supstance vezivnog kompleksa. Ovo se može smatrati inicijalnom fazom suštinskih metaboličnih poremećaja gingivalnog tkiva, pre svega formativnih ćelija, koje su odgovorne za sintezu proteina u parodoncijumu.

Biološka uloga oligoelemenata, prvenstveno njihovo specifično aktivirajuće dejstvo na fermentne sisteme koji katalizuju oksidativne procese u organizmu, poslednjih godina je predmet posebne pažnje istraživača i predstavlja novi kvalitet u kliničkoj biohemiji.

Polazeći od činjenice da kod parodontopatija nastaju značajne metaboličke promene tkiva parodonta praćene smanjenim intenzitetom celularne respiracije, asocirane sa promenom aktivnosti različitih enzimskih reakcija, kao i ekstendovana razgradnja kolagena, želeli smo da proverimo patogenetski značaj nekih mikroelemenata u nastanku parodontopatija. Za početak smo određivali koncentraciju cinka, bakra i gvožđa u salivi i plazmi, a kasnije i u gingivi (S i m o n o v s k i i sar., 1979, 1980, 1983). Dobijeni rezultati su ukazali na neka odstupanja ovih

elemenata kod bolesnika sa parodontopatijom. U cilju da dublje razradimo ove informacije 1982. g. je realizovana doktorska disertacija pod naslovom »Promeni vo mineraloškiot status kaj bolni so progresivna parodontopatija« (Simonovski, 1982). U radu je određivana koncentracija kalcijuma, magnezijuma, gvožđa, barka, cinka i mangana u serumu, salivi, gingivi, alveoli i urini bolesnika sa parodontopatijom. Nakon terapije pacijenata, eksperiment je ponovljen (tab. 6, 6a, 7 i 7a).

Dobijeni rezultati su pokazali nesignifikantnu razliku serumskih vrednosti svih oligoelemenata. U salivi su samo kalcijum i gvožđe imali veće vrednosti, najverovatnije zbog pasivne perfuzije iz dilatiranih krvnih sudova inflamiranog tkiva.

U gingivi je koncentracija bakra, gvožđa, kalcijuma i cinka bila signifikantno povećana u odnosu na kontrolnu grupu. Ova odstupanja od normalnih vrednosti su bila najizraženija u klinički manifestnom stadijumu, jer alterirani metabolizam kolagena, praćen negativnom »feed back« kontrolom dovodi do njihove tkivne redistribucije. Ovaj nalaz može se smatrati protektivnim odgovorom organizma usmerenim na stimulaciju ćelijskog adhezivnog fenomena u korekciji tkivne respiracije i sintezi kolagena.

U alveolarnoj kosti samo su kalcijum i cink imali nešto povišene koncentracije, niske signifikantnosti, i to u inicijalnom stadijumu bolesti, verovatno zbog njihove selektivne akumulacije u lediranim areama kosti, sa ciljem stimulacije neoformacije kosti i reparacije alveolize.

Tabela 6.

KONCENTRACIJA OLIGOELEMENATA U BIOLOŠKOJ SREDINI I TKIVA KOD BOLESNIKA SA PROGRESIVNOM PARODOTOPATIJOM (mmol, μmol/l, g, d)

Analizirani medijum	MAKROELEMENTI					
	Ca			Mg		
	k. gr.	p. pat.	P	k. gr.	p. pat.	P
Serum	2.47	2.45	0.80	0.87	0.87	0.90
Saliva	0.94	1.14	0.001	0.44	0.46	0.80
Gingiva	0.02	0.04	0.025	0.02	0.02	0.80
Alveola	0.16	0.22	0.05	0.01	0.02	0.50
Urin	1.94	3.15	0.001	2.85	3.22	0.10

Tabela 6a

Analizirani medijum	MIKROELEMENTI											
	Fe			Cu			Zn			Mn		
	k. gr.	p. pat.	P	k. gr.	p. pat.	P	k. gr.	p. pat.	P	k. gr.	p. pat.	P
Serum	20.71	19.41	0.30	20.93	20.66	0.80	15.28	16.26	0.10	0.33	0.33	0.90
Saliva	2.15	3.62	.001	2.69	2.43	0.20	6.07	6.26	0.70	0.20	0.19	0.80
Gingiva	0.69	1.05	.001	0.41	0.73	.005	1.09	1.93	.001	—	—	—
Alveola	0.64	0.83	0.05	0.29	0.33	0.60	1.33	1.50	0.20	—	—	—
Urin	0.71	0.96	0.05	1.04	0.93	0.50	48.61	73.08	.001	0.18	0.23	.001

Analiza urinarnih koncentracija, isključivanjem bakra, pokazala je signifikantnu elevaciju svih oligoelemenata, verovatno zbog naglašenijih destruktivnih promena i vezivno-tkivnih alteracija.

Tabela 7.
KONCENTRACIJA OLIGOELEMENATA U BIOLOŠKOJ SREDINI I TKIVU KOD BOLESNIKA OD PARODONTOPATIJE PRIJE I POSLE TERAPIJE
(mmol, μmol / l, g, d)

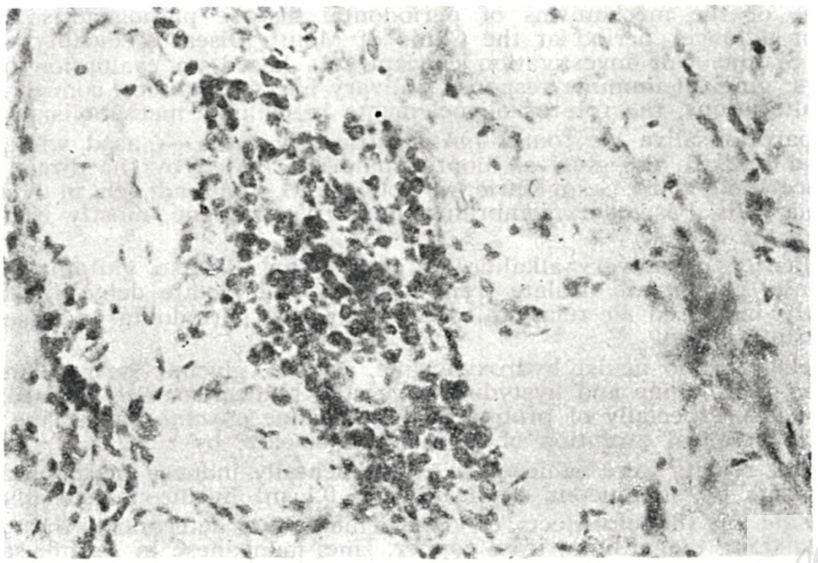
Analizirani medijum	PI	MIKROELEMENTI					
		Ca			Mg		
		po Th	pred Th	P	pred Th	po Th	P
Serum	4	2.40	2.56	0.05	0.88	0.83	0.025
	6	2.44	2.58	0.20	0.86	0.87	0.80
Saliva	4	1.21	1.03	0.20	0.43	0.64	0.005
	6	1.07	0.96	0.30	0.48	0.66	0.20
Gingiva	4	0.06	0.06	0.90	0.01	0.02	0.005
	6	0.03	0.05	0.50	0.02	0.02	0.90
Urin	4	2.93	2.39	0.40	3.53	3.35	0.80
	6	3.60	2.90	0.20	3.18	3.09	0.80

Tabela 7a

Analizirani medijum	PI	MIKROELEMENTI											
		Fe			Cu			Zn			Mn		
		pred Th	po Th	P	pred Th	po Th	P	pred Th	po Th	P	pred Th	po Th	P
Serum	4	19.20	19.01	0.90	19.32	22.48	0.05	16.65	17.31	0.60	0.32	0.31	0.70
	6	19.58	19.64	0.90	21.10	19.99	050	15.69	15.73	0.90	0.33	0.27	0.20
Saliva	4	3.40	2.58	0.05	2.46	2.41	0.90	6.36	6.40	0.90	0.19	0.18	0.20
	6	3.57	2.40	0.05	2.54	2.61	0.80	6.12	5.27	0.25	0.20	0.18	0.10
Gingiva	4	1.16	0.89	0.25	0.87	0.54	0.20	1.67	1.59	0.80	—	—	—
	6	1.03	0.50	.001	0.85	0.36	0.01	2.62	1.19	.005	—	—	—
Urin	4	0.83	1.04	0.50	0.99	0.61	.025	70.82	51.61	0.25	0.21	0.17	0.10
	6	1.17	1.06	0.70	0.92	1.48	0.25	72.12	71.20	0.90	0.25	0.21	0.20

Komparacija vrednosti oligoelemenata pre i posle sprovedenog terapeutskog tretmana pokazala je normalizaciju koncentracije u I kliničkom stadijumu i depresiju gingivalnih vrednosti koncentracije gvožđa, bakra i cinka nakon završetka terapije u II kliničkom stadijumu bolesti, možda zbog metaboličke utilizacije tokom obavljanja reparativnih procesa. Ova saznanja su bila razlog dopune terapeutske primene gvožđa i cinka u obliku elektroforetske aplikacije 1-postotnog rastvora ferosulfata, odnosno cinksulfata, u toku 10 seansi. Za objektivnu procenu rezultata korišćena su histološka i histohemijska ispitivanja gingi-

valnog bioptičnog materijala. Ona su pokazala redukciju inflamatornog infiltrata, izraženiju proliferaciju vezivnog tkiva, prisustvo mukopolisaharida, naglašenu neokapilarizaciju i prisustvo RNA i DNA (sl. 3).



Sl. 3

Njihova kvantifikacija je bila veća sa primenom cinkulfata. Može se zaključiti da cink ispoljava svoj uticaj na sintezu nukleinskih kiselina, proteina i kolagena, a time i stimulaciju limitiranog, ali još uvek prisutnog reparatornog kapaciteta parodonta.

Kao sumarni zaključak naših dosadašnjih ispitivanja možemo reći da su u patogenezi parodontopatija veoma važne metabolitične primarne promene vezivnog kompleksa. Strukturalno alteriran i fiziološki insuficijentan, vezivni kompleks inhibira barijerne mehanizme gingive. Epitelni pripoj, lišen sekretorne produkcije mukopolisaharida ćelija pripojnog epitela, nije u mogućnosti da odražava biološku dinamiku dento-gingivalnog pripoja. Put mikrobne invazije je slobodan, a time i bakteriotoksično i alergološko dejstvo pojedinih predstavnika oralne flore.

Tabela 8.

PRIKAZ HISTOLOŠKIH I HISTOHEMIJSKIH NALAZA

Grupa	n	Lv. plas infilt.	Mucopo lysch.	Fibroza	Neocapi larizac	RNA	DNA
Parodontopatija	8	++++	+—	+—	—	—	—
Panirana p. patija	8	+	+	+	++	+—	—
Th sol 1% $FeSO_4$	8	++	++	++	+	+	+—
Th sol 1% $ZnSO_4$	8	+	++	++	++	+	+

Legenda: odsutan supstrat (—), minimalan supstrat (+—), prisutan supstrat u zavisnosti od kvantitativne zastupljenosti (+, ++, +++, ++++).

SUMMARY

RESULTS FROM OUR STUDY OF PERIODONTAL DISEASE PATHOGENESIS

Some of the mechanisms of periodontal disease pathogenesis have been studied for a longer period at the Clinic of Mouth Diseases, Faculty of Stomatology in Skopje. Our investigation concept was based on evaluation of several parameters: gingival immune response, salivary enzyme activity, connective tissue complex alterations, the role of oligoelements in cellular methabolism.

In parotid saliva we found IgA significantly incre — ased while absence of IgG and IgM. In the gingival bioptic material treated by the direct immunofluorescence method by Saint-Marie we found IgG, IgA and IgE in lymphocytes and plasma cells, basement membrane and cell membrane, mostly in the termi nal stage of the disease.

Evaluation of salivary alkaline and acidic phosphatase, glutamate pyruvate transaminase, glumamate oxalate transa minase and lactate dehydrogenase were significantly increased in relation to the stage of periodontal disease and its clinical manifestation.

Labelled amino acids: hydroxyproline, proline, glycine, serin allanine, arginine, lysine, methionine and hystydine suggested to decreasment of incorporation of amino acids, especially of proline, hydroxyproline, glycine and serine in correlation to the clinical evolution of periodontal disease, by rule.

Similar results were achieved in experimentally induced periodontal disease in Wistar rats by submucous application of 0.1 ml hyaluronidase solution.

Considering the bio-effects of oligoelements we determined the concentrations of calcium, magnesium, iron, copper, zinc, manganese in serum, saliva, gingiva alveolar bone and urine in patients with periodontal disease. Seral concentrations of all oligoelements did not reveal significant differences; in saliva, only calcium and iron had higher values, in gingiva they were significantly high, in alveolar bone only calcium and zinc revealed lower significant increase, while in urine, in — creasement was significantly emphasised, exept for copper.

Our investigation supports the summarised conclusion that primary metabolic disorders of the connective tissue complex play a very important role in the pathogenesis of periodontal disease.

LITERATURA

(1) Dimitrovski V., Lazarevski B., Simonovski M. (1978): *Distribucija na masocitite vo zavisnost od klinickiot stadium na inflamatorno-destruktivnite promeni na progresivnata parodontopatija,* MSP, 1—2, 16.

(2) Dimitrovski V., Lazarevska B., Simonovski M. (1980): *Kvalitativna zastapenost na kiselite mukopolisaharidi vo gingivata kaj bolni od progresivna parodontopatija,* MSP, 3—4, 127.

(3) Dimitrovski V. (1977): *Prilog kon patogenezata na Vospalitelnite formi na progresivnata parodontopatija,* Habilitacionen trud, Skopje.

(4) Lazarevska B., Dejanov N., Milošeska L. (1970): *Nivoto na imunoglobulinite pri progresivnata parodontopatija,* Zbor na trud od II-ot sobir na stomat na SRM, 146.

(5) Lazarevska B. (1971): *Imunoglobulini pljuvacke i krvi kod stomatitis aphtosa chwronica Recidivans,* SGS, 212.

(6) Lazarevska B., Miloševska L., Nedelkovski J., Stojčevski T., Jovanovski M. (1970): *Ulogata na humoralnite i salivarnite imunoglobulini vo etiopatogenezata na progresivnata parodontopatija,* Zbor na trud na Med. fak., Skopje, 345.

(7) Lazarevska B., Hrisoho R., Nečeva Lj. (1972): *Vrednosti proteina pljuvačke kod progresivne parodontopatije i ulcoronekroznog gingivitisa,* Zbor III simp. za imunologiju, 86.

(8) Lazarevska B., Cumbelik N., Trajkovski S., Nikolovski Z., Nakova M., Dimitrovski V. (1975): *Salivarne vrednosti alkalne i kisele fosfataze kod bolesnika od progresivne parodontopatije,* SGS, vanred br.

(9) Lazarevska B., Nakova M. (1975): *Salivarne i serumske vrednosti imunoglobulina kod bolesnika sa progresivnom parodontopatijom i stomatitis chronica recidivans,* Zbor radova I-ih slovenskih stomat dnevi.

(10) Lazarevska B., Urumova E., Dimitrovski V., Nikolovska Z., Nakova M., Simonovski M. (1977): *Nekoi morfološki i histološki promeni vo gingivata kaj pacienti so progresivna parodontopatija,* MSP, 1—2, 33.

(11) Lazarevska B., Dimitrovski V., Urumova E., Grnčaroska S. (1977): *Histološke i citološke karakteristike gingivalnog epitela kod inflamatorno destruktivnih formi progresivne parodontopatije,* SGS, vanred broj 226.

(12) Lazarevska B., Dimitrovski V., Nakova M., Nikolovska Z. (1979): *Našite soznanija za epitopatogenezata na progresivnata parodontopatija* MSP, 4, 189.

(13) Lazarevska B., Jovanovski M., Simonovski M., Dimitrovski V (1983): *Imunološki aspekti na parodontalnata Bolest,* Apstrakti, I kong. spec. bol. usta, zuba i parodonta Jugosl., Ohrid, 21.

(14) Lazarevska B. (1972): *Ulogata na lokalnite faktori vo etiologijata na progresivnata parodontopatija,* Habilitacionen trud, Skopje.

(15) Nakova M., Lazarevska B., Spiroski M., Kovačev V. (1976): *»Up-take« L-histidina i L-prolina u Gingivalnom tkivu in vitro,* Zbor na trud od VI kong. na stomat. na Jug., 471.

(16) Nakova M. (1976) *Prilog kon poznavanjeto na proteinite, jaglenite hidrati i lipidite vo plunkata i plazmata od pacienti so progresivna parodontopatija,* Magisterski trud, Skopje.

(17) Nakova M. (1979): *Procena na metabolnite promeni vo gingivalnoto tkivo od pacienti so progresivna parodontopatija preku sledenje na vgraduvanjeto na markirani aminokiselini i hijaluronidaznata aktivnost,* Doktorska disertacija, Skopje.

(18) Nikolovska Z. (1980): *Oktivnosta na alkalnata fosfataza, glutamat piruvat transaminazata, glutamat oksalat transaminazata i laktat dehidrogenazata kaj pacienti so progresivna parodontopatija,* Magisterski trud, Skopje.

(19) Simonovski M., Hrisoho R., Lazarevska B., Bogdanova M., Dimitrovski V. (1979): *Serumski vrednosti na koncentracijata na bakar vo zavisnost od klinickiot stadium na progresivnata parodontopatija,* MSP, III, 3, 133.

(20) Simonovski M., Lazarevska B., Hrisoho R., Bogdanova M. (1980): *Salivarni i serumski vrednosti na koncentracijata na cink kaj pacienti so progresivna parodontopatija,* Zbor apstrakta rad VII-og kong. stomatol. Jug., 101.

(21) Simonovski M., Dimitrovski V., Lazarevska B. (1982): *Slobodniot gingivalen graft — prominenten metod vo mukogingivalnata hirurgija,* MSP, VI, 2, 223.

(22) Simonovski M., Lazarevski B., Bogdanova M., Dimitrovski V. (1983): *Serumska i alveolarna vrednost na koncentracijata na cink kaj bolni od progresivna parodontopatija,* Apstrakti I-og kong. spec. za bol. usta, zuba i parod. Jug., Ohrid, 40.

(23) Simonovski M. (1982): *Promeni vo mineraloškiot status kaj bolni od progresivna parodontopatija,* Doktorska disertacija, Skopje.

(24) Simova N., Lazarevska B., Simonovski M. (1982): *Scintigrafske promene alveolarne kosti kod oboljenja parodonta,* Cardiol. Jugosl., 16, 471.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

JANKO MÜLLER

EKSPERIMENTALNA I KLINIČKA DOSTIGNUĆA PARODONTOLOGIJE U SR SLOVENIJI

APSTRAKT. U republici Sloveniji parodontologija se razvijala tokom dva perioda: između 1947. i 1968. na Odsjeku za parodontologiju Univerziteta u Ljubljani izrađen je obrazovno-odgojni program; u tim godinama slučajevi parodontopatije liječeni su uglavnom konzervativnim metodama. U drugom razdoblju — od 1968. do danas — dominantnu je ulogu imala preventiva ovih bolesti, u kojoj je posebna pažnja bila posvećena sređivanju artikulacione neuravnoteženosti među zubima i primjeni parodontalne hirurgije na oboljele dijelove.

Na eksperimentalnom polju sprovedena su brojna ispitivanja. Metodom termografije sa tečnim kristalima postignuta je efikasnost dehidrirajućih agensa i mehanička masaža oboljelih desni; metodom analize aktivacije protona utvrđen je antagonizam između otpornosti na karies i distrofiju parodontalne kosti. Metodom magnetnih rezonancija obavljena su istraživanja zubnog cementa a kod terapije bolesti usta uvedene su nove ljepljive podloge u koje se mogu unijeti različiti lijekovi; konstruisan je aparat za precizno određivanje pomaka zuba, itd.

Odsjek za parodontologiju organizuje razne kurseve postdiplomskih studija; nedavno je kreiran i novi program za higijeničare usta.

Kod nas je Katedra za parodontologiju osnovana odmah nakon oslobođenja. Njezin prvi upravnik bio je pok. profesor dr Lojze Brenčič. Ljubljansku parodontološku školu formirao je po uzoru na praško-bečku, pa je zato u njoj dominirao utjecaj Weskija, Häupla, Parme i Mézla. Veoma obrazovan i napredan, uskoro je otvorio vrata koncepcijama našeg zemljaka Ballinta Orbana, koje naša škola do neke mjere uvažava još i danas.

Period razvoja parodontološke doktrine kod nas mogli bismo podijeliti na dva dijela. U prvom, koji traje otprilike do 1968. godine, svi su napori bili usmjereni na izgrađivanje odgojno-nastavnog programa. Ovaj program se bazirao na nastavi uz klinički rad. Takav pedagoški pristup kod nas je prisutan još i danas. Taj način nastave zahtijeva individualni pristup, što opterećuje naše pedagoške kapacitete, ali nam daje veoma dobre zubne ljekare.

Za ovo razdoblje u terapiji parodontopatija bila je karakteristična visoka prevalencija konzervativnih zahvata. U džepove gingive uno-

sili smo svakojake lijekove: kaustike, adstringencije, sredstva za oksigenaciju tkiva, antibiotike, depoe unošene ionoforezom i slično. Vjerovali smo, naime, da ćemo ovim načinom postići restituciju bolesnog tkiva i da će epitel ektopički urasti u tretirano područje, mada se u to nismo uvjerili. Pretežni dio dubokih parodontopatija označili smo kao preparodontozno stanje, što znači da nas je zadovoljavala simptomatska terapija. Degenerativne promjene u tkivu gingive pokušavali smo spriječiti injiciranjem ekstrakta tuđih bjelančevina, pa i vlastite krvi pacijenta — sve u vidu supstitucije bolesnog tkiva fibromatoznom brazgotinom. U operativnim zahvatima odstranjivali smo bolesna tkiva u cjelini ili smo, pak, obavljali zahvat sa ljuštenjem režnja bez suptrotnog reza. Zbog toga su recidivi bili česti.

Uzročni faktor preopterećenja zubnih organa bio je priznat uvođenjem Mezl-Heldovih razreda smetnji kliznog spoja među zubima. Brušenje smo izvodili planski, selektivno i u skladu sa Orbanovim pravilima. Pošto je opus terapeutskih zahvata u cjelini bio primjenjivan kako u slučaju dubokih tako i plitkih formi parodontopatija, imali smo veoma značajne uspjehe, ali većinom kod onih plitkih. Vremenom smo promijenili i sistem raspodjele parodontopatija. Podijelili smo ih na površinske i duboke, čiji su uzroci bakterijelne proteolize, preopterećenja ili degeneracije tkiva. Sva tri uzroka, kao i oblici, mogu nastupiti i istovremeno, pa tako dolazi do mješovitih formi. Pošto se ova klasifikacija bazira na uzrocima bolesti, može dobro da posluži i za određivanje terapije.

U drugom razdoblju dominantnu je ulogu imala preventiva ovih bolesti, u kojoj je sva naša pažnja bila usmjerena na primat gingivo-epitelijalne barijere i desmodont zubnog organa. Izradili smo program u kojem smo postavili zahtjev kompleksnog interdisciplinarnog pristupa svih stomatoloških struka u obradi naših bolesnika. U tom cilju počeli smo raditi na:

— izradi epidemiološke slike tih bolesti u našoj republici u skladu sa načelima Svjetske zdravstvene organizacije,

— poboljšanju profesionalne i individualne opskrbe našeg stanovništva za higijenu zuba,

— saradnji sa protetičarima tako što smo uveli: rutinsku preprotetičku parodontalno-hirurško pripremu bolesnika, postavili zahtjev za modeliranje takvih protetičkih konstrukcija koje odgovaraju barem trima osnovnim parametrima geometrije artikulacione ravnoteže, utvrdili potrebu za formiranje takvih protetičkih konstrukcija koje će ispuniti zahtjev za intaktnost sulkularnog područja gingive,

— saradnji sa ortodontima, kojima olakšavamo terapiju parodontalno-hirurškim zahvatima.

Na području parodontalne hirurgije, u svakidašnji rutinski rad uveli smo režanjske operacije svih vrsta, osim zahvata prostih režnjeva, gdje nismo imali značajnih uspjeha. Džepove dublje od 4 mm tretiramo kiretažom ili hirurškim zahvatom. Uveli smo u praksu operativnu korekturu vezane gingive, ako je ona niža od 3 mm. Rutinski izvodimo i različite plastične preformacije parodontalnih tkiva.

Veliku pažnju posvetili smo preventivi potpornog dijela parodoncija brušenjem zuba u artikulacioni sklad. Služimo se metodom brušenja u pravcu ad palatum, ad linguam ili kombinacijom obaju načina. Šteta je, međutim, što to radimo bez individualnih kondilatora.

Na eksperimentalnom području sarađujemo sa institutima Univerziteta u Ljubljani, a posebno sa Nuklearnim institutom »Jožef Stefan«. Pomoć ovih instituta veoma je značajna za razvoj naše struke na području interdisciplinarnih istraživanja. U njima smo obavljali specijalističke radove, magistarske i doktorske disertacije i mnogobrojna istraživanja. Da nabrojim najznačajnije: metodom termografije sa tekućim kristalima kvantitativno smo evaluirali protok krvi u toplotno opterećenoj gingivi. Na taj način smo istraživali uslove potrebne za određivanje reza pri operativnim zahvatima. Ovom metodom mogli smo slijediti efikasnost djelovanja različitih lijekova, pa i terapijskih zahvata na parodontalnom tkivu. Tako smo, npr., utvrdili korist od dehidracijske i biomehaničke terapije bolesne gingive. Upotrebom jezgrene protonske aktivacijske analize na nedestruktivan smo način precizno evaluirali upotrebljivost topikalnog načina fluoriranja zuba. Istovremeno, ovom metodom provjerili smo raspodjelu fluora u parodontalnom tkivu da bismo dobili uvid u antagonizam između karijes-rezistencije i distrofije parodontalne kosti. Ova skupa, veoma značajna istraživanja finansirala je Međunarodna agencija za atomsku energiju. Metodom magnetnih rezonancija obavili smo istraživanja strukture zubnog cementa. Kod terapije bolesti usta uveli smo nove ljepljive podloge (orabaze), u koje se mogu unijeti različiti lijekovi.

U saradnji sa »Elektromedicinom« — Ljubljana, konstruisali smo ultrazvučni aparat za odstranjivanje zubnih naslaga. Bez njega ne bismo mogli provoditi parodontološku preventivu. Upravo završavamo konstrukciju aparature koja radi na Strain-Gangeovom principu, kojom možemo precizno ustanoviti pomake zuba pri vrlo malim opterećenjima.

Ovdje nije moguće nabrojiti sva istraživanja. Želim da kažem još nekoliko riječi o našem pedagoškom radu. Katedra aktivno učestvuje, na svim nivoima, u podizanju stručnog znanja iz parodontologije. Zbog toga smo povećali fond sati vježbi i predavanja u dodiplomskom studiju. Studentima omogućujemo dodatno produbljivanje znanja u obliku izbornog programa. Stalno organizujemo postdiplomske kurseve za zubne ljekare na terenu, kako bi se mogli uspješno suprostaviti pandemičnoj situaciji parodontalne bolesti u našoj republici. Njima će od pomoći biti i novi profil higijeničara usta, za koji profil naša katedra organizuje nastavni program.

SUMMARY

EXPERIMENTAL AND CLINICAL ACHIEVEMENTS OF PERIODONTOLOGY IN THE REPUBLIC OF SLOVENIA

In the Republic of Slovenia, periodontology developed in two periods: between 1947 and 1968 the Periodontological Department of Ljubljana University designed an educational-pedagogic program; and in those years cases of periodontopathy were mostly treated by conservative methods. In the second period — from 1968 on —preventive care of these illnesses became dominant. During this treatment special attention was devoted to arranging every articular discord among the teeth, and to applying periodontal surgery to the diseased regions.

Within the experimental field, numerous examinations were effected. By the method of thermography with liquid crystals, the efficacy of dehydrating agents and the mechanical massage of diseased gums was estimated; by the method of proton activation analysis the antagonism between resistance to caries and dystrophy of the periodontal bone was confirmed. With paramagnetic resonance, tooth cement and the administering of medicaments into the orabasis were reserched into; an apparatus was prepared for exactly measuring the displacement of a tooth, etc.

The Periodontological Department organizes various frames of postgraduate study; recently, it has been profiling a new program for oral hygienists.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

DRAGOSLAV ĐUKANOVIĆ i OBRAD ZELIĆ

PRAVCI I DOSTIGNUĆA ISTRAŽIVANJA OBOLELOG PARODONCIJUMA NA KLINICI ZA BOLESTI USTA STOMATOLOŠKOG FAKULTETA U BEOGRADU

APSTRAKT. U članku su prikazana najglavnija dostignuća do kojih su došli istraživači sa Klinike za bolesti usta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Ona se odnose na: utvrđivanje rasprostranjenosti parodontopatije, rasvetljavanje njene etiopatogeneze i iznalaženje najadekvitnijih preventivnih i terapijskih mera.

Epidemiološkim istraživanjima utvrdili su veliku rasprostranjenost oboljenja parodoncijuma u SR Srbiji. Tako su parodontopatiju našli u 99,6 odsto odraslih stanovnika u Prahovu i u 94,6 odsto učenika srednjih škola u Aranđelovcu.

U centar proučavanja etiopatogeneze parodontopatije postavili su utvrđivanje uloge imunogena, odnosno encima dentalnog plaka, a posebno kolagenaze. Utvrdili su da je aktivnost kolagenaze povećana u inflamiranom tkivu i da ona raste proporcionalno intenzitetu inflamacije. Takođe su proučavali i sintezu RNK, DNK i ukupnih proteina i našli da se njihova količina smanjuje u toku parodontopatije.

Brojnim istraživanjima osvetlili su i ulogu mikroorganizama, jatrogenih faktora, traumatske okluzije, teških metala, opštih oboljenja i drugih faktora u etiologiji oboljenja parodoncijuma.

Ispitivanjima strukture imunogena dentalnog plaka, dokazali su specifičnu reakciju plazma-ćelija na pojedine mikroorganizme dentalnog plaka i da najveći broj ovih ćelija stvara IgG, a znatno manje IgM i IgA. Dokazali su porast koncentracije C3 i C4 komponente komplementa u inflamiranoj gingivi, kao i aktivaciju komplementa od strane dentalnog plaka.

U iznalaženju najefikasnijih metoda u lečenju parodontopatije ispitivali su mesto kiretaže parodontalnih džepova i hirurških metoda lečenja. Izneli su iskustva o reparatornim sposobnostima parodoncijuma i vrednosti primene hidroksiapatitinih implantata, posebno onih replamineformnog tipa. Specifična struktura ovih implantata i njihova biokompatibilnost omogućavaju stvaranje osteoidnog a potom i koštanog tkiva, čime se smanjuje postojeći defekt alveolarne kosti, što predstavlja veoma ohrabrujuće rezultate u lečenju parodontopatije.

Novije epidemiološke studije, uz primenu savremenih metoda istraživanja, nedvosmisleno su potvrdile da je parodontopatija jedno od najrasprostranjenijih oboljenja ljudskog roda. Posle obimnih epidemioloških proučavanja, koja su obavljena u celom svetu, Svetska zdravstvena organizacija je 1978. godine objavila rezultate istraživanja, prema

kojima »preko 50 odsto dece i svi odrasli ljudi u bilo kojem kraju sveta boluju od parodontopatije« (54).

Slični rezultati su dobijeni epidemiološkim istraživanjima sprovedenim u SR Srbiji. Pregledom 1 380 članova jedne radne organizacije u Prehovu, utvrđeno je da 99,6 odsto ispitanih boluje od parodontopatije (10). Epidemiološka studija iz Aranđelovca pokazuje da je preko 94,6 odsto ispitivanih učenika srednjih škola bolovalo od parodontalnih oboljenja (19).

Posledice parodontopatije su poznate. Ova podmukla bolest najčešće lagano i bez manifestnih subjektivnih smetnji po bolesnika ugrožava funkcionalni i anatomski integritet parodoncijuma, što se na kraju završava gubitkom zuba. Utvrđeno je da već posle 40. godine života bolesnici izgube više zuba zbog parodontopatije nego usled zubnog karijesa (1). Slični rezultati su dobijeni i na Klinici za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu 1982. godine, pri analizi uzroka vađenja 35 566 zuba.

Polazeći od naučnih saznanja iz domena obolelog parodoncijuma i naših iskustava koja proizilaze iz kliničke prakse, naša ispitivanja su bila usmerena na izučavanje patogeneze, preventive i terapije oboljenja parodoncijuma.

U pogledu etiologije parodontopatije mi smo usvojili u svetu prihvaćen stav da je glavni etiološki faktor parodontopatije dentalni plak (28,31). Smatrali smo da su istraživanja u pogledu etiologije parodontopatije završena, pa smo naša ispitivanja usmerili samo na mehanizam delovanja dentalnog plaka. U centru naših istraživanja bila je uloga encima, odnosno imunogena dentalnog plaka u patogenezi parodontopatije.

U istraživanjima koja smo sproveli od 1980. do 1984. godine ustanovili smo neospornu ulogu senzibilizacije organizma na produkte mikroba plaka u nastanku oboljenja potpornog aparata zuba (2, 13, 14, 25, 47).

Poseban akcenat u svojim istraživanjima stavili smo na utvrđivanje uloge kolagenaze (48, 49). Ustanovili smo da je kolagenaza veoma agresivan encim dentalnog plaka, koji oštećuje kolagen, osnovni sastojak kolagenih vlakana. Kolagenaza može da ošteti i intaktan kolagen. Tek tako primarno oštećen kolagen dalje razlažu ostali proteolitički encimi. Aktivnost kolagenaze izražavana je u mikromolima hidroksiprolina na gram svežeg tkiva gingive. U normalnom tkivu gingive aktivnost kolagenaze je iznosila $\bar{x} = 2,94 \pm 0,36$ a u inflamiranoj gingivi $\bar{x} = 11,5 \pm 0,81$. Proizilazi da je povećanje aktivnosti kolagenaze u inflamiranom tkivu gingive, sa odgovarajućim smanjenjem količine kolagena i ostalih proteina, uzrok strukturalnih promena gingive u parodontopatiji (48). Ispitivanje koje je obavljeno 1983. godine dokazalo je da aktivnost kolagenaze raste sa povećanjem intenziteta inflamacije u parodonicijumu (49). Navedena istraživanja predstavljanju neosporne dokaze o ulozi encima mikroba dentalnog plaka u etiologiji parodontopatija.

Na kolagen deluje specifični encim dentalnog plaka — kolagenaza. On može da ošteti i intaktan kolagen. Tek tako oštećen kolagen dalje razgrađuju proteolitički encimi.

Polazeći od činjenice da je dentalni plak glavni etiološki faktor parodontopatije, na Klinici za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Beogradu su vršeni pokušaji da se ustanovi pravo mesto raznih činilaca koji omogućavaju i olakšavaju akumulaciju i delovanje dentalnog plaka (6, 21, 17). Istraživanja su bila usmerena i na ispitivanje uloge jatrogenih faktora u etiologiji oboljenja potpunog aparata zuba. U tom cilju su izvršena detaljna klinička ispitivanja na osobama obolelim od parodontopatije, kao i eksperimentalna istraživanja na psima. Rezultati ispitivanja su praćeni uz primenu brojnih kliničkih parametara, odnosno parodontalnih indeksa. Takođe su urađena histološka, stereometrijska i rendgenografska ispitivanja (6,50).

Klinička ispitivanja na bolesnicima obolelim od parodontopatije pokazuju da postoji pozitivna korelacija između prisustva jatrogenih faktora i pojačane akumulacije mikrobnog plaka. Intenzitet inflamacije i destruktivni procesi u parodoncijumu direktno su zavisni od udruženog delovanja jatrogenih faktora i dentalnog plaka. U prisustvu jatrogenih faktora (loši ispuni, krunice, mostovi, parcijalne proteze), produbljivanje parodontalnih džepova se odigrava brže. Tako su parodontalni džepovi oko zuba sa neadekvatnim stomatološkim restauracijama u proseku bili duboki $\bar{x} = 3,64 \pm 0,65$ mm, a oko kontrolnih zuba $\bar{x} = 2,72 \pm 0,72$ mm (6).

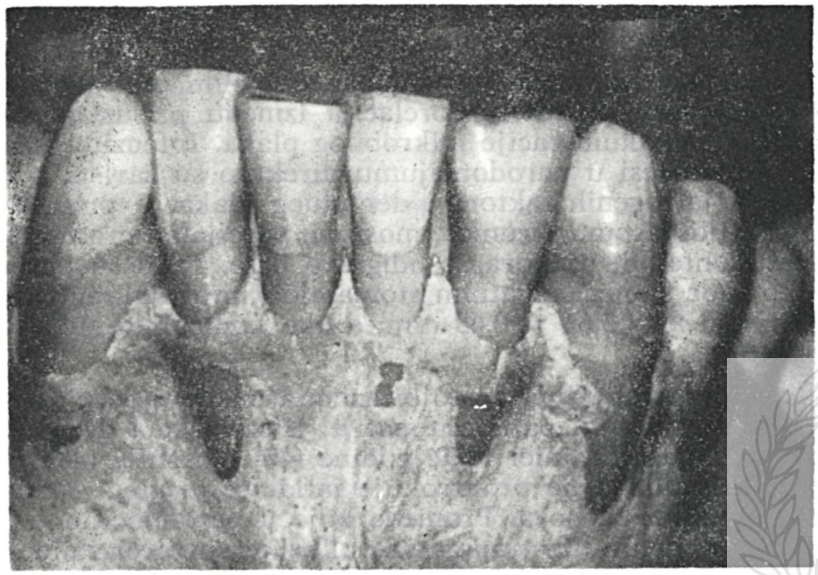
U naučnim krugovima postoje različita mišljenja o ulozi traumatske okluzije u etiologiji parodontopatije. Histološka i druga istraživanja urađena na našoj Klinici 1970. godine (40) i kasnije (48), pokazuju da traumatska okluzija ne prouzrokuje inflamaciju gingive, niti formiranje parodontalnih džepova. Promene koje u parodoncijumu nastaju usled izolovanog delovanja traumatske okluzije su reverzibilne prirode. Takođe je utvrđeno da traumatska okluzija ubrzava širenje inflamacije u dublja parodontalna tkiva i na taj način čini da se bolest brže odvija. Našim istraživanjima smo utvrdili da su se u osoba sa traumatskom okluzijom, uz delovanje dentalnog plaka, oboljenja parodoncijuma odvijala veoma brzo i da su razaranja bila izuzetno teška (48). Našli smo da je srednja vrednost Ramfjordovog indeksa u osoba sa traumatskom okluzijom $\bar{x} = 5,41$, a u kontrolnoj grupi $\bar{x} = 3,15$. Korelacijom dobijenih rezultata obe grupe pomoću t-testa, uočena je statistički značajna razlika ($t = 25,35$, $p < 0,001$).

Anomalije u razvoju mekih i tvrdih tkiva parodoncijuma mogu imati znatnog uticaja na progresiju parodontopatije (44). Naša ispitivanja pokazuju da se na alveolarnoj kosti često javljaju dehiscencije i fenestracije. Utvrdili smo da dehiscencija i fenestracija ima neuporedivo više nego što se to obično misli. Pregledom 162 skeleta vilica osoba obolelih od parodontopatije, ustanovljeno je da se u predelu 11,88% zuba javljaju dehiscencije alveolarne kosti, a u predelu 5,45% zuba fenestracije kosti. Dehiscencije su češće nađene u maksili, a fenestracije kosti u mandibuli (20).

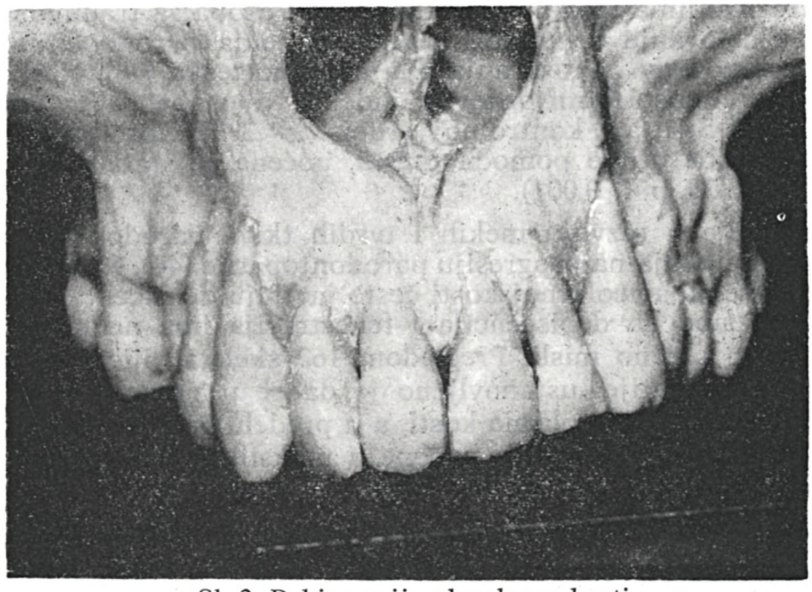
U svetlu savremenih shvatanja u pogledu etiologije parodontopatije danas se delovanju opštih etioloških faktora pridaje daleko manji značaj. Mora se prihvatiti proveren stav da faktori opšte prirode, pa

ni sistemska oboljenja, nisu u stanju da izazovu stvaranje parodontalnih džepova, pa, prema tome, nemaju primarnu ulogu u nastanku parodontopatije. Uloga opštih etioloških faktora se sastoji samo u tome što oni modifikuju i smanjuju otpornost parodoncijuma tako da agensi dentalnog plaka postaju agresivniji. To su potvrdila i naša ispitivanja (12, 39, 46, 48).

Mi smo 1983. godine ustanovili da dijabetes melitus i neka druga opšta oboljenja nemaju značajnog uticaja na nastanak patoloških



Sl. 1. Dehiscencije i fenestracije alveolarne kosti



Sl. 2. Dehiscencije alveolarne kosti

ANU BiH АНУ БиХ

zbivanja u parodoncijumu (48). Njihov uticaj se ogleda samo u progresiji bolesti. Na osnovu ispitivanja hiljadu gravidnih žena 1974. godine, utvrdili smo da su promene na parodoncijumu trudnica posledica delovanja lokalnih faktora, odnosno dentalnog plaka. Pokazano je da je graviditet samo opšti, odnosno modificirajući faktor, koji, menjajući reaktivnost, odnosno otpornost tkiva, utiče da se inflamacija češće javlja i da su u trudnica promene na parodoncijumu teže nego u žena iz kontrolne grupe (18).

U cilju otkrivanja intercelularnih promena u toku parodontopatije, na Klinici za bolesti usta vršena su i ispitivanja sinteze ribonukleinske i dezoksiribonkleinske kiseline, kao i totalnih proteina, što je šezdesetih godina ovog veka bio interesantan pokušaj objašnjenja patogenetskih zbivanja u parodoncijumu (33, 34).

U tkivima parodoncijuma osoba obolelih od parodontopatije odvija se: inflamacija, proliferacija, degeneracija, nekroza i atrofija. Nekada preovladava jedan, a nekada drugi patološki proces (10).

Istraživanja urađena na našoj Klinici od 1981. do 1983. godine pokazuju da se u gingivi i ostalim delovima parodoncijuma odigrava inflamacija eksudativnog tipa sa vaskularnim reakcijama, uz intenzivnu ćelijsku infiltraciju. U zapaljenskom infiltratu dominiraju neutrofilni granulociti, limfociti i plazma-ćelije (6, 24, 25).

U našim istraživanjima smo želeli da utvrdimo da li postoji korelacija između kliničnog nalaza i histopatološke slike oboljenja parodoncijuma. Ispitivanja smo obavili na 91 bolesniku od parodontopatije u različitim stadijumima bolesti (11).

Ustanovili smo da je sulkusni epitel gingive u svih ispitanih bolesnika bio oštećen i da je pri tome broj kolagenih vlakana znatno redukovan. Ustanovili smo, takođe, i infiltraciju tkiva parodoncijuma ćelijama inflamacije, pri čemu smo konstatovali pozitivnu korelaciju težine oštećenja parodoncijuma i objektivnih kliničkih promena. Težinu kliničkih promena i stanje parodoncijuma registrovali smo pomoću odgovarajućih parodontalnih indeksa (11).

Naša izučavanja delovanja opštih agensa u etiologiji parodontopatije razbila su još neke zablude. Ovim istraživanjima pokazano je da kod osoba koje profesionalno dolaze u kontakt sa solima teških metala, i pored prisustva velike količine metala u usnoj duplji i parodoncijumu, nisu nastala srazmerna oštećenja tkiva (22,23). Otkrili smo i takve bolesnike koji su ceo radni vek proveli na eksponiranim radnim mestima, a da pri tom nisu imali teža oštećenja parodoncijuma od bolesnika iz kontrolne grupe (23). Ovakav nalaz donekle odudara od dosadašnjih shvatanja prema kojima teški metali imaju izrazito toksično dejstvo i dovode do teških oštećenja parodoncijuma.

Više svetla na suštinu patogenetskih zbivanja u parodoncijumu dala su naša ispitivanja strukture imunogena dentalnog plaka. Dokazali smo specifičnu reakciju plazma-ćelija na pojedine mikroorganizme dentalnog plaka. Smatramo da je jedan vid imunog odgovora na imunogene dentalnog plaka i sinteza imunoglobulina. To su potvrdila i naša istraživanja. Dokazali smo masovno prisustvo plazma-ćelija u infiltratu

inflamirane gingive. Najveći broj ovih ćelija stvara IgG, znatno manje IgM i IgA, dok je IgE prisutan samo u tragu. Masovna sinteza IgG ukazuje na sekundarni imuni odgovor (6, 24, 25).

Radijalnom imunodifuzijom ekstrakta gingive utvrdili smo da od ukupne količine imunoglobulina 91,77 odsto sačinjavaju IgG, 5,91 odsto IgA i 2,25 odsto IgM. Statističkom analizom dobijenih rezultata konstatovali smo da je u tkivu gingive koncentracija IgG veća nego u serumu, i to za $p < 0,010$ (25).

Uvođenjem albumina u formulu za izračunavanje lokalne sinteze, konstatovali smo da se u gingivi lokalno sintetiše 2,507 IgG. Utvrdili smo da se IgA (0,99) i IgM (0,741) lokalno ne sintetišu. Njihovo prisustvo u tkivu gingive tumačimo činjenicom da su tu dospeli cirkulacijom (25).

Smatrali smo da komplement ima takođe značajnu ulogu u patogenezi parodontopatije. Zbog toga smo i pristupili ispitivanjima prisustva komplementa u gingivi. Ovo prisustvo komplementa pratili smo hemotaksijom polimorfonuklearnih leukocita i resorpcijom alveolarne kosti. Dokazan je porast koncentracije C3 i C4 komponente komplementa u inflamiranoj gingivi, kao i aktivacija komplementa. U aktivaciji komplementa posebnu ulogu ima dentalni plak. Aktivaciju komplementa prati resorpcija alveolarne kosti, uz stimulaciju prostaglandina E. To objašnjava suštinu destruktivnih promena u obolelom parodoncijumu (32).

Veoma dugo je vladalo mišljenje da se komponente komplementa sintetišu samo u parenhimatoznim ćelijama jetre. Naša istraživanja su potvrdila da se komponente komplementa sintetišu i lokalno u makrofagima. Makrofagi su dokazani u tkivu gingive, između 4. i 7. dana akumulacije dentalnog plaka. Opravdano se može smatrati da ove ćelije u gingivi, pod dejstvom imunogena dentalnog plaka, sintetišu proteine komplementa.

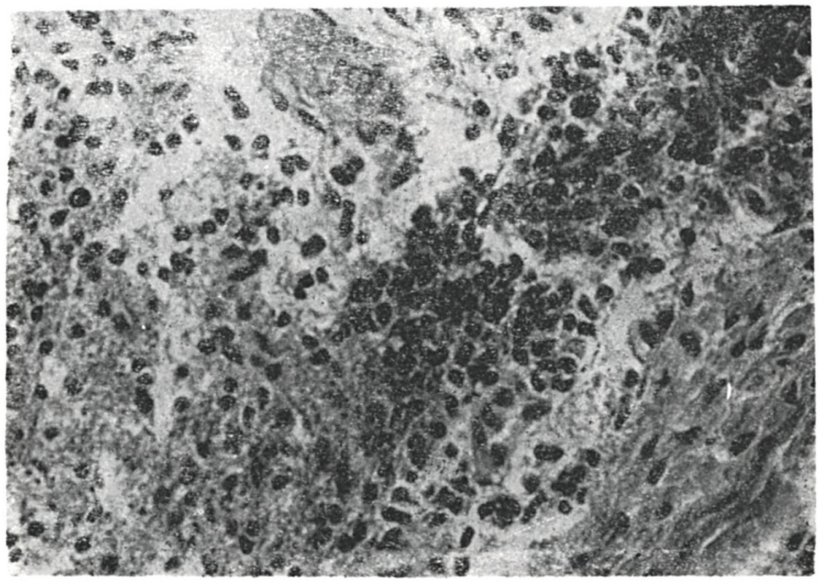
U serumu ispitanika obolelih od parodontopatije, konstatovali smo da koncentracija C3 komponente komplementa iznosi 72,023 odsto, a koncentracija C4 komponente komplementa 28,828 odsto. Ovaj odnos između C3 i C4 u serumu ispitanika ne odstupa od normalnih granica. Međutim, uvođenjem apsolutnih vrednosti u formulu koja eliminiše komplement cirkulacijom dospeo u tkivo gingive, konstatovali smo da je količina C3 i C4 komponenata komplementa veća u ekstraktu gingive no u serumu. To znači da se lokalno sintetiše 1.558 C3 komponente komplementa i 2.53 C4 komponente komplementa (25).

Analizom imunoloških reakcija gingive utvrđeno je da, u prisustvu imunih kompleksa, makrofaga, plazma-ćelija i limfocita u ćelijskom infiltratu, dolazi do destrukcije kolagenih vlakana. Istovremeno, limfokini oslobođeni iz T limfocita deluju citotoksično na fibroblaste i na taj način sprečavaju reparaciju i obnavljanje destruktivnih kolagenih vlakana i prouzrokuju destrukciju već postojećih kolagenih vlakana (48).

Naša istraživanja su pokazala da postoji korelacija između promena na kolagenim vlaknima, kao i količine i vrste ćelijskog infiltrata. U naših bolesnika smo prvo promene otkrivali u supsulkusnoj regiji. U kasnoj fazi bolesti, sa povećanjem ćelijskog infiltrata, povećava se i destrukcija kolagenih vlakana. Tokom inflamacije, kolagena vlakana gube svoj normalni izgled i strukturu. Na preparatima smo otkrivali razbijene snopove nepravilno raspoređenih talasastih fibrila (14,25).



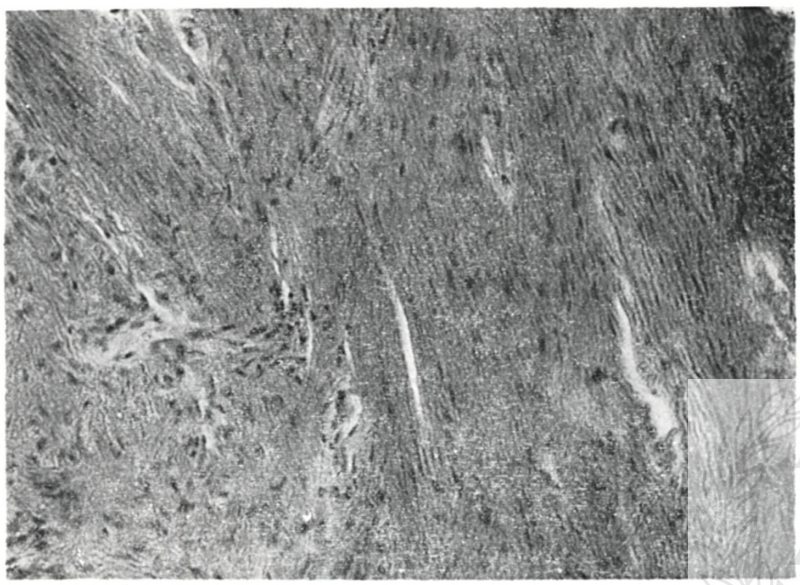
Sl. 3. Infiltracija gingive ćelijama inflamacije



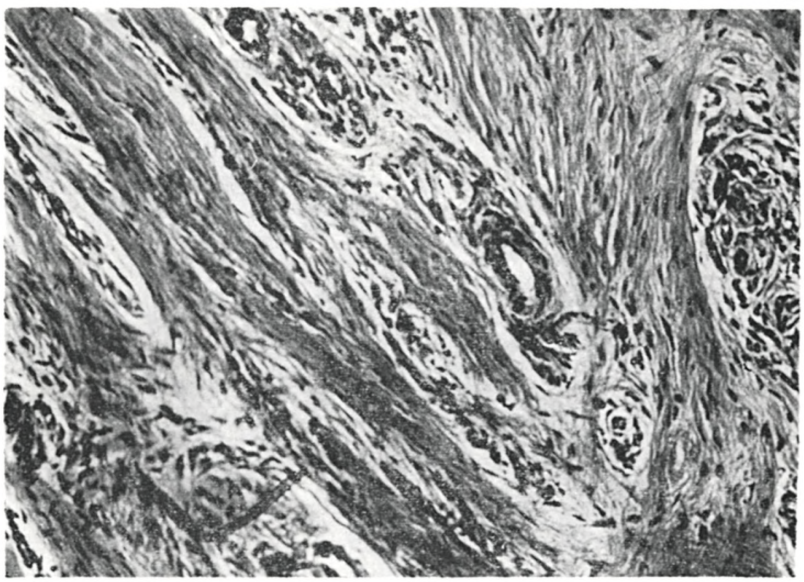
Sl. 4. Masivna infilltracija krzna gingive ćelijama inflamacije

ANU BiH АНУ БиХ

Da bismo dobili pravu sliku odnosa kolagenih vlakana prema ćelijskoj infiltraciji u inflamaciji, u istraživanja smo uveli i sereometrijske analize. U tom cilju smo sereometrijski odredili volumensku gustoću kolagenih vlakan i ćelijskog infiltrata u gingivi. Bolesnike smo podelili u dve grupe. Prvu grupu, koja odgovora II stepenu inflamacije, sačinjavali su bolesnici sa volumenskom gustoćom kolagenih vlakana od 36,748 odsto. U drugu grupu smo svrstali bolesnike sa volumenskom



Sl. 5. Izgled kolagenih vlakana krzna zdrave gingive



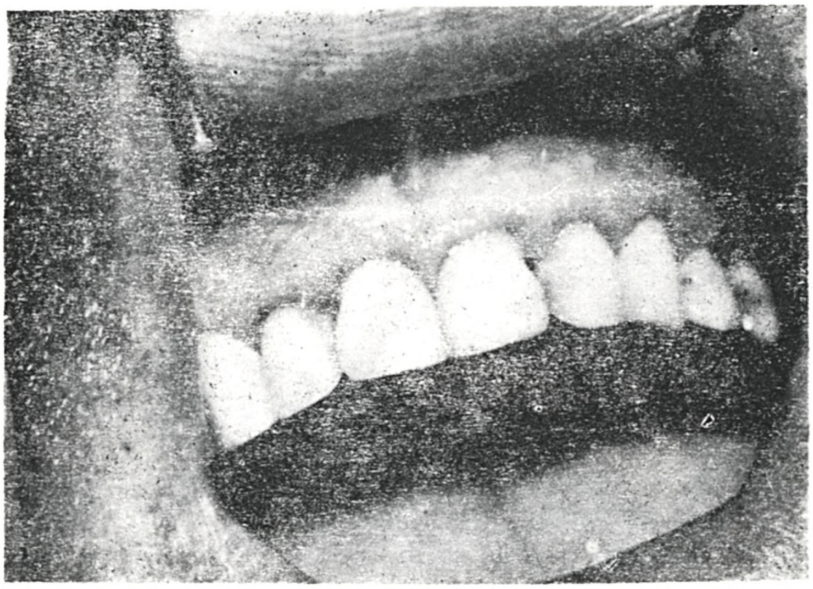
Sl. 6. Dezintegracija kolagenih vlakana krzna gingive

gustoćom ćelijskog infiltrata od 70,865 odsto i volumenskom gustoćoam kolagealnih vlakana od 9,14 odsto. Uočljiv je pad volumenske gustoće kolagenih vlakana između ove dve grupe i on je statistički signifikantan za $p < 0,001$. Ovi rezultati upućuju na zaključak da je pad volumenske gustoće kolagena obrnuto srazmeran porastu ćelijskog infiltrata (25).

Uočavajući činjenicu da je glavni etiološki faktor parodontopatije dentalni plak, u terapiji obolelog parodoncijuma uvek se polazi od toga da je uklanjanje dentalnog plaka osnovni i kauzalni zahvat u terapiji obolelog parodoncijuma (10, 12, 43).

Uklanjanje dentalnog plaka predstavlja relativno lak zahvat i vrlo uspešno se obavlja. Problemi su iskrsavali kada je trebalo pronaći najefikasnije terapijske mere pomoću kojih se može uspešno delovati na promene koje su nastale u toku parodontopatije, gde, u prvom redu, dolazi delovanje na parodontalne džepove. Na osnovu naših istraživanja, zaključili smo da se parodontalni džepovi mogu najuspješnije odstraniti primenom metoda kiretaže parodontalnih džepova (3, 4, 30, 32, 51). Zavisno od stepena oboljenja, lokalizacije parodontalnih džepova i drugih elemenata, u terapiju smo uključivali i Widmanovu režanj-operaciju (4, 30, 41, 51). Neke problem u vezi sa koštanom destrukcijom pokušavali smo da rešimo režanj-operacijom kombinovanom sa primenom implantata (7).

Kiretažu parodonatalnih džepova kao relativno jednostavan postupak najčešće indikujemo u lečenju parodontopatije (10, 43). Ovde ističemo kontroverzna mišljenja o mogućnostima kiretaže u eleminaciji parodontalnih džepova. Tako je, na osnovu svojih ispitivanja, R a m f j o r d 1968. godine zaključio da je kiretaža efikasna u lečenju ovog oboljenja gotovo isto toliko koliko i režanj-operacija (36). Postoje i suprotna mišljenja. Naša dugogodišnja istraživanja pokazuju ograničene mo-



Sl. 7. Stanje parodoncijuma pre primene subgingivalne kiretaže

gućnosti subgingivalne kiretaže u terapiji parodonopatije. U našim istraživanjima izvršenim 1977. i 1978. godine našli smo da se mesec dana nakon kiretaže smanjuje prosečna dubina parodontalnih džepova sa $\bar{x}$ = 3,76 mm na $\bar{x}$ = 2,33 mm. To predstavlja nivo statističke značajnosti od $p < 0,001$. Međutim, godinu dana posle kiretaže džepovi se ponovo formiraju i njihova prosečna vrednost dostiže dubinu od $\bar{x}$ = 3,11 mm ($p > 0,05$), što znači da se javlja recidiv bolesti (51).

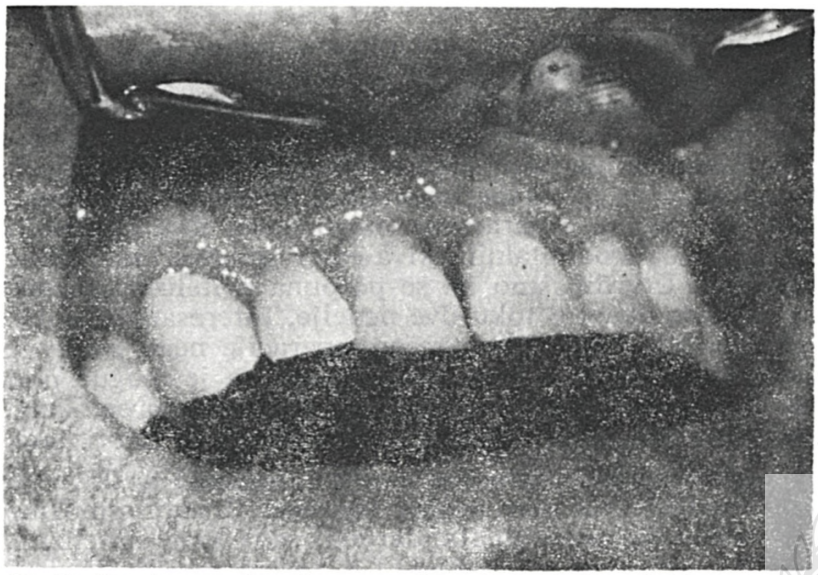


Sl. 8. Stanje parodoncijuma šest meseci posle primene subgingivalne kiretaže



Sl. 9. Stanje parodoncijuma pre režanj-operacije

Ustanovili smo da su režanj-operacija, kao i operacija apikalno pomerenog režnja, efikasnije metode za lečenje parodontopatije. Ovim hirurškim merama moguće je u potpunosti ukloniti parodontalne džepove i neke druge kliničke znakove parodontopatije. Prednosti ovih me-



Sl. 10. Stanje parodoncijuma godinu dana posle režanj-operacije

ra u odnosu na kiretažu su u tome što se postignuti dobri terapijski rezultati održavaju u dužem periodu vremena. Tako je nađeno da nakon primene gingivektomije, režanj-operacije i operacije apikalno pomerenog režnja dubina parodontalnih džepova, odnosno »sekundarnog« gingivalnog sulkusa, u periodu od godinu dana ostaje statistički značajno manja ($p < 0,01$) nego pre izvođenja ovih operacija (51).

Na osnovu istraživanja iz 1968, 1975, 1977, 1979. i 1981. godine, može se zaključiti da je gingivektomija uspešna za odstranjivanje parodontalnih džepova suprakoštanog tipa i odstranjivanje gingivalnih džepova kod hiperplazije gingive (3, 15, 42, 45). Utvrdili smo da je modifikovana Widmanova režanj-operacija indikovana za eliminisanje dubokih infrakoštanih džepova (3, 4, 51, 52).

Kako odnosi između pripojne gingive i alveolarne mukoze mogu da imaju velikog značaja za nastanak, a posebno progresiju parodontopatije (16, 27), to su naša istraživanja poslednjih godina bila usmerena na neke mukogingivalne zahvate. Cilj nam je bio da na ovaj način učinimo neke korekcije koje bi se povoljno odrazile na stanje parodoncijuma.

Ustanovili smo da je operacija apikalno pomerenog režnja veoma efikasna metoda, kako za uklanjanje više znakova parodontopatije tako i za rešavanje mukogingivalnih problema. Na ovaj način smo u jednom zahvatu uklonili parodontalne džepove, povećali širinu pripojne gingive i ujedno, po potrebi, promenili pripoj frenuluma usne, uz produbljivanje vestibuluma usta (51, 52).

Pri proširenju pripojne gingive, kod bolesnika sa izolovanom atrofijom gingive, na našoj klinici smo koristili i slobodni mukogingivalni autotransplantat. Dosadašnja istraživanja pokazuju da su ovi transplantati veoma efikasni u rešavanju pomenutih mukogingivalnih nepravilnosti. Ovakve zaključke donosimo na osnovu posmatranja bolesnika u periodu od šest meseci do godinu dana (29).

Poznata je činjenica da reparatorne mogućnosti tkiva parodoncijuma imaju velikog uticaja na ishod lečenja parodontopatije. Zbog toga je na našoj klinici 1981. godine urađena obimna studija čiji je cilj bio da se provere reparatorno-regenerativne sposobnosti parodoncijuma (30). Ispitivanjem na humanom materijalu (60 bolesnika obolelih od parodontopatije) i na 60 eksperimentalnih životinja, utvrđeno je da parodoncijum ima velike reparatorne mogućnosti. Ova ispitivanja su pokazala da od svih parodontalnih tkiva epitel gingive ima najveći reparatorni potencijal. Utvrdili smo da se potpuna epitelizacija gingive posle hirurškog zahvata obavi u toku dve nedelje. Interesantno je da je epitelizacija gingive bila brža nakon režanj-operacije nego posle gingivektomije. Histološkim ispitivanjima je dokazano da je moguć ponovni pripoj epitela i vezivnotkivnih elemenata za površinu korena zuba. Mogućnost reatečmena smo potvrdili i eksperimentima na životinjama.

Na epitelizaciju operisanog polja i reparaciju tkiva direktan i najznačajniji uticaj ima nivo oralne higijene. Utvrdili smo da u osoba sa visokim oralno-higijenskim standardom rana brže epitelizira, a postignuti terapijski rezultati se održavaju u dužem periodu vremena. Pokazali smo da se nekim higijenskim sredstvima može pozitivno uticati na reparaciju parodoncijuma. To se postiže aplikacijom hlorheksidin-glukonata (Hibitane). Ustanovili smo da Hibitane efikasno sprečava akumulaciju dentalnog plaka. Na taj način je veoma umanjen patogenetski efekat mikroba dentalnog plaka na potporni aparat zuba (30).

U lečenju parodontopatije, sa manje ili više uspeha korišćene su, a i danas se koriste, i neke fizikalne metode lečenja, kao što su: elektroforeza lekova, katodna galvanizacija, ignipunkcija, fluguracija, elektrohirurgija i druge.

Istraživanja koja su urađena u periodu od 1957. do 1972. godine na Klinici za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Beogradu pokazuju da je elektroforeza penicilina metoda izbora u lečenju ulcero-nekroznih procesa u usnoj duplji. To se odnosi kako na izbor medikamenta, odnosno antibiotika, tako i na način njegove aplikacije. Zahvaljujući specifičnom načinu aplikacije, penicilin se dovoljno dugo zadržava u tkivu gingive i tako ostvaruje svoj puni terapijski efekat. To se ne može postići primenom drugih načina aplikacije leka (8, 9, 12, 38).

Ispitujući primenu fluguracije u eliminisanju parodontalnih džepova, ustanovili smo da su mogućnosti ove fizikalne metode ograničene. Njenom primenom moguće je delimično ukloniti hiperplastičnu gingivu, ali ne i u potpunosti eliminisati parodontalne džepove (5).

Brojnim istraživanjima je dokazano da su patogenetska zbivanja u parodoncijumu rezultat permanentne inflamacije, usled čega nastaje destrukcija svih parodontalnih tkiva, pa i alveolarne kosti. Nastali infra-

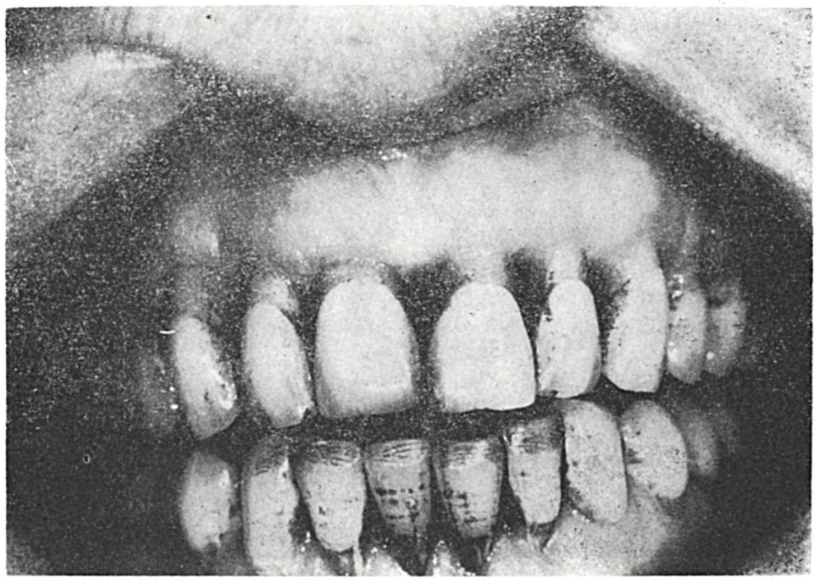
koštani defekti kosti opisuju se kao parodontalni infrakoštani džepovi. Pojava infrakoštanih džepova znači i lošiju prognozu, jer je ovakve promene veoma teško kontrolisati. U poslednjoj deceniji činjeni su pokušaji da se pomoću koštanih transplantata utiče na reparaciju dela kosti koji je izgubljen u toku parodontopatije. Primenom koštanih transplantata nisu postignuti potpuni terapijski rezultati. Nastajale su komplikacije (ankiloza zuba, eksterne resorpcije korena i slično), koje su kompromitovale ovu metodu.

Nešto bolji rezultati postizani su autogenim transplantatima iz usne duplje, gde posebno mesto imaju autotransplantati osteoidnog tkiva. I ovde su postojali tehnički problemi (ograničen broj donor mesta), kao i problem biološke, odnosno medicinske prirode (resorpcija transplantata i sl.).

Nekoliko godina naša istraživanja su bila usmerena na primenu bioloških transplantata. To su replamineformni koštani implantati koji predstavljaju replikaciju skeleta korena *genus porites*. Ovaj implantat sadrži različita neorganska jedinjenja, kao što je aluminijumtrioksid, titandioksid i hidroksiapatit.

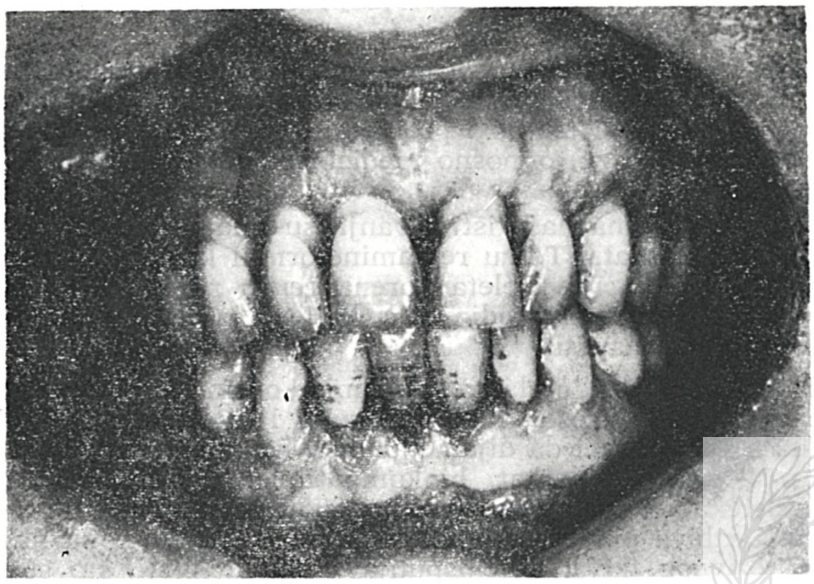
Hidroksiapatitni implantat replamineformnog tipa karakteristične je strukture. On je prožet kanalikularnim i interkanalikularnim sistemom. Značajno je istaći da dijametar ovih kanalića odgovara veličini fibroblasta. Ovakav implantat, biokompatibilan i aplikovan na mesto koštanih defekata tipa infrakoštanih džepova koji su nastali u toku parodontopatije biva prožet vezivnim tkivom. U daljem toku nastaje metaplazija vezivnog tkiva, koje ispunjava defekt kosti, što se povoljno odražava i na funkcionalnu vrednost parodoncijuma (7).

Prema našim ispitivanjima, već šest meseci od momenta aplikacije hidroksipatitnog implantata nastaje potpuna eliminacija parodontal-

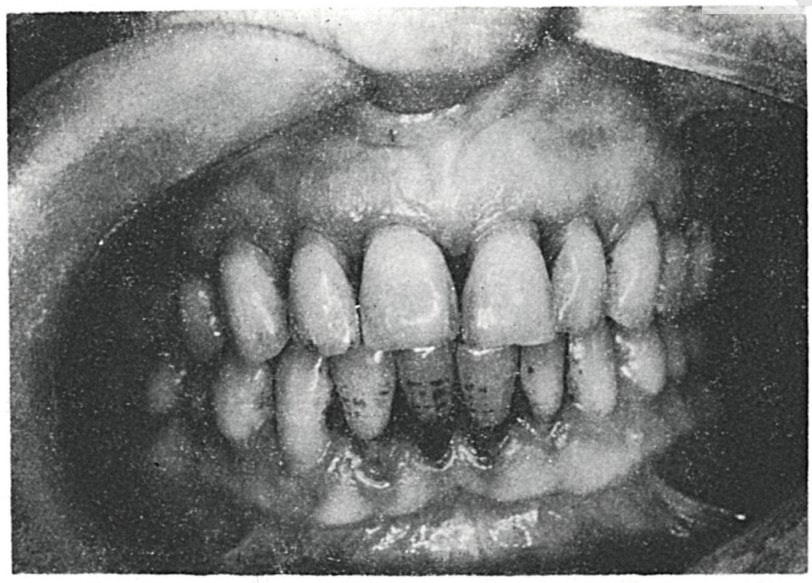


Sl. 11. Izgled parodoncijuma pre primene koštanih inplantata

nih džepova, uz stvaranje sekundarnog gingivalnog sulkusa. Utvrdili smo i značajno koronarno pomeranje pripojnog epitela. Posmatranjem 51 bolesnika lečenog na ovaj način, konstatovali smo značajno poboljšanje funkcionalnog integriteta parodoncijuma. Nakon primene implantata mobilnost zuba se smanjila za 39 odsto (7).



Sl. 12. Izgled parodoncijuma sedam dana posle režanj-operacije i postavljanja koštanih implantata



Sl. 13. Izgled parodoncijuma šest meseci posle postavljanja koštanih implantata

Neke od tako lečenih bolesnika smo pratili i godinu dana. Dosadašnji rezultati su ohrabrujući. Naše pretpostavke su bile tačne. U pitanju je metoda koja pruža velike mogućnosti u lečenju parodontopatije i vraćanju funkcionalnog i anatomskog integriteta obolelog parodoncijuma.



Sl. 14. Prožimanje koštanog implantata vezivnim tkivom (SEM — 8000 x)

Naša dalja istraživanja bi uglavnom i bila usmerena na primenu mera iz domena tercijarne preventive, gde, u prvom redu, mislimo na iznalaženje najefikasnijih mera u vraćanju funkcionalnog integriteta parodoncijuma. To se posebno odnosi na ispitivanje primene koštanih implantata, mukogingivalnih i drugih hirurških zahvata u lečenju obolelog parodoncijuma.

ANU BiH АНУ БиХ

SUMMARY

TRENDS AND ACHIEVEMENTS OF SOME OF OUR RESEARCH ON PERIODONTAL DISEASES

In this paper some of the most important results obtained in the research on periodontal disease at the Clinic for Oral Diseases, Faculty for Stomatology, University of Belgrade, are surveyed. Research has been aimed at determining the frequency of periodontal disease, at elucidating its etiopathogenesis, and at finding out the most adequate preventive and therapeutic procedures.

In numerous epidemiological surveys in SR Serbia it has been found that periodontal disease is the most widespread oral disease next to tooth decay. For example they have found that 99.6 percent of adults in Prahovo and 94.6 percent of adolescents in Aranđelovac suffer from periodontal disease or gingivitis.

In order to put more lihgt on the problems of etiopathogenesis of periodontal disease, longitudinal research on the role of dental plaque immunogens and enzymes (particularly on collagenase) were undertaken. The researchers proved

that collagenase activity was increased in inflamed tissues and that the increase is proportional to the intensity of inflammation. They also found that the synthesis of DNA and RNA, as well as of total proteins was decreased in the course of periodontal disease.

A large number of research projects were aimed at elucidating the role of etiologic factors (microorganisms, trauma of occlusion, systemic diseases and various other) in periodontal disease.

The researchers from the Clinic for Oral Diseases have investigated the structure of immunogens of dental plaque and have proved the specific reaction of plasma cells to certain microbes of dental plaque. They have also proved that the greatest number of these cells produces IgG and much less IgM and IgA. The concentration of C3 and C4 components of complement in inflamed gingiva was increased as well. The activation of complement by dental plaque was also proved.

Considerable research has been aimed at finding out the most suitable methods for the treatment of persons with periodontal disease. In connection with this, subgingival curretage as well as various surgical methods of treatment have been tested. Results of investigations on the reparative capacity of periodontal tissues have been reported. The most recent results with the use of hydroxyapatit replamineforme implants are of particular interest. The specific structure of these implants and their biocompatibility induce the formation of osteoid tissue and later of bone thus leading to the reduction of bony defects of the alveolar bone, which is a very promising result in the treatment of periodontal disease.

LITERATURA

(1) Allen, E. F. (1944): *Statistical Study of the Primary Causes of Extraction.* J. Dent. Res., 25:553.

(2) Anđić, J. (1976): *Strukturna osobenost plakovnih glikoproteina.* Zbornik radova VI kongres stomatologa Jugoslavije. Doc. d/10-1, Galenika, 488, Beograd.

(3) Arsenijević, V. (1978): *Indikacije i kontraindikacije za gingivektomiju.* Magistarski rad, Stomatološki fakultet, Beograd.

(4) Arsenijević, B. (1983): Mogućnost terapije infrakoštanih parodontalnih džepova. Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(5) Conić, Ž., Zelić, O., Isakov, B. (1979): *Fluguracija u lečenju obolelog parodoncijuma.* »Zdravlje« br. 3—4., Zagreb.

(6) Dimitrijević, B. (1981): *Uticaj jatrogenih faktora na parodoncijumu.* Magistarski rad, Stomatološki fakultet, Beograd.

(7) Dimitrijević, B., Leković, V. (1983): *Primena hidoksiapatitnog replamineformnog koštanog implanta u terapiji infrakoštanih parodontalnih džepova.* Predavanje održano u SLD u okviru stručnog sastanka Sekcija za bolesti usta i zuba SLD, Beograd.

(8) Đajić, D. (1971): *Etiogeneza i terapija ulceronekroznih oboljenja u ustima.* Doktorska distertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(9) Đajić, D. (1975): *Alergija na penicilin.* SGS, Zbornik radova, Negotin.

(10) Đajić, D., Đukanović, D., Zelić, O., Ursu, I. (1980): *Parodontopatije.* Naučna knjiga, Beograd.

(11) Đajić, D., Đukanović, D., Zelić, O. (1980): *Korelativni odnos kliničkog i histološkog nalaza tkiva parodoncijuma.* Stomatološki vijesnik, 99 : 89.

(12) Đajić D., Orlov S., Mirković B. (1981): *Oboljenja mekih tkiva usne duplje.* Institut zaštite na radu, Niš.

(13) Đajić D., Janković Lj. (1982): *Imunoglobulini gingive obolelog parodoncijuma.* XXIV Naučni sastanak mikrobiologa, epidemiologa i infektologa Jugoslavije.

(14) Đajić D., Ursu I., Zelić O., Janković Lj. (1983): *Imunološko, biohemijsko i stereometrijsko ispitivanje stanja kolagena u gingivi.* XXV Naučni sastanak mikrobiologa, epidemiologa i infektologa Jugoslavije.

(15) Đukanović D. (1968): *Procena vrednosti hirurškog lečenja progresivne parodontopatije.* Magistarski rad, Stomatološki fakultet, Beograd.

(16) Đukanović D., Sokić G., Đajić D., Stanić S., Kremžar M., Zajić B. (1970): *Varijacije u širini pripojene gingive.* SGS, Van. br.

(17) Đukanović D., Sokić G. (1971): *Kliničke i rendgenološke promene u parodoncijumu prouzrokovane mehaničkim iritacijama.* SGS, Van. br., Beograd.

(18) Đukanović D. (1974): *Proučavanje parodoncijuma u graviditetu.* Doktorska disertacija. Stomatološki fakultet, Beograd.

(19) Đukanović D., Zelić O., Arsenijević B. (1983): *Effects of Oral Hygiene on Periodontal Tissues in a Town in Yugoslavia. Community* Dent. Oral Epidemiol., 11 : 86.

(20) Đukanović D., Arsenijević V., Zelić O. (1983): *The investigation of Frequency, Distribution and Size of Bone Dehiscences and Fenestrations.* 71st Congress of FDI, Tokyo, Japan.

(21) Grković B., Sokić G., Blagojević M. (1964): *Fiksni protetski radovi i parodontacizum.* SGS, Van br., Beograd.

(22) Imeri R. (1978): *Akcidentalna oštećenja parodoncijuma.* Magistarski rad, Stomatološki fakultet, Beograd.

(23) Imeri R. (1981): *Oštećenja oralnih tkiva u saturnizmu.* Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(24) Janković Lj. (1981): *Histološke promene gingive kao posledice imunoloških reakcija.* Magistarski rad, Stomatološki fakultet, Beograd.

(25) Janković Lj. (1983): *Imunološke reakcije gingive u parodontopatiji.* Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(26) Kremžar M. (1965): *Prikaz slučaja parodontita lečenog kiretažom gingivalnih džepova.* SGS, Van. br.

(27) Kremžar M., Sokić G., Đukanović D., Popović I. (1970): *Gingivalni sulkus u zdravih osoba.* SGS, Van. br.

(28) Kremžar M., Šćepan V., Đukanović D., Stanić S. (1975): *O značaju infekcije u parodontopatiji.* SGS, Van. br.

(29) Leković V., Đukanović D., Dimitrijević B. (1983): *Procena kliničkih rezultata posle primene slobodnih mukogigivalnih autotransplantata.* SGS, 30 : 157.

(30) Leković V. (1981): *Reparatorne sposobnosti porodoncijuma.* Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(31) Nešković P., Sokić G., Đajić D., Đukanović D. (1966): *Uticaj oralne flore na zapaljive procese u parodoncijumu.* SGS, Van. br., Beograd.

(32) Petronijević S. (1981): *Značaj prostaglandina u patogenezi parodontopatije.* Doktorska disertacija, Stomatološkog fakulteta, Beograd.

(33) Petrović L. (1957): *Biosynthesis in Progressive and Experimental Parodontopaties.* Parodontologie, 11 : 50.

(34) Petrović L. (1966): *Bolesti usta.* Naučna knjiga, Beograd.

(35) Popović I. (1982): *Zubne inkrustracije u parodontopatiji.* Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(36) Ramfjord, S. P., and all. (1968): *A Subgingival Curettage Versus Surgical Elimination of Periodontal Pockets.* J. Periodontol., 39 : 167.

(37) Sokic G., Đajić D., Kremžar M., Blagojević M. (1965): *Hirurško lečenje parodontopatija.* SGS, Van. br., Beograd.

(38) Sokić G. i saradnici (1967): *Antibiotici u lečenju progresivnih parodontopatija.* SGS, Van. br.

(39) Sokić G., Đajić D., Teodosijević M., Kremžar M., Petrović J. Tadić V. (1968) *Proučavanje C vitamina u progresivnoj parodontopatiji.* Stomatološki vijesnik, 1—6 : 285.

(40) Sokić G. (1970): *Značaj međusobnih odnosa parodontalnih tkiva u etiologiji progresivnih parodontopatija.* Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(41) Sokić G., Kremžar M., Đukanović D., Blagojević M. (1970): *Režanj operacija u lečenju gingivalnih džepova.* Zbornik radova I Stomatološke nedelje Crne Gore.

(42) Sokić G., Đukanović D. (1977): *Nedostaci hirurškog lečenja parodontopatije.* SGS, Van. br., Beograd.

(43) Sokić D., Đajić D.: *Bolesti usta.* Naučna knjiga, Beograd.

(44) Sokić G., ZelićO., Đukanović D.: *Proučavanje odnosa između alveolarne kosti i zuba sa stanovišta progresivnih parodontopatija.* Zbornik radova, Budva, Doc., d/10—1, Galenika, Beograd.

(45) Stanić S., Zajić B. (1975): *Hirurško lečenje parodontopatije — Gingivektomija.* SGS, Van. br., Negotin.

(46) Teodosijević M., Tadić V., Stanić S. (1966): *Glikokortikoidi u lečenju progresivnih parodontopatija.* SGS, Van. br.

(47) Ursu I. (1978): *Ekstrakorporalne imunološke reakcije u dijagnozi oralne alergije.* Magistarski rad, Stomatološki fakultet, Beograd.

(48) Ursu I. (1983): *Etiologija parodontopatije.* Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(49) Ursu I., Zelić O., Gađanski-Omerović G.: *Uticaj aktivnosti kolagenaze na tkivo gingive.* Rad je čitan na I Kongresu specijalista za bolesti usta, zuba i parodonta Jugoslavije u Ohridu, 1983. godine i objavljen u Zborniku rezimea ovog Kongresa.

(50) Zelić O. (1975): *Rendgenografski nalaz u progresivnoj parodontopatiji.* Magistarski rad, Stomatološki fakultet, Beograd.

(51) Zelić O. (1978): *Savremena terapija progresivnih parodontopatija.* Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd.

(52) Zelić O., Đukanović D. (1978): *Savremena hirurška terapija progresivnih parodontopatija.* Maked. Stomat. Pregled, 2 : 126.

(53) Zelić O., Đukanović D., Arsenijević V. (1979): *Hirurško lečenje parodontopatija u bezubim regionima vilica.* Stomatološki dani Hrvatske, Zagreb, 1979. i objavljen u ASCRO., 13 : 29.

(54) WHO — *Epidemiology, Etiology and Prevention of Periodontal Disease.* Technical Report, 621, Geneve, 1978.

ANU БиХ

BERISLAV TOPIĆ

EKSPERIMENTALNA I KLINIČKA DOSTIGNUĆA PARODONTOLOGIJE U BOSNI I HERCEGOVINI

APSTRAKT. U referatu je prikazan jedan dio desetogodišnjeg naučnog rada na Klinici za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Sarajevu, koji se odvijao u okviru:

1. epidemiologije parodontopatija, sa ciljem da se ukaže na socijalno-medicinsko odnosno socijalno-zdravstveno značenje te najmasovnije bolesti današnjeg čovječanstva poslije 30. godine života;

2. evaluacija kliničkih tretmana baziranih isključivo na kvantitativnim numeričkim pokazateljima, prihvatljivo koncipiranu i primjenjivu u svakoj stomatološkoj ambulanti primarne zdravstvene zaštite.

3. dostizanja daljih saznanja o prirodi parodoncija i sa biološkog i patofiziološkog aspekta i evaluacije tih stanja različitim postupcima.

4. eksperimenata na životinjama, koji predstavlja antidogmatski stav autora prema struci, a istovremeno pružaju veću slobodu u kliničkom radu sa ciljem njegovog unapređivanja.

UVOD

U ovom referatu dat ćemo kratki presjek naučno-eksperimentalnog i kliničkog rada koji je realiziran na Klinici i Katedri za bolesti usta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Sarajevu. Taj rad su realizirali timovi i pojedinci, bilo da su u radnom odnosu na Fakultetu bilo da su ovdje boravili u okviru postdiplomskog studija kao specijalizanti, kandidati za stupanj magistara ili doktora nauka. Dio radova je rađen na Fakultetu, a dio u saradnji sa drugim naučnim institucijama u Sarajevu i zemlji. Sumaran prikaz sarajevske parodontologije u posljednjih desetak godina ilustriraju četiri sljedeća područja:

1. epidemiologija parodontopatija u SRBiH,
2. evaluacija kliničkih tretmana na parodonciju,
3. evaluacija stanja parodoncija i
4. eksperimentalni modeli aplicirani na klinički rad.

1. EPIDEMIOLOGIJA PARODONTOPATIJA U SRBiH

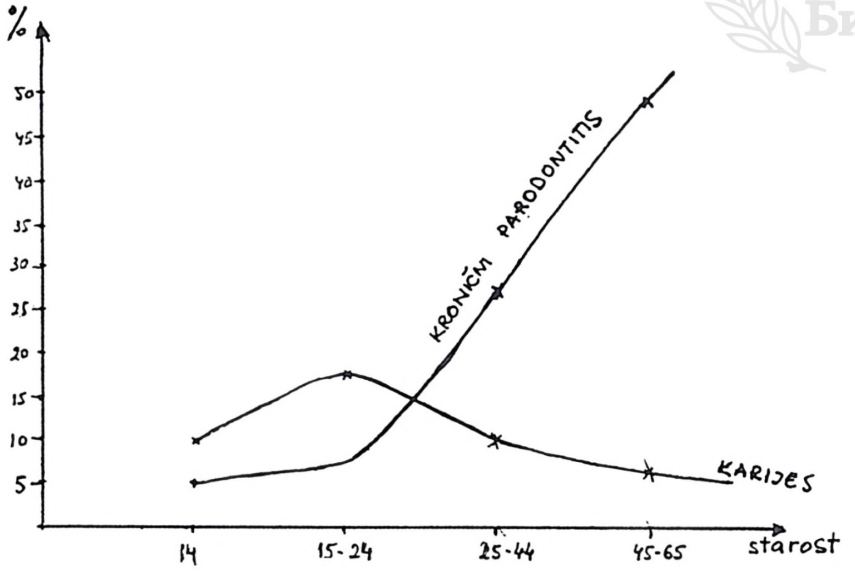
Parodontalne bolesti se, uz karijes, po svojoj masovnosti nalaze na vrhu ljestvice zdravstvenih problema u svijetu. Karijes je masovan do 20. godine, između 20. i 30. godine se stabilizira, poslije 30 godine po svojoj masovnosti nema takvo značenje kao ranije, ali parodontopatije u tom periodu postaju centralni problem oralne patologije.

Tabela 1.

ODNOS % KARIJESA ZUBA I % KRONIČNOG PARODONTITISA OSOBA PO DOBNIM SKUPINAMA U SRBiH

Dobna skupina	od 14. g.	15—24. g.	25—44. g.	45—65. g.
Broj pregledanih	1.368	2.029	1.509	646
% karijesa zuba	10,54	16,42	9,89	7,05
% kronični parodontitis osoba	4,24	7,29	27,96	48,76

Stomatološki fakultet: Fond za naučni rad BiH, 1977.



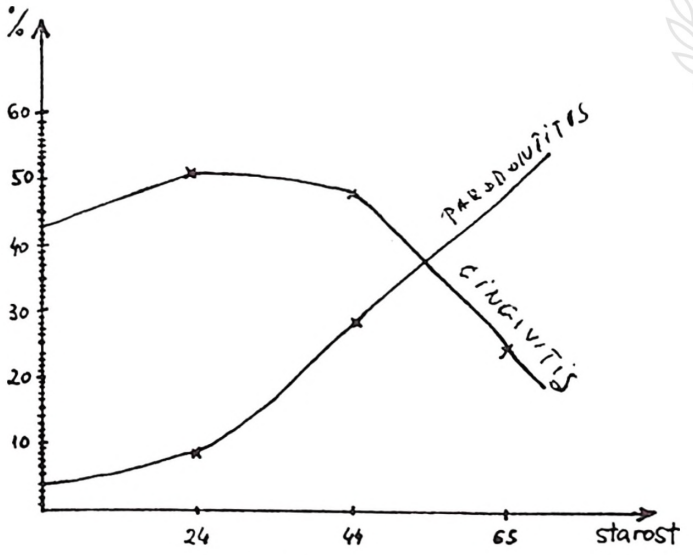
Grafikon 1.

Naša istraživanja u SRBiH (1) o učestalosti karijesa i parodontopatija pokazana su na tabeli 1. i grafikonu 1. Uočljivo je da krivulje karijesa i kroničnih parodontitisa poslije 25. godine života poprimaju recipročan tok. U istom epidemiološkom istraživanju (1, 2, 3) odnos kroničnih gingivalnih i kroničnih parodontalnih bolesti pokazuju tabela 2 i grafikon 2.

Tabela 2.
KRONIČNE GINGIVALNE I PARODONTALNE BOLESTI PO DOBNIM SKUPINAMA I SPOLNOJ PRIPADNOSTI

Dobne skupine		do 14 god.		15—24		25—44.		45—65.	
Broj pregledanih		1.368		2.029		1.509		646	
Dijagnoza		GCH	PCH	GCH	PCH	GCH	PCH	GCH	PCH
Spol	Muškarci %	43,48	4,64	55,99	8,71	50,44	29,35	27,65	53,43
	Žene %	42,48	3,84	46,53	6,12	42,08	24,58	20,00	35,15
Total %		42,98	4,24	50,81	7,29	47,78	27,96	25,70	48,76

GCH — Gingivitis chronica.
PCH — Parodontitis chronica.
Topić, B., Arifhodžić, F. i Malić, M.: II stomatološki dani BiH, Neum, 1978.



Grafikon 2.

Tokom starenja kronični parodontitisi prevaliraju nad kroničnim gingivitisima (grafikon 2). Učestalost parodontalnih bolesti prema šifri 523 (4) daje tabela 3.

Tabela 3.
PARODONTALNE BOLESTI PO DOBNIM SKUPINAMA (523.)

	Dobne skupine	Do 14. god. %	15—24. %	25—44. %	45—65. %	Total
DIJAGNOZA	Gingivitis acuta	3,07	3,55	0,60	0,15	2,23
	Gingivitis chronica	42,98	50,81	47,78	25,70	45,14
	Recesija gingive	0,36	1,72	10,01	10,68	4,68
	Pericoronitis	—	3,20	1,59	1,39	2,79
	Parodontitis acuta	0,44	0,44	0,20	0,15	0,45
	Parodontitis simplex	4,29	2,91	17,50	26,16	8,88
	Parodontitis complex	0,07	1,18	8,35	20,28	5,06
Total		51,54	63,82	86,41	85,45	69,45

Topić, B., Arifhodžić, F. i Malić, M.: II stomatološki dani BiH, Neum, 1978.

Iz tabele 3 vidljivo je da oko 70 posto bosanskohercegovačkog stanovništva ima jednu od manifestnih kliničkih slika parodontalne bolesti, drugim riječima, da bi od tri građanina SRBiH dva trebalo da budu pacijenti stomatološke ambulante zbog parodontoloških indikacija. Naša sarajevska iskustva, a pretpostavljam da će kolege iz drugih sredina potvrditi mišljenje da se od tretmana na parodonciju, ako izuzmemo akutne, urgentne slučajeve, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ništa ne radi. Razlog ne prakticiranja parodontologije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ne leži u edukaciji stomalologa, nego u organizaciji stomatološke zaštite. Kod nas u cijeloj zemlji stomatološka zaštita je organizirana kao pasivna zdravstvena zaštita, to jest pruža usluge na zahtjev pacijenata. Ona nije aktivna zdravstvena zaštita, koja obuhvata ciljane grupe stanovništva, to jest da njihove posjete stomatološkim ambulantama planira u određenim intervalima, bez obzira na subjektivno stanje pacijenta. Školska omladina i radnici kao dvije najmasovnije ciljane grupe čine 45 posto populacije jugoslovenskog stanovništva. Prelaz sa pasivne na aktivnu stomatološku zaštitu podrazumijevao bi i zahtjev za prestruktuiranjem i preorijentacijom stomatološke koncepcije u kadrovskom, prostornom i organizacionom smislu. Jeftini preventivni tretmani trebalo bi da zamijene skupe protetske, restauracijske i kirurške tretmane. Preventodoncija bi morala dominirati u primarnoj stomatološkoj zaštiti, čime bismo dobili značajno povećanje procenta oralnog, a time i općeg zdravlja naših građana, a diplomirani ljekari — stomatolozi sa naših 9 fakulteta u SFRJ ne bi morali čekati na listama zavoda za zapošljavanje. To bi bio cijenjen i potreban kadar, koji će zadovoljiti potrebe našeg stanovništva za zdravstvenom zaštitom.

Duronjić (5) je istraživao oralno i, specijalno, parodontalno zdravlje školske djece urbanog i ruralnog područja Dervente. Istraživane su homogene komparativne grupe učenika muškog i ženskog spola starosti od 7 do 14 godina, i to 731 učenik OŠ »Nikola Tesla« u gradu Derventa, gdje postoji stomatološka ambulanta sa punim radnim vremenom — to je urbana grupa; i 771 učenik OŠ »Đorđe Panzalović« u selu Osinja, udaljenom 30 km od Dervente, gdje nema stomatološke

ambulante — to je ruralna grupa. Istraživani parametri oralnog zdravlja evaluirani su preko KEP-indeksa i parodontalnih indeksa koje pokazuju tabele 4 i 5 grafikon 3.

Tabela 4.

KEP-INDEKS ŠKOLSKE OMLADINE URBANE I RURALNE GRUPE DERVENTA

Grupa	Broj ispitanika	KARIJES			EKSTRAKCIJA			PLOMBA			P : K	%
		Total	Zuba	%	Total	Zuba	%	Total	Zuba	%		
Urbana	731	1.114	4,26	15,2	1.067	1,46	5,2	1.290	1,76	6,30	1.290 / 3.114	41,4
Ruralna	772	2.192	2,84	10,1	786	1,02	3,6	105	0,15	0,48	105 / 2.192	4,8

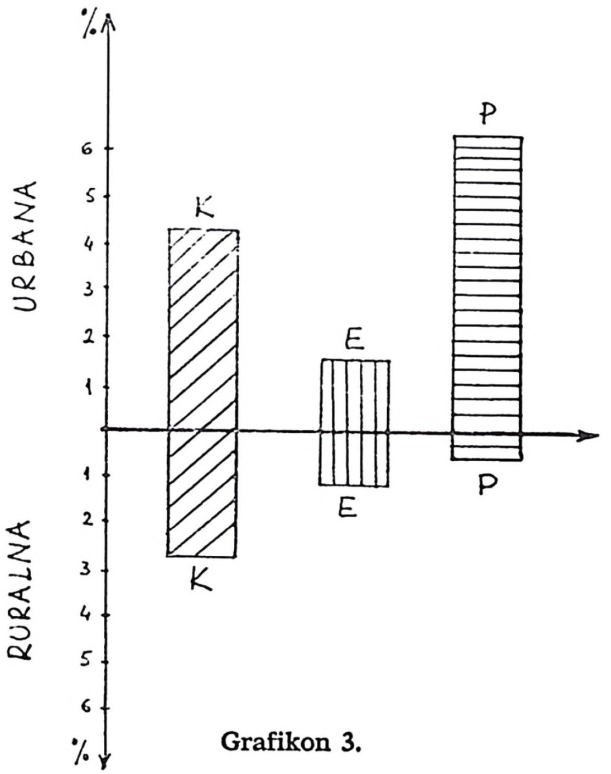
Duronjić, M.: Magistarski rad, 1981.

Tabela 5.

PARODONTALNI INDEKSI ŠKOLSKE OMLADINE URBANE I RURALNE GRUPE DERVENTA

Grupa	Broj ispitanika	Gingivalni		Plak		Calculus		Index O.H.	
		m±S. E.	%	m±S. E.	%	m±S. E.	%	m±S. E.	%
Urbana	731	0,93±0,48	127	2,19±0,61	118	0,92±0,57	107	1,68±0,35	115
Ruralna	772	0,73±0,55	100	186±0,72	100	0,86±0,59	100	1,46±0,54	100
P		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Duronjić, M.: Magistarski rad, 1981.



Grafikon 3.

ANU BiH АНУ БиХ

Civilizacijske promjene vezane, u prvom redu, za način i vrstu ishrane u urbanoj grupi više ugrožavaju oralno zdravlje nego u ruralnoj grupi, naročito kad je u pitanju karijes koji je posljedica povećanih akumulacija na zubima. Zbog toga, ako civilizacijski trend ne slijedi i adekvatan razvoj zdravstvene, odnosno stomatološke zaštite u smislu:

1. realizacije preventivnih programa koji po kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije traže promjenu ponašanja od učesnika programa i
2. sanaciju patoloških stanja u ustima i zubima,

onda će oralno zdravlje školske omladine svakim danom biti ugroženije.

2. EVALUACIJA KLINIČKIH TRETMANA NA PARODONCIJU

Akutni nekrotični ulcerativni gingivitis (ANUG) pripada urgentnoj kazuistici parodontologije. Kliničku sliku karakteriziraju oralni (bol, promjene okusa, foetor ex ore, krvarenje gingive, koloracija zuba) i ekstraoralni simptomi (povišenje temperature i otok regionalnih limfnih žlijezda) (2).

Konzervativno-higijenskom metodom liječenja tretirano je i zatim evaluirano 108 pacijenata sa gore navedenim simptomima. Svaki od pacijenata imao je simptom regionalnog limfadenitisa. Tabele 6 i 7 i grafikon 4 pokazuju perzistenciju, odnosno sanaciju simptoma u vremenskim intervalima od 24 časa.

Tabela 6.

ZBIR PERZISTIRAJUĆIH POJEDINAČNIH SIMPTOMA U RAZLIČITIM VIZITAMA KOD AKUTNOG NEKROTIČNOG ULCERATIVNOG GINGVITISA

Vrijeme	SIMPTOMI						
	Bol	Okus	Foetor	Krvarenje	Koloracija	Temperatura	Limfadenitis
0h	102	93	103	99	82	34	108
24	49	50	57	46	25	5	71
48	20	21	17	13	7	0	29
72	7	9	7	5	4	0	11
96	0	0	0	2	0	0	4

Topić, B.: Parodontologija, 1980, str. 96.

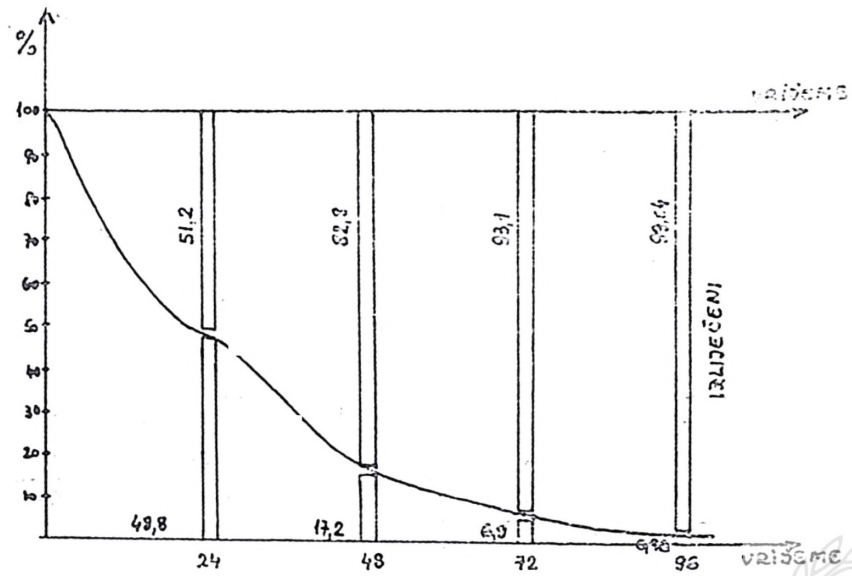
Tabela 7.

ZBIR I PROCENAT PERZISTIRAJUĆIH I IZLIJEČENIH SIMPTOMA KOD AKUTNOG NEKROTIČNOG ULCERATIVNOG GINGIVITISA

Simptomi \ Vrijeme		0h	24	48	72	96
Prisutni	Broj	621	303	107	43	6
	%	100,0	48,8	17,2	6,9	0,96
Izliječeni	Broj	0	318	196	64	37
	%	0	51,2	31,6 (82,8)	10,3 (93,1)	5,9 (99,04)

Topić, B.: Parodontologija, 1980, str. 96.

Način evaluacije je numerički, instruktivan je kao metodski postupak i primjenjiv u svakoj ambulanti primarne stomatološke zaštite.



Grafikon 4.

Subgingivalna kiretaža je kompromisna metoda između radikalnih i konzervativnih tretmana u parodontologiji. Cilj je odstraniti patološki supstrat džepa i dobiti reattachment, čime se reducira dubina koja od patološkog džepa prelazi u fiziološki sulkus. Subgingivalnom kiretažom tretirana su 72 džepa (6). Rezultate pokazuje tabla 8, a parametri evaluacije su bili: dubina džepa u mm, eksudat u mm i gingivalni indeks.

Tabela 8.
REZULTATI SUBGINGIVALNE KIRETAŽE

Parametri	Dubina džepa		Gingivalni exudat		Gingivalni index		džepova
	m ± S. E.	%	m ± S. E.	%	m ± S. E.	%	Broj
Preoperativno	3,65±0,25	100	5,30±0,68	100	1,08±0,06	100	72
Post-operativno (1 mjesec)	2,20±0,02	60,3	3,10±0,19	60,2	0,26±0,10	24,1	72
Razlika	1,45		2,11		0,82		
P	<0,01		<0,01		<0,01		

Topić, B. i Dedić, A.: SGS, 22, 204, 1974.

Kriteriji evaluacije metrički su egzaktni i primjenjivi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ivanković (7) je komparirao efikasnost kirurškog liječenja parodontalnih džepova metodom subgingivalne kiretaže i flap-operacije.

U izboru uzorka korišten je Ramfjordov model (8) »raspolovljenih usta«. Na jednoj strani istog zubnog luka simetrično se radi jedna metoda, a na drugoj strani druga metoda u istoj viziti. U svakoj metodi bilo je tretirano po 75 zuba, koji su bili statističke jedinice. U daljoj evaluaciji parodontalni parametri su bili: plak, gingivalni kalkulus indeks, stepen klimavosti zuba, udaljenost marginalne gingive od caklinsko-cementne granice i dubina džepova.

Mjerenja su rađena preoperativno i 3, 6 i 9 mjeseci postoperativno, Rezultate prije i 9 mjeseci nakon operacije pokazuju tabele 9 i 10.

Tabela 9.
VRIJEDNOST PARODONTALNIH PARAMETARA KIRETAŽE I FLAP OPERACIJE PRE I POST OPERATIVNO (9 MJESECI)

Vrijeme	Metoda	PARAMETRI				
		Plak	Gingivalni	Calculus	Cak-cem granica	Džepovi
Preoperativno	Kiretaža	1,77±0,89	1,38±0,53	1,48±0,80	0,58±0,66	5,54±0,99
	Flap	1,67±0,54	1,44±0,51	1,44±0,71	0,82±0,78	5,56±1,38
P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Postoperativno (9 mjeseci)	Kiretaža	0,63±0,30	0,40±0,24	0,55±0,37	1,45±0,59	2,18±0,86
	Flap	0,69—0,27	0,15—0,15	0,35—0,32	1,90—0,70	1,76—0,60
P	K — K	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	F — F	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Ivanković, A.: Magistarski rad, 1980.

Tabela 10.
PROCENTUALNE VRIJEDNOSTI PARODONTALNIH PARAMETARA KIRETAŽE I FLAP-a PRE- I POST OPERATIVNO (9 MJESECI)

Metoda	Vrijeme	PARAMETRI %				
		Plak	Gingivalni	Calculus	CCG	Džepovi
Kiretaža	Preoperativno	100	100	100	100	100
	Post-oper. 9	35,6	28,9	37,2	250,0	39,4
Flap	Preoperativno	100	100	100	100	100
	Post-oper. 9	41,3	10,4	24,3	232,0	31,6

Ivanković, A.: Magistarski rad, 1980.

3. EVALUACIJA STANJA PARODONCIJA

Stanje alveolarne kosti na lubanjama, a time i lediranost parodoncija može se izraziti pomoću TCH-indeksa engleskog autora D a v i e s a i sar. (9). TCH indeks je Tooth-Cervical-Height index, u slobodnom prevodu: indeks visine zubnog vrata. Pomoću TCH-indeksa mjeren je nivo resorpcije alveolarne kosti na lubanjama krapinskog čovjeka, koji pripada neandertalcu, a živio je prije 40 000 godina /lubanje se nalaze u

Tabela 11.
VRIJEDNOSTI TCH-INDEXA NA LUBANJAMA LJUDI KRAPINSKOG PERIODA, I, X i XX STOLJEĆA

Strana	VESTIBULARNO				INTERDENTALNO			
Period	K	I	X	XX	K	I	X	XX
Starost	15—23	20—29	20—29	20—29	15—23	20—29	20—29	20—29
m ± S. E.	6,09±0,93	2,80±0,27	2,50±0,28	3,67±0,17	2,42±0,33	1,79±0,10	1,82±0,32	2,79±0,17
%	166	76	68	100	89	64	65	100
Broj lubanja	9	14	6	18	9	14	6	18
Broj mjerenja	54	295	133	380	54	295	133	380

Topić, B., Čokorilo, N. i Mikić, Z.: V kongres stomatologa Jugoslavije, 1975.
Topić, B., Hadžiselimović, H. i sar.: Folia medica, 11, 151, 1976.
Topić, B.: Nepublicirani podaci, 1984

ANU BiH АНУ БиХ

Geološko-paleontološkom muzeju u Zagrebu (10)/; lubanjama ljudi koji su živjeli u rimskom periodu današnjeg lokaliteta Prozor, Duvno i Stolac, zatim srednjem vijeku današnjeg lokaliteta Prozor, Duvno, Sokolac i Rogatica /ove dvije skupine lubanja čuvaju se u Zemaljskom muzeju u Sarajevu (11)/ i lubanjama ljudi koji su živjeli u XX stoljeću /čuvaju se u Institutu za anatomiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu (12, 13)/.

Stanje resorpcije alveolarne kosti na lubanjama krapinskog čovjeka starosti od 15 do 23 godine i ljudi iz I, X i XX stoljeća starih od 20 do 29 godina pokazuje tabela 11.

Krapinac je bolovao od akutnog parodontitisa na mandibuli lubanje (oznaka J., broj 59, starosti 20 godina), sa desne strane između prvog i drugog molara postoji infrakoštani džep sa nakupinama salivarnog i serumskog kamenca, od drugog premolara do trećeg molara i lingvalno i vestibularno, uz to postoji deformacija i hrapavost capituluma mandibulae sa desne strane, što je dokaz da ta strana nije bila u funkciji, odnosno da ju je izbjegavao za vrijeme jela.

Uzgred spominjemo broj i procenat karioznih zuba (tabela 12) u ova četiri vremenska razdoblja.

Tabela 12.
KARIJES NA ZUBIMA LUBANJA KRAPINSKOG PERIODA, I, X i XX STOLJEĆA

Period	Broj zuba	Broj karioznih zuba	% karioznih zuba
Krapinski	281	0	0
I Stoljeće	860	15	1,74
X Stoljeće	697	24	3,44
XX Stoljeće	1.741	207	11,89

Topić, B.: Nepublicirani podaci, 1984.

Značajno je da krapinski čovjek nije bolovao od najmasovnije bolesti današnjice, to jest zubnog karijesa (10).

K i s e r i (14) je mjerio količinu žive u zubnom kamencu metodom neutronske aktivacione analize. Mjerenja su izvršena na Institutu »Jožef Štefan« u Ljubljani.

Rezultate mjerenja pokazuje tabela 13.

Tabela 13.
KOLIČINA ŽIVE U ZUBNOM KAMENCU

Uzorak	Broj uzoraka	Hg u g/g	Raspon	P						%
				I	II	II	III	I	III	
Bez amalgam plombe	20	1,08±0,28	0,63—1,79							100
1 amalgam plomba	70	3,26±1,09	1,52—6,31	0,05						302
2 i više amalgam plombi	19	3,75±0,64	2,24—5,36			0,1		0,01		347

Kiseri, N.: Disertacija, 1980.

Rad inaugurira:

1. metodu određivanja mikroelemenata u oralno-dentalnim uzorcima interesantnim za stomatološku nauku i stomatološku praksu, i

2. unošenje elemenata žive u organizam putem amalgamske plombe je unošenje toksične supstance odnosno protoplazmatskog otrova koji ima značenje jatrogene nokse.

M a l i ć (15) je istraživala morfologiju labijalnih frenuluma i stanje parodoncija inciziva na 128 pocijenata podijeljenih u:

grupu A — insercija frenuluma preko mukogingivalne granice i

grupu B — insercija do mukogingivalne granice.

Parametri evaluacije bili su dubina džepova, dimenzije pripojne gingive i nivo koštane resorpcije.

Kad frenulum inserira do mukogingivalne granice (grupa B) pripojna gingiva je signifikantno šira a dubina džepa i nivo resorpcije kosti su značajno manji.

M. M a l i ć (16) je radila na određivanju korelacije kliničkog stanja gingive izraženog Mühlemanovim sulcus bleeding indexom (17) i celularnih parametara epitela gingivalnog sulkusa, a to su: površina, volumen, količina suhe supstance i vode, težina i specifična težina za ćeliju, citoplazmu i jezgru. Kvantifikacija celularnih parametara rađena je metodom interferentne mikroskopije i obrađenja u voluminoznom kompjuterskom tekstu. Ukupno su obrađene 2 823 ćelije, koje su bile statističke jedinice.

U citoplazmi se uočava nagli porast i suhe supstance i vode na nivou inicijalne lezije (skor 1), koji se zadržava visoko i u višim skorovima, što je posljedica insudacije zbog prekomjernog permeabiliteta ćelijske membrane.

Kod jezgre postoji stalna tendencija porasta i vode i suhe supstance. To je posljedica konstantnosti upalnih fenomena, ali se pretpostavlja da veće ćelije iz dubljih slojeva dospijevaju bliže površini sulkusa u toku procesa obnavljanja epitela.

Epitelne ćelije gingivalnog sulkusa, bez sumnje, ukazuju da su aktivni sudionici svih patoloških procesa, kako u toku inicijalne lezije tako i u toku kroniciteta gingivalne inflamacije.

4. EKSPERIMENTALNI MODELI APLICIRANI NA KLINIČKI RAD

A r i f h o d ž i ć (18) je napravio eksperimentalni model na psima, gdje je istraživao utjecaj okluzalne traume i marginalne alteracije na parodoncij. 40 lateralnih zuba kontrolne grupe imali su amalgamsku plombu I klase u povišenom zagrizu i 40 zuba eksperimentalne grupe amalgamsku plombu I klase u povišenom zagrizu i amalgamsku plombu V klase sa previsom. Vrijeme evaluacije bilo je nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci a parametri evaluacije su: plak, kalkulus, gingivalni indeks, dubina džepova i klimavost zuba. U svakom od 4 navedena intervala na 20 zuba nađena je patohistološka evaluacija.

Rezultate eksperimenta pokazuju tabela 14. i grafikon 5.

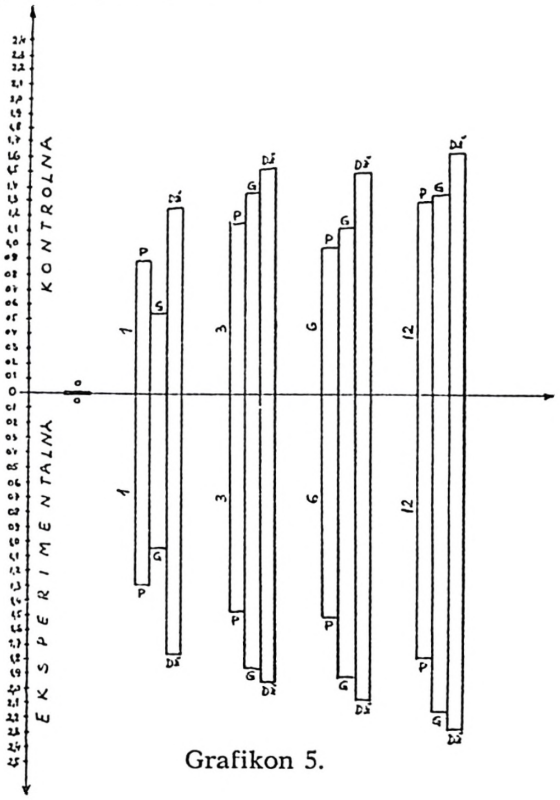
Tabela 14.
PARAMETRI PORODONTALNOG STATUSA

Parametri / Vrijeme	n	KONTROLNA GRUPA						EKSPERIMENTALNA GRUPA					
		Plak I.		Gingivalni I.		Džepovi		Plak I.		Gingivalni I.		Džepovi	
		m ± S.E.	%	m ± S.E.	%	m ± S.E.	%	m ± S.E.	%	m ± S.E.	%	m ± S.E.	%
1 Mjesec	40	0,90±0,50	100	0,53±0,44	100	1,26±0,46	100	1,29±0,50	100	1,05±0,50	100	1,77±0,76	100
3 Mjeseca	30	1,15±0,33	128	1,37±0,54	258	1,52±0,26	120	1,46±1,07	113	1,83±0,60	174	1,94±0,42	110
6 Mjeseci	20	1,00±0,47	111	1,13±0,49	213	1,50±0,30	119	1,50±0,10	116	1,90±0,39	181	2,06±0,20	116
12 Mjeseci	10	1,30±0,39	144	1,35±0,90	254	1,64±0,26	130	1,79±0,50	139	2,12±0,30	210	2,25±0,64	127

Arifhodžić, F.: Disertacija 1978.

ANU BiH АНУ БиХ

Topić (19 i 20) je radio eksperimentalni model slobodnog autotransplantata nepčane sluznice u području oralnog vestibuluma. Eksperiment je izveden na 12 pasa. Periodi evaluacije bili su 1—3, 4—8 i 9—12 mjeseci. Rezultate pokazuje tabela 15.



Grafikon 5.

Tabela 15. — VRIJEDNOSTI PRODUBLJENJA VESTIBULUMA METODOM SLOBODNOG AUTOTRANSPLANTATA NEPČANE SLUZNICE

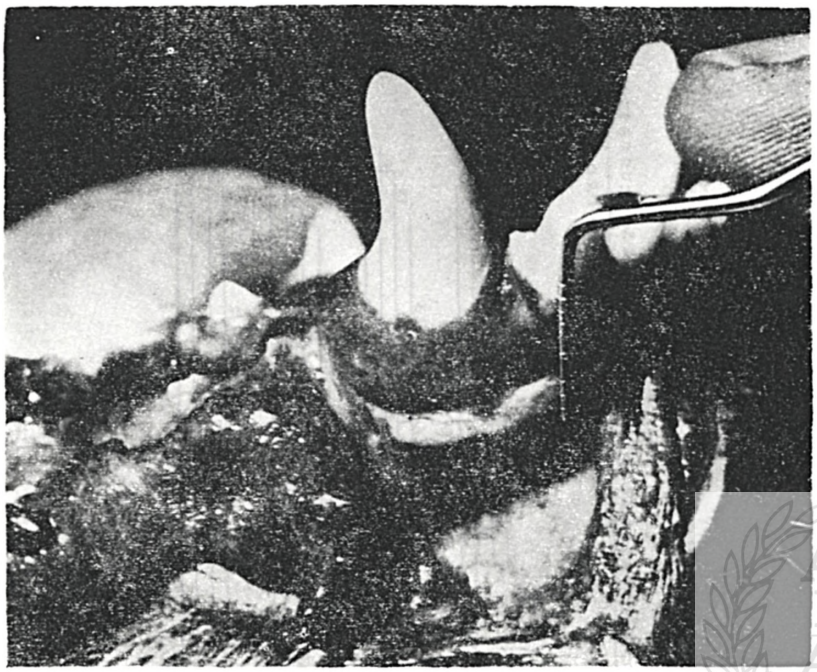
Vrijeme		1—3 mjeseca	4—8 mjeseci	9—12 mjeseci	TOTAL
Vrijednosti	Preoperativno	4,35±0,24	4,32±0,27	4,22±0,33	4,30±0,16
	Postoperativno	9,93±0,27	8,10±0,32	7,97±0,26	8,02±0,19
	Razlika	3,63	3,78	3,75	3,72
Broj mjerenja		72	48	24	144
P <		0,01	0,01	0,01	0,01

Na slici 1 pokazana je transplantirana sluznica nepca u području oralnog vestibuluma 6 mjeseci poslije operacije.

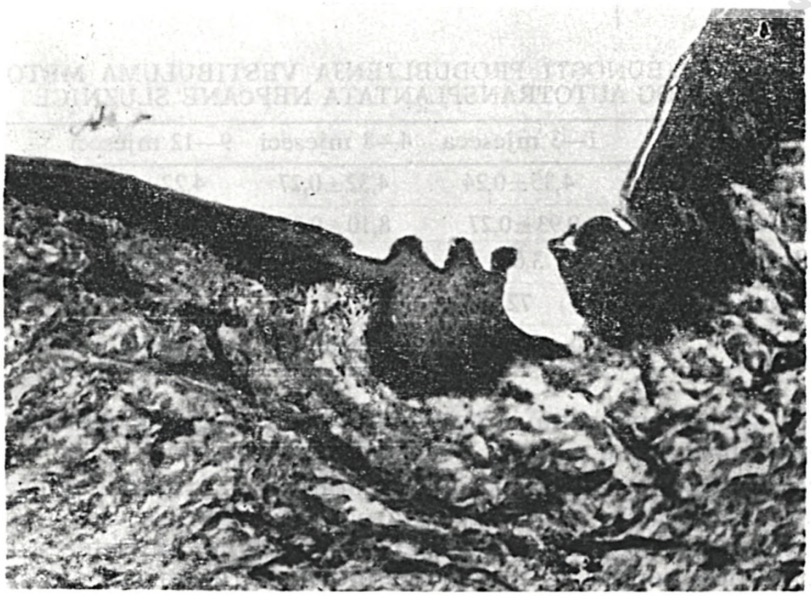
Mikroskopska evaluacija u periodu od 12 mjeseci pokazala je da je proces regeneracije vezivnog tkiva potpuno završen, dok u epitelu postoji još proces pregradnje. Epitel nije izgubio karakteristike epitela sluznice tvrdog nepca, ali nije poprimio ni karakteristike vestibularnog epitela. Zato se govori o modulaciji transplantiranog epitela. Slika 2.

ANU BiH АНУ БиХ

Ovaj model slobodnog transplantata korišten je za klinički rad. Na slici 3 prikazan je oralni vestibulum sa uskom zonom pripojne gingive, a na slici 4 transplantirana nepčana sluznica i proširenje zone pripojne gingive.

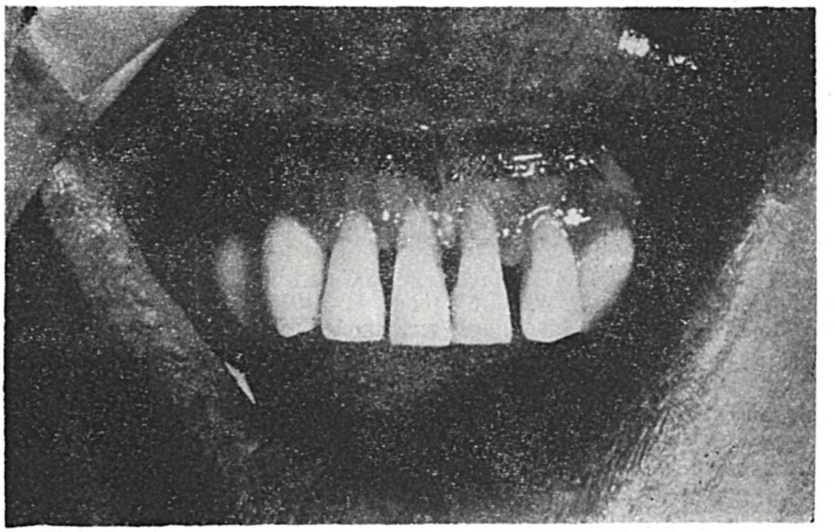


Slika 1. — Transplantat nepčane sluznice u području oralnog vestibuluma

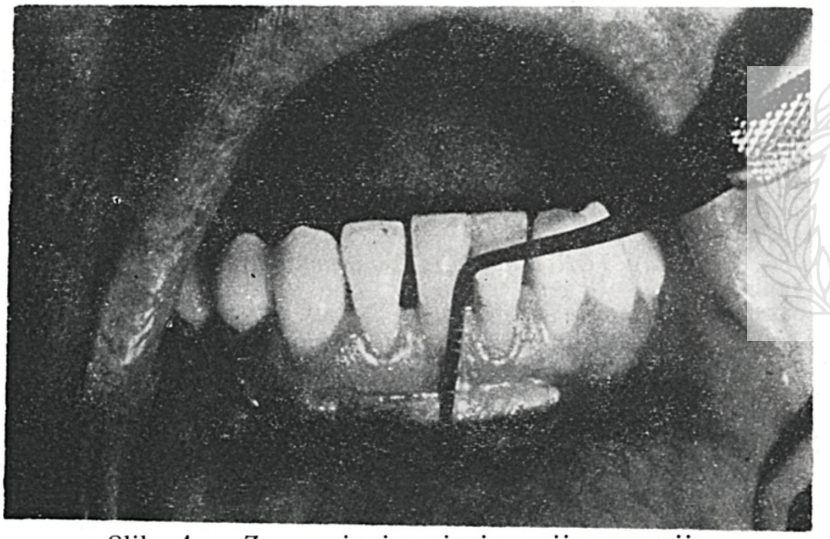


Slika 2. — Mikroskopski nalaz transplantirane sluznice

ANU BiH АНУ БиХ



Slika 3. — Zona pripojne gingive 6 mjeseci poslije operacije



Slika 4. — Zona pripojne gingive prije operacije

ANU BiH АНУ БиХ

SUMMARY

EXPERIMENTAL AND CLINICAL ACHIEVEMENTS OF PERIODONTOLOGY IN BOSNIA AND HERCEGOVINA

The paper covers a part of the ten years long scientific work at the Oral Diseases Clinic, School of Stomatology in Sarajevo, which was conserned with the following:

1. epidemiologies of periodontopathies, with an aim to point to socio-medical significance of this most widely spread disease of the contemporary mankind after 30 years of age;

2. evaluations of clinical treatments based exclusively on quantitative (numerical) features, easy to be applied in every stomatological centre of primary medical care.

3. acquiring further knowledge about the nature of the periodontium, both from the biological and the pathophysiological aspect, and the evaluation of these states by various methods,

4. experiments on animals, which represent authors' antidogmatic attitude to their scientific field and provide more liberty for clinical research work in respect of its improvement.

LITERATURA

(1) Slankamenac, S., Ejdus, B., Kostić, A., Cvetković, T., Ceribašić, O., Jurišić, A. i Topić, B. (1977): *Morfološko-fiziološke karakteristike i patofiziološke promjene orofacijalnog sistema kod stanovništva SRBiH*, Fond za naučni rad, Sarajevo.

(2) Topić, B. (1980): *Parodontologija*, Svjetlost, Sarajevo, str. 34—35, 96—98.

(3) Topić, B., Malić, M. i Arifhodžić, F. (1978): *Epidemiologija parodontalnih oboljenja u SRBiH*, II stomatološki dani, Neum.

(4) *Međunarodna klasifikacija bolesti, povreda i uzročne smrti*, Osma revizija, 1965.

(5) Duronjić, M. (1981): *Kvantifikacija oralnog zdravlja populacije školske omladine urbanog i ruralnog područja Dervente* (magistarski rad), Stomatološki fakultet, Sarajevo.

(6) Topić, B. i Dedić, A. (1974): *Tretman parodontalnih oboljenja metodom subgingivalne kiretaže*, SGS, vanredni broj, 22, 204—208.

(7) Ivanković, A. (1980): *Komparativna procjena dvije kirurške metode u liječenju parodontopatija* (magistarski rad), Stomatološki fakultet, Sarajevo.

(8) Ramfjord, S. P. (1968): *Subgingivale curretage versus surgical elimination of periodontal pockets*, J. of periodont. 39, 165—167.

(9) Davies, D. M., Picton, C. A. and Alexander, A. G. (1969): *An objective method of assessing the periodontal condition in human skulls*. J. Periodont. R s., 4, 74—77.

(10) Topić, B. (1984): *TCH indeks na lobanjama krapinskog čovjeka* (nepublicirani podaci).

(11) Topić, B., Čokorilo-Vuković, N. i Mikić, Z. (1975): *Suprakoštani džepovi izraženi TCH-indeksom na ljudskim lobanjama rimskog perioda i srednjeg vijeka*, Zbornik radova V kongresa Stomatologa Jugoslavije, Skopje, 485—493.

(12) Topić, B. (1976): *Alveolar bone resorption in skulls belonging to the first, tenth and twentienth century*, 64 Kongres FDI, Atena.

(13) Topić, B., Hadžiselimović, H., Tomić, V., Savković, Lj., Demirović, D. i Filipović, M. (1976): *Stomatological aspects of maxillary portions of various types of skull*, Folia medica, 11, 151—172, Sarajevo.

(14) Kiseri, N. (1980): *Hemijski konstituenti amalgamskih punjenja u ekstrakavitetnim uzorcima* (doktorska disertacija), Stomatološki fakultet, Sarajevo.

(15) Malić, M. (1975): *Morfologija oralnih frenuluma i stanje parodoncijuma inciziva* (magistarski rad), Stomatološki fakultet, Sarajevo.

(16) Malić, M. (1982): *Epitelne stanice gingivalnog sulcusa kod klinički zdravog i lediranog parodoncija* (doktorska disertacija), Stomatološki fakultet, Sarajevo.

(17) Mühlemann, M. R., Son, S. (1971): *Gingival sulcus bleeding: A leading symptom in initial gingivitis*, Helv. Odont. Acta, 15, 107.

(18) Arifhodžić, F. (1978): *Traumatska okluzija i gingivalna inflamacija u genezi parodontalnih oboljenja* (doktorska disertacija), Stomatološki fakultet, Sarajevo.

(19) Topić, B. (1973): *Mukoperiostalne promjene arteficijalno alteriranog oralnog vestibuluma* (doktorska disertacija), Medicinski fakultet, Sarajevo.

(20) Topić, B., Nikulin, A. (1979): *Free autotransplantat of keratinized oral mucosa*, Folia medica, 14, 109—122, Sarajevo.

MILOSAV STARČEVIĆ

ISTRAŽIVANJA RAŠIRENOSTI I PRIMARNE PREVENCIJE PARODONTOPATIJA

APSTRAKT. U radu se iznosi da su parodontopatije stare koliko i sam ljudski rod, a da prvi zapisani podaci o njihovoj rasprostranjenosti datiraju četiri hiljade godina pre naše ere.

Dalje se razmatraju epidemiološki podaci o rasprostranjenosti parodontopatija koje su utvrdili domaći i strani autori u različitim vremenskim razdobljima i konstatuje se da se ovo oboljenje sreće kod dece u rasponu od 40 do 70 odsto, a da se kod odraslih taj procenat kreće do 100 odsto.

Posebno su obrađena istraživanja koja su saradnici Klinike za i to kako kod pitomaca i vojnika tako i oficira. Kod pitomaca starih 15 i 16 godina su ova oboljenja utvrđena u 65, kod vojnika 35 i kod starešina u 92 odsto ispitanika. Ispitivanja pitomaca su mnogo ranijeg datuma, što svakako govori o naglom porastu ovih oboljenja.

Posebno su obrađena istraživanja koja su saradnici Klinike za stomatologiju VMA obavili na skeletnim ostacima iz Novog Slankamena, koji potiču iz VIII veka, gde su utvrđene parodontopatije u 60 odsto, i u nekropoli Vinča, koja vodi poreklo između XII i XV veka, gde je procenat ovih oboljenja bio viši i iznosio je 76 odsto.

Izgleda da su parodontopatije stare koliko i sam ljudski rod. Prema podacima, parodontopatije se javljaju u staroj Kini, Egiptu, asirskoj i vavilonskoj civilizaciji, Indiji, staroj Grčkoj i starom Rimu. Studijom balsamovanih mumija iz koptskog doba u starom Egiptu (5 000 godina pre n. e.) otkrivene su parodontopatije.

Danas parodontopatije predstavljaju centralni problem u stomatologiji. Medicinski i socijalni značaj ovog oboljenja ne sastoji se samo u narušavanju funkcije zubno-viličnog aparata nego i u narušavanju funkcije drugih organa i sistema, što dovodi do smanjene radne sposobnosti, emocionalnih problema, pa čak i do narušavanja harmoničnog razvoja ličnosti.

Noviji epidemiološki podaci ukazuju da su parodontopatije najrasprostranjenija oboljenja savremene civilizacije. Značaj ovog problema istakli su eksperti Svetske zdravstvene organizacije 1978. godine, koji su izneli zabrinjavajući podatak da »preko 50% dece i svi odrasli ljudi u bilo kom kraju sveta boluju od parodontopatije«.

Ranije se smatralo da su parodontopatije bolest zrelog doba. Međutim, brojna sistematska istraživanja pokazuju da se ona javlja i u dečjem uzrastu. Sheiham (1) je u Engleskoj otkrio gingivitis kod 99,7 odsto školske dece, a preko 50 odsto te dece imalo je jedan ili više pravih gingivalnih džepova. Green (2) je našao gingivitis kod 92 odsto američkih i 97 odsto indijskih dečaka starih 11 godina. I domaći istraživači došli su do sličnih rezultata. Tako je Đajić sa saradnicima (3) registrovao gingivitis kod 42,3 odsto dece mlađe od 9 godina, a Perović (4) je metodom reprezentativnog uzorka otkrio progresivnu parodontopatiju kod 61,5 odsto stanovništva Banata, uz napomenu da se ovaj procenat odnosi samo na osobe sa jasno izraženim kliničkim znacima bolesti. Dobrenić (5) je našao parodontopatije kod 78 odsto stanovnika Zagreba. Tripković, Marinković i Đukanović (6) u jednoj velikoj studiji obavljenoj na 1 380 članova jedne radne organizacije (Hemijska industrija Prahovo), našli su parodontopatije čak kod 99,8 odsto, dakle skoro kod 100 odsto ispitivanih.

Učestalost i težina patoloških promena u parodontopatija raste sa starenjem. Marchal — Day (7) nalazi parodontopatiju kod 24 od 69 odsto osoba starih između 12 i 26 godina, a taj procenat kod osoba starijih od 45 godina iznosi 100 odsto. Sheiham (1) je u grupi od 2 000 britanskih stanovnika starosne dobi od 15 do 65 godina našao parodontopatije kod 85,4 odsto ispitivanih. Učestalost prema starosnoj strukturi:

Starost (god.)	Procenat parodontopatije
15—19	50,5
20—24	75,9
25—29	88,4
30—34	95,6
35—39	96,2
40—44	98,0
45—49	98,7
50—54	99,2
50—59	100,0
60—65	100,0

Američke zdravstvene statistike pokazuju da je procenat parodontopatije u osoba starih između 18 i 79 godina iznosio 73,9. Aleksander (8) je ispitivao učestalost parodontopatija prema starosnoj strukturi i našao da procenat parodontopatija u osoba starih između 15 i 19 godina iznosi 50 odsto, u osoba između 20 i 29 godina 88 odsto i u osoba od 40 do 49 godina 98,7 odsto.

Što se tiče učestalosti parodontopatija u odnosu na pol, neke američke i engleske studije pokazuju da je procenat parodontopatija nešto veći u muškaraca nego u ženskih osoba. U SAD, na primer procenat parodontopatija u ženskih osoba starih od 18 do 79 godina iznosi 68,9 odsto a u muškaraca iste starosne dobi 79,1 odsto. U Engleskoj taj procenat u ženskih osoba starosne dobi od 15 do 65 godina iznosi 75,3, a u muškaraca 91,5 odsto.

U literaturi nismo našli neke preciznije komparativne studije o geografskoj rasprostranjenosti parodontopatija, ali se iz postojećih podataka može uočiti da od zemlje do zemlje, od kontinenta do kontinenta ta odstupanja nisu mnogo velika. Možda je, uz to, interesantno pomenuti neke klimatsko-geografske osobenosti i njihov uticaj na rasprostranjenost i učestalost parodontopatija. Posebno su s tog aspekta interesantni naseljeni visoki planinski regioni u kojima na organizam deluje kompleks raznih faktora. O tome govori studija ruskog autora Saburova (9), koja je rezultat ispitivanja 11 572 osobe (3 693 dece i 7 879 odraslih) koje su živele u visokim i srednje visokim planinskim predelima i u dolinama. Ustanovljeno je da je u dece koja žive u visokim planinskim predelima dva puta veći procenat oboljenja parodoncijuma, a u dece koja žive u srednjim planinskim predelima jedan i po puta veći procenat od dece koja žive u dolinama. Kod odraslih osoba koje žive u visokim planinskim predelima parodontopatija je zastupljena u 72,6, u srednje visokim planinskim predelima 63,3, a u dolinama u 48,3 odsto slučajeva. Veća učestalost parodontalnih promena u osoba koje žive u visokim planinskim regionima pripisuje se dejstvu raznih faktora na organizam, kao što su temperatura vazduha, solarna radijacija, negativna jonizacija, a poseban značaj pridaje se hipoksiji, koja smanjuje nivo C vitamina u krvi i tkivima.

Prema podacima Američkog nacionalnog zdravstvenog pregleda i prema drugim izvorima, parodontopatije su u negativnoj korelaciji sa porastom edukacije i familijarnog standarda. Na primer, u SAD procenat parodontalnih promena opada za 50 odsto sa porastom edukacije i familijarnog standarda osoba starih između 12 i 17 godina. Ovaj podatak ilustruje uticaj socijalnog stanja na procenat parodontalnih oboljenja.

Što se tiče rasprostranjenosti i učestalosti parodontopatija u odnosu na ljudske rase, nema dovoljno podataka o svim rasama. Ipak se u američkoj literaturi može naći da je procenat parodontopatija veći u crnačkog stanovništva nego u belaca. Goldman i Cohen (10) smatraju da je ova pojava uglavnom vezana za rasu, mada navode da tu treba računati i na druge faktore.

Sem starosne dobi, pola, rase i socijalnog stanja, postoje i neki drugi faktori koji mogu uticati na učestalost i rasprostranjenost parodontopatija. Tu su, pre svega, rasprostranjenost nekih sistematskih oboljenja koja su praćena parodontopatijama u mnogo većem procentu nego što se one mogu naći u zdravih osoba. Ta najčešća oboljenja su: dijabetes,sindrom Papillon-Lefèvre, krvne diskrazije, hipertonična bolest, arterioskleroza, oboljenja organa za varenje, oboljenja jetre i bubrega itd.

Razvoj parodontološke epidemiologije počinje sa dvadesetim godinama ovog veka. Radovima Ainswertha, Younga, Masslera, Kinga, Russela, Ramfjorda, Löea, Greenea i Vermilliona (3) uvedeno je numeričko ocenjivanje stanja parodoncijuma. Tako mnoge studije pokazuju da se gingivitisi javljaju u dece mlađe od četiri godine, a parodontopije čak i u dečjem uzrastu.

Da bismo se suočili sa važnošću ovog oboljenja, nije nam dovoljno da se upoznamo samo sa učestalošću i rasprostranjenosti paro-

dontopatija. Pored ovih elemenata, veoma je važno poznavati i težinu kliničke slike. Primena parodontalnih indeksa u epidemiološkim istraživanjima parodontopatija poslednjih godina omogućava nam da dobijemo uvid i u tu komponentu ove bolesti. U svrhu procene napredovanja parodontalnih procesa najčešće je primenjivan parodontalni Russellov indeks (PI). Prikazaćemo srednje vrednosti Russellovog PI u nekoliko različitih regiona sveta, a odnosi se na ispitanike starosne dobi od 40 do 49 godina. Podatke je publikovao Nacionalni institut za dentalna istraživanja SAD.

Mesto	PI, X
KOLORADO SPRINGS	1,04
ALJASKA (primitivni Eskimi)	1,17
EKVADOR	1,85
KOLUMBIA	2,21
ALJASKA (urbani Eskimi)	2,31
ČILE	2,74
TAJLAND	3,30
BURMA	3,58
JORDAN	4,41
NIGERIJA	5,14

Vrednosti parodontalnog Russellovog indeksa, koji održava stepen destrukcije parodontalnih tkiva, različite su u raznim delovima sveta. Interesantno je da je vrednost PI kod primitivnih Eskima na Aljasci duplo manja od vrednosti kod urbanih Eskima.

Prema Sheihamovim (1) podacima, kod stanovništva Velike Britanije, razvrstanog prema starosnoj strukturi, PI izgleda ovako.

Starost (god.)	PI X
15 — 19	1,23
20 — 24	1,86
25 — 29	2,65
30 — 34	3,57
35 — 39	3,93
40 — 44	4,65
45 — 49	5,07
50 — 54	5,14
55 — 59	5,66
60 — 65	5,88

Iz ovih podataka vidi se da sa godinama napreduje destrukcija parodontalnih tkiva, a uz to rastu i srednje vrednosti PI. Postavlja se pitanje u kojoj meri su parodontopatije odgovorne za gubitak zuba, odnosno koliki je procenat zuba ekstrahiranih zbog parodontopatija.

Možemo slobodno reći da su parodontopatije odgovorne za gubitak velikog broja zuba, naročito u osoba starijih od 40 godina. Goldman (10) nalazi da parodontopatije uzrokuju vađenje 60 do 70 odsto svih stalnih zuba stanovnika SAD. Mehta (11) tvrdi da su parodontopatije odgovorne za gubitak 80 odsto zuba indijskog stanovništva starijeg od 30 godina. Slične rezultate dobili su Perović i saradnici

(4). Kod osoba u starosnoj dobi od 40 do 49 godina procenat izgubljenih zuba zbog parodontopatije, prema ovim istraživačima, iznosio je 48,4, a u starosnoj dobi od 50 do 59 godina taj procenat raste i iznosi 57 odsto.

Istraživanja epidemiologije i primarne prevencije parodontopatija sprovedena od strane saradnika klinike za stomatologiju VMA

U periodu od 1965. do 1983. godine sprovedena su višestruka i vrlo obimna epidemiološka istraživanja pripadnika JNA, starosti od 15 do 60 godina. Pored toga, izvršena su i ispitivanja u nekropolama Novi Slankamen (druga polovina VIII, odnosno prva polovina IX veka) i Vinči (period XII—XV veka). Epidemiološka istraživanja su obuhvatila i različite krajeve naše zemlje, gde su ispitana predškolska i školska deca i osobe između 18 i 60 godina starosti. Osim toga, vršena su ispitivanja mogućnosti primarne prevencije parodontopatija u dece i odraslih, kako pripadnika JNA tako i građanstva.

Tako je M. Mišćević (12) ispitivao epidemiologiju parodontopatija u nekropolama Novi Slankamen i Vinča, čija su iskopavanja obavljena 1982. godine. Nekropola Novi Slankamen locirana je u priobalnom području Dunava. Zemljište u kome je materijal nađen je les. Datirana je u drugu polovinu VIII veka, odnosno prvu polovinu IX veka. Prema antropološkim podacima, stanovništvo je pripadalo Slovenima. Nekropola Vinča imala je iste karakteristike, a datirana je u period od XII do XV veka. U Novom Slankamenu u toku ispitivanja nađena su 32 groba, od kojih 3 groba nisu bila od interesa za stomatološka ispitivanja. U Vinči je iskopano 50 grobova, u kojim su nađeni koštani ostaci sa solidno očuvanim vilicama i zubima. Prosečna starost ostataka u prvoj nekropoli iznosila je 27,2 a u drugoj 32 godine. Rasprostranjenost parodontopatija u Novom Slankamenu bila je zastupljena sa 60,71 odsto, a u Vinči 76 odsto. Tvrde naslage na zubima (kamenac) u prvoj grupi nađene su u 88,23 odsto slučajeva, dok je u



Sl. 1. — Grob broj 5 iz nekropole Novi Slankamen

drugoj bio zastupljen kod gotovo svih osoba, i to u mnogo većem obimu. Karakteristični su nalazi u pogledu naslaga kamenca i njegove veze sa nastankom parodontopatija. Naime, svuda tamo gde su naslage kamenca bile više zastupljene i razaranje koštanog tkiva vilica bilo je jače izraženo, bilo da se radilo o postojanju parodontalnih koštanih džepova ili o razaranju interdentalnih septuma (sl. 1 i 2).



Sl. 2. — Grob broj 11 iz nekropole Vinča

ANU BiH АНУ БиХ

Brajović sa saradnicima (13) vršio je epidemiološka istraživanja parodontalnih tkiva pitomaca Vojne gimnazije »Bratstvo-jedinstvo« u Beogradu pri prvom pregledu. Treba napomenuti da pitomci ove gimnazije predstavljaju reprezentativni uzorak za SFRJ pošto su, prema nacionalnoj pripadnosti, birani iz svih Republika.

Pregledom su obuhvaćeni pitomci I i II godine, stari 15 i 16 godina. Ukupno je pregledano 370 pitomaca, kod kojih je nađeno sledeće stanje:

— kod 129 pitomaca klinički nije bilo nikakvih manifestacija oboljenja parodoncijuma,

— kod 184 pitomca otkrivene su mestimične inflamatorne promene gingive,

— kod 50 pitomaca postojala je inflamacija gingive oko svih postojećih zuba, sa mestimično formiranim gingivalnim džepovima i

— kod 7 pitomaca postojale su teže promene na parodontalnim tkivima, koje su odgovarale parodontopatiji u stadijumu punog kliničkog razvoja.

Na osnovu ovih nalaza vidi se da su od 370 pregledanih pitomaca uzrasta 15 i 16 godina u 65,14 odsto slučajeva registrovana oboljenja parodoncijuma, što za ovaj uzrast predstavlja vrlo visok procenat (sl. 3).

M. Starčević (14) ispitivao je epidemiologiju parodontopatija kod 900 regruta starih 18—20 godina i tom prilikom našao ovo oboljenje u 37,3, dok je zubni kamenac registrovan u 55,5 odsto slučajeva. Ispitanici sa najvećim brojem nesaniranih karioznih zuba i lošom higijenom zuba i usta imali su gingivitis i parodontopatije u daleko većem broju i u težoj formi nego što je to bio slučaj sa ispitanicima sa potpuno zdravim zubima i sa vrlo urednom higijenom zuba i usta.



Sl. 3. — Parodontopatija u početnom stadijumu razvitka

M. Starčević i saradnici (15) u toku 5 godina istraživanja rasprostranjenosti parodontopatija kod 7140 vojnika starih 18—24 godine i 5520 mladih oficira i oficira JNA starih 22—60 godina, zapazili su ova oboljenja kod prve populacije u 34,7 i kod druge u 92,6 odsto slučajeva.

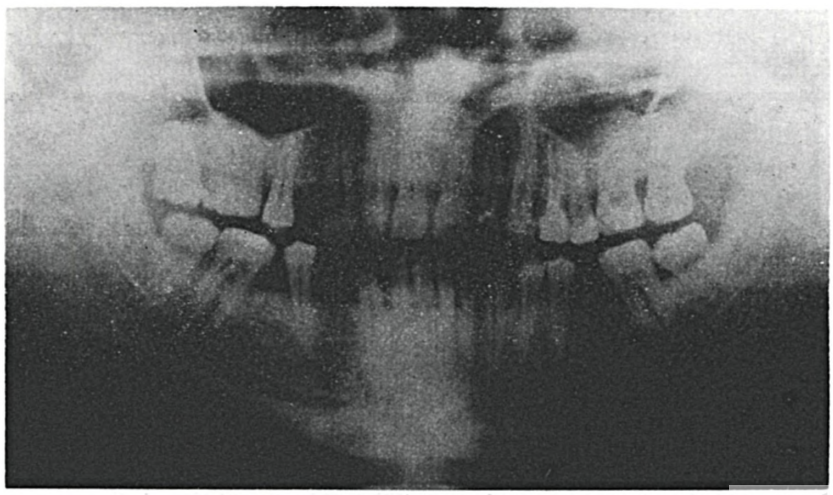
Učestalost prema starosnoj strukturi:

Starost (god.)	Procenat
18 — 24	34,7
25 — 30	71,6
30 — 40	90,4
40 — 50	95,4
50 — 60	97,6

Interesantni su nalazi da je u registrovanoj parodontopatiji vojnika u 50 odsto slučajeva bio prisutan zubni kamenac u velikim naslagama, dok je ostalih 50 odsto takođe imalo ove naslage u manjim količinama. U grupi sa normalnim nalazima na parodoncijumu zubni kamenac je bio prisutan samo u 23 odsto slučajeva. Zubni kamenac udružen sa nepravilnostima okluzije i parodontopatija sreće se kod 58 odsto vojnika kod kojih su registrovana ova oboljenja.

Kod starešina je zubni kamenac bio prisutan u 88,8 odsto slučajeva, što znači da samo 3,8 odsto osoba kod kojih su zabeležena ova oboljenja nisu imale zubni kamenac.

Iz svih ovih podataka nedvosmisleno se može tvrditi da zubni kamenac, uz lošu higijenu zuba i usta, svakako doprinosi razvoju parodontopatija (sl. 4).



Sl. 4. — Parodontopatija u stadijumu punog kliničkog razvoja

M. Mišćević, ispitujući epidemiologiju parodontopatija u industriji »GOŠA« (12), našao je da je ona bila zastupljena kod 86,06 odsto ispitanika. Karakteristični su nalazi po starosnim grupama:

Starost (god.)	Procenat
18 — 24	66,6
25 — 29	82,9
30 — 34	91,4
35 — 39	92,5
40 — 44	93,3
45 — 49	95,7
Preko 50	100

U isto vreme je našao da je kod muških ispitanika procenat parodontopatije veći, naročito u mlađim uzrastima, nego što je to slučaj kod ženskih.

Đ. Crvenica (16), ispitujući rasprostranjenost parodontopatija među 11 445 dece Crne Gore i stanovnika Titograda, utvrdio je da se gingivitis kao uvod u ovo oboljenje kod dece 3—6 godina javlja u 21,3 odsto, kod dece 6—10 godina u 55,3 odsto i kod dece stare 11—15 godina u 68,03 odsto slučajeva. Kod 458 osoba starih 30—50 godina parodontopatije su bile izražene u 89,3 odsto.

B. Ljušković (17) ispitivao je 100 juvenilnih dijabetičara prosečne starosti 30 godina i tom prilikom našao da je u grupi 20—29

godina učestalost parodontopatija iznosila 82 odsto, a u grupi 30—39 godina 92 odsto.

Učestalost parodontopatija u nedijabetičara u grupi starosti 20—29 godina iznosila je 40 odsto, dok je u grupi 30—39 godina bila 85 odsto.

Parodontalne promene su bile mnogo jače izražene u obe starosne grupe dijabetičara nego u kontrolnoj grupi, koja je takođe imala parodontopatiju ali nije imala dijabet. U dijabetičara starosti 30—39 godina parodontalne promene su se manifestovale težom kliničkom slikom nego u dijabetičara starosti 20—29 godina.

Težina parodontalnih promena je u zavisnosti od dužine trajanja dijabetesa, što se naročito odražava u grupi dijabetičara čija bolest traje preko 10 godina.

Dijabetičari sa parodontopatijama imaju daleko češće akutne dentogene komplikacije u smislu apscediranja i supuracije iz parodontalnih džepova nego osobe sa parodontopatijom bez dijabetisa.

Iz ovih podataka može se sagledati značaj opštih oboljenja, u ovom slučaju šećerne bolesti, pre svega na težinu kliničke slike parodontopatija, čiji je ishod u smislu bržeg gubitka većeg broja zuba u ovih bolesnika vrlo česta pojava. Stoga takve osobe, pored regulisanja



Sl. 5. — Teška forma parodontopatije u dijabetičara

koncentracije šećera u krvi, moraju posebnu pažnju obratiti higijeni zuba i usta kako bi se sprečio razvitak zubnog plaka, a time i parodontopatija (sl. 5 i 6).

U nastajanju parodontopatija izuzetan značaj pridaje se zubnom plaku, koji se sastoji od proteina pljuvačke, pretežno mucina (glikoprotein) denaturisanog u želatinoznu masu, od deskvamiranih epitelnih

ćelija, od finih usitnjenih ostataka hrane, mrtvih i živih mikroorganizama i njihovih vlaknastih nastavaka. Stoga je od izvanrednog značaja za sprečavanje razvoja parodontopatija sprečiti zadržavanje plaka na zubima.

Na planu primarne preventive parodontopatija, koja obuhvata zdravstveno prosvećivanje, održavanje oralne higijene i ishranu, ispitivanja u vezi s održavanjem oralne higijene vršili su N. Milačić i S. Redžepagić.

Tako je N. Milačić (18) ispitivao mogućnost redukcije zubnog plaka kod 83 osobe u toku 15 meseci i utvrdio da se u 50 odsto slu-



Sl. 6. — Parodontopatija u dijabetičara u terminalnom stadijumu razvitka

čajeva može uspešno ukloniti plak ako se održava redovna higijena zuba i usta. Međutim, ukoliko se nezi zuba i usta ne poklanja dovoljna pažnja do reprodukcije plaka dolazi od 5-og do 7-og dana, i to kod preko 80 odsto ispitivanih osoba. Redovna higijena zuba i usta održavana je pranjem zuba kombinovanom metodom, pastama koje su sadržale fluor i zubnim četkicama od sintetičkih vlakana.

Preostali zubni plak, naročito na nepristupačnim mestima između zuba, ne mogu očistiti sami pacijenti četkicom i pastom, već se preporučuje odlazak stomatologu, koji u tu svrhu koristi rotirajuće zubno-lekarske četkice, gumene konuse i pastu sa slabijim abrazivnim dejstvom. Svakako da površinska morfologija zuba ima značaja na formiranje plaka i njegovo zadržavanje i otklanjanje. S. Redžepagić (19) je ispitivala 600 učenika starosti 11—16 godina, od kojih 200 učenika Vojne gimnazije u Beogradu, da bi utvrdila stepen mekih naslaga i zubnog plaka i mogućnosti njihovog uklanjanja zubnim četkicama od najlonskih vlakana srednje tvrdoće sa snopićima u 4 reda. Korišćene su dve zubne paste: Blendax-antiplak (»Zlatorog«, Maribor) i Zirodent sa fluorom (»Saponija«, Osijek), i tri metode čišćenja: ro-

taciona, Foneova i Gotlib-Orban-Kürerova. Najveći plak-indeks je utvrđen kod najmlađih ispitanika, 11—12 godina starosti, jer su u ovom uzrastu deca manje prala zube od ispitanika starijeg uzrasta. Najefikasnija metoda čišćenja za uklanjanje plaka je rotaciona metoda, dok se upotrebom paste Blendax-antiplak postižu izrazito niže vrednosti plaka nego primenom druge paste. Gingivoparodontalna oboljenja ispitanika ovog autora bila su u proporcionalnom odnosu sa naslagama dentalnog plaka.

SUMMARY

RESEARCH OF THE SPREADING AND PRIMARY PREVENTION IN PERIODONTOPATHY

The assistants in the Dental Clinic of the Military Medical Academy in Belgrade, Yugoslavia have researched the wide spreading problem and primary prevention in periodontopathy. Their results show as follows: — the necropolis findings in Novi Slankamen (VIII — IX AD) show spreading in parodontopathy among thirty — two graves, 60,7% skulls had this problem and the average age was 27,2. In Vinča (XII — XV AD) 76% was found with the same disease in fifty graves; the average age was thirty — two (the excavations were made in 1982)

— parodonthopathy was registrated at 65,14% among 370 cadets of a secondary military school; the average age was 15 — 16 years old. This disease was also registrated at 37,3% among 900 recruits aged 18 — 20, at 34,7% among 7140 privates average age 18 — 24, and 92,6% among young and senior officers aged 22 — 60 years old.

— the spread of parodonthopathy among one hundred juvenile diabetics aged 20 — 40 years rates 87%; while among the control group of non-diabetics, of the same age structure, the percantage rates 62,5%.

— a positive reduction of dental plak, in 83 parodontal cases during a 15 month period, can be attained as much as 50% with only using regular daily dental hygiene.

— examinations made among 600 pupils aged 11 — 16, of which 200 were military cadets, showed that regular dental cleanings and daily personal use of synthetic toothbrush shows a large decrease in dental plak.

LITERATURA:

(1) Sheiham, A. (1969): Brit. Dent J. 126:115.
(2) Green, J. S. (1960): Dent. Res. 68:7.
(3) Đajić i sarad. (1980): *Parodontopatije*, Naučna knjiga, Beograd.
(4) Perović J. (1973): Doktorska disertacija, Beograd.
(5) Dobrenić M.: vidi pod rednim brojem 3.
(6) Tripković i sarad. (1976): Zbornik radova Budva, Docimenta Galenika, Beograd.
(7) Marshal-Day, C. D. (1955): J. Periodontol, 26:158.
(8) Alexander, H. A. (1973): Brit Dent, J. 26:435.
(9) Saburov, L. B., kod Ivanov, V. S. (1981): *Zabolevanije Parodonta* Medicina, Moskva.
(10) Goldman, H. M., D. W. Cohen (1980): *Periodontal therapy*, M. Company.
(11) Mehta F. S. (1958): J. India D. ass. 30:211.
(12) Miščević, M. (1983): Magistarski rad, VMA, Beograd.
(13) Brajović, M. (1984): Doktorska disertacija VMA, Beograd.
(14) Starčević, M. (1965): Sanitarni tehničar br. 3.
(15) Starčević, M. i sarad. (1971): SGS, Vanredan br., Beograd.
(16) Crvenica, Đ. (1982): Magistarski rad, VMA, Beograd.
(17) Ljušković, B. (1982): Magistarski rad, VMA, Beograd.
(18) Milačić, N. (1979): Magistarski rad, VMA, Beograd.
(19) Redžepagić, S. (1980): Magistarski rad, VMA, Beograd.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

JELENA AURER-KOŽELJ

PARODONTNA ISTRAŽIVANJA I NJIHOV UTJECAJ NA RAZVOJ STOMATOLOGIJE

APSTRAKT. Moderno razdoblje istraživanja u parodontologiji započelo je sredinom šezdesetnh godina, kada je dokazano da gingivitis i parodontitis u ljudi i životinja uzrokuju kolonije bakterija koje se nakupljaju u području zuba i okolnih tkiva. Od tada je prikupljeno začuđujuće mnoštvo informacija, zbog čega je u parodontološkoj struci postignut izuzetan progres.

Nesumnjivo je da je takav razvoj parodontologije našao odraza i u našoj stomatologiji. Parodontologija počinje svoju afirmaciju na principima suvremene koncepcije. Tako mi u SR Hrvatskoj, po ugledu na učilišta koja imaju tradiciju u razvitku ove struke početkom sedamdesetih godina pri Stomatološkom fakultetu u Zagrebu osnivamo prvu nastavnu i zdravstvenu instituciju parodontologije u Jugoslaviji. Od tada bi mogli razvoj parodontologije na Sveučilištvu u Zagrebu podijeliti u dvije faze: U prvoj prihvaćanje dostignuća suvremene parodontologije u svijetu, kako bi što bolje educirali stomatologa praktičara. U drugoj, kada smo dostigli suvremeni pristup terapiji parodontnih bolesti, prišli smo vlastitim istraživanjima i suradnji na međunarodnim znanstvenim projektima. Relativno mlada parodontološka institucija za nekoliko se godina afirmisala postignutim rezultatima u kliničkoj i eksperimentalnoj parodontologiji u zemlji i u svijetu.

Ovdje treba spomenuti samo neke znanstvene projekte koji su u ovom razdoblju rezultirali znanstvenim doprinosima. To su: citološka istraživanja poremećenog procesa maturacije površinskog epitela gingive kod parodontopatija, citohistokemijska istraživanja enzimskih reakcija stanica zdrave i inflamirane gingive, elektronskomikroskopska istraživanja strukture parodontnih tkiva, te istraživanje obrane i lokalne rezistencije u području parodontnih džepova pomoću alteriranih leukocita i s tim u vezi citolize leukocita domaćina. Najnovija istraživanja utjecaja C vitamina na produkciju kolagena u tkivima parodonta, te epidemiološka studija o učestalosti parodontnih i drugih oralnih bolesti u populacije SR Hrvatske, s ciljem planiranja mjera primarne zdravstvene zaštite.

Nova istraživanja u svijetu i kod nas nisu rezultirala samo novim temeljnim spoznajama o funkciji stanica i tkiva u normalnim i patološkim uvjetima, nego i relevantnim podacima za dijagnostiku, terapiju i prevenciju parodontnih bolesti. Rezultati tih istraživanja počinju bitno mjenjati način na koji pristupamo tim bolestima.

Kako se povećava očekivano trajanje života i udio populalcije koja i u starijoj dobi zadržava sve ili neke zube, to će parodontologija zauzimati sve veći udio u svakodnevnoj stomatološkoj praksi. U suprotnosti prema ranijim shvaćanjima, zubi čija je prognoza nekad bila beznadna ostaju sačuvani.

Moderno razdoblje istraživanja u parodontologiji započelo je sredinom šezdesetih godina, kada je dokazano da gingivitis i parodontitis u ljudi i životinja uzrokuju kolonije bakterija koje se nakupljaju u području zuba i okolnih tkiva. Od tada je prikupljeno začuđujuće mnoštvo informacija, zbog čega je u parodontološkoj struci postignut izuzetan, ako ne i revolucionaran progres.

Nesumnjivo je da je takav razvoj parodontologije našao odraza i u našoj stomatologiji. Parodontologija počinje svoju afirmaciju na principima suvremenih koncepcija. Tako mi u SR Hrvatskoj, po ugledu na učilišta koja imaju dugu tradiciju u razvoju ove struke, u razdoblju od 1971. do 1973. godine pri Stomatološkom fakultetu u Zagrebu osnivamo Zavod i katedru za parodontologiju, zapravo prvu samostalnu nastavnu i zdravstvenu instituciju za parodontologiju u našoj zemlji. Od tada bismo razvoj parodontologije na Sveučilištu u Zagrebu mogli podijeliti u dvije faze: u prvoj je hvatanje koraka s dostignućima parodontološke strukture u svijetu kako bismo što bolje educirali stomatologa praktičara, a u drugoj, kada smo dostigli suvremeni pristup terapiji parodontnih bolesti, prišlo se vlastitim istraživanjima i suradnji na međunarodnim znanstvenim projektima. Relativno mlada parodontološka institucija za nekoliko se godina afirmirala postignutim rezultatima u kliničkoj i eksperimentalnoj parodontologiji, i to kako u zemlji tako i u svijetu.

Ovdje bismo spomenuli samo projekte koji su u ovom razdoblju rezultirali citološkim istraživanjima poremećenog procesa maturacije površinskog epitela gingive kod parodontopatija, citohistokemijskim istraživanjima encimskih reakcija stanica epitela zdrave i inflamirane gingive, elektronskomikroskopskim istraživanjima strukture parodontnih tkiva, te ispitivanjima faktora obrane i lokalne rezistencije u području parodontnog džepa pomoću alteriranih leukocita i s tim u vezi citolize leukocita domaćina, ili pak najnovijim istraživanjima utjecaja C vitamina na produkciju kolagena u tkivima parodonta (1, 2, 3, 4).

Nova istraživanja u svijetu i kod nas nisu rezultirala samo novim temeljnim spoznajama o funkciji stanica i tkiva u normalnim i patološkim uvjetima nego i relevantnim podacima za dijagnostiku, terapiju, i prevenciju parodontnih bolesti.

Ovdje bismo istakli samo one rezultate istraživanja koji traže izmjenu nekih ustaljenih koncepcija u današnjoj parodontologiji (5—13).

Prevalencija

Dobro poznavanje prevalencije parodontnih bolesti temelj je za razumijevanje toka i prirode tih bolesti, kao i za procjenu uspješnosti različitih metoda prevencije. Napori u prikupljanju takvih podataka datiraju više od 60 godina unatrag. Nekoliko usavršenih metoda procjene prevalencije parodontnih bolesti rezultiralo je pedesetih i šezdesetih godina, a korištene su širom svijeta. Spomenimo samo Russellov parodontni indeks i Ramfjordov indeks parodontnih bolesti kao bazu brojnih široko prihvaćenih koncepcija o parodontnim bolestima.

Evaluacija prikupljenih podataka i primijenjenih metoda pokazuje da bi neke od tih koncepcija mogle doći u pitanje. Parodontni indeks i indeks parodontnih bolesti temeljeni su na pretpostavkama od kojih neke više nisu održive.

Pretpostavljeno je bilo da tijekom vremena neliječeni gingivitis progredira u parodontitis; prema tome su gingivitis i parodontitis smatrani jednom te istom bolesti. Prisustvu upale marginalne gingive davalo se veoma veliko značenje u odnosu na destruktivne promjene u parodontitisa, zbog čega je rezultiralo precjenjivanje prevalencije ove, kako se pretpostavljalo, jedne bolesti. Situacija je postala još kompleksnija skorašnjim otkrićem da parodontitis čini skupina povezanih bolesti, od kojih se neke ponašaju različito (14, 15). Prema ovome, čak kada bi procjena parodontitisa i bila točna, iz nje se ne bi mogao odrediti stvarni rizik gubitka zuba u populaciji.

Mi još ne raspolažemo metodama procjene prevalencije i ozbiljnosti parodontitisa, niti smo u stanju razlikovati aktivnu od neaktivne lezije. Vjerojatno nam ni nova epidemiološka istraživanja neće donijeti očekivane rezultate, sve dok se ne razviju nove metode procjene. Istraživanja koja su u toku, čiji je cilj pronaći povezanost između koncentracije prostaglandina, faktora aktivacije osteoklasta i kolagenaze u eksudatu parodontnog džepa, te aktivnosti bolesti, možda će dati rezultate, naročito korisne eksperimentalnim istraživanjima. Neovisno o tome, još će nam mnogo godina biti nepoznata stvarna prevalencija i ozbiljnost parodontitisa u različitih populacija. Ova činjenica je ozbiljan nedostatak istraživanja prevencije i testiranja metoda poboljšanja dijagnostike i terapije.

Etiologija

Podaci različitih istraživanja potvrđuju zaključak da je parodontitis u ljudi i drugih sisavaca infektivna bolest. Ideja o specifičnim mikroorganizmima koji uzrokuju različita klinička stanja na parodontu je veoma atraktivna ne samo s obzirom na patogenezu već i s obzirom na terapiju i prevenciju. No, još uvijek nema dovoljno podataka da bi se mogao dati konačan sud o vrijednosti ove hipoteze. Najčešće se spominju: *bacteroides melaninogenicus, actinomyces viscosus, eikenella corrodens, fusobacterium nucleatum* i neke druge nediferencirane gramnegativne anaerobne bakterije, pokusno označene kao »*capnocytophaga*« ili »*bacteroides ochraceus*«. Ove bakterije nisu samo patogene za parodont čovjeka, one uzrokuju vrlo brzu i jaku destrukciju parodontnih tkiva u pokusnih životinja, a nađene su i u drugih infekcija u usnoj šupljini.

Kao što je dugo pretpostavljano, parodontitis čini skupina više različitih bolesti koje se mogu dijagnosticirati na temelju povijesti bolesti, kliničkog i radiološkog nalaza, starosti, razine serumskih antitijela na određene bakterijske antigene, te testova funkcije neutrofila i monocita. Prepubertetski, juvenilni, progresivni i parodontitis odraslih identificirani su kao različiti klinički entiteti (14, 15, 16). Osim ovih, postoji još bolest parodonta koju nazivamo akutni nekrotizirajući ulcerozni gingivo-parodontitis. Ograničen broj podataka kojima se trenutno

raspolaže pokazuje da ove bolesti veoma različito reagiraju na razne terapijske postupke, tako da metoda terapije uspješna za jednu ne odgovara drugoj bolesti.

Stoga će glavni zadatak sljedeće decenije biti poboljšanje dijagnostičkih postupaka kako bismo bolje planirali terapiju svake od pojedinih bolesti parodonta.

Obrambeni mehanizmi domaćina

U proteklom desetljeću naglasak parodontnih istraživanja bio je na objašnjenju uloge različitih obrambenih mehanizama domaćina u formiranju osjetljivosti na parodontitis i destrukciju tkiva.

Tvrdilo se da limfoidne stanice i imunska reakcija igraju glavnu ulogu u formiranju osjetljivosti i destrukciji tkiva. Sedamdesetih godina prikupljeno je mnoštvo podataka koji potvrđuju ovu tvrdnju. Destrukcija mekog tkiva i kosti smatrala se rezultatom aktivnosti limfoidnih stanica aktiviranih antigenskim komponentama bakterija džepa, što je rezultiralo hipersenzitivnošću domaćina. Nedavno prikupljeni podaci nagovještaju promjenu ove hipoteze. Ako imunski sistem sudjeluje u destrukciji parodonta u toku parodontitisa, najvjerojatnije to čini produkcijom *limphokina*, faktora aktivacije osteoklasta, a ne produkcijom antitijela i aktivacijom imunog kompleksa destruktivne upale ili produženom hipersenzitivnošću.

Nedavna je spoznaja važnosti uloge aktuelne upale i fagocitotičnih leukocita (14). U ljudi i u drugih sisavaca prva linija obrane od bakterijske invazije parodonta je zid neutrofilnih granulocita, koji nastaje između mikroskopske površine plaka i gingive. Ovaj sistem je tako efikasan da je spontani parodontitis veoma rijedak u normalnih životinja koje žive u normalnim uvjetima, čak i bez pranja zuba. Normalno funkcioniranje ovog sistema je apsolutno nužno za održavanje zdravlja parodonta. Funkcijski kapacitet i aktivnost neutrofila i monocita glavne su odrednice sklonosti parodontitisu. Čak i veoma mali nedostatak u fagocitnoj funkciji stanica predstavlja velik rizik za parodont. Podaci pokazuju da se u većine ljudi koji imaju teški parodontitis, posebno ako je rano započeo, manifestiraju nedostaci u funkciji neutrofila i monocita (13—16). Ovi se nedostaci mogu otkriti procjenom kemotaksije *in vitro*, a nasljedni su ili ih pak uzrokuje kolonizacija džepa nekom vrstom bakterija, kao što su *actinobacilli*. Iako limfoidne stanice mogu sudjelovati u nekim aspektima destrukcije tkiva, rezultat imune reakcije najvjerojatnije je zaštitni. Naprotiv, akutna upalna reakcija je glavni uzrok destrukciji tkiva gingive i resorpciji alveolne kosti.

Nastanak i progresija parodontnih džepova

Stvaranje parodontnih džepova karakteristično je za sve vrste marginalnog parodontitisa. Pri nastajanju parodontnih džepova manifestira se interakcija invazije bakterija u tkiva parodonta i različitih obrambenih mehanizama domaćina. Iako su bakterije jedini uzročnik stvaranja džepova, oblik, veličina, dubina i druge osobine parodontnih džepova ovise o raznim drugim činiocima. (U njih spadaju osobine bakterija koje uzrokuju infekciju, veličina i građa parodonta, jakost i opseg

inflamacije, reakcija domaćina, lokalizacija i sastav upalnog infiltrata, trajanje ulceracije epitela i genski tip domaćina.)

U posljednje se vrijeme mnogo saznalo o procesu stvaranja džepova proučavajući eksperimentalno nastale lezije izazvane postavljanjem ligature oko zuba u području gingivnog sulkusa. Prvi korak u stvaranju džepova je stvaranje sloja gram-pozitivnih bakterija na površini zuba i širenje tih bakterija u gingivni sulkus. Te gram-pozitivne bakterije imaju mjesta na koja se vežu gram-negativni patogeni. Mikroskopski se plak širi apikalno, uvlačeći se između spojnog epitela i površine zuba, pri čemu dolazi do odvajanja stanica. Bakterije u plaku sintetiziraju i izlučuju peptide, koji kemijski privlače neutrofilne granulocite. Oni formiraju kemijski gradijent preko normalnog spojnog epitela, koji onda privlači i vodi neutrofile do mjesta plaka. Normalni neutrofili mogu inhibirati i spriječiti apikalno širenje plaka i tako zaustaviti stvaranje džepova. Gdje ova zaštita ne uspije, bakterije se šire apikalno, nastaju džepovi, dolazi do stvaranja ulceracija na stijenci džepa . kemijski je gradijent razbijen. Posljedica ovoga je akutna upala koja se manifestira akumulacijom neutrofila u vezivnom tkivu i s tim u vezi destrukcija mekog tkiva i kosti parodonta. Kako vrijeme prolazi, akutna se upala povlači, aktivirane limfoidne stanice počinju dominirati na mjestu patoloških zbivanja, pa se proces destrukcije priguši. Stvaranje i produbljivanje džepova je prije ciklički nego linearni proces, kao što se to ranije smatralo.

Utjecaj na razvoj stomatologije

Kao što smo ranije istakli, parodontne bolesti su bile nepoznanica i za one koji od njih boluju kao i za one koji ih pokušavaju shvatiti i spriječiti. Mnoge od tih nepoznanica su riješene ne tako davnim istraživanjima. Rezultati tih istraživanja počinju bitno mijenjati način na koji pristupamo tim bolestima. Nove informacije treba uklopiti u programe nastave, koji ne daju u dovoljnoj mjeri potrebna saznanja budućem stomatologu praktičaru, posebno u dijagnostici i terapiji parodontnih bolesti.

Usprkos problemima s epidemiološkim studijima, stav da prevalencija i težina parodontnih bolesti rastu s godinama starosti je točan. Kako se povećava očekivano trajanje života i udio populacije koji i u starijoj dobi zadržava sve ili neke zube, to će parodontologija zauzimati sve veći udio u svakodnevnoj stomatološkoj praksi. Suprotno ranijim shvaćanjima, danas spašavamo zube za koje bismo još nedavno ustvrdili da su beznadno bolesni.

Najnoviji dokazi pokazuju kako je sklonost teškim oblicima parodontitisa koji rano započinju nasljedno obilježje i da se pojedinci i obitelji s ovim obilježjem mogu otkriti laboratorijskim testovima. Primjena ovog znanja može pomoći otkrivanju osjetljive djece prije nego što se bolest razvije, kako bi se poduzele odgovarajuće mjere prevencije. Veliko značenje ima i novo saznanje o infekcijskoj prirodi parodontitisa. Pokazuje da su lijekovi kao antibiotici vrijedan dodatak standardnoj terapiji, barem u slučajevima težih oblika parodontitisa. Otkrivanje nekih patogenih uzročnika ovih bolesti, zajedno sa zapaženom činjenicom

da neki pacijenti imaju visok titar specifičnih antitijela u serumu, omogućuje, barem teoretski, razvoj djelotvornog cjepiva koje bi se koristilo u ugroženoj populaciji. Istraživanja u području bazičnih patoloških procesa koji su važni i za parodontne bolesti, počinju također davati rezultate. Naša nova saznanja o procesima destrukcije kosti i mekog tkiva dovela su do ideje da bi lijekovi kao što su inhibitori ciklooksigenaze mogli biti djelotvorni u liječenju parodontitisa, pa se njihova djelotvornost ispituje. Tvari čija je struktura nedavno objašnjena, kao morfogenički protein kosti, kemotaktički faktor koštanih stanica, mitogeni koštanih stanica, fibronektin i laminin, ispituju se kao mogući dodaci uobičajenim terapijskim postupcima koji bi trebalo da dovedu do ponovnog pripoja i regeneracije parodontnih tkiva.

Ukratko, novim istraživanjima otkrivamo čitav novi svijet. Ne korigiramo li naše stavove u realnoj budućnosti, posebno kada se radi o programima edukacije i istraživačkim projektima, nećemo moći u potpunosti iskoristiti postojeći stručni potencijal u nas i primijeniti nove spoznaje na probleme bolesti ljudi.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF PERIODONTOLOGY AND ITS EFFECT ON DENTAL PRACTICE

The modern era of investigations in periodontology started in the middle of 60-tieh when it was proved that gingivitis and periodontitis in people and animals are caused by colonies of bacteria that accumulate in the area of teeth and adjacent tissues. Since then a surprising mass of information is gathered owing to which the axceptional progress in the branch of periodontology is made.

Such a development certainly reflected itself also in our stomatology. Periodontology started to develop on the principles of modern conceptions. So, we in Croatia, like other faculties having tradition in development of this, estabilished in the beginning of 70-tieth the Institute for the periodontology and the chair for periodontology, the first independent teaching and health institution of periodontology in Yugoslavia. Since then the development of periodontology at the University of Zagreb could be divided into two phases: In the first acceptance of achievements of modern periodontology in the world in order to educate the stomatologist practitioner in the best possible way and in the second, when the modern approach to the therapy of periodontal diseases had already been attained, our own investigations and cooperation on the international scientific projects have started. The relatively young periodontologic institution thus became generally recognized in the country and the world due to the achieved results in the clinical and experimental periodontology. Only few projects will be mentioned here that were carried out in this area: cytologic investigations of the disturbed process of maturation of the surface epithel of gingiva in parodontopathies, citohistochemical investigation of enzymic reactions of cells of healthy and inflamed gingiva, electronomicroscopic investigations of the structure of periodontal tissues and investigations of the factors of defence and local resistence in the area of periodontal pocket by means of altered leucocytes and in connection with it the cytolysis of host leucocytes or the most recent investigation of the influence of Vitamin C on the production of colagen in the tissues of parodont. New investigations in the world and in our country have not resulted only in new fundamental insights into the function of the cell and the tissue in normal and pathologic conditions but also in relevant data for the diagnosis, therapy and prevention of periodontal diseases. The results of these investigations have started to change essentially the way in which these diseases are approached. As the expectation of life is prolonged and the number of population preserving in older age all or few teeth increased, periodontology will take even a bigger part in everyday stomatological praxis.

LITERATURA

1. Aurer-Koželj, J. (1972): *Cytologische Unterschiede im Prozess der keratinisierung des oberfläches Epithels der gesunder und pathologisch geanderten Gingiva,* Dtsch. Zahn-Mund-und Kieferheilkunde, 48 : 446 — 452.
2. Aurer-Koželj, J. (1972): *Die Rolle der biologisch unspezifischen Faktoren der Abwehr und lokalen Resistenz des Epithelgewebes der Gingiva bei der Parodontopathien,* Oesterch. Zeitschrift für Stomatologie, 68 : 258—264.
3. Aurer-Koželj, J. (1974): *Ultrastruktura i citokemijske karakteristike epitela gingive,* Stomatološki glasnik Srbije. Zbornik radova IX Stomat. nedelje: 399—403.
4. Aurer-Koželj, J., N. Kralj-Klobučar, M. Bačić (1982): *The Effect of Ascorbic Acid Supplementation on Periodontal Tissue Ultrastructure in Subjects with Progressive Periodontitis,* Internat. Jour. for Vitamin and Nutrition Research, 29 : 333—341.
5. Stern, I. B. (1981): *Current concepts of the dentogingival junction,* J. Periodontal., 52: 465—476.
6. Page, R. O., and H. E. Schroeder (1981): *Current status of the host response in chronic marginal periodontitis,* J. Periodontol. 527 : 477—491.
7. Hancock, E. G. (1981): *Determination of periodontal disease activity,* J. Periodontol., 52: 492—499.
8. Ramfjord, S. P. and M. M. Ash (1981): *Significance of occlusion in the ethiology and treatment of early, moderate and advanced periodontitis,* J. Periodontol. 52: 511—516.
9. Barrington, E. P. (1981): *An overview of periodontal surgical procedures,* J. Periodontol. 52 : 518—526.
10. Wirthin, M. R. (1981): *The current status of new attachment therapy,* J. Periodontol. 52: 529—544.
11. Genco, R. J. (1981): *Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases,* J. Periodontol, 52: 545—558.
12. Newell, D. H. (1981): *Current status of the management of teeth with furcation invasion,* J. Periodontol. 52: 559—568.
13. Hall, W. B. (1981): *The current status of mucogingival problems and their therapy,* J. Periodontol. 52 : 569—575.
14. Shick, R. A., (1981): *Maintenance phase of periodontal therapy,* J. Periodontol. 52 : 576—583.
15. Page, R. C. and Schroeder, H. E., (1982): *Periodontitis in Man and Other Animals* A Comparativ Review, S. Krager, Basel, 330 pages.
16. Page, R. C., Altman, L. C., and oth. (1983): *Rapidly progressive periodontitis* J. Periodontol., in press.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

HALID SULEJMANAGIĆ

AUTOREPLANTACIJA IMPAKTIRANIH MAKSILARNIH OČNJAKA U KOMBINACIJI SA ALUMINIJUMOKSIDNOM KERAMIKOM

Uvod

Iz brojne literature, kao i iz iskustava Klinike za oralnu hirurgiju u Sarajevu sa autoreplantacijom devitaliziranih i traumatski ekstrahiranih zuba, poznata je činjenica da u velikom procentu dolazi do srastanja zuba sa alveolom. Također je poznato da je u oralnohirurškoj implantologiji jedan od najvećih problema: kako postići besprijekorno zatvaranje marginalne gingive oko vrata implantata. Upravo je ovo ponukalo autora ovog rada na razmišljanje o tome kako i na koji način dalje unaprijediti metodu autoreplantacije zuba.

Kod pacijenata sa impaktiranim maksilarnim očnjacima gdje ortodontska terapija ne može dati zadovoljavajuće rezultate i gdje se postavljala indikacija za ekstrakciju, odlučili smo se, uz saglasnost pacijenta, za autoreplantaciju u kombinaciji sa keramikom.

Praktično, ova metoda ne nudi samo alternativu za uobičajenu apikotomiju nego predstavlja i stabilizaciju zuba produženjem korijena.

Materijal i metoda rada

Praktični rad na ugradnji implantata počinje postavljanjem operativnog reza i dizanjem mukoperiosta, odstranjivanjem koštanih struktura, nakon čega se zub ekstrahira, apikotomira i retrogradno konzervira tako što se mjesto gutaperka-kočića retrogradno postavi keramički produžetak. Od posebnog je značaja da se u toku rada uspostavi što bolja kongruencija između implantata i resecirane površine, jer se time sprečava ili smanjuje opasnost od resorptivnog djelovanja osteoklasta

na reseciranu površinu korijena zuba. Dužina dijela implantata koji se retrogradno postavlja u korijenski kanal treba da bude veća od dužine korijena kako bi svojim vrhom dospio do komore pulpe.

Za enosalni dio implantata u području periapikalnog dijela kosti formira se ležište koje svojim dimenzijama i oblikom odgovara implantatu po principu matrica-patrica. Nakon postavljanja zuba u novoformiranu alveolu, adaptiranja režnja te formiranja gingivalne ivice, postavljanja šavova i kontrole okluzije zub se privremeno, na 5—7 sedmica, imobilizira.

Kod pacijenata je u određenim vremenskim intervalima vršena kontrola, a praćeni su sljedeći parametri: gingivalni indeks, stepen klaćenja i dubina džepa u odnosu na kontrolni zub. Za ocjenu gingivalnog zdravlja korišten je Löe Sillnesov indeks. Mjerenja su vršena dvije nedjelje nakon replantacije, kao i nakon 6, 12, 24, 52 i više od 52 nedjelje, dok su vrijednosti klaćenja zuba i dubine džepa prvi put mjerene 6 nedjelja nakon replantacije. Po ovoj metodi ukupno je replantirano 18 zuba.

Rezultati

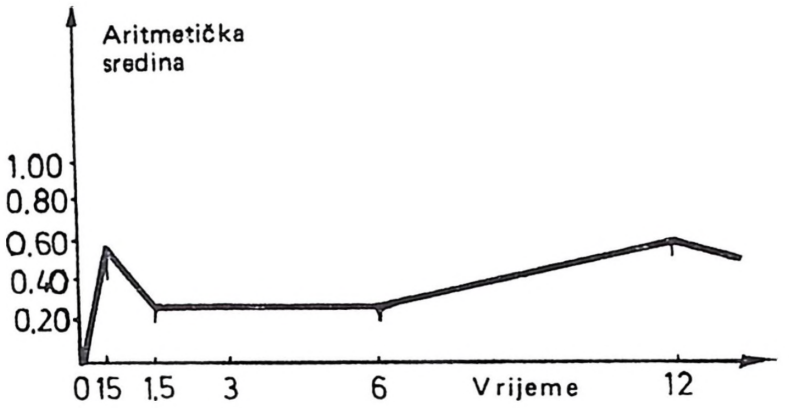
Gingivalni indeks

Prosječne vrijednosti gingivalnog indeksa zuba replantiranih u kombinaciji sa alumnijumoksidnom keramikom raste do prve kontrole. Nakon toga ova veličina stagnira do treće kontrole, zatim je u porastu kod pete kontrole, što je posljedica nešto većeg stepena inflamacije pojedinih replantiranih zuba. Izuzevši manji broj zuba, može se konstatovati da se gingivalni indeks replantiranih zuba približava vrijednosti tog parametra kontrolnih zuba (tabela br. 1 i grafikon br. 1).

Tabela 1.

PROSJEČNE VRIJEDNOSTI GINGIVALNOG INDEKSA REPLANTIRANIH I KONTROLNIH ZUBA PO OPSERVACIONIM PERIODIMA

Kontrolni pregled	Vrijeme ispitivanja	Broj jed.	ARITMETIČKA SREDINA	
			Replantirani zub	Kontrolni zub
1	Dan repl.	18	0	0
2	2 nedjelje	18	0,60	0
3	6 nedjelja	18	0,28	0
4	12 nedjelja	18	0,28	0
5	24 nedjelje	18	0,28	0
6	52 nedjelje	10	0,60	0
7	više od 52 nedjelje	6	0,33	0



Grafikon 1. — Prosječna vrijednost gingivalnog indeksa replantiranih i kontrolnih zuba

Tabela 2.
VRIJEDNOST TESTA ZNAČAJNOSTI RAZLIKE

Kontrolni pregled	Vrijeme ispitivanja	Vrijednosti t-testa
1	Dan replantacije	—
2	Dvije nedjelje	1.961
3	6 nedjelja	1.772
4	12 nedjelja	1.772
5	24 nedjelje	1.463
6	52 nedjelje	1.961
7	Više od 52 nedjelje	1.279

U tabeli broj 2 date su vrijednosti t-testa za testiranje razlike između prosječnih vrijednosti gingivalnog indeksa replantiranih i kontrolnih zuba. Upoređujući vrijednosti t-testa sa kritičnom vrijednosti iz tablica, za nivo vjerovatnoće 0,05, odnosno sa rizikom od 5 posto, možemo zaključiti da razlika između prosječnih vrijednosti gingivalnog indeksa replantiranih zuba, kao eksperimentalne grupe, i nereplantiranih zuba, kao kontrolne grupe, nije statistički značajna na svim kontrolama.

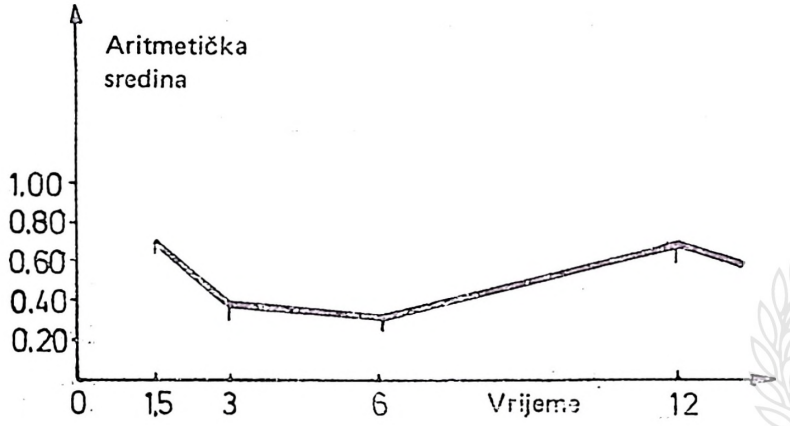
Stepen klimavosti

Iz tabele broj 3 i grafikona broj 2 može se uočiti da stepen klimavosti opada do treće kontrole, dok je klimavost nešto izraženija u petoj kontroli, i to kod manjeg broja zuba, što je uticalo na prosječnu vrijednost stepena klimavosti.

Izuzevši ove zube, kod kojih se nakon četvrte kontrole stanje nešto pogoršalo, stepen klimavosti replantiranih zuba približava se vrijednosti kao kod kontrolnih zuba.

Tabela 3.
PROSJEČNE VRIJEDNOSTI STEPENA KLIMAVOSTI REPLANTIRANIH I KONTROLNIH ZUBA PO OPSERVACIONIM PERIODIMA

Kontrolni pregled	Vrijeme ispitivanja	Broj jed.	ARITMETIČKA SREDINA	
			Replantirani zub	Kontrolni zub
1	Dan repl.	18	—	0
2	6 nedjelja	18	0,67	0
3	12 nedjelja	18	0,39	0
4	24 nedjelje	18	0,28	0
5	52 nedjelje	9	0,67	0
6	Više od 52 nedljelje	5	0,40	0,2



Grafikon 2. — Prosječna vrijednost stepena klimavosti replantiranih i kontrolnih zuba

Tabela 4.
VRIJEDNOSTI TESTA ZNAČAJNOSTI RAZLIKE

Kontrolni pregled	Vrijeme ispitivanja	Vrijednosti t-testa
1	Dan replantacije	—
2	6 nedjelja	2.926
3	12 nedjelja	2.131
4	24 nedjelje	1.436
5	52 nedjelje	1.796
6	Više od 52 nedjelje	0.633

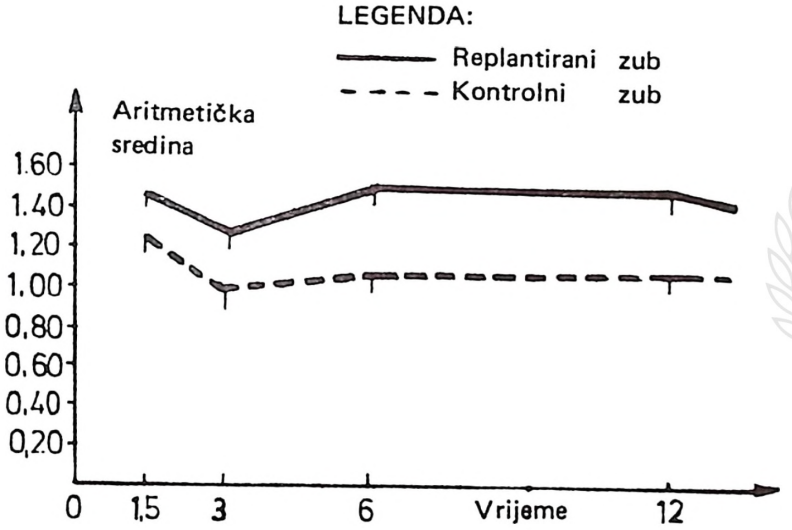
Testiranjem razlika između prosječnih vrijednosti stepena klimavosti replantiranih i kontrolnih zuba, tj. upoređujući vrijednosti t-testa u tabeli broj 4 sa kritičnim vrijednostima iz tablica za nivo vjerovatnoće 0,05, uz rizik od 5 posto, može se zaključiti da je ova razlika statistički značajna na prvoj i drugoj kontroli, dok na preostale tri kontrole to nije slučaj.

Dubina džepa

Tabela 5.

PROSJEČNE VRIJEDNOSTI DUBINE DŽEPA REPLANTIRANIH I KONTROLNIH ZUBA PO OPSERVACIONIM PERIODIMA

Kontrolni pregled	Vrijeme ispitivanja	Broj jed.	ARITMETIČKA SREDINA	
			Replantirani zub	Kontroli zub
1	Dan replantacije	18	—	—
2	6 nedjelja	18	1.418	1.126
3	12 nedjelja	18	1.286	0.973
4	24 nedjelje	18	1.459	1.055
5	52 nedjelje	9	1.470	1.080
6	Više od 52 nedjelje	5	1.376	1.050



Grafikon 3. — Prosječna vrijednost dubine džepa kod replantiranih i kontrolnih zuba

Tabela 6.

VRIJEDNOSTI TESTA ZNAČAJNOSTI RAZLIKE

Kontrolni pregled	Vrijeme ispitivanja	Vrijednosti t-testa
1	Dan replantacije	—
2	6 nedjelja	1.089
3	12 nedjelja	1.199
4	24 nedjelje	0.840
5	52 nedjelje	0.617
6	Više od 52 nedjelje	0.622

ANU BiH АНУ БиХ

Na osnovu dobijenih rezultata, može se uočiti da je prosječna vrijednost dubine džepa replantiranih zuba prilično stabilna i da ne odstupa značajno od te vrijednosti kod kontrolnih zuba (tabela broj 5 i grafikon broj 3).

Upoređujući izračunate vrijednosti t-testa, date u tabeli broj 6, sa kritičnim vrijednostima iz tablica, za nivo vjerovatnoće 0,05, zaključuje se da razlike između prosječne vrijednosti dubine džepa replantiranih i kontrolnih zuba nisu statistički značajne ni kod jedne kontrole.

Diskusija

U oralnoj implantologiji poznat je pojam otvorenog i zatvorenog implantata, koji je prvi primijenio N i c o l s, cit. Pepemeier (1975), a odnosi se na implantate koji stoje u vezi sa oralnim kvatitetom i na pune implantate koji se primjenjuju u stabilizaciji zuba. Ako je osnovni stav savremene implantologije da implantat mora biti postavljen u sredinu, van domašaja mikroorganizama, ukoliko se žele postići trajniji rezultati, onda se može tvrditi da ova metoda i implantati u potpunosti ispunjavaju postavljeni uslov, s obzirom na to da su sa svih strana u kontaktu sa koštanim strukturama zuba i vilice kao biološkim omotačem koji ih odvaja od spoljne sredine.

I A c k e r m a n daje prednost punim implantatima, koje upoređuje sa impaktiranim očnjacima, koji se smatraju patološkom pojavom i vrlo rijetko stvaraju probleme sve dok su zatvoreni u kosti.

Ako impaktirani očnjak ima takav položaj da se ortodontskim tretmanom ne može dovesti u normalnu okluziju, onda se postavlja indikacija za njegovu ekstrakciju. Dakle, osnovno je da se pacijent mora podvrći operativnom zahvatu da bi se takav zub odstranio. Ipak, ako postoji odgovarajući prostor za pravilan smještaj takvog zuba, smatramo da ova metoda ima svoje opravdanje jer dovodi jedan zub koji je bio potpuno afunkcionalan i predstavljao patološko stanje u njegovu potpunu funkciju u smislu estetike fonacije i mastikacije.

Nadomještanje reseciranog korijena zuba biokompatibilnom aluminijumoksidnom keramikom potrebno je iz sljedećih razloga: ako se keramički produžetak precizno postavi na reseciranu površinu zubnog korijena, očekivati je da će resorptivni procesi na tom dijelu biti usporeniji. Ovu tvrdnju iznosi i K i r s c h n e r (1978) na osnovu osmogodišnjeg iskustva. Sa ovim produžetkom moguće je zadržati istu dužinu korijena ili je, čak, povećati. Ovo je neophodno kako zub ne bi ležao u praznom prostoru svoje primarne alveole prilikom njegovog pravilnog postavljanja u zubni niz. Na ovaj se način replantirani zub keramičkim produžetkom može imobilizacionim sistemima bolje fiksirati, jer ovim produžetkom premoštava primarnu alveolu i dobija čvrst oslonac u zatvorenoj koštanoj strukturi.

Ova metoda ne zahtijeva veliki operativni zahvat i, prema iskustvu do kojeg se došlo, može se reći da je ovo prvi korak na kliničkom polju enosalne implantologije u području viličnih kostiju sa izgledom na trajniji uspjeh. Prednost ove metode je i u primjeni veoma čvrste i biokompatibilne keramike (S u l e j m a n a g i ć, 1982, 1983).

Statistički rezultati ukazuju na biokompatibilnost keramičke supstance kod pacijenata jer nije bilo slučajeva supuracije, kao ni rasklimavanja replantiranih zuba. Rendgenološki se mogla pratiti izgradnja nove kosti neposredno oko samog implantata.

Zaključak

Statističkom obradom dobijenih rezultata može se zaključiti sljedeće: upoređujući vrijednosti t-testa sa kritičnom vrijednosti iz tablica, za nivo vjerovatnoće od 0,05, odnosno sa rizikom od 5 posto, razlika između prosječnih vrijednosti gingivalnog indeksa, stepena mobilnosti i dubine džepa replantiranih zuba u kombinaciji sa aluminijumoksidnom keramikom, kao eksperimentalne grupe, i nereplantiranih zuba, kao kontrolne grupe, nije statistički značajna na svim kontrolama. Dakle, ovi rezultati pokazuju da je pomoću primijenjene metode impaktirane očnjake moguće dovesti u njihov funkcionalni položaj izvan okvira do sada primjenjivanih metoda.

LITERATURA

Kirschner, H., et al. (1978): *Eine neue Methode kombinirter autoalloplastischer Zahnreplantation mit partieller Al_2O_3 Keramik Wurzel,* Zähnärzthl. Z. 33, 594—598.

Sulejmanagić, H. (1982): *Ispitivanje akutnog ćelijskog toksiciteta aluminijumoksidne supstance na kulturi humanih fibroblasta,* Stom. vj. 3—4, 3—9.

Sulejmanagić, H., Petronijević, S. (1983): *Ispitivanje toksičnosti aluminijumoksidne supstance na parenhimatoznim organima pacova,* SGS 4, 255—261.

АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

X. JAVNI SASTANAK

Organizator i voditelj:

Akademik Grujica Žarković

ANU BiH
АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

JOVAN RISTIĆ

HRONIČNI PSIHOTIČAR

APSTRAKT. Autor smatra da egzemplaran oblik hroničnog psihotičnog stanja predstavlja hronični shizofreni bolesnik. Stoga razmatra kliničke karakteristike hroničnog shizofrenika i dijagnostičke teškoće prilikom razgraničavanja hroničkog shizofrenog stanja od shizoidnog psihopate, bolesnika koji ispoljava fenomen hospitalizma, te drugih hroničnih psihotičnih stanja. Nakon kraćeg osvrta na činioce nastanka shizofrenije, autor iznosi podatke koji pokazuju da se, pod uticajem savremenih psihofarmaka i socioterapijskih postupaka, prognoza shizofrenije poboljšala u odnosu na prognozu ovog oboljenja početkom 20. veka. Na kraju, autor se ukratko osvrće na neke osnovne aspekte složenog odnosa društvo — duštveni bolesnik.

Najrasprostranjeniji oblici hroničnih psihoza su hronična stanja koja spadaju u okvir shizofrene kliničke slike. Stoga se pod pojmom »hroničnog psihotičara« najčešće podrazumeva osoba obolela od hronične shizofrenije. Čak i ako držimo da je psihijatrijski pojam shizofrenije dovoljno precizno određen, hronični oblik ove psihoze nije uvek, naročito ne naprečac, lako razlikovati od psihotičnih procesa — rezidualnih stanja posle akutnih psihoza i trajnih oblika ličnosti kakvi su shizoidne psihopatske osobe koje, bez nekog prethodnog izuzetnog stanja, traju čitav život.

Izgleda da nema sumnje da je klinička sila pod kojom se shizofrena psihoza javlja poslednjih decenija pretrpela izmenu: nastupila je patomorfoza ove psihoze. Ona se sastoji u sve ređoj pojavi perakutnih i akutnih oblika katatonije. Perakutne forme maligne — febrilne smrtne katatonije praktično se više uopšte ne viđaju. Da li je ova patomorfoza uslovljena rano primenjivanom savremenom terapijom ili nekim drugim, najverovatnije ipak egzogenim uzrokom, nije još pouzdano utvrđeno. Utisku o patomorfozi doprinosi i okolnost da se kao akutna shizofrena kategorija smatrala i klinička slika akutnog (virusnog?) encefalitisa. Ako idemo još nešto dalje u prošlost, nailazimo na shvatanja po kojima je ova klinička slika bila forma »uremije«, što sve uglavnom nikada nije moglo biti potvrđeno. Povišeni nivo uree u krvi bio je pre posledica nego uzrok akutne psihoze sa potpunim slomom svih mehanizama homeostaze. I ova stanja se danas sve ređe viđaju. Umesto akutnih kliničkih slika katatone bolesti sve su češći paranoidni oblici psihoza.

Shvatanje shizofrene psihoze i njenog odnosa sa premorbidnom ličnošću menjalo se od vremena Kraepelina, tvorca pojma *Dementiae praecox*, do Adolfa Meyera i Sigmunda Freuda. Premorbidna ličnost je, po Krapelinu, bila potpuno nezavisna od shizofrenog poremećaja koji je pogodio. Po psihoanalitičkim shvatanjima premorbidna ličnost, naprotiv, predstavlja pupoljak iz koga se psihoza rascvetava. Adolf Meyer, tvorac pojma shizofrene reakcije, govori o saradnji premorbidne ličnosti i uzroka shizofrenije.

Sudbina obolelog od shizofrenije, pre uvođenja aktivne terapije, bila je neizvesna. Prvi rezultati konvulzivne terapije (v. Meduna) i insulinskih koma (Sakel) dali su, po opštem medicinskom modelu, mogućnost da se svi lečeni podele na one izlečene i neizlečene, odnosno hroničnе bolesnike. Pri tome su se hroničnim smatrali oni koji se nisu mogli izlečiti primenjenim metodama.

Hronična slika shizofrenije ni izdaleka nije jednoznačna. Smatra se da je hroničan onaj bolesnik koji posle akutne faze mora da provede u bolnici još najmanje dve godine. Međutim, u grupu hroničnih psihoza spadaju i oni bolesnici koji od samog nejasnog početka bolesti pokazuju postepen razvoj procesa koji nezadrživo vodi ka shizofrenom raspadu ličnosti — shizofrenoj demenciji.

Vrlo je česta intermitentna forma bolesti, u toku koje posle akutnog zamaha i primene terapije, obično u hospitalnim uslovima, nastupa remisija, odnosno prividno izlečenje. Kraće ili duže vreme posle nje dolazi do novog zamaha, nove hospitalizacije i lečenja i tako dalje. Remisije su (shematski) sve nepotpunije, tako da sa svakim novim zamahom hronični psihotičar sve dublje zapada u demenciju. Sličan tok bolesti moguć je, i on se danas najčešće i viđa, s tim što između jedne serije aktivne farmakoterapije u bolnici i drugog nastupa, recidiva, ambulantna terapija medikamentima ne prestaje. Iz raznih razloga (neuredno lečenje, nepovoljan uticaj sredine, genius morbi?) dolazi do recidiva kliničke slike.

Vrlo je teško, a ponekad i nemoguće, pouzdano i uvek razlikovati pedagoški i uopšte potpuno zapuštene osobe od tzv. »zaustavljene shizofrenije«, tj. jedne njene hronične forme.

Mentalni poremećaji danas se smatraju prouzrokovani biološkim, psihološkim i socijalnim uzrocima. Shizofrenija je, biološki posmatrano, na osnovu mnogobrojnih patofizioloških radova, nastala u nasledno opterećenih i ide sa jednom hiperdopaminergičnom aktivnošću u sinapsama velikoga mozga. U psihološke uzroke shizofrenije spadaju: razoren roditeljski brak, za žene poremećeni odnosi u porodici, a za muškarce rivalstvo sa pojedincima i zajednicom. Za nastanak shizofrenije visoko signifikantno je značajna shizoidna ličnost (nasleđe!), kao i beda svake vrste, od teške sirotinje do potpune zapuštenosti.

Razvoj kliničke slike shizofrenije traje prosečno oko pet godina. Posle toga vremena bolest više ne napreduje. Najmanje 25 odsto bolesnika posle toga vremena potpuno ozdravljuje, ne zahtevajući nikakvo dopunsko lečenje. Od 50 do 60 odsto njih, međutim, povremeno, decenijama, kako je to već izneto, ponovo zapada u akutnu fazu bolesti. Oko 50 odsto obolelih pet godina posle razbolevanja zdravo je ili gotovo

zdravo, pa može i da privređuje. Procenat onih »gotovo zdravih«, koji povremeno borave u psihijatrijskoj bolnici, ide i do 25 odsto.

Savremena psihofarmakoterapija smanjila je potrebu za hospitalizacijom, a tamo gde to nije uspelo za nekih 25 odsto skratila je boravak u bolnici. Nema sumnje da je ona poboljšala socijalnu prognozu shizofrenije. Oduševljenje nastalo otvaranjem vrata psihijatrijskih bolnica i razvojem vanbolničke terapije sugerisalo je, u svetu, smanjenje broja psihijatrijskih postelja. Ovo oduševljenje i ove sugestije zahvatili su i nas koji nikada, prema broju stanovnika, još nismo (sem nekih lokalnih izuzetaka) imali ni striktni minimum postelja. Kada se ima u vidu da se, istina, danas ređe hospitalizuje i da se bolesnici kraće drže u bolnici, ali da se stoga ipak mnogo češće rehospitalizuju (kako to neki sarkastično nazivaju »psihijatrijom okretnih vrata« — *Drehtüpsychiatrie)*, nama ne bi trebalo ni da pada na um smanjivanje broja psihijatrijskih postelja. Remitentni slučajevi shizofrenije još uvek 1/3 svoga života provode kao hronični bolesnici u bolnici, dok 10 odsto obolelih ostaje trajno vezano za ustanovu zbog manifestacija svoje teške hronične bolesti.

Defektno izlečenje — hronifikovanje bolesti, i demencija naročitog tipa nastaju iz raznih uzroka, koji se mogu grupisati u tri grupe:

1) uzroci vezani za samu bolest — njena težina i upornost,

2) uzroci vezani za socijalnu sredinu u koju se bolesnik vraća (ili ne može da se vrati) u slučaju remitentne bolesti, — i

3) uzroci vezani za sam način lečenja, za upotrebljavanje metode i hospitalizaciju.

Najčešće se primenjuje farmakoterapija. Ona se većinom primenjuje i u najsavremenijim uslovima »terapije sredinom« *(milieu)* i u terapijskoj zajednici. Psihoterapija se ređe upotrebljava samostalno, ali je uvek prisutna, kako u medikamentnom tako i u socio-terapijskom lečenju. Terapija šokova i psihohirurgija samo dodiruju problem hronične psihoze. Pri tome psihohirurgiji, kao krajnjem pribežištu *(ultimum refugium)*, ne treba odricati pomoć koju može da pruži u desperatnim slučajevima.

Defektno izlečenje ili shizofrena demencija je čudan poremećaj mišljenja, emocionalnog života i delatnosti. Čudnovatost njena počiva na činjenicama koje govore o znatnoj očuvanosti ovih funkcija i u bolesnika koji su kao hronični dementni slučajevi decenijama boravili u psihijatrijskim azilima. Posle dugog vremena provedenog u stanju demencije bolesnik odjednom počinje ispoljavati pravilan tok misli, adekvatne emocije i uredno ponašanje. Ovakvi preokreti mogu nastati posle izlaganja bolesnika različitim »životnim udarima«, kao što su neka ozbiljna, često smrtonosna bolest, otpuštanje iz bolnice, elementarne nesreće (požar, zemljotres, bombardovanje), smrt u familiji. »Čarobno« dejstvo ima i preduzimanje aktivnog lečenja i povećanje brige za gotovo zaboravljenog bolesnika u azilskom odeljenju. Kada na ovome mestu govorimo o čudnom poremećaju psihe kakva je shizofrena demencija, to treba da znači da do danas još nije uspelo da se objasni pravi i suštinski psihopatofiziološki proces koji leži u osnovi hronične shizofrenije,

odnosno shizofrene demencije. U tu psihopatološku grupu se, očigledno, svrstavaju različiti procesi i stanja koji se biheviorално ne mogu razlikovati i o kojim savremena psihijatrija mora da razvije znatan istraživački posao.

Ovakva iskustva sa hroničnim bolesnicima, koji pokazuju odsustvo inicijative i potpunu neaktivnost, apatiju, odnosno odsustvo emocionalne rezonancije — empatije, dovela su do ideje da je bolničko lečenje, samo po sebi, uzrok hronifikovanju bolesti. Navodi se da je sama hospitalizacija uzrok rđavog ishoda bolesti i njenog pretvaranja u hronično oštećenje psihe — demenciju. Već samo smeštanje u psihijatrijsku bolnicu kvalifikuje se kao strahovito težak doživljaj. Međutim, moglo bi se sigurno reći da je smeštanje u bilo koju bolnicu uvek ozbiljan, a vrlo često i težak doživljaj za obolelog. Navodi se, na prvom mestu, da je smeštanje u psihijatrijsku bolnicu težak doživljaj zbog toga što oboleli mora tom prilikom da prekine sa dotadašnjim načinom života, mora sebe uživeti u činjenicu da je bolestan i užasno mu je teško što mora da se pokorava odlukama osoblja, posebno lekara. Pokušaćemo da ovo malo analizujemo.

Dotadašnji način života je već bio život obolelog. On u bolnicu i stupa da bi taj »dotadašnji način života« izmenio i počeo živeti zdravijim načinom. Znači da samo prekidanje dotadašnjeg načina života treba da nastupi, odnosno svi (sem obolelog, koji zbog bolesti to ne uviđa) žele da se dotadašnji bolesnikov život, pun zastranjivanja, sadržajnih i formalnih poremećaja mišljenja, neskladnih emocija, poremećenog govora, rada, spavanja, ishrane itd., što pre izmeni i da nastupi skladniji život oslobođen simptoma i znakova bolesti. To što se oboleli tek u bolnici mora uživljavati u situaciju da je bolestan, može se objasniti samim procesom bolesti i eventualnim popravljanjem psihičkog stanja — vraćanjem uviđavnosti. U psihijatrijskoj bolnici se podrazumeva da su nalozi osoblja i lekara autoritativni a ne autoritarni, tj. da moraju odgovarati sposobnosti bolesnika, podsticati njegovu samoodgovornost i autonomiju, a ne biti represivni. »Pokravanje« takvim nalozima se podrazumeva u svakom lečenju, pa i onom u psihijatrijskoj bolnici.

Pojava tzv. adaptacijskih fenomena pri stupanju u bolnicu: negiranje situacije, nemirenje sa činjenicom da se razboleo, mogu se objasniti pravilno jedino samim procesom bolesti, odnosno njenim postojanjem.

Uzbuđuje mogućnost na koju su ukazali neki savremenici da je hronična duševna bolest plod — delo medicinske veštine, neprekidnih uzaludnih (ili čak hotimičnih!) pokušaja da se duševnom bolesniku pomogne, da se on bar zaleči, ako već ne može potpuno i da se izleči. Takvi nezgrapni pokušaji izrodili su se, po takvim shvatanjima, u jednu naročitu formu hronične psihoze. Ogorčeni svojim otkrićima ovi savremeni psihijatri pokušavaju voditi svoje misli do kraja. Izgledalo im je jasno da je postupak sa duševnim bolesnikom glavni krivac za njegovo trajno propadanje. Ovakav postupak su nalagali, kako njima izgleda, nosioci javne vlasti kojima su ideje slobode i novoga, koje su se mogle naslutiti u manifestacijama duševnih »bolesti«, opasne za establišment. Svaki napredak je moguć samo ako se staro uništi i vlastodršci ometaju

svima sredstvima svoje moći. Osloboditi nosioce novih pogleda prinude tzv. »lečenja« pojavilo se kao cilj broj jedan izvesnog broja dobronamernih stručnjaka. Kad se jednom čoveku koji, uviđajući sva zla sadašnjosti, teži novom, boljem, lepšem, vrati oduzeta sloboda, kada mu se priđe s ljubavlju i bez oznake činova, neće biti potrebni ovoliki »umirujući«, »ubitačni« lekovi koji iz osnove menjaju ili teže da izmene ličnost, da buntovnika učine pitomom ovcom — poslušnom kreaturom.

Vekovi su prošli otkako su ljudi, zainteresovani problemima »silaženja s uma«, pažljivim posmatranjima i beleženjem iskustava izgradili savremenu doktrinu psihoze i oformili njeno lečenje na današnjem stupnju razvoja. Lutanja su pri tome bila velika, srazmerna neznanju. Od kamenog poda ćelije, okova u »ludačkim kulama«, stariji su mlađima prenosili uputstva na osnovu kojih je postepeno stvorena koncepcija savremene bolnice za duševne bolesnike. Nju su izgradili stručnjaci — naučnici poštenim radom, dobrom voljom i s ljubavlju prema obolelim od te najteže, čisto ljudske bolesti — gubitka razuma. Ako su vekovima bolesnike tukli, nisu to činili da bi ih mučili iz ličnog zadovoljstva ili potrebe, niti radi udvaranja moćnicima na vlasti. Pokušavali su da ih time izleče, verovatno smatrajući da je batina manja kazna od ludila. I tako redom. Kada je duševnim bolesnicima kalemljena druga bolest — paralitičarima malarija, nije to činjeno zato da se sačuva društveni poredak i vlast, nego da se manjim zlom otkloni mnogo veće. Savremena duševna bolnica i savremeno lečenje duševnih bolesnika su pojmovi koje treba dobro definisati pre nego što se započne rušenje vekovnih tekovina dobrog poznavanja manifestacija i toka duševnih poremećaja i oboljenja i najbrižljivijeg lečenja duševnih bolesnika i postupanja sa njima. Ne može se doći do pravilnih zaključaka ako se nezainteresovanost za znanje, nebriga za čoveka, nepošteno prigrabljanje sredstava namenjenih lečenju i nezi obolelih, jednostavno izmeša, da ne upotrebimo reč »pobrka«, sa najpoštenijim i najzainteresovanijim radom najboljih lekara psihijatara i potom sve zajedno poruši, baci i zameni sasvim naivnim shvatanjima neukih dobrovoljaca ili pogrešnim ubeđenjima neznalica. Još gore, ako se u ovu tako osetljivu oblast čovekovog življenja unesu elementi borbe za prevlast u svetu, borbe u kojoj se ljudi ne mere merilima zdravog uma i ako se, površno, odnosi bolesnik — lekar porede sa odnosima heteronima: imperijalist — socijalist, a napredak znanja, sa revolucijom i uništenjem protivnika, tada se psihijatrijska bolnica, u kojoj se sa bolesnicima pre svega postupa po principima najlepših odnosa međuljudskog poštovanja, pa zatim, leče shodno najboljim, najpouzdanijim, najmanje škodljivim i opasnim načinima, u sredini koja najbolje odgovara psihofizičkom nivou obolelog i njegove rodbine, napada, okrivljuje i najzad i zatvara(!).

Preispitivanje odnosa društvo — duševni bolesnik pokazalo se korisnim. Ima još mnogo toga što se mora popraviti i izmeniti da bi medicinska nauka i njena grana — psihijatrija zaista maksimalno dobro mogla da koristi čoveku. Još uvek i u sredinama koje sebe drže naprednim, na kulturnom nivou koji sigurno nije osobito nizak, od duševnog bolesnika zaziru, boje ga se i veruju da je neizlečiv. Odgovarajući tim ubeđenjima, takva društva se zadovoljavaju sklanjanjem bolesnika na sigurno mesto i ni izdaleka ne ulažu u njegovo zbrinjavanje potrebna

materijalna sredstva. O psihijatrima u takvim sredinama ne misli se dobro. Pri tome se zaboravlja izreka: »U praznoj kujni, luda kuvarica«. Lišeni, nesnabdeveni potrebnim sredstvima, nepotsticani društvom koje od njih i ne očekuje povratak obolelog među zdrave, psihijatri i sami rizikuju da se zapuste. Vrzino kolo se zatvara: društvo utiče nepovoljno na psihijatriju, a ona nepovoljno na bolesnike, bolesnici se prikazuju onakvi za kakve ih društvo smatra. I na ovom mestu treba odati priznnje svakom pokretu protivu začmalosti psihijatrije. Međutim, začmalost i rezignacija koji još uvek ponegde vladaju ne smeju se izjednačavati sa savremenom psihijatrijom. To što ima rđavih i nepoštenih krojača ne znači da krojački zanat ne valja. Sigurno je tačno da atmosfera beznađa i potpune indiferentnosti naspram ljudskog bića koja se krije pod vidom rutinskog postupka i profesionalne deformacije onih koji su se posvetili staranju o duševnim bolesnicima, ne može popraviti njihovu sudbinu, niti doprineti njenom poboljšavanju, a nekmoli izlečenju. Da li, međutim, čovečno, pošteno i naučno vođen postupak sa bolesnicima, sam po sebi, vodi hronifikovanju bolesti i njenom pogoršanju, pitanje je na koje savremena naučna medicina, odnosno psihijatrija, daje odlučan odgovor: »Ne!« Onog trenutka kada u nauci naučni indikatori pokažu da je kretanje ka istini skrenulo sa pravog puta, istoga trenutka traže se nova rešenja i sasvim radikalno se koriguje kretanje napred i upravlja ka pravome cilju.

SUMMARY

CHRONIC PSYCHOTIC

The author thinks that a chronic schizophrenic represents an exemplary form of a chronic psychotic condition. That is why he discusses clinical characteristics of a chronic schizoprenic and points to diagnostic difficulties in distinguishing between a chronic schizophrenic condition and schizoide psychopathy, patients who are affected by the phenomenon of hospitalism, as well as between other chronic psychotic conditions. After a short review of the factors causing schizophrenia, the author presents some data which tell about a better prognosis of schizophrenia in comparison with that at the beginning of the 2oth ct, owing to modern psychopharmac and socio-therapic treatments. Finally, the author considers basic aspects of the complex relationship between the society and a mental patient.

ANU BiH АНУ

DUŠAN KECMANOVIĆ

DUGOTRAJNO HOSPITALIZOVNI SHIZOFRENI BOLESNICI I ČINIOCI KOJI POVEĆAVAJU (SMANJUJU) ŠANSU ZA NJIHOV POVRATAK U OTVORENU DRUŠTVENU ZAJEDNICU

APSTRAKT. Utvrđen je broj pacijenata, posebno shizofrenih, koji su preko dvije godine hospitalizovani u psihijatrijskim ustanovama Bosne i Hercegovine. Zatim je identifikovan stepen asociranosti pojedinih karakteristika shizofrenih pacijenata i njihovih porodica sa dugotrajnom ili kratkotrajnom hospitalizacijom. Iznijeta je moguća interpretacija nalaza da dugotrajno hospitalizovani shizofrenici značajno češće dolaze iz seoskih sredina i da su nižeg socio-ekonomskog statusa.

Uvod

Ima više razloga zanimanju za dugotrajno hospitalizovane psihijatrijske pacijente, znači one pacijente koji u bolnici borave u kontinuitetu duže od dvije godine. Ova vrsta pacijenata u znatnom broju zemalja zauzima između polovine i dvije trećine psihijatrijskog posteljnog fonda. Osim toga, bez obzira na psihičko stanje, ni jedan se pacijent ne može smatrati (re)socijalizovanim sve dotle dok se nalazi u duševnoj bolnici.

Ne može se dati pouzdan i nedvosmislen odgovor na pitanje zašto jedan bolesnik ostaje u duševnoj bolnici u kontinuitetu jednu, dvije ili više godina. Naime, mada ima i drugačijih mišljenja (P r y c e, 1972; O d e g a a r d, 1960), većina autora (K l o n o f f, 1960; A c t h é, 1966; M a s o n, 1960; M o r g a n, 1957) smatra da stanje duševnog zdravlja pacijenta najčešće nije onaj činilac od koga zavisi da li će se duševni bolesnik iz bolnice vratiti u otvorenu društvenu zajednicu. Zbog toga ne gube na aktuelnosti ona psihijatrijsko-epidemiološka istraživanja čiji je cilj da osvijetle fenomen dugotrajne hospitalizacije.

Sljedeći su ciljevi ovog rada:

a) utvrditi obim zauzetosti dugotrajno hospitalizovanim (u daljem tekstu: d. h.) shizofrenicima posteljnog fonda u stacionarnim psihijatrijskim ustanovama u SRBiH;

b) utvrditi psihičko stanje d. h. shizofrenika s obzirom na njihovu sposobnost da žive u otvorenoj društvenoj zajednici;

c) uporediti socioekonomske i demografske karakteristike d. h. i kratkotrajno hospitalizovanih (u daljem tekstu: k. h.) shizofrenih bolesnika;

d) uporediti spremnost rodbine d. h. i k. h. shizofrenika da prihvati bolesnika;

e) uporediti geografsku udaljenost domicila d. h. i k. h. shizofrenika od psihijatrijske bolnice u kojoj su hospitalizovani i

f) ispitati koje karakteristike pojedinih varijabli ispitanika i njihovih porodica djeluju povoljno, a koje nepovoljno na šansu da se d. h. shizofrenik vrati u otvorenu društvenu zajednicu.

Metoda rada i uzorak

Podaci o broju d. h. pacijenata u psihijatrijskim ustanovama (ima ih 14) Bosne i Hercegovine dobijeni su pomoću cenzusa koji je obavljen 5. 3. 1980. godine.

Istraživanjem su obuhvaćeni shizofreni bolesnici koji su dugotrajno hospitalizovani u Psihijatrijskoj bolnici »Domanovići« (pokraj Mostara) i u Psihijatrijskoj bolnici »Jakeš« (pokraj Modriče), kao i k. h. shizofrenici iz Psihijatrijske bolnice »Dr Nedo Zec«, Sarajevo.

U sve tri ustanove liječe se, u prvom redu, psihotični bolesnici. U prve dvije ustanove pretežno se nalaze dugotrajno, a u trećoj kratkotrajno hospitalizovani bolesnici. Sve tri ustanove imaju republički karakter, što znači da primaju pacijente iz cijele Bosne i Hercegovine. U psihijatrijskim bolnicama »Domanovići« i »Jakeš« nalazi se velika većina pacijenata koji su dugotrajno hospitalizovani u psihijatrijskim ustanovama Bosne i Hercegovine.

U uzorak k. h. shizofrenika ušli su shizofreni bolesnici koji su od 1. 6. 1979. do 1. 6. 1981. godine bili otpušteni iz Psihijatrijske klinike, Sarajevo, nakon boravka kraćeg od dvije godine, a pri tome nisu bili mlađi od 15 i stariji od 65 godina i nisu bolovali od nekog ozbiljnijeg organskog poremećaja koji iziskuje stalan medicinski nadzor. Na taj način dobijen je uzorak od 142 k. h. shizofrenika.

U uzorak d. h. shizofrenika ušli su sljedeći pacijenti: svaki drugi shizofrenik koji se 15. 3. 1980. godine zatekao u Psihijatrijskoj bolnici »Jakeš«, a zadovoljavao je ove kriterije: boravi u bolnici duže od dvije godine, stariji je od 15 i mlađi od 65 godina, ne pati od nekog ozbiljnijeg organskog poremećaja koji iziskuje stalan medicinski nadzor, i svaki shizofrenik koji se istoga dana zatekao u Psihijatrijskoj bolnici »Domanovići«, i zadovoljavao iste kriterije. Na taj način dobijen je uzorak od 322 d. h. shizofrenika.

Sve pacijente iz uzorka d. h. pregledala su tri psihijatra, jedan zaposlen u ustanovi u kojoj je pacijent hospitalizovan i dva iz drugih psihijatrijskih ustanova.

Na osnovu pregleda pacijenta, uvida u njegovu medicinsku dokumentaciju i podataka dobijenih od svih članova tima, trebalo je da psihijatri nedvosmisleno odgovore na pitanje: da li pacijent, s obzirom na aktuelnu kliničku sliku, može ili ne može da živi izvan bolnice?

Prema ocjeni psihijatara, od 322 pacijenta 224 (66.7%) može, a 98 (33.3%) ne može da živi izvan psihijatrijske ustanove. Do sličnih rezultata u pogledu sposobnosti d. h. bolesnika da žive izvan bolnice došli su Cross (1954) i Brown (1961).

Tako je uzorak d. h. shizofrenika smanjen na 224 ispitanika. Isključivanjem iz uzorka onih pacijenata čije psihičko stanje iziskuje njihovo zadržavanje u bolničkoj ustanovi, željeli smo da, u daljem radu, uporedimo izvjestan broj karakteristika onih pacijenata koji su, nakon boravka u ustanovi kraćeg od dvije godine, otpušteni zato što su, prema psihičkom stanju, mogli da žive izvan bolnice i onih pacijenata koji se nalaze u bolnici i nakon dvije godine provedene u njoj — mada to ne iziskuje stanje njihovog duševnog zdravlja.

Različita je dužina sadašnje hospitalizacije d. h. shizofrenika: 2—3 godine (46; 20.5%), 4—5 godina (126; 56.3%), 6—10 godina (35; 15.6%), 11—15 godina (1; 0.5%), 16 i više godina (12; 5.4%). Za 4 (1.7%) pacijenata nisu postojali tačni podaci.

Od ukupnog broja d. h. shizofrenika 31 (13.8%) pacijent je pri je sadašnje hospitalizacije boravio 2—5 godina u različitim psihijatrijskim ustanovama, 131 (58.5%) pacijent 6—15 godina, 60 (26.8%) pacijenata preko 16 godina, dok se za 2 (0.2%) pacijenta nisu mogli utvrditi tačni podaci.

Prije nego što su otpušteni 6 (3.8%) k. h. ispitanika boravilo je u bolničkoj ustanovi do 2 mjeseca, 40 (38.4%) 2—3 mjeseca, 31 (29.8%) 3—4 mjeseca i 27 (25.9%) preko 4 mjeseca.

U uzorku k. h. shizofrenika 47 (42.2%) pacijenata je prije sadašnje hospitalizacije boravilo u različitim psihijatrijskim ustanovama između 12 i 24 mjeseca, 26 (25.0%) pacijenata do 12 mjeseci, dok 31 (29.8%) pacijent ranije nije bio hospitalizovan.

Prilikom neposrednog ispitivanja onih činilaca koji povećavaju ili smanjuju šansu d. h. shizofrenika da budu otpušteni iz psihijatrijske ustanove koristili smo dosta specifičan metodski postupak, pa ćemo ga, radi boljeg razumijevanja, izložiti neposredno prije rezultata ispitivanja ovog aspekta d. h. ispitanika.

Rezultati

Na dan 1. 6. 1981. godine u stacionarnim psihijatrijskim ustanovama u SR Bosni i Hercegovini bilo je 2740 postelja, odnosno bolesnika. Od toga broja 787 bolesnika je bilo hospitalizovano u kontinuitetu duže od dvije godine. To znači da su gotovo trećinu (28.7%) psihijatrijskog posteljnog fonda zauzimali d. h. bolesnici.

Od cjelokupnog broja shizofrenika (N = 1427) hospitalizovanih u stacionarnim psihijatrijskim ustanovama u SR Bosni i Hercegovini 552 (38.6%) shizofrena bolesnika hospitalizovana su duže od dvije godine.

Tabela 1
DOB ISPITANIKA

Dob	D. h. shizofrenici broj	%	K. h. shizofrenici broj	%
15—24	—	—	46	32.5
25—34	22	9.8	57	40.1
35—50	140	62.5	34	23.9
51—56	45	20.1	4	2.8
Bez odgovora	17	7.6	1	0.7
Ukupno	224	100.0	142	100.0

X^2 = 143.67; gr. vr. = 2; d. f. = 2; S

D. h. i k. h. shizofrenici značajno se razlikuju prema dobi (tabela 1). K. h. ispitanici mahom imaju manje od 34, dok 162 (72.3%) d. h. ispitanika ima između 25 i 50 godina.

U ispitivanju školske spreme d. h. i k. h. ispitanika izvršena je dihotomizacija: do četiri razreda osnovne škole, i osmogodišnja škola i viši stepeni obrazovanja. Iz tabele 2 uočava se da svega 1.4% k. h. ispitanika nema nikakvu školsku spremu, dok gotovo jedna trećina (32.1%) d. h. ispitanika nije pohađala školu.

Tabela 2
ŠKOLSKA SPREMA ISPITANIKA

Školska sprema	D. h. shizofrenici broj	%	K. h. shizofrenici broj	%
Bez škole	72	32.1	2	1.4
Četvorog. OŠ	65	29.0	15	10.6
Osmogodiš. OŠ	29	12.9	23	16.2
Škola za KV rad.	32	14.3	23	16.2
Srednja škola	16	7.1	50	35.2
Viša, visoka, fak.	4	1.8	29	20.4
Bez odgovora	6	2.7	—	—
Ukupno	224	100.0	142	100.0

X^2 = 39.83; gr. vr. = 3.84; d. f. = 1; S

Stepenu obrazovanja odgovara i vrsta zanimanja koje su pacijenti obavljali prije dolaska u bolnicu (tabela 3). Tako su 93 (41.6%) d. h. ispitanika domaćice i zemljoradnici. Deset puta manje k. h. ispitanika obavlja isto zanimanje.

Tabela 3
ZANIMANJE ISPITANIKA PRIJE DOLASKA U BOLNICU

Zanimanje	D. h. shizofrenici broj	%	K. h. shizofrenici broj	%
Domaćica, zemljoradnik	93	41.6	7	4.9
Privatni zanatlija, radnik, službenik	100	44.6	85	59.9
Korisnik soc. pomoći, penz., na škol.	26	11.6	50	35.2
Bez odgovora	5	2.2	—	—
Ukupno	224	100.0	142	100.0

$X^2 = 69.36$; gr. vr. = 5.99; d. f. = 2; S

U ispitivanju značajnosti razlike između d. h. i k. h. ispitanika prema tipu porodice iz koje su došli u bolnicu (tabela 4) zapaža se da k. h. ispitanici potiču iz bračnih i roditeljskih zajednica u znatno većem broju nego što su očekivane frekvencije.

Tabela 4
TIP PORODIČNE ZAJEDNICE IZ KOJE SU ISPITANICI SMJEŠTENI U PSIHIJATRIJSKU BOLNICU

Tip porodične zajednice	D. h. shizofrenici broj	%	K. h. shizofrenici broj	%
Bračna	47	21.0	39	27.5
Roditeljska	96	42.9	90	63.4
Rodbinska	59	26.3	8	5.6
Živio sam	4	1.8	5	3.5
Bez odgovora	18	8.0	—	—
Ukupno	224	100.0	142	100.0

$X^2 = 19.8$; gr. vr. = 3.84; d. f. = 1; S

Iz tabele 5 se vidi da, u odnosu na k. h. shizofrenike, d. h. ispitanici u značajno većem broju slučajeva potiču iz seoskih sredina.

Tabela 5
TIP NASELJA U KOME ŽIVI PORODIČNA ZAJEDNICA ISPITANIKA

Tip naselja	D. h. shizofrenici broj	%	K. h. shizofrenici broj	%
Selo	148	66.1	74	52.1
Grad	58	25.9	68	47.9
Bez odgovora	18	8.0	—	—
Ukupno	224	100.0	142	100.0

$X^2 = 14.2$; gr. vr. = 3.84; d. f. = 1; S

Prilikom analize odnosa između d. h. i k. h. ispitanika s obzirom na to da li žele da napuste bolnicu, pokazalo se (tabela 6) da značajno veći broj k. h. ispitanika želi da napusti bolnicu. Karakteristična je dosta oštra polarizacija stavova k. h. ispitanika, dok kod d. h. ispitanika postoji znatan varijabilitet stavova.

Tabela 6

ŽELJA ISPITANIKA DA NAPUSTE BOLNICU

Želja da napusti bolnicu	D. h. shizofrenici broj	%	K. h. shizofrenici broj	%
Želi da napusti bolnicu	110	49.1	73	51.4
Želi da promijeni bolnicu	24	10.7	1	0.7
Indiferentan	29	12.9	—	—
Ne želi da napusti bolnicu	45	20.1	66	46.5
Bez odgovora	16	7.2	2	1.4
Ukupno	224	100.0	142	100.0

$X^2 = 10.58$; gr. vr. = 3.84; d. f. = 1; S

Udaljenost od bolnice domicila porodične zajednice iz koje je pacijent došao u bolnicu odredili smo tako što smo oko svake bolnice napravili tri koncentrične zone. Najudaljenija tačka od bolnice prve zone iznosila je 63 km, druge 126 km, a treće 189 km vazdušne linije (tabela 7).

Tabela 7

UDALJENOST DOMICILA ISPITANIKA OD PSIHIJATRIJSKE BOLNICE U KOJOJ SU HOSPITALIZOVANI

	1. ZONA	2. ZONA	3. ZONA	IZVAN BiH	Ukupno
D. h. ispitanici	114 (50.9%)	55 (24.5%)	52 (23.2%)	3 (1.3%)	224 (100.0%)
K. h. ispitanici	94 (66.2%)	29 (20.4%)	16 (11.2%)	3 (2.2%)	142 (100.0%)

$X^2 = 10.57$; gr. vr. = 5.99; d. f. = 2; S

O tome koliko se srodnici zanimaju za pacijenta svjedoči učestalost njihovih posjeta pacijentu (tabela 8). Srodnici mnogo češće posjećuju k. h. nego d. h. pacijente. Tako gotovo jedna trećina (29.0%) d. h. pacijenata ima samo jednu ili dvije posjete godišnje, a u istom periodu srodnici 25—48 puta posjete 28.2% k. h. ispitanika.

Tabela 8
UČESTALOST POSJETA RODBINE ISPITANICIMA

Broj posjeta (godišnje)	D. h. shizofrenici broj	%	K. h. shizofrenici broj	%
1—2	65	29.0	—	—
3—6	36	45.1	1	0.7
7—12	33	14.7	12	8.4
13—48	10	4.5	71	50.0
49 i više	2	0.9	44	31.0
Nema posjeta	65	29.0	14	9.9
Bez odgovora	13	5.8	—	—
Ukupno	224	100.0	142	100.0

$X^2 = 174.02$; gr. vr. = 5.9; d. f. = 2; S

U razmatranju otpusta iz psihijatrijske bolnice i povratka u zajednicu d. h. ispitanika izdvojili smo dva seta varijabli koje, na osnovu vlastitih zapažanja i podataka iz literature, smatramo relevantnim u procesu otpusta d. h. shizofrenika iz bolnice.

Prvi set varijabli (u daljem tekstu: α set) čine:

— obostrana (i pacijentova i starješine njegove porodične zajednice) želja za povratak ispitanika,

— materijalno-stambeni i emocionalni uslovi za povratak pacijenta,

— broj posjeta rodbine ispitanika, — i

— broj posjeta članova uže porodice ispitaniku.

Drugi set varijabli (u daljem tekstu: β set) čine:

— dužina bolesti ispitanika,

— tip naselja u kome živi ispitanik, odnosno njegova porodična zajednica,

— broj dosadašnjih hospitalizacija ispitanika, — i

— dob ispitanika.

Zatim smo izvršili rangiranje varijabli prema stepenu uticaja na otpust ispitanika. Rangiranje varijabli, odnosno određivanje njihovih pondera, kao i u slučaju izbora varijabli, izvršili smo na temelju vlastitog iskustva i dosadašnjih rezultata ispitivanja uslova povratka u zajednicu d. h. shizofrenika.

U α setu varijabli varijabla *obostrana želja* dobila je ponder »4«, *materijalno-stambeni i emocionalni uslovi za povratak* ponder »3«, *broj posjeta ispitaniku članova uže porodice* ponder »2«, i *broj posjeta ispitanika* ponder »1«.

Svaka varijabla je dihotomno ponderisana. To znači da pozitivna karakteristika varijable donosi varijabli pripadajući ponder, a njena

negativna karakteristika ne donosi varijabli pripadajući ponder. Broj posjeta uopšte i broj posjeta članova uže porodice do dvije posjete (uključujući drugu) godišnje cijenjen je kao nepovoljna karakteristika, a više od dvije posjete godišnje kao pozitivna karakteristika varijable koja nosi pripadajući ponder. Pošto se kod ostalih varijabli α seta radi o kvalitativnim veličinama, tri člana istraživačkog tima su cijenila da li se u svakom konkretnom slučaju radi o pozitivnoj ili negativnoj karakteristici pojedine varijable.

Nakon izvršenog ponderisanja i dihotomizacije varijabli, izvršeno je zbiranje pondera varijabli, a potom rangovanje zbirova pondera varijabli. Tako je dobijena skala od 12 rangova, počevši od optimalnih do najnepovoljnijih u vezi sa šansom d. h. shizofrenika da se vrati u zajednicu.

Isti metodski postupak, znači, rangovanje varijabli, njihova dihotomizacija, sabiranje pondera i rangovanje zbira pondera, proveden je i sa varijablama β seta. U β setu varijabli varijabla *dužina bolesti* dobila je ponder »5«, varijabla *tip naselja* ponder »4«, varijabla *školska sprema* ponder »3«, varijabla *broj hospitalizacija* ponder »2«, a varijabla *dob bolesnika* ponder »1«.

Dok smo prilikom rangovanja zbira pondera varijabli α seta dobili skalu od 12 rangova, kod rangovanja zbira pondera varijabli β seta dobijena je skala od 29 rangova. Naime, istu vrijednost zbira pondera davale su različite kombinacije povoljnih (pozitivnih) i negativnih karakteristika različitih varijabli. Pošto u skali od 29 rangova pojedini rangovi imaju veoma male frekvencije, izvršili smo sažimanje pojedinih zbirova skorova u jedan rang.

Dihotomizacija varijabli β seta izvršena je na sljedeći način:

	pozitivna karakteristika	*negativna karakteristika*
1) dužina bolesti	1—15 godina	preko 15 godina
2) tip naselja	selo	grad
3) školska sprema	do osmogod. škole	više od osm. škole
4) broj hospital.	1—3	više od 3
5) dob	do 50 godina	više od 50 godina

Kao otpušten tretiran je onaj pacijent koji se godinu dana nakon otpusta nije vratio u ustanovu iz koje je otpušten, niti je hospitalizovan u neku drugu ustanovu.

Na tabeli 9 prikazan je, u frekvencijama i procentima, raspored ispitanika u svakoj od 12 grupa koje su rangirane prema zbiru pondera. Rang »1« ima najveći zbir pondera, što znači da se u njemu nalaze oni ispitanici koji imaju najpovoljnije karakteristike varijabli α seta. Shodno tome, od ranga »1« do ranga »12« opada stepen povoljnosti varijabli.

Tabela 9

ISPITANICI PREMA KARAKTERISTIKAMA VARIJABLI α SETA I STEPENU POVOLJNOSTI USLOVA ZA NJIHOV POVRATAK U ZAJEDNICU

Rang zbira pondera	Varijable: Posjete	Obostrana želja	Posjete uže porodice	Uslovi za povratak	Ukupno broj	Ukupno %
	p o n d e r i					
	1	4	2	3		
1.	1	4	2	3	16	7.1
2.	—	4	2	3	6	2.7
3.	—	—	—	3	4	1.8
4.	1	4	2	—	1	0.4
5.	—	4	2	—	5	2.2
6.	1	—	2	3	17	7.6
7.	—	—	—	—	11	4.9
8.	—	4	—	—	3	1.3
9.	—	—	—	3	6	2.7
10.	1	—	2	—	47	21.0
11.	—	—	2	—	39	17.4
12.	—	—	—	—	69	30.9
Ukupno					224	100.0

Uočavaju se sljedeće karakteristike (tabela 9):

a) Od ukupne populacije d. h. shizofrenih bolesnika (N = 224) u prve tri grupe nalazi se 11.6% ispitanika. Da je iznesena klasifikacija realna potvrđuje i podatak da od 20 ispitanika koji su se vratili u otvorenu društvenu zajednicu 10 pripada ovim trima prvim grupama (1, 2, 3).

b) Drugi ekstremni dio skale odnosi se na tri posljednje grupe (ranga) (10, 11, 12), koje su prognostički najnepovoljnije. U ove tri grupe nalazi se 69.3% ispitanika, koji praktično imaju veoma nepovoljne uslove za povratak u zajednicu. Pa, ipak, uprkos ovako nepovoljnim uslovima, od ukupnog broja ispitanika koji su se vratili u otvorenu društvenu zajednicu (n = 20) četiri potiču iz ove tri posljednje, po šansama njenih članova da se vrate u zajednicu nepovoljne grupe.

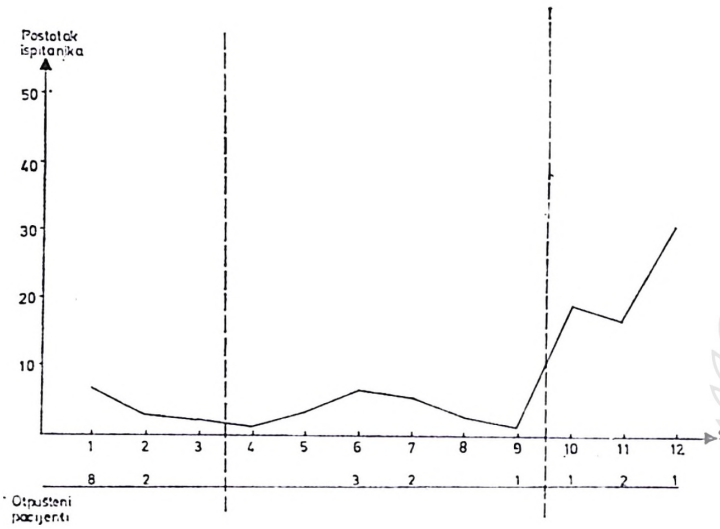
c) Hipotetski posmatrano, podjednake su šanse za povratak ispitanika iz svih 12 grupa. Zato je postavljena hipoteza o takvoj distribuciji koja je testirana H^2 testom.

Dobijeni X^2 ($X^2 = 262{,}12$; df = 11; gr. vr. = 19.68; $p < 0.05$) pokazuje da postoji statistički veoma značajna razlika između opaženih i očekivanih frekvencija, što praktično znači da se ispitanici distribuju značajno više u nepovoljnom dijelu skale, to jest u onim grupama čiji članovi nemaju šansu za povratak u zajednicu.

Podaci o ukupnom broju pacijenata (u procentima) i njihovom rasporedu po rangovima povoljnosti za povratak u zajednicu preneseni su sa tabele 9 na grafikon 1. U dnu grafikona 1 naveden je broj (u apsolutnim vrijednostima) ispitanika koji su optušteni iz psihijatrijske bolnice: ovi ispitanici su navedeni ispod pripadajućeg ranga koji izražava stepen povoljnosti šanse za povratak u zajednicu. Kao što se vidi iz poligona procenata, distribucija ispitanika pokazuje blago izražen oblik »U« distribucije. Krajevi ove distribucije su prve tri i posljednje tri grupe (ranga).

Grafikon 1

Poligon frekvencija ispitanika prema stepenu povoljnosti uslova za njihov povratak u zajednicu (α set varijabli)



Iz grafikona 1 i grafikona 2, na kome je prikazan poligon frekvencija ispitanika koji su napustili bolnicu i ukupnog broja ispitanika prema stepenu povoljnosti uslova za njihov povratak u zajednicu, vidi se da, u cjelini, malo pacijenata ima povoljne karakteristike α seta varijabli. To odgovara činjenici da je iz cijele populacije (N = 224) otpušteno samo 20 (8%) ispitanika.

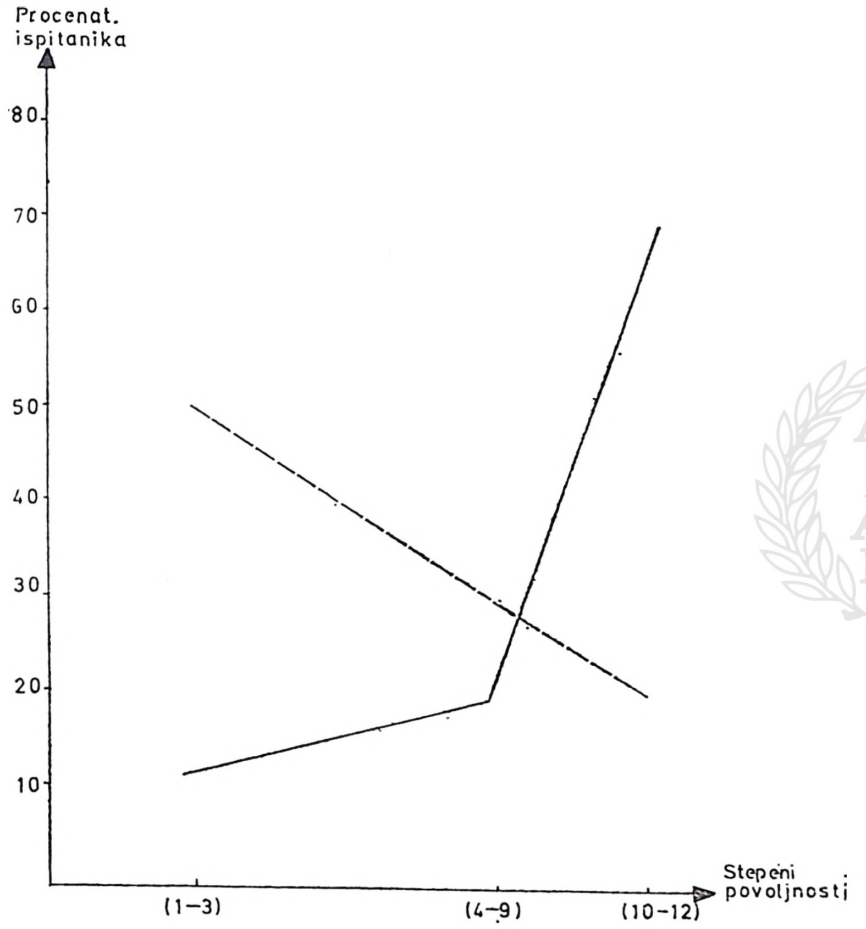
U skupini pacijenata (grafikon 2) sa najpovoljnijim karakteristikama (1—3 rang) varijabli α seta nalazi se samo 26 (11.6%) od ukupnog broja (N = 224) ispitanika. U skupini ispitanika sa povoljnim karakteristikama (4—9 rang) varijabli α seta nalazi se 43 (19.9%) ispitanika, dok se u skupini sa nepovoljnim karakteristikama (10—12 rang) varijabli α seta nalazi 155 (69.1%) ispitanika.

Oni, pak, pacijenti koji su se vratili u otvorenu društvenu zajednicu imaju relativno veoma povoljne karakteristike varijabli α seta. Drugim riječima, broj pacijenata koji se vratio u otvorenu društvenu zajednicu najvećim dijelom odgovara stepenu povoljnosti karakteristika varijabli α seta koje su utvrđene kod ovih pacijenata. Tako je iz,

po uslovima za povratak u zajednicu, najpovoljnije skupine (1—3 rang) otpušeno 50%, iz srednje povoljne skupine (4—9 rang) 30%, a iz nepovoljne skupine (10—12 rang) 20% pacijenata od ukupnog broja vraćenih (n = 20).

Grafikon 2

Procenti ispitanika u svakoj skupini od ukupnog broja ispitanika (N = 224) i procenti otpuštenih u svakoj skupini od ukupnog broja otpuštenih (N = 20) (α set)



Legenda

—— ukupan broj (u postotcima) ispitanika

---- ispitanici (u postotcima) koji su napustili bolnicu

Na tabeli 10, u frekvencijama i procentima, prikazan je raspored pacijenata u svakoj od 14 grupa (rangova) prema karakteristikama varijabli β seta. Kao i u tabeli 9, rang »1« ima najveći zbir pondera, što znači da se u toj grupi nalaze oni pacijenti koji imaju najpovoljnije karakteristike varijabli β seta. Shodno tome, od ranga 1 do ranga 14

opada stepen povoljnosti karakteristika varijabli: dužina bolesti, tip naselja u kome živi porodična zajednica pacijenta, školska sprema pacijenta, broj dosadašnjih hospitalizacija i dob pacijenta.

Tabela 10

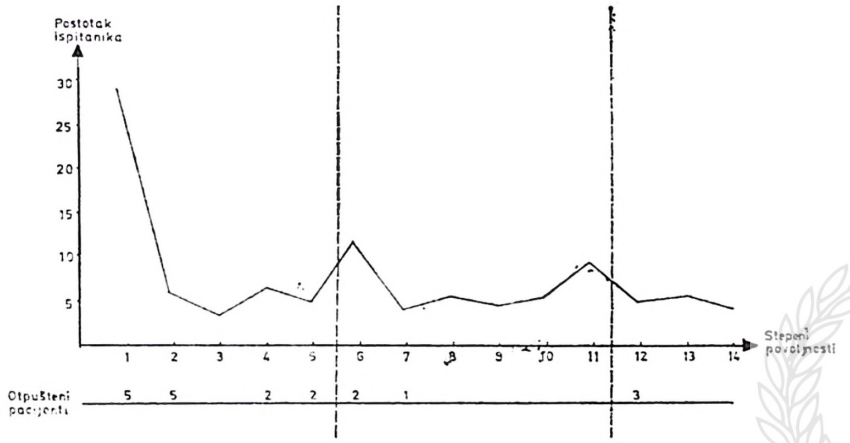
ISPITANICI PREMA KARAKTERISTIKAMA VARIJABLI β SETA I STEPENU POVOLJNOSTI USLOVA ZA NJIHOV POVRATAK U ZAJEDNICU

Rang zbira pondera	Tip naselja	Dužina bolesti	Broj hospitaliz.	Dob	Školska sprema	Ukupno broj	Ukupno %
	p	o	n	d	e r i		
	4	5	2	1	3		
1.	4	5	2	1	3	64	28.6
2.	4	5	2	—	3	15	6.6
3.	4	5	—	1	3	7	3.1
	4	5	2	1	—		
4	4	5	—	—	3	15	6.6
	—	5	2	1	3		
5.	4	5	2	—	—	11	4.8
6.	4	—	2	1	3	28	12.5
	—	5	2	—	3		
7.	4	5	—	1	—	7	3.1
	—	5	—	1	3		
	4	—	2	—	3		
8.	4	5	2	—	—	12	5.3
	—	5	2	1	—		
9.	4	—	—	1	3	8	3.6
	—	5	—	—	3		
	4	—	2	1	—		
10.	—	5	2	—	—	10	4.9
	—	—	2	1	3		
11.	4	—	2	—	—	19	8.5
	—	5	—	1	—		
	4	—	—	1	—		
12.	—	—	2	—	3	8	3.6
	—	—	—	1	3		
13.	—	—	—	—	3	11	4.8
	—	—	2	1	—		
	—	—	2	—	—		
14.	—	—	—	1	—	9	4.0
	—	—	—	—	—		
Ukupno						224	100.0

Podaci o svim ispitanicima (u procentima), shodno njihovom rasporedu u rangove prema stepenu povoljnosti uslova za povratak u zajednicu, preneseni su iz tabele 10 na grafikon 3. Za razliku od distribucije ispitanika prema karakteristikama varijabli α seta koja ima blago izražen »U« oblik, distribucija prema karakteristikama varijabli β seta ima oblik Poissonove distribucije.

Grafikon 3

Poligon frekvencije ispitanika prema stepenu povoljnosti uslova za njihov povratak u zajednicu (β set varijabli)



Iz grafikona 4, na kome je prikazan poligon frekvencija ispitanika koji su napustili bolnicu i ukupnog broja ispitanika prema stepenu povoljnosti uslova za njihov povratak u zajednicu, vidljivo je da od ukupnog broja pacijenata (N = 224) 122 (54.4%) ispitanika ima povoljne karakteristike (1—5 rang) varijabli β seta. U skupini sa srednje povoljnim karakteristikama (6—11 rang) β seta varijabli nalazi se 84 (37.5%), a u skupini sa nepovoljnim karakteristikama (12—14 rang) varijabli β seta ima 18 (8.0%) pacijenata.

Od pacijenata koji su otpušteni iz bolnice (n = 20) najveći broj (14 ili 70%) ima veoma povoljne karakteristike (1—5 rang) varijabli β seta. U skupini sa srednje povoljnim (6—11 rang) i nepovoljnim (12—14 rang) karakteristikama varijabli β seta nalaze se po 3 pacijenta (po 15%), koji su se vratili u zajednicu.

Činjenica da najveći broj pacijenata koji su otpušteni iz bolnice ima veoma povoljne karakteristike varijabli β seta pokazuje da veoma povoljne, odnosno srednje povoljne karakteristike varijabli β seta faktički povećavaju šansu pacijenta da bude otpušten iz bolnice, ali nisu i dovoljne da bi pacijent bio otpušten iz bolnice. Jer, da su veoma povoljne karakteristike varijabli β seta dovoljne da pacijent bude otpušten iz psihijatrijske bolnice, onda ne bi od ukupnog broja pacijenata

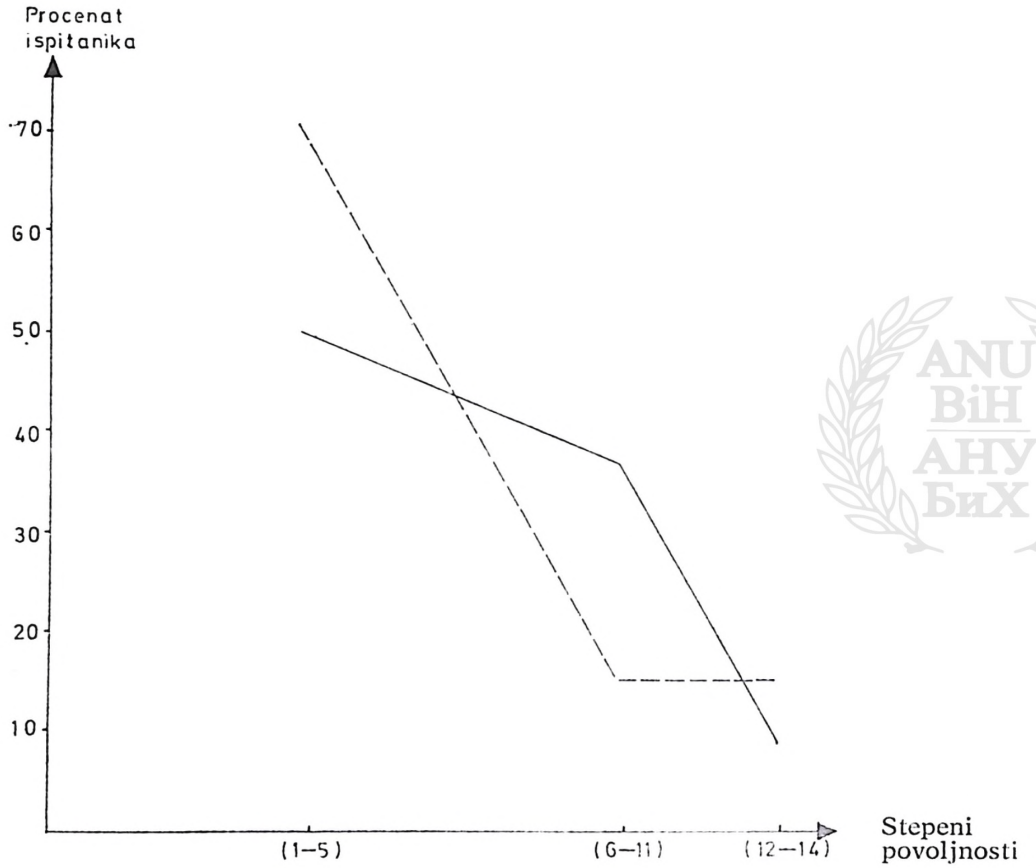
ANU BiH АНУ БиХ

(N = 122) koji imaju veoma povoljne karakteristike varijabli β seta samo 14 (12.5%) ispitanika bilo otpušteno kući.

Veći stepen determinantnosti karakteristika varijabli α nego β seta u odnosu na šansu pacijenta da bude otpušten iz bolnice vidljiv

Grafikon 4

Procenti ispitanika u svakoj skupini od ukupnog broja ispitanika (N = 224) i procenti otpuštenih u svakoj skupini od ukupnog broja otpuštenih (N = 20) (β set)



Legenda

—— ukupan broj (u postotcima) ispitanika

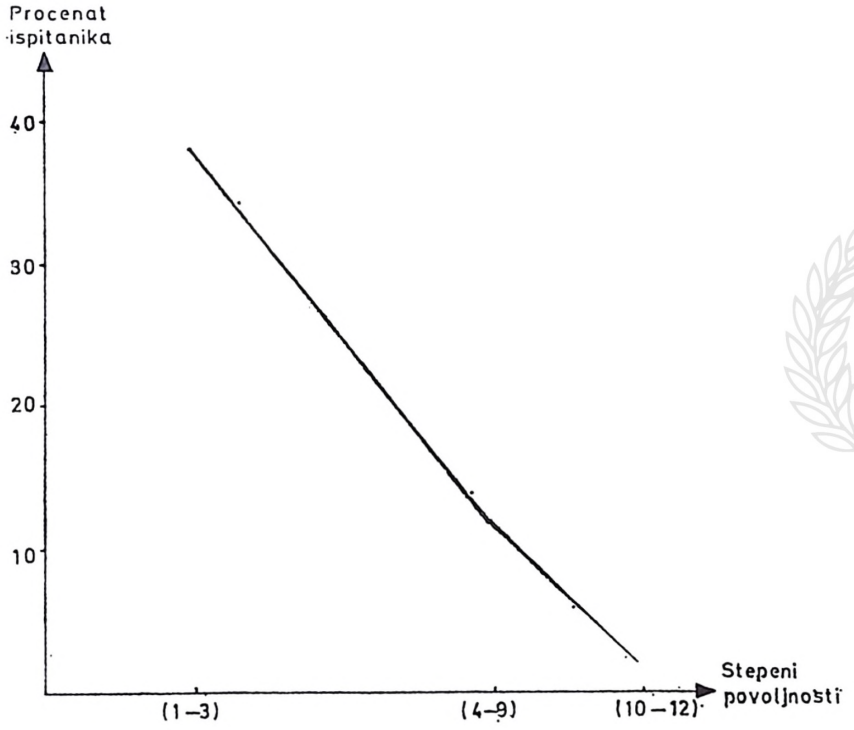
---- ispitanici (u postotcima) koji su napustili bolnicu

je iz grafikona 5 i grafikona 6, na kojima je prikazan odnos otpuštenih i ukupnog broja pacijenata u svakoj od tri osnovne skupine koje prikazuju stepen povoljnosti karakteristika varijabli α, odnosno β seta.

Na grafikonu 5 vidi se da je u skupini ispitanika sa veoma povoljnim karakteristikama (1—3 rang) varijabli α seta od 26 otpušteno 10 (38.5%) pacijenata; u skupini ispitanika sa srednje povoljnim (4—9 rang) karakteristikama varijabli α seta od 43 otpušteno je 5 (11.6%) ispitanika, a u skupini ispitanika sa nepovoljnim karakteristikama (10—12 rang) varijabli α seta od 181 otpušteno je 5 (2.7%) pacijenata.

Grafikon 5

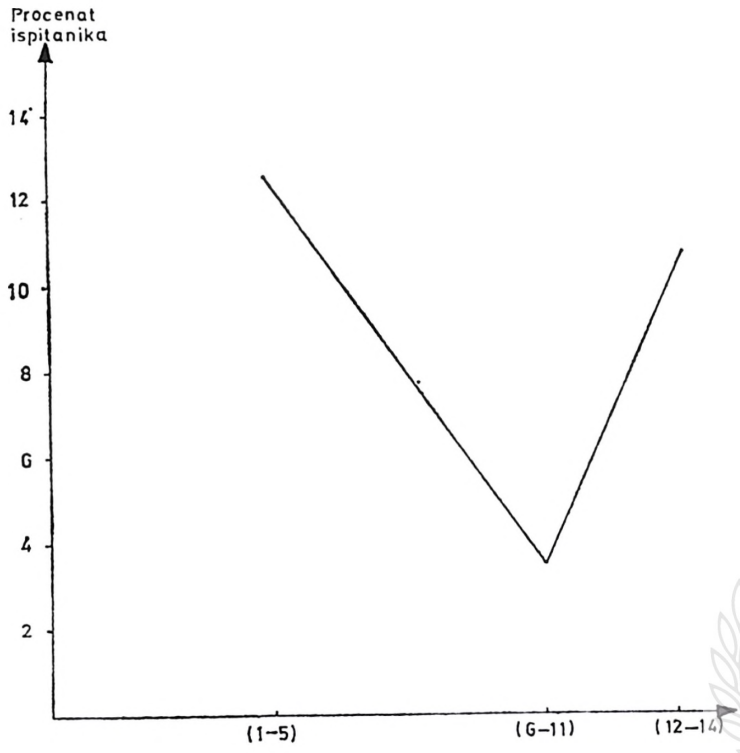
Procenti učešća otpuštenih ispitanika u ukupnom broju ispitanika i povoljnosti uslova za njihov povratak u zajednicu (grupirano; α set)



Na grafikonu 6 vidi se da je od ukupnog broja pacijenata (N = 122) koji imaju veoma povoljne karakteristike (1—5 rang) varijabli β seta otpušteno 14 (12.5%) pacijenata. Tri pacijenta (3.5%) su otišla iz skupine pacijenata koji imaju srednje povoljne (6—11 rang) karakteristike varijabli β seta. Nizak stepen determinantnosti karakteristika varijabli β seta u odnosu na karakteristike varijabli α seta pokazuje i relativno visok broj (10.7%) pacijenata iz skupine ispitanika sa nepovoljnim (12—14 rang) karakteristikama β seta varijabli koji su se vratili kući.

Grafikon 6

Procenti učešća otpuštenih ispitanika u ukupnom broju ispitanika i povoljnosti uslova za njihov povratak u zajednicu (grupirano; β set)



Diskusija

Podatak da gotovo jednu trećinu psihijatrijskog posteljnog fonda u Bosni i Hercegovini zauzimaju d. h. bolesnici ne prikazuje stvaran broj d. h. bolesnika iz ovog regiona. Naime, u psihijatrijskim bolnicama susjednih republika ima 414 d. h. i 31 k. h. pacijent iz Bosne i Hercegovine. Oni su tamo smješteni zato što u bolnicama Bosne i Hercegovine nije bilo slobodnog mjesta. Sa oko 0.6 promila psihijatrijskih kreveta Bosna i Hercegovina ima polovinu prosječnog broja psihijatrijskih kreveta u Jugoslaviji, i to uz potpuno neorganizovanu vanbolničku psihijatrijsku zaštitu.

Mada je starija od populacije k. h. bolesnika, populacija d. h. bolesnika, što su našli i I s r a e l i J o h n s o n (1956), nije stara: 72.3% bolesnika nema preko 50 godina života.

Imajući u vidu visok stepen asociranosti između dugotrajne hospitalizacije i niskog obrazovnog nivoa ispitanika, nikakva ili niska školska sprema predstavlja socijalni hendikep pacijenta. Do istih rezultata u pogledu obrazovnog nivoa d. h. pacijenata došli su D u n h a m (1946) i L o c k e (1962). Pošto u Jugoslaviji postoji visok stepen korelacije između niskog obrazovanja i obavljanja, po socijalnom prestižu,

niskih zanimanja, očekivan je nalaz da su d. h. shizofrenici prije dolaska u bolnicu obavljali, po socijalnom prestižu, niža zanimanja.

Osim što su srednje životne dobi, niskog obrazovanja i što obavljaju, po socijalnom prestižu, neprivlačna zanimanja, d. h. shizofrenici potiču češće iz rodbinskih nego iz bračnih i roditeljskih porodičnih zajednica, i prije prijema u bolnicu najvećim dijelom su živjeli u seoskoj sredini.

Mada ima istraživanja (Wanklin, 1956, na primjer) prema čijim rezultatima shizofreni pacijenti iz nižih socio-ekonomskih slojeva imaju istu šansu kao i oni iz visokih i viših da budu otpušteni iz bolnice, najveći broj istraživača (Carstairs, 1955; Cooper, 1961; Hollingshead, 1958) koji su proučavali odnos između socijalne klase bolesnika i njihove šanse da budu otpušteni iz bolnice utvrdio je da pacijenti iz nižih socijalnih klasa imaju manju šansu da budu otpušteni iz bolnice.

U tom smislu govore i rezultati ovog istraživanja, s tim što je, po našem mišljenju, značajan podatak da su porodice iz kojih su pacijenti došli u bolnicu nastanjene pretežno u seoskim krajevima, gdje i inače žive ljudi nižeg obrazovanja i nižeg socio-ekonomskog statusa.

S obzirom na sociokulturne karakteristike seoskog miljea u Jugoslaviji, čini se da u kompleksu nezavisnih varijabli: stepen obrazovanja, vrsta zanimanja i mjesto stanovanja (grad — selo) — ova posljednja varijabla ima posebnu ulogu u procesu određivanja stepena interesa srodnika za pacijenta u toku njegovog boravka u bolnici, pa time, u većoj ili manjoj mjeri, i za njegov povratak u zajednicu.

Na selu su svi svima na oku. Od ostalih žitelja sela ništa se ne može sakriti, najmanje duševni bolesnik u vlastitom domaćinstvu. Samim tim, ako duševni bolesnik živi u porodici, njegovi srodnici će, češće na selu nego u gradu, biti svjedoci sažaljenja i odbojnosti koje populacija gaji prema duševnom bolesniku i članovima njegove porodice. Dalje, ljudi u gradskim sredinama više vjeruju u moć nauke i stoga sa više optimizma gledaju na mogućnost ublažavanja ili čak izlječenja i najtežih oboljenja, u koje sigurno spada shizofrenija. Seljaci spremnije prihvataju duševnu bolest kao nesreću kojoj nema lijeka, i zato bolesnika brže i lakše zaborave kada njegova hospitalizacija potraje nekoliko mjeseci ili čak godina. Najzad, vjerovatno zbog višeg stepena nataliteta i nižeg sociokulturnog standarda, na selu ljudski život manje vrijedi, pa je vjerovatno i to razlog što seljaci lakše otpišu jednog svog člana kada duševno oboli i kada se iole duže vrijeme zadrži u duševnoj bolnici.

O stavu srodnika prema mogućnosti otpusta bolesnika na svoj način govori podatak da srodnici veoma rijetko posjećuju d. h. shizofrenike. Tako 29.0% d. h. shizofrenika niko ne posjećuje u toku godinu dana, a drugu trećinu ove kategorije pacijenata srodnici posjete jednom ili dva puta godišnje. Drugim riječima, srodnici više od polovine d. h. shizofrenika (58.0%) veoma rijetko ili nikako viđaju bolesnika.

Sigurno je da i drugi činioci određuju kratak ili dug boravak pacijenata u duševnoj bolnici. Tako su i rezultati našeg istraživanja

pokazali značaj geografske udaljenosti bolnice od mjesta stanovanja pacijenta, odnosno njegove porodice, na što su 1966. godine ukazali Weiss i Macaulay.

Što se tiče želje samog pacijenta da napusti bolnicu, podatak da polovina (49.1%) d. h. shizofrenika i polovina (51.0%) k. h. shizofrenika želi da napusti bolnicu ukazuje da fenomen hospitalizma nije izražen onoliko koliko se moglo očekivati s obzirom na vrijeme koje su d. h. pacijenti proveli u bolnici. Interesantno je da je kod k. h. pacijenata stav prema otpustu alternativan: oni ili žele ili ne žele da napuste bolnicu. S druge strane, 10.7% d. h. shizofrenika želi da promijeni bolnicu, a 12.9% njih je indiferentno prema mogućnosti napuštanja bolnice. Uvažimo li, međutim, Freemanovo (1963) mišljenje da d. h. pacijenti odsustvo želje da napuste bolnicu često izražavaju indiferentnošću i neodlučnošću, možemo smatrati da praktično polovina d. h. shizofrenika ne želi da napusti bolnicu.

Prilikom analize varijabli α i β seta na otpust ili ostajanje u bolnici d. h. shizofrenika pokazalo se da je za povratak pacijenta u otvorenu društvenu zajednicu bitan emocionalno-volitivan činilac — i kod pacijenta, i kod članova njegove porodice. Ako pacijent želi da napusti bolnicu, a i njegova rodbina želi da se on vrati u zajednicu i prema njemu gaji emociono topao stav i brigu za njegovu sudbinu, što se, između ostalog, izražava relativno čestim posjećivanjem bolesnika, tada su zadovoljeni osnovni uslovi da se pacijent vrati u otvorenu društvenu zajednicu.

Veća determinantnost varijabli α seta nego β seta na otpust, odnosno ostanak u bolnici d. h. shizofrenika proizlazi dijelom iz činjenice da su varijable α seta (osim materijalnih uslova u porodičnoj zajednici pacijenta) zapravo zavisne varijable, odnosno da pozitivne ili negativne karakteristike varijabli α seta predstavljaju ishod, rezultat djelovanja nezavisnih varijabli od kojih nam je poznat samo jedan broj. Isto tako, za samo jedan broj varijabli znamo koje njihove karakteristike imaju povoljan, a koje nepovoljan efekat u odnosu na otpust d. h. ispitanika. Prema tome, moglo se i očekivati da varijable β seta, koje su u cjelini nezavisne i čije smo povoljne i nepovoljne karakteristike — u sklopu primijenjenog metodskog postupka — u krajnjoj liniji arbitrarno odredili, neće biti u onako visokom stepenu asocirane kao karakteristike varijabli α seta — sa faktičkim brojem d. h. shizofrenih bolesnika koji su otpušteni ili su ostali u bolnici.

Najzad, sigurno je da relativno manji stepen determinacije karakteristika varijabli β seta na otpust d. h. ispitanika dijelom potiče i od toga što je, u dihotomnoj karakterizaciji varijable *mjesto stanovanja (grad)* ocijenjen kao negativna, a *selo* kao pozitivna karakteristika. Kao što su, međutim, pokazali rezultati komparativnog ispitivanja obilježja d. h. i k. h. shizofrenih bolesnika, gradska (a ne ruralna!) sredina asocirana je sa spremnošću da se pacijent primi u porodičnu zajednicu.

Rezimirajući, može se reći da je d. h. shizofrenik srednje životne dobi, nižeg obrazovanja, da je, prije prijema u bolnicu, živio na selu koje je dosta udaljeno od bolnice u kojoj je hospitalizovan. Prije dolaska u bolnicu bolesnik nije živio s roditeljima, niti je bio sklopio brak. D. h. shizofrenika veoma rijetko posjećuju srodnici.

SUMMARY

LONG-TERM HOSPITALIZATION OF SCHIZOPHRENICS AND FACTORS DETERMINING THE CHANCES OF THEIR REHABILITATION IN THE OPEN COMMUNITY

The number of schizophrenics hospitalized for more than two years in the psychiatric institutions of Bosnia-Hercegovina was found out. Then, we identified the association between certain characteristics of patients and their families on one hand, and, short-term or long-term hospitalization on the other. A possible interpretation of the findings is presented, indicating that longterm hospitalized schizophrenics much more often come from rural regions and lower social layers.

LITERATURA

Acthé, K. A., Stenback, A. (1966): *Chronic psychiatric hospital patients.* Acta psychiat. Scand. 42, 341—348.

Brown, G. W. (1960): *Length of hospital stay and schizophrenia: A review of statistical study.* Acta Psychiat. Neurol. Scand. 35, 414—430.

Carstairs, G. M., Tonge, W. L., O'Connor, N. et al. (1955): *Changing population of mental hospitals.* Brit. j. prev. soc. Med. 9, 187—193.

Cooper, B. (1961) *Social class and prognosis in schizophrenia.* Brit. j. prev. soc. Med. 15, 17—30.

Cross, K., Harrington, J., Mayer-Gross, J. (1957): *A survey of chronic patients in a mental hospital.* J. ment. Sci. 103, 146—168.

Dunham, H. W., Meltzer, B. N. (1946): *Predicting length of hospitalization of mental patients.* Amer. J. Sociol. 52, 123—131.

Freeman, H. E., Simmons, O. G. (1963): *The mental patient comes home.* J. Wiley, New York—London.

Hollingshead, A. B., Redlich, F. C. (1958): *Social class and mental illness.* J. Wiley, New York.

Israel, R. H., Johnson, N. A. (1956): *Discharge and readmission rates in 4254 consecutive first admissions of schizophrenia.* Amer. J. Psychiat. 112, 903—909.

Klonoff, H., Hutton, G, G., Gundry, G. H. (1960): *A longitudinal study of schizophrenia.* Amer. J. Psychiat. 117, 348—353.

Locke, B. Z. (1962): *Outcome of first hospitalization of patients with schizophrenia.* Publ. Hlth. reports 77, 801—808.

Mason, A. S., Tarpy, E. K., Sherman, L. J. (1960): *Discharge from mental hospital in relation to social class and other variables.* Arch. gen. Psychiat. 2, 1—6.

Morgan, N. C., Johnson, N. A. (1957): *Failures in psychiatry: the chronic mental patient.* Amer. J. Psychiat. 113, 824—830.

Odegaard, O. (1960): *A statistical study of factors influencing discharge from psychiatric hospitals.* J. ment. Sci. 106, 1124—1131.

Pryce, J. G. (1972): *Chronic schizophrenia and discharge from hospital.* Psychol. Med. 2, 301—309.

Wanklin, J. M., Fleming, D. F., Buck, C. et al. (1956): *Discharges and readmissions among mental hospital patients.* Arch. Neurol. Psychiat. 76, 660—669.

Weiss, P., Macaulay, J. (1966): *Geographic factors and release from state mental hospitals.* Amer. J. Psychiat. 123, 408—413.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

ISMET CERIĆ

KARAKTERISTIKE MODELA REHABILITACIJE DUGOTRAJNO HOSPITALIZIRANIH SHIZOFRENIH BOLESNIKA

APSTRAKT. Grupa shizofrenih bolesnika je najbrojnija dijagnostička kategorija u svim psihijatrijskim institucijama savremenog svijeta, pa je razumljivo da su napori i briga, kako psihijatrijske službe tako i društvene zajednice, upravljeni prema ovom segmentu teško hendikepirane populacije psihijatrijskih bolesnika. Shizofrena bolest po svojoj prirodi ima hroničan tok i ostavlja oštećenja i hendikepe prvenstveno na ličnosti bolesnika, pa je provođenje rehabilitacionih mjera neophodno kako bi se ponovo uspostavili odgovarajući odnosi sa mikro- i makro-socijalnom sredinom u kojoj bolesnik živi i radi. Da bi se rehabilitacija shizofrenih bolesnika mogla efikasno provoditi, potreban je odgovarajući sistem mjera i aktivnosti koje predstavljaju model rehabilitacije specifičan za određenu socijalnu sredinu. Uslovno se može reći da danas u svijetu preovladavaju dva modela rehabilitacije duševnih bolesnika. Prvi dominira u anglosaksonskim zemljama i onim koje pripadaju tzv. zapadnom ekonomskom, političkom i kulturnom krugu, gdje rehabilitaciju duševnih bolesnika shvataju prvenstveno kao socijalni proces, dok drugi model podjednaku važnost pridaje biomedicinskim i biosocijalnim aspektima rehabilitacije a koristi se već decenijama u sovjetskoj psihijatrijskoj praksi.

U našoj zemlji, i pored brojnih pozitivnih rezultata u zaštiti mentalnih bolesnika i organizaciji psihijatrijske službe, još uvijek ne postoji jedinstven, efikasan model rehabilitacije duševnih bolesnika, što ima za posljedicu rano invalidiziranje brojne shizofrene populacije i njeno isključivanje iz aktivnog i produktivnog života. Očito je da su potrebni novi napori kako bi se izgradio jedinstven model rehabilitacije shizofrenih bolesnika primjeren našim socijalnim i drugim relevantnim prilikama.

Prema procjenama eksperata specijalizovanih agencija Ujedinjenih nacija (WHO, ILO, UNESCO, UNICEF) 10 posto cjelokupne svjetske populacije od oko 4,7 milijardi ljudi tako je teško somatski ili psihički oštećeno da se mora smatrati invalidima. Njima je potrebna posebna vrsta pomoći kako bi bar donekle ravnopravno učestvovali u svakodnevnim životnim zbivanjima, odnosno kako bi im se omogućio kvalitet života dostojan čovjeka. Među 470 miliona invalidnih osoba nalazi se 96 miliona onih čiji su uzrok invalidnosti funkcionalne psihoze, alkoholizam ili zloupotreba droge (1). Mnogobrojna epidemiološka i socijalno-psihijatrijska istraživanja pokazuju da broj psihičkih poremećaja i potreba za različitim psihijatrijskim terapijskim uslugama stalno raste.

Prema dosta grubim procjenama, u svijetu je pedesetih godina bilo 50 miliona ljudi kojima je bila potrebna pomoć u stacionarnim psihijatrijskim institucijama, a početkom sedamdesetih godina taj broj je porastao na 68 do 72 miliona. U osmoj decenici ovog našeg nemirnog i nesrećnog stoljeća taj broj se procjenjuje na 90 miliona (2).

Utvrđeno je da u zemljama sa savremenom i efikasnom organizacijom zdravstvene službe i racionalnim bolničkim sistemom polovinu bolničkih postelja zauzimaju bolesnici koji trpe od nekog mentalnog poremećaja. Jedan od deset stanovnika iz opšte populacije u nekom periodu svog života traži psihijatrijsku pomoć, a navodno, po nekim podacima, čak 60 posto onih koji konsultuju ljekare opšte prakse pati od nekog emocionalnog poremećaja (3).

Grupa shizofrenih bolesnika je najbrojnija dijagnostička kategorija u svim psihijatrijskim bolnicama u svim zemljama, pa prema njoj i treba usmjeriti sve napore psihijatrijske službe i društvene zajednice. I u našoj zemlji shizofreni bolesnici su najbrojniji u populaciji duševnih bolesnika. Procjenjuje se da 60 posto onih koji dugo borave u psihijatrijskim ustanovama pripada shizofrenom krugu, dok se ostale nozološke grupe javljaju u niskim procentima. U psihijatrijskim institucijama SR Bosne i Hercegovine gotovo trećinu (28,7%) posteljnog fonda zauzimaju dugotrajno hospitalizirani bolesnici, među kojima je većina shizofrenih (70,1%), što je slično i u drugim republikama.

Kecmanović (1983) tvrdi da se u svijetu svake godine registruje više od dva miliona novih shizofrenih bolesnika.

Incidencija shizofrenije se kreće između 0,40 i 0,70 na 1000 stanovnika opšte populacije. Za dobne skupine iznad 15 godina incidencija je viša i kreće se između 0,30 i 1,20 na 1000 stanovnika. Prevalencija shizofrenije, zavisno od sredine i metoda ispitivanja, kreće se od 2,1 do 9,0 na 1000 stanovnika opšte populacije. Bez obzira na opšti napredak društva u cjelini, a posebno psihijatrijske nauke i prakse, relativni i apsolutni broj dugotrajno hospitaliziranih shizofrenih bolesnika se ne smanjuje u posljednjih pet decenija, dakle u vremenskom periodu u kome su uvedene najznačajnije terapijske inovacije, odnosno u periodu u kome su se odigrale dvije od tri »revolucije« u psihijatriji (4). Zbog toga je razumljivo da danas u praksi preovladava mišljenje da se rehabilitacioni zahvati moraju provoditi u svim slučajevima gdje duševna bolest ostavlja posljedice, odnosno gdje su te posljedice hronične i dugotrajne. Možemo s puno prava reći da je rehabilitacija duševnih bolesnika kompleksan i ozbiljan problem savremene medicinske nauke i šire društvene zajednice u svakoj zemlji ovog našeg svijeta, bez obzira na dostignuti stepen razvoja, političke, ekonomske, socijalne, kulturne i druge relevantne prilike.

Razlika između somatskih i duševnih bolesnika, kao i različit stepen njihovog invaliditeta odredili su i specifične mjere resocijalizacije duševnih bolesnika, s jedne, i somatskih, s druge strane. Invalidnost duševnih bolesnika se ispoljava u vidu oštećenja ličnosti bolesnika, naročito njene socijalne dimenzije, što je vrlo često teško egzaktno i kvantitativno izraziti. Dalje problem je u činjenici da je još uvijek teško dati

praktično upotrebljivu prognozu tipa i toka bolesti i preostalog radnog kapaciteta, odnosno utvrditi koje će sposobnosti i mogućnosti biti očuvane a koje će biti oštećene ili potpuno nestati usljed napredovanja psihopatološkog procesa. Sve postojeće definicije rehabilitacije u psihijatriji više nastoje da odrede ciljeve, koji su na prvi pogled jedini jasni, nego metodologiju i tehniku rehabilitacionog procesa. Suštinu rehabilitacije u psihijatriji različiti autori posmatraju isključivo u svjetlu onih ciljeva u kojima su implicirani, u prvom redu, interesi društva kojem pacijent pripada, pa tek onda interesi oboljelog člana tog društva, koji je imao nesreću da bez svoje krivice oboli od neke funkcionalne psihoze, kao što je shizofrenija.

Što se tiče metodologije, većina autora se ograničava na naglašavanje potrebe kompleksnog djelovanja kako na bolesnu ličnost tako i na njenu okolinu u najširem smislu riječi. Međutim, kako to »kompleksno« djelovanje provoditi, ostaje kod većine nedorečeno i dosta nejasno. Razumljivo je što se u različitim zemljama ističu različiti aspekti rehabilitacije, zavisno od specifičnih prilika koje u tim zemljama vladaju.

Sve rehabilitacione mjere i aktivnosti, bez obzira na to koji je specifični pristup rehabilitaciji u pitanju, upravljene su, u prvom redu, na bolesnike čija bolest traje, koji su i prije bolesti pokazivali deficite i neusklađenosti u ponašanju, koji nikada nisu imali dobre radne rezultate ili dobro organizovan lični i društveni život. Ovi »hronični« — dugotrajno hospitalizirani bolesnici predstavljali su, sa stanovišta rehabilitacije, problem u prošlosti predstavljaju ga i danas, a i u budućnosti će predstavljati glavni problem i predmet rehabilitacionih nastojanja. Sva rehabilitaciona nastojanja treba da su upravljena u tri osnovna pravca: zdravstveno oporavljanje, profesionalno osposobljavanje, koje će omogućiti maksimalno korištenje bolesnikovih raspoloživih mogućnosti, i interpersonalno i socijalno prilagođavanje, koje će bolesniku pomoći da ponovo postane punopravan i koristan član zajednice. Ciljevi rehabilitacije su ostvareni, a rehabilitacioni postupak je završen u momentu kada je bolesnik u stanju da zadovolji svoje životne potrebe, ostvari zadovoljavajuće socijalne kontakte i ponovo postane produktivan član društvene zajednice (5). Uslovno se može reći da danas u svijetu preovladavaju dva modela rehabilitacije duševnih bolesnika. Prvi dominira u anglosaksonskim zemljama i onim koji pripadaju tzv. zapadnom ekonomskom, političkom i kulturnom krugu, gdje rehabilitaciju duševnih bolesnika shvataju kao prvenstveno socijalni proces.

Drugi model, koji podjednaku važnost pridaje biomedicinskim i biosocijalnim aspektima rehabilitacije, koristi se već decenijama u sovjetskoj psihijatrijskoj praksi.

Britanski model rehabilitacije u psihijatriji

Britanski model rehabilitacije duševnih bolesnika počiva na vrlo preciznoj definiciji rehabilitacije u psihijatriji, uz jasnu predstavu cilja (smještaj ili ponovno uvođenje bolesnika u njegove domaće prilike, uz omogućavanje obavljanja posla koji odgovara njegovim aktuelnim, po pravilu, umanjenim sposobnostima). Cilj je prevashodno soci-

jalna adaptacija ili najnužnija opskrba bolesnika, ako već ranije nije postigao prihvatljivu socijalnu ulogu. Ovako definisan cilj je, u prvom redu, socijalni, a ne specifično medicinski i nalazi se, kao i cijela definicija rehabilitacije iz koje proističe i cijeli model rehabilitacije, pod jakim uticajem kulturnih i socijalnih prilika u Velikoj Britaniji, a posebno protestantskog morala i odnosa prema radu koji je u ovom slučaju karakterističan. Britanski psihijatri svjesno pojednostavljuju težak problem hroničnih duševnih bolesnika, svodeći ga na obezbjeđenje odgovarajućeg stana i posla kao cilja i ideala svakog bolesnika.

Nesposobnosti (disabilities) mogu da otežaju ili onemoguće proces rehabilitacije, a dijele se na primarne, sekundarne i tercijarne. Terminom kliničkih ili primarnih nesposobnosti označavaju se pojave uslovljene samim patološkim procesom. Sam termin je nedovoljno precizan i ne označava, na primjer, samo primarne simptome shizofrenije nego naglašava i intenzitet pojave, označavajući tip nesposobnosti koji je najjače izražen. Primarne nesposobnosti su dio ili rezidua psihopatološkog procesa, odnosno osnova na kojoj se bolest razvila. Drugi tip su s e k u n d a r n e nesposobnosti, koje ne potiču direktno iz patološkog procesa, već iz ličnih i socijalnih reakcija na pojavu bolesti. Treća grupa t e r c i j a r n i h nesposobnosti najčešće nema nikakve veze sa osnovnim patološkim procesom. Nalaze se kod bolesnika koji su daleko prije pojave bolesti imali mnogo problema i teškoća da na zadovoljavajući način funkcionišu u svojoj mikro- i makro-socijalnoj sredini (6, 7, 8, 9).

Ovo su osnovne teoretske postavke na kojim počiva britanski model rehabilitacije duševnih bolesnika, koji je svoj praktički izraz dobio u odgovarajućoj organizaciji psihijatrijske službe. Ta organizacija ima dugu i slavnu tradiciju, koja je počela još 1597. godine, kada je Henri VIII u samostanu Sv. Marije od Betlema utemeljio prvu psihijatrijsku bolnicu. Britanski psihijatri su prvi poslije Pinela zastupali ideje da duševni bolesnici nisu prestupnici i zločinci. W. E. Tuke 1792. godine iz filantropskih razloga »oslobađa« duševne bolesnike. J. Conolly je 1839. godine ukinuo sve metode pritiska i mehaničkog obuzdavanja bolesnika u azilu Hanwell, u kome je radio. On je smatrao da duševno oboljeli treba da se tretiraju kao i drugi bolesnici koji boluju od somatskih bolesti. Još 1860. godine u ovoj je zemlji bilo psihijatara koji su zastupali sistem koji je kasnije nazvan sistemom »otvorenih vrata«.

D. H. Tuke, pisac i psihijatar, praunuk W. Tuka, svojim je aktivnostima započeo humanu revoluciju u psihijatrijskim institucijama u Velikoj Britaniji. On provodi reformu psihijatrijskih azila u želji da te institucije preobrazi u časna prebivališta, gdje ništa neće govoriti bolesniku da je on sam po sebi objekat nepovjerenja i specijalne pažnje. Uspješnost psihijatrijskih azila imala je za posljedicu njihovo povećanje i sve veću zatvorenost prema društvu, tako da je najveći broj psihijatrijskih bolnica krajem 19. vijeka bio zatvorenog tipa. Bolesnici su u psihijatrijske ustanove primeni nakon provedene sudske procedure u toku koje je bolesnik proglašavan duševno bolesnim i certifikatom smještan na neodređeno vrijeme u »ludnicu«.

Tek 1930. godine došlo je do značajnog poboljšanja položaja duševnih bolesnika u ovoj zemlji i promjene koncepcije zaštite mentalnog zdravlja. To je našlo odraza u zakonskom aktu *(The Mental Treatment Act)* koji je omogućio da bolesnik bude primljen u psihijatrijsku instituciju bez ponižavajućeg certifikata i, što je možda još važnije, da bude otpušten iz bolnice u onom momentu kada mu se stanje u dovoljnoj mjeri popravi. To je vrijeme kada se počinju otvarati mnoge vanbolničke ustanove za liječenje duševnih poremećaja.

Do velike prekretnice došlo je poslije drugog svjetskog rata kada je osnovana Nacionalna zdravstvena služba *(National Health Service)*. To je omogućilo integraciju psihijatrije u medicinu, što se smatra naročito značajnim. U mnogim bolnicama ideje o terapijskoj zajednici, pravovremenom otpuštanju bolesnika, rehabilitaciji, *after-care* sistemu, dobile su značajno mjesto (10, 11).

Šezdesetih godina ovog vijeka je odlučeno da je brigu o duševnim bolesnicima neophodno prenijeti iz psihijatrijskih bolnica u društvenu zajednicu u kojoj oni žive. Ova vrsta sveobuhvatnog liječenja se provodi izvan zidina stacionarnih psihijatrijskih institucija. U ovom sistemu psihijatrijski bolesnik može istinski da utiče na svoju sudbinu na isti način kao i čovjek koji boluje od neke somatske bolesti.

Bolnice su u pravom smislu širom otvorile vrata, prihvatajući bolesnika bez ograničenja i zakonskog etiketiranja. Došlo je do saznanja da velikom broju bolesnika nije neophodan nadzor i psihijatrijska zaštita u trajanju od 24 h, što je imalo za posljedicu otvaranje dnevnih, noćnih i vikend bolnica. Ovu novu formu tzv. parcijalnog tretmana dobro su primili bolesnici i njihove porodice, pa i administrativne vlasti, jer je znatno jeftinija od klasičnih stacionarnih ustanova. Modernizovane psihijatrijske bolnice, psihijatrijska odjeljenja opštih bolnica, dnevne, noćne i vikend bolnice, zaštitne radionice, dnevni centri za oporavljene duševne bolesnike, rehabilitacione kuće, hoteli za hronične bolesnike, specijalizovani industrijski pogoni u kojim rade duševni bolesnici, čine mrežu na koju se oslanja i bez koje ne može da egzistira s e k t o r u okviru koncepta psihijatrije u društvenoj zajednici (community psychiatry). Baza psihijatrije u zajednici je određeni sektor — teritorija na kojoj se organizuje prevencija mentalnih poremećaja i liječenje duševnih bolesnika, odnosno njihova rehabilitacija. Koncept sveobuhvatne zaštite zahtijeva zajedničko provođenje bolničke i vanbolničke zaštite, uz naglasak na rehabilitaciji i podržavanju bolesnikovih odnosa i kontakata u zajednici.

U Velikoj Britaniji su tradicionalne forme okupacione terapije dugo vremena igrale važnu ulogu u rehabilitaciji, dok se sada interes prenio na tzv. industrijsku terapiju u bolnicama. Takav rad je vezan za mnoge manipulativne procedure, a sam pogon je dio tehnološke cjeline neke fabrike i može se uporediti sa normalnom industrijskom proizvodnjom. Danas se ne može naći psihijatrijska institucija bez ovakvih radionica (12).

Reorganizacija psihijatrijske službe i rehabilitacije u ovoj zemlji još nije završena ali se vjeruje da će 1986. godine sve potrebe za psihi-

jatrijskim liječenjem i rehabilitacijom svih kategorija stanovništva moći zadovoljiti sljedeće norme (13):

1. Odrasli duševni bolesnici (puna hospitalizacija)	0,5 postelja na 1000 stanovnika
2. Odrasli duševni bolesnici (parcijalna hospitalizacija)	0,65 mjesta na 1000 stanovnika
3. Duševno bolesna ili ozbiljno neadaptirana djeca (hospitalizacija)	20 do 25 postelja na 100.000 stanovnika
4. Duševno bolesni ili neadaptirani adolescenti	20 do 25 postelja na 100.000 stanovnika
5. Psihogerijatrijski bolesnici (hospitalizacija)	10 do 20 postelja na 250.000 stanovnika
6. Dugoležeći gerijatrijski bolesnici	po potrebi

Američki sistem organizacije psihijatrijske službe i model rehabilitacije duševnih bolesnika

Američki sistem rehabilitacije duševnih bolesnika se zasniva na metodu iskorištavanja preostalih radnih i drugih sposobnosti koje postoje u svakom, pa i u najtežem slučaju. Rehabilitacija predstavlja sistem aktivnosti koje su upravljene na otkrivanje, razvijanje i unapređenje bolesnikovih sposobnosti. Liječenje i rehabilitacija su direktan atak na bolesnikove nesposobnosti. U svim slučajevima provođenja rehabilitacije duševnih bolesnika treba imati na umu sljedeće:

a) Rehabilitacioni proces mora biti upravljen na praktične probleme života ličnosti ili grupe ljudi.

b) Rehabilitacioni program mora voditi računa o prošlosti, sadašnjosti i budućnosti bolesnika i njegovog ponašanja, pomažući klijentu da uspostavi ravnotežu koja dozvoljava optimalno funkcionisanje unutar hendikepa prouzrokovanih bolešću.

c) Da bi se ovo postiglo, potrebna je interpersonalna participacija u planiranju sa ličnošću i za ličnost (14).

Prema američkim shvatanjima, krajnji cilj rehabilitacije u psihijatriji je postignut kada su zadovoljena dva postavljena kriterija: a) da osoba radi (na svoju korist i dobrobit svog poslodavca) i b) da živi rezonskim autonomnim načinom u pogodnom »okviru« u zajednici. Rad je od samog početka imao visoku vrijednost u shvatanju rehabilitacije i u Americi. Najveću podršku i najviše materijalnih sredstava iz federalnih fondova dobijali su oni projekti rehabilitacije duševnih bolesnika čiji je osnovni moto bio da je rehabilitovan samo onaj bolesnik koji je zaposlen (15).

Ovakve ciljeve i programe rehabilitacije je bilo moguće provoditi jer je i u ovoj zemlji poslije drugog svjetskog rata došlo do značajnih promjena u zaštiti duševnog zdravlja i rehabilitaciji duševnih bolesnika. Umjesto velikih psihijatrijskih bolnica, lociranih u dalekim seoskim predjelima ove prostrane zemlje, koje su masovno građene naročito u

drugoj polovini 19. vijeka, ozakonjen je novi socijalnopsihijatrijski koncept. Već 1955. godine je sva odgovornost za unapređenje mentalnog zdravlja i liječenja duševnih bolesnika prenesena na federalnu vladu, a osam godina kasnije usvojen je novi značajni zakonski akt *(Community Mental Health Centres Act)* o formiranju Centara za mentalno zdravlje *(Mental Health Centres)*. Ovi centri su od tada postali odgovorni za provođenje sveobuhvatnog tretmana i specifičnih rehabilitacionih programa. Oni nisu samo osnovne organizacione jedinice psihijatrijske službe u društvenoj zajednici nego i nosioci socijalnog koncepta zaštite i unapređenja duševnog zdravlja. Pri tome je važno naglasiti da Centar za mentalno zdravlje, kao izvršna institucija psihijatrije u društvenoj zajednici, nije zgrada, nego koncept koji obezbjeđuje kontinuitet zaštite. U okviru Centra za mentalno zdravlje postoje određene službe i aktivnosti koje se zakonski moraju organizirati i kontinuirano provoditi u određenoj regiji, odnosno sektoru. Centar za mentalno zdravlje je odgovoran za kompletnu i kontinuiranu zaštitu u određenoj geografskoj regiji, koja ne može da ima manje od 75 000 i više od 200 000 stanovnika. Regija koju opslužuje Centar ne mora da se podudara sa administrativno-upravnom podjelom u određenoj federalnoj državi.

Centar za mentalno zdravlje organizuje sljedećih pet obaveznih službi:

1. Službu za stacionarno liječenje duševnih bolesnika,
2. Vanbolničku službu,
3. Službu za hitne intervencije (sa radnim vremenom od 24 h),
4. Službu za parcijalnu hospitalizaciju i
5. Konsultativnu službu i službu za edukaciju.

Kontinuitet zaštite se ostvaruje preko lanca međusobno povezanih službi. Sve službe centra su uvijek pristupačne i okrenute prema zahtjevima i potrebama kako zajednice kao cjeline tako i svakog pojedinca u njoj. Na čelu svakog centra je savjetodavni odbor koji se rijetko bira a često imenuje od predstavnika stanovništva gdje centar djeluje. U svojim praktičnim aktivnostima centri slijede principe medicinskog modela (služe se metodama i tehnikama kliničke psihijatrije), ali se koriste i metodama javnog zdravstva, uz čiju pomoć procjenjuju potrebe za psihijatrijskom zaštitom određene specifične populacije. Osim toga, centri nastoje da otkriju faktore sredine koji učestvuju u nestanku psihosocijalnih poremećaja, odnosno da procijene efekte terapijskih intervencija kod pojedinih bolesnika i socijalnih ćelija čiji su oni članovi. Na osnovu gornjih napomena je jasno da tehnike centara za mentalno zdravlje, odnosno Community psychiatry, nisu nove, ali je njihovo sažimanje u koordinisani sveobuhvatni sistem i program značajna inovacija.

Uz tretman u najširem smislu te riječi, Centar za mentalno zdravlje provodi preventivne akcije na sva tri nivoa prevencije.

Primarnim preventivnim akcijama smanjuje se broj psihičkih poremećaja nastalih zbog djelovanja i sukobljavanja sa stresnim, u prvom redu socijalnim faktorima, koji mogu u znatnoj mjeri da participiraju u nastanku mentalnih poremećaja svih vrsta.

Sekundarna prevencija kao rano otkrivanje i adekvatno liječenje je suštinski i nedjeljivi dio koncepta Centra za mentalno zdravlje. Tercijalna prevencija, koja se često identifikuje sa rehabilitacijom, jeste smanjenje broja i intenziteta funkcionalnih defetaka izazvanih mentalnom bolešću (16, 17).

Iako je psihijatrija u društvenoj zajednici, odnosno centri za mentalno zdravlje, postigla značajne rezultate i uspjehe, bilo je i dosta neuspjeha, promašaja i razočarenja, naročito u tzv. »herojskoj fazi« *Community Mental Health*, kada se vjerovalo da se svi psihotički bolesnici mogu tretirati bez hospitalizacije. Zagovornici tretmana bez hospitalizacije su kasnije otišli u ekstremnu antipsihijatriju, koja je našla pristalice kako u SAD tako i u Evropi.

Međutim, i pored grešaka koje su u koncepciji i aktivnosti psihijatrije u zajednici učinjene, pozitivni rezultati su brojni i značajni. Ovaj koncept je dao veliku mogućnost duševnim bolesnicima da se uspješno liječe i rehabilituju uz očuvanje njihovih prava i ljudskog dostojanstva (18).

Sovjetski model rehabilitacije duševnih bolesnika

Sovjetska psihijatrija se od samog početka razvijala respektujući ne samo kliničke nego i socijalne činioce u nastanku bolesti, odnosno vodeći računa o jedinstvu i međusobnoj vezi bioloških i socijalnih faktora u razvoju i daljem toku bolesti. U sovjetskoj psihijatriji je široko razvijen sistem radne rehabilitacije, koja nema za cilj samo iskorištavanje preostale radne sposobnosti — kao u Americi — ili postizanje dva ograničena cilja — kao u Velikoj Britaniji — nego teži povišenju socijalnih kompenzacija u cjelini. Ovakva postavka je rezultat saznanja da rad bolesnika na nivou nižem od njegovih stvarnih mogućnosti može biti faktor koji podržava, a nekada i produbljuje psihopatološki proces (18). Briga o hroničnim bolesnicima i invalidnim licima počela je da se ispoljava od samog početka uspostavljanja vlasti radnika i seljaka. Već 31. jula 1918. godine narodna vlast je donijela dekret o socijalnom osiguranju. Ovim istinski revolucionarnim aktom prvi put u istoriji socijalistička država je ispoljila interes društvene zajednice za građane koji su izgubili radnu sposobnost zbog povrede ili hroničnog nepovoljnog toka bolesti.

Dvadesetih godina našeg vijeka sovjetska vlast je počela da se aktivno brine o organizaciji psihijatrijske službe, koja je već tada organizovana na teritorijalno-rejonskom principu. To je vrijeme stvaranja prvih psihoneuroloških dispanzera i drugih vanbolničkih institucija, koje će kasnije postati baza organizovane psihijatrijske službe u ovoj zemlji.

Tridesetih godina već je razvijena mreža psihoneuroloških dispanzera, a započinje i rad na razradi i uspostavljanju novih formi rehabilitaciono-terapijsko-radnih institucija, koje su smještene između bolnice i psihoneurološkog dispanzera ili između psihijatrijskih institucija i proizvodnje.

U Moskvi je 1931. godine osnovana prva LMT (terapijsko-radna radionica) u kojoj se provodila radna terapija u cilju unapređenja i uspostavljanja radne sposobnosti duševnih bolesnika.

M. A. Džagarov je 1934. godine otvorio prvu dnevnu bolnicu. Svakako je važno naglasiti da je ovo bilo više od jedne decenije prije prvih dnevnih bolnica koje su u Montrealu, odnosno Londonu osnovali Cameron i Bierer. Rad na rehabilitaciji duševnih bolesnika, koji je dio socijalinopsihijatrijskog rada, bio je do drugog svjetskog rata skoncentrisan na institute, velike psihoneurološke dispanzere i psihijatrijske bolnice. U toku i poslije drugog svjetskog rata sistem socijalne rehabilitacije i readaptacije provjeren je u vrlo teškim uslovima, pokazavši svoju punu svrsishodnost i efikasnost.

Danas sovjetski sistem psihijatrijske zaštite, prema Melehovu (1967), ima tri specifične karakteristike:

1. razrađenu mrežu psihoneuroloških dispanzera kao naročitu formu vanbolničke psihijatrijske pomoći,
2. široki državni sistem socijalne pomoći invalidnim licima i
3. razvijen naučni i praktični rad u oblasti socijalne psihijatrije i okupacione terapije (uvijek u vezi s klinikom, a na osnovu jedinstva individualno-kliničkih i socijalno-proizvodnih faktora).

Osnova socijalne i industrijske rehabilitacije duševnih bolesnika u SSSR-u zasniva se na aktivnoj psihofarmakološkoj i socioindustrijskoj terapiji, što je osnova i početna etapa u rehabilitaciji. U drugoj etapi, koja se po pravilu provodi u ekstramuralnim uslovima, okupaciona terapija i profesionalna obuka je neophodna za hronične duševne bolesnike sa izraženim oštećenjima. Adaptacija na domaće i radne uslove je završna etapa u rehabilitaciji (20).

Sovjetski sistem psihijatrijske službe, koji počiva na mreži psihoneuroloških dispanzera, psihijatrijskih bolnica, prelaznih ustanova kao što su LMT, dnevnih i noćnih bolnica, specijaliziranih pogona za rad invalidnih lica, domova za invalide i hronične bolesnike, jeste osnova na kojoj se etapno može provoditi rehabilitacija duševnih bolesnika i njihovo psihološko, socijalno i profesionalno opsosobljavanje. Uspješno funkcionisanje svih karika u lancu psihijatrijske službe je osnovni uslov za ostvarenje individualiziranih ciljeva rehabilitacionih programa.

Ovaj sistem treba i može da omogući primjenu širokog kruga preventivnih i terapijskih mjera u otkrivanju i liječenju duševnih bolesnika. To se postiže zahvaljujući organizaciji specijalizovanih ustanova koje su međusobno povezane i koje se međusobno nadopunjuju. Naročito je važno naglasiti da je sistem maksimalno dostupan stanovništvu. U ovoj diferenciranoj i etapnoj organizaciji zdravstvenih ustanova (psihoneurološki dispanzeri, psihijatrijske bolnice, dnevne bolnice, terapijsko-radne zaštitne radionice, psihijatrijska odjeljenja opštih bolnica), ustanova socijalnog staranja (domovi invalida, domovi za hronične duševne bolesnike, za retardiranu djecu) i prosvjete (škole za djecu s neurotičnim poremećajima, specijalne škole za retardiranu djecu itd.), omogućava se u sadašnjem momentu psihijatrijska pomoć stanovništvu SSSR-a (12).

U SSSR-u je 1974. godine bilo 2 968 psihoneuroloških dispanzera. U stacionarnim psihijatrijskim institucijama ima 87 500 neuroloških i 54 100 psihijatrijskih postelja za neurološke i psihijatrijske bolesnike. Ukupan broj ljekara zaposlenih u ovoj službi iznosi 38 200, od kojih 20 500 neurologa i 17 700 psihijatara (22).

Ovakav sistem organizacije psihijatrijske službe i modela rehabilitacije duševnih bolesnika je pokazao svoje opravdanje i efikasnost. Ovim sistemom je potvrđena postavka o jedinstvu i međusobnoj zavisnosti bioloških i socijalnih faktora u nastanku duševnih poremećaja i ona predstavlja glavnu teoretsku podlogu naučno-metodske osnove i praktičnih aktivnosti u oblasti socijalne rehabilitacije.

Teoretska ispravnost i praktična životnost ove dominantne postavke u proteklih četrdeset godina bila je više puta potvrđena i provjerena mnogobrojnim socijalno-kliničkim ispitivanjima.

Mogućnosti rehabilitacije duševnih bolesnika u našoj zemlji

Prvi organizovani napor na polju rehabilitacije duševnih bolesnika u našoj zemlji predstavlja Savjetovanje o rehabilitaciji i terapiji radom održano u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče 1965. godine. Na ovom savjetovanju detaljno su razmotreni teoretski i praktični aspekti rehabilitacije. Na kraju je doneseno nekoliko značajnih zaključaka koji su trebali da predstavljaju buduće smjernice u rehabilitaciji duševnih bolesnika u našoj zemlji. U tim zaključcima istaknuto je da duševno zdravlje nije dovoljno samo čuvati, a bolest liječiti, već je potrebno oboljele ponovo osposobiti za život i rad. Da bi se to postiglo, neophodno je rehabilitacione mjere provoditi na organizovan i sistematičan način. Rehabilitacija je shvaćena kao niz integralnih aktivnosti i mjera različitih psihijatrijskih, socijalnih i drugih institucija. Naglašeno je da se zadaci iz domena rehabilitacije duševnih bolesnika mogu efikasno sprovesti u život samo u dobro organizovanoj regionalnoj psihijatrijskoj službi koja funkcionalno objedinjava vanbolničku i hospitalnu službu, uz najužu povezanost sa socijalnom službom i društvenom zajednicom. Jedan od osnovnih preduslova da se započne rad na rehabilitaciji u psihijatriji je donošenje novog modernog zakona o zaštiti mentalnog zdravlja koji bi regulisao i područje rehabilitacije, pošto su postojeći propisi zastarjeli ili ih uopšte nema (23).

Na završnoj konferenciji ovog značajnog savjetovanja usvojena je definicija rehabilitacije u psihijatriji, koju su sačinili Petrović, Bogićević i Ilić.

Program donesen na ovom savjetovanju, iako star gotovo dvadeset godina, i danas je aktuelan i gotovo se može reći savremen. Kada se sumiraju aktivnosti koje su se provodile od ovog savjetovanja pa do danas, onda je evidentno da se od pojedinačnih, često i impresivnih pokušaja nije mnogo odmaklo. Organizacija psihijatrijske službe nije u znatnoj mjeri unaprijeđena jer je razvoj išao ekstenzivno i stihijski.

Jaz koji je postojao između vanbolničke i stacionarne službe ostao je i dalje dubok i nepopunjen. U prostoru između ta dva tipa usta-

nova postoje samo rijetke »prelazne« ustanove (dnevne bolnice i sl.), dok se i dalje gotovo sva psihijatrijska aktivnost provodi u psihijatrijskim bolnicama koje su samo formalno modernizovane a zadržale su brojne karakteristike azilnih ustanova. Najveći broj psihotičkih bolesnika, a naročito shizofrenih, u našim prilikama započinje svoje liječenje, kao po pravilu, hospitalizacijom u nekoj od psihijatrijskih bolnica. Uslovno se može smatrati da njihova rehabilitacija započinje danom prijema u instituciju, a trebalo bi da se intenzivira poslije otpuštanja u društvenu zajednicu. Rehabilitacioni proces bi trebalo okončati nakon aktivnog uključivanja bolesnika u porodicu, radnu i širu društvenu zajednicu. Svakako da su mnoge aktivnosti koje se provode u stacionarnoj psihijatrijskoj ustanovi u direktnoj funkciji rehabilitacije. Tu, u prvom redu, mislimo na pravovremeni prijem bolesnika u bolnicu, rano postavljanje odgovarajuće nozološke i funkcionalne dijagnoze, brzo i efikasno liječenje koje treba da ima multidimenzionalni karakter, kratko zadržavanje u bolnici i, što je naročito važno, pravovremeno otpuštanje iz bolnice kako bi se izbjeglo nastupanje institucionalnog sindroma, koji može u znatnoj mjeri da oteža rehabilitaciju i socijalnu reintegraciju bolesnika.

Međutim, treba naglasiti da je liječenje u bolnici i vremenski i po važnosti samo jedna kratka epizoda u cjelokupnom tretmanu i rehabilitaciji psihijatrijskog bolesnika. Kada se »oporavljeni« bolesnik nađe izvan bolnice, on je uglavnom prepušten samom sebi i svojoj sudbini pošto se rehabilitacija ne može uspješno provoditi bez postojanja lanca specijalizovanih psihijatrijskih institucija i kadrova, kao i bez široke i moćne podrške šire društvene zajednice, a kod nas sve to nedostaje. Dosadašnja saznanja i iskustva drugih koja smo naveli, ukazuju da bez dobro organizovane, racionalne i efikasne mreže odgovarajućih psihijatrijskih ustanova nema ni uspješne rehabilitacije duševnih bolesnika. Razvijenost i efikasnost ove službe u direktnoj je vezi sa materijalnim i kadrovskim mogućnostima određene društvene zajednice, kao i stavom društva prema psihičkim poremećajima i psihijatrijskim bolesnicima. U dobro organizovanom društvu ove službe prate potrebe i mogućnosti društvene zajednice. Međutim, valja naglasiti da se, bez obzira kako dobro bio koncipiran, model organizacije psihijatrijske službe i rehabilitacije duševnih bolesnika mora stalno procjenjivati i po potrebi mijenjati i usavršavati u skladu s novim dostignućima psihijatrijske nauke i drugih graničnih disciplina, imajući uvijek u vidu novonastale potrebe i mogućnosti društvene zajednice.

Složenost rehabilitacije, naročito shizofrenih bolesnika, proizilazi iz same prirode shizofrene bolesti. Shizofreni bolesnici teže da se socijalno izoluju. Kada nema socijalnih stimulansa ili su oni slabi, izolacija se pojačava i komplikuje pasivnošću, inertnošću i gubitkom inicijative. S druge strane, kada se takav bolesnik pretjerano socijalno stimuliše, njegovo stanje se može iznenada pogoršati, uz pojavu floridnih psihotičkih simptoma, koji produžavaju vrijeme liječenja i rehabilitacije i konačni ishod čine neizvjesnim. Iz ovih razloga i naš, sada samo hipotetički, model rehabilitacije duševnih bolesnika morao bi se organizovati kao dinamički sistem u kojem su karike lanca postupno međusobno povezane. Model bi trebalo da omogući da se socijalna očekivanja, pa i

socijalni pritisak, vrlo postepeno povećavaju. Kada bolesnik savlada jedan rehabilitacioni korak, može da pođe prema sljedećem, nikada ne preskakajući pojedine faze. Postavljanje bolesnika u situaciju sa višim zahtjevima i očekivanjima može uslijediti tek poslije pažljivog razmatranja njegovih sposobnosti i spremnosti za takav korak. Pred našom psihijatrijskom naukom i praksom je izrada jednog etapnog, dinamičnog, praktičnog, racionalnog i efikasnog modela rehabilitacije duševnih bolesnika. Takav model bi trebalo sačiniti tako da omogući kontinuirani rehabilitacioni proces u kome ne smije biti vremenskih pauza i pukotina, niti smije biti neočekivanih skokova sa jednog nivoa na drugi. Model bi morao biti prikladan za bolesnike sa hroničnim tokom bolesti, odnosno one koji ispoljavaju izrazite defekte i hendikepe. Izradi ovakvog modela trebalo bi prići organizovano i što prije jer je dosadašnja stihija na ovom području imala teške posljedice po mnoge bolesnike i samu društvenu zajednicu.

SUMMARY

THE CHARACTERISTICS OF A REHABILITATION MODEL OF LONG TIME HOSPITALIZED SCHIZOPHRENIC PATIENTS

The group of schizophrenic patients is the most numerous category in all the psychiatric institutions of the modern world and it is therefore understandable that the care and effort of psychiatric service and of social community are directed to this segment of severely handicapped population of psychiatric patients. Schizophrenic illnes has a chronic coures by its very nature and leaves damages and handicaps primarily on the personality of the patient so that it is necessary to carry out rehabilitation measures in order to re-establish the adequate relations with the micro- and macro-social environment in which the patient lives and works. In order to conduct the rehabilitation of schizophrenic patients efficiently, an adequate system of measures and activities is needed representing the rehabilitation model specific for a given sociocultural environment. Conditionally, it might be said that there are two preponderant models of rehabilitation of mentally ill in the world today. The first one is dominant in Anglo-Saxon countries and in the countries belonging to the so-called Western economic, political and cultural circle, where the rehabilitation of mentally ill is understood primarily as a social process, while the other model, used in Soviet psychiatric practice for decades already, attributes equal importance to biomedical and bio-social aspects of rehabilitation.

In our country, notwithstanding the many positive results in the protection and care of mentally ill, there is as yet no unique, efficient model of rehabilitation of mentally ill, the effects of that being the early invalidation of a numerous schizophrenic population and its shutting out from the active and productive life. It is obvious that new effort is needed in order to build a unique model of rehabilitation of schizophrenic patients proper to our social and other relevant circumstances.

LITERATURA

(1) World Health, *Rehabilitation for all*, May, 1984.

(2) Pterakov, B. D. (1965): *Psihičeskaja zaboljevaemost v nekatornih stranah v XX veke*, Medicina, Moskva.

(3) Mc Grath, S. D. (1965): *Rehabilitation Following Mental Illness*, Rehabilitation, 52, p — 42.

(4) Kecmanović, D. (1983): *Dugotrajno hospitalizovani shizofreni bolesnici*, »Veselin Masleša« — Sarajevo.

(5) Stanetti, F. (1966): *Rehabilitacioni program obzirom na strukturu morbi-*

diteta, iz Rehabilitacije i terapije radom, izdanje bolnice Vrapče, Zagreb, st. 61.

(6) Goldberg, D. (1974): *Principles of Rehabilitation,* Comprehensive Psychiat. 15, p — 237.

(7) Wing, J. K. (1963): *Rehabilitation of Psychiatric Patients* — Brit. J. of Psychiat., 109, p — 635.

(8) Wing, J. K. (1974): *Principles of Rehabilitation of the Mentally Ill,* Inter-Metropolitan Regional Group Study Day, Institute of Psychiatry, London.

(9) Wing, J. K. (1974): *Principles of Rehabilitation of the Mentallly Ill in United Kingdom,* Soc. Psihijatrija — Zgb., 1, st. 83.

(10) Mayer-Gross, Slater and Roth (1954): *Clinical Psychiatry,* Baillere, Tindal and Cassell, London, p — 6.

(11) Alexander, F. G., Selesnic, Sh. T. (1966): *The History of Psychiatry,* Mentor book, New York.

(12) Solomon, Ph., Patch, V. (1974): *Handbook of Psychiatry,* Lange Medical Publication, Los Altos, California, p — 641.

(13) Early, D. F. (1973): *Continuing Community Care,* 2 Symposium on Rehabilitation in Psychiatry, Örebro, p — 46.

(14) Glasscote, R. M., Cumming, E., Rutman, J., Sussex, J. N., Glasman, S. M. (1973): *Rehabilitating the Mentally Ill in the Community,* The Joint Information Service of the APA and the National Association for Mental Health, Washington.

(15) Zusman, J. (1982): *Tertiary Prevention in Freedman,* A. M. Kaplan, H. I., Sadock, B. J.: Comprehensive Textbook of Psychiatry, p — 2340.

(16) Kolb, L. C. (1977): *Modern Clinical Psychiatry,* W. B. Saunders Comp., p — 805.

(17) Gregory, I. (1977): *Psychiatry,* Little, Brown and Company, Boston, p — 127.

(18) Kabanov, M. M. (1972): *K vaprosu o svjazi reabilitacionih meroprijatij provedimih v boljničnih i vneboljničnih uslovijah,* Ž. Nev. Psihiat, imeni Korsakova, 72, s — 438.

(19) Belov, V. P. (1973): *Reabilitacija: soderžanije i predposilki* u: Metdologičeskije i organizacioni voprosi reabilitaci invalidov, CIZTIN, Moskva, st. 5.

(20) Melehov, D. E. (1967): *Socialjnoe i trudovoje ustrojstvo psihičeski boljnih,* Ž. Nevro-psihiat. im. Korsakova, 67. st. 1668.

(21) Serebrjakova, Z. N. (1969): *Sovetskie psihonevrologičeskie dispanzeri i ih rolj v profilaktike i lečenii psihičeskih zabolevanij,* Ž. Nevropat. Psihiat. imeni Korsakova, 69. st. 961.

(22) Safonov, A. G. (1976): *Sostojanie i perspektivi razvitija nevrologičeskoj i psihijatrijčeskoj pomošći naseleniju v SSSR,* Ž. Nevropat. Psihiat. imeni Korsakova, 76. st. 801.

(23) *Zbornik Rehabilitacija i terapija radom* (1966), Bolnica Vrapče, Zagreb.

ANU BiH

ANU
BiH
АНУ
БиХ

SLOBODAN LOGA

ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA PLAZMA-NIVOA NEUROLEPTIKA U TRETMANU SHIZOFRENIH BOLESNIKA*)

APSTRAKT. Brojna istraživanja u posljednih deset godina ukazuju da je praćenje plazma-nivoa neuroleptika od velikg značaja u racionalnoj primjeni ovih lijekova. Plazma-nivoi neuroleptika u našim studijama koreliraju sa perifernim, centralnim psihofiziološkim testovima, skorom prihijatrijskih rejting skala, kognitivnim i biohemijskim testovima. Mjerenje koncentracije neuroleptika u plazmi je još u području naučnih istraživanja. Međutim, moguće je približno precizno odrediti plazma-nivoe — indirektno, upotrebom testova koji se sistematski primjenjuju u našim ispitivanjima.

Autor je ovom prilikom razmatrao uslove u kojim je neophodno pratiti nivoe neuroleptika u krvi shizofrenih bolesnika.

Uvod

Više od tri dekade su prošle od pronalaska hlorpromazina. U proteklom periodu evidentni su napori da se pronađe efikasniji psihofarmak u liječenju shizofrene psihoze. Ustanovljeni su i kriteriji njegove efikasnosti: da je bez toksičnih i neželjenih djelovanja, dobro podnošljiv za pacijenta, da uslovljava bržu pojavu remisije i zaštitu bolesnika od pojave egzacerbacije, a prevashodno da omogući optimalne uslove za aplikaciju drugih metoda liječenja (psihoterapije i socioterapije). S obzirom da do danas u terapiji shizofrenije nije otkriven djelotvorniji lijek od hloropromazina, istraživanja su bila usmjerena u pravcu pronalaženja efikasnije primjene već poznatih neuroleptika. Smatra se da približno tačan odgovor na pitanje da li se poznati neuroleptici mogu efikasnije primijeniti daju radovi koji se bave ispitivanjem odnosa koncentracije neuroleptika u krvi bolesnika i njegovih efekata u organizmu. Takve, tzv. kliničke farmakokinetske studije bile su izvođene na Psihijatrijskoj klinici »Dr N. Zec« u Sarajevu u saradnji sa Centrom za mentalno zdravlje i Farmaceutskim fakultetom u Sarajevu, te Institute of Psychiatry i London Hospital Medical College u Londonu (Loga et al., 1975; Loga, 1978; Loga et al., 1981; Loga et al., 1980; Loga et al., 1982; Jovanović, 1983; Kučukalić, 1983; Rustempašić,

*) Rad je djelimično finansiran sredstvima SIZ-a nauke BiH, OZ nauke Sarajevo, ugovorom br. 0412-1312-1/80.

1983; Loga i Jovanović, 1983; Nikolin et al, 1982; Loga 1984; Jovanović i Loga, 1984, itd).

U navedenim radovima postavljeni su opšti i posebni ciljevi. Opšti ciljevi se mogu formulisati kao dva osnovna pitanja:

1. da li je bitan plazma-nivo neuroleptika u ocjeni kliničke efikasnosti, odnosno pojavi sporednih i toksičnih efekata neuroleptika? — i

2. da li je moguće indirektno odrediti približnu vrijednost plazma-nivoa neuroleptika?

Posebni ciljevi su brojniji:

1. koje su specifične promjene na perifernim i centralnim psihofiziološkim testovima uslovljene djelovanjem pojedinog neuroleptika?

2. kako izbjeći toksične i neželjene efekte neuroleptika?

3. standardizovati i klasificirati promjene na pojedinim testovima pod uticajem neuroleptične terapije, — i

4. utvrditi odnos doze neuroleptika i djelotvorne koncentracije ovih lijekova u serumu bolesnika (racionalno korištenje neuroleptika).

Izbor bolesnika i metod rada

U principu, u ovim kliničkim farmakokinetskim radovima uzorak bolesnika se formira po sljedećim kriterijima:

— da boluju od shizofrenije preko godinu dana,

— da ne ispoljavaju bilo kakve organske poremećaje i

— da po prirodi svoje bolesti zahtijevaju neuroleptičnu terapiju.

Bolesnici su bili muškarci od 20 do 55 godina, od kojih je 12 tretirano hlorpromazinom u kombinaciji sa orfenadrinom ili fenobarbitonom, 7 bolesnika je liječeno kombinacijom hlorpromazina i nortriptilina, 34 isključivo hlorpromazinom, 31 tioridazinom i 31 flufenazin dekanoatom. Doze svih psihofarmaka su bile fiksne: hlorpromazin 300 mg dnevno, orfenadrin 300 mg dnevno, fenobarbiton 150 mg dnevno, nortriptilin 150 mg dnevno, tioridazin 300 mg dnevno i flufenazin dekanoat 25 mg svake tri sedmice.

Prije primjene lijekova bolesnici su bili bez terapije *(wash out period)* do sedam dana, kada su obavljeni i svi testovi u tzv. nultoj poziciji.

U petnaestosedmičnoj studiji ispitivani su efekti kombinovane terapije hlorpromazina sa orfenadrinom ili fenobarbitonom u dvostruko ukrštenom dizajnu.

U devetosedmičnoj studiji ispitivan je odnos hlorpromazina u kombinaciji sa nortriptilinom prema efektima terapije isključivo hlorpromazinom.

I konačno, u sedmonedeljnoj studiji istraživani su pojedinačni efekti terapije hlorpromazionom, tioridazinom i flufenazin dekanoatom.

U svim studijama testiranje je obavljano sedmično, a primijenjeni su bili psihofiziološki testovi:

— periferni: puls i krvni pritisak (stojeći i sjedeći položaj), promjer zjenica (jako i prigušeno osvjetljenje), lučenje pljuvačke, — i

— centralni: klinička kompjuterizovana elektroencefalografija.

Osim toga, primijenjeni su:

— klinička psihijatrijska rejting skala (IMPS),

— kognitivni testovi (SCT i DST) i

— biohemijski testovi (gama GT).

U vrijeme testiranja vađen je uzorak krvi za mjerenje koncentracije neuroleptika.

Svi navedeni testovi su standardizovani, a način njihove primjene detaljno je opisan ranije (L o g a et al., 1975; L o g a et al., 1981; L o g a, 1984).

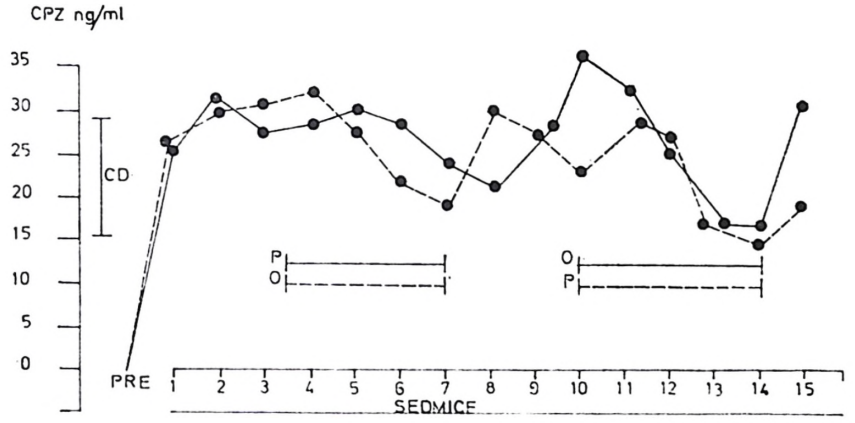
Statističkom obradom podataka tražena je kritička diferencija, značajnost razlika između srednjih vrijednosti i značajnost koeficijenata korelacije između plazma-koncentracije neuroleptika i primijenjenih testova.

Rezultati

U studiji u kojoj je kombinovan hlorpromazin (CPZ) sa orfenadrinom (0) ili fenobarbitonom (p) nivoi CPZ u plazmi su u početku pokazivali tendenciju uvećanja, a zatim opadanja (L o g a et al., 1975). Takav trend je posebno izražen u posljednje tri sedmice ispitivanja (graf. 1).

Graf. 1.

Koncentracija hlorpromazina dva sata nakon aplikacije



Uvođenjem orfenadrina ili fenobarbitona, unakrsno i naizmjenično u obje grupe ispitanika, dolazi do opadanja koncentracije CPZ u plazmi. Istovremeno dolazi do promjena u psihofiziološkim i drugim testovima, koje su statistički značajne (tabela 1).

Tabela 1.

KOEFICIJENTI KORELACIJE IZMEĐU TESTOVA I ZNAČAJNOSTI KOEFICIJENTA KORELACIJE

Legenda:

1. Puls sjedeći položaj 2 h
2. Puls stojeći položaj 2 h
3. Sistolični K. P. sjedeći položaj 2 h
4. Dijastolični K. P. sjedeći polož. 2 h
5. Sistolični K. P. stojeći polož. 2 h
6. Dijastolični K. P. stojeći polož. 2 h
7. Širina zenica prigušeno svjetlo 2 h
8. Širina zenica jako svjetlo 2 h
9. Lučenje pljuvačke
10. Rukopis
11. Poluživot antipirina
12. Koncentracija hlorpromazina 2 h
13. I. M. P. S.

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
1	0,86***	—0,09	0,04	—0,22	—0,14	—0,19	—0,20	—0,16	—0,16	—0,03	—0,11	0,10	1
2		—0,16*	—0,01	—0,37***	—0,30***	—0,28***	—0,30***	—0,24***	—0,22**	—0,03	—0,15*	0,17*	2
3			043***	0,68***	0,34***	0,25***	0,25***	0,26***	—0,09**	—0,10—	—0,19**	0,06—	3
4				0,45***	0,62***	0,12***	0,14***	0,24***	—0,01—	0,005—	—0,04—	0,10—	4
5					0,68***	0,38—	0,39—	0,48***	0,16—	0,16—	—0,29—	—0,04—	5
6						0,29***	0,30***	0,34***	0,11*	0,02*	0,002***	—0,05—	6
7							0,94***	0,43***	0,34—	0,28—	—0,28—	—0,33—	7
8								0,41***	0,34***	0,31***	—0,29***	—0,37***	8
9									0,35***	0,27***	—0,22***	—0,09***	9
10										0,06—	—0,12***	—0,22—	10
11											—0,31***	—0,35**	11
12												—0,02***	12

$r > 0,15$ $p < 0,05$(*)

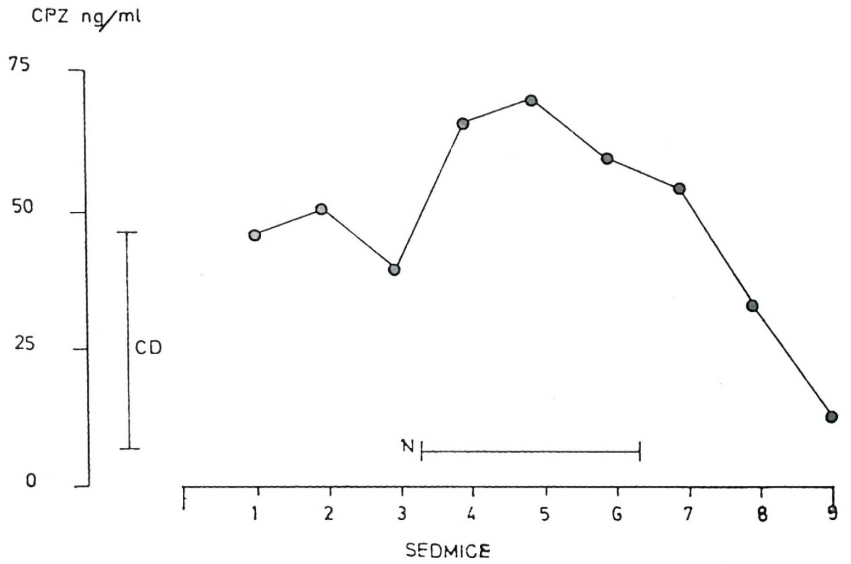
$r > 0,19$ $p < 0,01$(**)

$r > 0,24$ $p < 0,001$(***)

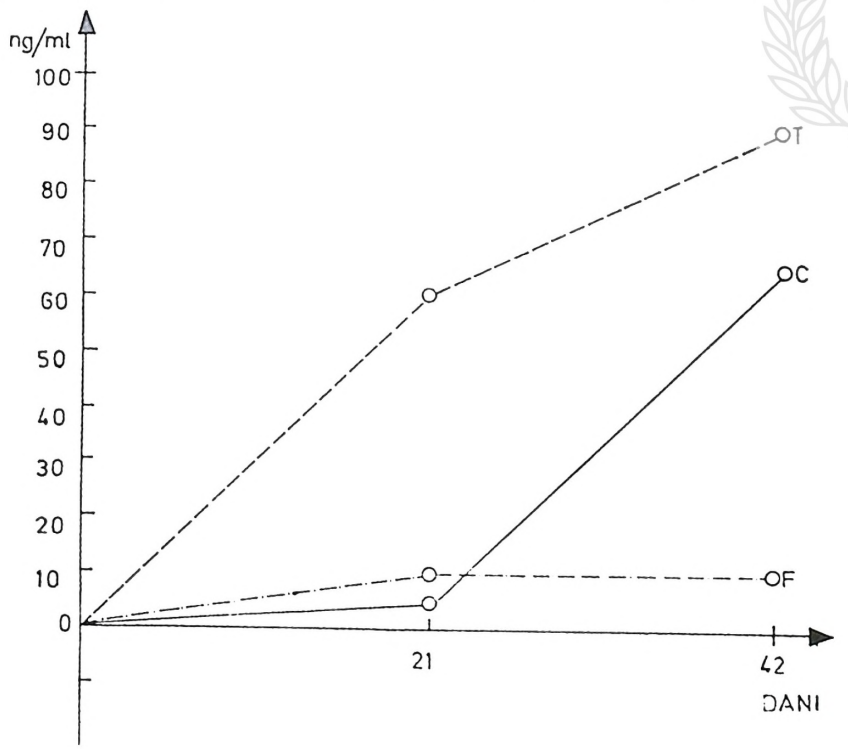
$r > 0,15$ n. s. (—)

ANU BiH АНУ БиХ

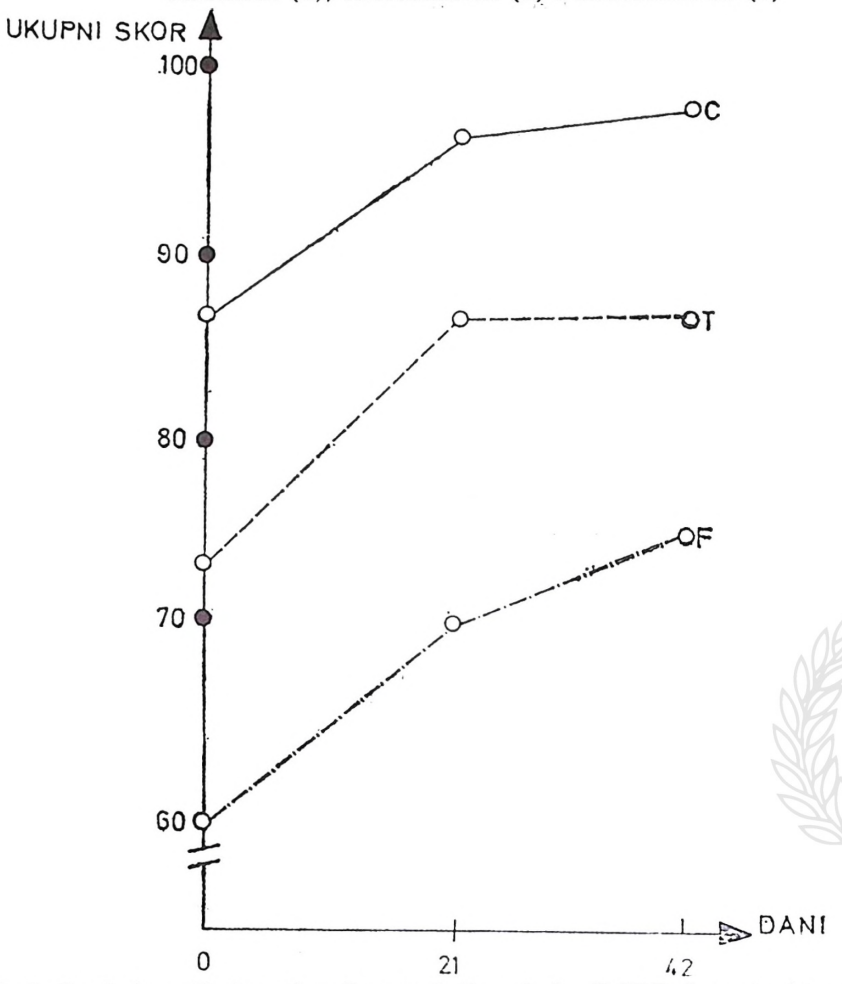
Graf. 2. — Koncentracija hlorpromazina pri kombinovanoj terapiji sa nortriptilinom



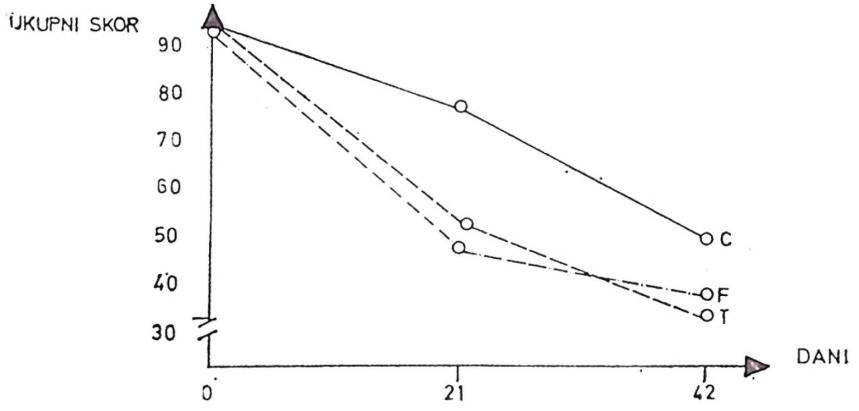
Graf. 3. — Srednje vrijednosti koncentracije lijekova u serumu shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



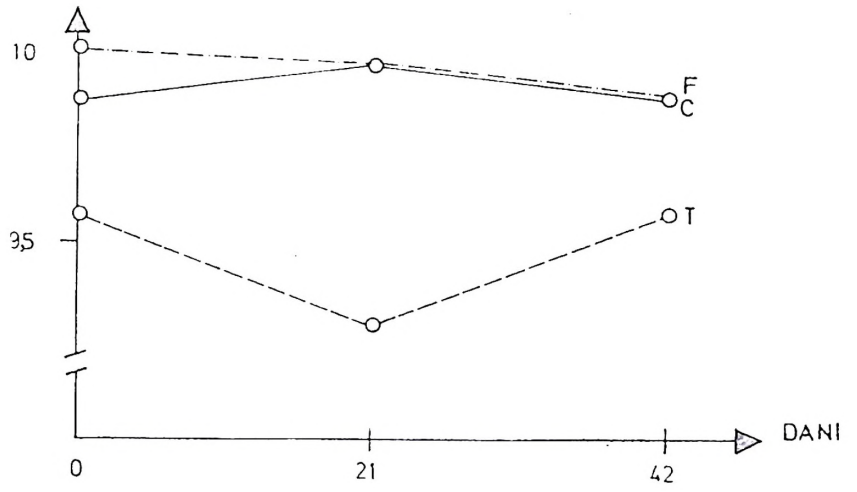
Graf. 4. Srednje vrijednosti SCT shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



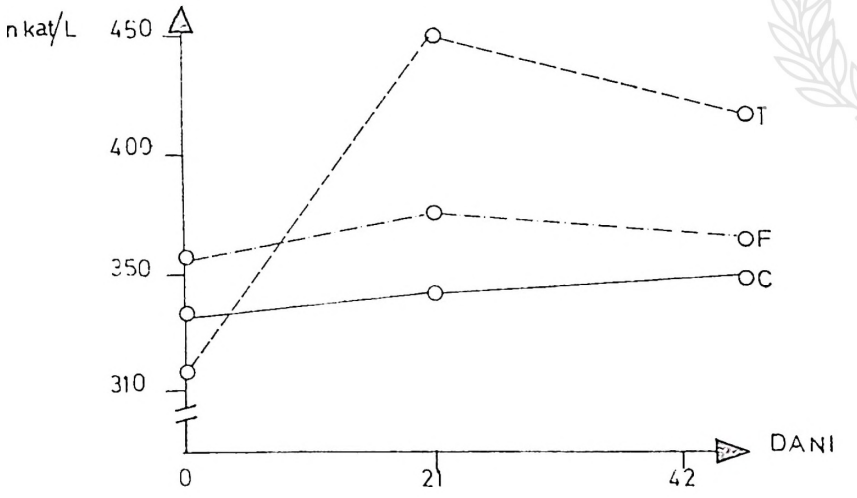
Graf. 5. Srednje vrijednosti psihopatološke skale (LORR i sar.) shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



Graf. 6. Srednje vrijednosti frekvencije EEG-a shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



Graf. 7. Srednja vrijednost gama GT shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



U drugom eksperimentu kombinovan je CPZ i nortriptilin (N). Na grafikonu 2 se vidi da uključivanjem nortriptilina dolazi do povećanja plazma-koncentracije CPZ (L o g a et al., 1981).

Povećanje koncentracije CPZ uzrokovalo je pogoršanje psihotičnog procesa i odgovarajućih promjena na apliciranim testovima.

U studiji, čije rezultate prvi put saopštavamo, vršeno je upoređivanje efikasnosti tri neuroleptika: CPZ, tioridazina (T) i flufenazin dekanoata (F). Pod istim uslovima aplicirane, u fiksnim dozama, koncentracije ovih neuroleptika su različite: CPZ u početku sporo, a kasnije brže raste, porast tioridazina je ujednačen, dok je povećanje koncentracije plazma- nivoa flufenazin dekanoata najsporije (graf. 3).

Odnos između maksimalne i minimalne koncentracije je najveći kod CPZ (34,1), nešto manji kod flufenazin dekanoata (27,5), a najmanji kod tioridazina (11,8), što ukazuje da postoji velika neujednačenost u metabolizmu neuroleptika u organizmu shizofrenih bolesnika. Međutim, metaboličke mogućnosti bolesnika nisu u vezi sa njihovim životnim dobom, s obzirom da nisu nađene statistički značajne razlike između plazma-nivoa ispitivanih neuroleptika i starosti pacijenata. Od brojnih rezultata u ovoj studiji grafički su prikazani samo: uticaj neuroleptika na kognitivne testove (SCT), gdje je evidentan pozitivan uticaj tretmana na kognitivne sposobnosti bolesnika (graf. 4); promjene na Lorrovoj skali u smislu redukcije psihopatoloških simptoma (graf. 5); promjene na EEG-u, koje su nesignifikantne (graf. 6) i kretanje gama GT krivulje, na osnovu čega je dokazano da neuroleptici ne oštećuju funkciju jetre (graf. 7).

Diskusija

Dosadašnja brojna istraživanja neuroleptika nisu dala odgovor na mnoga pitanja koja su od interesa za praktičnu primjenu ovih lijekova. Tako, npr., nema jasnijih uputstava u pogledu njihove racionalne upotrebe kod shizofrenih bolesnika. Takođe ne postoje prihvatljiva objašnjenja zašto je u nekim slučajevima efekat neuroleptične terapije veoma dobar, a u drugim, mada su identični uslovi aplikacije, izostaju pozitivni rezultati tretmana. Istraživanja na životinjama su pokazala da fiksne doze neuroleptika stižu na receptore u CNS-u u nejednakoj količini. Može se pretpostaviti da je identična situacija i kod ljudi, tj. shizofernih bolesnika. Znači, neuroleptik prolazi kroz različite procese u organizmu bolesnika, koji su i specifični za svaki subjekat posebno, te ista količina ordiniranog lijeka ne dolazi do mjesta djelovanja u mozgu kod svih pacijenata, mada su liječeni pod istim uslovima. Nepoznavanje individualnih razlika, je, vjerovatno, jedan od razloga što je neuroleptik u pojedinim slučajevima neefikasan ili izaziva toksične, odnosno neželjene efekte. Na osnovu animalnih eksperimenata, pretpostavlja se da i kod čovjeka postoji značajna korelacija između koncentracije neuroleptika u plazmi i receptorskog mjesta u CNS-u. Prema tome, plazma-nivo neuroleptika je indikator (ne)uspješnog djelovanja lijeka na ponašanje shizofernog bolesnika.

Mjerenje plazma-nivoa neuroleptika još uvijek je, na žalost, komplikovana procedura i daleko je od toga da se može primijeniti u svakodnevnoj praksi. Studije koje smo do sada uradili ukazuju da se mjerenjem plazma-nivoa neuroleptika može uspješno odrediti »prava doza« za svakog pacijenta. S obzirom da je određivanje koncentracije neuroleptika još u domenu naučnoistraživačkih laboratorija, u praksi bi se

određivanje moglo vršiti indirektno — mjerenjem perifernih i centralnih psihofizioloških testova, antipirinskim testom, praćenjem vrijednosti gama GT itd. Preciznim mjerenjem promjena na ovim testovima moguće je rano otkriti pojavu toksičnog djelovanja lijeka, a i održavati djelotvornu dozu neuroleptika.

Na osnovu vlastitog iskustva i radova drugih autora, praćenje plazma-koncentracije neuroleptika je neophodno:

— kod nerespondera,

— u slučajevima kada se pojavi velika distanca između početka terapije i kliničkog odgovora,

— kod jače izraženog toksičnog djelovanja neuroleptika,

— ako se sumnja na pojavu tardivne diskinezije,

— kada je terapijski indeks uzak ili širok,

— kada su velike individualne razlike u odgovoru na farmak i

— kod pojave interakcije lijekova (Davis et al., 1978; Sakalis et al., 1972; Alfredson et al., 1980 itd).

SUMMARY

SIGNIFICANCE OF MONITORING PLASMA LEVELS OF NEUROLEPTICS IN TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS

According to many investigations in the past decade monitoring plasma levels of neuroleptics would be of great importance in treatment of schizophrenic patients. Plasma levels of neuroleptics in our studies correlated with the peripheric and the central psychophysiological tests, psychiatric rating scales, cognitive and biochemical tests. The measuring of plasma concentration of neuroleptics is still now in the field of the scientific investigation. However, it is possible to monitor plasma levels of neuroleptics indirectly — using these tests.

Author discussed the conditions when it is necessary to monitor plasma levels of neuroleptics.

LITERATURA

Alfredson, G., Sedvall, G., F. A. Wiesel and Wodehelgodt, B. (1980): *The relevance of measuring chlorpromazine concentration in serum.* Phenothiazine and structuraly related drugs: Basic and clinical studies (Ed. E. Usedin et al.) 7, 199—202.

Davis, M. J, Erickson, S. and H. Dekirmenjian (1978): *Plasma Levels of Antipsychotic drug and Clinical Response.* Psychopharm. A Gener. of Progress (Ed. Lipton et al.) Raven Press, N. Y. 905—915.

Jovanović, M. (1983): *Efikasnost kombinovane terapije depo oblicima neuroleptika u liječenju shizofrene psihoze.* Magistarski rad, Medicinski fakultet, Sarajevo.

Jovanović, M. i S. Loga (1983): *Kombinacija dva depo-neuroleptika u produženom liječenju shizofrenih bolesnika,* Zbornik rezimea, Pula, 1984.

Kučukalić, A.: *Liječenje shizofrene psihoze sa kombinovanom neuroleptičkom terapijom u retard-obliku.* Magistarski rad, Medicinski fakulltet, Sarajevo.

Loga, S., Curry S. and Lader M. (1975): *Interactions of orphenadrine and phenobarbitone with chlorpromazine: plasma concentrations and effects in* man. Brit. J. Clin. Pharmac. 2, 197—208.

Loga, S. (1978):*Mogućnosti praćenja koncentracije psihotropnih lijekova u plazmi psihijatrijskih bolesnika.* Kongresne teme, Split, 92.

Loga, S., Š. Tafro, E. Rustempašić, M. Jovanović i A. Kučukalić (1980): *Metodološki pristup evaluciji efekata kombinovane terapije u produženom liječenju shizofrene psihoze.* Psihijatrija, Zajednica, Sarajevo, 404—405.

Loga, S., Curry S. and Lader M. (1981): *Interaction of Chloropromazine and Nertryptyline in Patients with Schizophrenia.* Clin. Pharmacokin. 6, 454—462.

Loga, S. (1981): *Antipirinski test u funkciji racionalne neuroleptične terapije.* Zbornik radova, 2 kongres ljekara BiH, Sarajevo, 468—471.

Loga, S. (1984): *Uticaj fenobarbitona na nivo hlorpromazina u krvi bolesnika i efekti ove terapije.* Knjiga sažetaka III Jugoslovenskog kongresa za EEG i kliničku neurofiziologiju, Zadar, 124.

Loga, S. i M. Jovanović (1983): *Upoređivanje dužine rukopisa i plazma nivoa flufenazin dekanoata kod shizofrenih bolesnika liječenih flufenazin dekanoatom i penfluoridolom.* Engrami, 1—2, 1—7.

Nikolin, B., M. Lekić, S. Loga, E. Rustempašić i A. Kučukalić (1982): *Analitika neuroleptika metodom gasne hromatografije.* III Jugoslovenski simpozij iz analitičke hemije. Novi Sad, Zbornik radova, 21.

Rustempašić, E. (1983): *Kombinovano dejstvo depo i peroralne forme neuroleptika u terapiji hroničnih shizofrenih psihoza.* Magistarski rad, Medicinski fakultet, Sarajevo.

Sakalis, G., S. H. Curry, P. Mould and M. Lader (1972): *Physiologic and clinic effects of chlorpromazine and their relationship to plasma level,* Clin. Pharmac. and Therap. 13, 931—946.

ANU BiH АНУ БиХ

XI. JAVNI SASTANAK

Organizator:

Akademik Seid Huković

Voditelj:

Akademik Grujica Žarković

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

ŠTEFAN ADAMIČ

SISTEM BIOMEDICINSKIH NAUČNIH INFORMACIJA U SFRJ

APSTRAKT. Razvoj naučnog informiranja na području biomedicine u Jugoslaviji treba da prati razvoj te djelatnosti u svijetu, uzimajući u obzir i zahtjeve koji proizilaze iz specifičnosti naše zemlje. Biomedicinske biblioteke i informacioni centri u zemlji treba da se povežu u decentraliziran i kooperativan sistem naučnog informiranja, koji treba da se bazira na suvremenoj tehnologiji za obradu podataka i informacija. Kroz taj sistem treba da se osigura racionalan dotok i korištenje naučne literature i informacija iz inostranstva, kao i ažurno informiranje o dostignućima naše medicinske nauke i prakse korisnika u zemlji i u inostranstvu kreiranjem relevantnih kompjuterskih baza podataka.

Brzi razvoj suvremenog društva prati ogromna količina informacija raznih oblika i sadržaja. Gotovo na svim područjima ljudske djelatnosti obim informacija dostigao je dimenzije koje čovjek ne može više savladavati na klasičan način. Sve manji dio informacija, koje čovjeku trebaju i u svakidašnjem životu, može se pamtiti. Naše pamćenje treba sve više angažirati na sekundarnim informacijama, to jest treba pamtiti gdje bismo mogli pronaći podatke koji nam trebaju. Iako su stvari teško savladljive već danas, čini se da će u budućnosti situacija biti još gora. Razvijeni svijet predviđa da će u bliskoj budućnosti robotizacija osjetno smanjiti udio stanovništva u tzv. materijalnoj proizvodnji. Taj udio približit će se udjelu stanovništva koji danas proizvodi hranu. Proces će pratiti porast udjela stanovništva u direktnom ili indirektnom radu sa informacijama u širokom smislu riječi, njihovom kreiranju, pohranjivanju i diseminaciji. Taj bi udio krajem ovog stoljeća u razvijenom svijetu mogao iznositi već blizu dvije trećine svih zaposlenih, dok će proces pratiti i duboke promjene u društvu. Postoji opasnost da razvijeni, koji će biti spremni na promjene, postaju još razvijeniji, a da nerazvijeni još više zaostanu. Prema tome problem informatizacije društva problem je čitavog čovječanstva.

Unutar informacija koje danas preplavljuju svijet, nas naročito interesiraju naučne i stručne ili tehničke informacije. Te su informacije najznačajnije za razvoj svake zemlje, a, pored toga, one proizlaze iz nauke i koriste se u nauci, kojom se mi svi bavimo. Naše dalje razmišljanje biće ograničeno na te vrste informacija.

Naučne informacije, kako znamo, mogu biti *faktografske* (to su one koje pružaju direktan podatak, direktan odgovor na pitanje) ili mogu biti *bibliografske* (to su one koje nude samo podatak o relevantnoj literaturi). Iako je želja korisnika da informacije budu što više u obliku faktografskih podataka, stvaranje takvih baza podataka skup je i mukotrpan posao, tako da danas imamo veći dio informacija u obliku bibliografskih podataka. Možemo očekivati, međutim, da će udio faktografskih informacija porasti, jer se u svijetu čine veliki napori da se što više informacija organizira u obliku faktografskih podataka.

Dozvolite mi da se prije nego što pređemo na osnovnu temu današnjeg razgovora osvrnemo na stanje naučnog informiranja u svijetu i kod nas općenito, a naročito s obzirom na biomedicinu.

Broj članaka, monografija i ostalih naučnih dokumenata u svijetu raste eksponencijalno, tako da se njihov broj duplira otprilike svakih 15 godina. Primarne naučne revije donose toliko novih saznanja da sekundarne revije nisu više u stanju informirati korisnika na način koji se traži. Još prije dvadeset godina situacija u svijetu dovela je naučnike na Pugwash konferenciji u Karlovim Varima do toga da upozore svijet kako proliferacija naučne literature predstavlja jednu od najvećih smetnji za unapređenje nauke. Razvijeni svijet našao je puteve da tu smetnju smanji ili bar ne dozvoli da se uveća. Uz izvanredan razvoj tehnologije za obradu, pohranjivanje i diseminaciju informacija i uz formiranje i širenje telekomunikacionih sistema za prijenos podataka, šire se sistemi za online traženje informacija, putem kojih korisnicima po čitavom svijetu stoje na raspoloženju sve brojnije i sve kvalitetnije baze bibliografskih i faktografskih podataka. Informacioni sistemi se sve više integriraju i internacionaliziraju. Najveći među njima pokrivaju već sve kontinente. Taj je razvoj stimuliran uspostavljanjem međunarodnih mreža za prijenos podataka, čija je cijena niska i neovisna o udaljenosti prijenosa. Sa druge strane, cijena knjiga i revija i u svijetu rastu mnogo brže nego sredstva koja bibliotekama stoje na raspolaganju. Sredstva specijalnih biblioteka u SAD, npr., povećana su za 70 posto, dok je u istom periodu cijena stručne štampe porasla za 200 posto. Biblioteke se zbog toga povezuju suvremenom tehnologijom u sisteme koji omogućavaju veću iskorištenost i racionalniju nabavku njihovog fonda. Vanredno visoki troškovi štampanja vode sekundarne revije ka traženju vlastite budućnosti u uspostavljanju i razvoju svojih kompjuterskih baza podataka, prilagođavajući ih sve više željama korisnika. Imamo već prve primarne revije koje se ne štampaju, već su pristupačne samo preko kompjuterskih medija, mahom preko »online« informacionih sistema. Bitka između štampane i kompjuterski dostupne informacije prenosi se tako s područja sekundarnih i na područje primarnih dokumenata i informacija. Iako se značaj biblioteka neće smanjivati, može se očekivati, da će se ubuduće naročito proširiti udio informacija dostupnih samo preko velikih kompjuterskih informacionih sistema.

Biomedicina, to jest medicina i njezine bazične nauke na području naučnih informacija svrstava se među najrazvijenije discipline u svijetu. Biomedicina je, naime, veoma bogata naučnim informacijama. Gotovo trećina najznačajnijih revija i knjiga iz domena je biomedicine.

Biomedicinske biblioteke spadaju među najveće specijalne biblioteke. Primjera radi, Nacionalna biblioteka za medicinu iz SAD redovno prima 23 000 različitih stručnih revija. Da bi medicinska biblioteka bila vrijedna svog imena i mogla obavljati svoju funkciju, mora primati barem oko 600 najznačajnijih međunarodnih revija. I na ostalim područjima naučnog informiranja biomedicina je imala značajnu ulogu u razvoju. Prvi online informacioni sistem, npr., bio je MEDLINE, koji je organizirala pomenuta američka biblioteka.

U Jugoslaviji strahovito zaostajemo za razvijenim svijetom na svim pomenutim pravcima razvoja. Ako kao primjer uzmemo samo područje biomedicine, koje se, vjerovatno, ne razlikuje bitno od ostalih područja nauke, vidimo, da je stanje veoma kritično. Suvremena tehnologija za obradu podataka samo sporadički je uključena u naučno-informacionu djelatnost. Informiranje se uglavnom vrši klasičnim putem, preko biblioteka. Ali, ni biblioteke nisu dorasle savremenim zadacima. Poslije rata nikle su brojne biblioteke u zdravstvenim ustanovama koje su u to vrijeme formirane. Godine 1966. ocijenjeno je da u zemlji ima 248 medicinskih biblioteka. No, veći dio knjižničnog fonda i kadra koncentriran je u malom broju biblioteka, koje obavljaju funkciju središnjih medicinskih biblioteka za pojedine republike i pokrajine. Dalji razvoj nije išao u pravcu udruživanja biblioteka u sisteme i integriranje manjih biblioteka u veće, centralne. Naprotiv, reorganizacija fakulteta na osnovne organizacije često je pratila i dezintegracija većih biblioteka u manje, obično slabije organizirane. Ponegdje je biblioteka pridružena zajedničkim službama, kojima biblioteke ne trebaju. Time su se materijalni položaj biblioteka, pa i status bibliotekara osjetno snizili, što se, svakako, moralo odraziti i na njihov rad. Dodatni su udarac doživjele biblioteke u 1982. godini, kada u većem dijelu zemlje nisu bila osigurana devizna sredstva za nabavku strane literature, a to ponegdje ni sada nije riješeno. Posljednja anketa daje sliku teškog stanja u medicinskim bibliotekama u čitavoj zemlji.

Ideja da bi biblioteke i informacione centre u zemlji trebalo povezati u sistem, ponovo je aktivirana godine 1980. na svjetskom kongresu medicinskog bibliotekarstva u Beogradu. Formiran je inicijativni odbor, čiji su članovi ugledni biomedicinski naučnici iz svih republika i pokrajina u zemlji. Inicijativni odbor pripremio je projekt za izgradnju Sistema biomedicinskih naučnih informacija u SFRJ i početkom 1981. godine predložio ga odgovornim institucijama i tijelima na prihvaćanje.

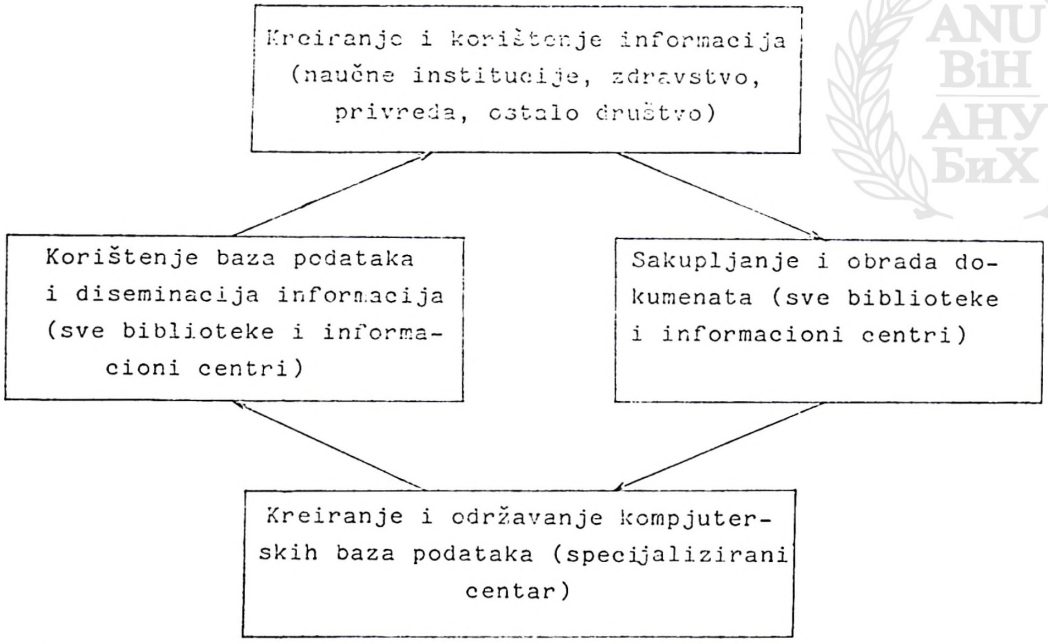
Program ima u vidu neke specifičnosti biomedicinskih naučnih informacija. U prvome redu, udio novih saznanja koje naša zemlja ulaže u svjetski trezor znanja veoma je mali, prema nekim ocjenama, iznosi jedva nekoliko promila. Prema tome, sistemom treba obezbijediti dotok informacija iz svjetskih izvora. Sa druge strane, informacije domaćih autora, iako možda skromnije po broju, obimu, pa čak i sadržaju, za nas su od velikog značenja, jer su u njih uložena znatna nacionalna sredstva, jer donose značajne informacije koje se odnose na našu zemlju i na našu nacionalnu patologiju. Pored toga, oni su većim dijelom pisani na našim jezicima, a često donose već sintetizirano znanje,

što je naročito značajno za liječnike u osnovnome zdravstvu. Domaće naučne informacije, njihovo sakupljanje, obrada i diseminacija, moraju biti značajan element našeg sistema.

Nadalje, sistem biomedicinskih naučnih informacija treba da se bazira na principima koji proizlaze iz mogućnosti suvremene tehnologije za obradu podataka i informacija, te iz iskustva u svijetu, koja su naročito istaknuta dokumentima Unesca i srodnih organizacija i tijela u zemlji i u svijetu. Pored toga, predloženi informacioni sistem treba da raste iz naših specifičnih prilika. Zbog toga sistem treba da bude organiziran kao dio naučnog informacionog sistema u SFRJ. U tom smislu SBMNI funkcionirao bi kao podsistem za biomedicinu. Budući da je najveći dio korisnika informacija iz zdravstva, SBMNI treba da bude i dio zdravstvenog informacionog sistema. Zahvaljujući tim svojim funkcijama SBMNI predstavlja značajan element društvenog sistema informiranja. Pored toga, sistem se mora povezivati sa međunarodnim sistemima biomedicinskih naučnih informacija.

Sistem treba da bude decentraliziran i kooperativan, ali jedinstven za čitavu zemlju. To traži naše društveno-političko uređenje, a suvremena tehnologija takvu organizaciju omogućava, pa čak i favorizira. Šta to znači? Najlakše ćemo to objasniti ako pogledamo uproš-

Shema 1.



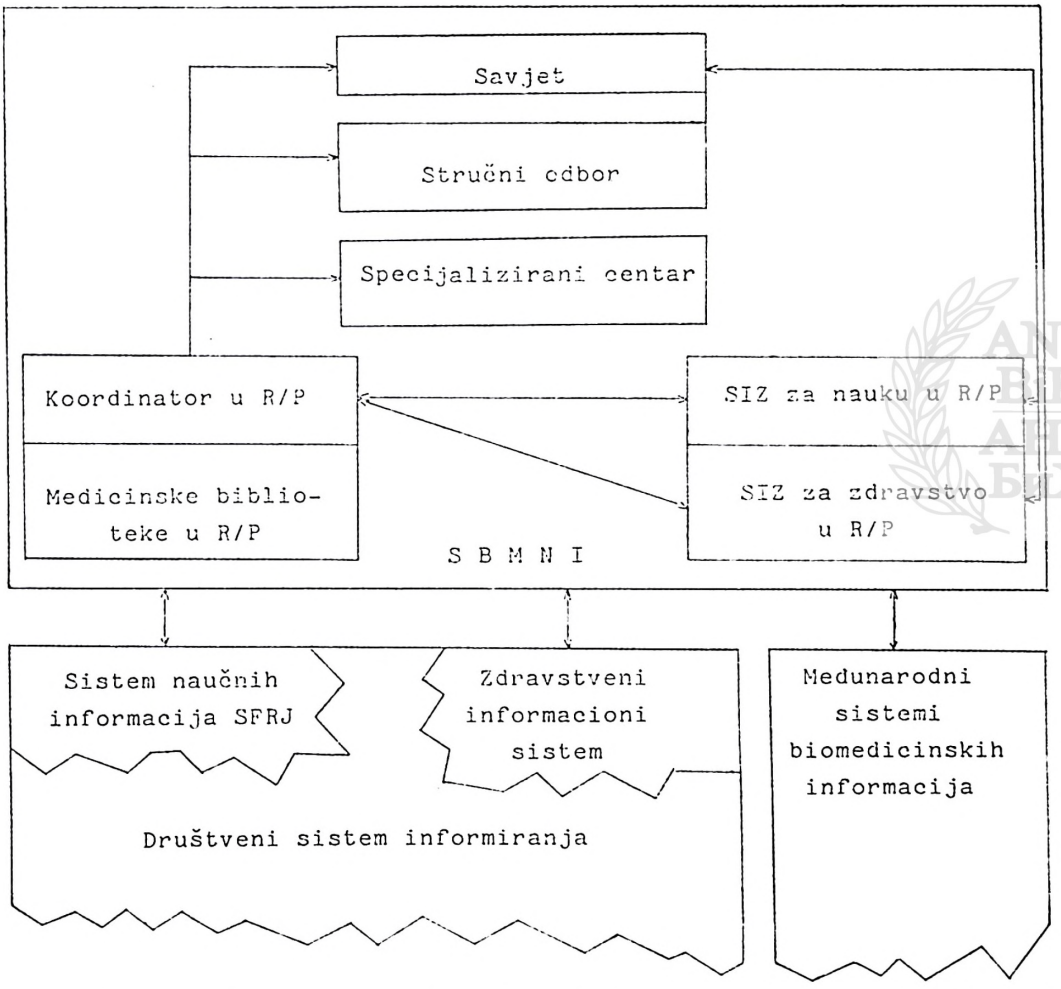
ćenu shemu faza rada u ciklusu naučnoinformacionih djelatnosti (shema 1). Od svih faza informacionih djelatnosti jedino bi se generiranje, upotpunjavanje i održavanje kompjuterskih baza podataka obavljalo u centru. Sve ostale faze obavljale bi se *koordiniranim* radom biblioteka i informacionih centara u čitavoj zemlji. Konačno, da bi bio uspješan, sistem treba da radi tako da sve republike i pokrajine imaju interesa

da sudjeluje u njemu. Snaga i vrijednost sistema ovisit će o opsegu i kvalitetu podataka koje će nuditi korisnicima.

Kakva da bude organizacija sistema?

Zbog složenosti organiziranja suradnje i dugotrajnosti, odnosno permanentnosti rada, organizaciji projekta treba posvetiti naročitu pažnju. Uzimajući u obzir naša dosadašnja iskustva u organiziranju takvih projekata, možemo očekivati da će trebati nekoliko godina rada dok sistem proradi u cjelini. Isto tako, treba imati u vidu da će prve godine biti veoma naporne a da će biti relativno malo direktnih rezultata. Evo organizacione sheme SBMNI (shema 2).

Shema 2.



Radom SBMNI treba da rukovodi Savjet projekta, sastavljen od predstavnika zainteresiranih društvenih struktura u zemlji. Savjet treba da prihvaća programe rada, financijski plan i izvještaj o radu stručnog odbora i specijaliziranog centra. U svakoj republici i pokrajini jedna od biomedicinskih biblioteka ili jedan od informacionih centara

koordinirat će rad na tom projektu unutar republike ili pokrajine. Predstavnici svih koordinatora u republikama i pokrajinama te OS zajedno sa predstavnicima specijaliziranog centra, formiraju stručni odbor SBMNI. Njegov je zadatak da priprema pravila i norme za suradnju na projektu, te da obavlja sav stručni dio organiziranja i koordiniranja rada na sistemu. Sve zajedničke operativne poslove obavljat će specijalizirani centar kao međurepublički koordinator. Ti poslovi obuhvaćaju rad oko koordiniranja na sistemu, izradu i održavanje kompjuterskih programa potrebnih za formiranje, održavanje i usavršavanje sistema, organizirano usavršavanje kadrova, kreiranje i održavanje kompjuterskih baza podataka te njihovo sređivanje i ostale poslove vezane za kompjutere, publiciranje kompjuterski generiranih sekundarnih revija, kao i ostale organizacione i administrativne poslove. Međurepubličkog koordinatora izabrat će Savjet projekta, a, prema zaključku Inicijativnog odbora, zasada te poslove obavlja Institut za biomedicinsku informatiku Medicinskog fakulteta u Ljubljani.

Koje bi zajedničke baze podataka trebalo kreirati unutar sistema?

Najznačajnija baza podataka svakako će biti baza podataka o naučnim dokumentima domaćih autora. Ona će tražiti najviše i najbrižljivije pripreme. U nju će trebati uključivati sve naučne i određene stručne dokumente naših autora. Prema predviđanjima, to će iznositi oko 10 do 12 hiljada jedinica godišnje. Značenje takve baze podataka, naročito poslije nekoliko godina, kad se akumulira više podataka, bit će ogromno. Baza će biti značajna za povezivanje medicinske nauke, za intenzivniju upotrebu rezultata istraživačkog rada u zemlji, kao i za prezentiranje naše biomedicinske nauke u svijetu. Pored toga, baza podataka moći će se koristiti i kao nekakav naš »Who is Who« za biomedicinu, a iz nje će se moći generirati bibliografije pojedinaca, timova, institucija ili čak čitavih republika i pokrajina. Pored toga, trebalo bi kreirati bazu podataka o stranim periodičnim publikacijama u našim bibliotekama i bazu podataka o nabavljenim stranim biomedicinskim knjigama. U te baze podataka trebalo bi unositi podatke iz svih značajnih knjižnica u zemlji. Te dvije baze podataka mnogo bi koristile stabilnome dotoku informacija iz svjetskih izvora. Ažurne baze navedenih podataka bile bi osnova za uspješno međubibliotetsko pozajmljivanje literature, a omogućavale bi i koordiniranu nabavku revija i knjiga i time racionalniju upotrebu sredstava koja društvo dodjeljuje tim djelatnostima.

Rad na pomenutim bazama podataka počeo bi postepeno, uzimajući u obzir značenje i mogućnost što bržeg korištenja. S obzirom na te kriterije, kao prvu trebalo bi izraditi bazu podataka o stranim periodičnim publikacijama. Ta je baza toliko nužna da smo već prije formalnog zaključivanja sporazuma o izgradnji pomenutog sistema počeli pripremati kompjutersku bazu podataka o revijama nabavljenim u 1984. godini. Pomoću tih podataka već jesenas bi svi republički i pokrajinski koordinatori znali šta je u ovoj godini u Jugoslaviji nabavljeno kako bi mogli što racionalnije organizirati nabavku za 1985. godinu, da svi ne poručuju isto ili svi ne otkazuju iste revije. Podaci iz svih pomenutih baza redovno će biti objavljivani u kompjuterski generiranim sekundarnim publikacijama. Pored toga, baze moraju biti

pripremljene za online obrađivanje odmah kada sazriju uvjeti, u prvome redu odgovarajuća kompjuterska oprema korisnika i izgradnja mreža za prijenos podataka.

Financiranje sistema trebalo bi velikim dijelom da bude decentralizirano. Svaka republika i pokrajina trebalo bi da financira rad institucije koordinatora tog programa u republici ili pokrajini. To su, u prvome redu, sredstva potrebna za rad na okupljanju i obradi dokumenata, za kontrolu podataka, kao i za pripremu podataka u oblik podesan za unošenje u kompjuter. Pored toga, trebalo bi osigurati sredstva za suradnju u stručnom odboru i njegovim tijelima, odnosno radnim grupama. Za zajedničke poslove, koje će obavljati specijalizirani centar kao međurepublički koordinator, trebalo bi udružiti sredstva svih republika i pokrajina. Ta sredstva bi udruživali nauka i zdravstvo u jednakom omjeru. Prema procjeni iz 1984. godine, ta bi sredstva iznosila ukupno oko 3,6 miliona dinara godišnje.

Šta smo dosada postigli u organiziranju sistema?

Iako je prošlo već više od tri godine otkako je Komisiji za sistem naučnih informacija pri Savezu samoupravnih interesnih zajednica za nauku predložen dokument, samoupravni sporazum još nije postignut i nisu osigurana sredstva za rad sistema. Bez toga je nemoguće početi s redovnim radom. Tražeći puteve da se to što prije postigne, mi smo ujedno poduzeli neke akcije kao pripreme za redovni rad. Program za izgradnju SBMNI provjerile su i verificirale relevantne organizacije i društvene strukture. Program su pozitivno ocijenili stručnjaci Unesca i SZO, koja je, uz to, izrazila spremnost da projekt financijski podupre. Punu podršku programu dali su i Zajednica medicinskih fakulteta Jugoslavije, medicinski razredi i odjeli svih akademija nauka u Jugoslaviji i Savezni komitet za rad, zdravstvo i socijalnu zaštitu, koji je ujedno prihvatio princip da zdravstvo snosi polovinu troškova. Istovremeno smo počeli s radom na organizaciji sistema. Formiran je stručni odbor, izvedena je analiza medicinskih biblioteka u zemlji i izabrane su biblioteke koje će koordinirati rad u pojedinim republikama i pokrajinama. Početa je akcija izrade kataloga periodike nabavljene u 1984. godini. Spremnost bibliotekara i informatičara za saradnju je velika i zaslužuje opću podršku.

Šta bi trebalo u tom smislu učiniti i kakva bi trebala da bude podrška?

Prije svega, u svakoj republici i pokrajini, pa prema tome i u Bosni i Hercegovini, biomedicinske biblioteke bi trebalo organizirati u mrežu sa jednom centralnom bibliotekom, koja bi bila nosilac informacione djelatnosti u republici, koordinirala rad svih ostalih relevantnih biblioteka i ujedno sudjelovala u međurepubličkoj koordinaciji. Ta biblioteka organizirala bi međubibliotečko pozajmljivanje u republici i sudjelovala u organiziranju takve razmjene između republika i pokrajina. Time bi bilo omogućeno da uz srazmjerno mala sredstva koje nam društvo može dati, ipak održavamo kontakte sa svijetom i pratimo razvoj nauke. Takva centralna biblioteka trebalo bi, pored ostalog da ima dovoljno kadrova za obavljanje zadataka u jugoslavenskom sistemu. Unutar biblioteke organizirala bi se obrada naučnih dokumenata i

podaci unosili u zajedničku bazu podataka, a iz te baze mogle bi se, pored ostalog, generirati bibliografije pojedinaca, ustanova ili čitave republike. Time bi republika, praktički, imala svoju bazu bibliografskih podataka o radovima naučnika i stručnjaka iz svoje republike. Povezivanjem biblioteka i koncentracijom kadrova lakše bismo slijedili razvoj naučnog informiranja, koje traži jake centre po opremi i kadrovima, nudili naučne informacije direktnim korisnicima, naučnicima i stručnjacima na području biomedicine, koristeći suvremene kompjuterske i telekomunikacione mogućnosti.

Konačno bi, preko republičkih samoupravnih i upravnih tijela na području nauke i zdravstva, trebalo osigurati podršku izgradnji Sistema biomedicinskih naučnih informacija u SFRJ, kako bi se okončale poteškoće oko prihvaćanja sporazuma i kako bi sistem mogao početi s radom. To treba postići što prije, jer realno je očekivati da će trebati barem pet godina rada, dok sistem proradi u cjelini i počne davati prve rezultate.

Dozvolite da vam, na kraju, zahvalim za veliku čast i zadovoljstvo što mi je nuđena prilika da održim uvodni referat na vašem savjetovanju o jednom od gorućih problema današnje nauke kod nas i u svijetu. Uvjeren sam da će ovo savjetovanje biti uspješno u traženju specifičnih rješenja tih problema u vašoj republici, što će predstavljati i značajnu podršku našoj zajedničkoj akciji u Jugoslaviji.

SUMMARY

THE SYSTEM OF BIOMEDICAL SCIENTIFIC INFORMATION IN YUGOSLAVIA

The development of the system of scientific information in the field of biomedicine in Yugoslavia should follow the development of this branch in the world because of demands entailed by the peculiarity of our country. Biomedical libraries and information centres in the country should be united into a decentralized and cooperative scientific information system, based on modern technology for data and information processing. This system should insure a rational inflow and usage of scientific references and information from abroad, as well as an up-to-date informing of domestic and foreign users about the achievements of our medical science and practice by creating relevant computor information bases.

DISKUSIJA

ANA GERC

Kako bi se omogućilo uklapanje biomedicinskih biblioteka Bosne i Hercegovine u jedinstveni jugoslovenski biomedicinski informacioni sistem, neophodno je pokloniti dužnu pažnju organizaciji jednog bibliotečko-informacionog centra koji će preuzeti funkciju koordinatora za čitavu Republiku, kako je to predviđeno u Prijedlogu za međurepubličko-pokrajinski projekat za Sistem biomedicinskih naučnih informacija SFRJ (SBMNI). Kada se uzme u obzir sadašnje stanje biomedicinskih biblioteka u Bosni i Hercegovini, Centralna biblioteka Medicinskog fakulteta u Sarajevu je jedini potencijalni koordinator. Ova biblioteka ima bogat bibliotečki fond, koji pokriva sva područja biomedicine — kako iz pretkliničkih tako i iz kliničkih disciplina; korisnici ovog fonda su svi profili medicinskih radnika. Ulogu koordinatora može da preuzme prvenstveno ona biblioteka koja je u mogućnosti da putem korišćenja svog fonda zadovolji osnovne informacione potrebe svih profila korisnika i da putem međubibliotečke saradnje na lokalnom, regionalnom i republičkom nivou obezbijedi zadovoljenje ostalih informacionih potreba.

Kao što je rečeno, Centralna biblioteka Medicinskog fakulteta u Sarajevu u sadašnjem trenutku predstavlja jedinog potencijalnog koordinatora u SBMNI za našu republiku, i to prvenstveno po svom fondu. Međutim, ne i po organizaciji (smještaju, obradi i dr.). Podaci o organizaciji fonda Centralne biblioteke Medicinskog fakulteta u Sarajevu, koji će ovdje biti ukratko izneseni, nisu rezultat sistematski planiranog istraživanja, već su sakupljeni na osnovu stalnih i povremenih kontakata sa bibliotečkim službama. Mada se oni kao takvi ne mogu smatrati potpunim, ipak omogućuju uvid u stanje bibliotečko-informacionog sistema na Medicinskom fakultetu, odnosno u Univerzitetsko-medicinskom centru u Sarajevu. Pored toga, ovi podaci ukazuju i na neophodnost adekvatnije organizacije Centralne biblioteke Medicinskog fakulteta u Sarajevu kako bi se omogućilo potpuno i svrsishodno korišćenje postojećeg dragocjenog fonda, kojim ova biblioteka raspolaže.

Nabavka. Do 1983. godine (zaključno sa 1982) Centralna biblioteka Medicinskog fakulteta u Sarajevu nabavljala je oko 500 stranih časopisa, što se prema internacionalnim standardima smatra minimu-

mom potrebnim za funkcionisanje jedne ovakve informacione službe. U 1982. godini izvršena je pretplata na 485 naslova stranih časopisa, dok zbog nedostatka deviznih sredstava u 1983. godini pretplata nije izvršena ni na jedan strani časopis. (Smatram da je ovdje deplasirano govoriti o posljedicama prekida dotoka naučnih informacija kako za nauku i edukaciju tako i za zdravstvenu zaštitu.) U 1984. godini je situacija nešto povoljnija u odnosu na prethodnu godinu: izvršena je pretplata na 166 naslova stranih časopisa. Nabavka monografija je takođe u toku posljednjih godina oskudna.

Karakteristike nabavne politike u Centralnoj biblioteci Medicinskog fakulteta u Sarajevur, u ostalim bibliotekama UMC-a, kao i u drugim biomedicinskim bibliotekama u našoj republici su sljedeće: nabavka se vrši stihijski; nema koordinacije; nema kriterija za izbor izvora informacija iz pojedinih područja. Nabavljaju se časopisi i monografije koje se ne koriste u dovoljnoj mjeri i čije bi se korištenje moglo pokriti međubibliotečkom pozajmicom. S druge strane, ne nabavljaju se oni izvori koji predstavljaju osnovne izvore informacija za određena područja i čije bi korišćenje opravdalo i nabavku duplikata.

Organizacija fondova (smještaj i obrada). Fond Centralne biblioteke Medicinskog fakulteta u Sarajevu, koja djeluje u okviru UMC-a Sarajevo, razbijen je u oko 30 biblioteka smještenih na institutima i klinikama. Slična je situacija i sa fondovima ostalih većih biblioteka u Bosni i Hercegovini. Činjenica da su fondovi razbijeni na brojne odjeljenjske biblioteke utiče na sve bibliotečko-informacione aktivnosti. Kada se evaluiraju ovi decentralizovani informacioni sistemi u odnosu na postojeće centralizovane sisteme u našoj zemlji i inostranstvu, vidi se da negativne strane decentralizacije daleko prevazilaze njene pozitivne strane. Kao što nema adekvatne nabavne politike i koordinacije nabavke, tako isto nema koordinacije u ostalim bibliotečko-informacionim aktivnostima. Fizičko održavanje fonda gotovo je nemoguće: mnoga godišta časopisa su nepotpuna, praćenje regularnosti dolaska naročitih izvora u mnogim bibliotekama ne postoji, gubici časopisa i knjiga su ogromni. Pristup izvorima informacija, odnosno fondovima u mnogim bibliotekama je ograničen. Većina bibliotečkih službi radi samo u prijepodnevnim satima, što je u odnosu na druge sredine u zemlji i inostranstvu nevjerovatna činjenica. Međubibliotečka saradnja je krajnje manjkava. Obrada fondova — katalogizacija i klasifikacija — isto je tako neadekvatna. Koriste se razni bibliotečko klasifikacioni sistemi; internacionalni standardi se ili ne poštuju uopšte ili se minimalno koriste; broj biblioteka sa predmetnim katalogom je neprihvatljivo mali, dok je, sa druge strane, broj biblioteka u kojima se fond uopšte ne obrađuje neprihvatljivo veliki.

Prostor i oprema. Gotovo sve biblioteke u okviru Medicinskog fakulteta, odnosno UMC-a u Sarajevu, smještene su u neodgovarajućim prostorijama. Pomenutih trideset biblioteka zauzima oko 2500 m^2, što je prostor koji nemaju ni mnoge dobro organizovane i krajnje funkcionalne biblioteke u našoj zemlji. Održavanje ovako razbijenog prostora košta deset puta više nego što bi stajalo održavanje tolikog prostora na jednom ili dva lokaliteta.

Kao što je prostor neadekvatan, tako je isto i oprema neadekvatna, na žalost, gotovo u svim bibliotekama.

Kadrovi. Ekstenzivna analiza osoblja zaposlenog u biomedicinskim bibliotekama Bosne i Hercegovine još nije napravljena. Međutim, postojeći podaci — ma koliko nepotpuni — ukazuju na činjenicu da su ove biblioteke u krajnje nepovoljnoj kadrovskoj situaciji. Npr., u bibliotekama Medicinskog fakulteta, odnosno UMC-a u Sarajevu, trenutno radi oko 18 »bibliotekara« i nepoznat broj raznih profila »zaduženih za biblioteku« — vrlo impozantan broj. Međutim, od toga broja samo je pet bibliotekara koji imaju formalno obrazovanje iz područja bibliotekarstva. Bibliotekari rade potpuno samostalno: svaki u svojoj biblioteci šta zna i umije, koliko hoće, odnosno koliko se od njega traži.

Korišćenje fondova. Ovakva organizacija — ili bolje rečeno antiorganizacija fondova — utiče krajnje nepovoljno na njihovo korišćenje. Mada ima izuzetaka (minimalan broj biblioteka), osnovne karakteristike korišćenja izvora informacija u biomedicinskim bibliotekama su sljedeće: nedostatak definisane posebne politike ili njeno nepoštovanje ukoliko postoji. Bibliotečki fondovi su praktično prepolovljeni jer se posuđeni časopisi i knjige ne vraćaju već zadržavaju na neodređeno vrijeme — često i beskonačno. Izvori informacija — knjige, časopisi i ostalo — ispunjavaju svoju funkciju jedino onda kada cirkuliraju, u suprotnom predstavljaju mrtvi kapital. Ovo je vrlo složen i krajnje opasan problem: njegove su posljedice neadekvatno informisanje pojedinih kategorija korisnika, prvenstveno studenata, mladih zdravstvenih radnika i srednjeg medicinskog kadra. A o posljedicama neinformisanosti ovih kategorija za naučni rad, obrazovanje i zdravstvenu zaštitu deplasirano je ovdje govoriti kao i o prekidu dotoka informacija.

Ukoliko se od postojećeg bibliotečko-informacionog sistema na Medicinskom fakultetu u Sarajevu (razbijenog, neefikasnog i basnoslovno skupog) organizacionim promjenama ustroji efikasan sistem, omogućiće se svrsishodno korišćenje fonda Centralne biblioteke. Organizacione promjene prvenstveno treba izvršiti u smislu obezbjeđivanja adekvatnog prostora, obrade i kadrova. Na taj će način ova biblioteka moći preuzeti ulogu koordinatora u SBMNI, što će dalje omogućiti uključivanje u opšti informacioni sistem u zemlji. Organizacione promjene će omogućiti praćenje i primjenu tehničkih i tehnoloških dostignuća u području informatike (bez čega nema budućnosti bibliotečko-informacione službe; a u sadašnjem trenutku automatizacija u našim biomedicinskim bibliotekama predstavlja potpunu nepoznanicu). Na ovaj način će se omogućiti svim potencijalnim korisnicima ostvarenje prava na informaciju, kao i na dobijanje relevantne informacije, i to korišćenjem postojećih vlastitih fondova i fondova drugih biomedicinskih biblioteka putem međubibliotečke saradnje.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

XII. JAVNI SASTANAK

Organizator i voditelj:

Prof. dr Džemal Rezaković,
dopisni član Akademije

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

G. RICHET, M. WAUTHIER, D. SAHLI

NEPHROPATHIES LUPIQUES ET GROSSESSE

RÉSUMÉ. La fertilité des femmes lupiques et la pathologie maternelle sont envisagées dans la première partie. L'objet de cette étude est de donner les bases permettant de reconnaître et de traiter rapidement — donc efficacement — la maladie lupique et ses manifestations viscérales, rénales, les plus graves. Les formes atypiques, insuffisance rénale aiguë avec hémolyse et l'à coup hypertensif difficile à reconnaître de l'éclampsie ont été particulièrement étudiées. Les modalités du traitement sont décrites dans le détail.

La deuxième partie porte sur les conséquences foetales du lupus. Successivement sont analysés les avortements spontanés et les lupus néonataux, différents des lupus familiaux, compliquant les lupus quiescents ou actifs, les avortements spontanés précédant les lupus vrais ou associés à des formes dissociées de la maladie, et ensuite les accidents obstétricaux ou foetaux prélupiques survenant parfois 10 ans et plus avant l'apparition du lupus chez la mère et non chez l'enfant. Il est intéressant de noter que le seul stigmate biologique temporaire puisse être alors soit des anticorps antithrombinase lors des avortements spontanés à répétition, soit des anti-S. S. A. (Ro) (antinucléoprotéine soluble) dans le cas de bloc cardiaque congénital définitif.

Introduction

Dès que le L.E.D. est devenu une entité clinique et biologique reconnue, les influences réciproques des nephropathies lupiques et de la grossesse ont retenu l'attention, tant des obstetriciens que de néphrologues.

L'analyse clinique et l'interprétation biologique de la pathologie maternelle ou des conséquences foetales, bien que loin d,être achevées, permettent de résoudre les principales difficultés auxquelles se heurtent les cliniciens. C'est le cas des situations d'urgences, telle celle d'un accident hypertensif qui peut aussi bien être éclamptique que lié à la néphropathie lupique, et de l'identification précoce de la poussée inaugurale d'un L.E.D. avec atteinte rénale qui est souvent déclenchée par la grossesse. La thérapeutique dépend moins de la maîtrise de la pharmacologie des médicaments anti-lupiques au cours de la grossesse que de la compréhension du mécanisme par lequel les accouchements, avortements et traitements hormonaux anticonceptionnels déclenchent parfois des poussées lupiques, conduisant éventuellement à la destruction irréversible du rein.

A cet aspect traditionnel des rapports entre le lupus avec atteinte rénale et la grossesse s'ajoute la pathologie obstétricale et foetale prélupique, pouvant annoncer parfois plus de dix ans à l'avance la survenue d'un L.E.D. classique avec G.N. Aussi loin d'être seulement un thème de pratique courante le sujet »Néphropathies lupiques et grossesse« constitue un domaine d'intérêt brûlant pour tous ceux qui cherchent à pénétrer le mécanisme et la nosologie du ou des lupus érythémateux disséminés.

Nous envisagerons ici:

I Fertilité au cours du L.E.D.

II Complications rénales du lupus, aggravées ou déclenchées par la grossesse

III Lupus avec atteinte rénale et pathologie foetale ou néonatale

IV Accidents gravidiques et foetaux précédant l'apparition du lupus

I Fertilité au cours du L. E. D.

De nombreux biais interviennent dans l'évaluation de la fertilité d'une population féminine normale en âge de concevoir, tant pèsent les attitudes socio-psychologiques. L'imprécision devient démesurée en cas de situation pathologique. Cependant, la richesse de la littérature en études portant sur L.E.D. et grossesse suffit à montrer que le lupus n'entraîne pas la stérilité, sauf peut-être quand il est floride, actif, grave, avec atteintes viscérales sévères, rénale en particulier. Cette opinion émise il y a 30 ans par Friedman (25) a été confirmée depuis. Nous retiendrons de ces travaux un seul, celui de Fraga et coll. (24) qui au Mexique, pays où la natalité élevée, a constaté un taux de fertilité de 3,4 grossesses par femme en âge de concevoir avant l'apparition du lupus baissant à 2,1 une fois que le diagnostic de L.E.D. ait été établi. Dans une population témoin, le taux de fertilité est de 3,6 (80 femmes — 288 grossesses). Ce même groupe n'observe pas de différence entre le pourcentage de femmes stériles sans explication évidente parmi les patients L.E.D. et la population témoin.

II Complications rénales du lupus, aggravées ou déclenchées par la grossesse

Une poussée évolutive est fréquente au cours des grossesses survenant chez des patientes lupiques, deux fois plus que dans la période prégravidique. Estes (20). Elle comporte souvent une participation rénale, en plus de manifestations extrarénales, très diverses dans leurs localisations et leur intensité mais il n'y a pas toujours concordance entre celles-ci et l'atteinte du rein.

II-1 Signes d'atteinte rénale

Ce sont ceux des G.N. lupiques, protéinurie avec ou sans hématurie microscopique, avec ou sans syndrome néphrotique. Une insuffisance rénale et/ou une hypertension artérielle peuvent être associées. Tous les types de lésions glomérulaires sont observés, parfois plus sévères que ne le laissent supposer les signes cliniques et biologiques. En

particulier si l'insuffisance rénale correspond presque toujours à une G.N. proliférative diffuse avec dépôts extra et surtout endocapillaires d'IgG, d'IgA, d'IgM et de C1q—C3, Jungers (40—42) Imbasciati (39) Hayslett (34), il n'est pas rare de découvrir ces lésions alors que la sémiologie rénale n'est qu'ébauchée, limitée à une simple protéinurie d'apparition récente. Cette sémiologie correspond grossomodo à l'intensité des signes sérologiques, Hayslett (34). Garsenstein (27) fut l'un des premier à la décrire. Parmi les principales publications, citons celles de Siguier (75) Boelaert (7—8) Hayslett (34) Estes (20) Jungers (40—42) Mund (67) Tozman (80) Syrop (79) Zurier (84) Zulman (83) Fine (22). Toutefois comme Strauch (77) Hayslett (34) et Jungers (40—42) le signalent la protéinurie en elle-même ne signifie pas obligatoirement une G.N. lupique active. Elle peut simplement être due à l'augmentation de la filtration glomérulaire que provoque la grossesse sur des lésions quescentes d'un rein préalablement atteint par le lupus.

Imbasciati (39) a récemment insisté sur la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë, de type vasculaire, avec thrombocytopénie et signes de coagulation intravasculaire. Ces syndromes hémolytiques et urémiques compliquaient une poussée évolutive sévère du lupus. Les lésions étaient celles d'une G.N. proliférative diffuse et sévère associées à des thrombi intracapillaires et à des lésions de nécrose fibrinoïde avec thrombose artérielle. Dans tous les cas la sérologie lupique était très positive.

L'évolution de l'atteinte rénale est très variable. Le plus souvent elle est résolutive sous l'influence du traitement (cf. II-7), même dans les cas apparemment les plus sévères, avec insuffisance rénale, hypertension artérielle et lésions glomérulaires inflammatoires diffuses. Telle est l'opinion généralement admise, Hayslett (34) Syrop (79) Tozman (80). Cette confiance dans la thérapeutique contraste avec l'opinion pessimiste exprimée dans les publications anciennes, Garsenstein (27) Siguier (75). L'optimisme actuel, quoique justifié, ne doit pas faire méconnaître que la grossesse peut quand même être à l'origine d'une poussée lupique, avec atteinte rénale majeure parfois irréversible malgré un traitement approprié, Jungers (40—42) Imbasciati (39) Zulman (83) Estes (20) Boelaert (7) Nissenson in Fine (22) Syrop (79) Zurier (84). De toute évidence la thérapeutique utilisée par ces différents groupes est semblable, pour ne pas dire identique (cf. II-7). Les écarts entre les résultats sont donc très vraisemblablement liés au recrutement influencé par la sociologie des populations et l'orientation, obstétricale, immunologique ou néphrologique des équipes médicales. Aussi les séries ne sont pas comparables et donc aucun chiffre global ne peut être fourni. Cependant on doit relever que le pronostic rénal des grossesses au cours des G.N. lupiques est moins bon qu'au cours des G.N. primitives. Cette donnée apparaît clairement dans le travail de Surian (78) et à un degré moindre dans celui de Strauch (77).

II-2 L.E.D. et hypertension artérielle gravidique (pré-éclampsie lupique)

L'hypertension artérielle n'est généralement pas étudiée spécifiquement dans les publications portant sur grossesse et L.E.D. Toutefois, Kitzmiller (49) et surtout Syrop et Varner (79) lui réservent une place importante de 18% (pas de chifre absolu donné). Ils estiment que toute H.T.A. gravidique associée à des signes d'atteinte rénale, une anémie, une thrombocytopénie ou un déficit de coagulation, surtout dû à un A.C. circulan Mueh (66), doit faire rechercher les signes sérologiques du L.E.D. S'ils sont présents ils indiquent la corticothérapie d'urgence en plus du traitement symptomatique. Zurier (84), Estes (20) Imbasciati (39) Zulman (83) partagent cette opinion. Ils font remarquer en outre qu'il est difficile de savoir si une H.T.A. du dernier trimestre est l'expression d'une pré-éclampsie »obstétricale« ou d'une poussée lupique vraie inaugurale. Un exemple démonstratif est donné par Estes (20). Zulman (83) remarque 4 de ses 6 cas où la confusion était possible ont donné lieu à des séquelles rénales suggérant une poussée lupique et non pas une banale hypertension gravidique.

II-3 Moment de survenue de la poussée lupique

Les informations tirées de la littérature sont loin d'être uniformes. Dans le travail princeps de Garsenstein (27) l'école de Chicago avait apporté des données chiffrées très parlantes. Un indice, nombre de poussées pour 100 semaines, a été calculé pour 5 périodes: 32 semaines avant, 20 premières et 20 dernières semaines, 8 semaines du post-partum et enfin 32 semaines ultérieures. La fréquence des poussées lupiques est dans les 5 périodes de 0,91; 3,04; 1,62; 6,31 et 0,84 pour 100 semaines où la patiente est exposée au »risque«. Ainsi le début de la grossesse et l'immédiat post-partum seraient les moments les plus critiques. Estes (20) confirme cette position. Toutefois plusieurs autres statistiques indiquent que la fin de la grossesse est la période où les poussées lupiques seraient les plus fréquentes. Hayslett (34) Mund (67) Fraga (24) Jungers (40—42). Peut-être que la discordance tient à des attitudes thérapeutiques différentes, les corticoïdes étant administrés depuis Mc Gee (60) en 1970 à fortes doses au moment de l'accouchement et dans le post partum, et surtout comme le rappellent Jungers (40—42) Boelaert (8) Morad (64), par des conditions de recrutement non comparables.

Une place à part doit être réservée aux lupus révélés lors de la grossesse. Cette éventualité est assez fréquente: 9 des 47 patientes de Hayslett (34), 8/19 chez Imbasciati (39) 10/45 chez Jungers (40—42) 7/21 chez Garsenstein (27). Les poussées sont souvent marquées par une hypertension artérielle et une insuffisance rénale sévère avec G.N. proliférative, dépôts endocapillaires. Hayslett (34) Morad (64) Jungers (40—42). Elles répondent généralement bien au traitement. Cette fréquence suffit à indiquer le rôle que joue la surveillance médicale attentive de toute grossesse.

Estes (20) a souligné, à juste titre, que chez la même patiente, une fois le lupus déclaré, d'une grossesse à l'autre une poussée pouvait

ou non survenir. Celles-ci d'ailleurs sont loin d'être constantes, même lorsqu'il y a eu une G.N. antérieure. Elles manquent dans environ 50% des cas. Hayslett (34) Jungers (40—42).

II-4 Influence de l'activité du lupus au moment de la conception sur la survenue des poussées et de leurs manifestation rénales.

Toutes les séries publiées indiquent une nette différence selon que la maladie lupique est active ou non au moment de la conception. Certes les critères d'activité ne sont pas toujours absolument identiques mais la cohérence des résultats est assez claire pour qu'ils soient retenus. Le nombre de poussées dans chaque groupe de lupus quiescent et actif est successivement indiqué après le nom des auteurs suivants: Estes (20): 9/35 dans le groupe des lupus quiescents, 9/27 pour les lupus actifs auxquels il faut ajouter 10 cas de sévérité inchangée; Jungers (40—42): 2/15 pour le premier groupe, 13/17 pour le deuxième; Hayslett (34): 10/31 dans la série dite en rémission, 12/25 pour les lupus actifs complétés par 10 cas d'atteinte sévère persistante; Zulman (83): 1/6 et 10/16 respectivement; Tozman (80): 1/11 poussée dans le groupe quiescent, 11/13 dans l'autre catégorie, où la résistance au traitement semble le point dominant. Toutefois Imbasciati (39) insiste sur les exceptions à la règle générale. La durée de la rémission précédant la conception ne semble pas intervenir. Estes (20) Jungers (40—42). Quant à l'atteinte rénale antérieure, elle n'aurait pas d'influence pour Hayslett (34) car chez 6 des 20 patientes sans poussée lupique, on notait une G.N. diffuse sévère dans leurs antécédents, mais cette opinion est contraire à celle exprimée par Zulman (83).

Deux séries d'observations illustrent la difficulté de prévoir la survenue ou non d'une poussée au cours de la grossesse. La première est la possibilité d'une amélioration de la maladie en activité lors de la conception, Hayslett (34). Mais d'après le texte, il est difficile de savoir si c'est une rémission thérapeutique ou spontanée, liée à la grossesse. La seconde est la survenue possible de poussées gravissimes avec insuffisance rénale au cours des formes les plus bénignes de la maladie lupique, celles purement cutanées dites discoïdes, Siguier (75) Chameides (15) Mc Cuistion (59) Abramovski (1).

II-5 Existe-t-il des signes annonciateurs d'une poussée lupique au cours des grossesses?

La surveillance clinique, par les obstétriciens, est certainement la plus efficace des mesures de dépistage. Le lupus doit être évoqué devant toute manifestation cutanée, articulaire, ou rénale ou psychique, ou encore toute anomalie biologique telle une anémie hémolytique, une thrombopénie ou un anticoagulant circulant. Ainsi une première poussée, inaugurale, de la maladie lupique peut être reconnue à son début et partant traitée sans retard. Syrop (79) Hayslett (34). La consommation du C3 pourrait constituer un signe prémonitoire, Zulman (83) Jungers (40—42). A cet égard, il faut se rappeler que normalement son taux est élevé, supérieur à la normale, au cours de la

grossesse. Baines (3) Kitzmiller (50). Bien entendu la surveillance sérologique peut être, très précocément révélatrice. Elle s'impose systématiquement lorsque la maladie lupique a été identifiée avant la grossesse.

II-6 Influence de la grossesse sur l'évolution générale de la maladie lipique et de son atteinte rénale

Considéré comme un facteur d'aggravation souvent irréversible de la maladie lupique dans les premières publications, Garsenstein (27) Siguier (75), la grossesse et les poussées qu'elle peut déclencher seraient aujourd'hui presque innocentées. Hayslett (34). Dans la discordance entre ces deux extrêmes interviennent plusieurs facteurs qui ont varié au cours de ces 30 dernières années. Nous en retiendrons trois. Le premier est qu'actuellement les formes mineures de lupus sont reconnues, alors qu'elles ne l'étaient point auparavant. Le deuxième est la vulgarisation des méthodes anticonceptionnelles fidèles et la libéralisation de l'avortement précoce. Le troisième et le plus important est la codification du traitement du lupus par les corticoïdes, complétés au besoin par l'azathioprine ou le cyclophosphamide.

II-7 Traitement de la poussée lupique avec atteinte rénale au cours de la grossesse

La prednisone est le médicament de base. Elle peut et même dans certains cas doit être associée à des antimitotiques, azathioprine avant tout. Le schéma thérapeutique dépend des circonstances.

II-7.1 Modifications imposées par la grossesse à la pharmacologie des médicaments usuels du L.E.D.

L'usage, plus que des études systématiques, a montré que la grossesse ne modifie pas la pharmacologie des gluco-corticoïdes, Connlly in Fine (22). En outre, il n'a jamais été rapporté de malformations congénitales dues aux gluco-corticoïdes donnés à la femme enceinte, bien qu'en pathologie expérimentale des anomalies du développement des fentes branchiales aient été signalées. Kalter (47) Mercier Parrot (61). D'ailleurs l'enfant est protégé par la II B hydrogénase placentaire qui oxude le glucocorticoïde en un dérivé II Céto inactif. Cette enzyme n'intervenant pas sur la dégradation de la Dexaméthasone et de la Betaméthasone, ces médicaments ne doivent pas être prescrits lors de la grossesse. C'est la Prednisone qui est la molécule de choix.

Les immunosuppresseurs, telle l'azathioprine, ne se sont pas révélés toxiques pour le foetus, malgré les craintes intiales. Aussi, comme le conclut Connlly dans la discussion menée par Fine (22), le choix des médicament et leur posologie ne dépend pas de la grossesse mais de la sévérité du L.E.D.

II-7.2 Grossesse au cours d'un lupus quiescent et déjà traité

La Prednisone doit être poursuivie aux mêmes doses, tant que la surveillance clinique et biologique ne montre aucun signe de poussée évolutive. Juste avant le terme prévu, une semaine environ, il est recommandé de passer systématiquement à 40 mg/24 h et de maintenir

cette dose pendant les 4 premières semaines du post-partum, puis de revenir progressivement en 6 à 8 semaines à la dose antérieure. On éviterait ainsi la survenue d'une poussée du post-partum, de très fâcheuse réputation. Mc Gee (60). Mais, il faut bien le savoir, il n'y a pas de preuve statistique du bien fondé de cette ligne de conduite, qui a donné lieu à des échecs comme le rappelle Imbasciati (39).

II-7.3 Poussée évolutive déclenchée par la grossesse au cours d'un lupus quiescent déjà traité.

L'augmentation de la Prednisone doit être immédiate, dès le diagnostic clinique posé et les prélèvements pour la sérologie effectués. La dose d'attaque est de 1,5 à 2 mg/kg/j. Si, comme c'est le plus souvent le cas, les signes extrarénaux et rénaux régressent, la posologie peut être réduite à 1 mg/kg/j au bout de 3 semaines et ensuite à 0,75 mg/kg/j jusqu'à la fin de la grossesse, ce palier étant maintenu pendant toute la période de l'immédiat post-partum. Si la Prednisone aux doses précédentes n'entraîne aucune amélioration clinique ou biologique dans les deux semaines, il faut associer un immunosuppresseur antimitotique. La préférence va habituellement à l'Azathioprine, 1 mg/kg/j que la transplantation a montré inoffensive pour le foetus. En somme la grossesse ne modifie pas le traitement des poussées lupiques sévères.

II-7.4 L'avortement thérapeutique est-il indiqué?

Tout d'abord il n'est plus signalé d'aggravations brutales post abortum de la maladie lupique, observées il y a 30 ans, depuis que l'on a systématiquement recours à une augmentation préventive de la Prednisone, selon le schéma préconisé pour l'accouchement. L'interruption de grossesse ne contribue cependant pas à la sédation de la poussée lupique. Aussi, en dehors des raisons purement obstétricales, l'indication de l'avortement thérapeutique relève avant tout du retentissement général de la maladie lupique, du degré d'atteinte rénale qui conditionne, comme on le verra plus loin, la survie foetale et surtout de la réponse au traitement. A ces données s'ajoutent l'attitude de principe du médecin et celle, qui échappe souvent à la logique médicale, de la patiente et de son entourage.

II-7.5 Poussée lupique inaugurale au cours de la grossesse ou lupus actif et non traité lors de la conception.

Dans ces deux cas le pronostic foetal est très compromis, surtout s'il existe comme celà est fréquent une insuffisance rénale sévère. Toutefois il est des résultats heureux du traitement intensif du lupus, selon le schéma proposé ci-dessus pour les formes sévères des poussées. Des échecs ont été signalés, comme celà a été dit plus haut (cf. II-1 et 2).

II-7.6 Pour terminer, il faut signaler des prouesses thérapetiques, par la plasmaphérèse, Hubard (36) et la dialyse itérative, Mitra (63), en période de grossesse sans l'interruption de celle-ci. Elles ne trouvent pas place ici car il s'agit d'exceptions.

II-8 Hormones sexuelles et L.E.D. Incidence sur le choix de la méthode de contraception

L'augmentation des oestrogènes plasmatiques associée à la grossess constitue un facteur favorisant l'activité du L.E.D. En effet, chez la souris NZB/W l'administration d'oestrogènes accélère le développement de leur G.N. A l'opposé, les androgènes ont un effet frénateur. Roubinian (70) (71). Leurs actions s'exercent sur l'auto-immunité modifiée dans le même sens, Schwartz (73). Ces observations s'appliquent sans doute au L.E.D. humain car Jungers (45) (46) a constaté une diminution du taux plasmatique des androgènes, anomalie qui persiste après guérison de la poussée, même des années plus tard. Curieusement, il n'existait pas d'étude systématique de l'effet des contraceptifs hormonaux au cours du L.E.D. Jungers (41) (43) a comblé cette lacune et a montré que les oestroprogestatifs dosés à 50 ou 30 ug provoquent dans sa série une rechute précoce, cutanéo-articulaire ou viscérale, chez 10 des 12 patientes, avec G.N. vérifiée histologiquement, et traitées activement. Plus difficiles à interpréter sont les cas où les oestrogènes ont été donnés avant que n'apparaisse le L.E.D. ou lorsque celui-ci existait déjà mais n'avait pas été reconnu. Enfin, dans les 12 mois suivant le début du traitement corticoïde, le nombre de »poussées« a été de 10/12 années patient dans le groupe recevant des oestrogènes alors qu'il n'était que de 6/30 années patient chez les L.E.D. sans contraception hormonale. Des progestatifs purs donnés de façon prolongée par contre n'ont entraîné aucune rechute chez 16 patientes. Sa conclusion est claire: la contraception oestrogénique n'est pas indiquée en cas de L.E.D. Si une contraception hormonale est retenue, elle doit ne comporter que des progestatifs. Cette attitude est aussi celle adoptée par Syrop (79) et Zurier (84). Pour terminer, signalons que Zurier (84) écarte aussi le stérilet, cause non négligeable d'infection et partant de stimulation polyclonale.

III Lupus avec atteinte rénale et pathologie foetale ou néonatale

III-1 Avortements spontanés, hypotrophie foetale, prématurité et mort nés

Une patiente atteinte de L.E.D. avec atteinte rénale peut mener à terme une grossesse normale. Toutefois les avortements spontanés, et la venue de mort nés sont beaucoup plus fréquents que dans une population témoin. Boelaert (8) Estes (20) Fine (22) Fraga (24) Garsenstein (27) Godeau (28) Grigor (30) Hayslett (34) Imbasciati (39) Jungers (40—42) Morad (64) Mund (67) Siguier (75) Syrop (79) Tozman (80) Zulman (83) Zurier (84). Cette longue liste établit le fait mais ne permet pas de le mesurer exactement, les différences étant considérables d'une série à l'autre en raison des biais du recrutement pour les raisons données plus haut. A titre d'exemple nous en citerons quelques uns: Fraga (24) à Mexico relève 17 avortements sur 42 grossesses soit 40,5% alors que dans le même hôpital, à la même période il n'y avait que 36 avortements pour 388 grossesses tout venant soit 12,5%. Mund (67) observe 30% d'avortements spontanés, Grigor (30) 32%. La statistique de Jungers (40—42) a l'intérêt de provenir d'un unique centre de Néphrologie où,

depuis plus de 20 ans, exerce une équipe homogène. Sur 32 cas où la conception a eu lieu après le début du L.E.D. il y a eu 20 naissances normales, 4 prématurés, 3 avortements spontanés et 5 interruptions de grossesse. Toutes ces patientes avaient ou avaient eu une néphropathie lupique, généralement proliférative diffuse sévère. Imbasciati (39) et Lieb in Fine (22), notent une morbidité et une mortalité foetales encore plus élevées.

L'activité du lupus surtout si elle comporte une atteinte rénale est un facteur important de mortalité foetale (avortements spontanés et mort nés). Toutefois l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle ont un rôle aggravant dominant, tandis que le syndrome néphrotique en lui-même ne l'a pas. Hayslett (34) observe une mortalité foetale de 50% lorsque la créatinine dépasse 15 mg/l. Lieb in Fine (22) considère qu'une clearance de la créatinine inférieure à 100 ml/mn est un signe de fâcheux pronostic. Cette opinion générale prévaut aussi dans les publications de Garsenstein (27) Jungers (40—42) Syrop (79) et d'Imbasciati (39). Toutefois, comme on le verra plus loin, les avortements spontanés sont fréquents avant que la maladie lupique ne soit extériorisée cliniquement et même sérologiquement. Celà signifie que l'activité du lupus est un facteur aggravant, mais non pas unique dans la mortalité foetale. Celà explique que le traitement de la maladie lupique, même efficace sur les manifestations rénales et extrarénales ne permette pas toujours l'évolution normale de la grossesse.

La prématurité et l'hypotrophie foetale constituent deux autres complications obstétricales de la maladie lupique. Elles surviennent même chez les patientes dont le lupus est quiescent. Enfin comme celà apparaît parfaitement bien dans les travaux de Estes (20) Garsenstein (27) Fraga (24) Grigor (30) ainsi que Barrett in Fine (22) la Prednisone donnée à dose efficace sur le L.E.D. maternel n'influence de façon nette ni la prématurité ni l'hypotrophie néonatale.

Ainsi donc s'il n'y a pas de corrélation absolue entre l'activité de la maladie et le sort du foetus et celui-ci constitue la principale cible du lupus de la mère.

Pour expliquer la gravité et la fréquence de l'atteinte foetale, deux séries d'hypothèses ont été avancées. La première fait intervenir des lésions du placenta, étudiées par Abramowsky (1) Benirschke (5) et Grennan (29). La vasculopathie déciduale, responsable de la mort du foetus, nous semble une base de départ incertaine tant sont d'interprétation difficile les lésions vasculaires du placenta. Ce n'est pas la présence bien banale d'IgM et de C3 qui puisse leur conférer la spécificité attendue. Une variante de cette conception est celle de Bresnihan (10) qui fait intervenir des A.C. lymphocytotoxiques normalement absorbés par les trophoblastes et qui seraient à un taux élevé dans quelques cas de L.E.D. avec avortement spontané. Ce travail, encourageant, n'a donné lieu depuis 1977 à aucune confirmation. Lom Orta (53) l'a même infirmé. L'autre hypothèse fait intervenir des A.C. circulants spécifique dirigés contre le placenta ou les tissus foetaux. Ce point sera analysé plus loin (cf. IV-4) après qu'aient été envisagés les manifestations lupiques du nouveau né et les accidents gravidiques et foetaux précédant l'apparition d'un lupus classique.

III-2 Manifestations lupiques du nouveau-né

Les enfants nés de mères atteintes de L.E.D. sont le plus souvent normaux. Parfois il existe des cellules LE et/ou des anomalies hématologiques isolées ou associées (leucopénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique avec test de Coombs positif, anomalies transitoires). Dans de rares cas, on décèle des signes de lupus érythémateux purement cutané dit discoïde. Plus rarement encore c'est une véritable maladie lupique aiguë disséminée avec une éruption de la face et du cuir chevelu à histologie positive pour le lupus ou encore une splénomégalie ou une hépatomégalie. Ces faits, décrits ou rappelés par Beck (4) Burman (11) Chameides (15) Vonderheid (82) Boelaert (8) Cruveilher (18) Mc Cuistion (59), sont à différencier du lupus familial. Lowenstein (54) Syrop (79). En effet, toutes les manifestations du lupus néonatal disparaissent au cours de la première année et les pédiatres ne signalent pas la survenue ultérieure d'une maladie lupique.

Très récemment, il est apparu que 50% des nouveaux-nés avec lupus néonatal transmis, tout comme ceux de mères frappées par d'autres connectivites, pouvaient être atteints d'un bloc cardiaque complet congénital (C.C.H.B. dans la littérature anglosaxone) décrit pour la première fois par Morquio (65) Dans 1/3 des cas, il existe d'autres malformations cardiaques et/ou une cardiomyopathie responsables de la mort. A l'autopsie, on décèle une fibrose endomyocardique avec disparition du tissu nodal et des faisceaux conducteurs atrioventriculaires. Dans les autres cas, l'enfant supporte parfaitement cette anomalie et la mise en place d'un stimulateur intracardiaque n'est que très rarement nécessaire. Enfin, il ne s'agit pas d'une affection évolutive, ce qui fait considérer cette atteinte comme imposée précocément au cours de la vie intra-utérine. Chameides (15) Hardy (32) Scott (74) Hess (35) Mc Cue (58) Esscher (19) Vetter (81) Syrop (79).

La survenue de manifestations lupiques chez le nouveau-né est expliquée par le passage de la mère à l'enfant à travers le placenta d'IgG de faible poids moléculaire dirigés contre les antigènes de l'enfant comme le montre la recherche des A.C. antinucléaires 7S. La disparition des signes cliniques ou bioligiques dans les mois ultérieurs est en harmonie avec la durée de vie des IgG. Il en serait donc comme au cours de l'hyperthyroïdie ou de la myasthénie transmise au nouveau-né. Si à l'instar de ces affections, le lupus néonatal guérit spontanément, c'est que la plupart des lésions sont réversibles et se réparent une fois que les IgG pathogènes de la mère ont disparu. Hardy (32). Il n'en est pas de même du bloc congénital (C.C.H.B.) qui lui est définitif. Dans ce cas, l'anticorps maternel pathogène serait différent. C'est peut-être un anti S.S.A. (Ro) plus qu'un anti S.S.B. (La) capable de traverser aisément le placenta. Il est souvent trouvé au cours des 6 premiers mois de la vie de ces enfants et provoquerait des lésions irréversibles, mais non évolutives, la cause ayant cessé. Scott (74).

Ces lupus néonataux transmis par la mère sont à la fois rares et très différents les uns des autres. Les observations immunologiques

jusque là recueillies évoquent plus le rôle pathogène de certaines IgG, Hess (35), excluant les IgM et les IgA qui ne traversent pas le placenta. Il doit s'agir plus d'A.C. dirigés contre des épitopes particuliers, par exemple le tissu neuro-conducteur, Ceyhan (14), que d'immuns complexes circulants sans spécificité immunologique étant donné la rareté des lupus néonataux et l'-absence de prépondérance féminine de la maladie du nouveau-né. Cette complication étant exceptionnelle chez l'adulte, le tissu nodal devrait donc être de nature antigénique différente chez le jeune foetus et l'adulte. Hess (35).

En dehors de leur intérêt théorique qui sera envisagé dans le chapitre IV, ces observations suggèrent de rechercher systématiquement les anticorps S.S.A. (Ro) au cours des grossesses et surtout chez les patientes atteintes de L.E.D. En outre elles conduisent à analyser les tracés E.C.G. du foetus pour être prêt à faire face si besoin à un bloc cardiaque dangereux dès la naissance et à ne pas prendre une bradycardie pour un signe de souffrance foetale extrême conduisant à la césarienne d'urgence.

IV Accidents gravidiques et foetaux précédant l'apparition du lupus

L'étude des antécédents personnels des patientes ayant un L.E.D. révèle un fait clinique frappant à savoir le nombre élevé d'accidents gravidiques et foetaux avant que ne soit apparue la maladie lupique, parfois des années avant.

IV-1 *La pathologie obstétricale* est représentée par des avortements spontanés, une mortalité in utéro et une prématurité. C'est Mund (67) qui a apporté la première donnée statistique. Son propos était d'opposer 13 avortements interrompant 30 grossesses post-lupiques soit 43% à 11 avortements sur 81 grossesses prélupiques soit 14%. Il n'a pas souligné combien ce dernier pourcentage était anormal. Depuis d'autres données brutes ont été fournies, 25% et 13% dans les séries respectives de Grigor (30) (73 grossesses) et de Jungers (40—42) (89 grossesses). Plus déterminants encore sont les chiffres comparés à ceux du reste des patientes fréquentant la même maternité. Estes (20) oppose les 16% d'accidents prélupiques à la moyenne générale de 5 à 7% tandis que Fraga (24) relève 23% contre 12,5% dans la population témoin de son hôpital de Mexico.

IV-2 Le syndrome avortements à répétition combinés à des manifestations atypiques de connectivites en général annoncent souvent un L.E.D. Les principaux signes associés sont des thromboses, veineuses ou artérielles, des troubles neuropsychiques sans systématisation anatomique, souvent marqués par des épisodes aigus sévères, une anémie à test de Coombs positif pour les IgG ou le complément, un anticoagulant circulant du type antiprothrombinase le plus souvent, et enfin une sérologie syphilitique dissociée. Les signes sérologiques de la maladie lupique ne sont pas au complet, les plus banals comme les facteurs antinucléaires pouvant manquer et être réduits à une simple présence d'anticorps anti-DNA dénaturé à un taux faible. Clauvel (16).

Au cours de l'évolution, la sérologie peut devenir positive et les signes cliniques usuels de la maladie lupique apparaître parfois après de nombreuses années. Bletry (6) Bowie (9) Hughes (37, 38) Jungers (44) Mueh (66) le délai le plus long étant de 23 ans, Mathieu (57). Aussi ne doit-on pas séparer ces observations de celles de Clauvel (16) et de Soulier (76) où une maladie lupique patente n'est pas apparue dans l'évolution. On doit en rapprocher aussi les thromboses artérielles et veineuses avec anticoagulant circulant survenant dans le post-partum et annonçant la maladie lupique. Jungers (44). Signalons la valeur indicative des ulcérations palatines et du syndrome de Raynaud que Fessel (21) a remarqué être fréquents dans les lupus sans facteur antinucléaires et la nécessité d'étendre le champ des investigations sérologiques, soulignée par Maddison (56) et que les récents travaux de Scott (74) ont montré être du plus haut intérêt au cours de la pathologie foetale prélupique. Le traitement par la Prednisone est rarement efficace. Mathieu (57) Hartikainen (33) sauf si l'Aspirine est associée, Lubbe (55), Cette non réponse habituelle à la Prednisone est à rapprocher de la prématurité et de l'hypotrophie des nouveaux nés malgré le traitement des mères lupiques, Fraga (24) Grigor (30).

IV-3 Pathologie foetale prélupique

Le bloc cardiaque congénital complet (C.C.H.B.) n'est pas seulement observé chez les nouveaux nés de mères atteintes d'une maladie lupique en évolution. Vetter (81) dans un éditorial récent conclut que 30 à 60% des mères d'enfants porteurs d'un bloc complet seront atteintes ultérieurement d'une maladie de système, particulièrement un lupus, souvent grave avec G.N. progressive malgré tous les efforts thérapeutiques. Celà apparaît clairement dans la revue très complète de Esscher (19) (4 des 27 cas rassemblés dans une étude internationale) et dans la publication de Chameides (15) (2 sur 6). L'intervalle entre la naissance d'un enfant porteur d'un bloc complet et la découverte du lupus peut être long. Ainsi, un lupus a été découvert en 1980 chez une femme de 41 ans qui avait mis au monde 3 enfants porteurs de cette anomalie en 1963, 64 et 69 alors qu'en 1977 les signes cliniques et biologiques de la malade, spécifiquement recherchés, manquaient complètement, Kasinath (48). Très récemment Scott (74) a étudié les anticorp S.S.A. (Ro) chez 41 mères d'enfants avec bloc, 17 avec des signes de maladie de système dont 9 lupus et 24 sans manifestation clinique. Chez 34 d'entre elles, il a constaté un A.C. dit S.S.A. (Ro), dirigé contre la ribonucléoprotéine soluble (Ro). Le même A.C. était présent chez 7 des 8 nourrissons explorés, pendant les 3 premiers mois, mais disparaissaient ensuite. Cet anticorps S.S.A. (Ro) est donc lié à la lésion et provient de la mère. A-t-il un rôle pathogène ou est-ce simplement un témoin? Une observation Hartikainen (33) montre que les avortements à répétition peuvent précéder un C.C.H.B. survenant lors d'une dernière grossesse rendue sans doute possible par le traitement d'un lupus tardivement découvert.

IV-4 Intérêt de la pathologie gravidique prélupique pour la compréhension de la maladie et de ses complications rénales.

IV-4.1 La pathologie gravidique prélupique permet de séparer complètement l'atteinte rénale des accidents de la grossesse au cours du lupus en dehors de ceux du type éclamptique qui mériteraient une analyse plus précise. Si le plus souvent en effet les poussées lupiques survenant lors des grossesses comportent une atteinte rénale, celle-ci n'est pas obligatoire comme on l'a vu plus haut (cf. II). La dissociation est encore plus nette en ce qui concerne les complications foeto-placentaires (cf. III). Elle est totale ou presque lors des accidents prélupiques, à de rares exceptions près. Mathieu (57).

IV-4.2 Les accidents foetaux prélupiques sont moins souvent associés à la présence d'anticorps antinucléaires ou anti DNA natif qu'a celle d'anti S.S.A. (Ro) en ce qui concerne les C.C.H.B., Scott (74) et d'anti DNA dénaturé ou d'anticoagulants circulants pour les avortement à répétition. Bletry (6) Bowie (9) Clauvel (16) Hughes (37) (38) Jungers (44) Mathieu (57) Soulier (76) Krulik (57) Gabriel (26) Firkin (23) Cohen (17) Rouget (72).

IV-4.3 Hughes (38) a présenté une hypothèse »unitaire« pour expliquer la plupart des signes associés parfois aux avortements à répétition prélupiques. Il attribue un rôle prépondérant aux anticorps antiphospholipidiques, capables d'inhiber la coagulation, de léser le système nerveux central, de donner une fausse sérologie syphilitique, de détruire le tissu nodal du coeur du foetus et enfin d'altérer l'endothélium des vaiseaux, en particulier des artères et artérioles placentaires, et d'une provoquer des thromboses. Nilsson (68). De leurs côtés, Carreras (12—13) et Lubbe (55) ont noté que l'anticoagulant circulant est éventuellement capable d'empêcher la libération d'acide arachidonique ce qui pourrait conduire à la suppression de la prostacycline PgI2. Ros (69) récemment a regretté que cette hypothèse n'ait pas bénéficié de détermination des métabolites stables de la prostacycline et du thromboxane A 2. Enfin quelques faits militent en faveur du rôle de certains anticorps, dirigés contre des épitopes pouvant être communs à plusieurs structures. Lafer (52) Meyer (62).

IV-4.4 La pathologie prélupique suggère que la maladie auto-immunitaire, telle le lupus, passe par un stade »spécifique«, caractérisé par la présence de un ou quelques auto anticorps, dirigés contre certains épitopes. Les conséquences cliniques en seraient donc limitées, différentes selon le ou les A.C. formés. Cette conception s'insère dans la ligne de récentes publications qui montrent que même une glomérulonéphrite d'apparence primitive peut être une première manifestation d'une maladie lupique. Adu (2). Les avortements spontanés constitueraient alors une pathologie privilégiée pour l'étude des anticorps circulants, coordonnée à celle des lésions immunopathologiques des foetus.

KRATAK SADRŽAJ

LUPUS NEFROPATIJA I TRUDNOĆA

U prvom dijelu je razmatran fertilitet žena sa LED i patologija porodilje. Cilj ove studije je da se pruži osnova koja dozvoljava prepoznavanje, brzo i efikasno liječenje lupusne bolesti sa njegovim visceralnim i bubrežnim komplikacijama kao posebno teškim komplikacijama. Atipične forme, akutna renalna insuficijencija sa hemolizom izučavane su izdvojeno, kao i pojava hipertenzije i teško prepoznatljive eklampsije. Liječenje je detaljno opisano. Drugi dio se odnosi na fetalne posljedice lupusa. Sukcesivno su analizirani spontani pobačaji i neonatalni lupus, razlike u lupusu porodica, komplikovani pritajeni ili aktivni lupus, spontani abortusi, koji prethode pravom lupusu ili su udruženi sa njegovim disociranim formama i, najzad, opstetrični i fetalni prelupusni poremećaji, koji su se koji put javljali 10 godina prije pojave lupusa kod majke. Interesantno je da se zabilježi da same biološke stigmate, koje se javljaju povremeno, mogu biti ili antitijela antiprotrombinaza kod opetovanih, spontanih pobačaja ili pojava anti S.S.A. (Ro) (antinuklearni solubilni protein), i to u slučajevima definitivnog kongenitalnog srčanog bloka.

REFERENCES

(1) Abramowsky C. R., Vegas M. E., Swinehart G., Gives M. T. (1980): *Decidual vasculopathy of the placenta in Lupus Erythematosus.* N. Engl. J. Med., 303, 668—672.

(2) Adu D., Gwyn Williams D., Taube D., Vilches A. R., Turner D. R., Cameron J. S. and Ogg C. S. (1983): *Late onset systemic Lupus Erythematosus and Lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis.* Quater Jour. Med. 208, 471—487.

(3) Baines M. G., Millar K. G., Mills P. (1974): *Studies of complement levels in normal human pregnancy,* Obstert. Gynecol. 43, 806.

(4) Beck J. S., Oakley C. L., Rowell N. R. (1966): *Transplacental passage of antinuclear antibody: study of infants of mother with systemic lupus erythematosus.* Arch. Dermatol. 93, 656—663.

(5) Benirschke K. et Driscoll S. G. (1967): *The pathology of the human placenta.* pp 464—465. New York. Springer Vorlag.

(6) Bletry O., Mathieu A., Piette J. C., Meyer O., Conard J., Wechsler B. et Godeau P. (1983): *Formes hématologiques du lupus érythémateux disséminé avec et sans facteurs antinucléaires* (25 observations). La Revue de Médecine Interne., IV, 41—46.

(7) Boelaert J., Morel-Maroger L. et Mery J. P. (1974): *L'insuffisance rénale du Lupus Erythémateux disséminé.* In Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker (Paris, Flammarion) p. 241.

(8) Boelaert J., Ryckaert R., Tserkezoglou A., Daneels R. (1980): *Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy.* Acta Clinica Belgica. 35, 3.

(9) Bowie E. J. W., Thompson J. H., Pascuzzi C. A. et Oweh C. A. (1963): *Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating* anticoagulants. J. Lab. Clin. Med. 62, 416—430.

(10) Bresnihan B., Grigor R. R., Oliver M., Lewkonia R. M., Hughes G. R. V., Lovins R. E., Faulk W. P. (1977): *Immunological mechanism for spontaneous abortion in systemic lupus erythematosus.* Lancet, ii, 1205—1207.

(11) Burman D., Oliver R. A. M. (1958): *Placental transfer of the lupus erythematosus factor.* J. Clin. Pathol. 11, 43—44.

(12) Carreras L. O., Defreyn G., Machin S. J., Vermylen J., Doman R., Spitz B. and Van Asche A. (1981): *Arterial thrombosis, intra uterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation.* Lancet. i, 244—246.

(13) Carreras L. O., Vermylen J., Spitz B., Van Asche A. (1981): *Lupus anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion; intra uterine growth retardation and intra uterine death.* Br. J. Obstet. Gynaecol. 88, 890—894.

(14) Ceyhan M., Tuncer M. (1983): *Lettre in »Prednisone and Maternal lupus anticoagulant«.* Lancet, ii, 577.

(15) Chameides L., Truex R. C., Vetter V., Rashkind W. J., Gallioto F. M., Noonan J. A. (1977): *Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block.* New Engl. J. Med. 297, 1204—1206.

(16) Clauvel J. M., Pulik M., Tchobrousky C. (1983): *Lupus erythémateux disséminé et grossesse.* In Imunologie de la reproduction humaine. Dirigée par Ph Edelman et Cl. Sureau, p. 49—51. Editions Médicales Sandoz, Paris.

(17) Cohen J. M., Mevilland J. P., Benveniste E., Thoulan J. M. (1982): *Grossesse normale avec anticoagulant circulant après avortement spontané:* syndrome de Soulier et Boffa. Nouv. Presse Médicale. 11, 3795.

(18) Cruveilhier J., Harpey J. P., Veron P. et al. (1970): *Lupus erythémateux systémique: transmission de manifestations cliniques et de facteurs biloogiques de la mère au nouveau-né.* Arch. Fr. Pediatr. 27, 195—201.

(19) Esscher E., Scott J. S. (1979): *Congenital heart block and maternal systemic lupus.* Brit. Med. Journal. 1, 1235—1238.

(20) Estes D., Larson D. L. (1965): *Systemic lupus erythematosus and pregnancy.* Clin. Obst. Gynecol. 8, 307—321.

(21) Fessel W. J. (1978): *A. R. A. negative S. L. E.* Am. J. Med. 64, 80—86.

(22) Fine L. G. and al. (1981): *Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy.* UCLA Conference. Ann. Int. Med. 94, 667—677.

(23) Firkin B. G., Howard M. A., Radford N. (1980): *Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young woman.* Lancet, ii, 366.

(24) Fraga A., Mintz G., Orozco J. et Orozco J. H. (1974): *Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in Systemic Lupus Erythematosus.* J. Rheumatol. 1, 293—298.

(25) Friedman E. A. et Rutherford J. W. (1965): *Pregnancy and Lupus Erythematosus.* Obstet. Gynec. 8, 601.

(26) Gabriel L., Samama M., Conard J., Horellou M. H., Servelle M. (1980): *A. C. C. antithrombinase. Thromboses et avortements spontanés.* Nouv. Presse Med. 9, 2159.

(27) Garsenstein M., Pollak V., Kark R. (1962): *Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy.* New Engl. J. Med. 267, 165—169.

(28) Godeau P., Bletry O., Wechsler B., Piette J. C., Herson S., Cabane J. (1983): *La grossesse chez la lupique est-elle sans danger?* La Presse Médicale, 12, 1878—1879.

(29) Grennan D. M., Mc Cormick J. N., Wajtacha D., Carty M. et Behan W. (1978): *Immunological studies of the placenta in systemic lupus erythematosus.* Ann. Rheum. Dir., 37, 129.

(30) Grigor R. R., Shervington P. C., Hughes G. R. V. et Hawkins D. F. (1977): *Outcome of pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus.* Proc. Roy. Soc. Med. 70, 99—100.

(31) Hanson G. C., Ghosh S. (1965): *Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy.* Brit. Med. J. 2, 1227—1228.

(32) Hardy J. D., Solomon S., Banwell G. S., Beach R., Wright V., Howard F. M. (1979): *Congenital complete heartblock in the newborn associated with maternal systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders.* Arch. Dis. Child. 54, 7—13.

(33) Hartikainen-Sorri A. L., Kaila J. (1980): *Systemic lupus erythematosus and habitual abortion: case report.* Br. J. Obstet. Gynaecol. 87, 729—731.

(34) Hayslett J. P. et Lynn R. I. (1980): *Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy.* Kidney International. 18, 207—220.

(35) Hess E. V. et Spencer Green G. (1979): *Congenital Heart Block and connective tissue disease.* Ann. Int. Med. 91, 645—646.

(36) Hubbard H. C., Portnoy B. (1979): *Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with plasmapheresis.* Br. J. Dermatol. 101, 87.

(37) Hughes G. R. V. (1983): *Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant.* Br. Med. Journal, 287, 1088—1089.

(38) Hughes G. R. V. et Asherson R. A. (1984): *Les formes atypiques du Lupus Erythémateux disséminé.* In Actual. Nephrol. de l'hôpital Necker. Flammarion Ed. pp. 275—286.

(39) Imbasciati E., Surian M., Bottino S., Cosci P., Colussi G., Ambroso G. C., Massa E., Minetti L., Pardi G., Ponticeli C. (1984): *Lupus Nephropathy and Pregnancy.* A study of 26 pregnancies in patients with Systemic Lupus Erythematosus and Nephritis. Nephron, 36, 46—51.

(40) Jungers P., Dougados M., Pelissier C., Kuttenn F., Tron F., Lesavre Ph., Bach J. F. (1982): *Lupus Nephropathy and Pregnancy.* Report of 104 cases in 36 patients. Arch. Int. Med. 142, 771—776.

(41) Jungers P., Dougados M., Pelissier C., Kuttenn F., Tron F., Lesavre Ph., Bach J. F. (1982): *Influence of oral contraceptive therapy on the activity of Systemic Lupus Erythematosus.* Arthritis and Rheumatism. 25, 618, 623.

(42) Jungers P., Dougados M., Pelissier C., Kuttenn F., Tron F., Lesavre Ph., Bach J. F. (1983): *Problèmes posés par la grossesse chez les femmes atteintes de néphropathie lupique.* Presse Médicale, 12, 345—349.

(43) Jungers P., Dougados M., Pelissier C., Kuttenn F., Tron F., Pertuiset N., Bach J. F. (1982): *Influence de la contraception hormonale sur l'évolutivité des néphropathies lupiques.* Nouvelle Presse Médicale. 11, 3765—3768.

(44) Jungers P., Dougados M., Tron F., Bach J. F. (1980): *Manifestations thrombo-emboliques au cours du L. E. D.* Ann. Med. Int. Paris. 131, 416—421.

(45) Jungers P., Nahoul K., Pelissier C., Dougados M., Athea N., Tron F. et Bach J. F. (1983): *Etude des androgènes plasmatiques chez les femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé.* Presse Médicale. 12, 685—688.

(46) Jungers P., Nahoul K., Pelissier C., Dougados M., Tron F. et Bach J. F. (1982): *Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus.* Arthritis and Rheumatism. 25, 454—457.

(47) Kalter H., Warkany J. (1959): *Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure.* Physiol. Rev. 39, 69—115.

(48) Kasinath B. S. et Katz A. I. (1982): *Delayed maternal lupus after delivery of offspring with congenital heart block.* Arch Int. Med. 142, 2317.

(49) Kitzmiller J. L. (1978): *Auto immune disorders: maternal, fetal and neonatal risks.* Clin. Obstet. Gynecol. 21, 385.

(50) Kitzmiller J. L., Stoneburner L., Yelenoskey P. F., Lucas W. E. (1973): *Serum complement in normal pregnancy and preeclampsia.* Am. J. Obstet. Gynecol. 117, 312.

(51) Krulik M., Tobelem G., Audebert A. A., Mougeot Martin M., Detray J. (1977): *Les Anticoagulants circulants au cours du L. E. D.* A propos de 3 observations. 128, 57—62.

(52) Lafer E. M., Rauch J., Andrzejewski C., Mudd D., Furie B., Schwartz R. S. (1981): *Polyspecific monoclonal lupus antibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids.* J. Exp. Med. 153, 897 — 909.

(53) Lom Orta H., Diaz Jouanen E., Alarcon Segovina D. (1979): *Lymphocytotoxic antibodies during pregnancies in Systemic Lupus Erythematosus.* The Lancet, ii, 1034.

(54) Lowenstein M. B., Rothfield N. (1977)): *Family study of systemic lupus erythematosus.* Analysis of the clinical history, skin immunofluorescence and serologic parameters. Arthr. Rheum. 20, 1293.

(55) Lubbe W. F., Butler W. S., Palmer S. J., Liggins G. C. (1983): *Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant.* Lancet. i, 1361.

(56) Maddison P. J., Provost T. T., Reichlin M. (1979): *Serological findings in patients with A. N. A. negative,* S. L. E. Medicine, 91, 185—190.

(57) Mathieu A., Piette J. C., Bletry O., Conard J., Wechsler B., Lebas J., Serdaru M., Godeau P. (1984): *Avortements répétés et anticoagulant circulant.* Rapport avec la maladie lupique (6 observations). Ann. Med. Int. (Sous presse).

(58) Mc Cue C. M., Mantakas M. E., Tingelstad J. B. et Ruddy S. (1977): *Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disaease.* Circulation, 56, 82—89.

(59) Mc Cuistion C. H., Schoch E. P. (1954): *Possible discoid lupus erythematosus in new born infant: report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother.* Arch. Dermat. Syphila. 70, 782—785.

(60) Mc Gee C. D., Makowski E. L. (1970): *Systemic lupus erythematosus in pregnancy.* Am. J. Obst. Gynecol. 103, 1008—1012.

(61) Mercier Parrot L. (1955): *Troubles du développement post natal de rats nés de mères traitées par la cortisone pendant la gestation et la lactation.* Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 240, 2259—2262.

(62) Meyer D., Haim T. (1981): *Anticorps antinucléaires spécifiques d'antigenes proteiques solubles.* Description de 7 specialités distinctes. A propos de 61 observations. Pathhologie et Biologie, 29, 590—594.

(63) Mitra S., Vertes V., Roza O. et al. (1970): *Periodic hemodialysis in Pregnancy.* Am. J. Med. Sci. 259, 333—339.

(64) Morad Z., Suleiman A. B., Kong C. T. : *Lupus nephritis and pregnancy* (Kuala Lumpur-Malaisie). Communication personnelle.

(65) Morquio L. (1901): *Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications permanentes du pouls, des attaques syncopales et épileptiformes et la mort subite.* Arch. Med. Enfants. 4, 467—475.

(66) Mueh J. R., Herbst K. D., Rapaport S. I. (1980): *Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant.* Ann. Int. Med. 92, 156—159.

(67) Mund A., Simons J., Rothfield N. (1963): *Effect of pregnancy on course of systemic lupus erythematosus.* J. A. M. A. 183, 917—920.

(68) Nilsson I. M., Astedt A., Hedner U., Berezin D. (1975): *Intrauterine death and circulating anticoagulant.* Acta Med. Scand. 197, 153—159.

(69) Ros J. O., Tarres M. V., Baucells M. V., Mavied J. J., Solano J. T. (1983): *Prednisone and maternal lupus anticoagulant.* Lancet, ii, 376.

(70) Roubinian J. R., Papoian R., Talal N. (1977): *Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus.* J. Clin. Invest. 59, 1066—1070.

(71) Roubinian J. R., Talal N., Greespan J., Goodman S., Siiteri P. R. (1978): *Effect of castration and sex hormone treatment on survival, antinculeic acid antibodies and glomerulonephritis in NZB/NZWF1 mice.* J. Exp. Med. 147, 1568—1583.

(72) Rouget J. P., Goudemand J., Duclpux G., Dewailly Ph., Jaillard J. (1983): *Anticoagulant circulant, avortements à répétition et thromboses veineuses: entité nouvellle ou syndrome prélupique?* Deux observations. Ann. Med. Int. 134, 111—116.

(73) Schwartz R. S. (1981): *Immunologic and genetic aspects of systemic lupus erythematosus.* Nephrology Forum. Kid. Inter. 19, 474—484.

(74) Scott J. S., Maddison P. J., Taylor P. M., Esscher E., Scot O., Skinner R. P. (1983)): *Connective tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein and congenital heart block.* New Engl. J. Med. 309, 209—212.

(75) Siguier F., Godeau P., Levy R., Binet J. L., Rueff B. (1965): *Lupus erythémateux et grossesse.* Sem. Hptx Paris. 41, 1069—1076.

(76) Soulier J. P. et Boffa M. C. (1980): *Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine.* Nouvelle Presse Médicale. 9, 859—864.

(77) Strauch B. S., Hay slett J. P. (1974): *Kidney disease and pregnancy.* Brit. Med. J. 4, 578—582.

(78) Surian M., Imbasciati E., Cosci P., Banfi G., Barbiano di Belgiosi G., Brancaccio D., Minetti L., Ponticelli C. (1984): *Glomerular disease and Pregnancy.* Nephron. 36, 101—105.

(79) Syrop C. H. et Varner M. W. (1983): *Systemic lupus erythematosus.* Clin. Obstetrics and Gynecology. 26, 547—557.

(80) Tozman E. C. S., Urowitz M. B., Gladman D. D. (1980): *Systemic lupus erythematosus and pregnancy.* J. of Rheumatology. 7, 624—632.

(81) Vetter V. L., Rashkind W. J. (1983): *Congenital complete heart block and connective tissue disease.* New Engl. J. Med. 309, 236—237.

(82) Vonderheid E. C., Koblenzer P. J., Ming P., Ming L. and Burgoon C. F. (1976): *Neonatal lupus erythematosus.* Arch. Derm. 112, 698.

(83) Zulman J. I., Talal N., Hoffman G. S. and Epstein W. V. (1980): *Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus.* J. Rheumatol. 7, 37—49.

(84) Zurier R. B. (1975): *Systemic lupus erythematosus and pregnancy.* Clinics in Rheumatic diseases. 1, 613—620.

ANU BiH АНУ БиХ

MOMIR MACANOVIĆ

SISTEMNE BOLESTI I BUBREG

APSTRAKT. U radu su prikazane specifične bubrežne promjene u najkarakterističnijim sistemnim bolestima. Sistemne bolesti su podijeljive u četiri grupe: a) bolesti vezivnog tkiva; b) infekcije; c) metabolički poremećaji i d) oboljenja hematopoetskog sistema i neoplazme. Bubrežne lezije u sistemnim bolestima mogu biti uslovljene odlaganjem imunih reaktanata na strukturama bubrega (lupus nefritis), biohemijskim promjenama bazalne membrane glomerula (dijabetična nefropatija), taloženjem proteinskih molekula uslijed različitih elektrostatskih potencijala (nefropatija lakih lanaca), promjena krvnih sudova bubrega (sistemna skleroza) i dr. Istraživanje mehanizama renalnih lezija u sistemnim bolestima doprinosi i rasvjetljavanju patogenetskih mehanizama glomerulonefritisa i boljem razumijevanju osnovne bolesti.

Ekstenzivna primjena renalne biopsije omogućila je identificiranje cijelog spektra reaktivnosti pojedinih segmenata nefrona i identificiranje renalnih morfoloških alteracija u toku sistemnih bolesti. Sistemne bolesti u kojima su zahvaćeni i bubrezi pojednostavljeno bi se mogle klasificirati kao: 1) bolesti vezivnog tkiva, 2) infekcije (bakterije, virusi, gljivice i protozoe), 3) metabolički poremećaji i 4) oboljenja hematopoetskog sistema i neoplazme.

Zbog brojnosti ovih oboljenja ovdje ćemo izložiti samo karakteristične bolesti iz pojedinih od navedenih grupa.

Sistemni lupus eritematodes (SLE) i lupus nefritis (LN)

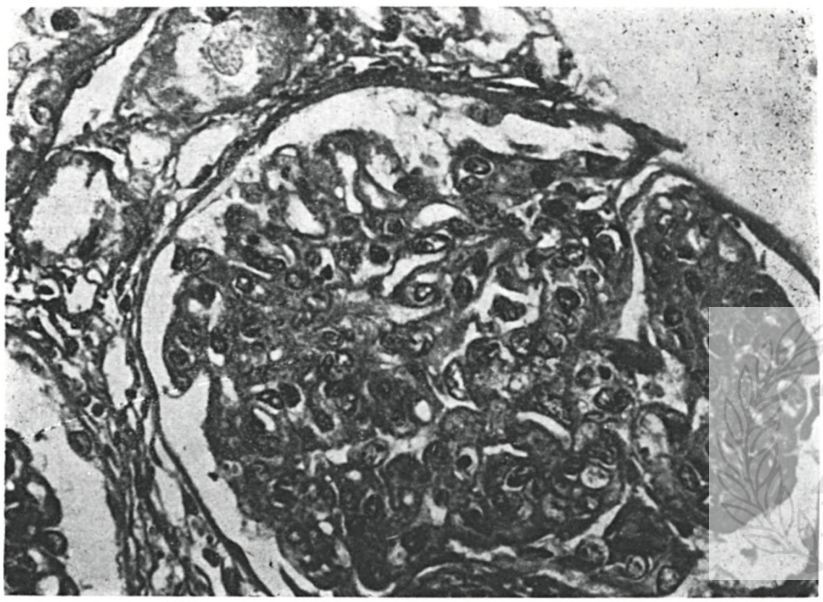
50 — 75 posto bolesnika sa SLE imaju i bubrežna oštećenja (1). Ne postoje specifične niti kliničke niti histološke manifestacije LN. U odnosu na incidenciju, aproksimativno 10 posto oboljelih ima mezangijalni LN, 10 posto fokalni poliferativni LN, 50 posto difuzni poliferativni LN i 20 posto membranozni LN. Velike su varijacije u kliničkim manifestacijama LN, intenzitetu imunoloških abnormalnosti, toku bolesti i prognozi. Specifičnosti nekih formi LN su sljedeće:

1) *Mezangijalni LN:* histološke promjene su isključivo u mezangijumu: proliferacija mezangijalnih ćelija i zadebljanje matriksa, granularni depoziti IgG i C3 u mezangijumu. Klinički je ovo najblaža forma bolesti; postoji izolirana mikrohematurija uz blagu proteinuriju.

Blaga hipertenzija se može javiti, dok se renalna insuficijencija u ovoj formi LN ne razvija.

2) *Fokalni proliferativni LN* karakteriziraju fokalne i segmentalne proliferativne promjene; granularni depozit IgG, C3, C4, Clq mogu postojati u mezangiju, ali i u segmentima promijenjene glomerularne bazalne membrane. Hematurija i proteinurija mogu biti različitog intenziteta, nefrotski sindrom se ne javlja, moguća je blaža hipertenzija. Adekvatnom terapijom i u 50 posto oboljelih može se postići remisija.

3) *Difuzni proliferativni LN:* promjene su u svim segmentima glomerula, GBM je zadebljana, proliferacija endotelnih i mezangijalnih



Sl. 1. — Difuzni proliferativni Lupus nefritis (H. E. x 250)

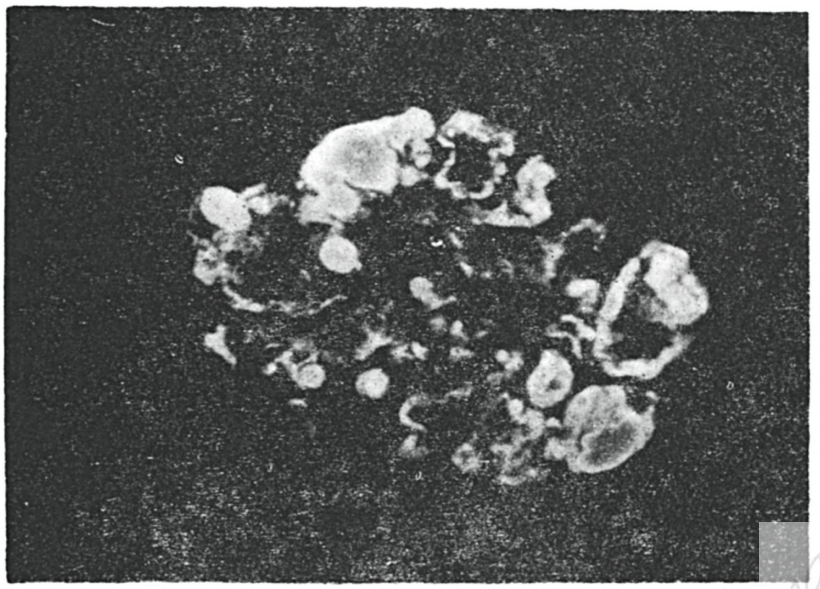
ćelija (slika 1), često i polumjesečasti infiltrati u urinarnom prostoru, a imuni depoziti su difuzni, obilni, nekada prožimaju cijelu konturu GBM i mezangija (slika 2). Proteinurija može biti izrazita, nefrotski sindrom se može pojaviti i kod svih bolesnika, hipertenzija nastupa kod 1/3 oboljelih, a mogući su i svi stepeni renalne insuficijencije. Kod 1/3 oboljelih se mogu postići remisije različitog trajanja. U ovoj formi LN su izrazite sve serološke abnormalnosti (hipokomplementemija, povišena koncentracija imunih kompleksa, pozitivna nuklearna antitijela i DNA-vezivanja i dr.).

4) *Membranozni LN:* klinički je analogan idiopatskom membranoznom glomerulonefritisu, sa masivnom proteinurijom i nefrotskim sindromom (slika 3).

Progresivna sistemna skleroza (PSS)

PSS je generalizirani poremećoj vezivnog tkiva i manjih krvnih sudova sa karakterističnim obojenjem kože (Sclerodermia), a često su oboljeli i drugi viscelarni organi (gastrointestinalni trakt, pluća, srce,

bubrezi). Klinički znaci afekcije bubrega su proteinurija različitog intenziteta (čak i do pojave nefrotskog sindroma), hipertenzija i azotemija (5). Hipertenzija je najučestaliji pokazatelj afekcije bubrega (u



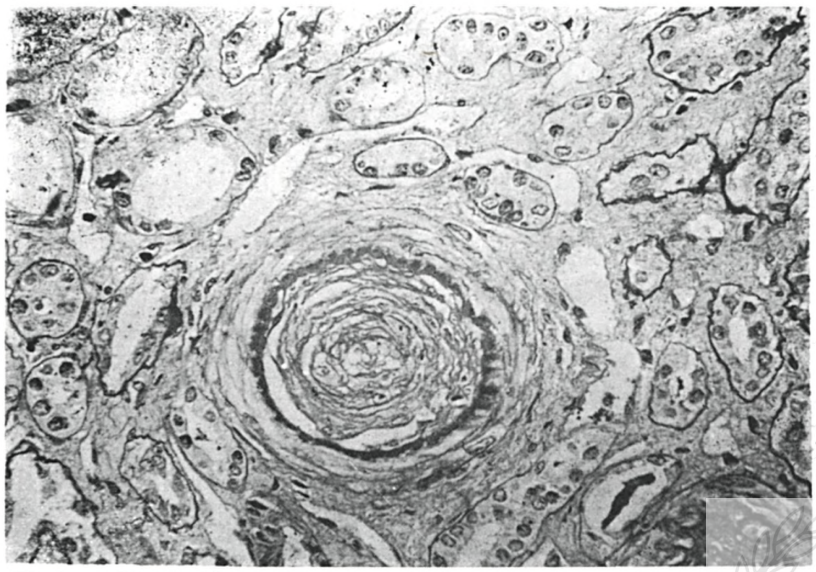
Sl. 2. — Lupus nefritis: maksimalno izraženi depoziti IgG u glomerularnim bazalnim membranama (FITC anti IgG x 300)



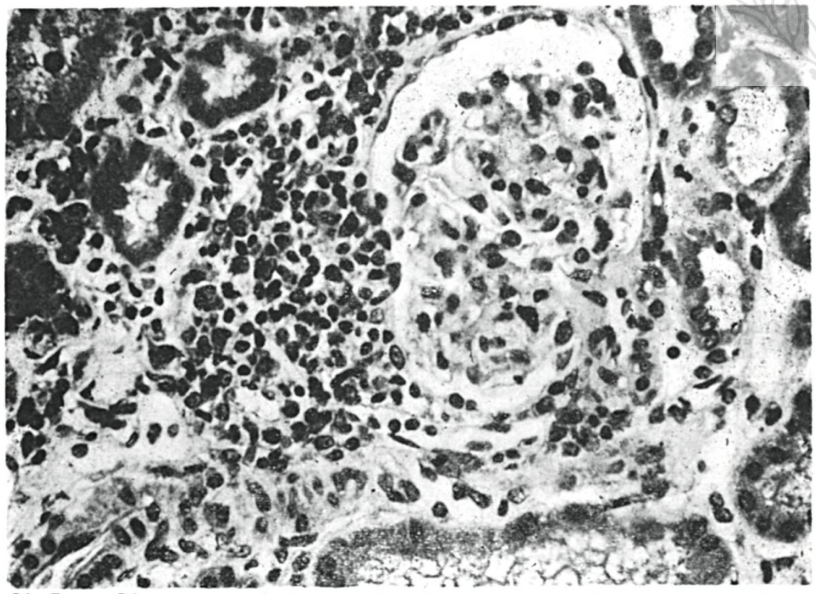
Sl. 3. — Membranozni Lupus nefritis (Silver-methenamine x 300)

25—50% pacijenata). Izrazite su promjene malih krvnih sudova bubrega, posebno interlobularnih arteriola (slika 4.). Kod nekih bolesnika znaci afekcije bubrega mogu biti blagi, minimalna proteinurija ili blaga

hipertenzija, kod drugih može naglo nastati maligna hipertenzija i akutna renalna insuficijencija. Imuni depoziti se nalaze u interlobularnim arterijama (IgM, C3, C4, Clq, fibrinogen, a IgG rjeđe). Većina hiperten-



Sl. 4. — Progresivna sistemna skleroza i interlobularna arterija okludiranog lumena sa fibrinoidnom nekrozom i zadebljanjem intime i medije i fibrozom adventicije (H. E. x 300)



Sl. 5. — Sjogranov sindrom: dominantne promjene intersticijuma i tubula, infiltrati mononuklearnih ćelija u glomerulu, zadebljanje mezangijalnog matriksa i proliferacije mezangijalnih ćelija (H. E. x 300)

zivnih pacijenata ima povišenu reninsku aktivnost u plazmi i hiperplaziju ćelija jukstaglomerularnog aparata. Suženje lumena arteriola i ishemija bubrega stimulira aktivaciju renin-angiotenzin sistema. Dobri efekti Captopril-a, inhibitora konvertirajućeg encima, potpora su ovoj pretpostavci.

Sjögrenov sindrom (SS)

SS je hronično inflamatorno oboljenje koje karakteriše limfocitarna i plazma ćelijske infiltracije lakrimarnih i pljuvačnih žlijezda sa keroftalmijom. Rjeđe su zahvaćeni i drugi organi. SS može postojati izoliran ili, pak, istovremeno sa SLE, reumatoid artritom i drugim oboljenjima vezivnog tkiva. Renalne abnormalnosti su primarno poremećaji tubularnih funkcija (tubularna acidoza), nefrokalcinoza i umjerena proteinurija (4). Histološki su dominantne promjene u tubulima i intersticiju (slika 5).

Glomerulonefritisi u toku infekcija

Gotovo sva infektivna stanja, posebno dugotrajnije infekcije, mogu rezultirati perzistentnom antigenemijom, koja stimulira stvaranje antitijela. U posebnim okolnostima mogu nastati patogenetski značajni imuni kompleksi, koji se, deponovani u glomerulu, mogu vizualizirati imunofluorescentnom tehnikom kao granularne nakupine imunoglobulina i komplementa (2). Histološki, imuni kompleks glomerulonefritisi u toku infekcije su najčešće membranozni ili membranoproliferativni. Ukoliko se identificira antigen (infekt) i eliminiše iz organizma, može doći do ozdravljenja. Tipični glomerulonefritisi u toku infekcija su poststreptokokni GN (akutni, eksudativni i proliferativni), GN u toku malarije, CN u toku subakutnog bakterijskog endokardita i dr.

Glomerulonefritis u toku subakutnog bakterijskog endokarditisa

Renalno oboljenje u SBE je rezultat odlaganja imunih kompleksa u glomerulu. Ranije se smatralo da su bubrežne promjene isključivo posljedica embolizacije vegetacijama sa inflamiranih zalisaka. Pogodujući faktor nastanka imunih kompleksa je perzistentna infekcija Streptococcus viridansom. Renalne lezije u SBE se mogu dokumentovati u 15 posto oboljelih, a manifestuju se mikroskopskom hematurijom, proteinurijom, koja je rijetko toliko intenzivna da se javi nefrotski sindrom (2). Histološki, postoje promjene svih struktura nefrona. Imuni depoziti se najčešće vide po periferiji glomerularnih bazalnih membrana i u mezangiju. Postoje i drugi imunološki pokazatelji aktiviteta imunološkog procesa: nizak CH50, snižena koncentracija C3 i C4 te prisutni imuni kompleksi u serumu.

Dijabetička nefropatija (DN)

Bolesnici sa dijabetes mellitus-om imaju predispozicije za niz bubrežnih bolesti (pijelonefritis, papilarna nekroza i dr.); glomeluralna oštećenja su najčešća. Osnovna glomerularna lezija u bolesnika sa dija-

betesom je glomeruloskeroza i ona se često i identificira sa dijabetičnom nefropatijom (6).

Različiti su podaci incidencije DN u bolesnika sa dijabetesom: najrealniji je podatak da, bez obzira na starost, 50 posto bolesnika sa DN, koji traje 10—20 godina, imaju manifestno bubrežno oboljenje. Glomeruloskleroza može biti nodularna (3) i difuzna. U obje bolesti najviše je zahvaćen mezangijum, u kojem se akumulira materijal sličan glomerularnoj bazalnoj membrani. Istovremeno postoje zadebljanja GBM. Difuzna glomeruloskleroza postoji u preko 90 posto bubrega sa DN; ona je osnovni uzrok proteinurije, nefrotskog sindroma i kasnije renalne insuficijencije. Nodularna glomeruloskleroza se sastoji od nodularnih formacija lokaliziranih po periferiji glomerularnih kapilara (vide se u preko 50% dijabetičnih bubrega), koje nisu bitne za nastanak proteinurije. Ove lezije mogu postojati istovremeno i sa difuznom glomerulosklerozom. Progresija dijabetičke glomeruloskleroze u renalnu insuficijenciju obično je veoma spora, no i tu postoje velike individualne varijacije.

Patogenetski mehanizmi DN nisu sa sigurnošću utvrđeni; deficit insulina, hiperglikemija i intolerancija na glukozu su primarni, mada je moguće da genetski, imunološki i drugi faktori učestvuju u nastanku bolesti (7).

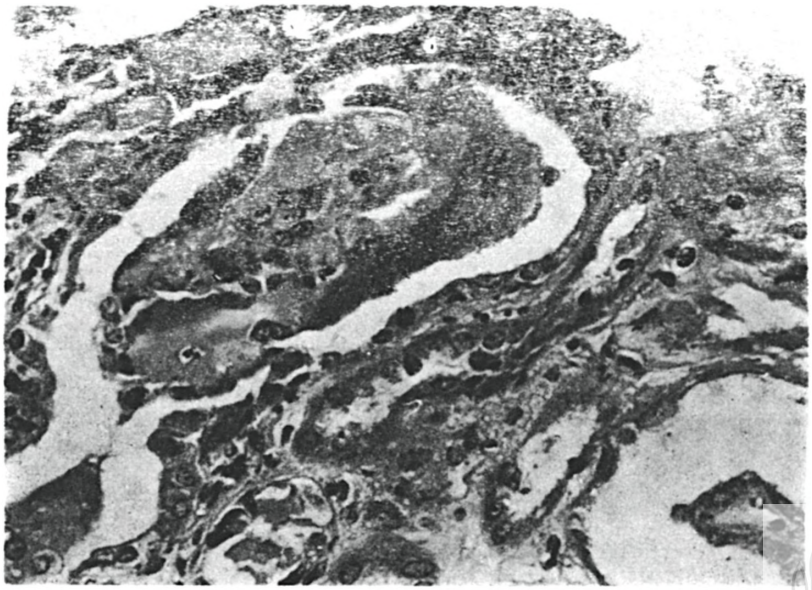
Kliničke manifestacije DN mogu biti: asimptomatska proteinurija, nefrotski sindrom i renalna insuficijencija. Kliničke manifestacije DN se javljaju između 3—30 godine trajanja dijabetesa, u prosjeku 13. godine od njegove pojave. Kada se pojave znaci DN, progresija u renalnu insuficijenciju je relativno brza i uremija može nastupiti za 3—5 godina. Prosječno trajanje dijabetesa u momentu kada treba pristupiti liječenju dijalizom je 17—21 godina. Međutim, postoje velike individualne varijacije: neki pacijenti mogu i desetinama godina imati asimptomatsku proteinuriju bez progresije u renalnu insuficijenciju. Hematurija je obično rijetka u DN. Progresijom renalne insuficijencije obično se smanjuju potrebe za inzulinom, možda uslijed uzimanja manjih količina hrane ili umanjene razgradnje inzulina u oboljelim bubrezima. Terapija DN je terapija osnovne bolesti. Najbolje je poduzeti sve mjere za što bolju kontrolu glikemije.

Indikacije za primjenu dijalize i renalne transplantacije su iste kao i za renalnu insuficijenciju druge etiologije. Zbog oštećenja krvnih sudova smatralo se da hemodijaliza nije tretman izbora, sa mnogo optimizma se pristupilo primjeni kontinuirane hronične peritonealne dijalize (CAPD), no transplantacija bubrega je ipak metoda izbora u liječenju DN.

Mijelomski bubreg (MM)

Renalne lezije u toku multiplog mijeloma mogu biti: renalna amiloidoza, nefrokalcinoza, uratna nefropatija, pijelonefritis i karakteristična tubulointersticijelna nefropatija. Ova lezija je specifična za mijelomski bubreg, sastoji se od velikih, polihromatofilnih ili eozinofilnih homogenih cilindara, koji opstruiraju distalne tubule i sabirne kanaliće (9), a udruženi su sa multinuklearnim, orijaškim ćelijama i poli-

morfonuklearnim leukocitima (slika 6.). Imunofluorescentnom tehnikom u ovim bjelančevinastim cilindrima mogu se dokazati IgG kappa ili lambda, laki lanci, albumin, a rijetko IgA ili IgM.



Sl. 6. — Multipli mijelom: bjelančevinasti cilindar u distalnom tubulu (H. E. x 200)

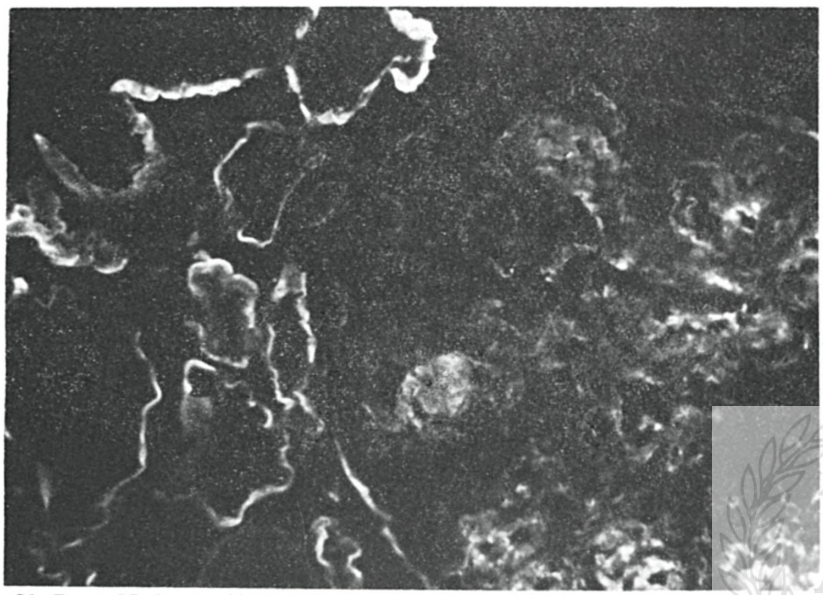
Tubularna atrofija je očita: spljošten je epitel tubularnih ćelija. Postoji inflamatorna reakcija u intersticijumu, a glomeruli su najčešće intaktni. U nastanku tubulointersticijalnih (TI) lezija dominantna je uloga lakih lanaca imunoglobulina (LL). Zbog njihove male molekularne težine (22.500 daltona), oni se filtriraju u glomerulima, a u fiziološkim uslovima metaboliziraju se u ćelijama proksimalnih tubula i u minimalnim količinama se nalaze u definitivnom urinu. U plazmaćelijskim diskrazijama ogromna je količina lakih lanaca koji se filtriraju, degradaciona sposobnost proksimalnih tubula je znatno premašena i oni se izlučuju urinom u velikim količinama. LL izlučeni urinom daju mu posebne precipitacione osobine: zagrijavanjem na 60° proteini se precipitiraju, daljim grijanjem na 100° urin se ponovo izbistrava. Ovaj tip proteinurije se ne može otkriti dijagnostičkim kompletom na papirnoj traci (Albustix, Urocomb i sl.), a može se demonstrirati 3-postotnom sulfosalicilnom kiselinom. Postoje i druga stanja u kojima je povišeno izlučivanje koliklonalnih LL urinom (kolagene bolesti, tubularni tip proteinurije, karcinomi i sl.). Monoklonalni LL u povišenoj količini se izlučuje urinom u plazmaćelijskim diskrazijama i amiloidozi.

Precipitacija LL u tubulima, bilo izolirana bilo usljed reaktivnosti sa Tamm-Horsfallovim proteinom, uzrok je opstrukcije tubula, što dalje rezultira renalnom insuficijencijom. Preko 50 posto bolesnika sa MM umire od renalne insuficijencije.

ANU BiH АНУ БиХ

Nefropatija lakih lanaca imunoglobulina (LL nefropatija)

Ovaj entitet je identificiran tek u posljednje vrijeme nakon šire primjene antiseruma protiv lakih lanaca (LL) imunoglobulina pri ispitivanju renalnih biopsija imunofluorescentnom tehnikom. Bolest je također plazmaćelijska diskrazija, u kojoj se plazmaćelijska abnormalnost manifestuje prekomjernim stvaranjem samo LL imunoglobulina.



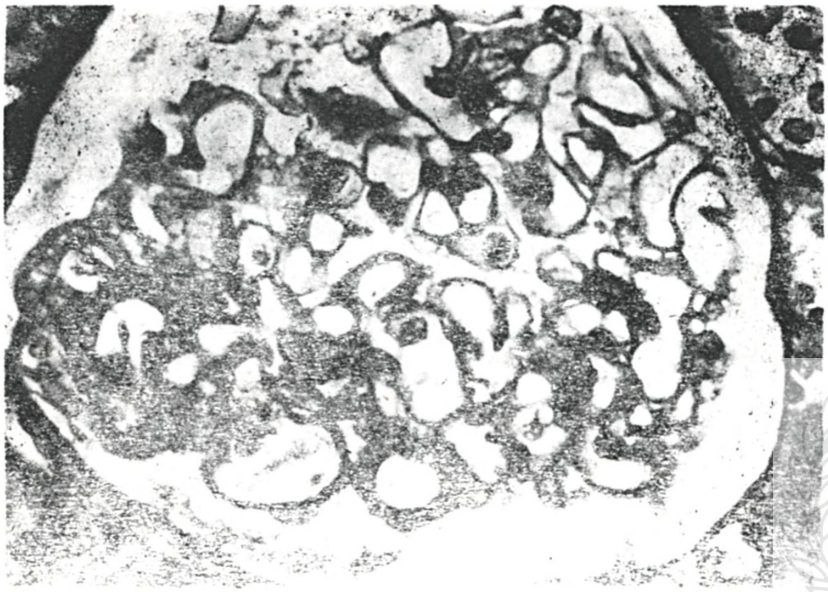
Sl. 7. — Nefropatija lakih lanaca: depoziti LL u mezangijumu na glomerularnoj bazalnoj membrani i na tubularnim bazalnim membranama (FITC anti kappa LL x 250)

Klinički, bolesnici imaju subjektivne i objektivne simptome uznapredovale bubrežne insuficijencije, sa posebno izraženom anemijom i proteinurijom. Osteolitičke koštane lezije se rijetko dijagnosticiraju, a često je plazmocitoza (preko 30 posto plazmaćelija) u koštanoj srži. Imunoelektroforetski se može demonstrirati monoklonalna frakcija lakih lanaca Ig, češće kapa LL i u serumu i u urinu. Za razliku od multiplog mijeloma, histološke promjene nisu samo tubulointersticijalne već postoje i promjene glomerula. Depoziti jednog LL se mogu vizualizirati fluorescentnom mikroskopijom u svim dijelovima nefrona (slika 7). Odlaganje LL može biti usljed njihovog katabolizma ili, pak, usljed patološkog afiniteta LL za strukture nefrona suprotnog elektrostatskog napona. Klinički, često se dokumentuje hipogamaglobulinemija u serumu. Odlika je bolesti da se mogu postići dobre remisije primjenom alkerana, kortikosteroida te drugih imunosupresivnih medikamenata.

Amiloidoza (A)

Bubrezi su organi koji mogu biti aficirani i jako rano u razvoju bilo primarne amiloidoze (A) bilo sekundarne (AA) (8). Amiloid se taloži u glomerulu, ali i u tubularnim bazalnim membranama i intersticijumu

(slika 8). Krajnji rezultat zahvatanja bubrega je nefrotski sindrom i renalna insuficijencija. Incidencija renalnih manifestacija u jednoj većoj seriji ispitivanih bolesnika sa A je bila 76 posto. Početne manifestacije mogu biti proteinurija, rijetko mikroskopska hematurija i nefrotski sindrom. Prognoza je ovisna o stepenu proteinurije i renalne insuficijencije, obično od postavljanja dijagnoze do smrti protekne, u prosjeku 31 mjesec. Za primarnu amiloidozu nema odgovarajućeg liječenja, dok je za sekundarnu osnovno liječenje primarne bolesti.



Sl. 8. — Amiloidoza bubrega: nakupine amiloida u glomerularnoj bazalnoj membrani i u mezangijumu (Congo red x 250)

ANU BiH АНУ БиХ

SUMMARY

KIDNEY IN SYSTEMIC DISEASES

Renal lesions in systemic diseases are presented. Systemic diseases are classified as: a) connective tissue diseases; b) infections; c) metabolic distrubances; d) diseases of haematopoietic system and neoplastic diseases. Renal lesions in systemic diseases might be the result of the deposition of immune reactions on kidney structures (lupus nephritis), the deposition of protein moleculs due to the difference in isoectric change (light chain nephropathy), the lesions of the vessels (systemic sclerosis) etc. The investigation of renal lesions in systemic diseases may result in the understanding of pathogenetic mechanisms of glomerulonephritis as well as the nature of primary disease.

LITERATURA

(1) J. S. Cameron, M. H. Lessof, C. S. Dag, B. D. Williams (1976): *Disease Activity in the Nephritis of Systemic Lupus Erythematosus in Relation to Serum Complement Concentrations, DNA-binding Capacity and Precipitating Anti DNA Antybody.* Clin. Exp. Immunol., 25:418—427.

(2) A. S. Cohen (1983): *Amyloidosis.* In: G. Massry and R. J. Glassock, *Textbook of Nephrology,* Williams and Wilking, Baltimore — London, p. p. 6134—6144.

(3) P. Kimmelstiel and C. Wilson (1936): *Intercapillary Lesions in Glomeruli of Kidney.* Am. J. Pathol., 12:83—87.

(4) H. M. Moutsopoulos, T. M. Chused, D. L. Mann, J. H. Klippel, A. S. Fanci, M. M. Frank, T. J. Lawley, M. I. Hamburger. *Immune complex glomerulonephritis in the sicca syndrome.* Am. J. Med. 64 : 955—960.

(5) J. A. Oliver, P. J. Cannon (1977): *The Kidney in Scleroderma.* Nephron, 18:141—150.

(6) S. Paper, and M. D. Andrews (1977): *Diabetic Glomerulosclerosis.* Contrib. Nephrol., 7:94—113.

(7) S. Paper, (1983): *Diabetic Nephropathy.* In: S. G. Messry and R. J. Glassock, *Textbook of Nephrology,* Williams and Wilkins, Baltimore — London, pp. 6146—6152.

(8) W. N. Suki i G. Eknoyan, (1976): *The Kidney in Systemic Disease.* Wiley Biomedical, New York — London — Sydney — Toronto.

(9) P. Verroust, L. Morel-Maroger, J. L. Frend-Homme (1982): *Renal Lesions in Cryoproteinemias.* Springer Semin. Immunopathol 5:333—356.

ANU BiH АНУ БиХ

XIII. JAVNI SASTANAK

Organizator i voditelj:

Akademik Marko Ciglar

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

TIBOR ŠALAMON

GENETIČKI ELEMENTI U ETIOPATOGENEZI TUMORA, S OSVRTOM NA TUMOR KOŽE

APSTRAKT. Genetički elementi se u etiopatogenezi neoplazme ispoljavaju na molekularnom, celularnom i individualnom nivou. Uloge ovih složeno su isprepletene, a elementi se ne smeju shvatiti izolovani jedan od drugog, pošto se procesi na nivou individue odigravaju na celularnom, a ovi na molekularnom nivou.

Iznose se 4 grupe podataka iz kojih je vidljiva uloga deficijencije imunoloških faktora u etiopatogenezi neoplazme.

1) U 94 bolesnika sa raznim neoplazmama kože i nekih drugih organa ispitano je stanje imunokompetencije kasnog tipa. Za evaluaciju ove upotrebljeni su sledeći testovi: DNCB, te intrakutani testovi sa PPD, i trihofitinom. — 56 bolesnika su se senzibilisali na DNCB (59,6%); dva su od njih imali metastaze. 38 bolesnika (40,4%) nisu se mogli senzibilisati; šestorica od njih imali su metastaze. Četiri pacijenta druge grupe nisu reagirali na PPD i trihofitin, dok pet bolesnika prve grupe nisu reagirali na PPD i trihofitin. Dve bolesnice sa bazocelularnim nevus sindromom mogle su biti senzibilisane na DNCB.

Starost bolesnika koji su mogli biti senzibilisani na DNCB iznosila je 57,6 ± 3,1 god., a lica koja nisu mogla biti senzibilisana bila je 71,4 ± 3,1 god. Razlika je statistički signifikantna ($p = 0,01$).

2) Između mogućnosti senzibilizacije na DNCB i intenziteta upalne reakcije oko tumora u histološkoj slici nije postojala pozitivna korelacija.

3) Dva bolesnika sa autosomalno recesivnom Xeroderma pigmentosum (brat i sestra) nisu mogli biti senzibilisani na DNCB. Intradermalno dat trihofitin i stafilovakcina dali su također negativan rezultat. Verovatno je stoga, da se rana pojava raznih tumora kože može pored defekta reparacije oštećene DNK, pripisati genetički uslovljenom defektu imunih reakcija kasnog tipa.

4) Defekat imunološkog nadzora postojao je i u slučaju jednog bolesnika sa Wernerovim sindromom, koji je isto autosomalno recesivno nasledan: test transformacije limfocita i broj T-limfocita bio je snižen, dok je broj B-limfocita bio normalan. PPD i trihofitin dali su negativan rezultat. Poznato je da i ovaj sindrom ide u 10% slučajeva sa solidnim tumorima raznih organa.

Po Levenu, svako svojstvo i svaka bolest proizvod je efekata nasledne osnove i sredine. Stoga se u strogom smislu reči ne može govoriti o čisto naslednim i čisto nenaslednim svojstvima. »Mi ćemo«, veli Leven, »iz praktičnih razloga pravilno postupiti ako kao osnovu

svojih razmatranja o genezi oboljenja uzmemo odnos snaga nasledne osnove i faktora sredine.«

Sa druge strane, E d w a r d s je mišljenja da pokušaj da se odredi relativan udeo naslednosti i sredine u genezi svojstava ne može uspeti pošto su to potpuno međuzavisni procesi. To je i mišljenje H u g a, po kojem jedno svojstvo ne određuju nasledni faktori ili sredina već nasledni faktori i sredina u najužem uzajamnom dejstvu. Pod pojmom »svojstva« po S t e r n u se podrazumeva svaka pojava koja se opaža kod jedinke u razvoju ili potpuno razvijene jedinke. To je, npr., jedno biohemijsko svojstvo, oblik ćelije ili proces u njoj, anatomska građa, organska funkcija ili mentalno obeležje.

Nema sumnje da se udeo naslednosti i udeo sredine u genezi jednog svojstva ne može odrediti sa matematskom tačnošću. To, međutim, ne znači da je u određenom slučaju nemoguća spoznaja izvesnih elemenata gore pomenutih odnosa snaga. Jer, nema sumnje da su simptomi hemofilije, totalnog albinizma ili deuteranopije prisutni već kod rođenja u osoba koje poseduju patološki gen ili gene, dok je za manifestaciju Xeroderma pigmentosum ili eritropoetične porfirije, pored prisustva odgovarajućeg gena, neophodan i uticaj UV-zraka. Isto se tako simptomi mljetske bolesti javljaju već prvih dana ili nedelja života, bez uticaja mehaničkih faktora na kožu dlanova i stopala, dok se simptomi Keratodermia palmo-plantaris varians Wachters javljaju tek u trećoj ili petoj godini života ili kasnije, pošto su vanjski faktori u znatnoj meri delovali na kožu dlanova i stopala. To isto važi i za druga brojna oboljenja, kao što su mladalački diabetes mellitus, neki oblici hiperlipoproteinemije itd.

U pogledu nastanka oboljenja, s obzirom na ulogu naslednih faktora i onih sredine u nastanku oboljenja, Siemens razlikuje idiotipska, idiodispozicionalna i paratipska oboljenja.

Kod idiotipskih oboljenja u nastanku oboljenja odlučujuća je uloga naslednih faktora npr., kod albinizma, Lesch-Nyhanovog sindroma, nekih oblika bulozne epidermolize i sl. U etiopatogenezi idiodispozicionalnih oboljenja nasledni i nenasledni faktori igraju bitnu ulogu (npr., kod Xeroderma pigmentosum). U etiopatogenezi paratipskih oboljenja najvažnija je ali ne isključiva uloga faktora sredine (npr. kod nekih zaraznih oboljenja, kao što je lepra).

Uvodni deo ćemo zaključiti citatom iz jedne anonimne publikacije Svetske zdravstvene organizacije iz 1982. godine, po kojoj su »sva oboljenja, svakodnevna i druga, nasledno determinirana. Ima brojnih argumenata za to da su kardiovaskularna oboljenja, diabetes mellitus, neoplazme, artritis i duševna oboljenja tako česta zbog toga što je genetička dispozicija za njih česta, te pošto su veoma prošireni uticaji faktora sredine sposobni da zamaskiraju pomenute prirođene osetljivosti.«

Iz svega sledi da ne postoji nepremostiv jaz između naslednih i nenaslednih (stečenih) oboljenja.

*
* *

Genetički se elementi u etiopatogenezi neoplazme očituju na tri nivoa: molekularnom, celularnom i individualnom.

Mora se odmah naglasiti da se pomenuti procesi ne mogu, niti smeju, shvatiti kao tri samostalna i nezavisna puta fenogeneze neoplazme. Pomenuta distinkcija je postavljena iz pragmatičnih razloga: ona ima isključivo didaktični i heuristični karakter. Posve je jasno da se procesi na nivou individue odigravaju na celularnom, a celularni na molekularnom nivou, ovise dakle o procesima na molekularnom nivou. Tu se radi o jednom sistemu čiji su elementi izvanredno složeno isprepleteni.

a) Molekularni nivo

Smatra se da je karcinogeneza vezana za promenu makromolekularne DNK, koja je nosilac informacija ćelija. U stvari je ta promena mutacija. Ona može biti izazvana fizičkim, hemijskim i biološkim agensima, no može nastati i »spontano«. Mnoge činjenice govore u prilog teze da se inicijalna lezija nalazi u molekuli DNK. Pod normalnim okolnostima ova lezija može biti popravljena (reparirana), pošto ćelije raspolažu mehanizmima koji su osposobljeni za reparaciju nastalog oštećenja. Ako do toga iz bilo kojeg razloga ne dođe, nastaje ireverzibilna promena ćelije, koja se prenosi na ćelije-potomke: promena se nasleđuje. Tako nastaje somatski mutirana ćelija. Iz ove bi se mogao razviti tumor. Taj se proces često događa kod tzv. bolesti reparacije. Bolesti reparacije su: sindrom Ataxia-Teleangiektasia, sindrom Blooma, sindrom Cockaynea, Fanconijeva anemija i Xeroderma pigmentosum.

Treba imati u vidu da opisani proces inicijacije neoplastične ćelije — transformacija normalne u neoplastičnu — predstavlja samo prvi korak u karcinogenezi. Da bi došlo do tumora, neophodni su dalji, delom još u detaljima nepoznati koraci. Pre svega, pomenuto je već, može doći do reparacije oštećenja. Ako do nje ne dođe, transformirana ćelija bi mogla biti eliminisana alogenom inhibicijom susednih ćelija ili uništena imunološkom odbranom. U toku malignih tumora može — iako retko — doći do destrukcije inicijalnog tumora citotoksičnim dejstvom limfocita. Ovi su limfociti izazvani antigenima na ćelijskoj membrani neoplastičnih ćelija.

U čemu je promena na molekularnom nivou, još nije dovoljno ispitano. Pokazalo se da su neki geni čoveka po strukturi slični virusima, i to onim koji kod životinja dovode do razvoja karcinoma. Neki RNK-virusi dovode u životinja brzo do karcinoma (tzv. »rapidly transforming« virusi). Drugi RNK-virusi dovode u životinja do karcinoma tek posle nekoliko godina ili meseci (»slow transforming« virusi). Brzo transformirajući virusi mogu i ćelije u kulturi pretvoriti u neoplastične, a to je ujedno i dokaz da virus sadrži jedan onkogen. »Slow transforming« virusi ne transformišu ćelije u kulturi. Obe vrste virusa sadrže jedan gen koji kodira encim »reverse transscriptase« (»obrnutu transkriptazu«). Ovaj encim omogućuje sintezu DNK, koja je komplemen-

tarna RNK-virusu. Tako nastala DNK biće integrisana u hromosom životinje ili čoveka: tako postaje deo genoma i kao takva nasledna. Virusi mogu ostati u ćeliji latentni, no mogu biti aktivirani, npr. UV- ili rendgenskim zracima, te drugim karcinogenima.

Metodom transfera, otkriveni su geni sposobni da u kulturi normalnih ćelija miša — u prisustvu DNK ćelija karcinoma čoveka ili životinje — izazovu neoplastičnu transformaciju normalnih ćelija miša. Svojstva transformirajućih gena — sekvenca nukleinskih kiselina u njima — veoma su slična svojstvima onc gena RNK-virusa sposobnih da izazovu tumore životinja. Oba su tipa snažni onkogeni. Verovatno je da onc geni virusa potiču iz normalnih gena ćelija, koji su prekurzori onc gena, te da na još nepoznat način stiču svojstvo da transformišu normalnu u karcinomatoznu ćeliju. (Vidi kod Macek; Bentvelzen; Weiss i Marschall.) To su tzv. protoonkogeni. Na koji se način protoonkogeni normalne ćelije pretvaraju u aktivirane onkogene neoplastičnih ćelija, nije poznato u svim pojedinostima. U suštini, to je Teminova protovirusna teorija.

Transformirajući geni — onkogeni virusa — od svojih homologa — ćelijskih gena — razlikuju se po tome što ovi poslednji sadrže introne — široke segmente DNK uključene u kodirajuća područja gena, no bez informacionog sadržaja. Pored toga, celularni onc geni nisu vezani za virogene.

b) Celularni nivo

Na membrani neoplastičnih ćelija ima brojnih antigena. Neki od njih veoma su slični embrionalnim antigenima. Ovi se fiziološki stvaraju u nekim ćelijama fetusa. Pri kraju prenatalnog perioda, oni se više ne stvaraju. Njihova ponovna pojava na membranama neoplastičnih ćelija, posledica je demaskiranja tih »nemih gena«. Tako se, npr., na ćelijama hepatoma odraslog može naći alfa I fetoprotein, a na ćelijama karcinoma debelog creva CEA (karcino-embrionalni antigen).

Pored embrionalnih antigena, nalaze se na neoplastičnim ćelijama i pravi neoantigeni. Oni su posledice ili mutacije gena ili nastaju »dodavanjem« novih informacija, npr., kod tumora životinja koji su izazvani virusima. Tako se, npr., Epstein-Barr virus (EBV) dovodi u vezu sa Burkitt limfomom čoveka, te nazofaringealnim karcinomom. Na membranama ćelija tih tumora nalaze se antigeni inducirani EBV.

U svakom slučaju, pomenuti su antigeni genetički determinirani. Antigeni su većinom proteini ili nukleinske kiseline, i oni stimulišu imuni odgovor organizma. Organizam čoveka ili životinje odgovara na antigene tumora imunom reakcijom. U ovoj reakciji glavnu ulogu igraju T-limfociti, slično kao i kod odbacivanja homo- i heterotransplantata. Ipak, kod malignih tumora retko dolazi do destrukcije ćelija tumora citotoksičnim dejstvom limfocita.

Pored T-limfocita, i humoralna antitela — produkti B-limfocita — mogu učestvovati u imunoj reakciji. I najzad, i makrofagi sudeluju u destrukciji ćelija tumora.

Bila bi, međutim, zabluda misltiti da će antigeni tumora često izazvati reakciju koja će dovesti do uništenja neoplazme. Dok je tumor mali, a antigeni slabog intenziteta, on će stimulisati tek slabe reakcije, te neće doći do uništenja neoplazme. Kad je tumor veliki, antigena je više, a reakcija intenzivnija. Ali tada ova reakcija ne može da dovede do uništenja svih ćelija tumora, pošto se one prebrzo razmnožavaju.

c) Individualni nivo

Pokušavajući da razmatramo ulogu genetičkih faktora na nivou jedinke, ne mislimo da raspravljamo o formalnoj genetici poznatih naslednih tumora kože, kao što su bazocelularni nevus sindrom Gorlina i Goltza, ili epithelioma adenoides cysticum Spiegler-Brooke, ili Neurofibromatosis Recklinghausen, ili o Cancer family sindromu Lyncha ili o multiplim tumorima kože i kostiju kod Gardnerova sindroma. Sve su to autosomalno dominantni sindromi, dok se to za sindrom familijarnog malignog melanoma (FAMM sindrom) još ne može tvrditi, iako ga Mc Kusick svrstava među autosomalno dominantno nasledne entitete. Happle i sar. ga smatraju poligeno naslednim, a i mi delimo to mišljenje, na osnovu naše 4 porodice (1963).

Na ovom mestu želimo da se osvrnemo na ulogu imunih faktora u genezi neoplazmi. Najubedljiviji dokaz da postoji veza između onkogeneze i imunih faktora leži u činjenici da je učestalost malignih tumora kod pacijenata sa primarnim imunološkim defektom oko 1000—10000 puta veća nego kod osoba iste starosne dobi sa imunološki normalnim reakcijama u opštoj poulaciji (Hitzig). Gotovo se kod svake imunološke anomalije nalaze maligni tumori u organizmu. Tako se, npr., kod autosomalno recesivno naslednog sindroma Ataxia Telangiectasia često nalaze maligni limfomi, Hodgkinova bolest, limfosarkom itd. Kod pacijenata s ovim sindromom postoje anomalije celularnog i humoralnog imuniteta, a pojava malignih neoplazmi verovatno je posledica nasledno uslovljenog defekta određenih subpopulacija T odnosno B-ćelija. I kod tzv. sindroma varijabilne imunodeficijencije postoje teški poremećaji celularnog i humoralnog imuniteta, dok je kod pacijenata frekvencija limfoma, limfosarkoma, ali i solidnih tumora (karcinoma) želuca, debelog creva, dojke i mokraćnog mehura neobično velika. Kod x-hromosomalno naslednog Wiskott-Aldrich sindroma, sindroma Blooma, aplastične anemije Fanconija i Chediak-Higashi sindroma, nastaju zbog imunoloških defekata neoplazme mahom limforetikularnog sistema. I kod Downovog sindroma (Mongolizma) postoje oštećenja imunog sistema (defekat T-ćelija), po Ugaziju. Usled toga su kod ovog sindroma česte razne infektivne bolesti, neoplazme i autoimuna oboljenja. Slučajevi leukemije i drugi tumori češći su 20 puta nego kod osoba iste starosti u opštoj populaciji (Tolksdorf i Wiedemann). Poremećaj funkcije T-ćelija odgovoran je bar delom za ove fenomene.

1978. god. smo ispitali stanje imunokompetencije kasnog tipa u 94 pacijenata s raznim malignim tumorima kože. Upotrebili smo testove sa DNCB, PPD i trihofitinom. Pokazalo se da se 56 bolesnika moglo senzibilisati na DNCB (59,6%). Dvojica od ovih su imala metastaze.

38 bolesnika se nije moglo senzibilisati (40,4%). Šest bolesnika iz ove grupe su imala metastaze. Četiri pacijenta iz ove grupe nisu reagirala na PPD i trihofitin. Ostali iz ove grupe, njih 34, dali su sa PPD ili trihofitinom, ili sa oba ova antigena, pozitivnu intradermalnu reakciju. Pet pacijenata koji su mogli biti senzibilisani na DNCB, na intradermalno dat PPD i trihofitin dalo je negativne reakcije. Dve bolesnice sa bazocelularnim nevus sindromom mogle su biti senzibilisane na DNCB. (Vidi tabele I, II i III)

Tabela 1.
DIJAGNOZA ISPITANIH BOLESNIKA

Dijagnoza	Broj slučajeva
Epithelioma basocellulare	34
Epithelioma basocellulare recidivans	6
Epithelioma basocellulare multiplex	7
Epithelioma spinocellulare	28 (8)
Epithelioma spinocellulare recidivans	2
Epithelioma spinocellulare et basocellulare mult.	1
Epithelioma baso-spinocellulare	1
Epithelioma spinocellulare mult. et Leukemia chron.	1
Keratoacanthoma	2
Sindrom bazocelularnog nevusa	2
Carcinoma mammae	2
Carcinoma uteri c. metastasibus	1
Morbus Hodgkin	1
Fibrosarcoma cutis	1
Morbus Kaposi	1
Melanoma malignum	1
Mycosis fungoides	2
S v e g a	94 (8)

Napomena: U zagradi broj slučajeva s metastazama.

Tabela 2.
DIJAGNOZA SLUČAJEVA KOJI SU SE MOGLI SENZIBILISATI NA DNCB

Dijagnoza	Broj slučajeva
Epithelioma basocellulare	24
Epithelioma basocellulare recidivans	1
Epithelioma basocellulare multiplex	3
Epithelioma spinocellulare	18 (2)
Epithelioma spinocellulare recidivans	2
Sindrom bazocelularnog nevusa	2
Carcinoma mammae	2
Morbus Hodgkin	1
Fibrosarcoma cutis	1
Morbus Kaposi	1
Melanoma malignum	1
S v e g a	56 (2)

Napomena: U zagradi broj slučajeva s metastazama.

Tabela 3.

DIJAGNOZA SLUČAJEVA KOJI SE NISU MOGLI SENZIBILISATI NA DNCB

Dijagnoza	Broj slučajeva
Epithelioma basocellulare	10
Epithelioma basocellulare recidivans	5
Epithelioma basocellulare multiplex	4
Epithelioma spinocellulare	10 (6)
Epithelioma spinocell. et basocellulare multiplex	2
Epithelioma baso-spinocellulare	1
Epithelioma spinocellulare multiplex et Leukemia chronica	1
Keratoakanthoma	2
Carcinoma uteri cum metastasibus	1
Mycosis fungoides	2
Svega	38 (6)

Napomena: U zagradi broj slučajeva sa metastazama.

Starost pacijenata koji su mogli biti senzibilisani na DNCB iznosila je u našem materijalu 57,6 ± 3,1 godina, a onih koji se nisu mogli senzibilisati 71,4 ± 3,1 godina. Ova je razlika statistički signifikantna ($p = 0,01$). Ova činjenica pokazuje da imunokompetencija opada sa starošću pacijenata, što je poznato iz literature.

Histološka ispitivanja upalnog infiltrata oko tumora kože pokazala su da između mogućnosti senzibilizacije na DNCB nosioca tumora, s jedne, i intenziteta upalne reakcije, s druge strane, nije postojala pozitivna korelacija. Zaključili smo da prisustvo intenzivne reakcije oko tumorskog tkiva ne znači bezuslovno uspešnu imunološku odbranu.

1975. godine smo kod dva bolesnika sa Xeroderma pigmentosum (radilo se o sedmogodišnjem dečaku i njegovoj troipogodišnjoj sestri), pokazali nemogućnost senzibilizacije na DNCB. Reakcija je izostala i posle pete aplikacije ovog haptena. Intradermalno dat trihofitin i stafilovakcina dali su negativan rezultat, dok je reakcija na PPD bila pozitivna samo u dečaka. Poznato je da je suština ove autosomalno recesivno nasledne anomalije intenzivna osetljivost kože na UV-zrake talasne dužine 320—290 nm. Pored dispigmentacije i atrofije kože, kod ovih bolesnika dolazi do rane pojave prekanceroza i malignih tumora kože. Pomenuto je već da je Xeroderma pigmentosum bolest reparacije DNK. No, iz naših ispitivanja sledi da je verovatno da je rana pojava malignih tumora kod ove nasledne anomalije bar delom uslovljena genetički determiniranim defektom imunoloških reakcija kasnog tipa. Oštećenja celularnog imuniteta kod Xeroderma pigmentosum našli su Dupuy i sar. (1976) te drugi.

Kod jednog 39 godina starog bolesnika sa Wernerovim sindromom (Progeria adultorum) našli smo (1978) defekat ćelijskog imuniteta. Poznato je da se u 10% bolesnika s ovim sindromom razvijaju solidni tumori jetre, štitnjače, dojke, materice i meningiomi. U našeg pacijenta je odgovor limfocita na PHA bio snižen, a isto tako i broj T-limfocita,

dok je broj B-limfocita bio normalan. PPD i trihofitin bili su negativni. Djawari i sar. (1980) potvrdili su naše nalaze. S druge strane, Nakao i sar. (1980), ispitujući tri pacijenta s ovim sindromom, nisu našli imunološki poremećaj kasnog tipa.

Iz gore izloženog sledi da je vrlo verovatno da u etiopatogenezi malignih tumora imunološki faktori igraju ne bezznačajnu ulogu.

Da zaključimo: jedna od vrlo značajnih akvizicija moderne biološke nauke jeste saznanje da žive jedinke ne reaguju uvek na podražaje vanjskog sveta istog kvaliteta i istog intenziteta na identičan način. Ta diferencirana reakcija zavisi samo od različitih svojstava organizma, a svojstva su organizama genetički određena.

SUMMARY

GENETIC ELEMENTS IN TUMOR ETIOPATHOGENESIS WITH REGARD TO SKIN TUMORS

Genetic elements in the neoplasma etiopathogenesis are reflected on the molecular, cellular and individual level. Their roles are intricately interwoven and they should not be taken isolately from each other, since individual processes occur on the cellular level and cellular processes, in turn, on the molecular level.

Four groups of data are being presented, indicating the role of deficiency of immunological factors in the neoplasma etiopathogenesis.

1. In 94 patients with various skin and other neoplasmas, the state of delayed immune reaction has been examined. The following tests have been used for the evaluation of this type of immune reaction: DNCB, intradermal tests with PPD and trichophytin. 56 patients were sensibilized to DNCB (59,6%); two of them had metastases. 38 patients (40,4%) could not be sensibilized; 6 of them had metastases. 4 patients from the latter and 5 from the former group did not react to PPD and trichophytin. Two females with basocellular naevus syndrome were sensibilized to DNCB.

The age of patients sensible to DNCB was about 57,6 ± 3,1 and the age of patients insensible to DNCB was 71,4 ± 3,1. The difference is statistically significant ($p = 0,01$).

2. There was no positive correlation in the histological picture between the possibility of sensibilization to DNCB and the intensity of inflamatory reaction around the tumor.

3. Two patients with autosomal recessively inherited Xeroderma pigmentosum (a brother and a sister) could not be sensibilized to DNCB. Intradermal treatment with trichophytin and staphylovaccine gave negative results. It is therefore probable that the early occurence of skin tumor can be attributed, in addition to the reparation defect of damaged DNA, to the genetically determined immune reaction defect of the delayed type.

4. The defect of immunological control also existed in the case of a patient suffering from the autosomal recessively inherited Werner syndrome: the lymphocyte transformation test and the number of T-lymphocytes were reduced, the number of B-lymphocytes remaining normal. PPD and trichophytin gave negative results. It is known that in 10% of cases of Werner syndrome there are solid neoplasmas of different organs.

LITERATURA

Bentvelzen, P. (1980): *RNA tumour viruses: interesting interactions with the host genome,* in Cleton and Simons: Genetic origins of tumor cells. 53—71. M. Nijhoff Publ. The Hague /Boston/ London.

Dupuy, J. M. (1976): *Xeroderma pigmentosum.* Bull. soc. fr. Derm. Syphil. (Paris). 83, 311—314.

Djawari, D., Lukaschek, E., Hecht, E. (1980): *Altered cellular immunity in Werner's syndrome.* Dermatologica (Basel). 161. 233—237.

Edwards, J. H. (1978): *Human genetics.* Chapman a. Hall. The Hague.

Hug, E. (1966): *Kann man mit Zwillingen Erbforschung am Menschen treiben.* Bull. Schweiz. Geselsch. Anthropologie und Ethnologie. 42. 44—58.

Happle, R. u. Traupe, H. (1982): *Polygene Vererbung der malignen Melanome.* Hautarzt. 33, 106—111.

Hitzig, W. H. (1975): *Konnatale Defektzustände des lymphatischen Systems,* in: Theml und Begemann: Lymphozyt und klinische Immunologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Leven, L. (1934): *Vererbung und Hautkrankheiten,* in: Arzt-Zieler: Die Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. I. 382—418. Urban u. Schwarzenberg. Berlin, Wien.

Macek, C. (1982): *Oncogenes: new evidence on link to cancer.* JAMA. 247, 1098—1103.

Mc Kusick, V. A. (1975): *Mendelian inheritance in man.* IV. Ed. J. Hopkins University Press. Baltimore, London.

Nakao, J., Kishihara, M. Yoshimi, H. et al. (1980): *Werner's syndrome in vivo and in vitro characteristics as a model of aging.* Exc. med. XIII. 34, 133—134.

Šalamon, T., Schnyder, U. W., Storck, H. (1963): *A contribution to the question of heredity in malignant melanomas.* Dermatologica (Basel). 126, 65—75.

Šalamon, T., Stojaković, M., Bogdanović, B. (1975): *Delayed hypersensitivity in Herderma pigmentosum.* Arch. Derm. Forsch. 251, 277—280.

Šalamon, T., Stojaković, M., O. Lazović-Tepavac (1978): *Einige nicht tumorspezifische Untersuchungen bei malignen Melanom.* Dermat. Monatsschr. 164, 720—726.

Šalamon, T., Bogdanović, B., Lazović-Tepavac et al. (1978): *Werner's syndrome and the cellular immune reactions.* Acta derm. vener. (Stockh.) 58, 543—546.

Siemens, H. W. (1929): *Die Vererbung in der Ätiologie der Hautkrankheiten,* m: J. Jadassohn's Handbuch der Haut-u. Geschlechtskr. Bd. III, 1—165. J. Springer. Berlin.

Stern, C. (1960): *Principles of human genetics.* Freeman a. Co. San Francisco, London. II. Ed.

Tolksdorf, M., Wiedemann, H. R. (1981): *Clinical aspects of Down's syndrome from infancy to adult life.* Internat. Symposion Convento delle Clarisse. Rappalo. 3—11. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Weiss, R. A., Marshall, C. J. (1984): *Oncogenes.* Lancet. II, 1138—1142.

WHO Chronicle (1982): 36 (5). 186.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

XV. JAVNI SASTANAK

Organizator:

Prof. dr Džemal Rezaković,
dopisni član Akademije

Voditelj:

Akademik Jakob Gaon

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

NIJAZ HADŽIĆ

ULOGA VIRUSA B i DRUGIH SLIČNIH VIRUSA U NASTANKU I RAZVOJU KRONIČNOG HEPATITISA, CIROZE I PRIMARNOG KARCINOMA JETRE

APSTRAKT. Otkriće tzv. Australia-antigena 1965. godine i kasniji izuzetno brzi razvoj saznanja o virusu hepatitisa B i drugim, danas poznatim virusima, bitno su unaprijedili naše znanje o ulozi ovih agensa u razvoju akutnog i kroničnog hepatitisa, ciroze i primarnog karcinoma jetre.

Uloga hepatitis B virusa u nastanku i razvoju primarnog karcinoma jetre (PKJ) danas je u centru pažnje brojnih istraživača, budući da je sakupljeno dovoljno uvjerljivih dokaza koji govore o udruženosti perzistentne infekcije s hepatitis B virusom i PKJ. — Više različitih činjenica podupiru hipotezu da je perzistentna infekcija hepatitis B virusom potrebna za razvoj većine slučajeva PKJ. To su: dobra geografska korelacija između proširenosti kroničnih nosilaca HBsAg i učestalosti PKJ; značajno veća učestalost HBV-markera među bolesnicima s PKJ; veći broj nosilaca HB_sAg u obiteljima bolesnika s PKJ; nalaz HB_sAg (nešto rjeđe HB_eAg) u jetri većine bolesnika s PKJ; integracija virusne DNK u stanice primarnog karcinoma jetre u čovjeka i veoma visoki relativni rizik nosilaca HB_sAg da u toku života razviju PKJ.

Ipak, usprkos velikom napretku koji je na tom području u posljednje vrijeme postignut, tačan mehanizam, odnosno precizna sekvenca događaja u patogenezi PKJ još nije utvrđena. PKJ je vjerojatno posljedica zajedničkog djelovanja više faktora, što uključuje genetske, imunološke, nutricione i hormonalne utjecaje, kao i mikotoksine, kemijske karcinogene i druge faktore okoline. Hepatitis B virus djeluje kao karcinogen ili kokarcinogen u inficiranim hepatocitima, odnosno kao »triger« čitavog niza događaja čiji je konačni rezultat primarni karcinom jetre.

Blumbergovo otkriće tzv. Australia-antigena 1965. godine (1) i kasniji fascinantno brzi razvoj saznanja o virusu hepatitisa B i drugim, danas poznatim, virusima koji izazivaju akutni i kronični virusni hepatitis, doveli su posljednjih dvadeset godina do velikog napretka u našem znanju o etiologiji i patogenezi patološkog procesa u jetri, kao i o ulozi imunoloških i genetskih faktora u razvoju jetrene bolesti.

Danas se općenito smatra da hepatitis B virus nije direktno citopatičan i da je nastalo oštećenje jetrenih stanica posljedica imunog odgovora na virusne antigene. Prema tome je aktivna virusna replika-

cija u jetri onaj bitni faktor koji izaziva citotoksičnu reakciju prema inficiranim hepatocitima (2). Novija istraživanja upućuju da bi HB_cAg mogao biti glavni ciljni antigen na hepatocitima. Tome u prilog govori i otkriće efektornih T-limfocita sa specificitetom za HB_cAg u pacijenata sa HBV-pozitivnom jetrenom bolešću (3). Ozbiljan defekt u funkciji supresorskih T-limfocita uobičajen je u autoimunom kroničnom hepatitisu, ali se javlja i u HB_sAg pozitivnom kroničnom aktivnom hepatitisu, primarnoj bilijarnoj cirozi i alkoholnoj bolesti jetre (4).

Naša vlastita istraživanja također govore u prilog pretpostavci da citotoksična reakcija perifernih mononuklearnih stanica na vlastite hepatocite igra značajnu ulogu u patogenezi kronične aktivne bolesti jetre (5, 6). Osim toga, u novije vrijeme sve se više gomilaju dokazi da i genetski faktori igraju bitnu ulogu u determiniranju celularnog imunog odgovora, kako u bolesnika s tzv. autoimunim hepatitisom tako i kod HB_sAg pozitivnih osoba s kroničnim aktivnim hepatitisom (7—10).

Kronična infekcija virusom B predstavlja danas veoma značajan problem u medicini općenito, prvenstveno zbog činjenice što je broj nosilaca HB_sAg u svijetu veoma velik, kao i zbog posljedica koje ovaj virus izaziva u ljudskoj jetri. Prema nekim realnim procjenama, radi se o 200 miliona nosilaca virusa B na čitavom svijetu (11).

Novijim napretkom u serološkoj dijagnostici hepatitis B antigena, sada smo u mogućnosti da preciznije pratimo i bolje razumijemo tzv. prirodni tok HBV-pozitivne bolesti jetre, budući da postoji uska korelacija između perzistencije hepatitis B virusa, odnosno njegove replikacije u jetri i kontinuirane aktivnosti jetrene bolesti (12).

Pod terminom »kronični nosilac HB_sAg« obično podrazumijevamo osobe u kojih nalaz HB_sAg perzistira u serumu najmanje tokom jedne godine. Međutim, samo prisustvo HB_sAg u serumu nije dovoljno da se procijeni postoji li kronična jetrena bolest ili se radi o tzv. zdravom nosiocu B virusa. Tek svestrana klinička, serološka i patohistološka obrada dozvoljava nam da razlučimo grupu nosilaca HB_sAg u kojih je prisutna kronična jetrena bolest različitog stupnja uznapredovalosti ili se radi o asimptomatskim nosiocima u kojih nema nikakvih znakova bolesti.

Danas, na osnovu dužeg prospektivnog praćenja većih skupina bolesnika (13—18), kao i na osnovu vlastitog višegodišnjeg iskustva u skupini od preko 200 bolesnika s verificiranom kroničnom jetrenom bolešću, uz trajnu HB_s-antigenemiju (19), možemo zaključiti da svi pacijenti prolaze dvije faze bolesti. U tzv. ranoj fazi prisutni su klinički, biokemijski i patohistološki znaci kroničnog hepatitisa i ona može različito dugo trajati. S vremenom se kronična jetrena bolest postepeno smiruje, nestaju klinički i biokemijski znaci aktivnosti i bolest prelazi u stanje asimptomatskog nosioca. Prelaz u ovo stanje je u pravilu praćen nestankom HB_eAg i pojavom anti-HB_e u serumu, padom aktivnosti DNA polimeraze i nestankom HBV-DNA. Isto tako, nestaje HB_eAg i HBV-DNA iz hepatocita (20, 21).

Razumljivo je da se sve ove faze mogu previdjeti ukoliko se redovito ne prati bolesnik i ne određuju HBV-markeri. Ipak većina boles-

nika ostaje i dalje HB_sAg pozitivna, čak i u asimptomatskoj odnosno inaktivnoj fazi bolesti. Novija istraživanja koja ukazuju na integraciju virusnog genoma u DNA domaćina čini se da daju objašnjenje za ovu pojavu (22), budući da je integrirana HBV-DNA sposobna producirati velike količine HB_sAg, ali ne i HB_cAg i HB_eAg, što su indikatori aktivne virusne replikacije (23). Ipak u jednog manjeg dijela bolesnika kasnije dolazi do spontane serokonverzije od HB_sAg u anti-HB_s.

Međutim, prema našem iskustvu, jedan dio bolesnika i nakon nestanka markera aktivne HBV-replikacije i dalje ima aktivnu jetrenu bolest, što može biti posljedica niskog ili nedektebilnog nivoa ovih markera, ili se oni pojavljuju intermitentno pa ih zato uvijek ne otkrivamo. Može se, međutim, raditi i o epizodama delta hepatitisa u bolesnika s trajnom HB_s-antigenemijom, kao što je to pokazala i nedavno opisana epidemija među Yucpa Indijancima u Venezueli (24).

Međutim, na osnovu svega možemo zaključiti da perzistentna HBV-infekcija, odnosno stanje aktivne replikacije virusa B u jetri bolesnika, u pravilu korelira s aktivnom fazom kroničnog hepatitisa i da nestanak markera aktivne HBV-replikacije znači kliničku, biokemijsku i patohistološku remisiju i prelazak u tzv. mirno stanje bolesti.

Poznavanje prirodnog toka HBV-pozitivne bolesti jetre ima izuzetno značenje za njeno bolje poznavanje, prije svega zbog dugoročnih problema koje ona izaziva. To su perzistentna infektivnost, razvoj kroničnog hepatitisa i ciroze s portalnom hipertenzijom i manifestnom hepatalnom insuficijencijom i, konačno, razvoj hepatocelularnog karcinoma.

Non A non B hepatitis uzrokovan je virusom koji je različit od HAV i HBV i koji još nije sigurno identificiran, pa se dijagnoza postavlja isključivo nakon što se dokaže da se ne radi o hepatitisu izazvanom drugim poznatim virusima (HAV, HBV, CMV, EBV) ili ostalim uzrocima oštećenja jetrenog parenhima.

Non A non B hepatitis se može prenijeti na čimpanze, a epidemiološke i transmisione studije dokazuju da postoji najmanje dva ili čak i više različitih non A non B virusa (25). Najčešće se prenosi putem krvi, pa se danas smatra da je čak 85—90 posto posttransfuzijskih hepatitisa uzrokovano virusom non A non B. Može se, međutim, prenijeti i drugim neperkutanim putem i tada se naziva »sporadični non A non B hepatitis« (26).

Kliničke karakteristike non A non B posttransfuzijskog hepatitisa ne razlikuju se bitno od hepatitisa B, ali je inkubacija kraća i klinička slika nešto blaža s visokim procentom anikteričnih slučajeva (70—75%) (27). Značajna karakteristika ovog hepatitisa je izrazita tendencija progresiji u kronični hepatitis, koji se, prema različitim autorima, javlja u rasponu od 10—75 posto slučajeva. Kod tzv. sporadičnog non A non B hepatitisa značajno manji broj bolesnika razvija kroničnu jetrenu bolest (10—20%), (28).

Još nije identificiran specifični antigen-antitijelo sistem koji bi značajno olakšao serološku dijagnostiku ove bolesti. U cilju sprečavanja prenošenja posttransfuzijskog non A non B hepatitisa, pored testiranja

davalaca krvi na SGPT, najefikasnije mjere su isključenje iz terapije komercijalno pripremljenih faktora zgrušavanja, smanjenje odnosno izostavljanje nepotrebnih transfuzija krvi i upotreba autolognih krvnih sastojaka. Na taj način moguće je smanjiti učestalost posttransfuzijskog hepatitisa za 75 posto (29).

Rizzetto i suradnici su 1977. godine u bioptičkim uzorcima jetre bolesnika s HB_s-antigenemijom iz južne Italije otkrili jedan novi antigen-antitijelo sistem, koji su nazvali delta-antigen, odnosno anti-delta za odgovarajuća antitijela (30). Kasnije je ista grupa autora uspjela razviti osjetljive metode za detekciju delta-antigena u jetri i delta-antitijela u serumu bolesnika. U eksperimentu na životinjama utvrđeno je da su čimpanze osjetljive na delta infekciju, što je omogućilo bolju karakterizaciju novog patogenog agensa (31).

Delta-antigen je jedan defektivni RNK virus veličine 35—37 nm, koji za svoju ekspresiju zahtijeva prisustvo hepatitis B virusa (HBV). Radi se, u stvari, o nekoj vrsti simbioze između delta-agensa i HBV, koja se ogleda u stvaranju jednog hibrida čija se unutrašnjost sastoji od delta-genoma i antigena, a vanjski omotač čini HB_sAg (32). Prema tome, budući da je za biološku ekspresiju delta agensa neophodno prisustvo HBV-infekcije, on se javlja samo u onih bolesnika u kojih je prisutna HB_s-antigenemija.

Delta infekcija je proširena po cijelom svijetu, iako postoje neka endemska područja, kao što su južna Evropa, posebno južna Italija (33, 34), zatim neki dijelovi Afrike (35), sliv rijeke Amazone u Južnoj Americi (35) i Srednji istok (36). U našoj zemlji utvrdili smo u skupini od 108 bolesnika s patohistološki verificiranom kroničnom bolešću jetre i trajnom HB_s-antigenemijom učestalost od 10,2 posto (37).

Kao što je već ranije naglašeno, delta-infekcija je moguća samo kod HB_sA_g pozitivnih osoba, pa je čak i njen ishod uvjetovan tipom i tokom postojeće HBV-infekcije. Delta-infekcija se može javiti u prisustvu akutne ili kronične HBV-infekcije i uvijek je praćena određenim oblikom oštećenja jetrenog parenhima (38—40), što upućuje na mogućnost da bi delta agens mogao biti u pravilu patogen. Prema tome, delta agens ili pogoršava već ranije postojeću HBV pozitivnu bolest jetre ili uzrokuje novu bolest u asimptomatskih nosilaca HB_sAg (41, 42). Nosioci HB_sAg s kroničnom delta-infekcijom (karakteriziranom nalazom delta-antigena u jetrenim stanicama i nalazom IgM ili visokim titrom IgG delta-antitijela) obično imaju kronični aktivni hepatitis ili cirozu jetre, a samo manji dio ima kronični perzistentni hepatitis (39, 40, 43). Naša iskustva slažu se s ovim podacima iz literature, jer su od 11 naših bolesnika samo dvojica imala kronični perzistentni hepatitis dok su ostali imali kronični aktivni hepatitis i/ili cirozu jetre.

Delta superinfekcija klinički se manifestira kao egzacerbacija kronične jetrene bolesti ili kao epizoda akutnog virusnog hepatitisa u pacijenta s već postojećom kroničnom HBV-infekcijom. Ranije su se ovakve epizode u toku kronične jetrene bolesti objašnjavale superinfekcijom s non A non B hepatitisom, odnosno teškim oblicima bolesti ili čak prirodnim tokom bolesti, koji inače nedovoljno poznajemo. Danas bismo mogli pretpostaviti da je jedan dio ovih epizoda pogoršanja

rezultat akutne delta infekcije u bolesnika s već postojećom HBV-infekcijom (41, 42, 44).

Pretpostavlja se da se u endemskim područjima delta infekcija širi na sličan način kao i kod neparenteralnog prenosa B virusa (intimni kontakt među osobama, putem ljudskih izlučevina). Međutim, u Zapadnoj Evropi i Sjevernoj Americi, gdje nema endemije, infekcija se pretežno širi u grupama narkomana i hemofiličara putem nedovoljno sterilnih štrcaljki i igala (34, 44—46). Među našim bolesnicima nije bilo narkomana i hemofiličara, pa se može pretpostaviti da se infekcija širi neparenteralnim putem.

Prema mišljenju Rizzetta i suradnika, delta agens ima sve uvjete da ga smatramo virusom i da se standardizira njegova nomenklatura. Ovi autori predlažu da se delta agens nazove hepatitis D virusom (HDV), njegov antigen hepatitis D antigenom (HDAg), a bolest koju uzrokuje delta agens, odnosno HDV, virusnim hepatitisom tipa D (47).

Uloga hepatitis B virusa (HBV) u nastanku i razvoju primarnog karcinoma jetre (PKJ) danas je u centru pažnje brojnih istraživača koji se ovim problemom bave. Iako je prošlo tek relativno kratko vrijeme otkako se prvi puta pojavila hipoteza o mogućnoj povezanosti virusa i PKJ (48, 49), danas je sakupljeno dovoljno uvjerljivih dokaza koji govore o udruženosti perzistentne infekcije s hepatitis B virukom i PKJ.

Više različitih činjenica podupiru hipotezu da je perzistentna infekcija hepatitis B virusom potrebna za razvoj većine slučajeva PKJ. To su dobra geografska korelacija između proširenosti kroničnih nosilaca HBsAg i učestalosti PKJ (50—55), te značajno veća učestalost HBV-markera među bolesnicima s PKJ nego u kontrolnih zdravih ispitanika ili bolesnika s drugim bolestima (56—59). Ova učestalost se u područjima s velikim brojem nosilaca kreće od 50—80 posto za HB_sAg (u zemljama Evrope i Sjeverne Amerike je znatno manja), dok se anti-HB_c antitijela nalaze kod 70—100 posto bolesnika s KPJ (59).

U našoj studiji (60) jedna trećina bolesnika (33,8%) s PKJ bili su nosioci HB_sAg, odnosno čak 40,5 posto bolesnika, ako su testirani osjetljivijim metodama (RIA ili ELISA), što je višestruko češće nego u kontrolnoj skupini naših ispitanika (2,0%), (61). Isto tako, bolesnici s PKJ u vrlo visokom postotku (90,9%) bili su nosioci anti-HB_c antitijela. Rezultati naših istraživanja su u skladu s navedenim podacima iz literature i dalji su doprinos pretpostavci da je perzistentna hepatitis B infekcija povezana s primarnim karcinomom jetre.

Osim ovih činjenica koje govore u prilog iznesene pretpostavke o povezanosti PKJ s perzistentnom B virusnom infekcijom, zapažen je čitav niz drugih pojava koje imaju slično značenje. Tako se, npr., veći broj nosilaca HB_sAg nalazi u obiteljima bolesnika od PKJ, što se osobito odnosi na majke bolesnika, koje su u visokom procentu nosioci HB_sAg (40—70%), dok su očevi nosioci anti-HB_s (53, 55, 62, 63). U jetri većine bolesnika s PKJ, kod pažljivog pregleda čak u 90 posto slučajeva, može se dokazati HB_sAg (nešto rjeđe HBcAg), koji se češće nalazi u stanicama koje nisu zahvaćene tumorom, a samo mjestimično u tumorskim stanicama (64—68). Kod obdukcije je dokazano da većina bo-

lesnika umrlih od KPJ ima istovremeno i cirozu jetre (69), koja je, kao što znamo na osnovu novijih iskustava, često uzrokovana perzistentnom HBV-infekcijom. U naših umrlih bolesnika s PKJ kod 78,7 posto bila je prisutna i ciroza jetre, dok je 21,3 posto bolesnika imalo samo primarni karcinom jetre bez ciroze (60).

U novije vrijeme je tehnikom molekulama hibridizacije dokazana integracije virusne DNK (HBV, DNA) u stanice dobivene iz primarnog karcinoma čovjeka (70—73). Sve dosada poznate činjenice govore u prilog pretpostavci da integracija HBV-DNA mjesecima ili čak godinama prethodi razvoju hepatocelularnog karcinoma. Prema epidemiološkim studijama B e a s l e y j a i sur. (74), potrebno je najmanje 10 godina (češće 20—30 godina) perzistentne HBV-infekcije da bi se razvio PKJ. Prema tome, osobe koje postaju nosioci HB_sAg u prvim godinama života izložene su većem riziku od pojave PKJ.

Vrlo značajan dokaz o ključnoj ulozi perzistentne HBV-infekcije u nastanku PKJ dala su epidemiološka istraživanja koja su proveli B e a s l e y i suradnici na Tajvanu. Relativni rizik u ovoj grupi iznosio je 390, što znači da su 40—50 posto muških nosilaca HB_sAg u toku života izloženi opasnosti da umru od PKJ i/ili ciroze jetre (75).

Sva navedena zapažanja i utvrđene činjenice govore u prilog pretpostavci da je perzistentna HBV-infekcija važan etiološki faktor u hepatokarcinogenezi čovjeka. Ipak, usprkos velikom napretku koji je na tom području u posljednje vrijeme postignut, točan mehanizam, odnosno precizna sekvenca događaja u patogenezi PKJ još nije utvrđena. PKJ je vjerojatno posljedica zajedničkog djelovanja više faktora, što uključuje genetske, imunološke, nutricione i hormonalne utjecaje, kao i mikotoksine, kemijske karcinogene i druge faktore okoline. Hepatitis B virus djeluje kao karcinogen ili kokarcinogen u inficiranim hepatocitima, odnosno kao »triger« čitavog niza događaja čiji je konačni rezultat primarni karcinom jetre.

Međutim, bez obzira na to kakva je precizna uloga virusa B hepatitisa u nastanku PKJ, činjenica je da perzistentna HBV-infekcija igra značajnu ulogu i da bi njeno suzbijanje aktivnom imunizacijom pomoću hepatitis B vakcine moglo imati ključnu ulogu u prevenciji primarnog karcinoma jetre, što ima izuzetno značenje i na širem planu borbe protiv raka uopće.

SUMMARY

THE ROLE OF HEPATITIS B VIRUS AND OTHER SIMILAR VIRUSES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEPATITIS, CIRRHOSIS AND PRIMARY LIVER CARCINOMA

The discovery of Australia antigen in 1965 and the subsequent rapid development of knowledge on hepatitis B virus and other viruses, substantialy improved our understanding of their role in the development of acute and chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver carcinoma.

Hepatitis B virus is not directly cytopathic and the subsequent hepatocyte damage is the result of immune attack to viral antigens, especially to hepatitis B-core antigen (HB_cAg). Cytotoxic reaction of peripheral mononuclear cells to own hepatocytes also play an important role in the patogenesis of chronic liver disease. In this respect active virus replication have the main influence which correlates with active stage of chronic hepatitis. The mayor serological markers for HBV

replication include HB_sAg, HBV-DNA polymerase activity and HBV-DNA in serum and the presence of HB_cAg in liver. Disappearance of markers of active HBV replication usually marks the resolution of the chronic hepatitis activity and a remission in disease.

Non A non B hepatitis is caused by a virus (or viruses) distinct from HAV and HBV and that to date have not been identified. The diagnosis can be made after serological exclusion of known viruses (HAV, HBV, CMV, EBV) and other non-viral causes of hepatocellular injury. It is predominantly blood-borne disease (85—90% of posttransfusion hepatitis are caused by non A non B virus), but it can be transmitted by non-percutaneous route and the term »sporadic non A non B hepatitis« has been adopted.

The delta agent, discovered in 1977 by Rizzeto and coworkers, is a defective RNA virus that needs hepatitis B virus for its replication and expression. Infection by the delta agent can occur as a coinfection with hepatitis B, which usually causes acute hepatitis, or as e superinfection of a hepatitis B carrier and its outcome is related to the type and course of existing HBV infection. Delta infection is universal but its geographical distribution is irregular. A high prevalence of infection is found in South Europe (especially in southern Italy), Africa, South America and Middle East. According to the present data the prevalence of delta infection in chronic HB_sAg positive liver disease in Yugoslavia is around 10%.

The role of hepatitis B virus in the development of primary liver carcinoma is today dominant occupation of many investigators, because some different facts support the hypothesis that persistent infection with HBV is required for the development of most cases of primary hepatocellular carcinoma. These are: good geographic correlation betwen high prevalence areas for chronic carriers of HBV and the high incidence areas for PHC, high incidence of persistent HBV infection among patients with PHC, high proportion of mothers of patients with PHC are carriers of HBV, the finding of HB_sAg, and less commonly HB_cAg, in the liver tissue of most cases of PHC, integration of HBV DNA in the tumor cells, and a very high relative risk for a HB_sAg carrier to develop PHC (more than 250 times that of a non-carrier).

But, in spite of many advances in this field, the correct mechanismus of PHC pathogenesis is still unknown. Primary hepatocellular carcinoma is probably result of interaction of many factors (genetic, immunologic, nutritional and hormonal as well as mitotoxins chemical carcinogens and other enviromental agents). Hepatitis B virus acts like carcinogen or cocarcinogen in infected hepatocytes i. e. as a trigger of many sequence whose final result is a primary liver carcinoma.

LITERATURA

(1) Blumberg, B. S. Alter, H. J. Visnich, S. (1965): *A »new« antigen in leukemia sera.* J. Amer. Med. Ass. 191:541.

(2) Eddleston, A. L. W. F., and Williams, R. (1974): *Inadequate antibody response to HB_sAg or suppressor T-cell defect in development of active chronic hepatitis.* Lancet 2:1543.

(3) Realdi, G. (1984): *Hepatitis B virus — antigens and liver disease.* The XII International Gastroenterology Congress, Lisbon, September.

(4) Eddleston, A. L. W. F. (1984): *Immunoregulatory disturbances in liver disease.* The XII International Gastroenterology Congress, Lisbon, September.

(5) Vogten, A. J. M., Hadžić, N., Shorter, R. G., Summerskill, W. H. J., and Teylor, W. F. (1978): *Cell-mediated cytotoxicity in chronic active liver disease: A new test system.* Gastroenterology 74:883.

(6) Hadžić, N., Balog, V., Kaštelan, M., Kaštelan, A. (1980): *Cell-mediated cytotoxicity in chronic active hepatitis.* XV Meeting of European Association for the Study of the Liver, Belgrade, September 4—6.

(7) Mackay, J. R., and Morris, P. J. (1972): *Association of autoimmune active chronic hepatitis with HLA-A1 and HLA-B8.* Lancet 2:793.

(8) Vogten, A. J. M., Summerskill, W. H. J., Shorter, R. G., and Oplez, G. (1977): *Evidence for a genetic contribution to cell-mediated cytotoxicity in chronic active liver disease.* Gastroenterology, 72:1145.

(9) Kaštelan, A., Balog, V., Kaštelan, M., Đurinović-Bello, I., Mađarić, M., and Hadžić, N. (1979): *Cell-mediated cytotoxicity in patients with chronic active hepatitis in relation to HLA-DR antigens.* Period. Biologorum 81:201.

(10) Hadžić, N., Balog, V., Kaštelan, M., Kaštelan, A. (1980): *The association between cell-mediated cytotoxicity and HLA-DR antigens in chronic hepatitis.* XV Meeting of European Association for the Study of the Liver, Belgrade, 4—6. September, 1980.

(11) Szmuness, V., Harley, E. J., Ikram, H. et al. (1978): *Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B.* In: Vyas GN, Cohen S. N., Schmid, R. eds. Viral Hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press, 297—320.

(12) Hoofnagle, J. H. (1984): *Natural history of chronic type B hepatitis.* The XII International Congress of Gastroenterology, Lisbon, September.

(13) Norkrans, G., Nordenfelt, E., Hermodsson, S., Iwarson, S. (1980): *Longterm follow-up of chronic hepatitis patients with HB$_s$Ag and Dane particle associated DNA polymerase in serum.* Scand. J. Infect. Dis. 12:159—60.

(14) Realdi, G., Alberti, A., Rugge, M. et al. (1980): *Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HE$_e$ in chronic hepatitis B virus infection.* Gastroenterology, 79:195—9.

(15) Hoofnagle, J. H., Dusheiko, G. M., Seeff, L. B., Jones, E. A., Waggoner, J. G., Bales, Z. B. (1980): *Seroconversion from hepatitis B antigen to antibody in chronic type B hepatitis.* Ann. Intern. Med. 94:744—8.

(16) Schalm, S. W., Heijtink, R. A. (1982): *Spontaneous disappearance of viral replication and liver cell inflammation in HB$_s$Ag positive chronic active hepatitis: results of a placebo vs. interferon trial.* Hepatology. 2:791—4.

(17) Dusheiko, G. M., Song, E., Bowyer, S., et al. (1983): *Natural history of hepatitis B virus infection in renal transplant recipients — a fifteen year follow up.* Hepatology. 3:330—6.

(18) Liaw, Y. F., Chu, C. M., Su, I. J., Huang, M. J., Lin, D. Y., Shang-Chien, C. S. (1983): *Clinical and histological events preceding hepatitis B antigen seroconversion in chronic type B hepatitis.* Gastroenterology. 84:216—9.

(19) Hadžić, N., Vucelić, B., Dubravčić, D., Knežević, S., Šćukanec-Špoljar, M.: *Long term follow-up study of patients with chronic hepatitis.* Scand. J. Gastroent (in press).

(20) Brechot, D., Hadchouel, M., Scotto, J., et al. (1981): *Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum: a direct appraisal of the chronic carrier state.* Lancet. 2:765—8.

(21) Kam, W., Rall, L. B., Smuckler, E. A., Schmid, R., Rutte, W. J. 1982): *Hepatitis B viral DNA in liver and serum of asymptomatic carriers.* Proc. Natl. Acad. Sci USA, 79:7522—6.

(22) Shafritz, D., Shouval, D., Sherman, H. I., et. al. (1981): *Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver carrier state.* N. Engl. J. Med. 305:1067—1073.

(24) Hadler, S. C., De Monzon, M., Ponzetto, A., Anzola, E., Ri- *of hepatitis B viral DNA in a human hepatoma cell line.* J. Virol. 33:795—806.
vera, D., Mondolfi, A., Bracho, A., Francis, D. P., Gerber, M. A., Thung, S., Gerin, J., Mayward, J. E., Popper, S., and Purcell, R. H. (1984): *Delta virus infection and severe hepatitis: an epidemic in thy Yucpa Indians of Venezuela.* Ann. Intern. Med. 100:339—344.

(25) Dienstag, J. L. (1983) *Non-A, non-B hepatitis. II Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention.* Gastroenterology 85, 743.

(26) Realdi et al. (1983): *The natural history of post-transfusion and sporadic non-A, non-B hepatitis in Italy.* In: Viral hepatitis and delta infection, ed. G. Verme, F. Bonino, M. Rizzetto, Alan Liss, Inc, New York, pag. 55.

(27) Dienstag, J. L. (1983): *Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology and clinical features.* Gastroenterology 85, 439.

(28) Realdi et al. (1982): *Long-term follow-up of acute and chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis.* Gut 23, 270.

(29) Termolada et al. (1983): *Prospective study of post-transfusion hepatitis in cardiac-surgery patients receiving only blood or also blood products.* Vox Sang. 44, 25.
Termolada et al. (1982): *Post-transfusion hepatitis in Italiy.* Lancet 1, 853.

(30) Rizzetto, M. ,Canese, M. G., Arico, S., Crivelli, O., Trepo, C., Bonino, F., and Verme, G. (1977): *Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis-B virus in liver and serum of HB,Ag carriers.* GUT 18:997—1003.

(31) Rizzetto, M., Canese, M. G., Gerin, J. L., London, W. T., Sly, D. L., Purcell, R. H. (1980): *Transmission of the hepatitis B virus — associated delta antigen to chimpanzees.* J. Infect. Dis. 121—590—602.

(32) Rizzetto, M. (1983): *The delta agent.* Hepatology, 3:729—737.

(33) Hadziyannis, S. J. (1983): *Delta antigen positive chronic liver disease in Greece: Clinical aspects and natural course.* In: Rizzetto, M., Verme, G., Bonino, F. eds Viral hepatitis and delta infection. New York: Alan R. Liss.

(34) Rizzetto, M., Purcell, R. H., Gerin, J. L. (1980): *Epidemiology of HBV associated delta antigen. Geographical distribution and prevalence in polytransfused HB,Ag carriers.* Lancet 1:1215—1218.

(35) Purrcell, R. H., Gerin, J. L. (1983): *Epidemiology of the delta antigen.* In: Rizzetto, M., Verme, G., Bonino, F. eds: Viral hepatitis and delta infection. New York: Alan, R. Liss.

(36) Nordenfellt, E., Hanson, B. G., Al-Nakib, B. (1983): *Aspects of the epidemiology of delta agent among Arabs.* In: Rizzetto, M., Verme, G., Bonino, F. eds: Viral hepatitis and delta infection. New York: Alan, R. Liss.

(37) Hadžić, N., Čandrlić, I., Vucelić, B., Juričić, M., i Dubravčić, D. (1986) — *Učestalost delta-antitijela u bolesnika sa HB,Ag pozitivnom kroničnom bolešću jetre.* Liječnički vjesnik 108:360—362.

(38) Piciotto, A., Crovari, P., Crovari, P. C., Deflora, S., Dodero, M., Celle, G. (1981): *Interplay of cell and serum immunological markers in chronic persistent or active hepatitis.* Brit. J. Med. Virol. 8:195—200.

(39) Rizzetto, M., Verme, G., Recchia, S., Bonino, F., Farci, P., Arico, S., Clazia, R. ,Picciotto, A., Colombo, M., and Popper, H. (1983): *Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment.* Ann. Intern. Med. 98:437—441.

(40) Govindarajan, S., Kanec, G. C., Peters, R. L. (1983): *Prevalence of delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles Area: Its correlation with liver biopsy diagnosis.* Gastroenterology 85:160—162.

(41) Smedile, A., Dentico, P., Zenetti, A., Sagnelli, R., Nordenfelt, E., Actis, G. C., Rizzetto, M. (1981): *Infection with the delta agent in chronic HB,Ag carriers.* Gastroenterology 81:992—997.

(42) Farci, P., Smedile, A., Lavarini, C., Piantino, P., Crivelli, O., Caporasi, N., Toti, M., Bonino, F., Rizzetto, M. (1983): *Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen.* Gastroenterology 85:669—673.

(43) Colombo, M., Cambrieri, R., Rumi, M. G., Ronchi, G., Delninno, E., Defranchi, R. (1983): *Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis.* Gastroenterology 85:235—239.

(44) Hansson, B. G. Moestrup, T., Widell, A., and Nordenfelt, E. (1982): *Infection with delta agent in Sweden: Introduction of a new hepatitis agent.* J. Infect. Dis. 146—472—478.

(45) Raimondo, G., Gallo, L. Ponzetto, A., Smedile, A. Balbo, A., Rizzetto, M. (1982): *Multicenters study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease in drug addicts.* Lancet 1:249—251.

(46) Rizzetto, M., Morello, C., Manucci, P. M., Gocke, D. J., Spero, J. A., Lewis, J. H., Vanthiel, D. H., Scaroni, C., Peyretti, F. (1982): *Delta infection and liver disease in hemophilic carriers of hepatiits B surface antigen.* J. Infect. Dis. 145:18—22.

(47) Jacobson, I. M., Dienstag, J. L. (1984): *The delta hepatitis agent: »Viral hepatitis, type D«.* Gastroenterology 86:1614—1617.

(48) Payet, M., Camain, R., Pene, P. (1956): *Le cancer primitif du foi etude critique à propos de 240 cas.* Rev. Intern. d'Hepatol. 6:1—86.

(49) Steiner, P. E., Devies, J. N. P. (1957): *Cirrhosis and primary liver carcinoma in Uganda, Africa.* Brit. J. Cancer 11:523—534.

(50) Macnab, G. M., Urbanowicz, J. M., Geddes, E. W., and Kew, M. C. (1976): *Hepatitis-B surface antigen and antibody in Bantu patients with primary hepatocellular cancer.* Brit. J. Cancer 33:544—548.

(51) Waterhouse, J. A. H., Muir, C., Correa, P. (1977): In *Cancer incidence in five continents,* Vol. 3. Lyons: International Agency for research on Cancer.

(52) Okuda, K., Nakashima, T. (1979): *Hepatocellular carcinoma. A review of the recent studies and developments.* In: Popper, H., Schaffner, F., eds. Progress in liver disease, Vol. VI. New York: Grune and Stratton, str. 639—650.

(53) Szmuness, W. (1978): *Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence for a causal association.* Prog. Med. Virol. 24:40—69.

(54) Okuda, K. (1980): *Primary liver cancers in Japan.* Cancer, 45:2663—2669.

(55) Hadžiyannis, S. J. (1980): *Hepatocellular carcinoma and type B hepatitis.* Clin. Gastroenterology 9:117—134.

(56) Tong, M. J., Sun, S. C., Schaeffer, B. T., Chang, N. K., Lo, K. J., Peters, R. L. (1971): *Hepatitis — Associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan.* Ann. Int. Med. 75:687—691.

(57) Prince, A. M., Szmuness, W., Michon, J., Demaille, J., Diebolt, G., Linhard, J., Quenum, C., Sankale, M. (1975): *Case-control study of association between primary liver cancer and hepatitis-B infection in Senegal.* Int. J. Cancer 16:376—383.

(58) Tabor, E., Gerety, R. J., Vogel, C. L., Bayley, A. C., Anthony, P. P., Chan, C. H., Barker, L. F. (1977): *Hepatitis B-virus infection and hepatocellular carcinoma.* J. Natl. Cancer Inst. 58:1197—1200.

(59) Yarrish, R. L., Werner, B. G., Blumberg, B. S. (1980): *Association of hepatitis B-virus infection with hepatocellular carcinoma in American patients.* Int. J. Cancer 26:711.

(60) Hadžić, N., Roth, A., Vucelić, B., Knežević, S., Špoljar-Šćukanec, M., Mehmedbašić, A., i Juričić, M.: *Primarni karcinom jetre — značenje hepatitis B virusa u etiologiji i patogenezi.* Liječnički vjesnik (u štampi).

(61) Hadžić, N., Kallai, L., Knežević, S. (1980): *The incidence of HBV antigen (HB,Ag) and antibodies in chronic liver disease.* — XV Meeting of European Association for the Study of the Liver, Belgrade, Sept. 4—6.

(62) Larouze, B., London, W. T., Saimot, G., Werner, B., Lustbader, E. D., Payet, M., Blumberg, B. S. (1976): *Host responses to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families. A. case/control study in Senegal, W. Africa.* Lancet 2:534—538.

(63) Hann, H. L., London, W. T., Shitford, P., Kim, C. Y., Blumberg, B. S. (1979): *Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma: Family studies in Korea.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 20:4—588. (Abstract).

(64) Tan, A. Y. O., Law, C. H., Lee, Y. S. (1977): *Hepatitis B antigen in liver cells in cirrhosis and hepatocellular carcinoma.* Pathology 9:57—64.

(65) Kostich, N. D., Inghan, C. D. (1977): *Detection of hepatitis B surface antigen by means of orcein staining liver.* Am. J. Clin. Pathol. 67:20—30.

(66) Omata, M., Ashcavai, M., Liew, C. T., Peters, R. L. (1979): *Hepatocellular carcinoma in the USA. Etiologic Considerations.* Gastroenterology 76: 297—287.

(67) Thung, S. N., Gerber, M. A., Sarno, E. and Popper, H. (1979): *Distribution of five antigens in hepatocellular carcinoma.* Lab. Invest. 41:101—105.

(68) Nayak, N. C., Dhar, A., Sachdeva, R., Mittal, A., Seth, H. N., Sudarsan, D., Reddy, B., Wagholik, U. L., Reddy, C. R. N. M. (1977): *Association of human hepatocellular carcinoma and cirrhosis with hepatitis B virus surface and cor antigens in liver.* Int. J. Cancer 20:643—654.

(69) Edmondson, H. A., Steiner, P. E. (1954): *Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 58 900 necropsies.* Cancer 7:642.

(70) Knowles, B. B., Howe, C. C., Aden, D. P. (1980): *Human hepatocellular carcinoma cell lines secrete the major plasma protein and hepatitis B — surface antigen.* Science, 209:497.

(71) Brechot, C., Pourcel, D., Louise, A., Rain, B., Tiollais, P. (1980): *Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma.* Nature 286:533—535.

(72) Shafritz, D. A., Shouval, D., Sherman, H. I., Hadziyannis, S. J., and Kew, M. C. (1981): *Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma.* N. Engl. J. Med. 305:1067—1073.

(73) Shafritz, D. A., Hew, M. C. (1981): *Identification of integrated hepatitis B virus sequences in human hepatocellular carcinomas.* Hepatology 1:1—8.

(74) Beasley, R. P., Lin, C. C., Hwang, L. Y., Chien, C. S. (1981): *Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan.* Lancet 2:1129—1132.

(75) Beasley, R. P. (1982): *Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma — epidemiologic considerations.* Hepatology 2:26—26 S.

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

HASAN HADŽIJAHIĆ

DANAŠNJE GLEDANJE NA PROBLEM HRONIČNOG HEPATITISA

APSTRAKT. Na osnovu revijalne literature iznesena je definicija, proširenost, etiologija i klinička podjela hroničnih hepatitisa. Patogeneza i mehanizam razvoja bolesti su izneseni na primjeru uloge virusa hepatitisa B (VHB) u uslovima razvoja imunog odgovora organizma na ovaj virus kao antigen. Nedovoljan odgovor organizma je genetski predodređen i ta reakcija može biti rezultat snižene funkcije T-limfocita. Odlučujuću ulogu u razvoju hroničnog hepatitisa imaju različiti faktori, osobito u slučaju HBsAg pozitivnog i HBsAg negativnog oblika hepatitisa. Histološka i klinička karakteristika, kao i terapija, proističu iz poznavanja ovih imunih mehanizama, a konačna prognoza najčešće od rezultata ponovljenih biopsija jetre u ispitivanju provedenom ne manje od šest mjeseci. Konačno, proizvedeno je više vrsta vakcina protiv VHB koje imaju svoju budućnost u prevenciji i zaštiti ugroženih rizičnih grupa VHB.

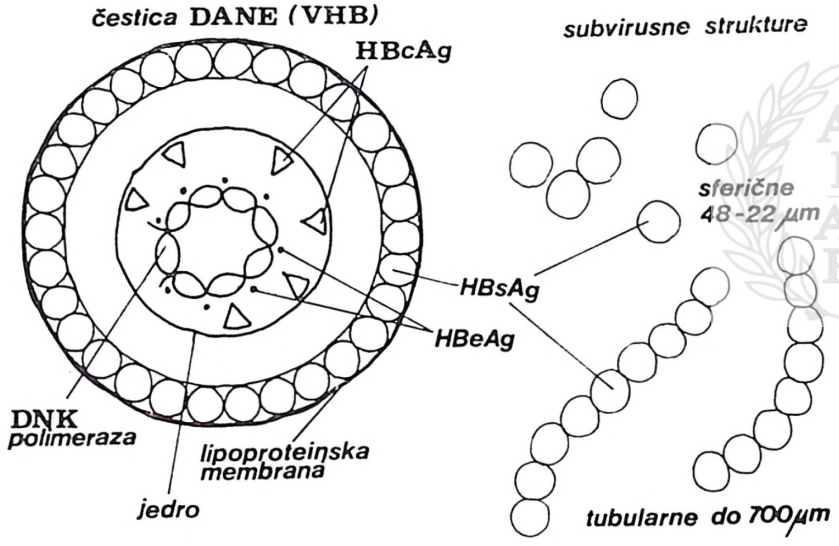
Hronični hepatitis (H. H.), saglasno međunarodnoj nomenklaturi i kriterijima dijagnostike, predstavlja zapaljenje jetre koje traje bez poboljšanja duže od šest mjeseci. Karakteristika H. H. uključuje, prije svega, histološke, a isto tako kliničke, biohemijske i imunološke promjene. Kliničko-biohemijski i imunološki pokazatelji nisu u stanju da u svim slučajevima dijagnosticiraju H. H., tj. da razlikuju to oboljenje od drugih oblika hroničnih bolesti jetre. Primjena samo histoloških kriterija također ne rješava uvijek taj problem. Zbog toga je u svojstvu osnovnog dijagnostičkog kriterija istaknuta dužina trajanja bolesti, premda su poznati i takvi slučajevi koji se ne uklapaju u ove normative i u kasnijoj fazi bolesti završavaju ozdravljenjem (2). H. H. je često oboljenje. Njegova učestalost se kreće u relacijama 50—60 slučajeva na 100000 stanovnika. Razlikuje se hronični persistentni hepatitis (CPH) i aktivni oblik H. H. (CAH). Značajna razlika između ova dva oblika jeste sklonost ka progresiji (1, 2, 4, 5, 17, 18).

CAH je karakterističan po izraženijim i težim morfološkim, kliničkim i imunološkim znacima patološkog procesa. Moramo odmah reći da među njima praktično nema granice i da je moguć prelaz CPH u CAH, kao i to da u remisiji CAH postoje sve karakteristike CPH. Prema tome, osnovni faktor za njihovo razgraničenje čini tok bolesti, odnosno učešće autoimunih procesa u mehanizmu razvoja bolesti. Pojava markera

autoimunog procesa predstavlja najracionalniji kriterij za razgraničenje tih oblika H. H.

Radi epidemioloških i kliničkih potreba važno je razlikovati HB_sAg pozitivni CPH i CAH kao i HB_sAg negativnu formu bolesti (2, 7, 15). Etiološki gledano, u velikom broju slučajeva H. H. je posljedica preboljelog virusnog hepatitisa B (VHB), koji se po nekim podacima razvija iz akutnog u do 13,4 posto slučajeva. H.H. se češće razvija kod bolesnika koji nakon preboljelog akutnog oblika VHB ostaju duže vremena nosioci HB_sAg. Tako se kod takvih nosilaca preko tri mjeseca H. H. razvija u 96 posto slučajeva kao posljedica preboljelog akutnog VHB a kod persistencije antigena u krvi manje od tri mjeseca svega u 6 posto slučajeva. Postoje podaci da virusni hepatitis »ni A ni B« imade još veću sklonost ka nastanku hroniciteta nego VHB, čak 30—40 posto. Učešće H. H. kod infekcije sa VHA iznosi svega 2 posto (2, 5, 9).

Na crtežima 1 i 2 prikazana je građa VHB i dinamika incidencije nosilaca HB_sAg u različitim regionima svijeta.

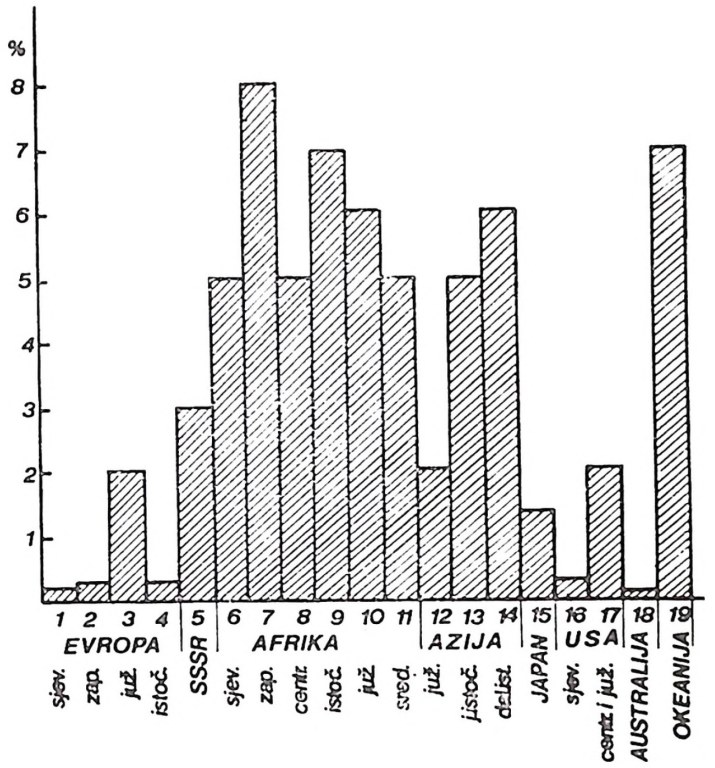


Sl. 1. — Građa VHB

Tipična kliničko-histološka slika H. H. (CPH i CAH) također može da se nađe kod oštećenja jetre uzrokovanog alkoholom, nekim medikamentima (oxyphenasin, alfa-metildopa, izoniazid, metatrexat, mnogo rjeđe i aspirin i neki drugi), poremećajem metabolizma (npr., Wilsonova bolest), kao i drugim bolestima koje nastaju prilikom dugotrajnih djelovanja nekih agensa koji oštećuju hepatociti. Kod većeg broja bolesnika(osobito kod CAH sa izraženim imunim promjenama) uzrok nastanka H. H. se ne može ustanoviti.

Postoje podaci o učešću genetskih faktora u razvitku H. H., prije svega CAH. Sa njima u vezi je visoko učešće nalaza tkivnih antigena,

prije svega HLA-B8 i HLA-DR3, čak preko 60 posto. U svojoj suštini H. H. je pojava hronične virusne infekcije (HB_sAg pozitivni bolesnici) više nego drugih upalnih hroničnih procesa autoimune prirode (HB_sAg negativni bolesnici) (2,8).



Sl. 2. — Učestalost nosilaca HB_sAg u svijetu

Osim ovih uzroka H. H., odskora je u posmatranju i novi hepatitis-delta-virus (HDV) Tokom ispitivanja mehanizma ovih oštećenja rečeno je da je to posljedica citopatogenetskih efekata HDV više negoli imunoloških zbivanja. Zna se sa sigurnošću da HDV za svoju replikaciju koristi pomoć HBV i da pojava HDV u inficiranih dovodi do redukcije intrahepatalnih i cirkulirajućih HBV antigena, do redukcije HBV-DNK i DNK-polimeraze te do pojave anti-HB_e antitijela. HBV infekcija je limitirana rezolucijom HBV-infekcije (3,11).

Mehanizam razvoja patološkog procesa kod H. H. je nedovoljno izučen. U osnovi hroničnog virusnog hepatitisa leži dugotrajna prisutnost virusa uslovljena nedovoljnom snagom imunog odgovora organizma na antigen. Nedovoljna reakcija imunocita može biti rezultat snižene funkcije T-limfocita helpera. Ona je genetski predodređena i shodno tome odnosi se selektivno prema antigenima virusa, jer ta reakcija na

druge antigene nije promijenjena ili je lezija hepatocita uslovljena ne toliko virusom i imunom reakcijom prema njemu nego i reakcijom lipoproteina hepatocita. Kod toga persistiranje virusa povlači i persistenciju unakrsne imune reakcije i u vezi s tim citopatogeni proces. Kod slabe reakcije imunocita na jetreni lipoprotein razvija se hronični HB_sAg pozitivni CAH. Kod HB_sAg negativnog H. H. kao rezultat djelovanja prisutnih faktora patološkog procesa (VHA, medikamenti i dr.) hepatociti odgovaraju novim antigenim determinantama koje izazivaju pozitivnu reakciju imunog sistema organizma. Pri tome se razvija senzibilizacija ne samo na nove nego i na nepromijenjene vlastite antigene. U normalnim uslovima autoimuni proces se završava prekidom djelovanja antigena-induktora (eliminacija virusa, lediranih hepatocita i sl.). Kontrola autoimunog procesa se vrši T-limfocitima kilerima.

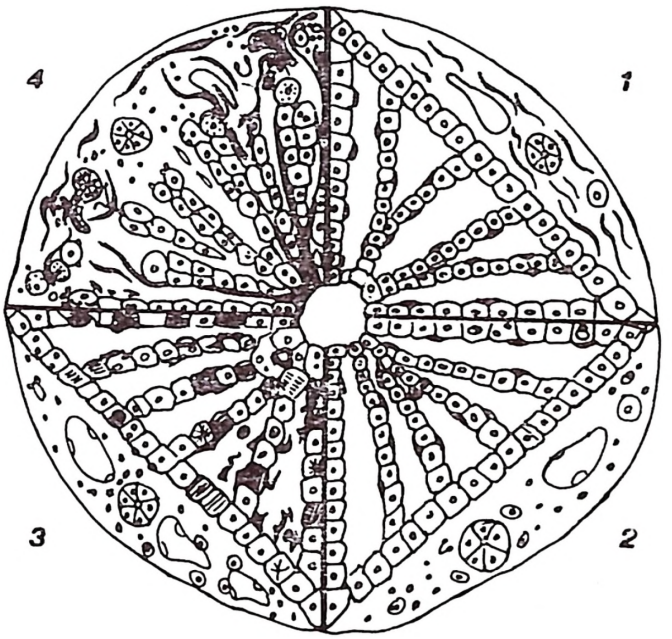
U slučaju njihove insuficijencije (genetski uslovljene) reakcija imunocita na sopstvene antigene se ne zakočuje i oboljenje postaje samoinducirano:

autoimuni proces → oštećenje hepatocita → autoimuni proces. Autoimuna reakcija je usmjerena uglavnom protiv jetrenog lipoproteina. Mehanizam te reakcije je različit. Citolitički efekat može ukazivati na senzibilizaciju T-ćelija kilera, autoantitijela (sa prihvatanjem komplementa ili K-kilera) ili imunih kompleksa antigen-antitijelo. Kod slabe reakcije imunocita na antigene hepatocita razviće se HB_sAg negativni CPH, a kod jakog oblika reakcije HB_sAg negativni CAH (2, 6, 11, 16).

Slabljenje reakcije imunocita koja nastaje u organizmu kod ovoga oblika hepatitisa, uzrokovano je imunim znacima koji su specifični za to oboljenje: visokom učestalošću autoimunih procesa (hemolitičke anemije, tiroiditisi i dr.) i izraženom hipergamaglobulinemijom, nalazom u krvi različitih markera autoimunog procesa : antitijela protiv jedara (30—70%), antitijela prema glatkoj muskulaturi (50—60%), antitijela prema mitohondrijama (20—30%), prisustvom senzibilizacije prema jetrenom lipoproteidu, limfoplazmacitarnoj infiltraciji jetre na granicama režnjića i u portnim prostorima. Odlučujući značaj u patogenezi različitih oblika H. H. imaju različiti faktori: nedostatak imune reakcije na antigene virusa uzročnika kod HB_sAg pozitivnog H. H. i nekontrolisana autoimuna reakcija kod HB_sAg negativnog H. H. Patogeneza posebnih oblika CAH kod sistemnih bolesti je također nedovoljno poznata. U mogućim uzrocima oštećenja drugih organa i sistema organizma dolaze citopatogena djelovanja imunih kompleksa na ćelijsku imunu reakciju i na unakrsno reagirajuće autoantigene (8, 9, 10).

Histološka karakteristika CPH je mononuklearna okruglоćelijska infiltracija portalnih prostora kod intaktne granice među portalnim traktom i parenhimom, fibroza je slabo izražena, žarišne nekroze parenhima nedostaju, arhitektonika režnjića nije narušena. Portalni prostori su prošireni ali nisu deformisani. Unutar režnjića nedostaje mezenhimalna reakcija ili se pojavljuje proliferacija zvjezdolikih endotelnih ćelija. Moguća je slabo ili umjereno izražena distrofija i nekroza hepatocita. Nađene morfološke izmjene traju godinama, a da pri tome nemaju tendenciju ka progresiji.

Za CAH je karakterističan prije svega poremećaj cjeline perifernog crteža, proširenje upalne infiltracije iz portalnih prostora prema okolnom parenhimu zajedno sa žarišnim nekrozama hepatocita. Portalni prostori su prošireni, fibrozirani, sadrže guste upalne infiltrate koji imaju histiocitarni karakter sa značajnom primjesom plazmacitarnih ćelija, ponekada i eozinofilnih. Infiltrati i fibrozno tkivo prodiru u režnjiće zbog čega portalni prostori dobijaju zvjezdoliki oblik, arhitektonika režnjića se narušava zbog međusobnog prožimanja tkivnih septuma u njoj, što karakteriše mostovne i multilobularne nekroze sa polimorfnim histiocitarnim regeneratornim pojavama. Zvjezdolike endotelne ćelije su obično aktivirane i njihov broj je uvećan. Primjećuje se kolagenizacija unutar režnjičastih retikularnih vlakana. U portalnim prostorima i periportalno se nalazi proliferacija žučnih vodova, periduktularna fibroza sa progresivnim nekrotičnim promjenama. Pojavljuju se regenerativni čvorovi parenhima, što označava prelaz procesa u cirozu (5, 7, 10, 13, 15). Vidi sliku 3.



Sl. 3. — Morfološki tipovi hroničnog hepatitisa: 1. normalni režnjić jetre; 2. hronični persistentni hepatitis; 3. lobularni hepatitis; 4. hronični aktivni hepatitis.

Klinička slika CPH je oskudna po broju simptoma, kao i stepenu njihove jačine. Subjektivni osjećaj može biti neizmijenjen, a glavni objektivni simptom je hepatomegalija. CPH imade jedinstven tok i u pravilu se godinama ne može primijetiti progresija patološkog procesa. Za CAH je svojstvena velika izraženost kliničkih, biohemijskih i imunoloških simptoma. Kod većine bolesnika izražene su subjektivne i objektiv-

ne promjene. Tok CAH je okarakterisan periodima remisija i zamaha. Postoje karakteristične razlike u kliničkim pojavama HB_sAg pozitivnih i HB_sAg negativnih CAH. Prvi je zastupljen kod muškog pola sa 90 posto u srednjem uzrastu. Osnovni broj HB_sAg negativnih CAH predstavljaju žene (70—80%). Najjasnija njena klinička osobina predstavljena je aktivnošću patološkog procesa. Ovdje je karakteristična generalizacija imunih reakcija sa uvlačenjem različitih organa i organskih sistema u patološki proces, što kliničkoj slici daje značajan izraz. Brojnom šarenilu simptomatologije pridodaju se brojne komplikacije, od kojih su najznačajnije hepatalna koma, krvarenja, jetrena insuficijencija i interkurentne infekcije (10, 12).

Prognoza CPH je u većini slučajeva dobra. Moguće je da bolest završi potpunim ozdravljenjem, nekada sa blagim anatomskim defektom u obliku lako izraženog fibroziranja portalnih prostora. Rjeđe (u 4—10% slučajeva) HB_sAg negativne forme evoluiraju u CAH.

Prognoza CAH je obično loša i nejasna. Na dugotrajne spontane remisije (prelaz u CPH) nailazi se u svega 10—20 posto bolesnika. U još rjeđim slučajevima nailazi se na ozdravljenje, pod kojim se podrazumijeva prelaz procesa u neaktivni oblik, u kojim se slučajevima javljaju fibroze portalnih prostora bez ćelijske infiltracije, hepatomegalija bez oštećenja funkcije jetre. Pod otežanim uslovima proces može iznova da se aktivira. U 30 posto slučajeva CAH evoluira u cirozu.

Procjena trajanja života kod CAH je otežana u mnogo slučajeva latentnim početkom bolesti. Time nije negirano da je trajanje CAH individualno različito (i kod HB_sAg pozitivnog i negativnog). Liječenje bolesnika sa CPH u pravilu ne zahtijeva medikamentoznu terapiju. Potrebne su šestomjesečne kontrole.

Liječenje CAH u periodu aktivacije provodi se bolnički. Osnovu liječenja čine glikokortikoidi i imunodepresori. Do primjene ove terapije bolesnici se moraju brižljivo bolnički ispitati. Potrebno je isključiti kontraindikacije za ovu vrstu terapije. U današnje doba je najviše efektivna kombinacija hormona i imunodepresora. Alternativom se smatra izolovana primjena hormona, a davanje samo imunodepresora se ne preporučuje. Efekat ove kombinovane terapije je najbolje izražen kod visoko izražene aktivnosti patološkog procesa. Ova terapija smanjuje smrtnost i produžuje život bolesnika. Primjena hormona i imunodepresora ne sprečava prelaz CAH u cirozu. Specijalan interes je primjena ove terapije kod HB_sAg + CAH. U praksi je kod visoko aktivnih HB_sAg + CAH potrebno djelovati primjenom hormona i imunodepresora. U mnogim slučajevima ova terapija daje povoljan efekat.

Postoje radovi o efektnosti primjene levamizola, interferona, arabinozida, aciklovirona, transferfaktora i drugih imunoregulatora. Zaključci o efektnosti ove terapije su kontradiktorni i nesigurni (1, 3, 7, 11, 13). Mnoge sekundarne pojave ove bolesti zahtijevaju primjenu drugih nespecifičnih lijekova, od kojih treba odabrati one sa najmanjim hepatoksičnim efektima (2, 7, 12, 14).

Jasno je da prelaz procesa u hronicitet jeste rezultat nedovoljno izražene reakcije imunokompetentnih sistema na njegov antigen. Iz toga proizilazi da je nužna stimulacija imunogeneze. Međutim, još uvijek ne

postoje podesne vrijedne metode diferenciranja za ocjenu funkcionalnog stanja različitih komponenata imunokompetentnog sistema, kao ni imunoregulirajući preparati koji selektivno djeluju na različitu populaciju imunokompetentnih ćelija, što je proizvelo mnogo protivrječnosti u prilazu terapiji bolesnika sa HB_sAg negativnim CAH.

Inaktiviranjem sferičnih partikula virusnog omotača pronađena je i ispitana vakcina protiv virusa B, koja se pokazala sigurnom, efikasnom i neinfektivnom. Danas su konačno proizvedene i sintetske vakcine koje imadu svoju budućnost u prevenciji i zaštiti ugroženih infekcijom HBV rizičnih grupa (9, 12).

SUMMARY

CURRENT PERSPECTIVES IN THE PROBLEM OF CHRONIC HEPATITIS

On the basis of the literature, a definition, occurence, etiology and clinical classification of chronic hepatitis are presented. Pathogenesis and mechanisms of the disease are described on the basis of the role of hepatitis B virus (HBV) in the development of immune response of an organism to the virus as an antigen. The insufficient response of an organism is genetically conditioned, the reaction being a result of the reduced function of T lymphocytes. Various factors have the major role in the development of chronic hepatitis, particularly in HB_sAg positive and HB_sAg negative forms. Histological and clinical characteristics and therapy are related to the immune mechanisms, and the final prognosis is, in most cases, dependent on the findings of repeated liver biopsies within the period of not less than six months. Finally, several vaccines have been produced against HBV, which have a definite role in the future prevention and control of the disease in the risk groups.

LITERATURA

(1) Ascione, A., Amitrano, L. et al. (1984): *Antiviral therapy in HB_sAg positive chronic liver diseases.* How many patients really need it? Hepatogastroenterol, 3, 31, 123—125.

(2) Blüger, A., Nowicky, I. (1984): *Practical hepatology Riga Zweigzne.*

(3) Colombo, M., Cambieri, R., Rumi, M. G. et al. (1983): *Longterm delta superinfection in hepatitis B surface antigen carrier and its relation ship to the course of chronic hepatitis,* Gastroenterology, 85:235—239.

(4) Guisti, G., Piccinino, F. et al. (1984): *Immunosuppressive study on 867 patients.* Hepatogastroenterol, 1, 31:24—30.

(5) Hodges, J. et al. (1982): *Chronic active hepatitis.* Lancet, 1:550—2.

(6) Hoofnagle, J., L. Seeff (1982): *Natural Hystory of chronic type B hepatitis,* in: Popper and Schraffner Progress in Liver Diaeases, Grune and Stration New York VII, 469—479.

(7) Leevy, C., N. Tugstrup (1976): *Standardisation of nomenclature.* Diagnostic Criteria and Diagnostic Methology for Diseases of the Liver and Biliary Tract, S. Karger, Basel.

(8) Mütting, D. et al. (1984): *Treatment of chronic active hepatitis* — Present State. Hepatogastroenterol, 1, 31:17—24.

(9) Perišić, V. (1983): *Natural Course of HB-virus infection.* Immunologic Responses of the Host to Live Virus and During Vaccination. Gastroenterohepatol. Arh., 2:111—116.

(10) Petera, V. et al. (1978): *The HLA system and Liver diseases,* Čas. Lek. Čes., 12:367—8.

(11) Popper, H., Peronetto, F. (1984): *Problem in the immunology of hepatic diseases,* Hepatogastroenterology, 1, 31:1—5.

(12) Rizetto, M., Verne, G., Recchia, S. et al. (1983): *Chronic hepatitis in carriers of HB.Ag with intrahepatic expression of the delta antigen: an active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment.* Ann. Intern. Med., 98:437—41.

(13) Schalm, S. W. (1984): *Treatment of chronic hepatic type virus B.* Hepatogastroenterol, 1, 31:12—17.

(14) Sherlock, Sh. (1975): *Diseases of the Liver and Biliary System.* 5th edit. Blackwell Sci Publ., Oxford.

(15) Schiff, L. (1975): *Diseases of the Liver,* Philadelphia, J. B. Lippincott Co.

(17) Thaler, H. (1984): *Treatment of chronic aktive hepatitis* — Present state. The Pros and Cons of Immunosuppressive Therapy. Hepatogastroenterol, 1, 31:6—12.

(18) Wallnöfer, H. et al. (1977): *Diagnosis of the Liver Diseases.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

(19) Wright, R. et al. (1979): *Liver and Biliary Diseases.* W. B. Saunders Co, Ltd. London.

ANU ВіН АНУ БиХ

SIMPOZIJUM: ISPITIVANJE DOMAĆIH LIJEKOVA — NAŠE MOGUĆNOSTI FARMAKOLOŠKE EVALUACIJE

U organizaciji Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine i Instituta za farmakologiju i toksikologiju, simpozijum je održan 8. i 9. novembra 1984. godine u Sarajevu.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

ANTON ŠTALC i MARJETA ŠENTJURC

MOGUĆNOSTI UPOTREBE ELEKTRONSKE PARAMAGNETNE REZONANCIJE U FARMAKOLOŠKIM I TOKSIKOLOŠKIM ISPITIVANJIMA LIJEKOVA

APSTRAKT. Metoda elektronske paramagnetne rezonancije je spektroskopska metoda koja, između ostalog, omogućava proučavanje različitih farmakoloških i toksikoloških osobina lijekova. Metodu je moguće koristiti za proučavanje resorpcije, raspodjele, eliminacije i metabolizma lijekova. Moguće ju je koristiti i za proučavanje efekata lijekova na receptore ili encime, odnosno na membrane ćelija i tkiva. Uticaji lijekova na membrane obično su rezultat različitih fizikalno-kemijskih osobina lijekova. Od naših istraživanja prikazani su rezultati s područja proučavanja acetilholinesteraze i holinoreceptora, kao i uticaja holinergičkih supstancija na fluidnost membrana.

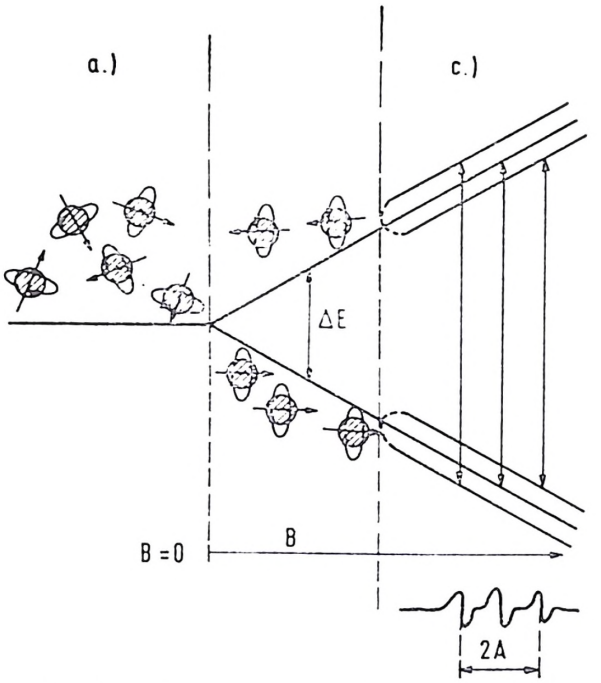
Uvod

Elektronska paramagnetna rezonancija je spektroskopska metoda pomoću koje se mogu mjeriti paramagnetni centri u tvari. Izvor tih centara su slobodni elektroni. Paramagnetni centri bioloških sistema su ili slobodni radikali, koji se pojavljuju kao međuprodukti metabolizma, ili ioni prelaznih elemenata, koji su često kofaktori encima (Fe^{3+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Mn^{2+}). Biološki materijal, međutim, moguće je označiti paramagnetnim centrom. U tu svrhu moguće je upotrijebiti spinske označivače. Običan označivač u ovakvim spojevima je NO radikal. Za taj radikal specifično je da ima slobodne elektrone sa magnetnim momentom i jezgro atoma azota. Kada je takav radikal u magnetnom polju, magnetni momenat elektrona se orijentiše paralelno ili suprotno magnetnom polju, što znači da su elektroni podijeljeni na dva energetska nivoa. Zbog interakcije između magnetnog momenta elektrona i jezgra azota energetski nivoi se dalje dijele. To cijepanje moguće je opisati kao superfini rascjep spektara EPR (2A), (slika 1). Oblik spektara EPR zavisi i od dinamike paramagnetnog centra, što znači da zavisi od okoline u kojoj se paramagnetni centar nalazi, koja mu dozvoljava veću ili manju pokretljivost (slika 2). Ta osobina veoma je značajna za istraživanja u biološkim sistemima. Naime, po promjeni u obliku i intenzitetu spektara EPR moguće je zaključiti u kojoj se sredini molekula nalazi. Ukoliko zbog uticaja različitih biološki aktivnih faktora dođe do promjene u okolini molekule, ta se promjena može odraziti u prom-

jeni spektara EPR. U praksi to znači da promjenama spektara EPR tumačimo promjene koje su u pitanju (8, 11).

Dosadašnja proučavanja spektara EPR dala su uvid u različita područja farmakologije. Naime, metodom EPR moguće je pratiti bio-

Slika 1.



Energetski nivoi NO radikala u magnetnom polju:

a — osnovni energetski nivo kod B = O
b — rascjep energetskih nivoa elektrona zbog interakcije magnetnog momenta elektrona i vanjskog magnetnog polja B
c — superfini rascjep energetskih nivoa elektrona zbog interakcije magnetnog momenta elektrona i magnetnog momenta jezgra azota

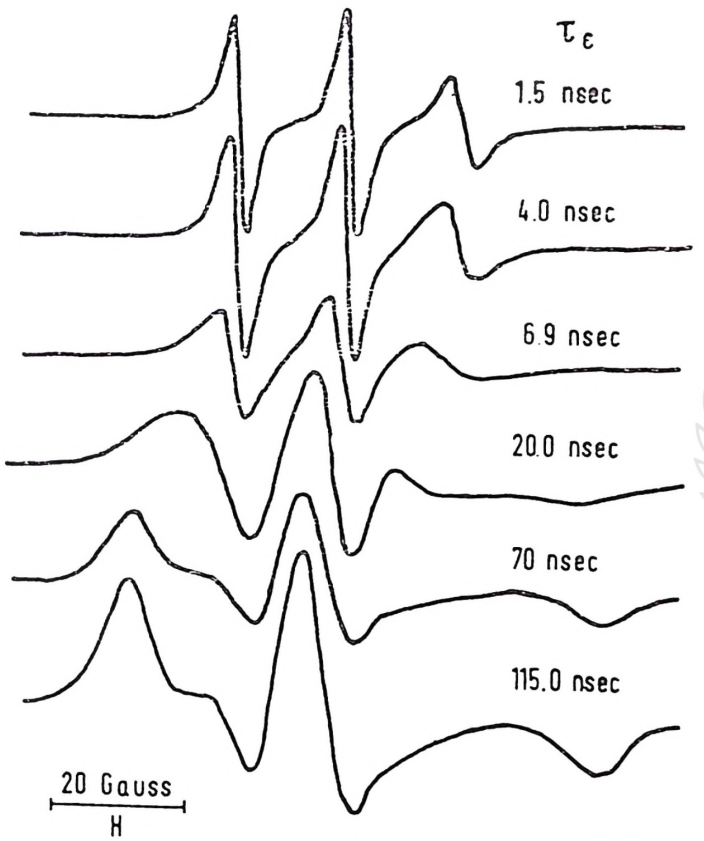
loški aktivnu supstanciju na svim nivoima, od resorpcije, preko specifičnog djelovanja na receptore ili nespecifičnog u membranama, do sekrecije metabolita.

Određivanje koncentracije aktivne supstancije: Leute i surad. (4) prvi put su upotrijebili metodu EPR za određivanje koncentracije morfina u krvi. Metoda ja analogna radioimunološkoj metodi. Kada se krvi sa morfinom doda kompleks protutjelo morfina — spinski označeni morfin, ovaj morfin se oslobađa iz kompleksa. Time se mijenja njegova pokretljivost, kao i spektar EPR. Promjena u spektru znači prisustvo morfina, a intenzitet tog dijela spektra količinu prisutnog morfina.

ANU BiH АНУ БиХ

Vezivanje za proteine plazme: Vezivanje spinskog označivača za makromolekulu uzrokuje promjenu u pokretljivosti spinskog označivača. Na taj način moguće je odrediti količinu supstancije koja se veže za bjelančevine plazme. U tu svrhu potrebno je istraživanu supstanciju spinski označiti. Kritička tačka tih ispitivanja je da označivanje supstancije može izazvati značajne promjene njenih osobina, što znači irelevantne rezultate. Međutim, u mnogim primjerima metoda EPR veoma dobro koreliše sa rezultatima ultrafiltracije (5). Metodom EPR

Slika 2.



Spektri elektronske spinske rezonancije spinskog označivača u rastvoru pri različitoj pokretljivosti molekula, koju karakteriše korelaciono vrijeme τ_c

moguće je odrediti i broj molekula koje se vezuju za pojedine bjelančevine u serumu. Kao primjer navodimo rad S c h a r e i surad. (7), koji su odredili jedino mjesto za vezivanje maleimida i nekoliko njih za vezivanje masnih kiselina za albumine seruma.

Proučavanje metabolita: Kod metabolizma različitih lijekova pojavljuju se slobodni radikali koji se mogu identificirati metodom EPR.

Interesantna su proučavanja mogućih metabolita, koji mogu biti značajni u kancerogenezi. Sa druge strane, ova proučavanja daju uvid u ulogu pojedinih encima, primarnih u metabolizmu različitih lijekova: citokrom P-450, aminooksidaza, reduktaza itd. (1).

U ovim proučavanjima često se koristi metoda spinske zamke *(spin trapping)*, kojom se kratko živeći slobodni radikali, pomoću dijamagnetnih molekula, transformišu u stabilne radikale (3). S obzirom da se mnogi lijekovi u procesu metabolizma mijenjaju u slobodne radikale, očekuje se da će ova metoda biti veoma upotrebljiva za određivanje strukture tih radikala.

Proučavanje farmakoloških efekata na receptorima: Ovim ispitivanjima mogu se dobiti informacije o topografiji vezivnih mjesta (imunoglobulina, encima, receptora itd.), kao i odrediti pojedine distancije u molekuli, naročito u aktivnom centru. Klasičan model za ova ispitivanja je karboanhidraza C sa spinski označenim sulfonamidnim diureticima i sa lancima različite strukture i dužine između nitroksidnog radikala i sulfonamidne grupe. Za molekule sa kratkim lancima karakteristični su spektri EPR sa ograničenim kretanjem nitroksidnog radikala. Međutim, kada dužina lanca prelazi 1,4 nm, dobiju se spektri EPR koji su karakteristični za veoma mobilan nitroksidni radikal, što pokazuje da na toj dužini nitroksidni radikal izlazi iz džepa aktivnog centra encima. Istraživanjima je dokazano da je aktivni centar tog encima dubok 1,4 nm (16). Istim istraživanjima objašnjena je i razlika između dva izoencima karboanhidraze, koji imaju sličnu strukturu a različitu encimsku aktivnost. Primjenom pirolidinskih sulfonamidnih označivača nisu našli razlike u strukturi aktivnog centra. Međutim, primijenivši piperidinski analog ustanovili su da manje aktivan izoencim pokazuje veću slobodu rotacije nitroksidnih radikala nego aktivniji. To znači da je kod manje aktivnog izoencima mikrogeografija aktivnog centra drugačija nego kod aktivnijeg (16). Pri ovim ispitivanjima treba obratiti pažnju na svojstva spinski označenih analoga, koji ne bi smjeli gubiti osnovne farmakološke osobine. Zato je ova ispitivanja potrebno kombinovati sa farmakološkim i biohemijskim ispitivanjima (1).

Osim dubine džepa, moguće je odrediti i druge dimenzije u aktivnom centru ili, u slučaju multiplih veznih mjesta, distanciju između njih (1). Moguće je pratiti i kinetiku vezivanja liganada na receptore (17) ili promjene u uređenosti membrane po vezivanju liganada na receptore (2).

Proučavanja kancerogenih supstancija i antimetastatika na membranama: Metodom EPR moguće je proučavati i interakciju biološki aktivnih supstancija u membrani. Veoma značajna ispitivanja tog tipa su, npr., istraživanja interakcije spinski označenih forbolestera, poznatih kokancerogena, i membrane ćelija. U tim eksperimentima bili su upotrijebljeni spinski označeni estri forbola sa masnim kiselinama, u koje je spinska sonda ugrađena na različitim mjestima alkilnog lanca. Mjerenjem spektara EPR u ravnotežnom stanju može se ocijeniti dio moleluka koji prodire u unutrašnjost ćelija, dio koji se ugrađuje u membranu, i dio koji ostaje u vanjskom rastvoru. U tu svrhu se suspenziji ćelija dodaje paramagnetni ion fericijanid, koji ne ide u unutrašnjost

ćelije. Zbog interakcije spinskog označivača, koji je u vanjskom rastvoru sa tim paramagnetnim ionom, mijenja se spektar EPR. Time se može razlikovati dio spinskog označivača koji ide u ćeliju od onoga koji ostaje van nje. Prema obliku spektara EPR dalje se može ocijeniti koji je dio spinskog označivača u membrani a koji u ćeliji. To znači da je proučavanjem spektara EPR i promjena u intenzitetu pojedinih komponenata u spektru EPR moguće dobiti podatke o tome kako je membrana propusna za pojedine forbole estre. Proučavanja P e č a r a i surad. (6) pokazala su da forbol ne ide u unutrašnjost ćelije. To znači da njegov efekat nije posljedica direktnog uticaja na RNA u ćeliji nego je rezultat uticaja na membranu, što prouzrokuje niz reakcija koje senzibilišu ćeliju za druge kancerogene faktore.

Proučavanja uticaja antimetastatika, kao što su derivati dimetiltrijazena, na osobine membrana ćelija, pokazala su da se fluidnost membrana ćelija L 1210 povećava. S druge strane, mjerenja EPR pokazuju da se u ćelijama sa antimetastatičnim supstancijama smanjuje brzina redukcije nitroksidnog radikala. Taj je efekat pripisati encimima u membrani ćelija, koji se pod uticajem antimetastatika smanjuje (9).

Ostala istraživanja na membranama: U okviru ispitivanja uticaja farmakološki aktivnih tvari na membrane metodom EPR su već opisani različiti efekti djelovanja alkohola, centralnih i lokalnih anestetika i dr. (11).

Osim ispitivanja direktnih uticaja na mebrane, moguće je proučavati i interakciju liposoma sa ćelijama. Liposomi mogu biti upotrijebljeni kao nosioci lijekova u ćelije. Taj transfer možemo pratiti metodom EPR. Kao primjer je praćen transfer spinski označenih masnih kiselina iz membrane eritrocita u membrane liposoma. Po inkubaciji eritrocita sa liposomima, moguće je mjeriti promjene u intenzitetu spektara EPR već u roku manjem od dva minuta (10).

Iz svih navedenih primjera može se zaključiti da je metoda elektronske paramagnetne rezonancije upotrebljiva za proučavanje uticaja supstancija na različite biološke sisteme, kao i za proučavanje strukture makromolekula. U našem radu smo ovu metodu upotrebili za proučavanje mikrogeografije aktivnog centra acetilholinesteraze i holinoreceptora, kao i za proučavanje specifičnih uticaja holinergičkih supstancija na acetilholinesterazu i kolinoreceptor ili nespecifičnih uticaja na membrane.

Metodika

U dosadašnjim eksperimentima uzorke za mjerenje spektra EPR pripremali smo po različitim postupcima, zavisno od cilja istraživanja. Spektre EPR mjerili smo na EPR spektrometru Varian E-9; frekvencija modulacije 100 kHz, amplituda modulacije 0,1 mT i snaga mikrotalasa 50 mW.

Proučavanje acetilholinesteraze: Spinski označivač, koji je ireverzibilni inhibitor acetilholinesteraze, vezivali smo na aktivni serin pod

uslovima koji uslovljavaju selektivno vezivanje i inhibiciju encima do 95 posto (12).

Proučavanje holinoreceptora: U proučavanjima mikrogeografije aktivnog centra holinoreceptora električnog organa drhtulje inkubirali smo membranski vezan receptor sa spinskim označivačima onoliko vremena koliko je potrebno za ireverzibilnu blokadu u farmakološkim pokusima. Selektivnost vezivanja određivali smo upotrebom različitih holinergičnih agonista ili antagonista. U tim proučavanjima kao spinske označivače upotrijebili smo strukturne analoge acetilholina koji se mogu vezati za aktivno mjesto, reverzibilno ili ireverzibilno (15).

Proučavanje nespecifičnih efekata holinergičnih supstancija na membranama električnog organa drhtulje i humanih eritrocita: Suspenziju električnog organa drhtulje centrifugirali smo i suspendirali u Ringerovom rastvoru sa 10 μmol/l spinskog označivača — metilnog estera palmitinske kiseline (MeFASL). Nakon inkubacije (10 min, sobna temperatura) 70 mg sedimenta, dodali smo 10 μl Ringerovog rastvora ili 10 μl Ringerovog rastvora sa 10 μmol/l somana ili 0,1 mmol/l d-tubokurarina, ili ezerina, ili DFP ili 1 mmol/l 2-PAM. U paralelnim pokusima sediment smo inkubirali sa 10 mmol/l barbitona ili fenobarbitona (13).

Koncetriranu suspenziju ljudskih eritrocita (8 ml) centrifugirali smo i tri puta isprali fiziološkim rastovorom pH 7,4 2 ml suspenzije eritrocita inkubirali smo 10 min na sobnoj temperaturi sa 10 μmol/l MeFASL. Nakon toga 100 μl eritrocita dodali smo 10 μl fiziološkog rastvora pH 7,4, propilenglikola, 10 μmol/l somana, 1 mmol/l 2-PAM ili HI-6.

Rezultati i diskusija

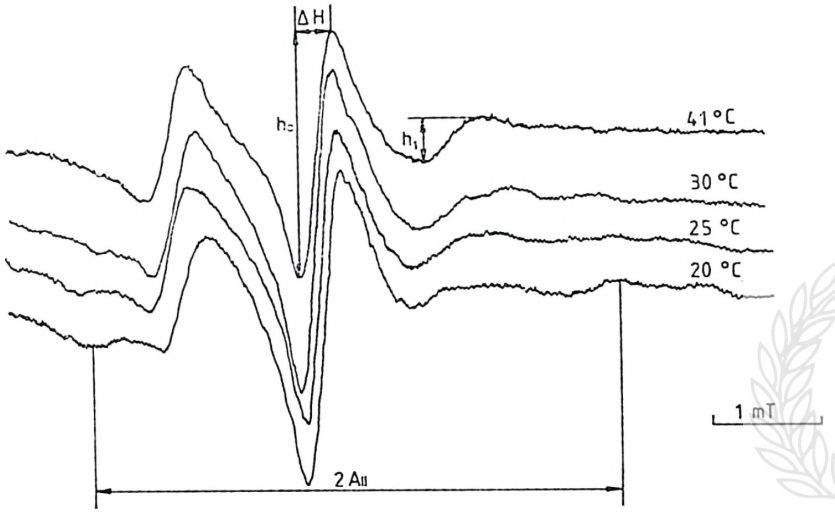
Proučavanje acetilholinesteraze: Dosadašnja proučavanja aktivnog centra acetilholinesteraze dala su nam značajnu informaciju o mikrogeografiji aktivnog centra. Metodom EPR uspjeli smo odrediti da su neke alosteričke osobine holinergičnih supstancija u korelaciji sa promjenom u strukturi aktivnog centra. Takođe je bilo moguće odrediti značaj strukture aktivnog centra, kao i strukture molekula reaktivatora na reaktivacione osobine aktivatora, i pratiti kinetiku reaktivacije različitim reaktivatorima (14).

Proučavanje holinoreceptora: Proučavanja su pokazala da se ireverzibilni analogi acetilholina vežu za SH grupu na podjedinici α, koja je locirana kod vezivnog mjesta za acetilholin. Dio spinskog označivača ugrađuje se na aktivno mjesto holinoreceptora. Vezivanje za to mjesto smanjuje slobodu rotacije spinskog označivača, što znači da je aktivni centar holinoreceptora zatvorena struktura. Spinsko označivanje dvaju bromanaloga acetilholina vjerovatno uzrokuje promjenu tih molekula u muskarinsku konformaciju i time prekid akceleracije vezivanja za SH grupu, koja je inače specifična za supstancije sa kvartarnom strukturom (15).

Proučavanja na membrani električnog organa drhtulje i humanih eritrocita: Proučavanja uticaja različitih holinergičnih supstancija na

membrani električnog organa drhtulje *Torpedo marmorata* pokazala su da 2-PAM, d-tubokurarin i DFP ne utiču na uređenost i dinamiku fosfolipidnih lanaca. Drugim riječima, u prisustvu spomenutih supstancija ne mijenja se vrijednost maksimalnog superfinog rascjepa ($2A_{II}$) i korelacionog vremena (τ_c) spinskog označivača, koji karakterišu te promjene. Sa druge strane, u prisustvu somana mijenja se τ_c, vrijeme se produžava, što znači da se dinamika fosfolipida smanjuje. Uticaj somana na membranu se razlikuje od uticaja fenobarbitona, koji inače povećava fluidnost membrane (13). Slična istraživanja na eritrocitima (slika 3, tabela 1) potvrdila su da soman uzrokuje promjene u kore-

Slika 3.



Spektri elektronske paramagnetne rezonacije spinskog označivača MeFASL (10,3) ugrađenog u membrane eritrocita, pri različitim temperaturama

Tabela 1.

KORELACIONO VRIJEME τ_c SPINSKOG OZNAČIVAČA MeFASL (10,3) UGRAĐENOG U MEMBRANE ERITROCITA, PRI RAZLIČITIM TEMPERATURAMA I UZ PRISUSTVO FIZIOLOŠKOG RASTVORA pH 7,4, PROPILENGLIKOLA, 2-PAM, HI-6 I SOMANA

Uzorak	25°C τ_c ns	31°C τ_c ns	36°C τ_c ns	41°C τ_c ns
Fiziološki rastvor (n = 7)	4,92±0,15	3,59±0,07	2,96±0,08	2,52±0,04
Propilenglikol (n = 8)	4,66±0,29	3,49±0,18	2,84±0,14	2,36±0,06
1 mmol/l 2-PAM fiz. r. (n = 3)	4,94±0,04	3,67±0,10	3,03±0,17	2,53±0,02
1 mmol/l HI-6 fiz. r. (n = 3)	5,27±0,36	3,77±0,11	3,03±0,14	2,55±0,08
10 μmol/l soman (n = 7)	4,47±0,52	3,36±0,09	2,73±0,09	2,35±0,07

n = broj uzoraka

lacionom vremenu. Međutim, 2-PAM ili HI-6, kao općepoznati reaktivatori, ne utiču na spomenutu dinamiku lipida. U toku su ispitivanja koja će pokazati da li reaktivatori i protektori štite membranu od nespecifičnog djelovanja somana. Za ta ispitivanja propilenglikol je kao medij neupotrebljiv jer uzrokuje značajne promjene u fluidnosti membrane. Istraživanja nespecifičnih efekata holinergičnih supstancija potvrdila su da neki ireverzibilni inhibitori acetilholinesteraze mogu ne samo uticati na encim nego i indukovati nespecifične promjene u celičnoj strukturi, među kojima su promjene u membrani veoma značajne.

ZAHVALA: Rad je djelomično finansirala Raziskovalna skupnost Slovenije. Na tehničkoj pomoći autori najtoplije zahvaljuju drugarici Cvetki Janc-Juršič i drugarici Marjani Nemec.

SUMMARY

ELECTRON PARAMAGNETIC RESONANCE AND ITS POSSIBLE USE IN THE PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL STUDIES OF DRUGS

Electron paramagnetic resonance is a spectroscopic method which can be also used in the study of different pharmacological and toxicological properties of drugs, such as drug resorption, distribution, excretion and metabolism. Further, various effects mediated via receptors or enzymes and effects not mediated via receptors, i. e. nonspecific effects on membrane due to physical and/or chemical properties of drug can be investigated. Some essential results of our own studies concerning the properties of acetylcholinesterase and cholinoreceptor are presented. Beside this, the influence of cholinergic substances on membrane fluidity is described.

LITERATURA

(1) Chignell, C. F. (1979): *Spin labeling in pharmacology.* U: Berliner, L. J. (ed.) Spin labeling II — theory and applications, Academic Press, New York, p. 223.

(2) Gilmer Kury, P., Ramwell, P. W. and McConell, H. M. (1974): *The effect of prostaglandins E_1 and E_2 on the human erythrocyte as monitored by spin labels.* Biochem. Biophys. Res. Commun. *56,* 478—483.

(3) Janzen, E. G. and Blackburn B. J. (1971): *Detection and identification of short-lived free radicals by electron spin resonance trapping.* Acc. Chem. Res. *4,* 31—40.

(4) Leute, R. K., Ullman, E. F., Goldstein, A. and Herzenberg, L. A. (1972): *Spin immunoassay technique for determination of morphine.* Nature new biol. *236,* 93—94.

(5) Montgomery, M. R., Holtzman, J. L., Leute, R. K., Dewees, J. S. and Bolz, A. (1975): *Determination of diphenylhidantoin in human serum by spin immunoassay.* Clin. Chem. *21,* 221—226.

(6) Pečar, S., Šentjurc, M., Schara, M., Nemec, M., Sorg, B. and Hecker, E. (1982): *Spin-labeled phorbol ester and their interaction with cellular membranes.* U: Hecker, E. (ed.) Carcinogenesis 7, Raven Press, New York, p. 541.

(7) Schara, M., Pečar, S., Nemec, M. and Šentjurc, M. (1983): *Spin probe and spin label binding to bovine serum albumin.* Farm. vestnik *34,* 139—149.

(8) Swartz, H. M., Bolton, J. R. and Borg, D. C. (1972): *Biological application of electron spin resonance.* Wiles-Interscience, New York.

(9) Šentjurc, M., Schara, M., Nemec, M., Sava, G. and Giraldi, T. (1983): *The influence of antimetastatic drugs on L-1210 cell membranes.* Farm. vestnik *34,* 228—238.

(10) Šentjurc, M., Schara, M. and Nemec, M. (1984): *Interaction of liposomes with other lipid lilayers.* Studia biophys *103,* 81—87.

(11) Šentjurc, M. in Štalc, A. (1976): *Uporaba elektronske paramagnetne resonance v biologiji in meidcini.* Med. razgl. 15, 259—279.

(12) Šentjurc, M., Štalc, A. and Župančić, A. O. (1976): *On the location of active serine of membrane acetylcholinesterase studied by the EPR method.* Biochim. Biophys. Acta *438,* 131—137.

(13) Šentjurc, M. and Štalc, A. (1985): *The influence of cholinergic substances on the membrane fluidity.* Period. biol. *87* 314—316.

(14) Šentjurc, M., Štalc, A., Pečar, S. and Schara, M.: *Covalent spin labeling in acetylcholinesterase studies.* U: Zhdanov, R. I. (ed.) Paramagnetic models of drugs and biochemicals. CRC Press INC, Florida (u štampi).

(15) Štalc, A., Sojer, J., Šentjurc, M., Pečar, S. and Župančič, A. O. (1984): *An introduction to the study of the microgeography of the cholinoreceptor active site by structural analogs of acetylcholine.* Farm. vestnik *35,* 5—12.

(16) Wee, V. T., Feldman, R. J., Tanis, R. J. and Chignell, C. I. (1976): *A comparative study of mammalian erythrocyte carbonic anhydrases employing spin-labeled analogs of inhibitory sulfonamides.* Mol. Pharmacol. *12,* 832—843.

(17) Weiland, G., Georgia, B., Wee, V. T., Chignell, C. F. and Taylor, P. (1976): *Ligand interactions with cholinergic receptor-enriched membranes from Torpedo: Influence of agonist exposure on receptor properties.* Mol. Pharmacol. *12,* 1091—1105.

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

SEID HUKOVIĆ

NAŠE MOGUĆNOSTI FARMAKOLOŠKE EVALUACIJE
sa posebnim osvrtom na domaće lijekove

APSTRAKT. Farmakološka evaluacija je uključena u 16 od 26 faza za ispitivanje i dobivanje lijekova. Danas se piše o tri farmakološke revolucije. Prva je trajala do 1960. godine, do kada su pronađene današnje najvažnije grupe lijekova. Druga revolucija traje do današnjeg dana. Ona je siromašna novim lijekovima, ali je bogata osnovnim indirektnim saznanjima. Očito je potrebno da se naši farmakolozi više uključuju u direktna usmjerena istraživanja za dobivanje novih lijekova. Naš je zadatak, također, usavršavanje farmakološke evaluacije, što može dovesti do ubrzanja i pojeftinjenja istraživanja novih lijekova, te tako omogućiti srednje razvijenim organizacijama da se ponovo počnu baviti inovativnom, a ne samo imitativnom proizvodnjom. Farmakolozi iz akademskih institucija treba da budu više upoznati sa teškoćama i prirodom proizvođača lijekova kao njihovih prvih partnera. Istraživanje novih lijekova se sve više centralizira, a proizvodnja se dispergira. Što je postupak bliži početku, tim je više farmakološke evaluacije i obratno, što je postupak bliži finalnom proizvodu to je manje istraživanja. Uslovi za istraživanja lijekova zavise od sposobnosti društva i njegove uprave u vezi sa regulativom. Uprava i stroga regulativa danas više inzistiraju na sigurnosti lijeka nego na njegovoj efikasnosti. Perspektiva je da se regulativa još više pooštrava, te time smanje šanse za nove lijekove. Razlikuje se pet osnovnih perioda i metoda u dobivanju lijekova, a u vezi sa farmakološkom evaluacijom. To su: 1) sinteza, 2) ekstrakcija (hormoni i vitamini), 3) fermentacija (antibiotici), 4) biohemijska i molekularna farmakologija i 5) stanična biologija. Prve tri faze su činile prvu farmakološku revoluciju, četvrta faza je današnja druga revolucija, dok se u petoj fazi očekuje treća farmakološka revolucija. Istražujući DNA, RNA, genetski inžinjering, signale među stanicama, funkcije i strukture membrana i stanica te imunološke fenomene, pripremljene su solidarne osnove za dobivanje novih lijekova. U budućnosti se očekuju novi prodori na nivou stanice, transplantacije tkiva neurotransmitorima i dr.

Farmakološka evaluacija je neizostavan činilac modernog lijeka. Svi od oko 4 300 savremenih lijekova su na neki način podvrgnuti farmakološkoj evaluaciji. Veoma malobrojni su oni lijekovi koji su u upotrebi a da nisu bili podvrgnuti farmakološkim ispitivanjima. U budućnosti će neispitanih lijekova biti mnogo manje, jer su, praktički, svi lijekovi podvrgnuti strogoj farmakološkoj evaluaciji. Do lijeka se dolazi na četiri načina: 1) empirijski ili slučajno, 2) manipulacijom molekule,

3) ekstrakcijom i 4) istraživanjem osnove ili racionalnim postupkom. Svaki od pobrojanih načina uključuje u sebe farmakološko ispitivanje, procjenu i ocjenu, tj. farmakološku evaluaciju.

U farmakološkoj evaluaciji razlikujemo preliminarne faze, farmakološko-toksikološke faze i, konačno, kliničke faze ispitivanja. Farmakološku evaluaciju čine postupci prije upotrebe i poslije upotrebe lijeka. U nju spada 16 od najmanje 26 faza potrebnih da se dođe do novog lijeka. Što se tiče farmakoloških ispitivanja, tu je potrebno paziti da se ne odbaci lažno negativan rezultat, što se tiče toksikološkog aspekta, tu je važno da se ne odbaci lažno pozitivan rezultat. U svim fazama dugotrajnog i skupocjenog postupka farmakološko-toksikološke evaluacije, kritičan je momenat prihvatanja ili odbacivanja.

Postoje, u osnovi, dva puta da se dođe do novog lijeka: ortodoksni i neortodoksni. Prvi put do dolaska novog lijeka je oficijelan, dugotrajan, moderan i mora proći svih 26 faza. Drugi put je kraći i može započeti u bilo kojoj fazi, ali je nesiguran, nepriznat i još neuobičajen. Postoje tendencije u zemljama u razvoju da dođu do novog lijeka brže, jeftinije i zaobilazno, koristeći supstancije iz neoficijelne i tradicionalne medicine.

Danas se govori i piše o tri farmakološke revolucije. Mi smo na početku druge, a do 2000. godine treba da se ostvari treća farmakološka revolucija. Prva farmakološka revolucija je završena 60-tih godina ovog vijeka talidomidskom katastrofom. Naše mogućnosti za ispitivanje lijekova zavise od unutrašnjih činilaca dobrog naučnog rada, a time i uključivanja u navedene farmakološke revolucije. Različite su mogućnosti u akademskim, odnosno univerzitetskim institucijama u odnosu na industrijske institucije. Kod nas i u svijetu ciljevi i zadaci akademskih i univerzitetskih ustanova su drugačiji od onih u industriji. U prvom slučaju, naučnoistraživački rad ima za cilj da dodaje riznici postojećih naučnih znanja i da stvara indirektna znanja za dobivanje lijekova. U drugom slučaju, u industrijskim institucijama se pretežno radi direktno na razvoju i pronalaženju, imajući jedan cilj pred očima, a to je evaluacija postojećeg ili novog lijeka.

Ciljevi i zadaci farmakologa i toksikologa mogu biti isti, ali se u određenim slučajevima mogu razlikovati s obzirom na prioritet njihovog rada. U prvom slučaju, farmakološkom evaluacijom traži se više djelotvornost i farmakološki efekt. U drugom slučaju, toksikološkom evaluacijom traže se podaci o sigurnosti i netoksičnosti lijeka. Na početku druge farmakološke revolucije, tj. općenito danas mnogo se više inzistira na sigurnosti nego na djelotvornosti. Takav stav je imao za posljedicu znatnu oseku u dobivanju novih lijekova. Unapređenjem farmakološke evaluacije smatra se da će biti moguće prevazići, ubrzati i pojeftiniti pomenutu evaluaciju sigurnosti i neškodljivosti lijekova.

Cilj ovoga rada je da se otkriju mogućnosti našeg većeg angažovanja u farmakološkoj evaluaciji, i to na sistematičan način. Pomenuto dodatno angažovanje će biti omogućeno na različite načine, a između ostalog našim češćim diskusijama i upoznavanjima sa radom, a posebno sa unapređenjem metodologije farmakološke evaluacije.

Povećana potreba uključivanja u dobivanje novih supstancija

Svi farmakolozi su neizostavno povezani sa dobivanjem novih lijekova. Lijek je specifična roba i za njega važe ne samo farmakološke zakonitosti nego su tu uključene zakonitosti iz tehnologije, ekonomike, informatike, regulative, te brojni drugi činioci i zakonitosti. Razumljivo je da naša grupa stručnjaka farmakologa i entuzijasta predstavlja malu snagu za integralno rješavanje svih problema vezanih za dobivanje novih lijekova. To važi tim prije jer farmakolozi iz akademskih institucija obavljaju tri važne funkcije, u nastavi, istraživačkom radu i struci. Smatra se da pored pomenutog angažmana farmakolozi ne mogu biti razriješeni obaveze da u datoj fazi našeg razvoja ne učestvuju u farmakološkoj evaluaciji novih, postojećih i već ranije uvedenih lijekova.

Do sada je bilo djelomične farmakološke evaluacije postojećih i novih lijekova od strane svih domaćih farmakologa. Postoje skromna iskustva takvog angažovanja u okviru makroprojekata i drugih specifičnih projekata na istraživanju lijekova. Osim pomenutog direktnog angažovanja, ne treba ispustiti iz vida i indirektno angažovanje, dakle takvo angažovanje koje nije usmjereno direktno na aplikaciju, ali ima veliki uticaj na racionalnu osnovu novog lijeka. Mora se konstatovati da neke druge susjedne zemlje i zemlje u razvoju sa sličnim stepenom razvoja na različite načine, ali uspješnije ujedinjuju napore u pronalaženju novih lijekova i farmakološkoj evaluaciji postojećih supstancija.

Uticaj domaćih farmakologa na sprečavanje smanjenja broja novih lijekova

Posljednjih dvadesetak godina se, očito, smanjuje broj novih lijekova, a posebno onih lijekova za koje su zainteresovane zemlje u razvoju. Premda su stvoreni povoljniji preduslovi za dobivanje novih lijekova, tih novih lijekova još nema. Navode se dva uzroka: jedan je pretjerana regulativa, drugi je, navodno, nedovoljna fundamentalna osnova za nove lijekove.

Što se tiče prvog uzroka (pretjerana regulativa), on se svodi na to da državna uprava želi što sigurnije lijekove, dok drugi uzrok (nedovoljna osnovna, bazična, fundamentalna istraživanja), vjerovatno može imati samo posredan uticaj. Poznato je da se došlo do toliko novih saznanja da ona predstavljaju solidnu indirektnu osnovu za dobivanje novih lijekova.

Naš uticaj može biti, između ostalog, da se više angažujemo na usavršavanju farmakološke evaluacije. To može uroditi skraćivanjem trajanja postupka farmakoloških i toksikoloških ispitivanja te, prema tome, smanjiti angažovanje ljudskih i materijalnih činilaca i koštanje istraživanja i razvoja. Takav naš uticaj može učiniti da se opet pojave srednje jake firme kao proizvođači inovatori, a ne samo proizvođači imitatori. Farmaceutska industrija se tako može vratiti na pedesete godine, koje su bile bogate novim lijekovima.

Ranije je bilo navedeno da brzo rastu indirektna saznanja za stvaranje novih lijekova. Isto tako rastu i direktne spoznaje o supstanciji i njenom djelovanju. Za pomenuti rast naši farmakolozi imaju svoj

skromni udio. Naših 150 farmakologa razasutih po cijeloj zemlji većinom se nalazi u akademskim institucijama. Drugi dio farmakologa je u industriji lijekova, gdje daju značajan doprinos razvoju svojih institucija. Prvi, tj. farmakolozi sa univerziteta, uglavnom se bave indirektnim istraživanjima. Danas je prisutan pokušaj da se integrišu obje grupe farmakologa na istom zadatku, tj. na zadatku razvoja i aplikacije. Razumljivo je da angažovanje u jednom pravcu ometa angažovanje u drugom, te se tako mogu promijeniti ciljevi i zadaci akademskih institucija. U današnjoj fazi razvoja, potrebno je ocijeniti u kojoj će mjeri trebati zajednički angažman i koliki će biti pomenuti angažman.

Priroda i teškoće proizvođača lijekova

U cilju što boljeg iskorištavanja naše farmakološke evaluacije, treba poznavati najvažnijeg partnera, a to su proizvođači lijekova. Pomenuti naš partner ima nekoliko relevantnih značajki koje treba dobro poznavati. Karakteristika farmaceutike kao privredne djelatnosti je u tome što ona ima terapijski submarket; za razliku od druge industrije i privrede, proizvođači imaju fragmentirano tržište, što znači najjači su u pojedinim grupama lijekova, a ne u ukupnoj produkciji. Osim fragmentacije tržišta, karakteristična je posebna vrsta konkurencije na tržištu lijekova. Karakteristika je također u tome, što se sa porastom cijena ne smanjuju zahtjevi za lijekovima, nego potrošnja zavisi od nacionalnog dohotka. Danas se oštro razlikuju dvije grupe proizvođača: oni koji proizvode inovativne i oni koji proizvode imitativne proizvode. Prvi se, u pravilu, nalaze u razvijenim zemljama, a drugi u zemljama u razvoju.

Inovativna farmaceutska industrija, gdje je mnogo više uključena farmakološka inovacija, koncentrisana je u industrijaliziranim zemljama, gdje su koncentrisana i ostala istraživanja, a ne samo istraživanja novih lijekova. OECD opisuje istraživanja farmaceutske industrije kao primijenjena istraživanja i razvoj. Fundamentalna istraživanja su samo 9 odsto od ukupnih njihovih istraživanja, što znači da se sticanju indirektnih znanja posvećuje samo desetina istraživačke energije. Što je firma veća to je veće ulaganje u istraživanje. Spominje se kritički minimum snaga, kako ljudskih tako i materijalnih, da se dođe do inovacija. Dok se inovativna industrija sve više centralizira, dotle se imitativna industrija decentralizira. Mora se konstavovati da je kod nas uvijek postojala velika želja naših farmakologa da se naša imitativna proizvodnja lijekova unaprijedi u inovativnu ili da se učini jedan korak prema vlastitim inovacijama.

Uslovi za napredak proizvodnje lijekova

Uslovi za napredovanje farmaceutske industrije, posebno inovativne, propluzivne i napredne industrije su dvojake. Jedna grupa uslova leži u sposobnosti društva kao cjeline, a druga grupa uslova zavisi od sposobnosti uprave toga društva. Sposobnosti društva znače mogućnost da postoje ljudski i materijalni resursi u industriji i van nje. S druge strane, uslovi su da postoje sređeni odnosi između socijalnog, ekonomskog i političkog faktora. Naši nacionalni resursi su dosta skromni, ali je

ipak, u poređenju sa drugim zemljama sličnog stepena razvoja, potrebno više angažmana. Naši stručnjaci iz akademskih institucija svojim radom daju doprinos nauci, pa tako mogu postati esencijalni činioci za inovaciju. Da se prevaziđe kritički minimum, potreban je viši standard, što znači veći broj farmakologa, toksikologa, biologa i hemičara angažovanih na farmakološkoj inovaciji.

Osim intelektualnih kapaciteta, te materijalnih uslova na univerzitetu i farmaceutskoj industriji, za inovacije su potrebne druge industrije. Naročito je potrebna sinergija između farmaceutske i hemijske industrije.

Inzistiranje na sigurnosti lijeka

Posebna je veza između proizvođača lijekova, državne uprave, legislacije i svih drugih regulativa. Tako jaka veza je farmakološku evaluaciju novih lijekova usmjerila pretežno na toksikološka istraživanja i kliničku provjeru. Postoji razlika u pristupu farmakologa i toksikologa. Farmakolog istražuje novi fenomen, novu djelotvornost, novu farmakokinetsku osobinu i sl. On će stvoriti posebne uslove istraživanja i nastojat će da nađe novi terapijski fenomen. Za razliku od farmakologa, toksikolog će na nativnom terenu istraživati fenomene koji mogu imati toksičan efekt.

Kao što je napomenuto, danas se više insistira na sigurnosti nego na djelotvornosti liječenja u farmakološkoj evaluaciji lijekova. Citave farmakološke discipline su posvećene preispitivanju sigurnosti lijekova. Oštra regulativa u smislu sigurnosti lijeka počela je u svijetu 1960. godine, a kod nas 1970. godine, i sve se više pooštrava. Klinička farmakologija se uglavnom stavlja na stranu zaštite oštećenja. Traži se sve više i više toksikološke kliničke i farmakološke evaluacije. U trećoj fazi kliničkih ispitivanja se već traži 500—1 500 pacijenata. Kao rezultat tako stroge regulative, prihvaća se svega 7, napušta 86, a dorađuje 7 odsto prijedloga. Po svemu izgleda da je snažna intervencija uprave smanjila interes za pronalaženje novih lijekova.

Nacionalna i internacionalna saradnja

Već je ranije napomenuto da postoji tendencija centralizacije istraživanja novih lijekova i decentralizacije produkcije postojećih preparata. Farmakološka evaluacija je koncentrisana u 12 velikih kompanija, i to u 80 -odstotnom obimu. To su uglavnom ili matične zemlje multinacionalnih kompanija ili jako industrijalizovane zemlje, kao što su SAD, Engleska, Njemačka, manje Italija, Francuska i Japan. Indija je izuzetak, jer je u njoj dosta farmakoloških inovativnih istraživanja.

Multinacionalne kompanije imaju i pozitivan i negativan uticaj. Pozitivan u smislu dobivanja novih lijekova za oboljenja za koje danas nema lijekova. Potreba za novim lijekovima je stalna potreba. U tom smislu multinacionalne kompanije imaju pozitivan uticaj. Negativan je uticaj što je inovativno istraživanje centralizirano, ograničeno i traži ogromne snage, pa se manje zemlje ne mogu uključiti u ovu vrstu istraživanja.

Recesija i inflacija smanjuju interes multinacionalnih kompanija. Treba odvajati 10 odsto od cijene lijeka za istraživanje. Manje i srednje firme su ograničene i padaju u ruke većih. Istražuju se one bolesti koje postoje na bogatom i velikom tržištu. Današnja strategija je strategija koncentracije, strategija povlačenja i strategija realizacije postojećih lijekova. Interesantan je fenomen diverzifikacija, kojoj pristupaju manje i srednje firme u nastojanju da dođu do sredstava. To znači da proizvode i drugu robu, a ne samo lijekove.

Budućnost farmakološke evaluacije

Farmakološka evaluacija, kao bitan činilac dobivanja novih i postojećih lijekova, treba da se usavrši, intenzivira i poboljša. Pomenuto se ne može postići na brzinu, jeftino i primitivno; društvo treba da pomogne moralno i materijalno. Dvije su mogućnosti za napredak. Jedna mogućnost je brži napredak u znanjima, naročito na nivou molekularne farmakologije. Druga mogućnost je napredak teoretske hemije i spoznavanje efekta lijeka prije njegove konstrukcije.

Očekuje se, međutim, da će regulativa biti striktnija. Alternative su više ili manje kontrole i preispitavanja postojećih lijekova. Da se mogu upoznati predmet i pravci budućih farmakoloških istraživanja, to razvoj farmakološke evaluacije, potrebna su neka znanja o predmetu rada u farmakologiji.

Prošli, sadašnji i budući predmet farmakološke evaluacije

Opredjeljenje za veću domaću farmaceutsku evaluaciju proizlazi iz predmeta istraživanja u svijetu i kod nas. Naša opredjeljenja zavise od toga da li radimo u akademskim ili industrijskim laboratorijama. Za dobivanje lijekova potrebna su oba tipa istraživanja, kako fundamentalna tako i primijenjena. U prvom slučaju će se dodavati nauci, tj. racionalnoj osnovi za dobivanje lijekova, a u drugom slučaju direktno proizvodnji.

Premda se dovodi u sumnju djelotvornost lijekova a prenaglašava njihova štetnost, podaci govore drugačije. Očita je korelacija između opadanja stope smrtnosti i pronalaženja lijekova, a posebno lijekova za liječenje infektivnih oboljenja, među njima pneumonije i TBC pluća, pošto su pomenute dvije bolesti bile najveće ubice. Izračunato je da je u 1975. godini na hiljadu bolesnika bilo tri i po smrtna slučaja manje nego 1930. godine. To je, zahvaljujući lijekovima, dovelo do spasavanja miliona ljudi.

Primjena raznih metoda farmakološke evaluacije

Da bismo mogli vidjeti gdje su naše mogućnosti farmakološke evaluacije, treba upoznati i razlikovati pet osnovnih metoda. Sve pomenute metode se primjenjuju i danas i imaju različit značaj. Pomenute metode su: 1) sintetska organska hemija (od 1880), 2) izolacija nativnih spojeva (od 1930); 3) fermentacija i mikrobiologija (od 1942); 4) biohemijska farmakologija (od 1950) i 5) stanična biologija (od 1985).

U prvom periodu razvitka organske hemije ostvarene su prve sinteze, na kojim se radi i danas. Počelo je sa sintezom parazitocida, antiflogistika, analgetika i brojnih drugih spojeva. U drugom periodu počela je izolacija nativnih produkata, kao što su hormoni, vitamini, modifikacija njihove molekule ili sinteza. U trećem periodu veoma bogatu žetvu je dala mikrobiologija i fermentacija. Na principu antibioze došlo se do antibiotika. Danas je nastupila etapa biohemijske, molekularne farmakologije, u koju smo najviše uključeni. Predmet istraživanja su transmitori, te lijekovi agonisti i antagonisti. Sve pomenuto se svrstava u prvu farmakološku revoluciju. Ova revolucija je donijela danas najvrednije lijekove: antibiotike, diuretike, trankilizatore, neuroleptike, antidepresive, mišićne relaksancije, narkotike, anestetike, hemoterapeutike-citostatike, kortikosteroide, nesteroidne antiflogistike, tuberkulostitike itd. Talidomidska katastrofa je prekinula bogatu žetvu novih lijekova.

Predmet današnje farmakološke evaluacije

U biomedicinskim istraživanjima učinjen je dramatični napredak na području molekularne kinetike i imunologije, što dovodi do druge farmakološke revolucije. Inovacije su tako dalekosežne da se postavlja pitanje da li će biti dozvoljeno da se ostvari druga, a kamoli treća farmakološka revolucija. Mi smo u povoljnom položaju jer naš savremeni društveni sistem omogućava napredak, ali je limitirajući činilac ekonomski faktor.

Današnji period 1965—1985. nije bio bogat novim lijekovima, ali su stečena brojna osnovna znanja potrebna za racionalni postupak za dobivanje lijekova. U ovom periodu su došli beta-blokatori, cefalosporini, antidepresivi, a kao najbolji su antihistamici H_2 tipa i dopaminergički ergot alkaloidi. Prvi je danas u upotrebi za liječenje peptičkog ulkusa, a drugi za liječenje morbus Parkinson. Premda nije bilo mnogo novih lijekova, u ovoj epohi su stečena takva znanja koja treba posebno spomenuti. Među prvim treba spomenuti saznanja o DNA i RNA, te o njihovim encimima. Saznalo se da RNA može dati informacije o DNA, a ne isključivo DNA o RNA. Nađeno je da su plazmidi nosioci multiplih rezistencija, pa je kod sisara bilo moguće ugraditi u bakterijalni plazmid. Tako je u bakterijama nastala uspješna transkripcija. To je bio početak »genetskog inžinjeringa«. U isto vrijeme (1975) uspjelo je amalgamiranje limfocita sa mielomskom stanicom te je nastao hibrid koji je secernirao monoklonalna antitijela. Tako je bilo moguće dobiti nove supstancije, koje su proteinske po svojoj strukturi a imaju veliku perspektivu u liječenju.

Osim spoznaja postignutih u genetici, razjašnjena je struktura i funkcija membrana i skeleta stanica. Ovdje treba spomenuti cAMP, cGMP, prostaglandine, kalmoduline i prostaglandine. Dalja istraživanja dovela su do saznanja o širenju signala među stanicama. Veoma intenzivno se razvijala imunologija i genetika. Na osnovu takvih istraživanja očekuju se brojne inovacije. U ovom periodu su se razvijali virusocidi, što je dovelo do aciklogvanozina. Treba još spomenuti pronalazak ciklosporina A. To je supstancija koja najjače sprečava supstanciju organiz-

ma na transplantat. Proizlazi da je sinteza lijekova manipulisanih bakterija, kao što su inzulin, krestin, interferon i drugi pronalasci, otvorila drugu farmaceutsku revoluciju.

Budućnost farmakološke evaluacije

Treća farmaceutska revolucija započinje dobivanjem limfokina. Limfokini su glikoproteini koji dovode do proliferacije, diferencijacije i drugih efekata. Među njima su se interleukini već afirmisali kao terapijski činioci. Svi su izgledi da će biti sintetisani spojevi koji će manipulisati receptore za interleukine, a djelovaće kao njihovi agonisti i antagonisti. Na taj način će doći do lijekova za liječenje neoplazmi, neizlječivih infektivnih oboljenja, liječenje autoimunih bolesti itd. Što se tiče karcinoma, veoma važno je otkriće antigena rasta, koji se nalaze na površini malignih stanica. Monoklonalna antitijela, prema ovim antigenima, mogu dovesti do znatnih terapijskih efekata.

Istraživanja limfokina i aktivirajući faktori makrofaga (MAF) navodi na pomisao da će biti moguće sintetizirati niskomolekularne supstancije koje će aktivirati fagocitazna i sekreciona svojstva makrofaga. Osim ovih ispitivanja imunog sistema, važna su druga istraživanja, kao, npr., trofičkog faktora rasta nervnog tkiva, naročito u vezi sa regeneracijom. To može dovesti do izlječenja raznih oboljenja CNS koja nastaju kao posljedice upala ili degeneracija. Uznapredovala su istraživanja transplantata mozga, posebno dijelova mozga bogatih transmitorima. To se upotrebljava kao eventualna mogućnost ispravljanja biohemijskih defekata u mozgu. Transplantati mogu biti nosioci stvaranja dopamina, noradrenalina, acetilholina, gonadotropina i sl. U daljoj budućnosti će se misliti na korekturu genetičkih oboljenja ugradnjom zdravih humanih gena.

Zaključna razmatranja

U pomenute tri farmakološke revolucije farmakološka evaluacija je bila značajan činilac. U ovom radu smo u prvom dijelu govorili o metodama farmakološke evaluacije, a u drugom dijelu je bilo govora o predmetu savremene i buduće farmakološke evaluacije. Farmakološkoj evaluaciji isprečuju se razne teškoće. Glavna teškoća je u nerazumijevanju i neznanju. Postoji bojazan da će farmakološka tehnologija, slično drugoj tehnologiji, dovesti do raznih katastrofa, od čega je talidomidska katastrofa samo jedan primjer. Današnjim laicima se čini da se ide prenaglo, prebrzo i preskupo. Treba savladati otpore, jer su perspektive vrlo povoljne.

Stvarno se danas traži mnogo veći broj istraživača, cijene su veće, a postoji opasnost birokratske imobilizacije. Pomenuta birokratska imobilizacija nije samo unutar državne uprave nego je moguća čak i među farmakolozima.

SUMMARY

THE POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL EVALUATION WITH SPECIAL REGARD TO YUGOSLAV DRUGS

The pharmacologists from academical institutions should be included in pharmacological evaluation of existing and new future drugs. The pharmacologists from universities and other academical institutions could help the mid-developed pharamaceutical working organisations to grow up from the imitative into inovative industries. The legislation and the regulation of the drugs is becoming more intensive and rigorous. It is insisted more on the safety of drugs and the effectivity of new drugs. There are five phases of finding and obtaining drugs: 1. synthesis, 2. extraction, 3. fermentation, 4. molecular pharmacology and 5. cellular biology. In the future we expect new knowledge and new possibilities on the level of the cells, genes, transplantation of the tissue with transmittors and so on.

LITERATURA

Burstall, M. L., Dunning, J. H. and Lake, A. (1981): *Multinational Enterprises Governments and Technology.* Pharmaceutical Industry. OECD Paris.

Cerletti, A. (1970): *Drugs, the individual and society.* Pharma Information, Basel.

Dengler, H. J. (1977): *Towards a more rational regulation of the development of new medicines.* Europ. J. clin. Pharmacol. *11,* 233—238.

Drews, J. (1983): *Historische und zukünftige Perspektiven in der pharmazeutischen Forschung.* Triangel, *22,* 189—197.

Druey, J. (1973): *Research achievements of the Swiss Pharmaceutical Industry.* Pharma Information, Basel.

Dunant, Y., Jann, A. W., and Planta, L. (1974): *Problems and concerns of research-based companies.* Pharma Information, Basel.

Dunlop, D. (1971): *Good Practices in the manufacture and quality control of drugs.* Pharma Information, Basel.

Gansser, G. (1975): *Legal protection for drugs.* Pharma Information, Basel.

Hayes, W. A. (1982): *Principles and methods of toxicology.* Raven Press, New York.

Kaech, R. (1978): *From pharmaceutical research to medical information.* Pharma Information, Basel.

Modell, W. (1977): *Klinička farmakologija: njena budućnost iz perspektive.* (Prevod), Triangel *16,* 126—129.

Oberholzer, J. H. and Tripod, J. (1973): *Prediction in operational research by the pharmaceutical industry.* Pharma Information, Basel.

Vane, J. R. (1978): *Značaj temeljnih istraživanja za otkriće novih medikamenata* (prevod). Triangel, *17,* 100—115.

* * * (1976): *Problems facing the research-based pharmaceutical industry.* Pharma Information, Basel.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

ANTE SIMONIĆ i DIMITRIJE ATANACKOVIĆ

NEKI NOVI ASPEKTI FARMAKOTERAPIJE KONTUZIJA KIČMENE MOŽDINE

APSTRAKT. Kontuzija torakolumbalnog dijela KM kunića učinjena udarcem od 27 p. cm uzrokuje spontano reverzibilnu, a udarcem od 71 p. cm spontano ireverzibilnu paraplegiju. Veličina motoričkih smetnji je proporcionalna patohistološkim promjenama i u sivoj i u bijeloj tvari KM. Kontuzija uzrokuje povećanu aktivnost encima CK_{BB} u tkivu KM.

Mijenjanjem aktivnosti adrenergijskog, dopaminskog, serotoninskog i kolinergijskog neurotransmiterskog sustava, te presinaptičke i postsinaptičke inhibicije u KM, ne umanjuju se spomenute motoričke smetnje.

Piracetam i DHE značajno smanjuju motorički deficit traumatiziranih kunića i umanjuju patološki povećanu aktivnost CK_{BB} u tkivu KM. Piracetam i DHE ostvaruju spomenuti učinak mehanizmima koji nisu u direktnoj vezi sa aktivnošću ispitivanih neurotransmiterskih sustava u KM.

Uvod

Povrede kičmene moždine (KM) predstavljaju značajan medicinsko-socijalni problem današnjice. Razlozi tome su sljedeći:

1) brojni bolesnici pate od teških povreda KM (učestalost novih povreda je u USA oko 5 na 100 000 stanovnika godišnje, a ukupno ima oko 15—78 bolesnika sa povredom KM na 100 000 stanovnika) (14);

2) povrede KM često uzrokuju smrt ili visoki stupanj invalidnosti (14);

3) ne postoji djeltovorna medikamentozna terapija takvih bolesnika (13);

4) medicinska skrb (često je doživotna) bolesnika koji preživi akutnu povredu traži ogromna sredstva (131 000—181 000 $ USA po bolesniku) (13, 14).

Od velikog je značaja iznenadna i gruba trauma KM kod koje ne postoji prekid (transekcija) živčanih vlakana. Radi se o kontuziji KM koja je praćena izraženim motoričkim deficitom i gubitkom senzibiliteta.

Patofiziološka pozadina zbivanja koja nastaju kontuzijom KM je uglavnom nepoznata (18, 20, 22). Postoje dileme da li je pri tome bitna nervna disfunkcija koja bi bila direktno uzrokovana mehaničkom traumom ili se radi o autodestruktivnom procesu u KM koji uključuje lokalno nakupljanje ili manjak neurotransmiterskih tvari (18, 19, 20). Naime, i nakon vrlo grubih kontuzija KM, neurološki deficit ne nastaje uvijek trenutačno, već može nastati tek nekoliko sati kasnije (21, 22). Budući da su brojna istraživanja nesumnjivo dokazala prisutnost i neurotransmitersku ulogu noradrenalina, dopamina, seratonina i acetilkolina, te postojanje presinaptičke i postsinaptičke inhibicije u KM (4, 19, 20, 21, 23), očito je da će promjene u aktivnosti nekog od spomenutih sustava značajno utjecati i na nervnu aktivnost KM.

Cilj ovog rada je bio da se ispita:

a) značaj aktivnosti različitih neurotransmiterskih sustava u KM za nastanak neurološkog deficita koji nastaje nakon kontuzije KM, te

b) djelovanje različitih supstancija koje mijenjaju aktivnost živčanih stanica kod spomenutog stanja.

Materijal i metode

Eksperiment je učinjen na kunićima obaju spolova, tjelesne težine 2,5—3,5 kg. Životinje su uspavane pentobarbitonom (30 mg. kg^{-1} i. v.). Zatim im je učinjena stražnja, medijalna laminektomija u torakolumbalnom dijelu kičmenog stupa. Kontuzija ogoljele KM je izvršena uz pomoć utega; udarcem od 27 p. cm (energija od $2{,}68.10^{-3}$ Joula), ili udarcem od 71 p. cm (energija od $7{,}01.10^{-3}$ Joula) po modificiranoj metodi Albina i sur. (1,23). Sljedećih 9 dana su životinje jednom dnevno dobivale ispitivane supstancije i. v. Sve doze korištenih supstancija su računate kao slobodne baze. Kontrolne grupe životinja su dobivale 10 ml. kg^{-1} 5% otopine glukoze i. v. Tijekom spomenutog perioda pratili smo pokretljivost stražnjih nogu, uz pomoć modificirane metode Tarlova i sur. (23, 24). Rezultati su prikazani u Tarlov-jedinicama (TJ): 1 = kompletna paraplegija; 2 = minimalne voljne kretnje; 3 = životinja stoji, ali ne trči; 4 = životinja trči, ali uz minimalni spasticitet, i 5 = normalni nalaz. Koristili smo i međuocjene: »+« prikazuje povećanje za 0,3 TJ, dok »—« prikazuje smanjenje za 0,2 TJ.

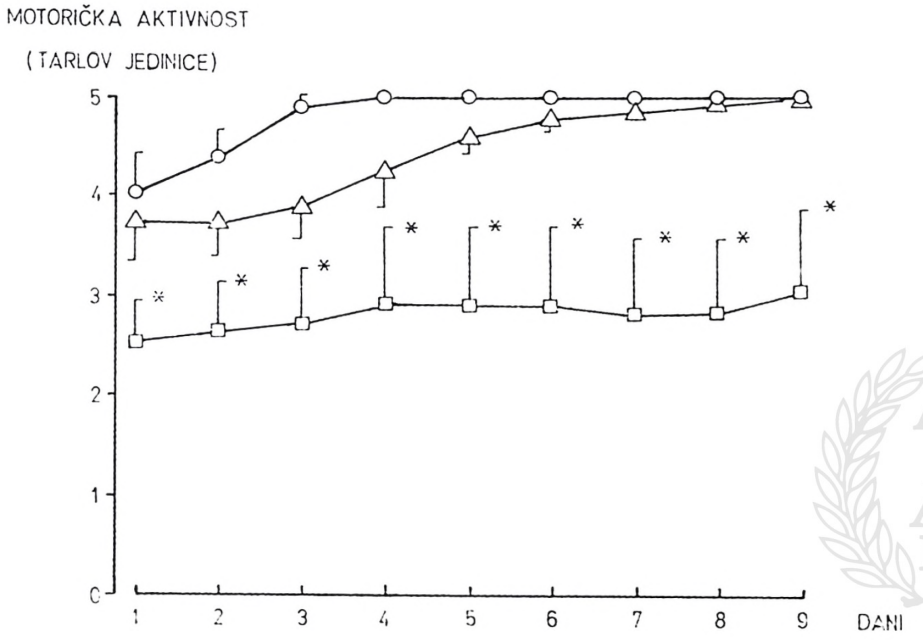
Motoričku su aktivnost pratila dvojica potpuno neovisnih ispitivača, po principima slijepe probe.

Pratili smo, također, histološke promjene u tkivu KM izazvane kontuzijom. Učinjeni su serijski rezovi koje smo obojali hemalauneozinom metodama: Bielschowski (impregnacija), Azan, Shora i Luxol fast blue (5). Osim toga, u tkivu KM praćena je aktivnost kreatin kinaze, brain-brain izoencima (CK_{BB}), po modificiranoj metodi Caoa i sur. (7, 9).

Statistička analiza rezultata je učinjena uz pomoć Studentova T-testa za maleni broj nezavisnih uzoraka, uz statističku nepouzdanost od $P \leq 0{,}5$.

Rezultati

Kod životinja iz apsolutne kontrole (samo su laminektomirane) te kod kunića kojima je KM udarena udarcem od 27 p. cm nastaju vrlo blage i prolazne smetnje u pokretanju stražnjih ekstremiteta. Kontuzija KM učinjena udarcem od 71 p. cm. uzrokuje izražene i tokom cijelog eksperimenta prisutne smetnje pokretanja stražnjih nogu (sl. 1).

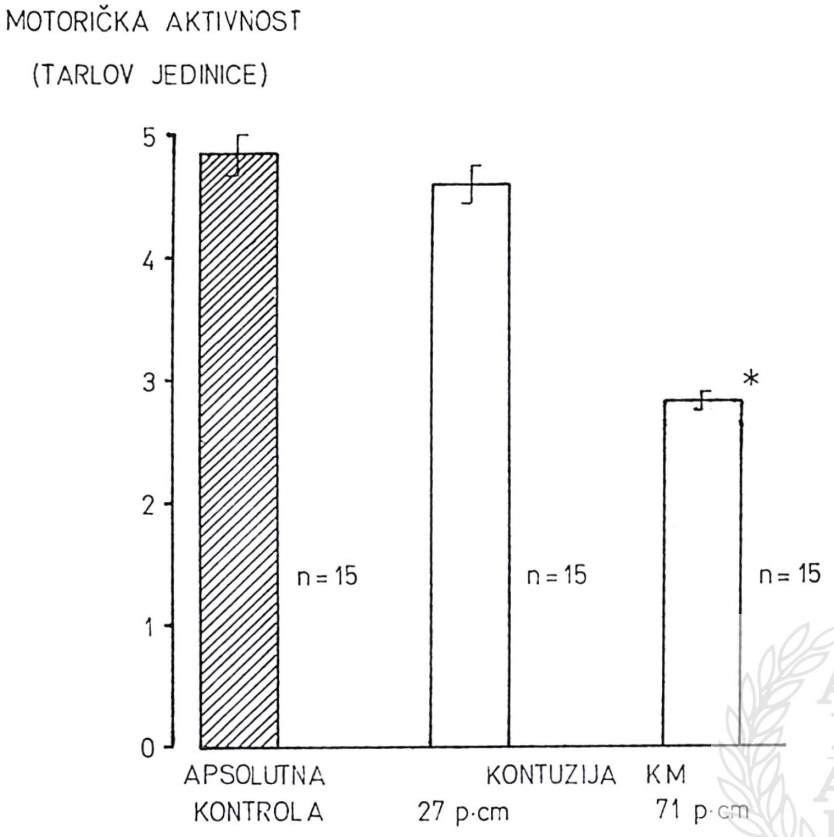


Sl. 1. — Motorička aktivnost (Tarlov-jedinice) tijekom 9 postoperativnih dana. Životinje iz apsolutne kontrole su samo laminektomirane (0), ostalima je KM traumatizirana udarcem od 27 p. cm (△) ili 75 p. cm (□). * prikazuje statistički značajnu razliku prema ostalim skupinama životinja

Objedinjujući cjelokupnu motoričku aktivnost (iskazanu tokom 9 eksperimentalnih dana) vidi se da je kod kunića iz apsolutne kontrole mogućnost aktivnog pokretanja najviše očuvana i iznosila je 4,8 ± 0,2 TJ (sl. 2). Neznačajno slabije je bilo pokretanje životinja koje su traumatizirane udarcem od 27 p. cm (4,6 ± 0,2 TJ), dok je kontuzija KM udarcem od 71 p. cm uzrokovala statistički značajnu paraplegiju. Naime, motorička im je aktivnost iznosila 2,8 ± 0,1 TJ.

Kontuzija KM udarcem od 71 p. cm uzrokuje značajne promjene u građi KM. Neposredno nakon kontuzije nastaje krvarenje ispod moždanih ovojnica, a može se naći i manji broj eritrocita u središnjem kanalu. Nastaje ekstravazacija eritrocita u bijeloj i sivoj tvari, ali su ganglijske stanice normalnog oblika i sa očuvanim tigroidom. Glia-stanice su prisutne u uobičajenom broju.

ANU BiH АНУ БиХ

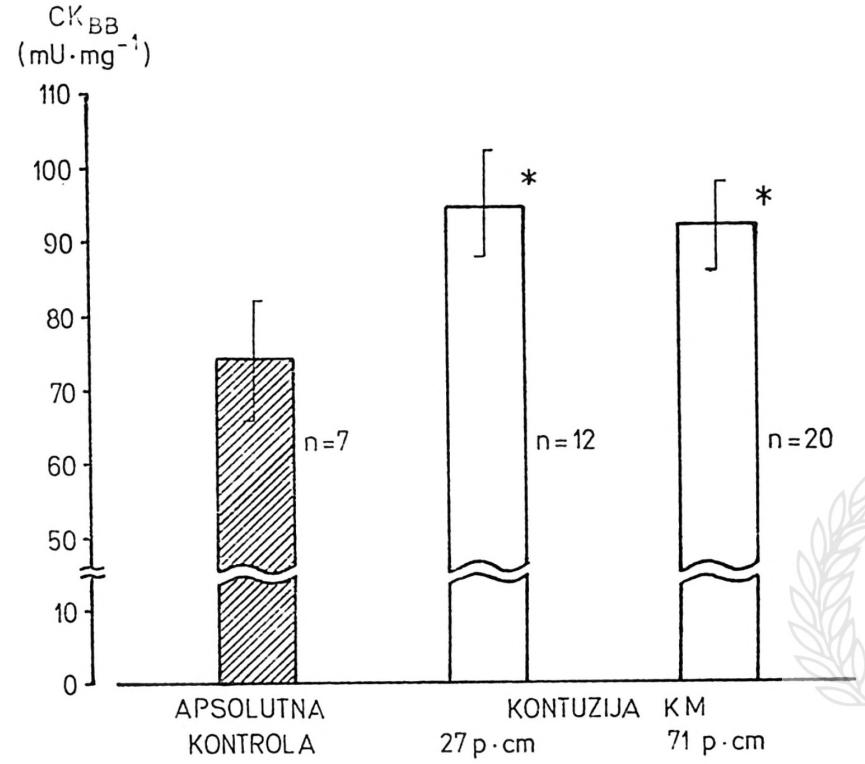


Sl. 2. — Ukupna 9-to dnevna motorička aktivnost životinja iz apsolutne kontrole (samo su laminektomirane), te životinja koje su traumatizirane udarcem od 27 p. cm ili 71 p. cm. * prikazuje statistički značajnu razliku prema ostalim skupinama životinja.

Tokom sljedećih 30 minuta nastaje hiperemija i ekstravazacija eritrocita u sivoj i bijeloj tvari. Živčane stanice postaju skvrčene, a tigroid je očuvan. Mjestimice se gubi struktura sive tvari i nastaje vakuolizacija u međustaničnom prostoru. Glia-stanice su prisutne u normalnom broju.

Kod životinja sa gotovo cjelokupnom paraplegijom (motorika je bila 1,0—1,5 TJ) dvanaest dana nakon kontuzije vide se brojne krvne stanice u središnjem kanalu i izraženo je propadanje sive i bijele tvari, uz proliferaciju glia stanica. U bijeloj supstanciji nastaje razmicanje tkiva i nastaje vakuolizacija. U sivoj tvari se također vidi razmicanje tkiva, potpuno odsustvo ganglijskih stanica i umnožavanje glia-stanica. Evidentne su i upalne promjene karakterizirane pojavom perivaskularnih staničnih infiltrata, u kojima dominiraju limfociti.

Dvanaest dana nakon kontuzije KM, kod životinja koje su mogle sjediti te se i, eventualno, slabo pokretati (motorika 3,5 TJ), histološkim se pregledom isječaka KM vidi samo umjerena proliferacija glia-stanica. Ostali histološki nalaz je uredan.



Sl. 3. — Aktivnost kreatin kinaze u tkivu KM. * označava statistički značajnu razliku prema apsolutnoj kontroli.

Aktivnost CK_{BB} u tkivu KM netraumatiziranih životinja (apsolutna kontrola) bila je 74 ± 9 mU. mg^{-1} (sl. 3). Neposredno nakon kontuzije aktivnost statistički značajno raste. Ne postoji značajna razlika u aktivnosti CK_{BB} između skupina kojima je trauma izvršena udarcem od 27 p. cm ili 71 p. cm. U obadva slučaja je aktivnost CK_{BB} bila oko 95 mU. mg^{-1}.

Mijenjajući aktivnost adrenergijske, dopaminergijske, serotoninske i kolinergijske neurotransmisije, te presinaptičke i postsinaptičke inhibicije korištenjem brojnih supstancija, ustanovili smo da se ne može značajno popraviti motorički deficit kunića sa kontuzijom KM (tablica).

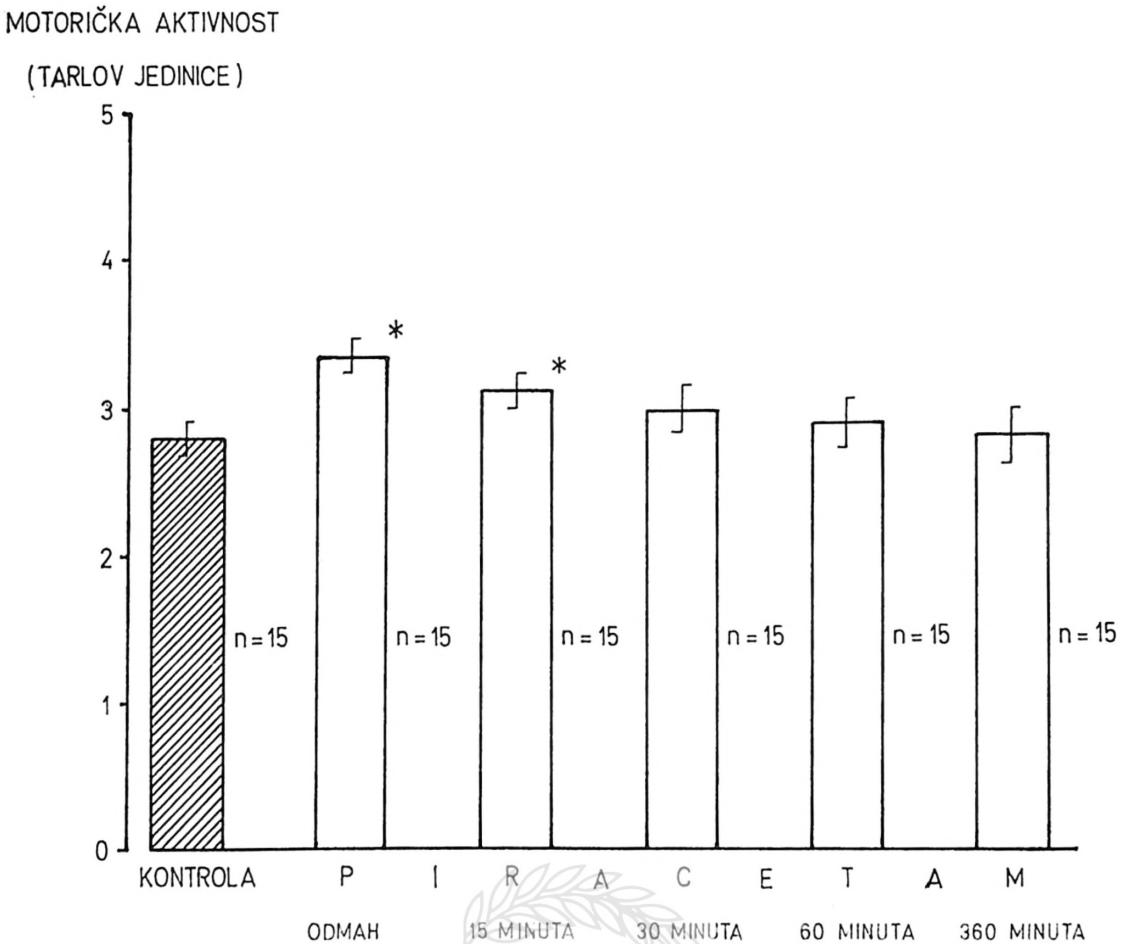
TABELA

Utjecaj različitih supstancija na motoričku aktivnost kunića kojima je KM traumatizirana udarcem od 71 p. cm. * označava statistički značajno popravljanje motoričkih aktivnosti u odnosu na kontrolu. a) rezerpin je davan jednom dnevno tokom 3 dana koja su prethodila kontuziji KM

Supstancija	Doza (mg. kg^{-1})	Motorička aktivnost (T. J. ± S. G.)	Broj životinja
Kontrola (5% otopina glukoze)	10 ml. kg^{-1}	2,8±0,1	20
Fentolamin	3,0	2,8±0,13	13
Dihidroergotoksin (DHE)	0,1	3,3±0,09*	15
Dibenzilin	2,0	2,7±0,07	15
Rezerpin a)	0,5	1,4±0,06	10
Levo Dopa	50,0	1,7±0,06	10
Metil Dopa	20,0	2,2±0,09	11
Propranolol	5,0	2,4±0,06	10
Haloperidol	2,0	2,1±0,1	12
Apomorfin	3,0	1,9±0,1	10
Bromokriptin	3,0	2,9±0,2	10
Dietilamid Lizergijske Kiseline (LSD)	0,14	1,8±0,1	10
5 Hidroksitriptofan	50,0	1,6±0,1	10
Atropin	1,0	3,0±0,08	10
Neostigmin	0,1	2,4±0,12	10
Pikrotoksin	0,5	2,6±0,16	10
Gama Aminomaslačna Kiselina (GAMK)	1500,0	2,1±0,15	10
Strihnin	0,05	2,2±0,1	10
Kofein	10,0	2,1±0,08	13
Piracetam	2000,0	3,3±0,1*	15

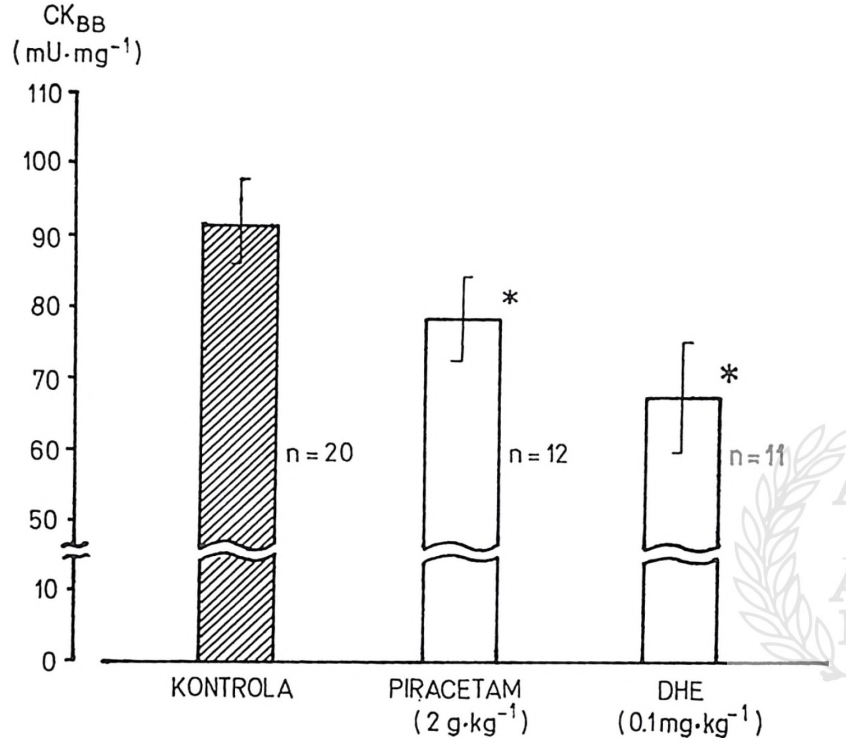
Naime, u prisutnosti ispitivanih tvari motorička aktivnost traumatiziranih životinja ili nije značajno promijenjena ili je čak bila smanjena. Samo su DHE i piracetam statistički značajno popravili motorički deficit uzrokovan traumom KM. Prosječna 9-todnevna motorička aktivnost životinja, koje su dobivale jednom dnevno 0,1 mg. kg^{-1} DHE-a ili 2,0 g. kg^{-1} piracetama i. v., bila je 3,3 ± 0,1 TJ.

Spomenuto djelovanje piracetama je bilo utoliko jače izraženo što je taj nootropik bio dat brže nakon traume. Ako se da 6 sati nakon kontuzije KM, djelovanje mu je beznačajno (Sl. 4).



Sl. 4. — Utjecaj piracetama na motoričku aktivnost kunića čija je KM traumatizirana udarcem od 71 p. cm. Piracetam je dat neposredno nakon kontuzije ili 15 minuta, 30 minuta- 60 minuta, odnosno 360 minuta nakon kontuzije. * označava statistički značajnu razliku prema kontroli

Piracetam i DHE statistički značajno smanjuju aktivnost CK_{BB} u tkivu KM traumatizirane udarcem od 71 p. cm. Naime, aktivnost CK_{BB} kontuzioniranih životinja koje su dobile samo 5-postotnu otopinu glukoze je bila 92 ± 8 mU. mg^{-1}, a kod životinja koje su dobile piracetam 78 ± 6 mU. ml^{-1}, odnosno DHE 68 ± 8 mU. mg^{-1}. Ne postoji statistički značajna razlika u aktivnosti CK_{BB} između životinja koje su dobile piracetam ili DHE (Sl. 5).



Sl. 5. — Aktivnost CK_{BB} u tkivu KM koja je prethodno bila traumatizirana udarcem od 71 p. cm. Kontrolne životinje su dobile 5-postotnu otopinu glukoze, a ostale piracetam ili DHE. * označava statistički značajnu razliku prema kontroli

U toku cijelog eksperimenta niti kod jedne životinje nismo primijetili bilo kakvo nepoželjno djelovanje piracetama ili DHE.

Diskusija i zaključci

Iz naših je rezultata vidljivo da se korištenom metodom može uzrokovati dozirano oštećenje KM, što je u suglasnosti sa rezultatima brojnih istraživanja (2, 3, 5, 7, 8, 10, 19 i 24). Udarac od 27 p. cm uzrokuje prolazne motoričke smetnje, a udarac od 71 p. cm trajnu paraplegiju.

Histološki nalaz ukazuje da su smetnje u motorici uzrokovane propadanjem i sive i bijele tvari KM. To u izvjesnom smislu objedinjuje nalaze Angeloa (2), te Angeloa i sur. (3), koji kazuju da je

propadanje sive supstancije od presudnog značaja, te Hedemana i sur. (13) i Sentera i sur. (22), koji smatraju da je oštećenje bijele tvari kod kontuzije KM od najveće važnosti za nastajanje neurološkog deficita. Naši rezultati također ukazuju da kontuzija KM značajno povećava aktivnost CK_{BB} u tkivu moždine. Zato smatramo da nam aktivnost spomenutog encima može poslužiti kao dobar pokazatelj oštećenja ne samo mozga (7, 9) već i tkiva KM.

Naši rezultati ukazuju da se povećavanjem ili smanjivanjem aktivnosti adrenergijskog, dopaminskog, serotoninskog, kolinergijskog neurotransmiterskog sustava, te mijenjanjem tonusa presinaptičke i postsinaptičke inhibicije pomoću tvari koje značajno utječu na aktivnost spomenutih sustava (4, 18, 19, 20, 21, 24), ne može značajno utjecati na motorički deficit uzrokovan kontuzijom KM. S obzirom na izrazito neujednačene, te vrlo često i potpuno suprotne rezultate sličnih eksperimenata, naši su nalazi potvrdili mišljenje jedne skupine istraživača, a u suprotnosti su sa rezultatima drugih. Naime, prezentirani nalazi su u suglasnosti sa rezultatima da se kontuzijom ne mijenja značajno koncentracija noradrenalina (8) i serotonina u KM (8, 17), ali nismo potvrdili nalaze Osterholma i sur. (19, 20) te Hedemana i sur. (13) da se smanjivanjem aktivnosti adrenergijskog i dopaminskog sustava smanjuje motorički deficit uzrokovan kontuzijom KM.

Za razliku od svih ostalih ispitivanih supstancija, piracetam i DHE značajno smanjuju motorički deficit. Njihovo djelovanje je potvrđeno i značajnim smanjivanjem aktivnosti CK_{BB} u traumatiziranom tkivu. Mehanizam kojim piracetam i DHE smanjuju motoričke smetnje uzrokovane traumom KM nije poznat, ali očito nije vezan za promjene u aktivnosti spomenutih neurotransmiterskih sustava. To se slaže i sa postojećim znanjima o piracetamu, koja kazuju da on nema značajnog utjecaja na aktivnost ispitivanih neurotransmiterskih sustava (6, 12, 23).

Međutim, to isključuje mogućnost da DHE smanjuje motorički deficit dokazanim utjecajem na aktivnost alfa adrenergijskih, serotoninskih i dopaminskih receptora u CNS-u (15, 16, 23).

Piracetam i DHE imaju snažan anabolički učinak na bioenergetski metabolizam (glukoze, adenozintrifosfata, proteina, ribonukleinske kiseline i lipida) u živčanim stanicama. Oni olakšavaju nakupljanje energetskih rezervi jer stimuliraju prijelaz adenozindifosfata u adenozintrifosfat, povećavaju aktivnost adenilat kinaze, te smanjuju nepoželjno djelovanje hipoksije, starenja i traume na aktivnost živčanih stanica (7, 12, 15, 16, 23).

Piracetam smanjuje motorički deficit kontuzioniranih životinja ako se dade brzo nakon traume. Ako se dade nekoliko sati kasnije, djelovanje mu je beznačajno. Razlog tome je, vjerojatno, nastajanje značajnog energetskog deficita i ireverzibilnih funkcionalnih, a možda i strukturalnih promjena u živčanim stanicama, koje nastaju nakon dugotrajnih metaboličkih promjena uzrokovanih kontuzijom KM. U takvim uvjetima piracetam ne može popraviti aktivnost živčanog tkiva.

SUMMARY

NEW ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY OF SPINAL CORD CONTUSION

The contusion of toracolumbal segment of spinal cord in rabbits caused by a strike of 27 p. cm caused a spontaneously reversible motor disfunction of hind legs, while provoked by a strike of 71 p. cm caused spontaneously irreversible paraplegy.

The intensity of motor deficit was parallel with the degree of histological changes in gray and white matter of spinal cord. The contusin of the cord caused an increase in CK_{BB} activity in this tissue.

By changing the activity of adrenergic, dopaminergic, serotonergic, cholinergic neurotransmission and presynaptic and postsynaptic inhibition in the spinal cord, we were unable to improve motor activity of traumatised animals.

Piracetam and DHE significantly reduced mentioned disfunctions of hind legs, and significantly diminished the increase in CK_{BB} activity in contusioned cord tissue. Piracetam and DHE caused their effect without influencing the activity of tested neurotransmittory systems.

LITERATURA

(1) Albin M. S., White R. H., Acosta-Rua G. and al. (1968): J. Neurosurg. 29 (113—120).
(2) Angelo D'C. M. (1973): J. Neurosurg. 39 (209—213).
(3) Angelo D'C. M., Van Gilder J. C. and Taub A. (1973): J. Neurosurg. 38 (332—335).
(4) Atanacković D. and Simonić A. (1978): Iugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta 14/1 (6—8).
(5) Atanacković D., Batistić B. i Simonić A. (1979): Medicina, Rijeka suppl. l. (Acta. Fac. Med. Fluminensis) (5—8).
(6) Atanackov ić D. i Simonić A. (1981): Lij. vjesnik 103 (545—549).
(7) Atanacković D., Simonić A. and Jamnicky B. (1980): Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 250 (266—272).
(8) Bingham W., Goldman H., Friedman S. J. and al. (1975): J. Neurosurg. 43 (162—178).
(9) Cao A., De Virgilis S., Lippi C. and Trabalza N. (1969): Clin. Chim. Acta 23 (475—478).
(10) Croft T. J., Brodkey J. S. and Nulsen F. E. (1972): J. Neurosurg. 36 (402—406).
(11) Gelfan S. and Tarlov I. M. (1956): Am. J. Physiol. 185 (217—229).
(12) Giurgea C. (1976): Current Developments in Psychopharmacol. 3 (223—273). Spectrum Publications, Inc.
(13) Hedeman L. S., Shellenberger M. K. and Gordon J. H. (1974): J. Neurosurg. 40 (44—51).
(14) Kraus J. F. (1980): J. Neurosurg. 53 Suppl. (S 3-S 10).
(15) Loew D. M., Vigouert J. M. and Jaton A. L. (1976): Postgrad. Med. J. 52 Suppl. 1 (40—46).
(16) Meier-Ruge W. and Iwangoff P. (1976): Postgrad. Med. J, 52 Suppl. 1 (45—47).
(17) Naftchi N. E., Demeny M., De Crescito V. and al. (1974): J. Neurosurg. 40 (52—57).
(18) Nemeček S., Šuba P. and Cerman J. (1977): Acta Neurochir. 39 (53—58).
(19) Osterholm J. L. and Mathews G. (1972): J. Neurosurg. 36 (386—394).
(20) Osterholm J. L. and Mathews G. (1972): J. Neurosurg. 36 (395—402).
(21) Osterholm J. L. (1974): J. Neurosurg. 40 (5—33).
(22) Senter H. J., Venes J. L. and Kauer J. S. (1979): J. Neurosurg. 50 (207—216).
(23) Simonić A. (1980): Ph. D. Thesis, Rijeka.
(24) Tarlov J. M,. Gelfan S. and Jensen A. V. (1955): J. Neuropathol. Exp. Neurol. 14 (108—109).
(25) Wurtman R. J. and Zervas N. T. (1974): J. Neurosurg. 40 (34—36).

MARIJA KESER-STANKOVIĆ i DRAGAN STANKOVIĆ

EVALUACIJA PROTEKTIVNIH EFEKATA d-PENICILAMINA I CISTEAMINA (MEA) NA POTENCIJAL MIROVANJA NA MEMBRANI GLATKIH MIŠIĆNIH ĆELIJA IZLOŽENIH DJELOVANJU OLOVA

APSTRAKT. U radu su proučavani i komparirani protektivni efekti d-pencilamina i cisteamina (MEA) na membranski potencijal glatkih mišićnih ćelija u uslovima aplikacije olovnih iona. D-penicilamin i MEA, kao SH protektori na ćelijskoj membrani, poslije dodavanja iona olova ispoljili su različite efekte. D-penicilamin u startu izaziva snažnu depolarizaciju membrane glatkih mišićnih ćelija ileuma. Smanjenje membranskog potencijala je bilo od 42 mV na 15 mV. Nakon dodavanja iona olova potencijal mirovanja se potpuno regeneriše.

Cisteamin u startu izaziva smanjenje potencijala mirovanja od 42 mV na 20 mV. Dodavanje iona olova na cisteamin uslovilo je ireverzibilnu redukciju membranskog potencijala glatkih mišićnih ćelija.

Polazeći od poznatih činjenica da su SH grupe enzimskog sistema na ćelijskoj membrani osjetljive na djelovanje teških metala, posebno olova, primjena ovih antidota, koji posjeduju SH grupe, proizvela je različite efekte: d-penicilamin ispoljio je protektivno djelovanje na ćelijskoj membrani, dok cisteamin nije pokazao inhibitorne efekte na toksično djelovanje olova.

Primjena kelata u trovanju teškim metalima pokazala je da su kelatogeni agensi dobri antidoti u trovanju olovom. Dosadašnja istraživanja (Rothstein, 1967; Keser-Stanković, 1977) dokazala su da olovo posjeduje poseban afinitet prema ćelijskim membranama. Baltrop et al. (1971), Brun et al. (1972) ustanovili su da se olovo veže za mitohondrijalnu komponentu i lizozome. Eksperimentalna istraživanja (Alvares et al., 1972) u intoksikaciji olovom ukazuju na poremećaj prenosa iona i reakcije sa SH skupinama. Sa biološkog stanovišta, SH grupe imaju posebne funkcije u ćelijskoj membrani, različitim subcelularnim dijelovima, u različitim tkivima, uključujući i krv. Izučavajući biohemiju SH grupa membrane, Jocelyn (1972) našao je da su neke od njih potrebne za integritet funkcije Na/K pumpe, difuziju glikoze i aktivnosti membranske ATP-aze. D-penicilamin je sulfamino kiselina srodna cisteinu. Pretežno je ispitivan u tertpiji trovanja olovom, naročito u mobilizaciji olova iz depoa u kostima i organima (Glodberg et al., 1963; Wyllie, 1963; Walshe, 1968) bez dubljeg ulaženja u mehanizme djejstva. Protektivni efekti aminotiola cisteamina (MEA) eksperimentalno su istraživani naročito u radijacionoj

zaštiti. Sugahar et al. (1971) davali su SH protektore cistamin i cisteamin na ćelije kripta duodenuma prije injiciranja spojeva koji blokiraju tiole i uočili njihov zaštitni efekat. Papović i sar. (1978) ispitivali su preživljavanje kontraktilne vakuole paramecium caudatum u uslovima eksperimentalne intoksikacije olovom. Uvođenjem cisteina (0,274 mM) i EDTA (18,58 mM) u inkubacioni medijum našli su da ove supstance doprinose preživljavanju populacija paramecijuma pri dozama olova koje su inače letalne. Protektivno djejstvo ovih supstanci manifestovalo se i na ubrzanje frekvencije pulzacija kontraktilne vakuole. Protektivni efekat bio je ovisan o koncentraciji olovog acetata. Jamakosmanović i sar. (1975), izučavajući parametre združenog akcionog potencijala u uslovima različitih doza UV zračenja, što je uslovilo značajan pad amplitude akcionog potencijala, našli su da je inkubacija nerva u rastvor cisteamina (MEA) 15 minuta prije UV-zračenja zaštitila akcioni potencijal od UV-efekata. Fox et al. (1975) referisali su o značajnim protektivnim efektima cisteamina (MEA) na akcioni potencijal nerva zračenog različitim dozama UV-zračenja. Rezultati istraživanja (Jamakosmanović et al., 1982) ukazuju da je inkubacija nerva u većoj koncentraciji cisteamina i cistamina prije UV-zračenja ispoljila manje protektivno djelovanje, koje je bilo naglašeno pri svim ispitivanim dozama UV-zračenja.

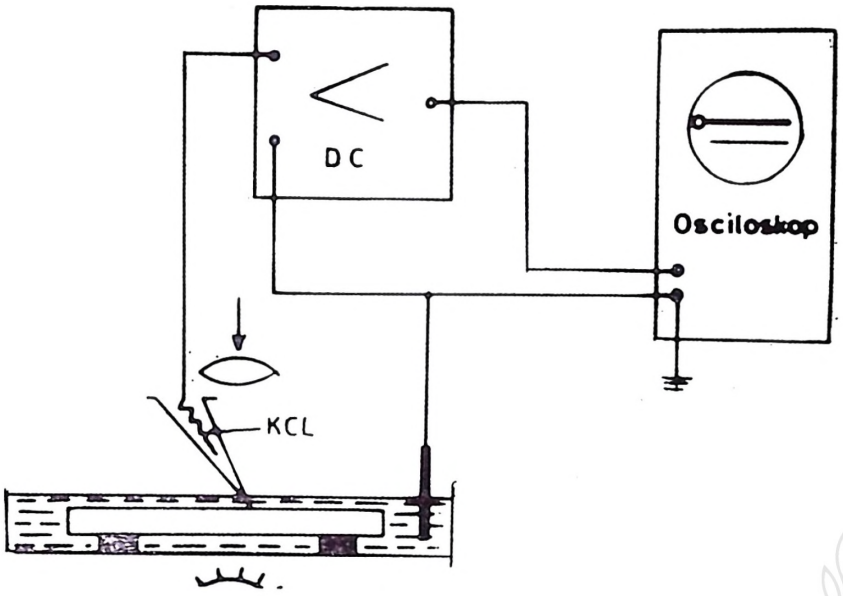
Zaštitno djelovanje cisteamina u trovanju teškim metalima nije izučavano. Naše istraživanje interakcije cisteamina i olova na neuromišićnoj transmisiji smo već ranije referisali (Keser-Stanković, 1980). U organizmu kelatizirajući agensi djeluju kompetitivno sa tjelesnim konstituentima, vezujući toksične supstance. Kelatizirajući agensi posjeduju izraženu selektivnost za određene toksične supstance. Reaktivne SH grupe koje posjeduju d-penicilamin i cisteamin (MEA) uvjetuju njihov afinitet za teške metale, pa i za olovo. Efekti ovih supstanci, kao i njihovo uzajamno djejstvo sa olovom na nivou ćelije, još su uvijek nedovoljno jasni. Dosadašnja istraživanja nisu kompleksno sagledala varijacije u veličini membranskog potencijala u uslovima djelovanja ovih antidota i interakcije olova i antidota. Bilo je od interesa ispitati efekte ovih SH protektora na ćelijskoj membrani glatkih mišićnih ćelija i njihovo ponašanje u prisustvu olovnih iona.

Materijal i metode

Za mjerenje membranskog potencijala u eksperimentu koristili smo izolovani ileum dužine 3 cm. koji smo inkubirali u 20 ml. Tyrodeovog rastvora, premostili i učvrstili preko mostića pluta iznad izvora svjetlosti u polju stereomikroskopa. Sistem za mjerenje membranskog potencijala uključuje staklenu mikroelektrodu ispunjenu sa 3 M. KCL, sa prečnikom vrha ispod 0,5 mikrona i otporom od 10—20 M. Ohma. Mikroelektroda je preko DC-pojačala vezana na katodni osciloskop, a preparat je uzemljen Ag/AgCl elektrodom uronjenom u rastvor (slika 1).

Postupak mjerenja membranskog potencijala obuhvata testiranje potencijala vrha elektrode u rastvoru i dovođenje instrumenta na nultu liniju. Prije mjerenja potencijala mirovanja utvrđeno je da olovo i korištene supstance ne izazivaju varijacije u nultom položaju uređaja

za mjerenje. Membranski potencijal je mjeren uvođenjem mikroelektrode pomoću hidrauličkog sistema za mikromanipulaciju na Brinkmanovom postolju, uz vizuelnu kontrolu položaja vrha elektrode.



Slika 1. — Shematski prikaz uređaja za mjerenje membranskog potencijala

Očitavanje membranskog potencijala vršeno je registrovanjem elektronegativnosti defleksijom elektronskog mlaza u odnosu na nultu liniju, uz korekciju za faktor pojačanja (DC). Registracija membranskog potencijala vršena je svake minute u toku pet minuta. Eksperimentalni period za svaku ispitivanu supstancu iznosio je ukupno 20 minuta (ukupno je izvršeno po 10 mjerenja za svaku supstancu). U toku prvih pet minuta vršena su mjerenja membranskog potencijala u fiziološkom rastvoru, sljedećih pet minuta u prisustvu noradrenalina (NA) u finalnoj koncentraciji 10^{-6} M. odmah, i to svaki 15 sec. do jedne minute a zatim svake minute u toku pet minuta. Kako prilikom ovih mjerenja nisu nađene varijacije u vrijednosti potencijala, u posudu sa izolovanim ćelijama davali smo ispitivane supstance u određenoj koncentraciji i registrovali vrijednosti membranskog potencijala u istom vremenskom periodu. Da bismo ispitali uzajamne efekte antidota i olova na potencijal mirovanja, na ispitivane antidote bez ispiranja dodavali smo olovne ione u finalnoj koncentraciji 10^{-5} M. i registrovali njihove uzajamne efekte na isti način kao pri ispitivanju efekata svake pojedine supstance na potencijal mirovanja.

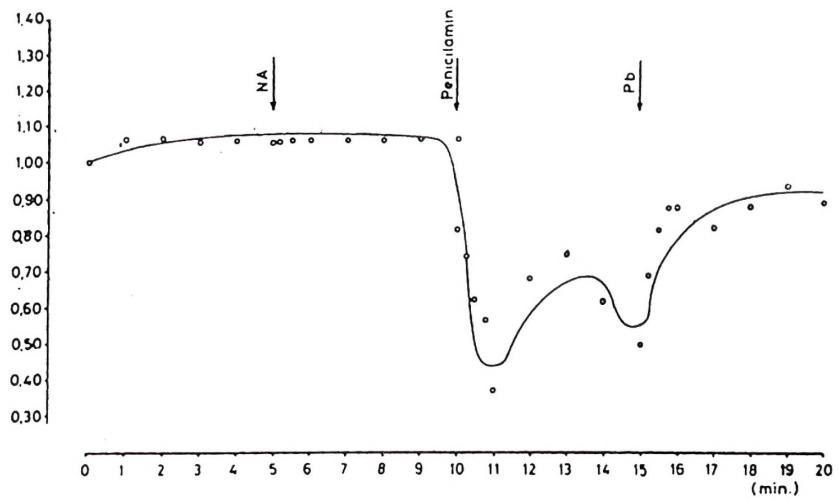
ANU BiH АНУ БиХ

Rezultati

Radi sagledavanja efekata antidota i njihovog protektivnog djejstva u prisustvu olova na membranski potencijal, rezultati su svedeni na relativne vrijednosti membranskog potencijala glatkih mišićnih ćelija ileuma. Vrijednosti membranskog potencijala u prvih pet minuta mjerenja kretale su se od 40—40,2 mV. Da bi se inhibirali peristaltički pokreti ileuma i nesmetano mjerio membranski potencijal, dodali smo NA u finalnim koncentracijama 10^{-6} M. Vrijednosti membranskog potencijala se nisu mijenjale i iznosile su 40—40,2 mV. U 10. minuti eksperimenta dodat je d-penicilamin u finalnoj koncentraciji 10^{-5} M., koji je u startu izazvao pad membranskog potencijala na 82% stantnih vrijednosti. Nakon 15 sec. vrijednosti su bile 75%, u 30. sec. 62%, u 45. sec. 50%, i na kraju prve minute vrijednosti su bile svega 37% od startne vrijednosti potencijala mirovanja; sa 42,5 mV potencijal mirovanja je pao na 15 mV.

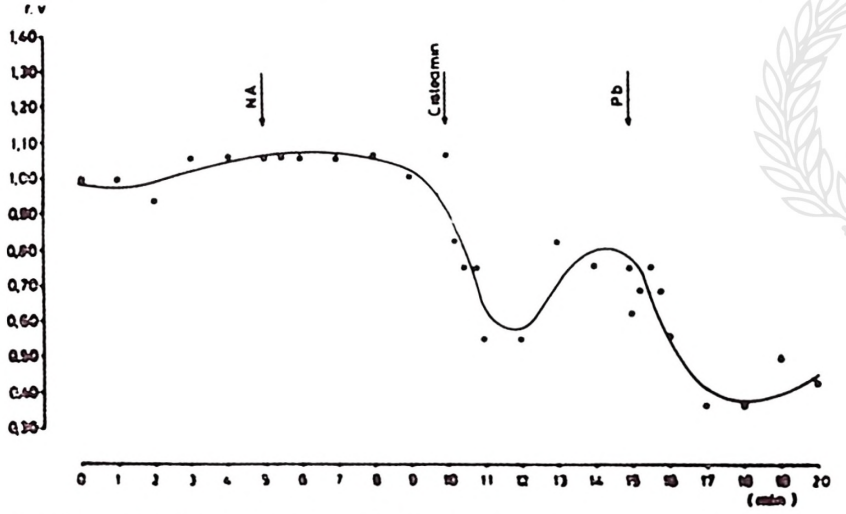
Međutim, u drugoj minuti aplikacije d-penicilamina membranski potencijal se regeneriše na 69%, u 3. minuti na 75%. U 4. i 5. minuti potencijal mirovanja ponovo opada na 50% vrijednosti potencijala mirovanja.

Aplicirano olovo na d-penicilamin u startu regeneriše membranski potencijal na 63%, nakon 15 sec. 69%, nakon 30 sec. na 82%, da bi na kraju prve minute poslije aplikacije olovnih iona vrijednosti potencijala mirovanja iznosile 88% startne vrijednosti. U daljih pet minuta mjerenja potencijal mirovanja se progresivno regeneriše i dostiže 94% startne vrijednosti membranskog potencijala (slika 2).



Slika 2. — Efekti d-penicilamina i interakcije d-penicilamina i olova na membranski potencijal

Fiziološke varijacije potencijala mirovanja u prvih pet minuta mjerenja kretale su se u dijapazonu od 37 do 42,5 mV. Dodavanjem NA vrijednosti su se kretale od 40 do 42,5 mV. Aplicirani cisteamin (MEA) u finalnim koncentracijama od 10^{-5} M. u startu izaziva pad potencijala mirovanja na 75% startnih vrijednosti, u 15. sec. se regeneriše na 82%, u 45. sec. ponovo opada na 75% i na kraju prve minute poslije aplikacije cisteamina (MEA) iznosi 50% startnih vrijednosti membranskog potencijala. U drugoj minuti poslije aplikacije cisteamina vrijednosti potencijala mirovanja ostaju iste, tj. sa 42,5 mV vrijednosti potencijala mirovanja iznosio je 20 mV. U trećoj minuti poslije aplikacije cisteamina potencijal mirovanja se regeneriše na 82%, zatim ponovo opada i na kraju pete minute aplikacije MEA iznosi 75% startne vrijednosti. Olovo dodato na cisteamin u startu uzrokuje pad potencijala mirovanja na 62%, u 15. sec. se regeneriše na 69%, u 30. sec. na 75%, u 45. sec. ponovno opada i na kraju prve minute poslije aplikacije olovnih iona na cisteamin (MEA) vrijednosti potencijala mirovanja bile su 56% startnih vrijednosti. U 2. i 3. minuti aplikacije olovnih iona na cisteamin nastavlja se progresivno opadanje potencijala mirovanja do 37% startnih vrijednosti. Međutim, u 4. minuti dolazi do ponovne regeneracije, tako da su na kraju pete minute nakon aplikacije olovnih iona na cisteamin (MEA) vrijednosti potencijala mirovanja iznosile 44% polaznih vrijednosti membranskog potencijala (slika 3).



Slika 3. — Efekti cisteamina i interakcije cisteamina i olova na membranski potencijal

Diskusija i zaključci

Analiza rezultata ukazuje da d-penicilamin i cisteamin (MEA) kao protektori na ćelijskoj membrani u prisustvu olovnih iona ispoljavaju različite efekte. D-penicilamin uzrokuje snažnu inicijalnu depolarizaciju membrana glatkih mišićnih ćelija ileuma (od 42,5 na 15 mV), ali u toku eksperimenta potencijal mirovanja pokazuje tendenciju ka regeneraciji. Dodavanjem olovnih iona dolazi do gotovo potpune resti-

tucije membranskog potencijala. Protektivni efekti d-penicilamina na membrani glatkih mišićnih ćelija u skladu su sa kliničkim zapažanjima o protektivnom djelovanju d-penicilamina u intoksikaciji sa olovom (Goldberg, Wallie, Walshe). Aminotiol cisteamin (MEA) u startu izaziva pad membranskog potencijala na 75% startnih vrijednosti, a do kraja prve minute poslije aplikacije cisteamina i na 50% (20 mV). U toku eksperimenta potencijal mirovanja se postepeno regeneriše. Međutim, dodavanje olovnih iona uzrokuje ireverzibilnu redukciju membranskog potencijala glatkih mišićnih ćelija ileuma. Rezultati naših istraživanja protektivnih mogućnosti cisteamina (MEA) nisu u skladu sa rezultatima Papovića i sar., koji su primjenom cisteina i EDTA u određenim koncentracijama u prisustvu olovnih iona uočili protektivni efekat. Upoređujući rezultate naših istraživanja s rezultatima ovih autora, pretpostavljamo da je taj protektivni efekat bio rezultat prisutne komponente EDTA. Ispoljeni zaštitni efekti cisteamina u uslovima UV-zračenja na akcionom potencijalu (Jamakosmanović i sar.) nisu se mogli dokazati na membranskom potencijalu glatkih mišićnih ćelija u prisustvu olovnih iona. Depolarizirajući efekti d-penicilamina i MEA na membrani glatkih mišićnih ćelija vjerovatno su posljedica pojačane difuzibilnosti tih spojeva kroz ćelijsku membranu. Polazeći od poznatih činjenica da su SH grupe encimskih sistema na ćelijskoj membrani i konstituenata ćelije osjetljive na djelovanje teških metala, pa i olova, primjena ovih antidota koji posjeduju SH grupe pokazala je različite efekte.

D-penicilamin ispoljio je protektivno djejstvo na ćelijskoj membrani dok cisteamin nije inhibirao toksične efekte olova. Različiti efekti ovih supstanci vjerovatno su posljedica različitog afiniteta vezivanja Pb iona na SH grupe d-penicilamina, odnosno cisteamina. SH grupe d-penicilamina jače vežu Pb ione i na taj način pokazuju veći protektivni efekat. Kelatogeni mehanizmi ovih SH protektora trebalo bi da budu predmet daljeg istraživanja.

SUMMARY

EVALUATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF d-PENICILLAMINE AND CYSTEAMINE (MEA) ON THE MEMBRANE RESTING POTENTIAL OF THE SMOOTH MUSCLE CELLS

In this work the protective effects of d-Penicillamine and cysteamine (MEA) on the membrane resting potential of smooth muscle cells after application of lead ions was studied. D-Penicillamine and MEA. like SH protectors on the cell membrane, after lead ions were added, showed different effects. D-Penicillamine causes strong initiale membrane repolarisation of the smoouth muscle cells of ileum (the decrease of membrane potential was from 42 mV to 15 mV).

Foflowing application of lead ions the resting membrane potential was totally regenerated. Cysteamine at the start causes the decrease of the membrane resting potential (from 42,5 mV to 20 mV). During the course of the experiment the resting potential was gradually regenerated. Applied lead ions on cysteamine caused ireversible reduction of the membrane potential of smooth muscle cells Starting from the known facts that SH groups of enzymatic systems on the cell membrane are susceptible to the action of the heavy metals, particularly the lead, the application of those antidots which possess SH groups showed different effects. D-Penicillamine showd the protective effects on the cell membrane and cysteamine did non inhibit the toxic effect of the lead.

LITERATURA

Alvares, A. P., Leight, S., Cohn, J., Kappas, A. (1972): *Lead and methyl mercury: Effects of acute exposure on cytochrome P-450 and mixed function oxydase system in the liver.* J. Exp. Med. 135, 1406.

Baltrop, D., Smith, A. (1972): *Lead binding to human haemoglobin.* Experientia 28, 76.

Brun, U., Brun, A. (1972): *Histochemical evidence for lysosomal uptake of lead in tissue cultured fibroblasts.* Histochemie, 29, 140.

Fox, J., Hof, D., Schwarz, W. (1975): *Localization and characterization of ultraviolet photoreactions in the nerve membrane.* 5th Internat Biophysics Congress Copenhagen, Abstract 480.

Goldberg, A., Smith, J. A., Lochhead, A. C. (1963): *Treatment of lead poisoning with oral penicillamine.* Brit. Med. J. 1, 1270.

Jamakosmanović, A., Leicher, Z., Nakaš, M., Drecun, M. (1975): *Protective effects of Cysteamine on the action potential of nerve against UV radiation.* 5th Internat Biophysics Congress, Copenhagen, Abstract 237.

Jamakosmanović, A., Nakaš, M. and Mara Drecun. (1982): *Protective action of mixed disulphides and thiols on the compound action potential of nerve against UV radiation Period.* Biol. Vol. 84. No 2 136—139.

Jamakosmanović, A., Nakaš, M., Drecun M. (1978): *The protective effect of mercaptoethylamine on the appearance of block bioelectrical nerve activity evoked by varying doses of UV radiation.* Period, biol. 80 : 87.

Jocely, P. C. (1972): *Biochemistry of the SH group.* Acad Press. New York.

Keser-Stanković, M. (1977): *Lead effects on the membrane potential of smouth muscle cells.* Folia Medica, Vol. XII, 81—90.

Keser-Stanković, M., Stanković, D. (1980): *Interakcija cisteamina i olova na izolovanom ileumu normalnih i tretiranih životinja.* Radovi LI, knj. 18. Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, 65—73.

Papović, R., Rozhaja and Jablanović M. (1978): *Behaviour of parameciium caudatum populationas under conditions of experimental lead poisoning.* Acta. Biol. Med. Exp. Vol. 3, 83—88.

Rothstein, A. (1961): *The cellmembrane as the site of action of heavy metals.* AEC. Research and Development Report Ur — 459.

Willie, J., Petermann, H., Petermann, E. (1963): *Effects of penicillamine in promoting lead excretion.* Car. Med. Ass. J. 88, 1155.

Walshe, J. M. (1968): *Toxic reactions to penicillamine in patients with Wilson's disease.* The Postgrad. Med. J. Supp. v. 44, 6.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

Štampa: RO »DES« — Sarajevo
Za štampariju: Sulejman Fejzagić, graf. inž.