Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Ispitivanje uticaja tireoidektomije i pankreatektomije na metabolizam glukoze, sadržaj holesterola, ukupnih proteina i citološke odnose u krvi ovaca: disertacija

Hamamdžić, Muhidin

1971

https://bastina.anubih.ba/handle/123456789/851

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

MUHIDIN HAMAMDŽIĆ

ISPITIVANJE UTICAJA TIREOIDEKTOMIJE I PANKREATEKTOMIJE NA METABOLIZAM GLUKOZE, SADRŽAJ HOLESTEROLA, UKUPNIH PROTEINA I CITOLOŠKE ODNOSE U KRVI OVACA

DISERTACIJA

Sarajevo, 1971

Iz Zavoda za fiziologiju domaćih životinja /šef prof. dr V. Magazinović/ Veterinarskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu.

Radnja je radjena pod rukovodstvom prof. dr V.Magazinovića i prof. dr S. Begovića.

ISPITIVANJE UTICAJA TIREOIDEKTOMIJE I PANKREATEKTOMIJE NA METABOLIZAM GLUKOZE, SADRŽAJ HOLESTEROLA,UKUPNIH PROTEINA I CITOLOŠKE ODNOSE U KRVI OVACA

D i s e r t a c i j a

M u h i d i n H a m a m d ž i ć

Sarajevo, 1971.

Za izbor teme i svesrdnu pomoć prilikom izrade ovoga rada dugujem veliku zahvalnost prof. dr V.Magazinoviću,šefu Zavoda za fiziologiju Veterinarskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu.

Posebnu zahvalnost izražavam prof. dr S.Begoviću, šefu Zavoda za patološku fiziologiju Veterinarskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu, čije su mi korisne sugestije i dragocjena stručna pomoć bile od velike koristi pri obradi ove teme.

Zahvaljujem se doc. dr Lj.Stipančeviću, dr Z. Miloševiću, E.Horšić te ostalim saradnicima Hirurške klinike Veterinarskog fakulteta u Sarajevu, kao i dr M.Prciću, profesoru Hirurške klinike u Sarajevu, za nesebičnu pomoć pri pankreatektomiji ovaca.

Osjećam za potrebno da se na ovom mjestu najtoplije zahvalim dr A.Fajgelju, dr R.Bokonjiću, dr D.Kociću i ostalim saradnicima Punkta za radioizotope I Interne klinike u Sarajevu, koji su mi omogućili i pomogli da primijenim jednu od najsavremenijih metoda za detekciju aktivnog tkiva štitnjače.

Zahvalnost izražavam i prof. dr E.Gavezu, šefu Zavoda patološku morfologiju Veterinarskog fakulteta u Sarajevu, kao i njegovim saradnicima doc.dr F.Sudariću i doc. dr A. Djuviću za ukazanu pomoć pri patoanatomskim i histološkim analizama.

Zahvaljujem se takodjer i prof. dr D.Ilančiću, šefu Zavoda za stočarstvo Veterinarskog fakulteta u Sarajevu i asistentima dr F.Pandži i dr S.Adiloviću koji su mi pomogli pri statističkoj obradi rezultata.

Na kraju, želim takodjer da se zahvalim svojim vrijednim saradnicima asistentu A.Sivčeviću i laborantima N.Perišić i N.Spahija, bez čije pomoći ne bih mogao savladati toliko brojne hemijske i hematološke metode primijenjene u ovom radu.

Uspomeni
Na Prof. dr Aleksandra Sabovljeva
utemeljivača fiziologije na Univerzitetu u Sarajevu,
uz respekt i privrženost njegovim idejama,
posvećujem
ovu disertaciju

Autor

Moto:

"Fiziologija bi sva svoja istraživanja morala organizovati tako da rezultati iz njenih ispitivanja otkriju da li su unutrašnje reakcije organizama formirane i adaptirane na fizikalne i hemijske uslove ekološke situacije i naročito na trofične uslove karike u kojoj žive i na lanac iz koga crpu svoju hranu". - Prof. dr Aleksandar Sabovljev: Diferencijacije u životinjskom svijetu", str. 67, Novi Sad, 1962.g.

S A D R Ž A J

1. U V O D 1

2. PREGLED LITERATURE

2.1. Podaci o tireoidektomiji 4

2.2. Podaci o eksperimentalnom dijabetesu biljojeda 9

2.3. Podaci o primjeni nekih specifičnih testova u cilju ispitivanja funkcionalnog stanja regulacionih mehanizama prometa ugljenih hidrata u preživara 2o

3. VLASTITA ISTRAŽIVANJA

3.1. Pokusni materijal 35

3.2. Uzimanje krvi i priprema uzoraka za analizu.. 35

3.3. Eksperimentalna tehnika 35

3.3.1. Biohemijske metode 36

3.3.2. Specifični testovi za ispitivanje aktivnosti regulacionih mehanizama metabolizma ugljenih hidrata..... 37

3.3.3. Hematološke metode 38

3.3.4. Hirurška eksperimentalna tehnika..... 39

3.3.5. Metoda provjere kompletnosti tireoidektomije i mogućnosti postojanja akcesornog tkiva štitnjače 4o

3.3.6. Metoda statističke obrade rezultata... 41

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. TIREOIDEKTOMIJA OVACA 43

4.1.1. Klinička slika tireoidektomisanih ovaca 43

4.1.2. Verifikacija atireotičnog stanja 46

4.1. 3. Hemtološke analize 5o

4.1.4. Hemijske analize krvi i seruma 54

4.1.5. Intraruminalno opterećenje glukozom.... 57

4.1.6. Intravenozno opterećenje glukozom..... 6o

4.1.7. Osjetljivost na s/c aplikaciju insulina. 62

4.1.8. Uticaj tireoidektomije na resorpciju glukoze kroz sluznicu buraga 63

4.2. PANKREATEKTOMIJA OVACA 68

4.2.1. Hematološke analize 71

4.2.2. Hemijske analize krvi i seruma..... 72

4.2.3. Kvalitativna analiza urina 73

4.2.4. Opterećenje glukozom 75

4.2.5. Osjetljivost na insulin 77

5. DISKUSIJA 78

5.1. TIREOIDEKTOMIJA 8o

5.1.1. Operativni zahvat 8o

5.1.2. Klinička slika 81

5.1.3. Hematološki nalazi 83

5.1.4. Uticaj tireoidektomije na metabolizam ugljenih hidrata 85

5.1.5. Uticaj tireoidektomije na koncentraciju serumskog holesterola 1o5

5.2. PANKREATEKTOMIJA 1o7

5.2.1. Klinička slika 1o9

5.2.2. Analiza nekih pokazatelja ugljikohidratnog prometa kod pankreatektomisanih ovaca 1o9

5.2.3. Analiza rezultata praćenja holesterinemije 117

5.2.4. Analiza rezultata praćenja proteinemije 119

5.2.5. Amilolitička aktivnost krvi pankreatektomisanih ovaca 12o

6. Z A K L J U Č A K 121

6.1. Tireoidektomija 121

6.2. Pankreatektomija 124

7. LITERATURA 127

1. U V O D

Bitna karakteristika života je stalna razmjena materija i energije izmedju živih organizama i spoljne sredine. Ova raz mjena nije ni jednostavan ni jednosmjeran proces; ona je stal na, složena i obostrana medjureakcija koja usko povezuje i fun kcionalno objedinjava živi svijet s njegovom okolinom, a isto- vremeno omogućava samo postojanje života.

Na promet materija i energije izmedju živih organizama i spoljnjeg svijeta nadovezuje se unutrašnji promet u živim strukturama tako da ovi prometi predstavljaju jedinstvenu cje linu.

Živi organizmi predstavljaju visoko i posebno organizo- vane protočne sisteme materija koje uzimaju iz spoljnjeg svi- jeta i od kojih su u krajnjoj liniji i sami izgradjeni. Otuda najneposredniji i trajan uticaj vrsta materija, koje se uzima ju u vidu hrane, na cjelokupnu strukturu i funkcionisanje or- ganizma. Hrana i tokovi hranljivih supstanci čine svaku živu organizaciju morfološki adekvatnom, funkcionalnom i permanen- tno promjenljivom, a istovremeno djeluju i kao najefikasniji faktori medjusobne povezanosti pojedinih struktura u jedins - tvene poretke organizma.

Savremena fiziologija čini velike napore da doprinese ši rem i dubljem poznavanju organizacije i funkcionisanja unutra šnjih tokova materija i energije, orijentišući se prvenstveno na ove procese u samim živim strukturama.

Brojne funkcije u organizmu, često i po prostornom i vre menskom redoslijedu znatno udaljene, objedinjavaju se u sklad nu cjelinu. U relativnim značenjima ova karakteristika je svoj stvena kako jednoćelijskim tako i najsavršenijim organizmima.

Pored hrane, kao bazičnog ili inicijalnog primitivnog he mijskog sistema materijalne i funkcionalne povezanosti, kod složenih živih bića izgradjene su i posebne funkcije sa zadat

kom da doprinesu obezbjedjivanju stalnosti sastava struktura, tokova prometa i funkcija. U tom pogledu teško je razlikovati mehanizme koji obezbjedjuju efikasno prilagodjavanje živih organizama uslovima stalno promjenljive spoljne sredine od mehanizama koji obezbjedjuju stalnost sastava "unutrašnjeg milijea". U živim organizmima su izgradjeni jedinstveni mehanizmi regulacija jedinstvenog prometa materija. Od izvanrednog je značaja sagledavanje i otkrivanje zakonitosti funkcionalnog integriteta oba područja ovog jedinstvenog procesa.

U toku evolucije izgradjeni dopunski regulacioni sistemi prometa materija i medjusobne funkcionalne povezanosti pojedinih struktura organizma funkcionišu u vidu posebne humoralne i nervne integrativne korelacije. Specijalna humoralna korelacija zasniva se na uskladjenoj aktivnosti endokrinih žlijezda koje čine specijalne organe hemijske korelacije. Posredstvom univerzalne transportne funkcije krvi produkti endokrinih žlijezda neposredno djeluju na promet materija u organizmu.

Iako funkcija endokrinog sistema već odavno privlači pažnju eksperimentalno-fizioloških istraživanja, još uvijek, naročito na nekim područjima, nije se stiglo daleko. Savremena komparativna endokrinologija obično izvlači svoje zaključke iz rezultata eksperimenata na malim laboratorijskim životinjama ili koristi empiriju i klinička iskustva humane medicine. Medjutim, fiziologija domaćih životinja, proučavajući fundamentalne fiziološke aspekte visoko produktivnog stočarstva, mora svoju pažnju više usmjeravati i ka specifičnoj endokrinoj regulaciji prometa materija kod najvažnijih vrsta domaćih životinja. To se naročito odnosi na razjašnjavanje i preveniranje veoma složenih metaboličkih osnova u kritičnim tačkama produkcije. Upravo kod visokoproduktivnih rasa, naročito preživara, ispoljava se u procesu eksploatacije značajna labilnost zasnovana na disbalansima i poremećajima regulacije prometa materija.

Vrlo malo podataka nudi literatura o specifičnostima regulacija prometa materija u preživara. S jedne strane to je posljedica prilično teških uslova eksperimentalnog rada na velikim životinjama, a s druge strane nedovoljna je orijentacija istraživanja na ovo značajno područje.

Zadatak ovog rada je da se primjenom niza različitih me toda ispita na koji se način tireoidna žlijezda i pankreas uk ljučuju u složene procese regulacije prometa i da se analizom dobijenih podataka detaljnije sagledaju ovi specifični humoral ni mehanizmi regulacija kod ovaca.

Preživari čine veliku grupaciju životinjskih vrsta koja je izvanredno osposobljena za probavu grubih hraniva. Zahva - ljujući bogatstvima izvora ovakve hrane, nalazimo je na svim geografskim širinama. Poboljšanja u produkciji ovih, za čovje ka ekonomski veoma važnih, vrsta zasnivaju se na poboljšanju ishrane i na boljem poznavanju regulacija unutrašnjeg prometa. U uslovima intenzivne proizvodnje, specifični intermedijarni metabolizam izvor je specifičnih metaboličkih poremećaja i obo ljenja kod preživara. Ovdje se na prvom mjestu misli na sin - drom ketoza i graviditetne toksemije ovaca. Opšte biološki,me dicinski i ekonomski aspekti se isprepliću, a usljed metaboli čkih debalansa nastaju i neposredni gubici i izrazito smanje- nje produkcije.

U novije vrijeme ističe se i izvanredan značaj komparativnih endokrinoloških ispitivanja za humanu medicinu. U tom pogledu veoma je interesantno da bi istraživanja i egzaktnija spoznaja o uzrocima velike razlike u karakteru sindroma dijabetesa kod različitih vrsta, mogla da doprinesu razjašnjavanju etioloških faktora i prirode dijabetesa kod ljudi. Ovo postaje utoliko interesantnije što se već zna da se preživari po mnogim karakteristikama metaboličkih regulacija ponašaju kao lju di ili monogastrične vrste u predijabetičnom stanju.

Imajući ovo u vidu i slijedeći ideje prof. dr A. Sabovljeva, priključili smo se našim radom kompleksnim istraživa - njima područja regulacija prometa materija kod preživara.

2.1. Podaci o tireoidektomiji

Tireoideja spada u organe o čijoj se ulozi počelo veoma rano razmišljati. Ovo je vjerovatno posljedica njene istaknute topografsko-anatomske lokalizacije, a i izražene sklonosti ka patološkim promjenama u veličini. Tako ima podataka da se ova žlijezda pominje još kod Galena /34/ i da su u Hipokratovo vrijeme vršeni pokušaji liječenja gušavosti /218/. Dugo vremena je funkcija ove žlijezde bila predmet filozofskih spekulacija. Medjutim, podatke o fiziološkoj funkciji tireoideje, kao organa s unutrašnjim lučenjem, nalazimo tek u prvoj polovini prošlog vijeka. C o i n d e t je 1820. godine dokazao da davanje joda ublažava izvjesne tipove gušavosti, a C u r l i n g 1850. godine da sporadične slučajeve kretenizma prati kompletna atrofija tireoideje /163/.

Prve podatke o posljedicama eksperimentalne tireoidektomije dali su P a r r y /1825.godine/, G r a v e s /1835.godine/ i B a s e d o w /1840.godine/ /34/. Početni rezultati praćenja hipotireotičnog stanja, koji su prvenstveno potekli od kliničara a zatim i od malobrojnih eksperimentatora, podstakli su veoma opsežna istraživanja, tako da se ubrzo tireoidna žlijezda izdvojila medju najviše istraživane organe. Medjutim, velika većina tih istraživanja vršena su na psima i malim eksperimentalnim životinjama, a vrlo malo na preživarima i biljojedima uopšte.

B o d a n s k y /28, 29/ je vršio tireoidektomiju u ovaca s ciljem ispitivanja značaja ove žlijezde u regulaciji prometa ugljenih hidrata. Prema nalazima ovog autora, normalne vrijednosti glikemije netretiranih životinja iznosile su 60 ± 5 mg%, a tireoidektomisanih 45 ± 5 mg%. Osim toga, konstatovano je da aplikacija tiroksina izaziva hiperglikemiju kako kod normalnih tako i u tireoidektomisanih životinja. Interesantno je napomenuti da je u grupi tireoidektomisanih ovaca ustanovljena manja ujednačenost nivoa glikemije. Kao razlog za ovo autor navodi različitu dob u kojoj je vršena operacija kao i mogućnost postojanja akcesornog tkiva tireoideje kod pojedinih životinja.

J. B o s t /32/ ispitivao je reakciju normalnih i tireoidektomisanih ovaca na niske temperature i, izmedju ostalog, ustanovio pad holesterola kod tireoidektomisanih ovaca za 20% u odnosu na preoperativne vrijednosti.

H a c k e t i sar. /92/ 93/ vršili su na ovcama komparativna istraživanja posljedica operativne tireoidektomije kao i oštećenja ove žlijezde sa ablativnim dozama J^{131}. Posljedice su prosudjivali na osnovu praćenja vrijednosti PBJ, kreatinina, fosfora, ureje, holesterola, kalcija, broja leukocita, koncentracije hemoglobina te vrijednosti hematokrita.Oni su ustanovili da se u tireoidektomisanih životinja smanjivala koncentracija PBJ, dok se koncentracija kreatinina povećavala u periodu neposredno poslije operacije. Limfopenija se razvijala u toku drugog postoperativnog mjeseca, a koncentracija neorganskog fosfora se povećavala u posljednjoj fazi pokusa. Nisu bile zapažene značajne promjene u vrijednostima kalcija, hemoglobina, hematokrita i broja neutrofila. Ovi rezultati se podudaraju s onima dobijenim nakon tretmana s ablativnim dozama J^{131}.

Premda nisu imali vrijednosti dobijene na istim životinjama u pre-eksperimentalnom periodu u cilju uporedjivanja,autori ipak, komparirajući vrijednosti dobijene u postoperativnom periodu sa onima kod grupe kontrolnih životinja, zaključuju da se vrijednosti holesterola u toku prva četiri mjeseca nakon tireoidektomije nešto smanjuju.

U namjeri da ispita ulogu tiroksina u regulaciji metabolizma lipida preživara, P.M.R i i s /191/ je vršio tireoidektomiju kod dva teleta u dobi od oko 2 mjeseca. Vadjenje tireoideje kod ovih životinja imalo je za posljedicu značajno povećanje nivoa holesterola i smanjenje koncentracije fosfolipida, dok su aplikacijom tiroksina postignute suprotne promjene.

Obzirom da ćemo u nedostatku podataka o efektima tireoidektomije kod biljojeda biti prisiljeni naše rezultate komparirati s rezultatima pokusa na drugim životinjskim vrstama,možda nije suvišno navesti neke od njih koje smatramo najinteresantnijim.

Vrlo opsežna istraživanja funkcije štitnjače kod svinja izvršio je u najnovije vrijeme F o r e n b a c h e r sa saradnicima /75/. Karakter kliničke slike njegovih tireoidektomisanih svinja zavisio je od dobi u kojoj je operacija izvršena i eventualne prisutnosti akcesornog tkiva štitnjače. U skladu s ovim činjenicama autori su kod svojih pokusanih životinja mogli razlikovati dva tipa hipotireoza: subklinički i klinički-manifestni. Općenito se može reći da u pogledu kliničkih manifestacija eksperimentalnog hipotireoidizma svinja nije bilo nekih uočljivih razlika u odnosu na ono što je do danas ustanovljeno kod drugih životinjskih vrsta. Simptomi su se kretali zavisno od već pomenutih faktora, od znakova kržljavosti, preko miksedematoznih promjena pa do znakova izraženog kretenizma.

Prateći promjene u crvenoj krvnoj slici, autori su zapazili da je kod životinja koje su operisane u dobi od 5-6 nedjelja broj eritrocita, nakon prolaznog pada, porastao za 80-100% od prvobitnih vrijednosti. U kasnijem toku subkliničke hipotireoze kod većine životinja je broj eritrocita pokazivao pad i do 20%, dok je koncentracija hemoglobina porasla za 10% u odnosu na polaznu vrijednost. Prema tome, razvili su se znaci hiperhromne anemije umjerenog tipa. Vrijednosti hematokrita su pratile kretanje broja eritrocita.

Kod onih životinja, kod kojih su se ispoljili nešto izraženiji simptomi hipotireoze, a tireoidektomisane su nešto kasnije /9-12 nedjelja/, promjene u broju eritrocita su se podudarale s ranije opisanim. Kasnije je broj eritrocita kod većine životinja prekoračio preoperativni nivo za 15-20%, pa se očitovala relativna poliglobulija popraćena porastom hemoglobina za 15-30% i vrijednosti hematokrita za 14-30%.

Promjene u bijeloj krvnoj slici su bile manje izražene. Kod svih kategorija tireoidektomisanih svinja hipotireotično stanje je bilo praćeno eozinopenijom. Ovaj pad eozinofila očitovao se već nakon operativnog zahvata, ali i kasnije.

Hipotireotično stanje njihovih svinja općenito je pratila tendencija ka hipoglikemiji. Pad koncentracije ukupnih reduktivnih supstanci krvi kretao se od 30-60% zavisno od intenziteta simptoma hipotireoidizma. U kasnijem stadiju subkliničke hipotireoze, kao i kod životinja s izrazitim hipotireotičnim simptomima, pad je išao i do 60%. Isti je slučaj zapažen i kod prasadi s razvijenim simptomima kretenizma.

U pogledu koncentracije pirogroždjane kiseline autori nisu mogli zapaziti znatnija pomijeranja. Koncentracija ove kiseline kretala se nezavisno od stepena hipotireoze u granicama od 0,40 - 0,63 mg%.

U vezi s koncentracijom holesterola zapažene su značajne promjene. Općenito se može reći da hipotireoidizam svinja prati hiperholesterinemija, čiji je intenzitet takodjer bio u skladu sa stupnjem hipotireoze. Tako je u prasadi koja su tireoidektomisana u dobi od 5-6 nedjelja, a koja su promatrana 12-18 nedjelja nadjen i neznatan pad, a u nekim slučajevima sasvim umjeren porast, ali bez signifikantnih razlika. U prasadi operisane u starijoj dobi, koja su praćena duže vremena, očitovao se pretežan porast holeterola i to u skladu sa stupnjem hipotireoze.

Na osnovu rezultata ispitivanja glukolitičkog procesa u krvi, autori su zaključili da je on kod svinja, u stanju eksperimentalno izazvane hipotireoze manje ili više zakočen, opet zavisno od stupnja i trajanja hipotireoze.

Na kraju, za nas je vrijedno istaći i nalaz ovih autora da su hipotireotične svinje sklone hipoproteinemiji.

U humanoj kliničkoj praksi su takodjer prikupljena iskustva koja potvrdjuju da klinička stanja hipo i hiper-tireoidizma prate značajne promjene u metabolizmu ugljenih hidrata. Na ovo naročito ukazuju podaci o djelovanju ovih stanja na glikemiju, glukozuriju, evoluciju glikemične krivulje nakon opterećenja glukozom /120, 162/, kao i podaci prema kojima hipo i hipertireoza, kada nastanu u toku već postojećeg dijabetesa melitusa, dovode do poboljšanja, odnosno pogoršanja ovog oboljenja /123, 230/.

Medjutim, interesantno je da se nakon niza pokusa na psima i mačkama došlo do zaključka da tireoideja ima mali, a možda i nikakav uticaj na metabolizam ugljenih hidrata, te da su i oni, veoma slabi, postignuti efekti, posljedica povećanja ili smanjenja opšteg metaboličkog prometa /142/.

D o h a n i L u k e n s /55/ ispitivali su uticaj tireoidektomije na dijabetes mačaka. Veoma mali efekat koji su oni zapazili u poredjenju sa veoma izraženim efektom izazvanim hipofizektomijom, naveo ih je na zaključak da sekundarna atrofija tireoidne žlijezde igra relativno malu ulogu u dubokim promjenama dijabetičnog stanja koje prate vadjenje hipofize već ranije pankreatektomisanim životinjama.

Medjutim, S o s k i n sa saradnicima /205/ ne slaže se sa ovakvim zaključcima. Oni su ubijedjeni da većina negativnih rezultata dolazi kao posljedica činjenice da tireoi - dektomisane životinje nisu bile stvarno atireotične.Ovi autori primjećuju da u pretežnom broju eksperimenata, u kojima su dobijeni negativni rezultati o djelovanju tiroksina na metabolizam ugljenih hidrata, nije izvršena verifikacija hipotireotičnog stanja tireoidektomisanih životinja. Prema njihovim nalazima i/m injekcija tiroksina hipofizektomisanim životinjama /psi/ koje održavaju normalan nivo glikemije tokom čitavog perioda gladovanja, povećava urinarnu ekskreciju azota, ali ne uklanja hipersenzitivnost na insulin. Stoga su autori mišljenja da sekundarna atrofija tireoideje igra značajnu ulogu u smanjivanju endogenog proteinskog katabolizma i u poremećaju prometa ugljenih hidrata u hipofizektomisanih životinja, a da atrofija tireoideje vjerovatno nije uzrok povećane senzitivnosti na insulin.

Što se tiče mehanizma djelovanja tiroksina na glikemiju i toleranciju na glukozu, on bi, prema ovim autorima, išao vjerovatno preko djelovanja ovog hormona na gastrointestinalni trakt i jetru. Na ovakav zaključak upućuju i radovi A l t h a u s e n a i saradnika /6,7/ u kojima je dokazano da se intenzitet resorpcije heksoza u crijevima smanjuje u slučajevima deficijencije tiroksina, a povećava kada je ti-

roksin prisutan u suvišku. U istom smislu govore i podaci /206/ prema kojima u hipertireoidizmu peroralni GTT u suštini ima "dijabetični" karakter, dok je u hipotireoidizmu krivulja spljoštena. Ove abnormalnosti nisu zapažene kada je faktor resorpcije bio isključen tj. kada se glukoza daje intravenozno.

2.2. PODACI O EKSPERIMENTALNOM DIJABETESU BILJOJEDA

Od klasičnih eksperimenata M e r i n g a i M i n k o w s k o g /164,166/, u kojima je ustanovljeno da pankreatektomija u pasa prouzrokuje teški dijabetes sa letalnim ishodom za 1-2 sedmice, kao i jednako epohalnih radova B a n t i n g a i B e s t a /15/ o stvaranju insulina u Langerhansovim ostrvcima, prikupljen je ogroman broj literarnih podataka o značaju i ulozi endokrinog pankreasa u regulaciji metabolizma ugljenih hidrata. Može se reći da je to problematika koju i danas uporno istražuje ogroman broj naučnika i naučnih institucija širom svijeta. To je, uostalom, i sasvim razumljivo s obzirom na značaj koji pankreas zauzima u humanoj kliničkoj patologiji.

U eksperimentalnoj fiziologiji i medicini, pri ispitivanju funkcije pankreasa, kao eksperimentalna životinja služi pretežno pas. Prvi ubjedljivi dokazi o povezanosti poremećene funkcije endokrinog pankreasa s pojavom dijabetesa dobijeni su upravo na ovoj životinjskoj vrsti. Treba takodjer istaći da je pas jedna od rijetkih životinjskih vrsta kod koje se češće pojavljuje i spontano oboljenje endokrinog pankreasa, a i normoglikemija mu je slična onoj kod ljudi.

Proučavanje endokrine funkcije pankreasa kod drugih vrsta životinja, a naročito domaćih, dosta je zanemareno. Podaci dobijeni pri istraživanju na psima i malim laboratorijskim životinjama obično se generalizuju. Noviji rezultati komparativnih istraživanja, medjutim, ukazuju na veliki rizik, od ovak - vog uopštavanja značaja rezultata dobijenih u istraživanjima endokrine funkcije pankreasa na jednoj životinjskoj vrsti. U

tom smislu G r e e l e y /88/ napominje čak da današnje teorije o mehanizmu djelovanja insulina, koje podvlače značaj ovog hormona za oksidaciju glukoze i za glukoneogenezu u jetri ne nalaze punu potvrdu u rezultatima eksperimenata na biljojedima. Šta više, zaključuje autor, "da su biljojedi umjesto pasa upotrijebljeni kao prve životinjske vrste na kojima su vršeni pokusi pankreatektomije, pomenuti koncepti o mehanizmu djelovanja insulina vjerovatno ne bi nikada bili sugerirani".

Mora se ipak podvući da je na razlike u promjenama koje nastaju poslije vadjenja pankreasa kod različitih životinjskih vrsta već ukazivao i sam M i n k o w s k i /166/.On je ustanovio da u poredjenju sa stanjem koje nastaje poslije pankreatektomije pasa i mačaka, totalnu pankreatektomiju golubova prate simptomi znatno slabijeg intenziteta. Isti autor nije našao glukozuriju poslije ablacije pankreasa u pataka, a L u k e n s /147/ je ustanovio znatne razlike u reakciji svinja na pankreatektomiju u odnosu na pse i mačke. Uopšte uzev u poredjenju sa biljojedima, karnivori i medju pticama i medju sisarima pokazuju poslije vadjenja pankreasa daleko izraženiju sklonost ka hiperglikemiji, glukozuriji i ketonuriji. Nema sumnje da se ove razlike zasnivaju na razlikama u vrsti hrane i na specifičnostima metaboličkih procesa koji, izmedju ostalog, stoje i pod regulacionim uticajem endokrinog pankreasa.

L u k e n s /146/ je medju prvima obavio pankreatektomiju preživara. On je uspješno pankreatektomisao 4 koze i pratio urinarnu ekskreciju glukoze, azota i ketonskih tijela, a isto tako i neke hemijske konstante krvi. Uporedjujući svoje rezultate s nalazima drugih autora, on je zaključio da je ekskrecija azota u pankreatektomisanih koza, iako dvostruko veća u odnosu na normalne životinje, ipak vrlo niska u poredjenju s pankreatektomisanim psima i mačkama. Medjutim, nasuprot stanjima kod pankreatektomisanih svinja i karnivora, izlučivanje ketonskih tijela veoma je slabo. Acetonemije većinom nema, a i kada se povremeno pojavi, slabog je intenziteta. I pored dobre ishrane, zapaža se gubitak u težini. Glikemija operisanih koza

kretala se od 58-194 mg% /glikemija klinički zdravih koza iznosila je od 40-60 mg%/. Maksimalna glikemija kod jedne pankreatektomisane koze /194 mg%/ nije bila praćena glukozurijom, pa je to navelo autora na zaključak da koze imaju prilično visok prag izlučivanja glukoze. Hemijskom analizom krvnog seruma ustanovljeno je da nema značajne acidoze, da je nivo masnih kiselina nizak, a da nivo hlorida i ukupnih baza nije smanjen.

Rezultati peroralnog opterećenja glukozom ukazuju na veoma slab efekat ovako date glukoze na nivo glikemije. Autor ovo objašnjava intenzivnom fermentacijom glukoze u predželucima pošto je kod svih životinja nakon pokusa otvarao abdomen, ispirao predželuce i nije mogao ustanoviti tragove glukoze. Krivulja intravenskog opterećenja glukozom kod jedne pankreatektomisane koze pokazuje tendenciju bržeg povratka na početne vrijednosti nego što se to moglo očekivati za dijabetične životinje.

Nažalost, autor nije pratio vrijeme preživljavanja, već je životinje žrtvovao 9,14 i 22 dana poslije operacije dok su još bile u zadovoljavajućoj kondiciji. Samo jedna životinja je uginula, i to 44 dana nakon operacije.

Na osnovu ovih nalaza izneseno je mišljenje da se dijabetes u koza, nastao poslije totalne ekstirpacije pankreasa, može okvalifikovati kao "umjereni", ako se kao mjerilo uzme slaba glukozurija i neznatno povećana ekskrecija azota. S obzirom na slabu ekskreciju glukoze, azota i ketonskih tijela, slika pankreasnog dijabetesa u koze u mnogome podsjeća na stanje koje nastaje kod pasa i mačaka kada im se istovremeno ekstirpiraju i pankreas i hipofiza. Interesantan je i zaključak da koze, nasuprot karnivorima, zadržavaju sposobnost trošenja glukoze i poslije ablacije pankreasa. Dvije životinje su poslije intravenske aplikacije glukoze izlučivale svega 25-50% od ukupno date količine ove supstance.

P.O. G r e e l e y /88,89/ je uporedo istraživao posljedice eksperimentalno izazvanog pankreasnog dijabetesa u koza i kunića. On je takodjer ustanovio da ove životinjske vrste i poslije pankreatektomije zadržavaju sposobnost izdašne oksidacije glukoze. Na osnovu ove činjenice autor zaključuje da bi za regulaciju oksidacije glukoze kod ovih životinjskih vrsta mogli biti odgovorni neki drugi regulacioni mehanizmi, dok bi se uloga insulina sastojala u pospješavanju prevodje - nja viškova ugljenih hidrata u masti. Ovakav koncept autor zasniva na činjenici da koze i kunići nakon pankreatektomije gube na težini, ako im se ne daje insulin, a dobivaju ako su pod insulinskim tretmanom. Dalja karakteristika u ponašanju pankreatektomisanih koza i kunića ispoljava se u tome što u toku kraćeg gladovanja, za razliku od karnivora, nema znakova pojačane degradacije proteina i produkcije ketonskih tijela.

U cilju doprinosa boljem poznavanju specifičnosti u endokrinim regulacijama metabolizma preživara Ellen T. C o o k, J.A. D y e i E.L. Mc C a n d l e s s /44/ su vršili eksperimente na pankreatektomisanoj teladi. Za eksperimente su korišćena mlada telad, /stara 2-3 nedjelje/, hranjena punim mlijekom. U starosti od 5-7 nedjelja izvršena im je totalna ekstirpacija pankreasa pod nembutalskom anestezijom /20 mg/kg tjelesne težine/. Prosječna vrijednost glikemije operisane teladi prije hranjenja iznosila je 188 mg%. Nakon obilnog obroka glikemija je u jednom slučaju porasla i do vrijednosti od 378 mg%. Glukozurija je varirala u direktnoj srazmjeri s ishranom i vrijednostima glikemije. Pad urinarnog izlučivanja glukoze kod životinja koje su gladovale ukazuje, prema mišljenju ovih autora, na nesposobnost dijabetične teladi da održe nivo glikemije iznad bubrežnog praga u periodu kada je endogena glukoneogeneza jedini izvor glukoze u krvi. Prosječna vrijednost dnevnog izlučenog azota u urinu u jedne pankreatektomisane životinje povećala se od 0,23 na 0,34 g/kg, a kod druge od 0,28 na 0,32 g/kg, odnosno 48% i 15%, pa autori smatraju da ovaj porast ne ukazuje na značajno stvaranje glukoze iz proteina. Smanjenje potrošnje glukoze vjerovatno bi bilo

osnovni faktor koji izaziva dijabetičnu hiperglikemiju teladi. Očito je da je ovaj zaključak u suprotnosti s rezultatima koje je G r e e l e y /89/ dobio na pankreatektomisanim kozama i kunićima. Medjutim, ako se ima u vidu da su pokusi izvedeni na mladoj teladi, isključivo hranjenoj mlijekom, tada je ove razlike moguće shvatiti. Poznato je, naime, da mladunčad preživara po mnogim karakteristikama metabolizma i metaboličkih regulacija nalikuje tipičnim monogastričnim životinjama, a da se proces transformacije u preživara odvija uporedo s razvojem fiziološke funkcije predželudaca /153/. Prema nalazima W o r d r o p a i C o o m b e a /233/, koji kao kriterijum uzimaju kvantitativna i kvalitativna svojstva mikroflore predželudaca, ovaj proces se kod ovaca završava u starosti od oko 8 nedjelja. Drugi autori pak, tvrde da je za adaptaciju regulacionih mehanizama metabolizma na promjene u ishrani i funkciji digestivnog trakta potrebno nešto više vremena. Tako J a r r e t i P o t t e r /116/ upozoravaju da se smanjena toleran cija na intravenozno apliciranu glukozu, koja je karakteristična za odrasle preživare, javlja kod jagnjadi tek u dobi od 16-18 nedjelja. Slična je situacija i u pogledu osjetljivosti na egzogeni insulin /117/. Do skoro identičnih rezultata došao je i K r o n f e l d sa saradnicima /130/ koji je ustanovio da je kod jagnjadi za postizanje nivoa aktiviteta glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, te stupnja tolerancije na glukozu i tolbutamid, koji odgovaraju odraslim životinjama, potrebno oko 100 dana.

Dijabetična telad /eksperimenti Ellen T.Cook i sar./ /44/ ispoljavala su vrlo slabo izraženu ketonuriju. Prosječna vrijednost izlučenih ketonskih tijela iznosila je kod jedne životinje 0,97 g/kg/dan, a kod druge 0,54 g/kg/dan. Gladovanje je dovodilo ili do potpunog prestanka izlučivanja ketonskih tijela ili se ovo izlučivanje izrazito smanjivalo. Autori smatraju da je ovako slabo izražena ketoza izraz blagog stepena dijabetičnog stanja pankreatektomisane teladi, a razloge ovakve slike vide u sljedećim faktorima:

a/ u izrazito visokoj potrošnji ketonskih tijela u organizmu;

b/ u relativno niskom nivou metabolizma masti i

c/ u činjenici da ketonska tijela pretežno potiču iz hrane.

Pošto ima dosta dokaza da se pankreatektomija ne odražava na intenzitet utroška ketonskih tijela u perifernim tkivima, to autori ovaj prvi faktor isključuju kao malo vjerovatan, dok posljednjem faktoru daju primarnu važnost, s obzirom da se ketonurija smanjuje ili čak gubi pri gladovanju.

Pokus intravenoznog opterećenja glukozom pokazuje prolongiran pad glikemije na polazne vrijednosti /sve do 4 sata/: gladovanje je izazvalo još veće produženje /preko 5 sati/.

Osnovni zaključci citiranih autora svode se na konstataciju da pankreatektomisana telad ispoljavaju umjereni stepen dijabetesa s veoma niskim nivoom endogene mobilizacije i metabolizma proteina i masti.

U cilju ispitivanja uloge insulina u regulaciji glikogenetske funkcije jetre M. i B.B l o m b a c k sa saradnicima /26/ su pankreatektomisali dvije odrasle ovce. Kod jedne životinje najniže vrijednosti glikemije registrovali su tri dana poslije operacije. Najviše vrijednosti su se kretale od 88-89 mg%. Samo jednom je dokazano prisustvo glukoze u urinu /manje od 0,2 mg%/. Test na ketonska tijela je stalno bio negativan. Nije zabilježena ni proteinurija. Progresivna kaheksija je počela već nedjelju dana poslije operacije /ovca br. 1/. Kada je ova životinja uginula 7 nedjelja poslije vadjenja pankreasa, težina joj je iznosila svega 40% od polazne. Na patoanatomskom i histološkom pregledu nisu nadjeni ostaci pankreasnog tkiva, a isto tako ni na histološkim preparatima velikog broja isječaka duodenuma nije primijećeno akcesorno pankreasno tkivo. Kod druge životinje glikemija je varirala od 78-93 mg% i nije bila praćena glukozurijom. Pad tjelesne težine je takodjer evidentan. Subkutanom aplikacijom 5% glukoze ustanovljeno

je da se i pored nedostatka insulina deponuju u jetri znatne količine glikogena.

Nešto drukčiju sliku pankreasnog dijabetesa u ovaca opisali su J a r r e t i saradnici /115/. Pankreatektomisano je 9 ovaca starih 1-4 godine i 2 jagnjeta od 1-2 nedje - lje. U toku postoperativne opservacije istraživan je nivo glu koze i ketonskih tijela u krvi i urinu. Od ukupno 11 operisanih životinja tri nisu pokazivale znake izražene hiperglike - mije, pa su žrtvovane nakon 2 mjeseca. Histološkom pretragom je ustanovljeno da je samo kod jedne od ove tri ovce zaostao mali komadić pankreasnog tkiva i to s patološki potpuno promi jenjenim ćelijama. Simptomi izraženog dijabetesa, s vrijednostima glikemije tri puta većim od preoperativnih, zapaženi su kod 6 ovaca i 2 jagnjeta. Vrijednosti ketonemije kretale su se kod tri ovce 3-4 mg%, a kod druge tri 11-21 mg%. Restrik - cija u ishrani dovela je do smanjenja glikemije i glukozurije, ali ne i ketonurije. Količina izlučenog azota u urinu kretala se od 4,5-7 g/dan. Do smanjenja je dolazilo prilikom restrikcije u ishrani i to samo kod onih životinja koje nisu bile ketonemične. Direktna zavisnost glikemije od ishrane, kao i podaci o ekskreciji azota urinom ukazuju na nizak nivo glukoneogeneze iz proteina pankreatektomisanih ovaca.

Od dvije životinje koje nisu tretirane sa insulinom, jedna, čija se glikemija kretala od 110-174 mg%, iako izrazito ketonemična /ketonemija 10-26 mg%/ održavala se u toku prve dvije nedjelje u dobroj kondiciji. Poslije ovog perioda po javila se inapetencija uz istovremeni pad ketonskih tijela i tjelesne težine. Četiri nedjelje poslije operacije životinja je uginula. Na autopsiji je nadjena masna infiltracija jetre. Druga životinja, koja je u toku petomjesečnog perioda opservacije dobila čak nešto i u težini, imala je stalno hiperglikemiju bez izrazite ketoze.

Dva pankreatektomisana jagnjeta su pokazivala glikemiju od 200-280 mg% i koncentraciju ketonskih tijela od 8-20 mg% sa pozitivnim kvalitativnim analizama urina na glukozu i ketonska tijela.

Krivulja intravenskog opterećenja glukozom odraslih ovaca kao i jagnjadi /1 g/kg tjel. težine u vidu 25% otopine/ bila je tipična za nekontrolisano dijabetično stanje.

U cilju procjene značaja posljedica koje nastaju uklanjanjem funkcije egzokrinog pankreasa autori su podvezivali i presijecali pankreasni izvodni kanal uz istovremeno pedantno prepariranje žučnog kanala od pankreasnog tkiva. U predjenju s kontrolama, životinje s presječnim izvodnim kanalom održavale su se tokom cijelog pokusnog perioda od godinu dana u dobroj kondiciji. Zabilježeno je i povećanje tjelesne težine i porast vune. Poslije ovog perioda životinje su žrtvovane. Interesantno je da su tada beta stanice Langerhansovih ostvca bile patohistološki promijenjene, slično kao i one u ostatku pankreasnog tkiva u jedne od pomenutih pankreatektomisanih ovaca, iako ove životinje nisu pokazivale nikakve znakove dijabetič - nog stanja /glikemija kao i ketonemija im se kretala u normalnim granicama/.

Sasvim je logično što na osnovu ovakvih rezultata J a r r e t i saradnici /115/ zaključuju, nasuprot tvrdnjama ranije citiranih autora, da se nakon kompletnog hirurškog vadjenja pankreasa i kod preživara može razviti slika žestokog dijabetesa, ako se njegova žestina procjenjuje prema intenzitetu hiperglikemije i tolerancije na glukozu. Medjutim, ako se za procjenu uzme kao kriterijum intenzitet ketoze, proizilazi da se kod 50% operisanih ovaca razvija dijabetes umjerenog stepena. Treba, najzad, istaći da je vrlo značajna i činjenica da je kod dijabetičnih životinja u pokusu navedenih autora bilo moguće uspješno kontrolisati dijabetično stanje s relativno malim količinama insulina /5-10 jed. /dan/.

U novije vrijeme pankreatektomiju ovaca vršili su R. W. P h i l l i p s i saradnici /173/. Svrha rada bila je ispitivanje mehanizama hiperglikemičnog odgovora ovih životinja na i/v aplikaciju nekih masnih kiselina, epinefrina i glukagona. Ustanovljeno je da pankreatektomija potpuno isključuje hiperglikemični odgovor na i/v aplikaciju buterne kiseline, koji se

kod normalnih ovaca redovno javlja. Zapaženo je takodjer i izvjesno smanjenje hiperglikemične reakcije na aplikaciju epi nefrina, dok je glukagonski efekat ostao nepromijenjen. Na osnovu ovih rezultata autori zaključuju da je glukagon neophodan za aktivaciju fosforilaze u jetri, da je djelimično odgovoran za epinefrinski efekat, a potpuno za odgovor na aplikaciju butirata. Autori ne navode podatke o karakteru dijabetičnog stanja kod svojih pankreatektomisanih ovaca.

Nakon otkrića da intravenozno aplicirani aloksan izaziva specifičnu nekrozu beta stanica Langerhansovih ostrvca pankreasa /63/ i da se na ovaj način mogu postići simptomi tipični za dijabetes /12, 84/, pokušano je da se ova supstanca iskoristi i za izazivanje dijabetičnog sindroma nekih vrsta preživara. Značaj ove metode sastoji se u tome što se insulinski efekat isključuje i bez komplikovanog operacionog zahvata. S druge strane egzokrina funkcija i efekti glukagona ostaju netaknuti. Nezgodna strana ove metode izazivanja eksperimentalnog dijabetesa sastoji se u tome što se aloksan po kazao kao veoma toksična supstanca, s posebno izraženim afinitetom za stanice bubrega i jetre.

I.G. J a r r e t /119/ izvještava da ovca na aplikaciju aloksana reaguje tipičnom trofaznom reakcijom glikemije kao i nepreživari, ali bez evidentnih kliničkih poremećaja u toku izrazite hipoglikemične faze. Ovi pokusi su pokazali takodjer da ovca može podnositi dijabetično stanje bez mršavljenja čak i do 2 mjeseca. Ukoliko se hiperglikemija, glukozurija, ketonurija, polidipsija i poliurija uzmu kao osnovni pokazatelji intenziteta dijabetičnog stanja, može se reći da se kod ovaca, tretiranih aloksanom, razvija slika žestokog dijabetesa. Prosječna količina izlučene glukoze u urinu kretala se oko 60 g/dan, a ukupnih ketonskih tijela, od normalnih granica do 12 g/dan. Sedmodnevno gladovanje nije imalo značajnijeg uticaja na urinarnu ekskreciju glukoze i ketonskih tijela. Veoma je interesantna konstatacija da su ovce u aloksanskom dijabetesu mnogo osjetljivije na insulin od normalnih životinja.

J.A. D y e i B.A. W o o d w a r d /64/ su takodjer pomoću aloksana postigli dijabetično stanje na dvjema ovcama. U oba slučaja odgovor je bio tipično trofazan: početna hiperglikemija, potom hipoglikemija i na kraju dijabetična hiperglikemija. I ovi su autori zapazili da se koma i konvulzije ni su pojavljivale čak ni onda kada je glikemija padala na nivo od 26-14 mg%. Jedna životinja je uginula 85 časova nakon tretmana s aloksanom, sa simptomima hiperpneje, opšte slabosti, anurije sa retencijom azota i glukoze. Posljednja izmjerena vrijednost glikemije iznosila je 665 mg%, neproteinskog azota u krvi 167 mg%, dok je ketomemija bila nesignifikantna. Veoma je interesantno ponašanje druge životinje kod koje se anurija nije pojavljivala. Glikemija od 202-264 mg% u vrijeme normalnog hranjenja pada do 182 mg% poslije sedmodnevnog perioda gladovanja. Dnevno izlučivanje glukoze u toku restrikcije u ishrani iznosilo je 3 g, a za vrijeme normalnog hranjenja 78-148 g. Poliurija i polifagija bili su redovni simptomi. Nakon 2 mjeseca opservacije kod ove životinje su se pojavili znaci slabosti i letargije s glikemijom od 202 mg% i umjerenom ketozom. Poslije aplikacije insulina životinja se kratkotrajno oporavila. Deset dana kasnije pojavljuje se koma s glikemijom od 8 mg%. Ni tada nisu zapažene konvulzije, a aplikacija glukoze nije dovela do poboljšanja ovog stanja.

Slične rezultate s aloksanom postigli su i E. L. Mc C a n d l e s s, P.A. W o o d w a r d i J.A. D y e /157/ na 6 ovaca. Dozu od 75 mg/kg tjelesne težine ovi autori preporučuju kao najpogodniju za ovce. Postignuti su rezultati koji pokazuju tešku hiperglikemiju, glukozuriju, ketonemiju i ketonu riju. Nakon prvih nekoliko nedjelja ekskrecija azota u urinu se povećala dvostruko dok se ketoza smanjila. Interesantni su nalazi autora o ponašanju aloksan-dijabetičnih ovaca poslije opterećenja glukozom. Preinjekcione vrijednosti su postizane za 5-6 časova /kod normalnih ovaca za 4-6 časova/. Razlika iz medju normalnih i dijabetičnih ovaca ispoljavala se u tome što su polazne vrijednosti glikemije dijabetičnih bile 3 do 4 puta više. Gladovanje je znatno produžilo period vraćanja na

polazne vrijednosti, kako kod zdravih, tako i kod dijabetičnih ovaca.

E. L. McC a n d l e s s i J. A. D y e /158/ su koristili aloksan monohidrat kao dijabetogeni agens za telad staru 2-3 nedjelje i nakon aplikacije pojedinačnih ili ponovljenih doza nisu dobili sliku kompletnog eksperimentalnog dijabetesa. Zapažena je samo umjerena hiperglikemija nakon hranjenja i sma njenje tolerancije na glukozu. Autori podvlače da su kod svih životinja utvrdjena teška oštećenja bubrega. Interesantno je da je kod teladi poslije aloksanskog tretmana izostala početna hiperglikemična faza, slično kao što se dešava i kod hipofizektomisanih i adrenalektomisanih pasa.

Citirani podaci iz literature, koji se prije svega odnose na preživare, ukazuju na jako neujednačeno ponašanje ovih životinja nakon pankreatektomije. Medjutim, izgleda da to nije slučaj samo sa preživarima jer je F o r e n b a c h e r sa saradnicima /76/ konstatovao i u pokusu s pankreatektomisanim svinjama čitav spektar različito izraženih dijabetičnih stanja. Oni su, od ukupno 15 pankreatektomisanih svinja, kod šest zapazili samo prolazne probavne smetnje bez znakova dijabetesa; kod dvije životinje su se ovim simptomima pridružili i simptomi subkliničkog dijabetesa prolazne naravi, a kod 5 i simptomi izrazitog dijabetesa koji se ni po čemu nije razlikovao od slike dijabetesa pankreatektomisanih pasa. Autori smatraju da različito ponašanje pojedinih životinja nastaje usljed hiperplazije preostalih dijelova pankreasa kao i eventualnog postojanja akcesornog pankreasnog tkiva. Prvu pretpostavku su potvrdili patoanatomskim nalazom. Kod životinja u kojih se nakon pankreatektomije razvila hipofunkcija pankreasa bez dijabetesa nadjeni su ostaci tkiva pankreasa, a kod onih svinja kod kojih se razvio tipični dijabetes nije bilo rezidua. Što se tiče pret postavke o postojanju akcesornog tkiva, autori je podržavaju na osnovu činjenice da se kod nekih životinja dijabetes nije razvio, iako na mjestu tipične lokalizacije pankreasa nisu us tanovljeni njegovi ostaci. Na ovaj način bi se mogla objasni ti i "umjerena" dijabetična stanja koja su nakon pankreatekto-

mije dobili kod jednog broja svinja G o u l d i C a r l s o n /37/, C a r l s o n i D r e n n a n /40/ i L u k e n s /147/.

Na kraju pregleda ovih relativno oskudnih, a uz to često kontradiktornih podataka o karakteru pankreasnog dijabetesa biljojeda, naročito preživara, može se zaključiti da pitanje uloge pankreasa u regulaciji metabolizma ovih životinjskih vrsta nije još uvijek dovoljno proučeno. Moglo bi se čak reći da je u navedenim radovima samo otvoren čitav niz novih problema.

Na prvom mjestu se postavlja pitanje uzroka šarolikosti rezultata koje su dobili različiti autori. Obzirom na to da većina navedenih autora nije propustila da izvrši patoanatomsku i histološku verifikaciju kompletnosti izvršene ekstirpacije, teško je povjerovati da bi zaostajanje pankreaskog tkiva mogao biti razlog tome. Ako ovu činjenicu uopšte treba dovoditi u vezu s nekim zaostalim izvorima insulina, onda bi to moglo prvenstveno biti akcesorno tkivo pankreasa. Stoga, uprkos tvrdnji B e s t a i saradnika /22/ da ne treba računati sa bilo kakvim drugim izvorima insulina osim beta-stanica pankreasa kao i činjenici da B l o m b a c k i saradnici /26/ nisu našli dokaze o postojanju akcesornog pankreasnog tkiva kod pankreatektomisanih ovaca i pored brižljivog pregleda velikog broja histoloških presjeka skoro čitavog tankog crijeva, mišljenja smo da u prosudjivanju raznolikosti efekata pankreatektomije kod pojedinih individua ovaj faktor ne bi trebalo bezrezervno odbacivati.

2.3. Podaci o primjeni nekih specifičnih testova u cilju ispitivanja funkcionalnog stanja regulacionih mehanizama metabolizma ugljenih hidrata u preživara

U eksperimentalnoj i kliničkoj praksi uobičajena je primjena nekih standardnih specifičnih metoda u cilju provjeravanja efikasnosti glukostatskih mehanizama organizma. Obzirom

da glukoza u okviru opšteg prometa hranjivih materija zauzima centralno mjesto, to se preko ovih testova može donekle dobiti uvid i u stanje cjelokupnog metabolizma. Izmedju ostalih, u ove svrhe najčešće se koriste peroralni i intravenozni glukoza-tolerans-test /GTT/ te test osjetljivosti na insulin. Pošto smo se i mi s istom namjerom koristili ovim testovima, dajemo kratak pregled radova koji se odnose na njihovu primjenu kod preživara.

Pokus peroralnog i intraruminalnog opterećenja glukozom / p/o i i/r GTT/

Normoglikemija je izraz dinamičke ravnoteže izmedju dvije suprotne grupe procesa: jednih, koji djeluju u smislu obogaćivanja krvi glukozom i drugih, kojim se glukoza uklanja iz krvi. Kako u organizmu postoji stalna tendencija narušavanja ove ravnoteže, razumljivo je da su pomenuti procesi, kao i neuroendokrini mehanizmi koji njima upravljaju, stalno aktivni. Stoga karakterističan izgled glikemične krivulje i opšte ponašanje organizma nakon peroralne aplikacije glukoze predstavlja eksperimentalno izazvanu rekapitulaciju svega onoga što se u njemu odigrava nakon svakog obroka, a naročito onog koji je pretežno sastavljen od ugljenohidratnih materija. Smatra se da na prvu fazu krivulje predominantan uticaj ima resorpcija glukoze, a da u kasnijoj fazi odlučujuću ulogu preuzimaju faktori koji su odgovorni za eliminaciju suvišne glukoze iz krvi.

Pojava ovog, kao i drugih testova iz ove grupe, vezana je za uvodjenje prvih mikrometoda kvantitativne analize glikemije. Zbog toga prve podatke o promjenama koncentracije glukoze u krvi nakon obroka koji je sadržavao glukozu ili neke druge probavljive ugljene hidrate, nalazimo tek 1906. i 1908. godine /171/, a medju prvim podacima o uticaju različitih hraniva na glikemiju osoba u različitim fiziološkim i patološkim stanjima pominje se rad J a k o b s e n a /113/ iz 1913. godine. Nakon ovih prvih saznanja veoma brzo se počinju umnožavati podaci o primjeni peroralnog GTT kod ljudi i nekih ek-

sperimentalnih životinja. Medjutim, sa izuzetkom psa, domaće životinje se rijetko koriste kao eksperimentalne životinje u ovoj vrsti pokusa.

U suštini, ovaj test se izvodi tako što se nakon odre - djivanja kontrolne vrijednosti glikemije natašte vrši peroralna aplikacija glukoze u dozi od 1 g/kg tjelesne težine /u praksi se daje 50 g/ u malo tečnosti, a zatim se kontroliše koncentracija glukoze u krvi u polučasovnim intervalima kroz period od tri do pet časova. Na bazi dobijenih rezultata pravi se krivulja opterećenja tako da se na apscisu nanosi vrijeme, a na ordinatu vrijednosti glikemije. Medjutim, treba napomenu ti da postoje brojne modifikacije opisane metode, koje se uglavnom odnose na dozu kao i vrijeme i broj uzimanja uzoraka krvi nakon opterećenja.

U odnosu na intervenozni, peroralni test opterećenja glukozom ima i dobrih i slabih strana. Prednost se sastoji u tome što se kod ovog testa glukoza aplicira putem, kojim ona normalno dospijeva u organizam, a slaba strana mu leži u činjenici da je proces resorpcije u crijevima veoma podložen če stim poremećajima, što se može nepovoljno odraziti na izgled krivulje opterećenja /121, 122, 145, 190, 216/. Zato neki autori preferiraju intravenozni GTT pošto se s njim postižu daleko pouzdaniji rezultati /122/.

Jedan od najranijih podataka o primjeni ovog testa na preživarima datira iz 1932. godine. To je rad T e i c h m a n a i L e g i s c h e n a /214/ u kome autori izvještavaju da nakon peroralnog opterećenja kod krava nisu dobili značajno povećanje glikemije, dok su kod mlade teladi dobili krivulju opterećenja koja se nije razlikovala od one kod ljudi.

Podatke o slabom ili nikakvom efektu peroralne aplikacije glukoze na glikemiju goveda dobili su i B e l l i J o n e s /20/ i K e n n e d y sa saradnicima /125/.Ovaj posljednji autor je takodjer ustanovio da telad mladja od 1 mjeseca reagiraju na p/o davanje glukoze slično nepreživarima i da se intenzitet hiperglikemičnog odgovara smanjuje u toku sta renja.

Skoro identični rezultati ovima dobijeni su i na ovcama /132, 38/ i kozama /49/.

Odsustvo hiperglikemičnog odgovora ovaca nakon oralne aplikacije 50-100 g. glukoze K r z y w a n e k i B r ü g e m a n n /132/ pravdaju njenom brzom fermentativnom razgradnjom u buragu. Zato su pokušali aplicirati glukozu direktno u abomazus, ali ni tada nisu dobili znatno drugačiji odgovor, pa zaključuju da se i u pravom želucu preživara nastavljaju intenzivni procesi razgradnje ugljenih hidrata, započeti u preželucima.

P. S c a m b y /196/ je ovcama putem sonde davao glukozu u dozama od 1 i 2 g/kg. tjelesne težine. S prvom dozom nije dobio skoro nikakav, a sa drugom samo mali i prolazni porast glikemije.

A l l c r o f t i S t r a n d /4/ su takodjer kod ovaca, nakon aplikacije glukoze u burag sondom, pored izostanka značajnije hiperglikemije, konstatovali veoma varijabilne vrijednosti koncentracije glukoze u krvi.

U skladu s ovim podacima su i dokazi o odsustvu glikemične reakcije na normalno hranjenje u preživara. Utvrdjeno je naime, da nasuprot čovjeku i monogastričnim životinjama, kod ovaca ne dolazi do porasta nivoa glikemije nakon hranjenja /4/. To isto je potvrdjeno u pokusima na kravama /103, 188/ i kozama /182/.

Nasuprot ovim rezultatima ima i nekoliko podataka prema kojima oralnu aplikaciju glukoze prati znatno izražena hiperglikemična reakcija. Tako je A g g a z z o t t i /2/ otopinu glukoze ubacivao u razne odjeljke složenog želuca ovaca i na bazi razlike u sadržaju glukoze u otopini, prije i na kraju pokusa, prosudjivao o intenzitetu resorpcije glukoze u njima. Iako se i sam uvjerio da ovaj kriterij ne može služiti za pouzdano prosudjivanje o resorptivnoj aktivnosti sluznice preživara, ovaj autor ipak zaključuje da se u listavcu odvija prava resorpcija glukoze, a da mnogo slabije iščezavanje glu-

koze u ostalim predželucima predstavlja posljedicu procesa fermentativne razgradnje.

R a n k i n /177/ je ovcama aplicirao 2M otopinu glukoze /4 g/kg/ kroz permanentnu fistulu buraga i dobio izra - žen porast glikemije. Kontrolni pokusi, u kojima je umjesto glukoze ubacivao u burag vodu, nisu pokazali signifikantne promjene koncentracije glukoze u krvi. Treba medjutim imati na umu da je količina glukoze, koju je on davao, bila puno ve ća od one koju su upotrebljavali ranije citirani autori, kao i od količine glukoze koja se daje u standardnom GTT.

O sličnim rezultatima, dobijenim na govedima izvješta - vaju R. W. D o u g h r t y sa saradnicima /57/, H o d g - s o n sa saradnicima /103/ i W h i t n a h sa saradnici- ma /226/.

S. Begović i saradnici /16/ su anesteziranim ovcama direktno u burag ubacivali otopine glukoze različitih koncentra cija. Kontrolu glikemije su vršili u uzorcima krvi koje su uzimali iz v.auricularis i v.ruminis. U ovim eksperimental - nim uslovima autori su zapazili da brzina i intenzitet resorpcije glukoze u rumenu zavisi od koncentracije unesene glukoze. Nakon davanja 100 gr. glukoze u vidu 50%-tnog rastvora, umjesto 10%-tnog, hiperglikemija je bila intenzivnija i dugotrajnija. Nakon uvodjenja niskih koncentracija /ispod 5%/ nije ustanovljen porast koncentracije glukoze u uzorcima venozne krvi, uzetim iz v.auricularis i v.ruminis. Time su oni potvrdili nalaze svojih ranijih pokusa koje su izveli na izolovanoj sluznici buraga /17/, a u kojima su dokazali da sluznica buraga posjeduje prag za glukozu.

U svrhu objašnjenja one grupe podataka koji ukazuju na veoma slab hiperglikemični odgovor preživara na p/O ili i/r aplikaciju glukoze, najčešće se poseže za procesima fermentativne razgradnje ugljenih hidrata u predželucima kao osnov - nim, pa možda i jedinim uzročnikom ovakvog stanja. U tom smislu dosta ubjedljivo govore rezultati rada P h i l l i p- s o n a i Mc A n n a l l y-a /174/. Oni su ustanovili da

kompletna doza od 100 g. glukoze, data ovcama direktno u rumen, iščezava iz njega u roku od 2 sata. U jednom eksperimentu nije bilo moguće ustanoviti ni tragove glukoze u abomazusu, dok su u ostala dva nadjene samo male količine. Na osnovu tih rezultata oni zaključuju da se brzo iščezavanje glukoze ne bi moglo pripisati njenoj pasaži u kaudalne partije digestivnog trakta, a da brza pojava velikih količina mliječne kiseline kao i porast sadržaja nižih masnih kiselina ukazuju na brzu fermentativnu razgradnju glukoze. E l s d e n /68/ je ove nalaze potvrdio i in vivo i in vitro. Nadalje, na ovakav zaključak navodi i konstatacija nekih autora da se mladi preživari, kod kojih još nije uspostavljena normalna funkcija predželudaca i kod kojih tečna hrana putem jednjačkog žlijeba pasira direktno u abomazus, u pogledu p/o GTT ponašaju isto kao čovjek i monogastrične životinje /125/, odnosno, da se kod starije teladi može dobiti mnogo jača hiperglikemična reakcija ako im se, prije aplikacije glukoze, u rumen ubaci 10%-tni rastvor $NaHCO_3$.Ovo vjerovatno zato što natrijeve soli djeluju stimulativno na zatvaranje jednjačkog žlijeba, pa se glukoza direktno sprovodi u abomazus /186/.

Tražeći uzroke razlika u nalazima pojedinih autora u pogledu intenziteta hiperglikemije nakon peroralne aplikacije glukoze u preživara, R e i d /180/ smatra da se oni kriju u različitim hranidbenim uslovima. Naime, on tvrdi da u slučajevima kada je burag samo djelimično ispunjen, znatan dio glukoze može izbjeći fermentacionim procesima, brže pasirati u kaudalne partije digestivnog trakta i biti resorbovan u abomazusu i crijevima.

Na osnovu ovakvih iskustava vrlo rano se došlo do zaključka da p/o GTT u ovaca i drugih preživara nema isti značaj kao kod ljudi i monogastričnih životinja, pa se on, u pokusima vezanim za ispitivanje regulacija metabolizma ovih životinjskih vrsta, skoro redovno zamjenjuje i/v GTT. Moguće, da je to i razlog zbog koga su se autori rijetko odlučivali na primjenu ovog testa nakon pankreatektomije preživara. Mi smo našli samo dva takva podatka i to oba dobijena u pokusima na kozama.

Već smo ranije naveli da je L u k e n s /146/ kod svojih pankreatektomisanih koza probao primijeniti p/o GTT i došao do zaključka da postoji veoma mala mogućnost da se pomoću glukoze znatnije utiče na glikemiju ovih životinja preko želučano-crijevnog kanala.

Sličan pokušaj, ali sa nešto drugačijim rezultatom, učinio je G r e e l e y /88/, takodjer na kozama. On je ovim životinjama, nakon gladovanja od nekoliko dana, unosio sondom 100 g. glukoze u vidu 10%-tnog rastvora i dobio porast glikemije i preko 200 mg% uz pojavu glukozurije. Nakon 48 časova koncentracija glukoze u krvi se vraćala na polazne vrijednosti, a u urinu je bilo moguće dokazati samo 40% od ukupne količine date glukoze. Sličan pokus sa saharozom dao je podatke o utrošku 60-70% glukoze. U drugoj seriji pokusa, u kojima su životinje hranjene sijenom, a zatim im je davana sukroza, utrošak ugljenih hidrata se popeo i na 75-80%.

Pokus intravenoznog opterećenja glukozom /i/v GTT/

Ovaj test se izvodi tako da se natašte, nakon uzimanja kontrolnog uzorka kapilarne ili periferne venske krvi, vrši intravenozna aplikacija odredjene količine glukoze u vodenom rastvoru, a zatim se vrši kontrola glikemije u pravilnim vremenskim razmacima, sve do normalizacije vrijednosti. I kod ove metode su veoma česte modifikacije koje se takodjer prvenstveno odnose na izbor količine i koncentracije glukoze kao i izbor vremenskih intervala u kojima se vrši kontrola koncentracije glukoze u krvi nakon opterećenja. U humanoj kliničkoj praksi najčešće se praktikuje davanje 0,5 g. glukoze na kilogram tjelesne težine u vidu 50%-tnog rastvora. Smatra se da je test normalan ako se preinjekcione vrijednosti glikemije postignu za 90-120 minuta nakon aplikacije glukoze.

S obzirom na ono što je već rečeno u vezi s efektom p/o aplikacije glukoze u preživara, sasvim je razumljivo što su relativno brojniji podaci o primjeni i/v GTT kod ovih životinjskih vrsta i to kako u normalnim, tako i različitim, eksperimentalno ili spontano nastalim patološkim stanjima.

B e l l i J o n e s /20/ su vršili i/v aplikaciju različitih doza 50%-tnog rastvora glukoze kravama u dobi od 3-4 godine i konstatovali da intenzitet hiperglikemične reakcije na i/v aplikaciju glukoze u ovih životinja zavisi od veličine primijenjene doze. Normalizaciju vrijednosti glikemije postizali su u najvećem broju slučajeva za 1 sat, a u svim slučajevima do 2 sata nakon aplikacije glukoze, pa zaključuju da regulacioni mehanizmi glikemije u goveda funkcioni šu slično kao i kod drugih vrsta životinja.

J.R. H o l m e s /104/ je i/v aplikacijom glukoze u dozi od 0,3 g/kg tjelesne težine u vidu 20%-tnog rastvora izazvao, takodjer kod krava, povećanje glikemije praćeno glukozurijom. Ovako uzrokovana hiperglikemija brzo se smanjivala i nije bila prećena naknadnom hipoglikemijom.

Nasuprot ovim autorima, M a s l o b o e v /154 b./ je, dajući kravama glukozu i/v u dozi od 0,5 g/kg tjelesne težine, ustanovio da je za normalizaciju glikemije bilo potrebno 5-6 časova. Osim toga, ovaj autor je konstatovao da se ponovljenim davanjem glukoze skraćuje vrijeme potrebno za povratak glikemične krivulje na preinjekcioni nivo.

E.T. C o o k i saradnici /44/ su ispitivali specifičnu reakciju normalne teladi na i/v aplikaciju glukoze u dozi od 1 g/kg. tjelesne težine. Najviša prosječna vrijednost koncentracije glukoze zabilježena je 30 minuta nakon aplikacije /150 mg% iznad polaznog nivoa/, a povratak na polazne vrijednosti postizan je za 1 - 2,6 sati, nakon čega je glikemična krivulja padala ispod inicijalnih vrijednosti i tu se zadržavala oko 2 sata. Gladovanje životinja se odražavalo odlaganjem povratka glikemije na polazni nivo. Treba, medjutim, napomenuti da su ovi pokusi izvodjeni na veoma mladoj teladi,

što svakako, s obzirom na već pomenute razlike u metabolizmu i metaboličkim regulacijama izmedju odraslih preživara i njihove mladunčadi, treba imati na umu pri pokušaju uporedjiva - nja ovih rezultata s rezultatima dobivenim na odraslim preživarima.

I kod ovaca su vršeni nešto brojniji pokušaji primjene i/v GTT, ali s mnogo manje ujednačenim rezultatima. S jedne strane postoje dokazi da se reakcija ovaca na i/v aplikaciju glukoze ne razlikuje bitno od one koja se zapaža kod nepreživara /28,29/, dok drugi autori tvrde da je kod ovaca tolerancija na i/v datu glukozu mnogo niža nego kod monogastričnih životinja /157, 159/.

Tako je N.F. C u n n i n g h a m /48/ ispitivao efekat intravenozne aplikacije glukoze na insulinu-sličnu aktivnost /insulin-like/ plazme ovaca. U tu svrhu je koristio 50%-tni rastvor glukoze u dozama od 0,1 - 1,1 g/kg tjelesne težine.I ovaj autor je ustanovio da veličina maksimalne hiperglikemične reakcije zavisi od primijenjene doze. Najveći hiperglikemični odgovor je postignut sa dozom od 1,1 g/kg tjelesne težine, a iznosio je od 730-1125 mg%. Brzina povratka na polazni nivo glikemije takodjer je zavisila od količine aplicirane glukoze. Krivulja dobijena nakon aplikacije manjih doza /0,1 - 0,4 g/kg tjelesne težine/ vraćala se na preinjekcionu vrijednost nakon 2 sata, dok je poslije aplikacije većih doza glukoze /0,5 - 1,1 g/kg tjelesne težine/ nakon dvočasovnog perioda praćenja, glikemija još uvijek bila na dosta visokom nivou iznad polaznog. Šteta što je u ovom pokusu period praćenja bio tako kratak /svega 2 sata/, pa su izostali podaci o vremenu normalizacije glikemične krive nakon aplikacije doza glukoze većih od 0,5 g/kg tjelesne težine, kao i podaci o pojavi i trajanju posthiperglikemične hipoglikemije.

Što se tiče insulinske aktivnosti plazme, autor konstatuje da je u tom pogledu reakcija ovaca na i/v aplikaciju glukoze slična kao i kod monogastričnih životinja.

J.M. B o d a /27/ je s potpuno istom namjerom intravenozno davao ovcama 0,5 g glukoze na kilogram tjelesne težine, u vidu 50%-tnog rastvora. Maksimalne srednje vrijednosti glikemije je postizao 15 minuta nakon opterećenja, a potom je nastupao period opadanja vrijednosti. Krivulja se spuštala u blagom nagibu prema polaznom nivou. Normalizacija vrijednosti glikemije u prosjeku je postizana 150 minuta nakon infuzije glukoze, a odvijala se u dvije faze. U prvoj fazi, koja je trajala do 1 sata nakon opterećenja, pad glikemije je veoma brz /krivulja jako strma/, a u drugoj, koja se protezala sve do kraja perioda praćenja, krivulja se u blagom nagibu spušta prema polaznoj vrijednosti.

U pogledu promjena u insulinskoj aktivnosti plazme, i ovaj autor zaključuje da ovca na intravenoznu aplikaciju glukoze odgovara brzim izbacivanjem insulina slično kao i pas, mačka, pacov, majmun i čovjek.

Nasuprot ovima, Mc C a d l e s s i saradnici /157/ su dokazali da ovca u poredjenju sa monogastričnim životinjama ispoljava znatno nižu toleranciju na i/v aplikaciju glukoze u dozi od 1 g/kg tjelesne težine. Uporedjujući rezultate i/v GTT kod normalnih ovaca i dijabetičnih pasa, ustanovili su da se u oba slučaja normalizacija koncentracije glukoze postiže tek za 4-6 sati.

Osim toga, neki su autori utvrdili da postoji bitna razlika u reakciji na i/v aplikaciju glukoze izmedju odraslih preživara i njihove mladunčadi /159, 116/.

Mc C a n d l e s s sa saradnicima /159/ je pratio nivo glikemije i karakter GTT kod niza različitih preživara u toku njihovog rasta i ustanovio da kod ovih životinja nivo glikemije i tolerancija na egzogenu glukozu stoji u tijesnoj vezi sa funkcionalnim razvojem predželudaca. Preživari, tek rodjeni i u prvim nedjeljama pa i mjesecima života, slično ljudima i monogastričnim životinjama, imaju znatno veću glikemiju i stepen tolerancije na i/v apliciranu glukozu nego odrasli preživari.

Slične podatke su dobili i J a r r e t t i P o t t e r /116/ dajući intravenozno 1 g glukoze na kilogram tjelesne težine ovcama različite životne dobi. Kod odraslih životinja je hiperglikemija trajala 3-5 sati, a kod mlade jagnjadi svega 1,5 sat. Sa starenjem se trajanje hiperglikemične reakcije postepeno produžava sve do dobi od 16-18 nedjelja, kada poprima karakteristike koje ima kod odraslih životinja.

U namjeri da nadje razloge za veoma često kontradiktorne podatke o intenzitetu i trajanju hiperglikemije nakon i/v aplikacije glukoze u preživara, R e i d /182/ je izvodio i/v GTT kod ovaca koje je držao na kvantitativno i kvalitativno različitim režimima ishrane. U ovakvim eksperimentalnim uslovima ovaj autor je dokazao da je iščezavanje injicirane glukoze iz krvi bilo najbrže kod životinja koje su hranjene najobilnijim i najkvalitetnijim obrocima, a najsporije kod ovaca, isključivo hranjenih grubim hranivima. Prema tome, njegovi rezultati podržavaju tvrdnju o niskoj toleranciji ovaca na glukozu, ali samo u odredjenim uslovima ishrane. Ujedno, ovaj autor u tome vidi i osnovni uzrok za razlike u nalazima pojedinih autora u pogledu tolerancije preživara na i/v apliciranu glukozu.

Pokus osjetljivosti na insulin

Ovaj test se koristi u cilju ispitivanja osjetljivosti organizma na hipoglikemično djelovanje insulina. Tehnički se izvodi tako da se insulin aplicira parenteralno a zatim se uzimaju uzorci krvi za analizu glikemije u pravilnim vremenskim razmacima. Uobičajena doza za čovjeka i monogastrične životinje je 0,1 jedinica na kilogram tjelesne težine. Pad glikemije maksimalno do 50% od polazne vrijednosti i vraćanje na polazni nivo najdalje za 90 minuta nakon injekcije insulina smatra se normalnim nalazom ovog testa kod ljudi i monogastričnih životinja.

Ustanovljavanjem niza bitnih razlika u pogledu regulacionih mehanizama metabolizma izmedju preživara i nepreživara neki su autori podstaknuti da pokušaju primijeniti test osjetljivosti na insulin i kod preživara. R e i d /182, 183/ je dao preg-

led ovih literarnih podataka objavljenih do 1950. godine. Tako su prema njegovim navodima, W i d m a r k i C a r l e n s /229/ i A u g e r /10/ postigli povremene hipoglikemične simptome nakon aplikacije insulina kravama u toku laktacije, dok F i s h /71/ nije mogao potvrditi ove njihove nalaze. S c h u h e c k e r /197/ je zapazio simptome hipoglikemije u koze nakon davanja insulina. U toku mnogo detaljnijih istraživanja, B o d a n s k y /28, 30/ nije mogao da dobije ovakve simptome kod ovaca. On je ustanovio da se povećanjem doze insulina postiže samo produženje trajanja a ne i produbljenje hipoglikemije.

Davanjem insulina u razdijeljenim dozama, P e t e r s o n i saradnici /172/ su održavali tri krave u stanju žestoke hipoglikemije u periodu od 24 časa i zapazili da su se nakon davanja insulina javljali znaci muskularnog tremora koji bi iščezavali nakon nekoliko minuta. To su bili jedini zapaženi klinički znaci hipoglikemije. B r o w n, P e t e r s o n i G e r t n e r /37/ dobili su slične rezultate, ta kodjer na kravama.

Na osnovu ovog pregleda literature o djelovanju insulina na glikemiju preživara, R e i d /182/ zaključuje da, iako puni značaj ovih podataka nije moguće odrediti zbog veoma velike šarolikosti upotrijebljenih metoda za odredjivanje glukoze u krvi, ipak nema sumnje da u odnosu na nepreživare, krave, ovce i koze pokazuju puno veću rezistentnost na hipoglikemično djelovanje insulina. Posebno je interesantna činjenica da su i onda kada je postizana duboka hipoglikemija, izostajali znaci nervnih poremećaja koji su inače redovna pojava kod ljudi i monogastričnih životinja /tremor, koma i konvulzije/. *R. S t r a n d* i saradnici /212/ su ispitivali efekat adrenalektomije u ovaca na insuliski tolerans test. Insulin su aplicirali i/v u dozi od 2-3 jedinice na kilogram tjelesne težine, a glikemiju su kontrolisali u uzorcima venske krvi uzimanim prije injekcije, a zatim u vremenskim intervalima od 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, i 300 minuta nakon toga.

Rezultati njihovog pokusa pokazali su da injekcija insulina u pomenutim dozama nije dovela do jasno izraženog smanjenja koncentracije mliječne kiseline u krvi. Hipoglikemični odgovor normalnih ovaca bio je sličan onome koji se dobije kod drugih životinja, izuzev što su izostali klinički znaci hipoglikemije, karakteristični za druge životinjske vrste nakon aplikacije velikih doza, insulina. Pored ovoga, ustanovljeno je da bilateralna adrenalektomija u ovaca dovodi do povećanja osjetljivosti na insulin.

M.W.S. H i t c h c o c k i A.T. P h i l l i p s o n /100/ su ovcama injicirali velike doze insulina i uspjeli sniziti koncentraciju glukoze u krvi do 10 mg%, pa i niže, ali ni tada nisu zapazili karakteristične simptome insulinskog šoka, izuzev znakova tromosti slabijeg intenziteta.

I.G. J a r r e t t i B.J. P o t t e r /117/ pokušali su uporediti stepen osjetljivosti na hipoglikemično djelovanje insulina kod jagnjadi i ovaca. Na ovo su ih podstakli ranije dobijeni podaci da jagnjad u prvim nedjeljama života, po mnogim karakteristikama metabolizma u velikoj mjeri liče na preživare. Oni su insulin aplicirali u dozama od 1-4 jedinice na kilogram tjelesne težine intravenozno i subkutano i ustanovili sljedeće:

- da su ovce, u odnosu na nepreživare, relativno neosjetljive na aplikaciju insulina;

- da su mlada jagnjad mnogo osjetljivija na hipoglikemično djelovanje insulina i da se ta senzitivnost smanjuje sa starenjem, te da se mlada jagnjad u pogledu osjetljivosti na i/v i s/c aplicirani insulin ponašaju kao nepreživari;

- da postoji razlika u osjetljivosti na insulin aplici - ran i/v i s/c i to u smislu produženja hipoglikemije i učestalosti pojave simptoma insulinskog šoka pri s/c davanju, a da je to, vjerovatno, posljedica produženog hipoglikemičnog djelo vanja s/c datog insulina, i

- da denervacija adrenalnih žlijezda čini ovce mnogo osjetljivijim na insulin, pa se konvulzije javljaju i nakon vrlo malih doza.

Ova posljednja konstatacija navodi autore na zaključak da je otpornost ovaca na i/v aplicirani insulin barem djelomično u vezi sa stanjem u funkciji adrenalnih žlijezda. Naime, autori navode dvije mogućnosti: ili se hipoglikemično djelovanje insulina kod ovaca završava prije nego što nastupe konvulzije, ili simpatično pražnjenje podstiče adrenalne žlijezde na lučenje adrenalina čim se postigne odredjena pražna vrijednost hipoglikemije, a koja je iznad nivoa pri kome se javljaju konvulzije.

R e i d /182/ je detaljno ispitivao efekat intravenozne aplikacije insulina kod ovaca, i to u dozama od 0,5 pa sve do 10 jedinica na kilogram tjelesne težine i konstatovao da je brzina pada glikemije nakon toga mnogo manja nego kod nepreživara. Povećanjem doze od 1-5 jedinica na kilogram tjelesne težine, a ponekad i do 10 jed./kg nije postigao produbljavanje hipoglikemije nego samo produžavanje njenog trajanja. Nivo glikemije je ipak ponekad padao do 10 pa i 5 mg%, ali ni pri ovim vrijednostima nisu zapaženi znaci kliničkih manifestacija duboke hipoglikemije čak ni onda, kada je ovako izražena hipoglikemija trajal i po jedan sat.

Na osnovu pregleda brojnih literarnih podataka kao i na osnovu vlastitih rezultata, autor pretpostavlja da bi ove razlike izmedju preživara i nepreživara mogle biti posljedica fundamentalnih razlika u odnosima izmedju pojedinih endokrinih žlijezda, koje su opet posljedica razlika u intermedijarnom metabolizmu.

U cilju provjere ispravnosti pretpostavke o postojanju relativno slabije funkcionalnosti hipofizo-kortikoadrenalne osovine kod preživara, Z a r r o w sa saradnicima /235/ je dvjema odraslim ovcama aplicirao epinefrin i insulin, a potom pratio broj eozinofila i koncentraciju glukoze u krvi. Insulin je aplicirao i/m u ukupnoj dozi od 25 jedinica. Ovim je postigao maksimalno smanjenje glikemije za oko 50% od pre injekcione vrijednosti, i to 2 sata nakon aplikacije insulina, a normalizaciju za 6 časova.

Eozinofili su normalno reagovali na insulin, dostižući maksimalno smanjenje broja od 92% za 6 sati i vrativši se na približno normalan nivo za 12 sati.

Prema tome, ovi autori nisu dobili dokaze u smislu potvrde pretpostavke o slabijoj funkcionalnosti hipofizo-kortikoadrenalnog sistema u preživara, ali smatraju da je ipak ne mogu isključiti s obzirom na insuficijentnost upotrijebljenih kriterija.

U zaključku pregleda ovih literarnih podataka može se konstatovati da se manje više svi navedeni autori slažu u pogledu relativne rezistentnosti preživara na egzogeni insulin kao i njihove izvanredne velike tolerantnosti na hipoglikemiju.

3. VLASTITA ISTRAŽIVANJA

3.1. Pokusni materijal

Sve pokuse smo izvodili na ovcama oba spola, križane pasmine /merino x pramenka/, starim 1-3 godine. Prije stavljanja u pokus životinje su u dvonedjeljnom periodu klinički promatrane i navikavane na eksperimentalne uslove držanja i ishrane. U ovom periodu vršene su i kontrolne hematološke i biohemijske pretrage krvi, pregled eksperimenata na parazite, kontrolni testovi opterećenja glukozom te test osjetljivosti na insulin, a kod životinja, predvidjenih za tireoidektomiju u ovom periodu vršeno je i kontrolno skenovanje. Ishrana pokusnih životinja sastojala se od kvalitetnog livadskog sijena uz dodatak zobi i mekinja, a hranjene su dvokratno, ujutro i u 14 sati. Vodu su uzimale ad libidum.

3.2. Uzimanje krvi i pripremanje uzoraka za analizu

Uzorke venske krvi uzimali smo punkcijom vene jugularis. i to za hematološke analize po 5 ml krvi u epruvete s isušenim oksalatnim antikoagulansom /232/, a za biohemijske analize po 10 ml u čiste hemijske epruvete, koje smo odmah zatvarali gumenim čepom i ostavljali položene na sobnoj temperaturi sve do izdvajanja seruma. Sve analize smo vršili neposredno nakon uzimanja uzorka krvi, odnosno nakon izdvajanja dovoljnih količina seruma. Deproteinizaciju uzoraka krvi namijenjenih za odredjivanje ukupnih reduktivnih supstanci kao i pirogroždjane kiseline, vršili smo odmah, tako da je u ovom slučaju izostavljen tretman s antikoagulansom. Brzinu sedimentacije eritrocita odredjivali smo u uzorcima koje smo uzimali iglom i šprícom direktno iz vene, kako to nalaže orginalna Westergrenova metoda.

3.3. Eksperimentalna tehnika

U cilju rješavanja postavljenih eksperimentalnih zadataka služili smo se nizom različitih metoda iz oblasti biohemi-

je, hematologije, radiobiologije i eksperimentalne hirurgije. Radi bolje preglednosti u opisu, sve smo primijenjene metode podijelili u nekoliko skupina:

- biohemijske metode,
- specifični testovi za ispitivanje funkcionalnosti, regulacionih mehanizama metabolizma ugljenih hidrata,
- hematološke metode,
- hirurške metode,
- metoda provjere kompletnosti atireotičnog stanja i
- metoda statističke obrade rezultata.

Prilikom opisa navedenih metoda duže ćemo se zadržati samo na onim metodama koje su u našoj primjeni doživile izvjesne modifikacije u odnosu na originalne, dok ćemo ostale samo nabrojati uz navodjenje reference.

3.3.1. Biohemijske metode

Koncentraciju ukupnih reduktivnih supstanci krvi odredjivali smo po metodi Hagedorn-Jansena /94/, koncentraciju pirogroždjane kiseline u krvi kolorimetrijskom metodom sa 2-4-dinitrofenilhidrazinom po Luu /145 a/, nešto modificiranoj po K o e p s e l l u /127/, ukupne proteine biuret metodom /126, 222/, ukupni holesterol u serumu takodjer kolorimetrijskom mikrometodom /178/, aktivitet amilaze u punoj krvi titrimetrijskom metodom na bazi Hagedorn-Jansenove metode /95/, glukozu u urinu semikvantitativnom metodom sa CLINISTEST-tabletama i kvalitativno sa CLINISTIX trakama /Ames-Company-England/, a ketonska tijela u urinu kvalitativno smo dokazivali pomoću KETOSTIX traka.

3.3.2. Specifični testovi za ispitivanje aktivnosti regulacionih mehanizama metabolizma ugljenih hidrata

Pokus intra-ruminalnog opterećenja glukozom - i/r glukoza-toleranstest /i/r GTT/

Ovaj test smo izvodili tako što smo ovcama ujutro, prije hranjenja direktno u rumen aplicirali, pomoću igle i infuzionog aparata, 1,5 litar 10%-tnog rastvora glukoze. Infuzija je obično trajala oko 5 minuta. Kontrolne uzorke venske krvi za odredjivanje ukupnih reduktivnih supstanci uzimali smo prije i 15, 30 i 60 minuta nakon infuzije, a zatim svaki sat, sve do potpune normalizacije vrijednosti.

Pokus intravenoznog opterećenja glukozom - i/v glukoza-toleranstest /i/v GTT/

U ovu svrhu smo glukozu u dozi od 1,75 g/kg tjelesne težine, a u vidu 5,5%-tnog rastvora infundirali pomoću uredjaja za transfuziju krvi u venu jugularis. Aplikacija je u pravilu trajala pola sata. Kontrolu ukupnih reduktivnih supstanci krvi vršili smo prije početka infuzije, neposredno po završetku, nakon 30 minuta, a zatim svaki sat, sve do potpune normalizacije vrijednosti.

Pokus osjetljivosti na insulin - insulin tolerans test

Za ovaj test smo koristili Zimc-protanin-insulin u dozi od 1 jed./kg tjelesne težine, a aplicirali smo ga subkutano /s/c/. Uzorke krvi, u kojima smo odredjivali ukupne reduktivne supstance, uzimali smo prije i 1, 2, 4, 6 i 8 sati nakon aplikacije insulina.

Metoda ispitivanja difuzije glukoze kroz sluznicu buraga in vivo

U cilju ispitivanja resorptivne sposobnosti sluznice buraga u uslovima in vivo poslužili smo se nešto modificira-

nom metodom po B a r c r o f t u i saradnicima /15 a/. Životinje su pripremane za ovaj pokus tako da im je u pretpokusnom periodu u toku tri dana kabasta hrana svodjena na minimum, a 24 sata pred pokus hrana je potpuno uskraćivana. Ovo smo činili u cilju olakšavanja i skraćivanja procesa pražnjenja i ispiranja buraga u toku pokusa. Poslije uzimanja kontrolnog uzorka krvi iz vene jugularis, životinje smo narkotizirali kemitalom u dozi od 25-30 mg/kg tjelesne težine. Laparatomiju smo izvodili u lijevoj fosi paralumbalis. Nakon otvaranja abdomena uvlačili smo polietilenski kateter u jednu od vena ruminis radi dobijanja uzoraka venozne krvi. Sprečavanje grušanja krvi u kateteru postizali smo pomoću heparina. Sadržaj katetera kao i nešto krvi redovito smo odbacivali prije svakog uzimanja krvi, kako ne bi došlo do razrjedjivanja uzoraka. U veći venski sud kateter je uvodjen iz manjeg da bi se izbjegao zastoj cirkulacije u krvnom sudu iz koga je uziman uzorak. Poslije ligiranja jednjaka i orificium reticulo-omasis, pri čemu smo pažljivo izbjegavali kompresiju krvnih sudova, otvarali smo burag,a potom je slijedilo čišćenje i ispiranje lumena buraga toplom fiziološkom otopinom uz upotrebu aspiracionog aparata. Sada smo uzimali drugi kontrolni uzorak krvi, ali ovaj put osim iz v. jugularis još i iz v.ruminis i art.femoralis, a zatim ubacivali tri litra rastvora glukoze različitih koncentracija zagrijanog na tjelesnu temperaturu. Kao rastvarač za glukozu služio nam je Ringerov rastvor. Pokus je trajao uvijek četiri sata, a uzorke za analizu ukupnih reduktivnih supstanci krvi uzimali smo pola, 1, 2, 3 i 4 sata nakon ubacivanja otopine gluko - ze. U toku pokusa vršena je kontrola arterijskog pritiska direktnom metodom, pomoću živinog manometra, u arteriji femoralis, a praćeni su takodjer i osnovni klinički podaci: frekvencija disanja i pulsa kao i temperatura tijela. Po završetku ovog pokusa životinje su žrtvovane.

3.3.3. Hematološke metode

Eritrocite i leukocite smo brojali standardnom metodom u komorici po Spenceru. Koncentraciju hemoglobina smo odredjiva-

li po S a h l y-u, hematokrit po W i n t r o b e u. Brzinu taloženja eritrocita odredjivali smo po Westergrenu i to nešto modificiranom tzv, kosom metodom /18/, a diferencijalnu krvnu sliku na razmazima, bojenim kombiniranom metodom May Grünwald-Giemsa.

3.3.4. Hirurška eksperimentalna tehnika

Tehnika pankreatektomije

Nakon preoperativnih priprema, koje su se sastojale od dvodnevnog gladovanja /u tom periodu je povremeno aplicirana glukoza i/v da bi se sačuvale glikogenske rezerve jetre/, atropinizacije /0,01 mg/kg s/c/, intravenozne aplikacije kemitala u ukupnoj dozi od 1 g u rastvoru koncentracije od 10 mg%, te endotrahealne inhalacione eter narkoze, vršeno je totalno operativno uklanjanje pankreasa, pri čemu smo se uglavnom pridržavali metode koju su opisali I.G. J a r r e t t i saradnici /115/. Prije početka operativnog zahvata ispreparirali smo venu safenu radi reanimacije i davanja krvi, infuzije i dr. Nakon svih ovih uvodnih radnji pristupali smo operativnom zahvatu uz prethodno čišćenje operacionog polja. Zahvat je tekao po principima svih kautela hirurškog aseptičnog rada. Abdomen smo otvarali desnim parakostalnim rezom koji se protezao od procesus transversis lumbalnih kralježaka pa do cartilago xiphoidea. Blokiranje abdominalnih organa, u cilju što boljeg prikazivanja pankreasa, vršili smo kompresama, navlaženim mlakom fiziološkom otopinom. Pošto smo ispreparirali ductus pancreaticus, pristupali smo njegovom ligiranju na mjestu gdje se on spaja sa žučnim kanalom, a zatim smo pažljivo otpreparirali pankreas duž njegovog hvatišta za ductus choledocus i duodenum. Reseciranje kaudalnog dijela pankreasa vršeno je tupo, a eventualna mala krvarenja zaustavljali smo kompresijom, pomoću mlakih kompresa. U drugoj fazi operacije vršili smo odvajanje glavne mase pankreasnog tkiva, koje se nalazi uz velike abdominalne vene. U ovu svrhu služili smo se masovnim ligaturama. Na

kraju nam je preostajao još jedan mali komadić tkiva koji se zavlači ispod velikih vena. Njega smo vadili tupo uz pomoć prstiju, a bez dovoljne vizuelne kontrole. U slučaju većih krvarenja infundirali smo fiziološki rastvor ili ranije pripremljenu kompatibilnu krv, pomoću sterilnog sistema za transfuziju. Nakon operacije životinje su držane u toploj prostori ji i stalno nadgledane. U postoperativnom periodu u toku dva do tri dana obavezno su tretirane s antibioticima /penicilin i streptomicin/, a prema potrebi davana su kardijaka /kofein/, kalcium i glukoza. Nekoliko dana prije operacije i u cjelokupnom postoperativnom periodu stalno je uziman trijas i vršena klinička kontrola zdravstvenog stanja životinja.

Tehnika vadjenja tireoideje

Preoperativne pripreme za ovu operaciju bile su iste kao i u slučaju pankreatektomije, izuzev što ovdje nismo koristili dodatnu eter narkozu zbog kratkoće zahvata. Rez na vratu smo pravili polukružno u visini normalnog situsa ove žlijezde. Lobuse štitnjače smo otpreparirali pažljivo od okolnog tkiva a krvne žile smo podvezivali dvostruko i presijecali izmedju ligatura. Krvarenje je bilo minimalno pa ni u jednom slučaju nije bilo potrebno intervenirati transfuzijom. Operacije su trajale relativno kratko i životinje su se vrlo brzo oporavljale.

Postoperativni tretman tireoidektomisanih životinja sastojao se u aplikaciji antibiotika u toku dva do tri dana po tireoidektomiji i prekrivanju rane zaštitnim mastima. U svim slučajevima je operativni rez zarašćivao bez komplikacija.

3.3.5. Metoda provjere kompletnosti tireoidektomije kao i mogućnosti postojanja akcesornog tkiva štitnjače /Scinti grafija ili Scan/

Metoda se zasniva na principu grafičkog registriranja rasporeda radioaktiviteta odredjene doze J^{131} u tireoidei.

Životinjama smo 48 sati prije testiranja davali s/c radioaktivni jod /J^{131}/ u ukupnoj dozi od 150 mikro Kirija, a nakon tog vremena smo ih u barbituratnoj anesteziji stavljali pod sondu i vršili registraciju rasporeda radioaktivnosti u području od vrha mandibule pa do kraja vrata. Nešto bržim prelaženjem sondom ispitivali smo i područje grudnog koša i abdomena ali bez registracije. Ovaj postupak ponavljan je u dva maha, i to prije i mjesec dana nakon tireoidektomije. Za ovu metodu smo se odlučili upravo zato što se smatra najvrjednijom dijagnostičkom metodom za ispitivanje nekih poremećaja ove žlijezde, a posebno joj se pripisuje velika vrijednost u otkrivanju heterotopnog tkiva štitnjače.

3.3.6. Metoda statističke obrade rezultata

Pri obradi materijala služili smo se standardnim varijaci ono-statističkim metodama /14/ i to po sljedećim formulama:

srednja vrijednost $$X = \frac{\Sigma x}{n}$$

standardna devijacija $$S = \sqrt{\frac{SQ}{n - 1}}$$

koeficijent varijabilnosti $$S\% = \frac{S \times 100}{\bar{x}}$$

srednja greška srednje vrijednosti $$\bar{S}x = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

U cilju utvrdjivanja opravdanosti razlika srednjih vrijednosti poslužili smo se tzv. t-testom čija je formula:

$$t = \frac{x_1 - x_2}{S} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

gdje je

$$S = \sqrt{\frac{SQ_1 + SQ_2}{/n_1 - 1/ + /n_2 - 1/}}$$

Za označavanje nivoa signifikantnosti opredijelili smo se za sistem zvjezdica i to:

* - signifikantno - $P < 0,05$

* * - visoko signifikantno - $P < 0,01$

* * * - veoma signifikantno - $P < 0,001$

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

kod jedne ovce nismo zapazili. Jedine promjene uočene na našim tireoidektomisanim ovcama su povremeni mišićni tremor,koji se javljao samo za vrijeme kliničkih pregleda i uzimanja krvi, kao i nešto halapljivije uzimanje hrane. S ovim posljednjim dovodimo u vezu i opšti utisak stalne ispunjenosti predželudaca u ovih životinja.

Neki objektivniji pokazatelji kliničkog ponašanja ovaca nakon tireoidektomije prikazani su na tabeli 1. Iz tabele se

Tabela 1. Pregled osnovnih kliničkih podataka tireoidektomisanih ovaca

A. Temperatura

oznaka životinje	t e m p e r a t u r a C°					
	prije tireoidektomije	po tireidektomiji nakon d a n a				
		2	7	14	21	28	35
T-I	4o,3	4o,8	39,o	39,2	39,3	38,9	39,2
T-II	39,2	38,5	38,2	39,o	38,2	38,4	38,o
T-III	4o,o	39,2	38,9	38,8	38,8	38,9	38,8
T-V	38,5	38,6	38,9	38,5	39,2	39,2	38,9
T-VII	39,6	39,6	39,1	39,o	39,2	39,1	39,2
T-VIII	38,9	39,2	38,9	38,9	-	38,9	38,9
T-IX	38,9	38,9	38,9	39,o	38,9	38,8	38,6

B. Puls

oznaka životinje	p u l s u min.						
	prije tireoidektomije	po tireoidektomiji nakon d a n a					
		2	7	14	21	28	35
T-I	12o	112	92	74	1oo	84	88
T-II	1oo	68	8o	76	68	6o	7o
T-III	136	98	92	96	98	96	96
T-V	12o	127	1oo	98	1o8	112	1o4
T-VII	132	142	92	8o	88	82	8o
T-VIII	1o8	88	86	84	-	86	86
T-IX	128	126	12o	1oo	111	1oo	96

C. Frekvencija disanja

oznaka životinje	frekvencija disanja u min.						
	prije tireoidektomije	po tireoidektomiji nakon dana					
		2	7	14	21	28	35
T-I	24	24	24	24	28	24	26
T-II	24	28	28	28	3o	32	22
T-III	28	28	24	26	24	28	26
T-V	24	24	24	24	24	4o	36
T-VII	28	28	28	24	24	24	24
T-VIII	28	28	28	28	-	24	28
T-IX	28	28	24	16	24	24	16

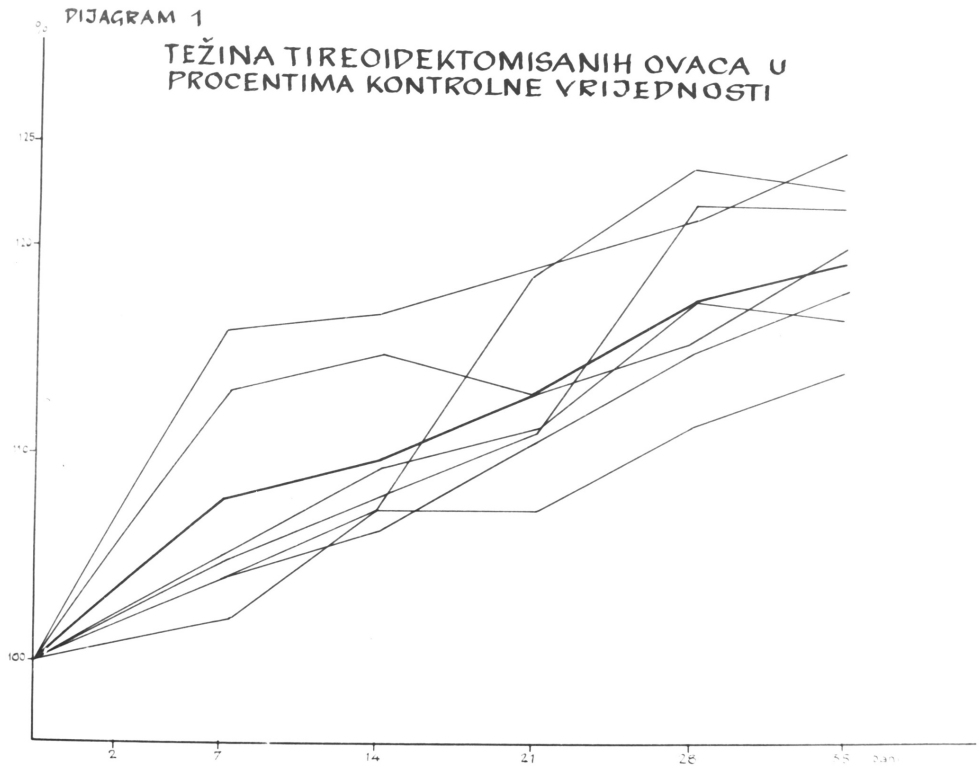
D. Broj kontrakcija rumena

oznaka životinje	broj kontrakcija rumena u 5 min.						
	prije tireoidektomije	po tireoidektomiji nakon dana					
		2	7	14	21	28	35
T-I	lo	8	6	6	5	8	6
T-II	lo	5	4	5	4	2	2
T-III	7	6	6	7	6	6	6
T-V	6	7	6	6	6	9	7
T-VIII	9	7	8	8	-	7	8
T-VII	11	8	lo	5	6	6	6
T-IX	8	8	lo	8	8	8	8

vidi da je u odnosu na kontrolne vrijednosti kod većine životinja došlo do blagog smanjenja tjelesne temperature, frekvencije disajnih pokreta i broja kontrakcija rumena, kao i do nešto izraženijeg pada frekvencije pulsa. Ove promjene su očekivane i u skladu su s opažanjima na nekim drugim životinjskim vrstama.

Naročito ubjedljive promjene u kliničkoj slici ovaca nakon tireoidektomije ispoljile su se u porastu tjelesne težine. Iz grafičkog prikaza /dijagram 1./ može se zapaziti da

su sve operisane životinje reagirale porastom tjelesne težine, koji je u prosjeku na kraju jednomjesečnog pokusnog peri-



oda iznosio samo nešto manje od 20% u odnosu na njihovu težinu u toku preoperativnog perioda promatranja.

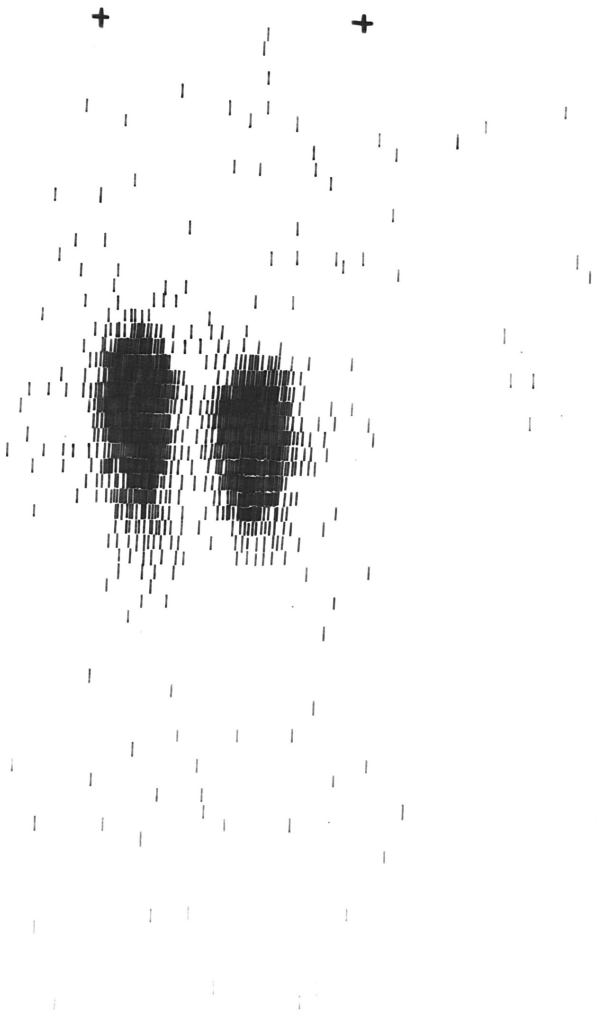
4.1.2. Verifikacija atireotičnog stanja sa J^{131}

Ovoj metodi kontrole kompletnosti atireotičnog stanja podvrgnuto je 5 od sedam operisanih životinja. Kontrolni i postoperativni scintigrami dviju ovaca prikazani su na slikama 1, 2, 3 i 4. Scintigrami ostalih ispitivanih životinja nisu prezentirani pošto su suštinski sasvim identični ovima, izuzev za ovaj rad nevažnih razlika u pogledu relativnog odnosa u veličini i položaju režnjeva žlijezde u normalnih ovaca.

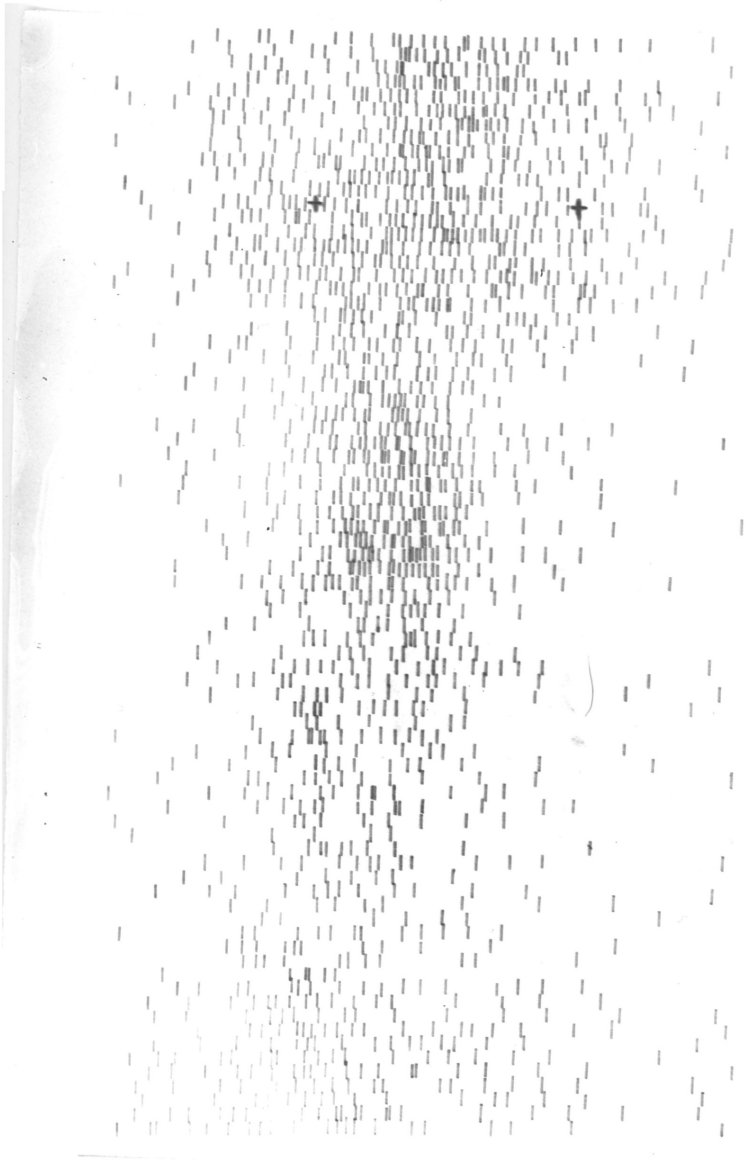
Našom metodom provjere mi ni kod jedne od 5 ispitivanih životinja nismo ni u preoperativnom ni u postoperativnom pe-

riodu dobili dokaze o postojanju heterotopnog tkiva štitnjače. Kod zdravih životinja je skoro sav aktivitet skoncentrisan u žlijezdi, dok ostalo tkivo u području glave, vrata i medijastinuma pokazuje veoma slabu tendenciju difuzne akumulacije J^{131} /sl. 1 i 3./.

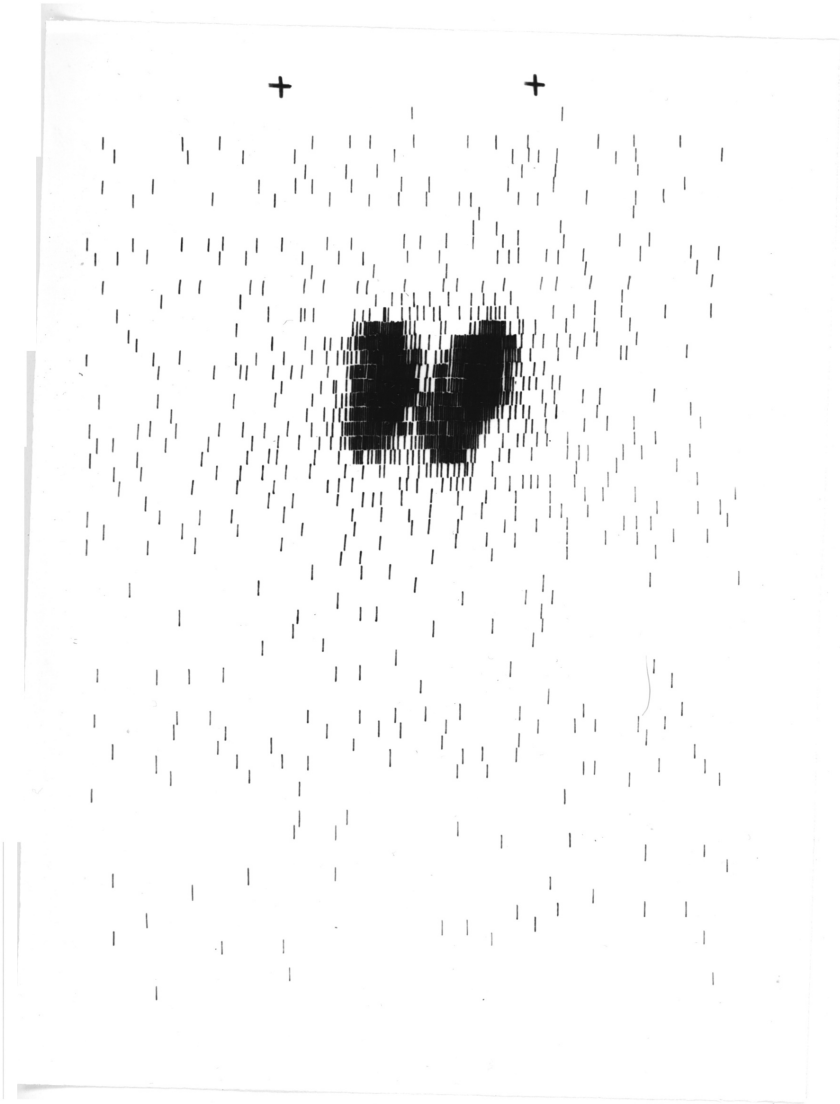
Scintigrami uzeti na istim životinjama mjesec dana nakon tireoidektomije /sl. 2 i 4./ pokazuju sada nešto izraženiju tendenciju difuzne akumulacije J^{131} u tkivu glave i vrata ali bez posebno aktivnih zona. Pojačana opšta tendencija difuzne akumulacije J^{131} razumljiva je obzirom da sada nema štitnjače koja se inače nameće svojim izvanredno jakim afinitetom za jod.



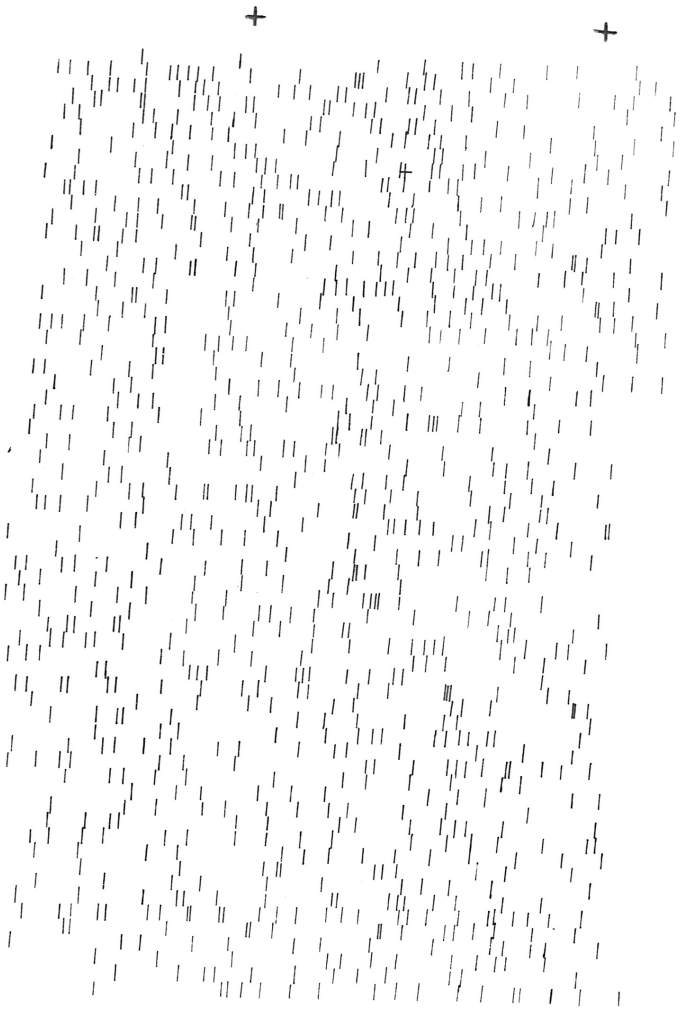
Slika 1.



Slika 2.



Slika 3.



Slika 4.

4.1.3. Hematološke analize

Kretanje broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokritske vrijednosti prikazano je na tabeli 2 i dijagramu 2. Uočljiv je nagli pad ovih vrijednosti neposredno nakon operacije koji se nešto produbljuje ili održava sve do 21-og dana. Od 21-og do 28-og dana postoji tendencija porasta svih vrijednosti, nakon čega ubrzo hemoglobin, a naročito hematokrit počinju ponovo padati, dok broj eritrocita i dalje nastavlja s laganim porastom, ne dostižući preoperativni nivo sve do kraja pokusa. U periodu najdublje depresije elemenata

Tabela 2. Broj eritrocita, koncentracija hemoglobina i vrijednost hematokrita u tireoidektomiziranih ovaca

vrijeme uzimanja krvi	eritrociti mil./mm³					hemoglobin g%					hematokrit ml./100 ml				
	x̄	Sx̄	S	S%	Dif.++	x̄	Sx̄	S	S%	Dif.	x̄	Sx̄	S	S%	Dif.
prije tireoidektom.	8,74	0,355	0,94	10,75	-	8,90	0,298	0,789	8,865	-	34,8	1,641	4,340	12,47	-
2	8,05	0,469	1,24	15,40	0,69	7,96	0,472	1,249	15,691	0,94	30,8	2,122	5,612	18,22	4,0
7	7,68	0,370	0,98	12,76	1,06	7,56	0,502	1,328	17,566	1,34*	31,4	1,705	4,509	14,36	3,4
14	7,58	0,416	1,10	14,51	1,16	7,38	0,457	1,208	16,369	1,52*	29,8	1,7[illegible]	4,744	15,92	5,0
21	7,51	0,658	1,74	23,17	1,23	7,78	0,403	1,065	13,689	1,12*	29,6	1,543	4,082	13,79	5,2*
28	8,02	0,329	0,87	10,85	0,72	8,53	0,286	0,756	8,863	0,37	30,0	1,069	2,829	9,43	4,8*
35	8,13	0,363	0,96	11,81	0,61	8,36	0,278	0,735	8,792	0,54	29,0	0,951	2,516	8,67	5,8**

po tireoidektomiji nakon dana:

* = P<0,05
** = P<0,01

\+ Broj životinja - 7
++ Razlika srednje vrijednosti prema kontrolnoj srednjoj vrijednosti

crvene krvne slike /od 7-14 dana/ koncentracija hemoglobina bilježi signifikatno najdublji pad, pa ova faza protiče u znaku slabo izražene hipohromije. Nakon kratkog perioda normalizacije , /od 21-28 dana/, indeks boje na kraju pokusa ponovo pada na vrijednosti niže od jedan. Pošto su u toj fazi zabilježene i signifikantno najniže vrijednosti hematokrita, to se može reći da se na samom kraju postoperativnog perioda praćenja razvila slika blago izražene hipohromne mikrocitarne anemije.

Statistička obrada rezultata je pokazala da navedene promjene, i pored dosta izraženih razlika izmedju kontrolne vrijednosti i srednjih vrijednosti u pojedinim terminima nakon operacije, u većini slučajeva nisu bile statistički opravdane. Za eritrocite ova diferencija ni u jednom terminu nije bila signifikantna, za koncentraciju hemoglobina bila je signifikantna nakon 7, 14 i 21 dana, a za hematokritske vrijednosti 28-og i 35-og dana. Nema sumnje da je razlog za ovo prvenstveno mali broj ispitivanih slučajeva, a dijelom i neujednačenost ponašanja pojedinih životinja. Vrlo je

vjerovatno, prema tome, da bi ove promjene bile signifikantne ili možda čak i visoko signifikantne da su dobijene na nešto brojnijem pokusnom materijalu.

U brzini taloženja eritrocita /dijagram 3./ nije bilo značajnijih promjena. Jedino smo zapazili da je brzina sedimentacije bila nešto povećana 7-og dana nakon operacije. Ovo se vremenski poklapa s pojavom leukocitoze, pa se vjerovatno može pripisati nastanku blagog upalnog procesa rane.

Tabela 3. Broj leukocita u tireoidektomisanih ovaca+

vrijeme uzimanja krvi		$\bar{x}$	$s\bar{x}$	s	$s\%$	Dif.++
prije tireoidektomije		8.588	324,688	822,o	9,57	-
po tireoidektomiji nakon dana:	2	9.193	267,41o	7o7,3	7,69	o,6o5
	7	9.583	225,898	597,5	6,23	o,995*
	14	8.12o	272,665	721,2	8,88	o,468
	21	7.331	16o,34o	424,1	5,75	1,257**
	28	7.873	135,o28	489,4	6,22	o,715
	35	8.256	1o7,163	496,9	6,o2	o,332

+ Broj životinja - 7

++ Razlika srednje vrijednosti prema kontrolnoj srednjoj vrijednosti

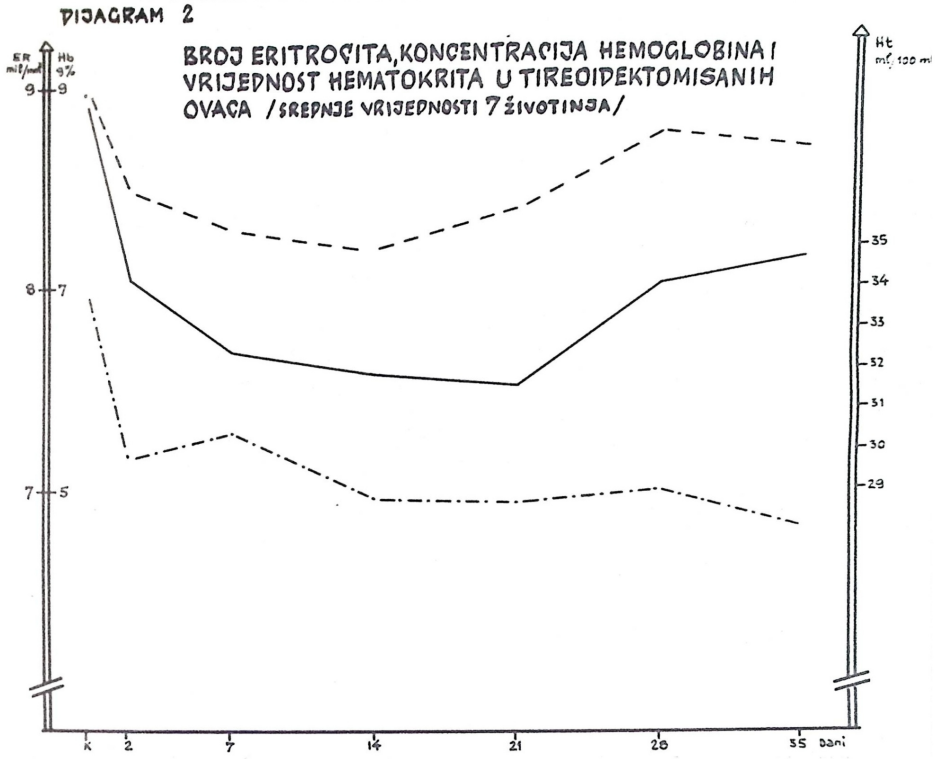
* = $P < o,o5$

** = $P < o,ol$

Bijela krvna slika /tabela 3/ karakteriše se statistički opravdanim porastom leukocita 7-og dana nakon tireoidektomije i naknadnom leukopenijom sa signifikantno najnižom vrijednošću 21-og dana postoperativnog perioda. Broj leukoci

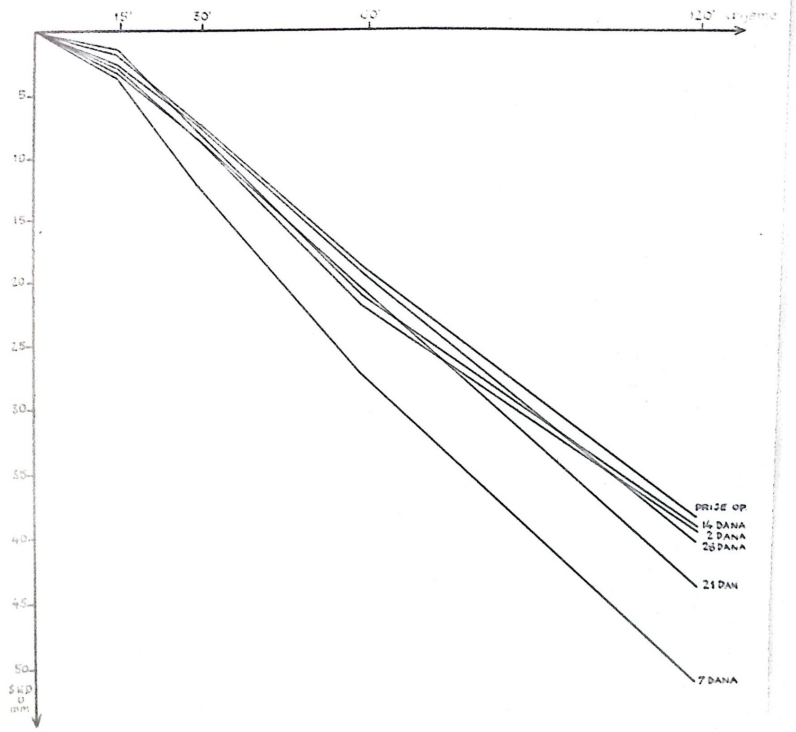
DIJAGRAM 2

BROJ ERITROCITA, KONCENTRACIJA HEMOGLOBINA I VRIJEDNOST HEMATOKRITA U TIREOIDEKTOMISANIH OVACA /SREDNJE VRIJEDNOSTI 7 ŽIVOTINJA/



DIJAGRAM 3

BRZINA SEDIMENTACIJE ERITROCITA OVACA PRIJE 2, 7, 14, 21 i 28 DANA TIREOIDEKTOMIJE /SREDNJE VRIJEDNOSTI 7 životinja/



ta se u kasnijem toku pokusa povećava, ali ne dostiže polazne vrijednosti do kraja perioda praćenja. Leukocitozu u diferencijalnoj krvnoj slici prati veoma blago izražena neutrofilija

Tabela 4. Promjene nekih elemenata diferencijalne krvne slike tireoidektomisanih ovaca+

vrijeme uzimanja krvi	neutrofili %					limfociti %					eozinofili %				
	x̄	Sx̄	S	S%	Dif.++	x̄	Sx̄	S	S%	Dif.	x̄	Sx̄	S	S%	Dif
prije tireoidektomije	39,8	4,336	11,47	28,28	-	54,2	1,531	4,05	7,47	-	5,o	1,448	3,83o	76,6o	-
2	41,6	4,535	11,11	26,71	1,8	52,8	1,437	3,52	6,67	1,4	3,6	1,197	2,933	81,47	1,4
7	39,3	3,871	1o,24	26,o5	o,5	55,3	1,o96	2,9o	5,24	1,1	5,1	2,325	6,151	12o,61	o,1
14	38,o	3,724	9,85	25,92	1,8	54,8	1,444	3,82	6,97	o,6	6,o	1,574	4,163	69,38	1,o
21	32,3	3,4o3	9,oo	27,86	7,5	58,3	1,247	3,3o	5,66	4,1	6,6	2,592	6,856	1o3,88	1,6
28	32,8	3,579	8,77	26,74	7,o	62,2	1,257	3,o8	4,95	8,o	4,3	2,316	5,675	131,98	o,7

+ Broj životinja - 2 i 28 dana 6,a u ostalim terminima 7 životinja
++ Razlika srednje vrijednosti prema kontrolnoj sreanjoj vrijednosti

i limfopenija, dok leukopeničnu fazu karakteriše nešto izraženija neutropenija i limfocitoza /tabela 4./. Broj eozinofila je drugog dana malo opao, potom nastupa nešto duži period normalizacije, a zatim taj broj raste sve do 28-og dana, da bi na kraju pokusa opet pao ispod polaznih vrijednosti. Ni ove promjene, koje se odnose na diferencijalnu krvnu sliku nisu bile statistički opravdane. Ovdje je posebno došla do izražaja varijabilnost ponašanja pojedinih životinja, a naročito u pogledu broja neutrofila i eozinofila.

4.1.4. Hemijske analize krvi i seruma

a/ Koncentracija ukupnih reduktivnih supstanci krvi

Kretanje nivoa ukupnih reduktivnih supstanci /dijagram 4./ u tireoidektomisanih ovaca karakteriše se dvofaznim hipoglikemičnim odgovorom; prvim, nešto blažim, neposredno poslije operacije i drugim, mnogo dubljim, od 14-og do 35-og dana. Istina, ni ovdje statistička obrada rezultata

Tabela 5. Koncentracija ukupnih reduktivnih supstanci i pirogrožđane kiseline u krvi 7 tireoidektomisanih ovaca

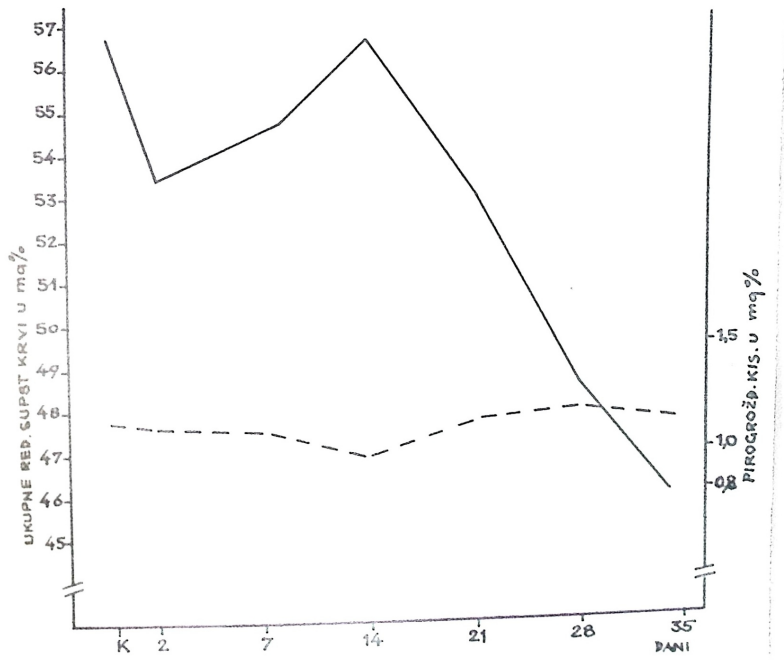
vrijeme uzimanja krvi	ukup.reduktivne supstance krvi u mg%					konc.pirogrožđane kiseline u mg%				
	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	S	S%	Dif.	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	S	S%	Dif.
prije tireoidekt.	56,8	2,503	6,62	11,65	-	1,17	o,136	o,36o	3o,76	-
po tireoidektomiji nakon dana 2	53,7	1,88o	4,97	9,25	3,1	1,13	o,127	o,335	29,65	o,o4
7	54,8	2,446	6,47	11,81	2,o	1,11	o,11o	o,292	26,31	o,o6
14	56,8	2,132	5,64	9,93	o	o,98	o,o85	o,225	22,96	o,19
21	53,1	2,892	7,65	14,4o	3,7	1,14	o,154	o,4o8	35,79	o,o3
28	48,6	3,951	1o,45	21,5o	8,2	1,21	o,o9o	o,238	19,67	o,o4
35	45,7	1,977	5,23	11,44	11,1**	1,13	o,1o3	o,273	24,16	o,o4

** = P<o,ol

+ Razlika srednje vrijednosti prema kontrolnoj srednjoj vrijednosti

DIJAGRAM 4

KONCENTRACIJA UKUPNIH REDUKTIVNIH SUPSTANCI I PIROGROŽĐANE KISELINE U KRVI TIREOIDEKTOMISANIH OVACA
/SREDNJE VRIJEDNOSTI 7 ŽIVOTINJA/



/tabela 4./ nije pokazala signifikantnost razlika izmedju preoperativne i postoperativnih srednjih vrijednosti, izuzev 35-og dana kada je ova razlika bila vrlo signifikantna, a razlozi za to su vjerovatno isti kao i u slučaju rezultata hematološ - kih pretraga.

Za koncentraciju pirogroždjane kiseline /dijagram 4 i tabela 5./ može se reći da donekle prati kretanje glikemije, ali sa znatnim zakašnjenjem. Uočljivo je, medjutim, da su se te varijacije kretale ipak u granicama fizioloških raspona.

b/ Koncentracija ukupnog holesterola u serumu

Kao što se iz tabele 6. može vidjeti, tireoidektomiju naših ovaca prate veoma interesantne promjene u koncentraciji serumskog holesterola. Njihov značaj dolazi naročito do izražaja kada se uporede s podacima dobijenim na drugim životinjskim vrstama. Naime opšte je prihvaćeno mišljenje da hipotireotična

Tabela 6. Koncentracija ukupnog holesterola u serumu tireoidektomisanih ovaca / mg% /

oznaka život.	prije tireoidektomije		dani nakon tireoidektomije											
			2		7		14		21		28		35	
	aps.vr.	rel.vr	aps.vr.	rel.vr	aps.vr.	rel.vr.	aps.vr.	rel.vr	aps.vr.	rel.vr.	aps.vr.	rel.vr.	aps.vr.	rel.v
Ž-I	113,0	100,0	108,0	95,6	68,2	60,4	72,0	63,7	50,0	44,2	54,0	47,8	89,0	78,8
Ž-II	73,5	100,0	72,0	98,0	57,0	77,6	49,2	66,9	55,5	75,5	49,5	67,3	60,0	81,6
Ž-III	70,0	100,0	72,0	102,9	69,0	98,6	53,7	76,7	51,0	72,9	51,0	72,9	54,0	77,9
Ž-V	71,5	100,0	71,5	100,0	60,5	84,6	74,2	103,8	96,0	134,2	108,5	151,7	-	-
Ž-VII	67,0	100,0	76,8	114,6	88,0	131,3	66,0	98,5	92,0	137,3	73,0	109,0	70,0	104,4
Ž-VIII	97,5	100,0	102,0	104,6	87,6	89,8	87,3	89,5	66,0	67,7	38,5	39,5	39,0	40,0
Ž-IX	138,4	100,0	115,5	83,5	114,6	82,8	106,2	76,7	107,0	77,3	103,5	74,8	100,0	72,3
x̄	90,128	100,0	88,26	99,8	77,84	89,3	72,60	82,2	73,90	87,0	68,29	80,3	68,66	78,3
sx̄	10,320		7,340		7,648		7,391		9,013		10,495		14,836	
s	27,30		19,41		20,23		19,55		23,84		27,76		36,35	
s%	30,29		21,99		25,99		26,93		32,26		40,65		52,94	
Dif.+	-		1,868		12,288		17,528		16,228		21,838		21,468	

+ Razlika srednje vrijednosti prema kontrolnoj srednjoj vrijednosti

stanja kod nekih životinjskih vrsta i ljudi prati hiperholesterinemija a *hipertireotična*, *hipoholesterinemija* /54/. Smat-

ra se čak da koncentracija holesterola može poslužiti kao prilično pouzdan pokazatelj promjena u funkciji tireoidene žlijezde. Mi smo, medjutim, ustanovili da kod naših tireoidektomisanih ovaca dolazi do više ili manje izraženog pada vrijednosti holesterola u serumu. Istina, postoji velika neujednačenost medju pojedinim životinjama, kako u pogledu visine polaznih vrijednosti, tako i u intenzitetu promjena u postoperativnoj fazi pokusa, /što je i inače karakteristično za ovu konstantu krvi/, pa zbog toga statističkom obradom rezultata nije dokazana opravdanost ovih promjena, čak ni onda kada je razlika izmedju polazne i postoperativne vrijednosti iznosila oko 30%. Zapazili smo da je pad holesterola bio intenzivniji kod onih životinja čije su startne vrijednosti bile više, a manje izražen kod životinja s nižim polaznim vrijednostima. Kod jedne životinje /T-VII/, koja je na startu imala najnižu vrijednost holesterola u serumu, nakon tireoidektomije zapažen je čak blagi i neujednačeni porast. Zbog toga smo pokušali utvrditi postojanje korelativnog odnosa izmedju apsolutnih polaznih i postoperativnih relativnih vrijednosti, pa smo ustanovili značajnu korelaciju.

c/ Koncentracija ukupnih proteina u serumu

Naša srednja vrijednost proteinemije kod normalnih ovaca veoma je bliska onoj koju navodi Kolb /128/, a znatno je niža od vrijednosti koju daje A l b r i t t o n /3/. U postoperativnom periodu nije bilo skoro nikakvih promjena /tabela 7./. Najveća razlika u odnosu na polaznu vrijednost zabilježena je na kraju pokusa, ali ni ona nije izlazila iz okvira fizioloških varijacija.

4.1.5. Intraruminalno opterećenje glukozom

Karakter hiperglikemičnog odgovora naših normalnih ovaca na intraruminalno unošenje relativno velikih količina glukoze /150 g/ u skladu je s opšte prihvaćenim mišljenjem da u ovaca glukoza, na ovaj način aplicirana, nema značajnijeg efe-

Tabela 7. Koncentracija ukupnih proteina u serumu tireoidektomisanih ovaca+ / g% /

vrijeme uzimanja krvi		$\bar{x}$	$S\bar{x}$	S	S%	Dif.++
prije tireoidektomije		6,97	o,159	o,42	6,o2	-
po tireoidektomiji nakon dana:	2	6,91	o,155	o,41	5,93	o,o6
	7	6,91	o,259	o,66	9,55	o,o6
	14	6,96	o,2o4	o,54	7,76	o,o1
	21	6,93	o,174	o,46	6,64	o,o4
	28	6,93	o,265	o,7o	1o,1o	o,o4
	35	6,81	o,287	o,76	11,16	o,16

\+ Broj životinja - 7

++ Razlika srednje vrijednosti prema kontrolnoj srednjoj vrijednosti

kta na glikemiju. Maksimalno povećanje koncentracije glukoze postignuto je dva sata nakon aplikacije, a iznosilo je svega 12 mg iznad polazne vrijednosti /tabela 8 i dijagram 5./.Kao i većina autora koji su dobili sličan efekat i mi smo mišlje nja da je barem jednim dijelom tome uzrok veoma brza i izdašna razgradnja glukoze od strane mikro-flore i faune. Ova pretpostavka nalazi jaku podršku u činjenici da ista ova kon centracija otopine glukoze, kada smo je dali u isprani bu - rag anesteziranе i laparatomisane ovce, izaziva izrazito povećanje koncentracije glukoze, najviše u venskoj krvi buraga pa zatim u perifernoj venskoj i arterijskoj krvi /tab.12./.

Tabela 6. Rezultati pokusa intraruminalnog opterećenja glukozom prije i 15 dana nakon tireoidektomije / 5 ovaca / - glikemija u mg%

prije tireoidektomije								nakon tireoidektomije							
glikemija prije apl.	nakon aplikacije glukoze							glikemija prije apl.	nakon aplikacije glukoze						
	1. 15'	30'	1h	2h	3h	4h	5h	6h		1. 15'	30'	1h	2h	3h	4h	5h	6h
[illegible]	[illegible],2	59,6	6o,4	66,4	63,8	62,8	55,8	52,o	5o,2	62,o	68,2	69,2	75,o	82,2	75,8	66,2	66,4
[illegible]	[illegible],o84	4,418	5,5545,961		6,896	7,o46	4,664	1,869	3,2785,814		9,378	7,612	6,731	11,534	6,9o93,341		2,15
[illegible]	[illegible],66	5,89	7,5o	8,85	9,84	15,76	1o,43	4,18	7,33	13,oo	2o,97	17,o2	15,o5	25,79	15,45	7,47	4,82
[illegible]	8,15	9,88	12,4213,33		15,42	79,58	59,1o	8,o4	14,6o	66,3197,23		77,53	63,45	99,22	64,46	11,28	7,26
								-				*	**	*	**	**	*
M -	2,8	5,2	6,o	12,o	9,4	8,2	1,4	2,4	-	11,8	18,o	19,o	24,8	32,o	25,6	16,o	16,2

*: $t < 0,05$
**: $t < 0,01$

\+ Razlika srednje vrijednosti prema kontrolnoj srednjoj vrijednosti

DIJAGRAM 5

KRIVULJE TOLERANCIJE NA GLUKOZU PRI INTRARUMINALNOM OPTEREĆENJU PRIJE /A/ I NAKON TIREOIDEKTOMIJE /B/
SREDNJE VRIJEDNOSTI 5 OVACA



Mnogo je interesantniji naš nalaz nešto izraženije hiperglikemične reakcije na intraruminalno opterećenje kod tireoidektomisanih ovaca. Iz tabele 8 i dijagrama 5 može se vidjeti da je maksimalni hiperglikemični odgovor kod tireoidektomisanih ovaca bio oko dva puta veći nego kod istih ovaca u preoperativnom periodu. Statistička obrada je pokazala opravdanost razlika prema polaznoj vrijednosti od 2-og sata nakon aplikacije glukoze pa do kraja perioda praćenja, što nije bio slučaj kod normalnih ovaca.

4.1.6. Intravenozno opterećenje glukozom

Najznačajnije promjene koje smo zapazili kod tireoidektomisanih ovaca odnose se upravo na ovaj pokus. Nigdje nije bila izražena tolika ujednačenost ponašanja svih ispitivanih životinja kao u ovom slučaju.

Tabela 9. Rezultati pokusa intravenoznog opterećenja glukozom prije i 2o dana nakon tireoidektomije / 6 ovaca /

A. Prije tireoidektomije

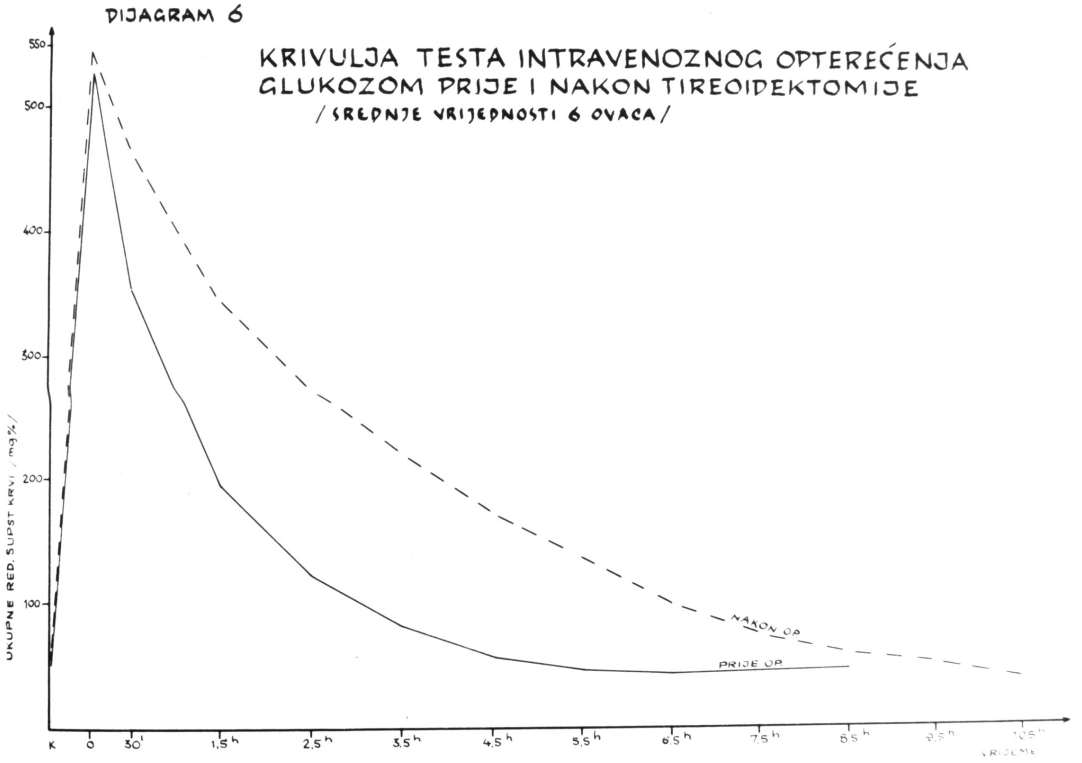
	Glikemija prije aplikacije gl.	Glikemija nakon aplikacije glukoze mg 0'	3o'	1,5h	2,5h	3,5h	4,5h	5,5h	6,5h	7,5h
x̄	54,o	533,o	353,o	197,6	121,8	[illegible]o,o	55,[illegible]	48,3	47,8	5o,o
Sx̄	3,473	2o,57	12,673	16,9o6	13,347	9,o57	7,588	5,326	3,788	3,931
S	8,51	51,1o	31,o5	41,42	32,7o	22,19	18,59	13.o5	9,2[illegible]	9,o3
Sx̄%	15,76	9,59	8,79	2o,96	26,85	27,74	33,31	27,o2	19,41	19,26
Dif.	-	479,o ***	299,o ***	143,6 ***	67,8 ***	26,o *	1,8	3,7	6,2	4,o

B. Nakon tireoidektomije

	Glikemija prije apl.gl.	Glikemija nakon aplikacije glukoze mg 0'	3o'	1,5h	2,5h	3,5h	4,5h	5,5h	6,5h	7,5h	8,5h	9,5h	1o,5h
x̄	49,2	549,3	463,o	347,2	272,3	219,3	172,6	13[illegible],3	1o1,8	76,o	5[illegible],3	52,2	47,3
Sx̄	3,718	32,241	25,212	13,934	13,416	14,318	11,992	9,731	11,469	9,91o	9,4[illegible]1	7,62[illegible]	2,947
S	9,11	78,99	61,77	34,14	32,87	35,o8	29,38	23,84	28,1o	24,28	23,23	18,69	7,22
S%	18,52	14,38	13,34	9,83	12,o7	15,99	17,o2	17,11	27,6o	31,94	39,17	35,8o	15,26
Dif.	-	5oo,1 ***	413,8 ***	298,o ***	223,1 ***	17o,1 ***	123,4 ***	9o,1 ***	52,6 ***	27,8 *	1o,1	5,o	1,9

*= P<o,o5
***= P<o,ool

DIJAGRAM 6



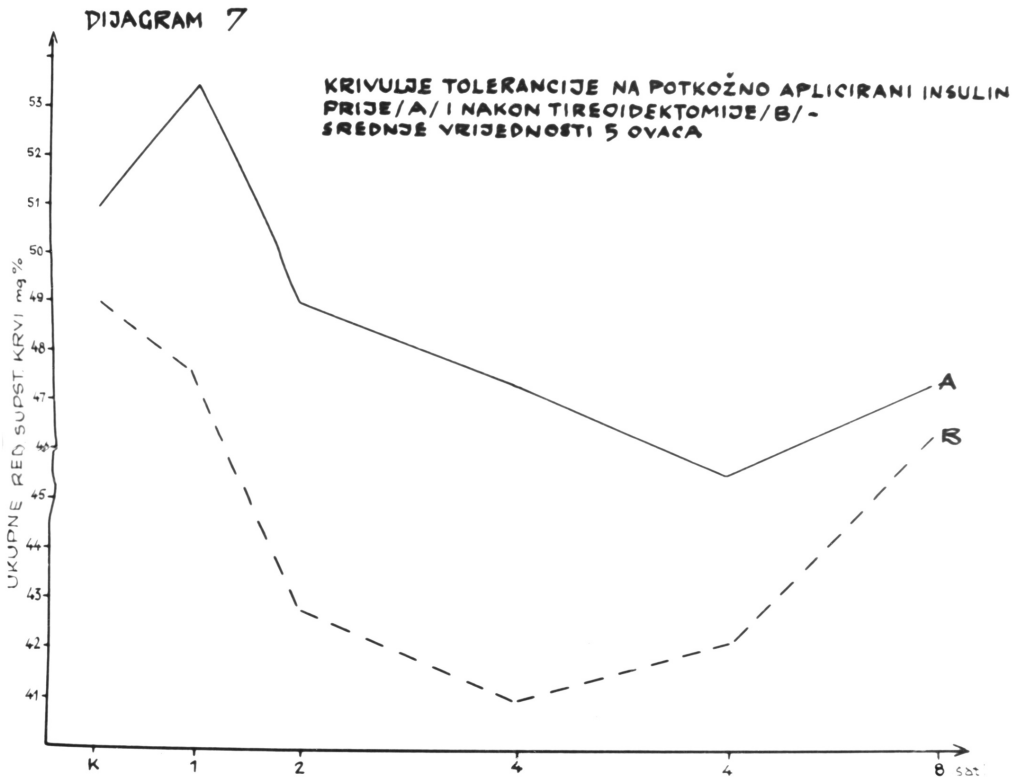
Na intravenoznu aplikaciju glukoze i preoperativnom periodu sve životinje su reagirale hiperglikemijom, čiji je maksimum postizan neposredno nakon završetka infuzije, a povratak na preinjekcioni nivo nakon 4 do 5 časova. Na silaznom kraku glikemične krive /dijagram 6/ moguće je jasno razlikovati dvije, po intenzitetu različite, faze pada glikemije.Prva, nešto brža, traje do 1,5 sata, a druga, sporija, sve do kraja perioda praćenja. Hipoglikemična faza je kod većine životinja bila slabo izražena, a trajala je 2-3 sata, nakon čega dolazi do stabilizacije vrijednosti na polaznom nivou. Prema tome, očito je da u odnosu na monogastrične životinje i ljude naše ovce u preoperativnom periodu ispoljavaju daleko slabiju toleranciju na i/v apliciranu glukozu.

Nakon tireoidektomije, medjutim, iako nije bilo znatnije razlike u intenzitetu maksimalnog hiperglikemičnog odgovora, za normalizaciju vrijednosti je bilo potrebno dva puta

više vremena. Na silaznom kraku glikemične krive hipotireotičnih ovaca gubi se utisak dvofaznosti opadanja glikemije, pa se može reći da ona u cijelom svom toku ima blago nagnuti oblik. Iz ovoga slijedi da tolerancija na i/v aplikaciju glukoze, koja je i kod normalnih ovaca relativno niska, kod tireoidektomisanih ovaca postaje još niža.

4.1.7. Osjetljivost na s/c aplikaciju insulina

Iz tabele 10 i dijagrama 7 vidi se da je hipoglikemična reakcija na insulin kod naših ovaca u preoperativnom periodu bila vrlo slabo izražena. Najdublji pad glikemije postignut je 6 sati nakon aplikacije insulina, a iznosio je svega 11,3% od polazne vrijednosti. Ovo je još jedna potvrda već mnogo puta do sada konstatovane činjenice da su ovce, a vjerovatno i ostali preživari, normalno veoma rezistentni na insulin.



Nakon tireoidektomije konstatovano je izvjesno povećanje osjetljivosti na insulin. Maksimalni hipoglikemični odgovor kod operisanih životinja nastupio je nešto ranije /4 sata nakon aplikacije insulina/ i iznosio je 16,4% od preinjekcione vrijednosti glikemije. Osim toga, interesantno je zapaziti da je blagi hiperglikemični odgovor, koji se redovno javljao neposredno nakon aplikacije insulina kod normalnih, izostao kod tireoidektomisanih ovaca.

Tabela lo. Rezultati testa tolerancije na potkožno aplicirani insulin prije i 25 dana nakon tireoidektomije / 5 ovaca / + - glikemija u mg.

	prije tireoidektom.						nakon tireoidektomije					
	glikemija prije apl.ins.	nakon aplikacije insulina s a t i 1	2	4	6	8	glikemija prije aplikac insul.	nakon aplikacije insulina s a t i 1	2	4	6	8
x	5o,8	53,4	49,o	47,4	45,6	47,4	49,o	47,6	42,8	41,o	42,2	56,4
Sx	1,936	1,749	2,142	2,29o	2,o12	2,2oo	1,751	2,974	4,884	5,oo	3,64o	2,419
S	4,33	3,91	4,79	5,12	4,5o	4,92	3,87	6,65	lo,92	11,19	8,14	5,41
S%	8,52	7,32	9,77	lo,8o	9,87	lo,38	7,9o	13,97	8o,68	84,51	19,3o	11,66
Dif.++	-	+ 2,6	- 1,8	- 3,4	- 5,2	3,4	-	1,4	6,2	8,o	6,8	2,6

\+ Zinc-protamin insulin u dozi 1 jed./kg.tjel.težine

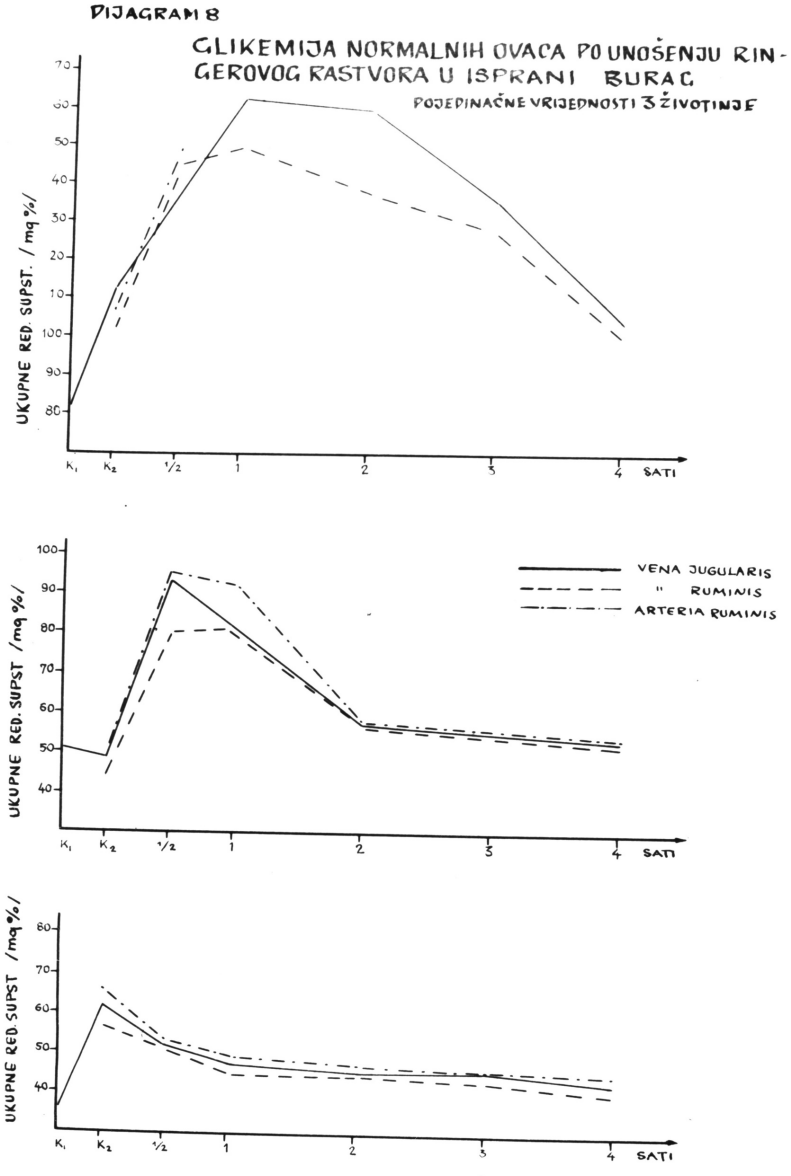
++ Razlika srednje vrijednosti prema kontrolnoj srednjoj vrijednosti

4.1.8. Uticaj tireoidektomije na proces resorpciju glukoze kroz sluznicu buraga.

U ovom dijelu našeg rada imali smo namjeru da ispitamo eventualni uticaj tireoideje na mehanizam resorpcije glukoze kroz sluznicu buraga. Naime, obzirom na brojne podatke koji ukazuju na aktivno angažovanje sluznice rumena u procesu resorpcije nekih katijona, nižih masnih kiselina, glukoze i ureje, očekivali smo da će se eksperimentalno izazvana insuficijencija inkrecije tiroksina odraziti na ovaj proces. Pri tome smo još imali u vidu postojanje dokaza o uticaju tiroksina na resorpciju u crijevima. U tu svrhu smo se poslužili nešto modifi ciranom metodom po Barcroftu i saradnicima /15 a/.

Da bi se utvrdio značaj udjela anestezije i stresornog djelovanja samog operativnog zahvata na intenzitet hiperglikemične reakcije, prvo su napravljena tri kontrolna pokusa u kojima je, nakon potpuno istog tretmana, u burag, umjesto otopine glukoze, ubacivan Ringerov rastvor. Rezultati ovih eksperimenata prikazani su na tabeli 12 i dijagramu 8. Oni pokazuju

DIJAGRAM 8



da je povećanje koncentracije glukoze u krvi, iako po intenzitetu različito, ipak bilo evidentno kod sve tri životinje.

Nema sumnje da se ova hiperglikemija zasniva na mobilizaciji andogenih rezervi glukoze, na što ukazuje i raspored pojedinih krivulja koje predstavljaju kretanje koncentracije glukoze u uzorcima krvi, uzetim iz v.jugularis i ruminis te a. ruminis. Prema tome, može se zaključiti da ovaj operativni postupak sam po sebi predstavlja relativno jak stres za organizam ovih životinja i da to treba imati u vidu pri interpretaciji rezultata.

Tabela 12. Glikemija normalnih ovaca nakon unošenja rastvora glukoze različitih koncentracija i Ringer-ovog rastvora u isprani burag

oznaka životinje	Krv uzeta iz krvnog suda	sadržaj glukoze u mg% prije pokusa	nakon laparatomije	po davanju glukoze nakon h 1/2	1	2	3	4	Količina date glukoze u rumen	Konc. glukoze u rumenu nakon pokusa mg%
7.	v.jugularis	56	77	93	9o	99	97	95	3 l. o,65% glukoze	o,555
	v.ruminis	-	73	91	86	88	94	83		
	a.ruminis	-	87	9o	96	98	1o2	93		
5.	v.jugularis	58	74	113	112	1oo	82	69	3 l. 1,o6% glukoze	o,91o
	v.ruminis	-	71	111	1o9	94	81	76		
	a.ruminis	-	76	115	113	1o5	94	82		
11.	v.jugularis	59	9o	86	87	99	1o3	1o6	3 l. 1,1% glukoze	1.o3
	v.ruminis	-	85	85	89	98	99	96		
	a.femoralis	-	9o	89	89	-	1o6	1o4		
6.	v.jugularis	56	1o2	146	145	122	111	1o7	3 l. 2,9% glukoze	2,o8
	v.ruminis	-	1o2	177	156	123	111	1o5		
	a.ruminis	-	1o6	155	146	13o	114	11o		
4.	v.jugularis	56	113	161	185	2o5	214	-	3 l. 5% glukoze	4,25
	v.ruminis	-	111	215	217	226	237	-		
8.	v.jugularis	58	65	117	135	148	166	143	3 l. 1o% glukoze	-
	v.ruminis	-	59	189	197	199	224	188		
	a.carotis	-	7o	128	146	161	173	133		
9.	v.jugilaris	82	112	141	162	152	135	1o4	Ringer-ov rastvor	-
	v.ruminis	-	1o2	145	149	137	127	1oo		
	a.ruminis	-	1o7	149	-	-	-	-		
1o.	v.jugularis	51	49	93	82	57	-	53	Ringer-ov rastvor	-
	v.ruminis	-	44	8o	81	57	-	53		
	a.femoralis	-	49	95	92	57	-	54		
12.	v.jugularis	36	62	52	47	46	46	43	Ringer-ov rastvor	-
	v.ruminis	-	57	52	45	45	43	4o		
	a.femoralis	-	66	54	49	47	46	44		

Zadatak sljedeće serije pokusa, čiji su rezultati prikazani na tabeli 12 i 13 i dijagramu 9, sastojao se u odredjivanju najpogodnije koncentracije otopine glukoze za ovaj po-

Tabela 13. Glikemija ovaca nakon unošenja rastvora glukoze različitih koncentracija u isprani burag

oznaka životinje	Krv uzeta iz vene	s a d r ž a j g l u k o z e u mg%					Količina date glukoze u rumen	Koncentracija glukoze u rumenu nakon pokusa
		nakon laparatomije	po davanju glukoze nakon h					
			1/2	1	2	3	-	
1.	v.jugularis	54,2	46	53	56	65	-	3 l. o,1% glukoze	86 mg
	v.ruminis	-	39	42	37	43	-		
	v.jugularis	65	7o	71	79	7o	-	3 l. o,2% glukoze	181 mg
	v.ruminis	43	51	57	62	46,5	-		
	v.jugularis	7o	54	46,5	-	-	-	3 l. o,3% glukoze	-
	v.ruminis	46,5	39	36	28	-	-		
2.	v.jugularis	1oo	9o	93	97	1o9	-	3 l. o,5% glukoze	-
	v.ruminis	93,5	88	8o	75	96	-		
	v.jugularis	1o9	115	117	12o	12o	-	3 l. 1% glukoze	91o mg
	v.ruminis	96	96	1o1,5	116	11o	-		
	v.jugularis	12o	125	127	14o	14o	-	3 l. 2% glukoze	1.78o mg
	v.ruminis	11o	117	118	135	129	-		
3.	v.jugularis	13o	134	136	14o	15o	-	3 l. 3% glukoze	2.9oo mg
	v.ruminis	132	132	14o	139	144	-		
	v.jugularis	15o	161	161	172	164	-	3 l. 4% glukoze	-
	v.ruminis	144	166	166	169	165	-		

DIJAGRAM 9

GLIKEMIJA NORMALNIH OVACA NAKON UNOŠENJA RASTVORA GLUKOZE RAZLIČITIH KONCENTRACIJA U ISPRANI BURAG

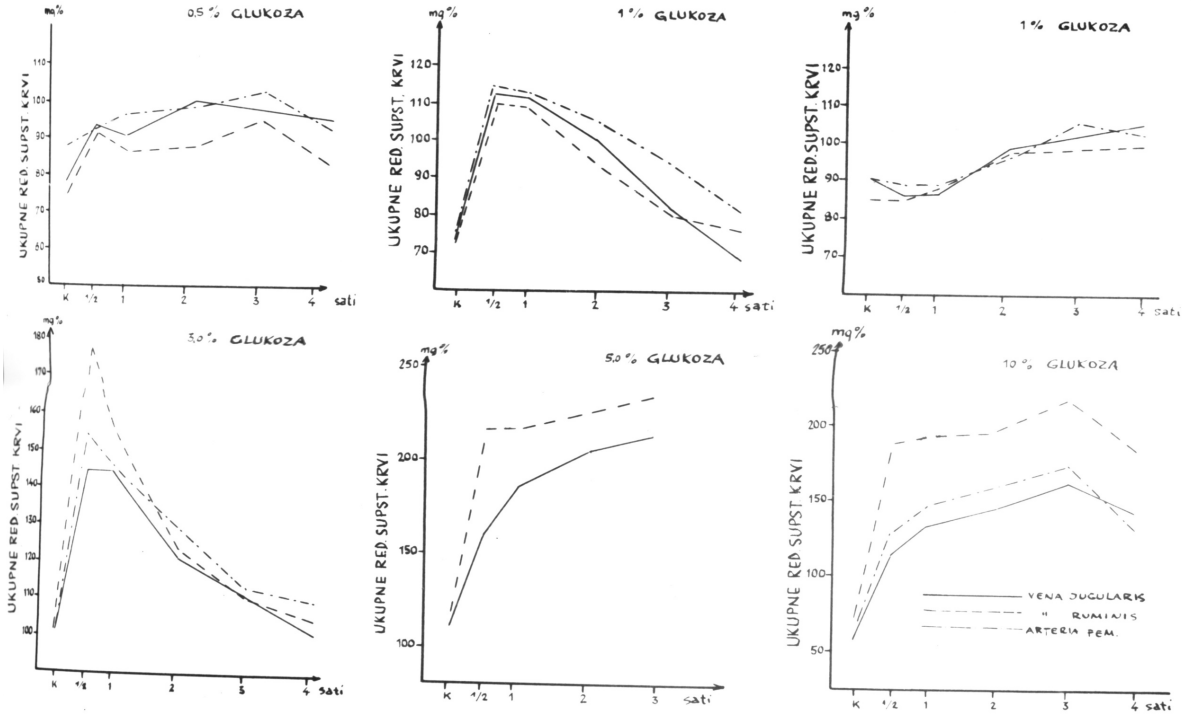
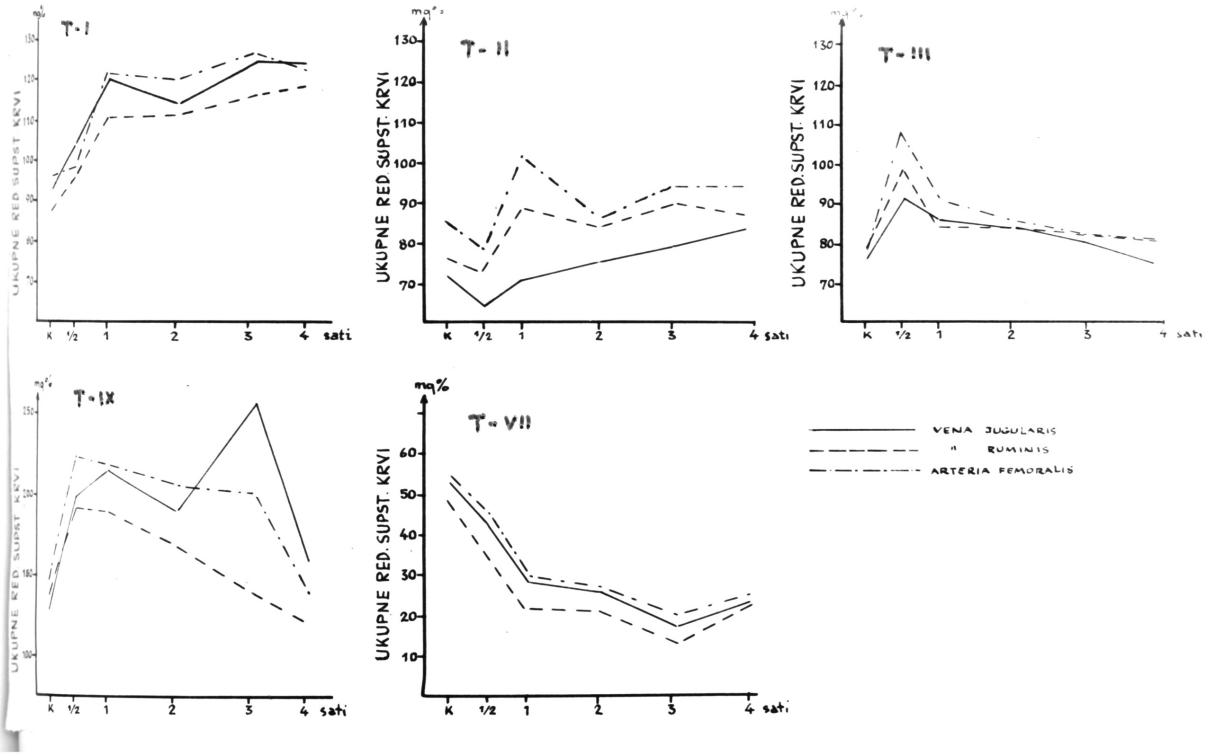


Tabela 11. Rezultati pokusa resorpcije glukoze iz ispranog buraga tireoidektomisanih ovaca

oznaka životinje	Krv uzeta iz krvnog suda	sadržaj glukoze u mg% prije pokusa	nakon laparatomije	po davanju glukoze nakon h 1/2	1	2	3	4	Količina glukoze u rumen	Koncentracija glukoze u rumenu nakon pok.
T-I	v.jugularis	86	92	1o4	121	115	125	124	3 l. 1/2 glukoze	85omg%
	v.ruminis	-	87	96	111	112	116	118		
	a.femoralis	-	96	1o9	122	121	127	123		
T-II	v.jugularis	47	73	64	71	75	79	84	3 l. 1 glu koze	87omg%
	v.ruminis	-	76	73	88	84	9o	87		
	a.femoralis	-	86	79	1o2	87	94	94		
T-III	v.jugularis	99	75	91	86	84	81	75	3 l. 1 glu koze	54omg%
	v.ruminis	-	78	98	85	84	82	75		
	a.femoralis	-	75	1o8	92	86	82	81		
T-IX	v.jugularis	67	128	2o2	218	191	26o	158	3 l. 1 glu koze	624mg%
	v.ruminis	-	137	195	19o	169	141	122		
	a.femoralis	-	149	225	22o	2o9	2o3	142		
T-VII	v.jugularis	49	53	44	29	26	17	23	3 l. 1 glu koze	892mg%
	v.ruminis	-	49	35	22	21	13	22		
	a.femoralis	-	55	46	3o	26	2o	24		

DIJAGRAM 10

GLIKEMIJA TIREOIDEKTOMISANIH OVACA
NAKON UNOŠENJA 1% RASTVORA GLUKOZE U ISPRANI BURAG



kus. Koncentracije otopina glukoze upotrijebljene pri ovom testiranju kretale su se od 0,1 do 10%. Na osnovu činjenice da su sve koncentracije iznad 1% imale manjeg ili većeg odraza na prirast glukoze u venskoj krvi rumena, zavisno od jačine, a da to nije bio slučaj sa rastvorima čija je koncentracija bila niža od 1%, zaključili smo da 1%-tni rastvor predstavlja graničnu vrijednost u tom pogledu, te da bi bio najpogodniji za uporedjivanje resorptivne funkcije sluznice buraga normalnih i tireoidektomisanih ovaca.

Na koncu smo u pet tireoidektomisanih ovaca po završetku perioda postoperativnog praćenja, istom metodikom ispitivali efekat aplikacije 1%-tnog rastvora glukoze. Rezultati ove serije pokusa prikazani su na tabeli 11 i dijagramu 10. Nismo dobili dokaze o postojanju bilo kakvog efekta nedostatka hormona štitnjače na resorptivnu sposobnost sluznice buraga. Kao što se iz prezentiranih rezultata može vidjeti, raspored krivulja glikemije u krvi uzetoj iz pojedinih krvnih sudova ostao je isti kao i kod normalnih životinja kod kojih je primijenjena ista koncentracija glukoze. Jedino se u ovce T-II u toku cijelog pokusa krivulja glikemije u krvi uzetoj iz v.ruminis kretala izmedju krivulja arterijske i periferne venske glikemije.

4.2. PANKREATEKTOMIJA OVACA

Operaciji je podvrgnuto ukupno 18 ovaca, od kojih su preživjele samo tri. Usljed teških krvarenja iz velikih venskih sudova u toku samog operativnog zahvata uginulo je 8 životinja; šest ih je živjelo samo nekoliko sati, a 4 jedan do dva dana nakon operacije.

Tri preživjele i opservirane životinje su uginule 17,28 i 41 dan poslije pankreatektomije.

Osnovni postoperativni klinički podaci su prikazani na Tab. 14, a gubitak u težini izražen u procentima kontrolne vrijednosti, na dijagramu 11.

Iz tabele 14 vidi se da u kliničkoj slici pankreatektomisanih ovaca nema naročito uočljivih promjena, izuzev povremenog usporavanja ili čak i potpunog izostajanja pokreta buraga. Iz ove konstatacije treba izuzeti period neposredno nakon operacije koji se karakterisao visokom tahikardijom i potpunom atonijom predželudaca, kao i period 1-2 dana pred egzitus kada je zapažana izrazita tahikardija sa nešto nižim vrijednostima tjelesne temperature. Najinteresantniji je nalaz da su se sve tri životinje najjedinstvenije ponašale u pogledu promjena tjelesne težine. Od momenta ablacije pankreasa pa do uginuća tjelesna težina skoro linearno opada tako da su dvije ovce, koje su nešto duže preživjele pankreatektomiju, pred uginuće bile za 30% lakše u odnosu na kontrolnu vrijednosti /dijagram 11/. Ovo se dešava, iako je apetit u cijelom toku postoperativnog praćenja, izuzev kratkog perioda poslije operacije odnosno pred uginuće, bio sasvim dobar.

Patološko-anatomski nalaz u području operativnog zahvata bio je sljedeći: kod ovce P-I nadjen je zaostatak pankreasnog tkiva težine 1700 mg; kod ovce P-III preostao je malo veći komadić tkiva u težini od 2300 mg, a kod ovce P-V konstatovana je totalna pankreatektomija. U oba slučaja neznatnog zaostajanja pankreasnog tkiva radilo se o tkivu iznad ligatura. Histološkom pretragom ovih djelića ustanovljeno je da su Langerhansova ostrvca u staničnom kolapsu /jedra piknotična/. Na osnovu ovih i drugih zapaženih promjena moglo se zaključiti da se ekskretorni i inkretorni pankreas nalazio u ekstremnoj hipofunkciji.

Histološki nalaz na jetri je kod ovce P-I glasio: Infiltratio adiposa gravis hepatis maxima de parte difusa, minima de parte acinosa peripherica, kod ovce P-III: Hidrops-vakuolarna distrofija jetre, anobolično-katabolične distrofične promjene hepatocitnih jedara, mjestimična aktivacija retikulo-hepatocitnog sistema, a kod P-V: Intumescentio opaca hepatocytorum anabolica et cholangitis catarrhalis.

Tabela 14. Pregled osnovnih kliničkih podataka pankreatektomisanih ovaca

A. Temperatura

oznaka životinje	t e m p e r a t u r a - C°					
	prije pankreatektomije	po pankreatektomiji nakon dana:				
		2	4	7	14	21	28
P-I	38,o	39,6	39,5	39,8	39,o	-	-
P-III	38,3	39,o	39,2	39,1	38,9	38,9	38,6
P-V	38,7	39,2	39,3	39,4	39,8	39,8	38,7

B. Frekvencija pulsa

oznaka životinje	f r e k v e n c i j a p u l s a u min.						
	prije pankreatektomije	po pankreatektomiji nakon dana:					
		2	4	7	14	21	28
P-I	76	lo8	98	loo	96	-	-
P-III	lo4	92	98	lo4	116	88	152
P-V	lo4	132	loo	92	96	lo4	72

C. Frekvencija disanja

oznaka životinje	f r e k v e n c i j a d i s a n j a u min.						
	prije pankreatektomije	po pankreatektomiji nakon dana :					
		2	4	7	14	21	28
P-I	2o	16	22	2o	22	-	-
P-III	2o	2o	28	32	28	24	44
P-V	16	24	28	28	24	28	24

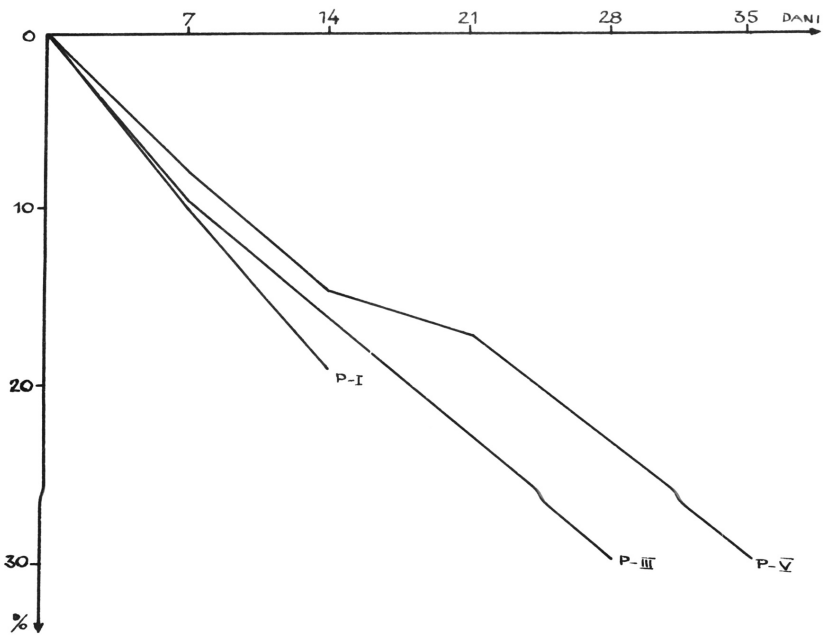
D. Frekvencija pokreta buraga

oznaka životinje	frekvencija pokreta buraga u 5 min.						
	prije pankreatektomije	po pankreatektomiji nakon dana:					
		2	4	7	14	21	28
P-I	lo	o	15	lo	lo	-	-
P-III	12	8	lo	5	o	5	3
P-V	8	5	7	8	6	8	5

Interesantno je pomenuti i pato-histološki nalaz na tirecidei pankreatektomisanih ovaca. Kod sve tri životinje su nadjeni manje ili jače izraženi znaci pojačane aktivnosti ove žlijezde. Folikuli su povećani i jako ispunjeni koloidom, homogenim ili u vidu zrnatih masa. Folikularni epitel je u jačoj ili slabijoj proliferaciji. Na nekim mjestima folikularna gradja zbog znatnog bujanja epitelnih stanica potpuno je izgubljena i to više prema periferiji.

DIJAGRAM 11

PROMJENE U TJELESNOJ TEŽINI PANKREATEKTOMISANIH OVACA /IZRAŽENE U PROCENTIMA KONTR. VRIJEDNOSTI/



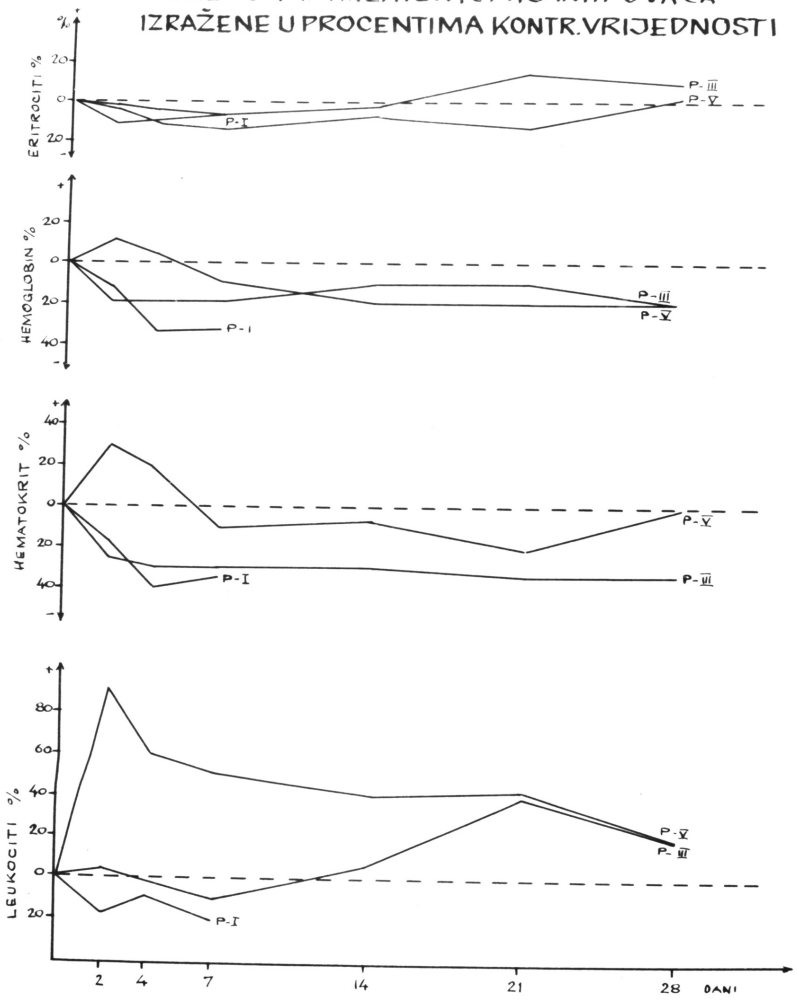
4.2.1. Hematološka analiza krvi

Na dijagramu 12 zapaža se da broj leukocita i eritrocita nakon pankreatektomije ovaca P-I i P-III lagano opada. Smanjenje ispitivanih vrijednosti crvene krvne slike neposredno nakon operacije vjerovatno je posljedica lagane hemoragije za vrijeme operativnog zahvata. Suprotno ponašanje ovce P-V dva dana nakon operacije uzrokovano je transfuzijom dosta velikih količina krvi u toku i nakon operacije. Interesantno je da se broj eritrocita dosta brzo normalizuje, a da koncentracija hemoglobina i hematokritska vrijednost ostaju do kraja pokusa na niskom nivou.

Diferencijalnu krvnu sliku karakteriše neutrofilija i limfopenija u periodu od 2 dana nakon operacije i dosta nagla neutropenija i limfocitoza od 2-7 dana /dijagram 13/. U

DIJAGRAM 12

PROMJENE NEKIH ELEMENATA KRVNE SLIKE U PANKREATEKTOMISANIH OVACA IZRAŽENE U PROCENTIMA KONTR.VRIJEDNOSTI



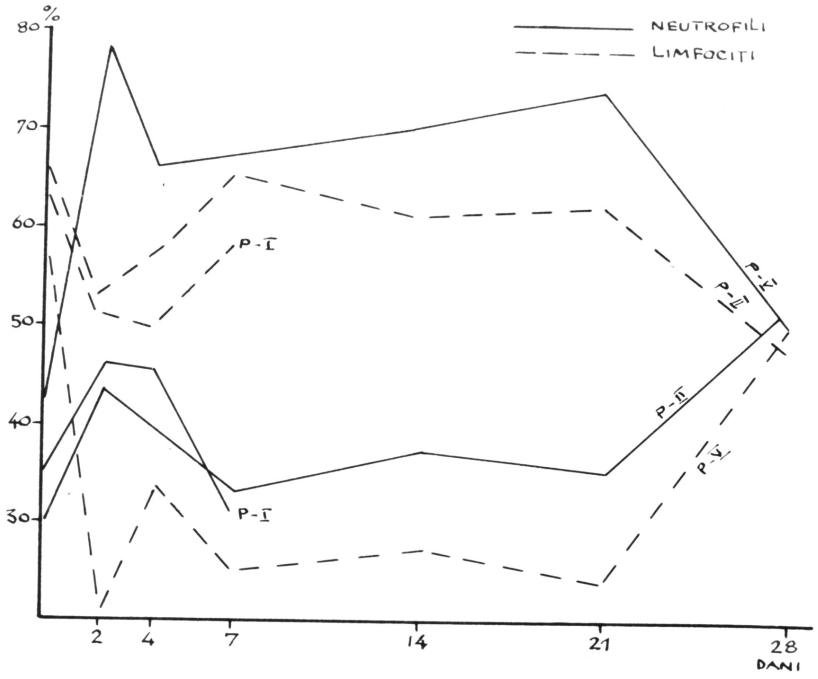
završnom dijelu pokusa uočava se tendencija izjednačavanja bro ja ove dvije vrste leukocita.

4.2.2. Hemijske analize krvi i seruma

Rezultati analiza glikemije /ukupne red. supstance krvi/, piruviemije, proteinemije i holesterinemije prikazani su na dijagramu 1/. i to za svaku životinju posebnom krivuljom. Kod svih životinja evidentan je pad koncentracije ukupnih redukti-

DIJAGRAM 13

KRETANJE NEKIH ELEMENATA DIFERENCIJALNE KRVNE SLIKE PANKREATEKTOMISANIH OVACA



vnih supstanci u neposrednom postoperativnom periodu /2 dana/, a zatim blagi ali postojani porast sve do uginuća. Važno je istaći, medjutim, da vrijednosti glikemije bitno ne prelaze gornje fiziološke granice.

Od ostalih praćenih konstanti krvi jedino su uočljive promjene u smislu smanjenja proteinemije i holesterinemije.

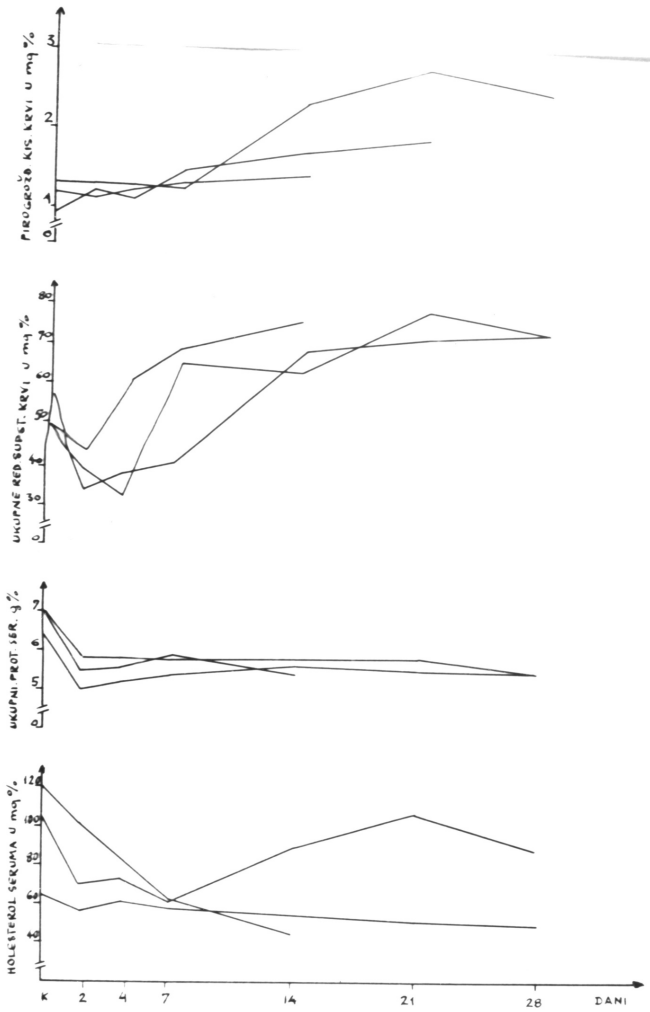
Aktivitet amilaze praćen je samo kod jedne životinje /dijagram 15/. Nagao porast aktiviteta amilaze u ranom postoperativnom periodu mogao bi se objasniti pojačanim stvaranjem enzima iz destruiranih zaostalih komadića pankreasnog tkiva.

4.2.3. Kvalitativna analiza urina

Kvalitativnom i semikvantitativnom analizom glukoze u urinu konstatovana je veoma slaba glukozurija kod dvije živo-

DIJAGRAM 14

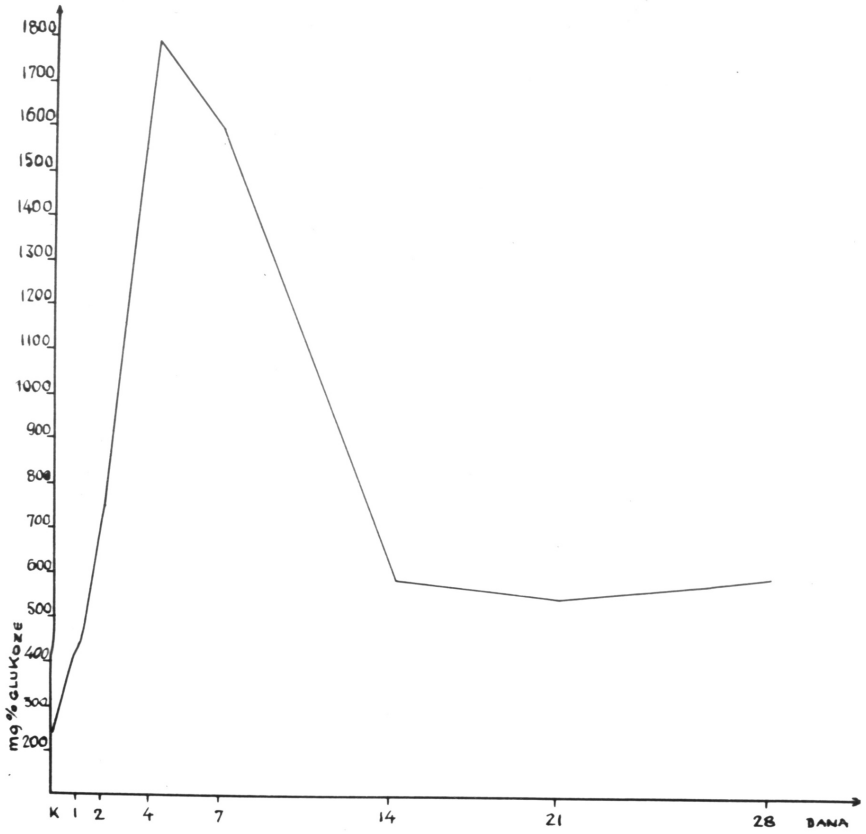
NEKE HEMIJSKE PROMJENE U KRVI I SERUMU PANKREATEKTOMISANIH OVACA



tinje i to u periodu neposredno pred uginuće. U vrijeme pojave glukosurije glikemija je kod njih iznosila 73 i 76 mg%. Ketonurija se povremeno javljala samo kod životinje P-III. Od 15-og dana poslije operacije, pa do uginuća pozitivan nalaz ketonskih tijela u urinu kod ove ovce bio je redovan.

DIJAGRAM 15

AMILOLITIČKA AKTIVNOST KRVI OVCE NAKON PANKREATEKTOMIJE /P-V/



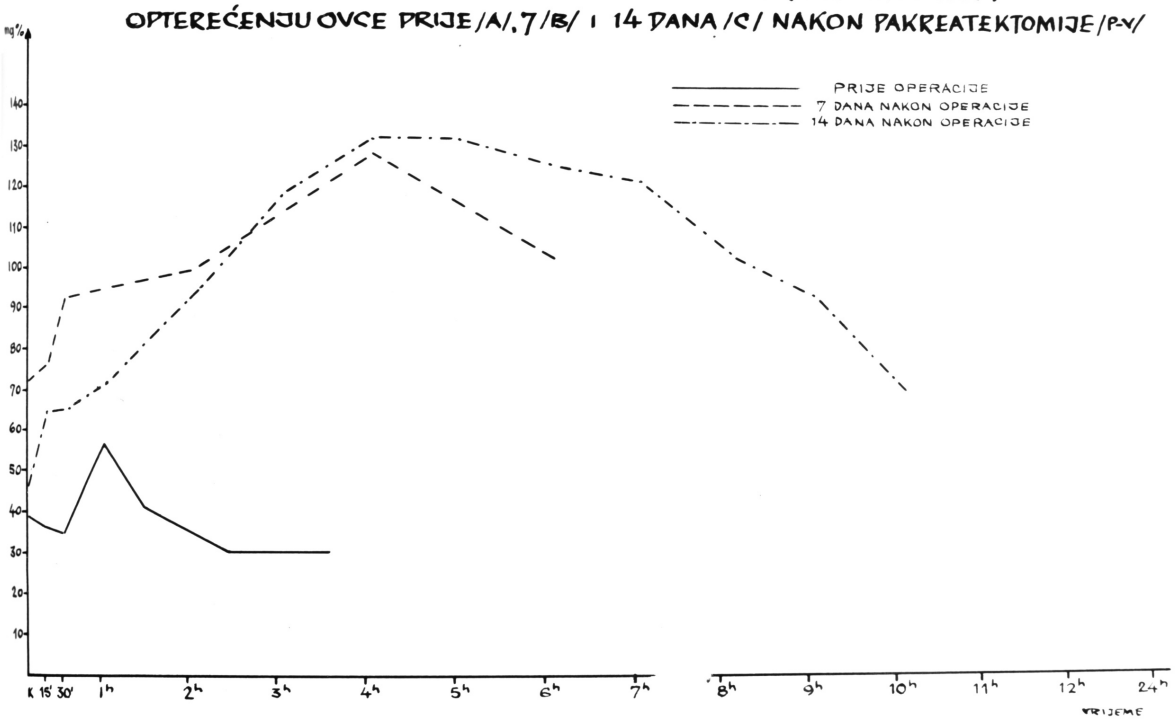
4.2.4. Opterećenje glukozom

U cilju ispitivanja tolerancije na glukozu, na jednoj ovci vršeni su pokusi intravenoznog i intraruminalnog opterećenja glukozom prije operacije, odnosno 7 i 14 dana nakon operacije /dijagrami 16 i 17/.

U poredjenju s normalnim životinjama pankreatektomisana ovca reaguje znatno izraženijom hiperglikemijom nakon intraruminalne aplikacije glukoze. Već sedmi dan poslije operacije ista količina glukoze aplicirana na isti način i

DIJAGRAM 16

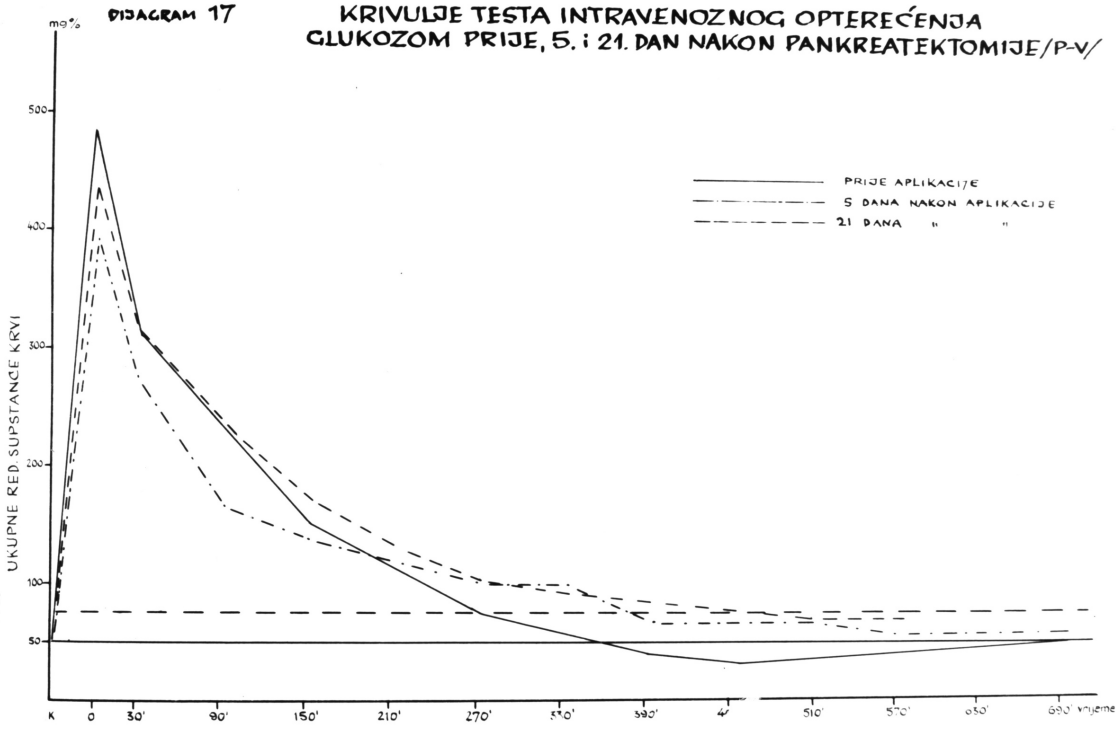
KRIVULJE TOLERANCIJE NA GLUKOZU PRI INTRARUMINALNOM OPTEREĆENJU OVCE PRIJE /A/, 7 /B/ I 14 DANA /C/ NAKON PAKREATEKTOMIJE /P-V/



u istoj koncentraciji kao i kod normalnih ovaca izazvala je hipreglikemiju nekoliko puta veću i nekoliko puta dugotrajni ju. Isti rezultati su dobijeni i u ponovljenom pokusu intraruminalnog opterećenja 14 dana nakon pankreatektomije. Ovog puta maksimalna hiperglikemija bila je još izraženija i dugotrajnija.

Rezultati pokusa intravenskog opterećenja glukozom, do bijeni takodjer na jednoj životinji i to prije i 5 odnosno 21 dan nakon pankreatektomije, prikazani su na dijagramu 17. Kod pankreatektomisanih ovaca logično je očekivan veći i produženiji hiperglikemični odgovor. Medjutim, kao što se s dijagrama 17 vidi, on je bio čak i nešto niži od onog kod normalnih životinja. Iako prolongirana, hiperglikemija se ni je zadržavala onako dugo kako je to tipično za dijabetična stanja drugih životinjskih vrsta.

DIJAGRAM 17 KRIVULJE TESTA INTRAVENOZNOG OPTEREĆENJA GLUKOZOM PRIJE, 5. i 21. DAN NAKON PANKREATEKTOMIJE/P-V/



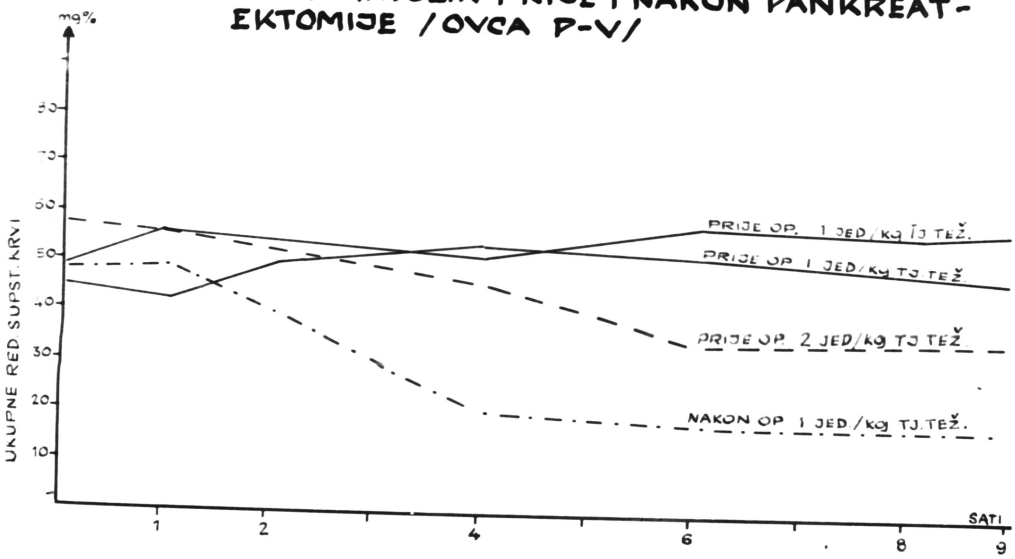
4.2.5. Osjetljivost na insulin

Rezultati pokusa osjetljivosti na s/c aplicirani insulin, izvedeni na jednoj životinji, prikazani su na dijagramu 18. Nalazi o stepenu osjetljivosti na insulin u preoperativnom periodu u skladu su s ranije iznijetim podacima za normalne životinje i daljna su potvrda da su normalne ovce veoma rezistentne na insulin. Jedan od preoperativnih pokusa izveden je s dozom insulina dvostruko većom od uobičajene /2 jed/kg tjelesne težine/, pa je došlo do nešto izraženijeg snižavanja glikemije. Ovo nije imalo nikakvog odraza na ponašanje životinje. Medjutim, isti pokus, na istoj životinji i sa dozom od 1 jed/kg tjelesne težine, mjesec dana nakon operacije pokazao je da su pankreatektomisane ovce znatno osjetljivije na insulin. Hipoglikemični odgovor je ovog puta bio

veoma jak i prolongiran, tako da je čak i 24 sata nakon davanja insulina glikemija iznosila svega 17 mg%. Istovremeno s pojavom veoma niske glikemije, kod ove životinje su zapaženi i

DIJAGRAM 18

KRIVULJE TOLERANCIJE NA POTKOŽNO APLICIRANI INSULIN PRIJE I NAKON PANKREATEKTOMIJE /OVCA P-V/



nervni simptomi: zanošenje u hodu i posrtanje, a zatim koma s ispruženim ekstremitetima i glavom. Primijećeno je i podrhtavanje vrata i često mokrenje. Ubrzo nakon i/v aplikacije 350 ml 5,5% glukoze životinja se digla i počela uzimati sijeno. Bila je veoma upadna pojava čestog i dugotrajnog preživanja. I drugi dan nakon pokusa koncentracija glukoze u krvi bila je još uvijek niska /19 mg%/, ali se nervni simptomi nisu ponavljali. Slijedećeg dana glikemija je iznosila 28 mg%, a zatim 60 mg%.

D I S K U S I J A

U cilju proučavanja uloge tireoidne žlijezde i endokrinog pankreasa u regulaciji nekih aspekata metabolizma u ovce poslužili smo se klasičnom metodom ablacije svjesni njenih nesumnjivih nedostataka, ali i prednosti.

Osnovni prigovor ovoj metodi sastoji se u tome što je, obzirom na veoma kompleksan odnos izmedju pojedinih učesnika u tjelesnim korelacijama, a posebno medju pojedinim endokri - nim žlijezdama, teško razlučiti koji su simptomi posljedica ablacije dotične žlijezde, a koji su pak rezultat izraženije funkcije drugih žlijezda nastale usljed uklanjanja eventual - nih inhibitornih uticaja medju njima.

Veliku smetnju pričinjava i česta prisutnost akcesornih ostrvca pojedinih endokrinih žlijezda koja mogu biti disemini rana u različitim regijama organizma.

Sasvim je vjerovatno da bi sve ovo moglo biti i uzrokom razlike u pogledima na funkcije nekih endokrinih žlijezda,čak kad je u pitanju i ista životinjska vrsta.

Da bi se bar donekle izbjegli ovi nedostaci, već odavno se prešlo na izučavanje korelacije funkcija pojedinih endo krinih žlijezda simultanim vadjenjem dvije ili više žlijezda sa sličnim ili anatagonističkim funkcijama. U tom smislu već su postali klasični eksperimenti H o u s s a y-a s istovremenim uklanjanjem hipofize i pankreasa, odnosno pankreasa i nadbubrežnih žlijezda. Ovakvim pokusima je zaista dosta postignuto u pogledu detaljnijeg rasvjetljavanja medjusobnih fun kcionalnih odnosa pojedinih žlijezda s unutrašnjim lučenjem.

Što se tiče drugog navedenog nedostatka metode ablacije, on se pokušava prevazići upotrebom supstancija koje imaju specifično toksično djelovanje na stanice pojedinih endokri - nih žlijezda. Medjutim, pošto ove materije često istovremeno toksično djeluju i na ćelije nekih drugih vitalno važnih tkiva, albacija žlijezda ostaje ipak najčešće primjenjivana eksperimentalna metoda u endokrinologiji. Ovo je razumljivo kad se zna da su regulatorni mehanizmi, specijalno u visoko razvi jenih organizama, veoma komplikovani i skriveni, pa da bi postali vidljivi, moramo ih isprovocirati. Jedan od pouzdanih načina da se ovo postigne jeste, svakako, operativno uklanjanje endokrinih žlijezda.

5.1. Tireoidektomija

5.1.1. Operativni zahvat

Odstranjivanje tireoidne žlijezde kod životinja, a naročito kod ovaca, predstavlja relativno lak hirurški zahvat. Povoljna je okolnost što su kod ove životinjske vrste tireoidna i paratireoidna žlijezda udaljene jedna od druge, pa ne postoji neposredna opasnost da se istovremeno pri tireoidektomiji izvadi i paratireoidna žlijezda dok bliska anatomska lokalizacija ove dvije žlijezde kod pasa stvara velike poteškoće pri ovom zahvatu. Brzi letalni završetak pasa nakon tireoidektomije dovodio je u početku do pogrešnih zaključaka o regulacionom značaju tireoidne žlijezde kod ove životinjske vrste. Medjutim, iako u ovom pogledu kod ovaca nema problema, teoretski bi se mogle očekivati poteškoće s druge strane. Sve brojnija su upozorenja nekih anatoma i eksperimentatora da postoje brojne nakupine akcesornog tireoidnog tkiva kod pretežnog broja životinjskih vrsta, koje mogu biti razbacane od intermandibularnog prostora pa sve do medijastinuma. Akcesorno tireoidno tkivo sastoji se iz istih ćelijskih elemenata kao i tkivo same žlijezde, a zbog svojih često vrlo malih dimenzija lako promiče zapažanju i najpedantnijih eksperimentatora. Ako se tireoidna žlijezda ukloni, akcesorno tkivo hipertrofira i tada ga je lako uočiti čak i prostim okom /66/. Prema tome, ovisno od veličine i broja nakupina akcesornog tkiva simptomi nakon tireoidektomije mogu biti veoma različiti po intenzitetu, pa i kod individua iste životinjske vrste. Ustanovljeno je da se akcesorno tireoidno tkivo kod svinja može naći pod jezikom, duž vrata, u aperturi grudnog koša i u medijastinumu /66, 75/, pa čak i na luku aorte i u perikardu. F o r e n b a c h e r sa saradnicima /75/ je jasno mogao razlikovati dva, po intenzitetu različita, stupnja hipotireotičnog stanja kod svojih tireoidektomisanih svinja, što autori dijelom objašnjavaju činjenicom da su svinje bile podvrgnute tireoidektomiji u različitoj životnoj dobi, a dijelom na bazi pretpostavke o postojanju akcesornog tireoidnog tkiva. Isto tako se

pominje skoro redovno postojanje akcesornog tkiva štitnjače kod pasa i to po Develey-u /66/ u 72% slučajeva, po V u l-s t-u u 55%, a po M a r i n e-u /26/ čak u 90% slučaje - va. Kod goveda i koza je ovo akcesorno tkivo najčešće smješteno u blizini same štitnjače i to na njenom kranijalnom kra ju, a kod mačaka ispod sluznice jezika. Kod goveda i koza ova ostrvca se još mogu naći duž traheje i u grudnoj šuplji ni /66/. Iako za ovcu nismo mogli naći sličnih podataka, poduzeli smo sve mjere koje su nam bile na raspolaganju da pro vjerimo kompletnost ablacije u našim eksperimentima. Prije svega, nastojali smo da stvarno izvršimo totalno uklanjanje osnovne mase tireoidnog tkiva, u čemu smo, na osnovu nalaza brižljive postmortalne patološko-anatomske pretrage operacionog područja, uspjeli. No, i pored toga većinu životinja smo podvrgavali scintigrafskom snimanju prije i mjesec dana nakon operacije. Ovom metodom verifikacije atireotičnog stanja mi ni kod jedne ispitivane životinje nismo ustanovili akcesorno tkivo štitnjače. Iz ovoga se može zaključiti da ak cesorno tkivo štitnjače kod ovce, ili uopšte ne postoji ili je veoma rijetko. Smatramo da, zahvaljujući velikoj osjetlji vosti upotrijebljene metode, možemo ovo tvrditi, barem što se tiče područja glave i vrata; za područje medijastinuma, obzirom na veliku masu tkiva, pa samim tim i smanjenje osjetljivosti metode, naši su nalazi nešto manje pouzdani. U sva kom slučaju, obzirom na ove činjenice, ovca je po našem mišljenju vrlo pogodan objekat za istraživanje posljedica ablacije tireoidne žlijezde.

5.1.2. Klinička slika

Naš nalaz veoma blagih promjena u kliničkoj slici tireoidektomisanih ovaca donekle je i očekivan s obzirom da smo tireoidektomiju vršili na odraslim životinjama čiji je rast i razvoj okončan. Medjutim, ipak se može reći da se klinička slika naših atireotičnih ovaca karakteriše nešto blažim simptomima u poredjenju s drugim životinjskim vrstama, podvrgnu

tim istoj eksperimentalnoj proceduri, kao i hipotireotičnim ljudima. Naročito je upadljiva razlika u ponašanju naših tireoidektomisanih životinja u odnosu na čovjeka. Dobro je poznato, naime, da se kod ljudi, čak i u slučajevima nešto jače izražene hipotireoze, ispoljavaju, pored ostalog, miksedem, nervni poremećaji te znaci mišićne slabosti. Čini se da je slična situacija i kod svinja. Tako je F o r e n b a c h e r sa saradnicima /75/ naročito kod mlade prasadi, ali i kod svinja operisanih u starijoj dobi, zapazio skoro sve klasične simptome hipotireoidizma čiji je intenzitet, osim starosti životinja zavisio i od eventualnog prisustva akcesornog tireoidnog tkiva. Ti simptomi su se ispoljavali u vidu zaostajanja rasta, preko nervnih simptoma i miksedema pa do jasno izraženog kretenizma. Svinje su većinom bile potištene, pa i letargične, a u hodu su klecale i zanosile se. Medjutim, jasno je da nije moguće bez rezerve uporedjivati rezultate dobijene na svinjama i ovcama, jer kako i sami autori upravo pomenutog rada kažu, "svinja je životinja koja čitavog života raste". Isti ili približno isti simptomi kao kod svinja javljaju se nakon tireoidektomije i kod drugih životinjskih vrsta u periodu intenzivnog rasta i razvoja. Naš nalaz je sasvim u skladu s navodima D u k e s a /62/ da su kod odraslih životinja, a naročito herbivora, klinički simptomi hipotireoidizma neznatni i uglavnom se ograničavaju na neke promjene u kvalitetima kože i dlačnog pokrivača, dok se simptomi nervnih poremećaja mogu, a i ne moraju pojaviti. Mi nismo čak zapazili ni promjene u kvalitetima kože i vune, pa se, ako se izuzmu minimalne promjene u trijasu, može reći da je ablacija tireoidne žlijezde kod naših ovaca prolazila klinički skoro nezapaženo.

Vrlo izdašno povećanje tjelesne težine tireoidektomisanih ovaca, koje je u prosjeku na kraju pokusa iznosilo oko 20% u odnosu na preoperativni period /Dijagram 1/, u skladu je s postojećim shvatanjem o mehanizmu djelovanja tiroksina na opšti promet materija. Poznato je, naime, da se

u slučaju nedostatka tiroksina znatno usporavaju oksidativni procesi te da nastaju viškovi materija koji se deponuju u obliku masti, pa stoga hipertireoidizam dovodi do ispražnjavanja masnih depoa, a hipotireoitična stanja prati tendencija akumulacije masti u depoima /85, 90/. Tako je na svinjama dokazano da tretman s tiouracilom, nakon što su dostigle težinu od 70 kg, ubrzava prirast težine u odnosu na kontrolne životinje /187/. Na bazi ovih i sličnih iskustava o povezanosti štitnjače i metabolizma, u stočarskoj praksi već se vrše pokušaji primjene tireotropnih i tireostatskih materija u cilju usmjeravanja metaboličkih procesa, a time i postizanja željenih ekonomskih efekata u uzgoju domaćih životinja. U tom smislu bi i naš nalaz na ovcama mogao biti interesantan. Medjutim, pošto kontrola težine nakon tireoidektomije nije spadala medju osnovne ciljeve naših istraživanja, pa zato ni sam pokus nije bio u tom pogledu sasvim egzaktno postavljen /nismo imali kontrolnu grupu životinja/, to se u ovom momentu u pogledu djelovanja afunkcije štitnjače na prirast težine ovaca ne usudjujemo donositi neke odredjene zaključke. Ovo tim prije, što smo zapazili da tireoidektomisane ovce daju utisak permanentne ispunjenosti predželudaca.

5.1.3. Hematološki nalazi

Današnja opažanja o uticaju hormona štitnjače na hematopoezu i perifernu krvnu sliku ovaca malobrojna su i dosta kontradiktorna. Na osnovu promjena ustanovljenih kod ovaca i koza hranjenih strumogenim materijama /207/ moguće je zaključiti da je uticaj na krvnu sliku ovih životinja evidentan. Medjutim, H u c k e t sa saradnicima /93/ nije mogao dokazati bilo kakve promjene u koncentraciji hemoglobina i hematokritskoj vrijednosti kod ovaca nakon tireoidektomije. Z d e l a r sa saradnicima /236/ takodjer nije našao signifikantne razlike u koncentraciji hemoglobina izmedju goveda s histološki nepromijenjenim štitnjačama i goveda sa strumom lakšeg stupnja.

Za razliku od preživara, kod ljudi i nekih drugih životinjskih vrsta /pas, kunić, pacov/ dobijeni su pouzdani dokazi o dejstvu tiroksina na hematopoezu. Hipotireotična stanja ljudi prati manje ili više izražena anemija, koja je kod miksedematoznih osoba najčešće slabo izražena normocitarna ili makrocitarna, a može biti i hipohromna zbog deficijencije željeza /232/. Zapaženi su i slučajevi izražene anemije kod spontano nastalih hipotireoza, kao i nakon tireoidektomije ljudi /209/ i nekih eksperimentalnih životinja /131, 209/. Nakon tireoidektomije kao i tretmana s tiouracilom kod pacova se razvija anemija karakteristična po smanjenom ugradjivanju željeza u hemoglobin /11/. Kod iste životinjske vrste hipofizektomija takodjer prouzrokuje anemiju koju je moguće dvostruko intenzivirati naknadnim vadjenjem tireoideje i nadbubrežnih žlijezda, a uspješno suzbiti davanjem tiroksina /46/. Na psima i pacovima je dokazano /56/ da aplikacija tiroksina stimulira hematopoezu uz pojačano ugradjivanje željeza.

Na bazi ovih podataka ne može biti sumnje u postojanje veoma prisnog odnosa izmedju funkcije štitnjače i hematopoeze kod ovih životinja, ali mehanizam te korelacije ostaje još nejasan. Prema nekim indirektnim dokazima, ovo djelovanje bi moglo ići preko eritropoetina /201/.

Anemija, koja se razvila kod naših tireoidektomisanih ovaca sa karakteristikama hipohromije u toku prve polovice i na kraju pokusnog perioda, ukazuje na postojanje sličnog odnosa izmedju tireoideje i hematopoeze i kod ovaca. Doduše, padanje vrijednosti ispitivanih elemenata crvene krvne slike nije bilo konstantno. Relativno duboka depresija ovih vrijednosti u prvoj polovici postoperativnog perioda postepeno se ublažava, da bi na kraju dostigla plato koji je još uvijek niži od polaznog. Ovo se naročito odnosi na hematokrit i koncentraciju hemoglobina. Očito je da organizam ovaca reaguje pojačanjem hematopoeze, ali s djelomičnim uspjehom, pa se na kraju ipak razvija slika umjerene mikrocitarne hipohromne anemije. Iako nemamo direktnih dokaza, ipak mislimo da u osnovi nastanka ovog blagog anemičnog stanja kod naših tireoidekto -

misanih ovaca takodjer leži deficijencija ugradnje željeza u hemoglobin.

Što se tiče bijele krvne slike, zapazili smo prolaznu leukocitozu prvih sedam dana nakon operacije, a zatim prog - resivan pad do ispod preoperativnih vrijednosti. Iako su kod svih životinja rane zarasle bez komplikacija, ipak bi se pro lazna leukocitoza mogla pripisati blagom upalnom procesu ra- ne. Upravo u tom vremenskom periodu smo zapazili i blago ubrzanje sedimentacije eritrocita. Naknadna tendencija ka leukopeniji u skladu je s nalazom A s c h k e n a s y-a /9/ da tireoidektomija kod pacova izaziva leukopeniju. Medjutim, leukopenija kod pacova se karakteriše eozinopenijom i lim- fopenijom i moguće ju je prevenirati adrenalektomijom. F o- r e n b a c h e r sa saradnicima /177/ je konstatovao eozi- nopeniju kao jedino karakterističnu promjenu u bijeloj kr- vnoj slici tireoidektomisanih svinja.

Treba istaći, medjutim, da smo mi naše ovce u periodu neposredno nakon operacije tretirali sa antibioticima pa je stoga naše nalaze u nekim elementima diferencijalne krvne slike nemoguće bezrezervno uporedjivati s nalazima navede - nih autora. Naime, dokazano je da antibiotici, djelujući na procese eritro- i leukopoeze, mogu znatno izmijeniti odnose u perifernoj krvnoj slici /40 a/.

5.1.4. Uticaj tireoidektomije na metabolizam ugljenih hidrata u ovaca

Ako se izuzme kratkotrajna hipoglikemija u neposrednom postoperativnom periodu, može se reći da je kretanje vrijed- nosti koncentracije glukoze u krvi naših tireoidektomisanih ovaca u skladu s nalazima većine autora. Tendencija ka hiper glikemiji u hipertireoidizmu i hipoglikemiji u hipotireoi- dizmu i atireoidizmu, smatra se jednom od osnovnih karakteri stika ovih stanja /67, 133, 75, 28, 29/. Posebno su intere - santni radovi B o d a n s k o g /28, 29/ u kojima je autor

dokazao da tretman ovaca s tiroksinom dovodi do povećanja, a tireoidektomija do smanjenja koncentracije glukoze u krvi. U istom smislu govore i neki podaci iz humane kliničke prakse prema kojima hipertireotična stanja redovno prati izvanredno visok i produžen hiperglikemični odgovor na p/o uzimanje ugljenih hidrata /81, 114/.

U pokušajima objašnjavanja ovog fenomena u početku se smatralo da tiroksin ometa normalnu potrošnju glukoze u tkivima. Medjutim, kasnija istraživanja intenziteta potrošnje glukoze u tkivima /160, 167/ u hipo- i hipertireotičnih životinja dala su suprotne rezultate, iako ni u ovom pogledu svi autori nisu jedinstveni. Postoje i nalazi koji pokazuju da je nivo glikemije evisceriranih životinja, tretiranih s tiroksinom ili nekim drugim aktivnim tireoidnim preparatom, normalan /171/, odnosno da se glikemija i sadržaj glikogena u mišićima u slučaju hipofunkcije štitne žlijezde ne mijenja /106/. Opšte je prihvaćeno da tiroksin, u sklopu svog stimulativnog djelovanja na opšti metabolizam, djeluje u istom smislu i na metabolizam glukoze. Ovo je u skladu s podacima o značajnoj ulozi tiroksina u regulaciji aktivnosti većine oksidativnih enzima, a posebno dehidrogenaze alfaglicerofosfata /91/. Dokazano je da se aktivnost ovog enzima, pod uticajem većih količina tiroksina, može povećati i do šest puta. Ovaj enzim je neobično važan u procesu razgradnje ugljenih hidrata, pa bi se porastom njegove aktivnosti u slučaju hipertireoidizma moglo objasniti povećanje metabolizma ugljenih hidrata, odnosno smanjenje u slučaju hipotireoidizma. Ali, dobijeni dokazi o smanjenju tolerancije na i/v aplikaciju glukoze kod nekih atireotičnih životinja /198/ kao i o povoljnom djelovanju tireoidektomije na već postojeće dijabetično stanje, odnosno o pogoršanju dijabetesa nakon aplikacije tiroksina, /107, 13,1/ veoma komplikuju predstavu o mehanizmu djelovanja tiroksina na promet ugljenih hidrata. S prvim dokazima o pozitivnom djelovanju tiroksina na resorpciju glukoze iz crijeva /5/ činilo se ipak da je nadjen most za povezivanje ovih, na prvi pogled oprečnih podataka. Kasniji radovi i zapažanja

iz kliničke prakse pokazali su, medjutim, da je nemoguće sve promjene koje prate poremećaj funkcije tireoideje objasniti isključivo s aspekta uticaja tireoidne žlijezde na resorpciju u crijevima. Stoga su učinjeni pokušaji da se ispita uloga glukoneogenetskih procesa u hipertireotičnim stanjima /139/ kao i odnos izmedju tireoideje i insularnog aparata /151/. A. M. i r s k y i R.H. B r o h - K a h n /167/ smatraju da se dejstvo tiroksina na povećanje utroška glukoze u tkivima, a tireoidektomije na smanjenje, ne može pripisati sekundarnom poremećaju u procesima glikogeneze i glukoneogeneze, pošto je kod njihovih eksperimentalnih kunića jetra bila evisceracijom uklonjena. Da postoji odredjeni odnos izmedju tireoideje i endokrinog pankreasa, dokazali su V.J. M a l a i s s e /151/ na izolovanom tkivu pankreasa kunića i F o r e n b a c h e r sa saradnicima /75/ na svinjama. Prvi autor je konstatovao izmjenu u reaktivnosti insularnog tkiva, uzetog od prethodno tireoidektomisanih pacova, koja se sastojala ne samo u smanjenju opšteg metabolizma izolovanog pankreasnog tkiva već i u znatnom smanjenju izlučivanja insulina nakon dodavanja glukoze. F o r e n b a c h e r sa saradnicima /75/ dovodi u vezu veoma izraženu hipoglikemiju kod tireoidektomisanih svinja, koja je ponekad dostizala i nivo od 60% od polazne vrijednosti, sa zapaženom hiperplazijom insularnog tkiva. Svi ovi radovi upućuju na pravac kojim treba ići u traganju za rasvjetljavanjem ove prilično zamršene situacije.

Nama se čini vjerovatnim da je ispravljanje početne hipoglikemije u naših tireoidektomisanih ovaca posljedica kompenzatornog podražaja kortiko-adrenalnog sistema, a da je hipoglikemija od 14-og dana pa dalje, rezultat smanjenja njegove funkcionalne sposobnosti. U prilog ovakvom shvatanju ide nalaz F o r e n b a c h e r a i saradnika /75/ da hipotireotično stanje, a posebno ono subkliničke naravi, prati isprva kompenzatorno pojačanje funkcije kore adrenalki, dok je u težim i poodmaklim slučajevima insuficijencija adrenalnog kortikalnog aparata redovna pojava. Ovo oni zaključuju ne samo na osnovu umanjene reaktivnosti kore nadbubrežne žlijezde na sti

mulaciju kortikotropinom, veći na osnovu manje ili više opsežnih degenerativnih promjena u strukturi ovog organa, nastalih nakon tireoidektomije /79/.

Što se pak tiče koncentracije pirogroždjane kiseline, naši nalazi ukazuju na veoma neujednačeno ponašanje ove konstante krvi kod pojedinih tireoidektomisanih ovaca. No bez obzira na to, ipak se može reći da promjene u koncentraciji pirogroždjane kiseline u našim pokusima nisu bile značajne, jer su se sve vrijednosti kretale u granicama normalnih varijacija. Ovo je donekle u skladu s ponašanjem atireotičnih svinja /75/. I kod ovih životinja nema značajnih promjena u koncentraciji pirogroždjane kiseline, bez obzira na stupanj hipotireoze, nastale nakon tireoidektomije.

Naša srednja vrijednost koncentracije pirogroždjane kiseline kod zdravih ovaca skoro je identična s vrijednostima koje je našao R e i d /184/, takodjer kod normalnih ovaca, a nešto je viša od vrijednosti koje su utvrdili J a r r e t t i P o t t e r /118/. Ove razlike proizilaze vjerovatno iz činjenice što su u sva tri slučaja korištene različite metode pretrage.

Rezultati intra-ruminalnog testa opterećenja glukozom predstavljaju još jednu potvrdu dobro poznate činjenice da preživari veoma slabo reaguju na p/o aplikaciju glukoze u smislu povećanja glikemije /196,132,20,4,125/, kao i na hranjenje obrocima bogatim ugljikohidratima /188,4,103,150,68/. U početnoj fazi istraživanja ovaj fenomen se objašnjavao na bazi kontinuiranosti procesa probave, odnosno resorpcije, kod ovih životinjskih vrsta. Iako se ova koncepcija ne može potpuno odbaciti, ipak ona nije u stanju da objasni odsustvo hiperglikemije nakon p/o i i/r aplikacije, čak i veoma velikih količina glukoze. Zbog toga većina autora podržava mišljenje da ovakvo ponašanje preživara uslovljava aktivnost mikroorganizama predželudaca. R e i d /180/ daje iscrpan pregled literature o ovoj problematici. Kao podršku pomenutom mišljenju on naročito ističe rad P h i l l i p s o n a i saradnika /174/ u kome je dokazano da 100 g. glukoze unesene di-

rektno u rumen putem želudačne sonde iščezava u roku od 1,5-2,5 sata, kao i nalaz E l s d e n a /68/ da ovo brzo iščezavanje glukoze nije posljedica njene pasaže u kaudalne partije digestivnog trakta; brza pojava mliječne kiseline i većih koncentracija nižih masnih kiselona ukazuje na fermentativnu razgradnju kao jedini put utroška glukoze.

Iako naši podaci o razlici u intenzitetu prodora glukoze kroz sluznicu buraga u pokusu i/r opterećenja i u pokusu resorpcije nakon ispražnjavanja i ispiranja buraga idu u prilog ovoj pretpostavci, mi ipak mislimo da to ne može biti jedino objašnjenje za izostanak alimentarne hiperglikemije kod preživara, odnosno da ne treba potpuno isključivati učešće sluznice buraga u osnovama ove karakteristike preživara. Neosporno je da predželuci ne predstavljaju samo specifičnost u anatomskom pogledu, već su i uzrok postojanja ozbiljnih razlika u procesu probave i metaboličkom prometu materija preživara u odnosu na nepreživare. Sve je više dokaza da sluznica predželudaca, a naročito buraga, predstavlja metabolički veoma aktivnu membranu. Dokazano je njeno aktivno učešće u resorpciji ureje /3a/ i Na^+ jona/54a/. U ovoj membrani su takodjer otkriveni i neki značajni enzimi /130a, 130b, 130c, 154a, 212a/, pa je s pravom neki autori nazivaju "predjetrom". Brojni podaci koji ukazuju na izvanrednu organizovanost procesa probave u predželucima ujedno su i potpora pretpostavci o postojanju veoma skladnih korelacionih mehanizama.

Na osnovu izloženog može se pretpostaviti da se glukoza iz predželudaca preživara slabo resorbira ne samo zbog toga što biva podvrgnuta fermentacionim procesima, nego dijelom i zbog toga što je ova resorpcija pod regulacionom kontrolom nekih još neproučenih mehanizama. Ako se pažljivije analiziraju grafički prikazi rezultata naših pokusa i/r opterećenja kao i pokusa resorpcije, može se zapaziti da i u onim slučajevima kada je resorpcija glukoze bila evidentna, ona ne teče kontinuirano, već se povremeno smjenjuju periodi intenzivnije resorpcije sa periodima relativne ili potpune

inhibicije ovog procesa. Naročito je upadna pojava naglije resorpcije glukoze u toku prvih pola sata, poslije čega redovno slijedi manje ili jače izražena inhibicija, zavisno od koncentracije primijenjenog rastvora. U svakom slučaju ne treba ispustiti iz vida i činjenicu /koja takodjer ukazuje na sposobnost sluznice buraga da regulira prolaz glukoze/ da niske koncentracije /sve do 1%/ ne dovode do porasta gli kemije, iako smo glukozu stavljali u isprani burag. Aktivno suprostavljanje sluznice buraga obilnom prodoru glukoze, odnosno postojanje praga za glukozu, dokazali su i neki drugi autori i to kako pokusima in vivo /16/ tako i in vitro /17/. U pokusima in vitro B e g o v i ć sa saradnicima /17/ doka zao je da se sluznica buraga različito ponaša prema niskim i visokim koncentracijama glukoze. Mukoza buraga satima održava svoj prag za glukozu, tako da krivulja koja predstavlja tok difuzije glukoze kroz izoliranu membranu dobija pravac paralelan sa apscisom već nakon 30 minuta. S druge strane, kad su primijenjene koncentracije bile veće od 1%, intenzi - tet difuzije bio je direktno srazmjeran vremenu trajanja pokusa i jačini otopine glukoze. Isti autor dokazao je postoja nje praga za glukozu i u pokusima in vivo, s tom razlikom što je u ovim uslovima, u slučaju primjene visokih koncentra cija glukoze zapaženo da sluznica inhibira resorpciju nakon jednog sata, a što nije bio slučaj u pokusima in vitro. Slične podatke dobila je i M. H e r a k /96/, takodjer u pokusima na izoliranoj sluznici ali sa nešto modificiranom tehnikom. U ovom pokusu rastvori glukoze različitih koncentraci ja stavljeni su istovremeno s obadvije strane membrane. Na osnovu rezultata dobijenih na ovakvom eksperimentalnom modelu zaključeno je da kod sasvim niskih koncentracija molekule glukoze, koje se resorbiraju, bivaju energetski iskorištene još u toku samog prolaska kroz sluznicu predželudaca, pa ne dospijevaju na submukoznu stranu. Kod većih koncentracija glukoze u buragovom sadržaju prolaz glukoze prevazilazi aktualnu potrebu samih stanica sluznice buraga, pa je obim resorpcije evidentan, dok pri upotrebi naročito visokih koncen tracija sluznica buraga gubi sposobnost regulacije prolaza

i zbog toga je efekat resorpcije najupadljiviji. Slične rezultate smo dobili i mi u pokusima resorpcije in vivo. Pri pojedinačnom razmatranju odnosa koncentracije glukoze u venskoj krvi, uzetoj iz v.jugularis i v.ruminis, zapaža se da je kod niskih koncentracija glukoze, unijetih u burag /sve do 1%/ uvijek nadjen niži sadržaj glukoze u v.ruminis nego u v.jugularis, što bi značilo da rumen troši više glukoze nego što se resorbuje, odnosno više nego područje iz kojeg se sabira krv u v.jugularis. Jedino je neizvjesno da možda sama anestezija ne dovodi do smanjenja metabolizma u CNS-u, te da to ne uslovljava ove razlike. Interesantno je napomenuti da se po unosu rastvora glukoze u koncentracijama od 0,1 i 0,2 ne zapaža znatnije povećanje sadržaja glukoze ni u krvi uzetoj iz v.jugularis, ni u onoj iz v.ruminis. Medjutim, u svim intervalima nadjen je veći sadržaj glukoze u krvi iz v.jugularis nego u onoj iz v.ruminis. Ovo, svakako, ne znači da za vrijeme ovog dijela opita nije bilo resorpcije glukoze, pošto smo našli da se nivo koncentracije glukoze u startnoj otopini uvijek smanjivao u odnosu na polazni. Rumen je bio prethodno pedantno ispran mlakim fiziološkim rastvorom, pa se ovo iščezavanje glukoze ne može pripisati aktivnosti mikroorganizama,ne go najvećim dijelom utrošku u samim stanicama sluznica burga, koji je u ovom slučaju bio po intenzitetu veći od resorpcije, pa nije bilo povećanja glikemije u venskoj krvi rumena. Ovo ukazuje da niske koncentracije glukoze ne mogu podmiriti metaboličke potrebe sluznice rumena za glukozom i da se ona mora crpiti iz tjelesnih depoa, odnosno iz krvi. Moguće je da je ovo jedan od razloga postojanja relativne fiziološke hipoglikemije preživara. U prilog ovakvoj hipotezi govore i rezultati dobijeni u slučaju unošenja koncentrovanijih rastvora glukoze /3,4 i 5%/ u rumen. U svim ovim slučajevima zapažena je veća koncentracija glukoze u v.ruminis nego u v.jugularis što znači da su sada prevazidjeni zahtjevi zida rumena, pa se višak glukoze pojavljuje u venskoj krvi rumena i odvodi u jetru.

U svjetlu ovih razmatranja posebno je interesantan naš nalaz nešto većeg hiperglikečnog odgovora na i/r opterećenje glukozom kod tireoidektomisanih ovaca. Ukoliko ovo nije posljedica razlika u jačini mobilizacije endogenih rezervi na bazi stresornog djelovanja samog postupka opterećenja, onda bi teoretski za ovu pojavu mogli biti odgovorni sljedeći faktori:

- smanjena aktivnost mikroflore;
- smanjenje utroška glukoze u samom zidu predželudaca;
- smanjen metabolizam butirata u sluznici buraga;
- smanjena potrošnja glukoze u tkivima i
- smanjeno izlučivanje glukoze putem bubrega.

Mi nismo vršili sistematsko ispitivanje razlika u intenzitetu adrenalinskog pražnjenja i osjetljivosti na hiperglikemično djelovanje adrenalina izmedju normalnih i tireoidektomisanih životinja. Medjutim, na osnovu nekih podataka o povećanju osjetljivosti na aplikaciju adrenalina kod hipertireotičnih ljudi i životinja, tretiranih tiroksinom /23/, kao i vlastitih iskustava o suprotnoj pojavi kod tireoidektomisanih ovaca /neobjavljeni podaci/, po našem mišljenju postoji mala mogućnost da bi adrenalinska mobilizacija ugljikohidratnih rezervi organizma mogla imati značajnijeg udjela u povećanju glikemične reakcije tireoidektomisanih ovaca nakon i/r opterećenja glukozom.

Obzirom da se aktivnost mikroorganizama predželudaca smatra razlogom izostajanja hiperglikemičnog odgovora na normalno hranjenje ili eksperimentalno unošenje većih količina ugljenih hidrata u predželuce, logično je pretpostaviti da svako, pa i najmanje smanjenje ove aktivnosti može dovesti do smanjenja intenziteta fermentacionih procesa a time i do stvaranja uslova za jaču resorpciju glukoze kroz sluznicu predželudaca. Iz Tab. 1 vidi se da je kod tireoidektomisanih ovaca lagano smanjena motorika rumena, ali koliko je to moglo uticati na intenzitet probave i resorpcije glukoze, ne može se, na osnovu naših rezultata, sa sigurnošću odgovoriti.

Prema citiranom mišljenju M. H e r a k /96/, kao i na osnovu naših pretpostavki, znatan dio glukoze, resorbovane kroz sluznicu buraga, biva utrošen u njenim stanicama prije nego što stigne u krv, a S o l d a t e n k o v i S b r o d o v /204a/ su dokazali da sluznica predželudaca oduzima znatne količine glukoze iz krvi u cilju podmirenja svojih metaboličkih potreba. Na osnovu toga moguće je pretpostaviti da je jači hiperglikemični odgovor na i/r aplikaciju glukoze kod tireoidektomisanih ovaca posljedica smanjenja metabolizma glukoze u stanicama sluznice buraga, jer, ako je dokazano da insuficijencija tiroksina dovodi do smanjenja opšteg metaboličkog prometa, isti efekat bi trebalo očekivati i na nivou prometa materija u stanicama sluznice buraga. U cilju provjere vrijednosti ove pretpostavke izveli smo eksperimente resorpcije in vivo. Medjutim, rezultati ovog eksperimenta ne idu u prilog pomenutoj pretpostavci, što još uvijek ne znači da ona nije na mjestu. Naime, već je istaknuto da primijenjeni eksperimentalni model ima znatnih nedostataka kojima se eksperimentalni uslovi znatno udaljavaju od fizioloških. Posebno ukazujemo na mogućnost nepoželjnog djelovanja anestezije kao i cirkulatornih poremećaja na proces resorpcije.

M a s s o n sa saradnicima /155/ ispitovao je proces resorpcije nižih masnih kiselina u buragu i konstatovao da se one znatnim dijelom metaboliziraju u samom zidu buraga. P e n n i n g t o n /170/ je dokazao da se buterna kiselina, a u manjoj mjeri i sirćetna, prevode u ketonska tijela u epitelu rumena, i to pretežno u aceto-sirćetnu i beta-hidroksi-buternu kiselinu. Selektivnu sposobnost epitela rumena za prevodjenje kratkolančanih masnih kiselina u ketonska tijela dokazali su i neki drugi autori /8, 202/. Posebno je interesantan rad F.J. H i r d a /101/, u kome je ustanovljeno da je produkcija ketonskih tijela u epitelu rumena tek rodjene jagnjadi, nakon aplikacije butirata nesignifikantna, da se povećava starenjem, te da dostiže maksimum u starosnoj dobi od 5-8 nedjelja. S o l d a t e n k o v i

aradnici /204/ ispitivali su metabolizam glukoze, isparlji -
ih masnih kiselina i ketonskih tijela u zidu digestivnog tra
:ta ovaca, u toku gladovanja i nakon aplikacije otopine glu-
:oze. Na bazi arterio-venozne razlike /a.carotis i v.portae/
ıstanovili su da je burag sposoban za resorpciju glukoze i
nižih masnih kiselina u krv, i obratno, ali da je koncentra-
cija ketonskih tijela uvijek bila veća u portalnoj krvi. Pre-
ma tome, svi ovi radovi ukazuju da je sluznica rumena sjedišt-
te intenzivnih i kontinuiranih metaboličkih procesa, s naroči
tim akcentom na buternoj kiselini kao važnom supstratu metabo
ličkih transformacija.

Rezultati nekih autora pokazuju da se i/v davanjem bu-
tirata postiže povećanje koncentracije glukoze u krvi /130,
175/, dok to nije slučaj i nakon i/r davanja /148/, vjerovat-
no zato što se pretežan dio buterne kiseline metabolizira u
zidu buraga /170/, pa veoma niske koncentracije, koje se po-
javljuju u sistemskoj cirkulaciji, nisu dovoljne da izazovu
hiperglikemični odgovor. Mehanizam hiperglikemičnog djelova -
nja i/v aplicirane buterne kiseline ispitivali su R.W. P h i-
l l i p s i saradnici /173/ na pankreatektomisanim ovcama.
Oni su zaključili da se ovaj efekat po svoj prilici postiže
preko glukagona, obzirom da su konstatovali njegov izostanak
kod totalno pankreatektomisanih ovaca.

Na osnovu ove dvije grupe podataka moguće je pretpostav-
viti da je tireoidektomijom izazvano smanjenje opšteg metabo-
lizma, pa prema tome i onog u zidu buraga, uslovilo i nešto
veću koncentraciju buterne kiseline u cirkulaciji, a s tim u
vezi i pojačanu glikogenolizu preko glukagona. Da ovakva pret
postavka ima realne osnove ukazuje i nalaz P e r š i n a
/170a/ da nakon davanja tiroksina dolazi do povišenja nivoa
ketonskih tijela u portalnoj venskoj krvi, što govori da ti-
roksin izaziva pojačanu sintezu ketonskih tijela u zidu bura-
ga iz butirata, a dijelom i acetata.

Prema dosadašnjim saznanjima o djelovanju tiroksina na
metabolizam glukoze u ekstrahepatičnim tkivima, moguće je pret

postaviti da je smanjenje oksidacije glukoze barem jednim dijelom uzrok višoj i dužoj hiperglikemičnoj reakciji tireoidektomisanih ovaca.

Faktor ekskrecije glukoze, u našem slučaju, ne bi mogao imati nekog značaja, obzirom da ni kod normalnih, a ni kod tireoidektomisanih ovaca, glikemija nije prelazila bubrežni prag za glukozu. Ukoliko i pretpostavimo da bi i ovaj faktor mogao imati uticaja na promjenu reakcije tireoidektomisanih ovaca na i/r aplikaciju glukoze, to bi značilo da preživari imaju znatno niži prag za glukozu i da ablacija tireoideje djeluje u smislu njegovog povišenja. No, u tom pogledu nemoguće je bilo šta zaključivati, pošto problem praga, kao ni pitanje djelovanja tiroksina na njega kod ovaca nije dovoljno istraženo. Mi smo našli samo dva, i to oprečna literarna podatka o pragu izlučivanja glukoze u bubrezima preživara. F.D. L u k e n s /146/, ispitujući posljedice pankreatektomije u koza, došao je do pretpostavke da bi bubrežni prag kod koza mogao biti daleko veći nego kod monogastričnih životinja, a R e i d /180/ smatra da je kod goveda, a vjerovatno i kod ovaca, prag za glukozu mnogo niži nego kod ljudi. Iako su dobijeni podaci o tome da je faktor bubrežne ekskrecije odlučujuća determinanta snažnijeg hiperglikemič - nog odgovora na p/o opterećenje glukozom kod tireoidektomisa nih pacova /198/, mi ipak mislimo da se to za ovcu, barem za sada, sa sigurnošću ne može tvrditi.

Izgled krivulje i/v GTT-a kod naših pokusnih ovaca, u preoperativnom periodu, u skladu je s podacima Mc C a n d l l e s s a i saradnika /157/. Već je rečeno da su ovi autori takodjer ustanovili povratak glikemije na preinjekcioni nivo poslije 4-6 sati, slično kao i kod aloksan-dijabetičnih pasa. Ovi rezultati ukazuju da je tolerancija na glukozu daleko niža kod ovaca nego kod monogastričnih životinja i ljudi. Kao osnovni razlog ovih razlika često se navodi slabija potrošnja glukoze u tkivima preživara /157, 159, 104,116,83/. Mc C a n d l l e s s i D y e /159/ smatraju da bi visoki nivo glukoneogeneze kod preživara mogao biti prvi i naj-

glavniji faktor koji uzrokuje nisku toleranciju na i/v aplici ranu glukozu. Obzirom na već davno poznatu činjenicu da niž masne kiseline i proteini predstavljaju izvanredno značajne i vore energije kod preživara, ovo objašnjenje bi moglo biti pr hvatljivo. Medjutim, ovo mišljenje ne nalazi potvrdu u radovi ma R e i d a /180/. Ovaj autor je konstatovao veoma efikas nu eliminaciju glukoze nakon i/v opterećenja kod ovaca /skor istog intenziteta kao kod ljudi i pasa/, u slučaju kada su ži votinje hranjene upravo onim hranivom za koje je poznato d pri razgradnji u predželucima daje najviše propionata /kukuru - supstrata veoma pogodnog za glukoneogenezu u jetri. Nisk toleranciju, sličnu onoj koju smo ustanovili i mi kao i mnog autori /159, 157, 116/ R e i d /181/ je konstatovao samo on da kad su ovce hranjene isključivo grubim hranivom /slama/. M se ne bismo mogli složiti s ovim nalazima pošto su naše ovc hranjene veoma kvalitetnim livadskim sijenom uz dodatak zob i mekinja, pa ipak smo dobili izrazito smanjenje tolerancije na glukozu.

Postoji i mišljenje da bi se niska tolerancija preživa ra na i/v apliciranu glukozu mogla barem jednim dijelom objas niti smanjenom reaktivnošću njihovog insularnog aparata na in ciranu glukozu /140/. U tom smislu su M a n n s i B o d a /153, 154/ ustanovili da se kod ovaca u toku starenja odvij proces smanivanja osjetljivosti insulinskog sekretornog apa rata na stimulitivno djelovanje glukoze. Veoma je moguće da u osnovi ovog procesa leži činjenica da se preživari, s razvojem funkcije predželudaca, pretežno orijentišu na masne supstanc kao osnovni metabolički supstrat /kratkolančane i dugolančane masne kiseline/.

Medjutim, ako se prihvati navedeno mišljenje, ostaje pi tanje kako objasniti nalaze nekih autora /27, 48/ da se ovce u pogledu insulinske reakcije na i/v apliciranu glukozu ne ra zlikuju od monogastraičnih životinja. No i pored ove kontradi ktornosti u podacima, mi mislimo, s obzirom na dokaze da se preživari po mnogim karakteristikama metabolizma, pa i po to leranciji na glukozu, ponašaju isto kao i ljudi kojima se sa-

držaj neesterificiranih masnih kiselina u krvi /NEF-a/ održava na visokom nivou putem infuzije triglicerida /70/, odnosno kao i ljudi u početnom stadiju dijabeta /129/, da uzroke visokoj toleranciji preživara na glukozu ipak treba tražiti u specifičnosti njihovog metabolizma, zasnovanog na specifičnom probavnom procesu.

Veoma izraženo smanjenje tolaerancije na i/v datu glukozu kod naših atireotičnih ovaca nije u saglasnosti s nalazima Y r i r a t a /234/, dobijenim na tireoidektomisanim kunićima. Ovaj autor je ustanovio da se kod tireoidektomisanih kunića tolerancija na glukozu ne razlikuje od one kod normalnih, kada se glukoza daje intravenozno. Medjutim, treba imati u vidu da u ovim pokusima nije provjerena kompletnost tireoidektomije eksperimentalnih životinja, a da je kod kunića prisutnost akcesornog tkiva štitnjače vrlo česta.

S druge strane, u eksperimentima na tireoidektomisanim pacovima dobijeni su rezultati slični našima /198/. Kod ovih životinja je takodjer zapaženo izrazito produženje hiperglikemične reakcije, tako da je jedan sat nakon opterećenja glikemija još uvijek bila dvostruko viša od preinjekcione vrijednosti, što nije bio slučaj kod normalnih životinja. Povratak na inicijalni nivo produžen je takodjer za jedan sat u odnosu na normalne životinje. Slične promjene u toleranciji na i/v apliciranu glukozu, koje je bilo moguće spriječiti tretmanom s tiroksinom ili ekstraktom tireoideje, zapažene su i kod hipotireotične djece /47/. S a m u e l s i saradnici /193/ konstatovali su ovakve promjene i na krivulji i/v GTT hipofizektomisanih pacova. Na osnovu podudarnosti rezultata dobijenih na hipofizektomisanim i tireoidektomisanim životinjama, ovi autori zaključuju da je uticaj hipofizoktomije na i/v GTT posljedica sekundarno nastale hipofunkcije tireoideje.

Razloga za navedeno ponašanje naših tireoidektomisanih ovaca teoretski bi moglo biti više, a kao najvjerovatnije navodimo sljedeće:

1. Usporena glikogeneza

2. Smanjena oksidacija glukoze u tkivima

3. Smanjena osjetljivost pankreasa na glukozu, nastala ili kao posljedica smanjenog stvaranja insulina u ostrvcima ili kao posljedica inhibicije mehanizma oslobadjanja hormona.

4. Usporen proces eliminacije glukoze putem bubrega.

U vezi sa značenjem prvog faktora za sada je nemoguće bilo šta pouzdanije reći, barem ne za preživare, obzirom da podataka o tome u dostupnoj literaturi nismo našli. Podaci, dobijeni na ljudima i monogastričnim životinjama pretežno se odnose na hipertireotična stanja, a uz to su još i kontradiktorni. Naime, neki autori zaključuju da je sinteza glikogena u jetri i mišićima znatno usporena u stanju hipertireoidizma /42, 43, 89, 102, 149, 167/, a drugi tvrde da je ona povećana i u mišićima /137, 138/ i u jetri /210/. Ovakvi oprečni nalazi objašnjavaju se postojanjem dvofaznog djelovanja tiroksina na proces glikogeneze. U pokusima in vivo i in vitro /na pacovima/ dokazano je da niske doze tiroksina djeluju u smislu povećanja, a visoke u smislu smanjenja ovog procesa /224, 225/. Ima, medjutim, i radova u kojima je konstatovano pojačano iscrpljavanje glikogenskih rezervi jetre, što se objašnjava defektom u procesu glikogeneze /189/, odnosno pojačanom glikogenolizom koja nastaje kao posljedica povećanih zahtjeva ekstrahepatičnih tkiva za glukozom usljed direktnog djelovanja tiroksina na tkiva /167/.

Indirektne podatke o promjenama u metabolizmu ugljenih hidrata u hipotireotičnom stanju pasa dali su S o s k i n i saradnici /205/. Oni su koristili hipofizektomiju kao način izazivanja hipotireoidizma, jer se tireoidektomijom kod ove vrste životinja u tom smislu ne postižu skoro nikakvi poremećaji, obzirom na veoma čestu zastupljenost akcesornog tireoidnog tkiva. Pošto su ustanovili da je sve promjene u ugljikohidratnom prometu /izuzev osjetljivosti na insulin/ moguće otkloniti davanjem tiroksina, oni zaključuju da u stanju atireoidizma, izazvanog hipofizektomijom kod pasa, postoji smanjenje i u procesima potrošnje i stvaranja glukoze,

ali da su procesi stvaranja smanjeni u mnogo većem stepenu. Obzirom da se pod pojmom "stvaranja" podrazumijevaju svi putevi kojim glukoza može dospjeti u krv /resorpcija, glikogenoliza i glukoneogeneza/ i da autori posebno ne ukazuju ni na jedan od ovih puteva, može se pretpostaviti da je, izme - dju ostalih, smanjena i glikogenoliza. U prilog ovoj pretpostavci ide i mišljenje da se proces fosforilizacije heksoza pojačava pod uticajem tiroksina.

Prema tome, navedeni rezultati, iako nejedinstveni,uka zuju da puferska uloga jetre u održavanju normoglikemije sto ji pod odredjenim uticajem tiroksina, a da karakter i mehanizam tog djelovanja i dalje ostaje nedovoljno jasan. Po našem mišljenju ne bi trebalo isključivati mogućnost da tiroksin istovremeno djeluje i na proces glikogeneze i glikolize.

U pogledu značaja direktnog ili indirektnog djelovanja tiroksina na intenzitet oksidacije glukoze u tkivima, iako ima suprotnih mišljenja /191, 72/, preovladava koncepcija da tiroksin djeluje stimulativno na ovaj proces, koja je logična s aspekta njegovog djelovanja na opšti metabolizam /205, 160, 176, 90/ kao i oksidativne enzime /91/. Medjutim, još uvijek postoji ozbiljna sumnja u ispravnost ovog koncepta, obzirom da je u suprotnosti s nekim podacima o dijabetogenom djelovanju ovog hormena, odnosno ameliorativnom djelovanju tireoidektomije na već postojeće dijabetično stanje ljudi i životinja. Još je L o r a n d 1904. godine /143/ zapazio skoro potpuno iščezavanje simptoma dijabetesa kod depankreatektomisanih pasa deset dana nakon naknadne tireoidektomije. Poslije toga je ovaj efekat, s više ili manje uspjeha, mnogo puta potvrdjen na ljudima i raznim vrstama životinja /107, 13/. Sličan učinak imaju i spontano nastale hipotireoze kod dijabetičnih ljudi /192, 231/. S druge strane, na psima i pacovima je ustanovljeno da se subtotalnom pankreatektomijom postiže jaka osjetljivost na tiroksin, pa ako se takve životinje duže vremena tretiraju ovim hormonom ili ekstraktom tireoideje, mogu postati trajno dijabetične /108, 109/. Isto

tako egzogeni tiroksin može pogoršati dijabetično stanje ljudi /223/ i pasa /107/.

Na osnovu iznesenih podataka nameće se zaključak da objašnjenje čestih kontradikcija treba tražiti u odnosima tireo ideje i nekih drugih endokrinih žlijezda. Ranije pomenuti radovi ukazuju na mogućnost odredjene povezanosti izmedju tireoideje i endokrinog pankreasa. Radovi M a l a i s s a /151/ i F o r e n b a c h e r a /75/ jasno ukazuju da se nakon tireoidektomije nešto dogadja s morfom i funkcijom pankreas - nih ostrvca, ali karakter tih promjena je još nejasan. Medju tim, nama se čini da je u ovom pogledu veoma značajan odnos izmedju tireoideje i kore nadbubrežne žlijezde. S ovog aspekta mogu se dosta uspješno objasniti promjene u metabolizmu ug ljenih hidrata, koje nastaju poslije tireoidektomije. Izgleda da je taj odnos funkcionalno značajan kod svih životinjskih vrsta. Naime, već relativno davno je ustanovljeno /106/ da da vanje tireoidnih preparata, tiroksina ili pak tireotropina /samo ako je tireoidea intaktna i sposobna da odgovori na tireotropin/, izaziva porast težine adrenalnih žlijezda kao izraz hipertrofije njihovog korteksa. Ovaj efekat ne postiže se kod hipofizektomiranih životinja, izuzev goluba. S druge strane je dokazano /106/ da tireoidektomiju prati smanjenje veličine adrenalnih žlijezda u pacova i da se kod hipotireoti čnih ljudi smanjuje izlučivanje oksisteroida u mokraći. Naši rezultati ukazuju na to da je odnos izmedju tireoideje i adrenalnih žlijezda posebno izražen kod ovaca, a vjerovatno i kod drugih preživara jer postoje ozbiljne indicije da je funkcija kortiko-adrenalnog sistema kod preživara nešto naglašenija u odnosu na vrste nepreživara, čak i u fiziološkim uslovima /211/. Veća količina glukokortikoida izaziva insulin-rezistentno stanje, poznato pod imenom "adrenalni dijabet", a pošto su preživari normalno insulin- rezistentni, opravdana je pretpostavka da je to odraz većeg stvaranja kortikosteroida, što je opet posljedica njihove veće ovisnosti od glukone ogenetskih procesa, pomoću kojih obezbjedjuju minimalne količine glukoze, neophodne za metaboličke potrebe.

Prema tome, mišljenja smo da nakon tireoidektomije ovaca, a vjerojatno i drugih preživara, ubrzo dolazi do postepene hipofunkcije kore adrenalnih žlijezda, što se odražava u vidu niza simptoma koji su se do sada isključivo pripisivali ablaciji tireoideje. Na osnovu dosadašnjih saznanja u pokusima na nepreživarima ovo djelovanje tireoidektomije, u smislu slabljenja funkcije kore nadbubrežne žlijezde, najvjerojatnije ide preko hipofize /106/. Ovaj mehanizam nešto pobliže objašnjavaju i veoma interesantna opažanja o postojanju recipročnog odnosa u pogledu lučenja kortikotropina i tireotropina /91/. Ustanovljeno je, naime, da se lučenje tireotropina smanjuje kada se sekrecija kortikotropina povećava i obrnuto, da se lučenje kortikotropina smanji kada lučenja tireotropina poraste. Moguće je da do ovoga dolazi zato što u bazofilnim stanicama adenohipofize /te stanice vjerojatno luče i kortikotropin i tireotropin/ postoji recipročan antagonizam izmedju procesa kojima se luči svaki od ovih hormona. Istina, to je zasada samo hipoteza koju i naši nalazi potvrdjuju. Ovako je na prvom mjestu moguće objasniti tendenciju ka hipoglikemiji nakon tireoidektomije, i to poslije izvjesnog latentnog perioda. Na ovaj način može se objasniti i smanjenje tolerancije na i/v apliciranu glukozu, povećanje osjetljivosti na insulin, kao i pozitivno djelovanje tireoidektomije i negativni efekat aplikacije tiroksina na već postojeći dijabet ljudi i životinja.

Izmedju mehanizama pomoću kojih organizam nastoji da se oslobodi viška glukoze nakon i/v opterećenja, za razliku od p/o opterećenja, najveći značaj se pridaje bubrežnoj funkciji. Ova konstatacija proizlazi iz činjenice da je glukozurija redovan pratilac i/v GTT, što nije slučaj sa p/o GTT. U slučaju P/o opterećenja glukozom resorptivna sluznica regulira prolaz glukoze, pa se ona pojavljuje u cirkulaciji u daleko manjim koncentracijama nego što je to slučaj kod i/v načina davanja glukoze. Tako je na ljudima ustanovljeno da se glukozurija redovno javlja kod normalnih osoba kada doza glukoze, aplicirane putem kontinuirane infuzije, predje granicu od 0,85

g/kg/sat /194/. Nasuprot ovome, moguće je normalnim osobama p/o putem davati nekoliko puta veću dozu glukoze, a da se ne pojavi glukozurija /213/. U pogledu sprečavanja hiperglikemi je bubrezi djeluju kao sigurnosni ventil koji čak i u normalnim uslovima stalno izbacuje neznatno male količine glukoze. Kad sadržaj glukoze u krvi predje odredjeni prag, kao što je to slučaj kod i/v opterećenja, dolazi do enormnog izlučivanja glukoze /glukozurija/, koje, slično kao i proces resorpcije i oksidacije, kad jednom otpočne, ne prestaje još izvjesno vrijeme pošto se otkloni adekvatni stimulus koji ga je pokrenuo.

Naša su se istraživanja u tom pogledu sastojala u praćenju ukupne količine izlučene mokraće u toku trajanja pokusa opterećenja, kao i sadržaja glukoze u uzorcima mokraće se mi- kvantitativnom metodom /KLINISTEST tablete/, i to kako kod normalnih, tako i kod tireoidektomisanih ovaca. Na ovaj način smo ustanovili da se kod atireotičnih ovaca volumen aplicirane tečnosti mnogo sporije izlučuje. Normalne životinje bi počinjale urinirati skoro po pravilu još u toku infuzije i ili odmah nakon toga, a u toku trajanja pokusa izlučivale su količinu mokraće koja je približno odgovarala količini infundirane tečnosti. Ovo nije bio slučaj kod tireoidektomisanih životinja, kod kojih je početak diureze bio odložen za pola, pa čak i za čitav sat, a u toku trajanja pokusa sve su izlučivale samo oko polovinu od aplicirane tečnosti. U pogledu sadržaja glukoze u uzorcima mokraće nije bilo znatnih razlika izmedju normalnih i tireoidektomisanih ovaca.

Podaci o odlaganju početka diureze kod tireoidektomisanih životinja nisu nas iznenadili jer je poznato da se intenzitet izlučivanja vode preko bubrega redovno mijenja s promjenom funkcije tireoideje kod sisara /85/. Egzogeni tiroksin, ili spontano nastali hiprtireoidizam izaziva pojačanu diurezu /106, 211/, dok tireoidna insuficijencija redovno usporava pasažu vode tako da se nakon uzimanja vode diureza javlja mnogo kasnije i manje je izražena nego kod normalnih životinja /106/. Pojavu zakašnjenja u izlučivanju vode nakon

i/v opterećenja glukozom zapazio je i S c o w sa saradnicima /198/ kod tireoidektomisanih pacova. Ovi autori tu činjenicu smatraju osnovnim razlogom za pojavu snižavanja tolerancije na glukozu tireoidektomisanih životinja u odnosu na kontrolne.

Bez obzira što naši podaci o eventualnom smanjenju izlučivanja glukoze u i/v GTT tireoidektomisanih ovaca nisu pouzdani /odredjivanje glukoze vršeno je semikvantitativnom metodom/, ipak se i na osnovu činjenice da se diureza javlja sa znatnim zakašnjenjem može zaključiti da faktor bubrežne ekskrecije igra značajnu, ako ne i odlučujuću ulogu u nastanku pojave produžavanja glikemične krive GTT kod naših tireoidektomisanih životinja.

Relativno slabo izražena hipoglikemična reakcija na s/c aplicirani insulin u dozi od 1 jed./kg tjelesne težine kod ovaca u preoperativnom periodu u skladu je s opšte-prihvaćenim mišljenjem da su preživari znatno rezistentniji na insulin od nepreživara /182, 183, 117/. Već je ranije pomenuto mišljenje J a r r e t t a i P o t t e r a /117/, da je ova fiziološka rezistentnost ovaca, a i preživara uopšte, barem jednim dijelom u vezi s adrenalnim žlijezdama. Naime,ovi autori smatraju da kod ovih životinjskih vrsta adrenalinsko pražnjenje vjerovatno počinje prije nego što hipoglikemija dostigne kritične vrijednosti, pri kojima se ispoljavaju klinički znaci hipoglikemičnog šoka /konvulzije/. Da otpornost organizma na hipoglikemično djelovanje egzogenog insulina ovisi o aktivnosti srži nadbubrežnih žlijezda, dokazao je i A. V. E d w a r d s /65/ na tek rodjenoj teladi. Ako se ovome još dodaju i podaci J a r r e t t a i P o t t e r a /117/, prema kojima jagnjad dolaze na svijet s istim karakteristikama hipoglikemične reakcije na aplikaciju insulina kakve ispoljavaju nepreživari, a da se pojava rezistentnosti na insulin poklapa s punim razvojem funkcije predželudaca, onda je sasvim logično što R e i d /182/ ovu fiziološku rezistentnost preživara na egzogeni insulin smatra posljedicom preorijenta-

cije njihovog metabolizma, u čijoj osnovi leži promjena u odnosima izmedju pojedinih žlijezda s unutrašnjim lučenjem. U vezi s objašnjenjem ove karakteristike preživara, interesantna je i konstatacija R e i d a /182/ da ovce u pogledu odgovora na parenteralnu aplikaciju insulina nalikuju nepreživarima koji se u toku ovog pokusa hrane obrocima, bogatim u mastima, a siromašnim u ugljenim hidratima, tj. u situaciji kada su prisiljeni da glukozu dobijaju putem glukoneogenetskih procesa. Obzirom da se ovaj uticaj specifične dijete na intenzitet hipoglikemične reakcije po aplikaciji insulina kod preživara gubi nakon hipofizektomije /98, 99/, što ukazuje na mogućnost postojanja regulacijske uloge ugljenih hidrata iz hrane na funkciju hipofize, R e i d /182/ zaključuje da bi uloga hipofize u regulaciji metabolizma mogla kod preživara biti nešto drugačija u odnosu na onu kod nepreživara. U smislu objašnjenja fiziološke rezistentnosti preživara na insulin, a s obzirom na njihovu pretežnu orijentaciju na glukoneogenetske procese, formirano je takodjer i mišljenje o nešto naglašenijoj ulozi kortiko-adrenalnog sistema u ovih životinja /211/.

Na kraju, na osnovu naših rezultata, kao i citiranih literarnih podataka, moguće je zaključiti da u postojanje relativne rezistentnosti preživara na parenteralno aplicirani insulin ne može biti sumnje, da je ta razlika u odnosu na nepreživare uzrokovana nešto izmijenjenom ulogom pojedinih endokrinih žlijezda kao i drugačijim odnosom medju njima, ali da tačan mehanizam ovih razlika i dalje ostaje nejasan.

U pogledu djelovanja štitnjače na intenzitet insulinske hipoglikemične reakcije, naši su rezultati pokazali da tireoidektomija u ovaca dovodi do nesignifikantnog povećanja njihove osjetljivosti na s/c aplikaciju insulina. Ovaj nalaz ne iznenadjuje, jer je ista pojava već zapažena na tireoidektomisanim ovcama /31/ kao i nekim drugim životinjama: pacovima i zamorcima /105/, kunićima /39, 61/ i mačkama /35/, dok kod tireoidektomisanih pasa nisu zapažene nikakve promjene u odnosu na normalne životinje /50/. Slične, ali nešto izraženije

promjene u osjetljivosti na egzogeni insulin, dobijene su i nakon adrenalektomije ovaca /212/ i nekih drugih životinja /51, 52, 53/. Upravo zbog toga smatramo veoma vjerovatnim da je sniženje osjetljivosti na insulin, koje se zapaža nakon tireoidektomije, posljedica naknadno nastalog smanjenja funkcije adrenalnih žlijezda.

5.1.5. Uticaj tireoidektomije na koncentraciju serumskog holesterola

Do danas je skupljeno toliko dokaza o promjenama holesterinemije kod hipo- i hiper-tireotičnih ljudi i životinja na osnovu kojih se može sa sigurnošću tvrditi da tiroksin igra značajnu ulogu u regulaciji metabolizma holesterola /208/. Još 1922. E p s t e i n i L a u d e /69/ dokazali su da se u toku oboljenja tireoideje koncentracija holesterola ponaša obrnuto proporcionalno nivou bazalnog metaboli zma. Kasnije su brojni istraživači utvrdili da i holesterol /24, 25, 33, 82, 110, 111, 112, 152, 156/, a i ostali masni sastojci krvi /152, 169/ imaju tendenciju snižavanja u hipertireotičnim stanjima, a povećavanja kod miksedema. U smislu potvrde ovih podataka govori i iskustvo humane kliničke prakse da je hipotireoidizam vrlo često praćen arteriosklerotičnim promjenama /91/. Zbog svega toga, nije čudo što se promjenama holesterinemije pridaje veliki dijagnostički značaj u otkrivanju promjena funkcije štitnjače. Ima autora koji smatraju da je holesterinemija pouzdaniji kriterij za prosudjivanje funkcionalnog stanja tireoidne žlijezde od mjerenja bazalnog metabolizma /110, 156/. Medjutim, izgleda da se to može odnositi samo na hipotireotična stanja, obzirom da je ustanovljeno da kod hipotireotičnih osoba u 80% slučajeva holesterol pokazuje veće vrijednosti od normalnih. Procenat hipertireotičara s nižim vrijednostima holesterola od normalnih daleko je pak manji te odredjivanje koncentracije holesterola u serumu u cilju otkrivanja hipertireoidizma nema većeg značaja /221/.

Rezultati, koji ukazuju na postojanje manje-više istog odnosa izmedju tireoideje i holesterola, dobijeni su i na ne kim drugim životinjskim vrstama. Tako je na psima /179/ doka zano da hipotireoidizam prati hiperholesterinemija, a F o- r e n b a c h e r sa saradnicima /75/ je, ispitujući koncen traciju holesterola u serumu tireoidektomisanih svinja, ko- nstatovao progresivan porast vrijednosti u skladu s težinom hipotireotičnog stanja.

Što se tiče malobrojnih podataka o preživarima, oni su u skladu s našim rezultatima i ukazuju na sasvim suprotan odnos holesterinemije i funkcije tireoideje. Istina, L a s- c e l l e s i S e t c h e l l /134/ su ustanovili hiper- holesterinemiju u ovaca kod kojih su hipofunkciju tireoid- ne žlijezde izazivali s tiouracilom. Medjutim, obzirom da djelovanje ove i nekih drugih tireostatskih supstanci ne ide direktno preko tireoideje već putem nekih drugih mehani- zama, potpuno neovisnih od nje /73/, rezultati ovog rada ne mogu se uporedjivati s rezultatima dobijenim na tireoidekto- misanim životinjama. R e i s /191/ je takodjer dobio poda tke o ponašanju holesterinemije nakon ablacije tireoideje su protne našima, ali ni ovaj nalaz se ne može smatrati karakte rističnim za preživare, obzirom da je dobijen u pokusima na 2 teleta, stara oko 2 mjeseca.

Interesantno je da i kod kunića, biljojeda nepreživa - ra, nije uvijek bilo moguće dokazati povišenje serumskog ho- lesterola nakon tireoidektomije. Neki autori su zapazili hi perholesterinemiju, /74/, a drugi nisu /80/. T u r n e r /219/ je ustanovio da se koncentracija serumskog holestero- la kod ovih životinja nakon tireoidektomije povećava samo ako im se u to vrijeme daje holesterol.

U cilju objašnjenja sasvim suprotnog ponašanja ovaca u pogledu kretanja vrijednosti koncentracije serumskog holeste rola nakon tireoidektomije, prisiljeni smo da ponovo izneše- mo raniju pretpostavku o naknadnoj inhibiciji funkcije kore nadbubrežne žlijezde. U ispravnost ove pretpostavke uvjerava ju nas i podaci, prema kojima sklonost ka manje ili više iz-

raženoj hipoholesterinemiji predstavlja jedan od relativno postojanih biohemijskih pokazatelja insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde kod svinja /77/ i goveda /78/.

Normalni nivo holesterinemije predstavlja rezultantu djelovanja dvije grupe suprotnih procesa: onih, pomoću kojih holesterol dospijeva u krv i procesa pomoću kojih se on razgradjuje i uklanja iz organizma. U traganju za mehanizmom djelovanja tiroksina na koncentraciju serumskog holestero la krenulo se upravo s aspekta njegovog djelovanja na ove procese. Dokazano je da se u hipertireotičnim stanjima degradacija i eliminacija holesterola povećava, a u hipotireotičnim smanjuje /215/. S druge strane, dobijeni su dokazi da je i sinteza holesterola smanjena u slučaju deficijencije tiroksina /141/. Na osnovu ovih podataka L o w r i e i saradnici /135/ zaključuju da u hipotireoidizmu, uprkos postojanja smanjene sinteze holesterola, kod većine životi - nja i ljudi nastaje hiperholesterinemija, pošto redukcija u degradaciji i eliminaciji nadmašuje smanjenje sinteze. Obzirom da nema sličnih podataka koji se odnose na preživare, moglo bi se pretpostaviti, ukoliko se promjene u koncentraci ji holesterola nakon tireoidektomije uopšte mogu pripisati isključivo i direktno nestašici tiroksina, da suštinska razlika u djelovanju tiroksina na metabolizam holesterola kod nepreživara i preživara vjerovatno leži u razlikama djelova nja ovog hormona na procese njegove resorpcije i sinteze, s jedne strane, i procese degradacije i eliminacije, s druge strane.

5.2. P A N K R E A T E K T O M I J A

Pankreatektomija preživara predstavlja veoma težak ope rativni zahvat. Na ovo ukazuje činjenica da su nam od ukupno 18 ovaca podvrgnutih ovom zahvatu preživjele samo tri. Osnovne poteškoće nastaju usljed toga što se pankreas preživara proteže iznad i oko velikih mezenteričnih krvnih sudova i

što se njegov lijevi lobus dijeli u dva lista koji obuhvataju venu porte. Osim toga, nekoliko jezičaka pankreasnog tkiva zavlači se tako duboko ispod okolnih struktura i krvnih sudova, da ih je moguće ekstirpirati samo kidanjem i bez dovoljno vizuelne kontrole. Situaciju još više usložnjava izvanredno boga ta vaskularizacija tkiva pankreasa, pa i malo grublji potez izaziva krvarenje koje je teško zaustaviti. To nameće potrebu podvezivanja i najmanjih krvnih sudova, a time se cijeli po stupak jako usporava tako da operacija traje i po nekoliko časova. Pošto je pankreasno tkivo bogato inervirano senzibilnim vlaknima, ovaj operativni zahvat je i težak i šokantan.

Na izvanrednu delikatnost zahvata pankreatektomije preživara upozoravaju i drugi autori /146,26,115/ koji su takodjer uspješno pankreatektomisali samo po nekoliko životinja. I iskustva humane hirurgije ukazuju da je pankreatektomija složen i riskantan pothvat.

U našim pokusima većina eksperimentalnih životinja egzitirala je u kraćem ili dužem vremenu nakon operacije; šest životinja je uginulo u roku od 1-2 sata nakon završetka operativnog zahvata, ne budeći se iz narkoze, a četiri nakon 1-2 dana. Teško je reći koji su uzroci dovodili do tako velikog procenta uginuća naših eksperimentalnih životinja. Najprije smo sumnjali u narkozu kao direktni ili indirektni uzrok letalnog završetka kod onih životinja koje su uginule u toku ili neposredno nakon operacije. Medjutim, kasnije smo ovaj faktor isključili tako što smo uz istu proceduru anestezije na ovcama vršili neke lakše operativne zahvate bez ikakvih posljedica. Zato smo mišljenja da bi vjerovatno u toku operativnog tretmana tkiva pankreasa moglo doći do izdašnog prodora kalikreinskih vazodepresornih supstanci iz destruiranog pankreasnog tkiva u krvi /195/. Na ovakav zaključak upućuje i prisustvo znatnih količina vazduha u pulmonalnim i koronarnim krvnim sudovima uginulih životinja. I inače negativan pritisak u venskim ograncima pankreasa i susjednih oblasti, u toku operacije vjerovatno još više opada, usljed čega dolazi do aspiracije vazduha i obimnih koronarnih embolija. Ovakvi nalazi su česti i pri obimnim resekcijama jetre u ovaca /124/. S obzirom na iz-

vanredno bogatu inervaciju operacionog područja, moglo se tako-djer pretpostaviti da za sada još nepoznati nervni efekti doprinose komplikovanosti i težini pankreatektomije.

Prema tome, i pored upornog nastojanja, nismo bili u stanju da za naša istraživanja dijabetičnog stanja kod ovaca uspješno pankreatektomišemo više od tri životinje. Pošto je to malo za statističku obradu rezultata, prisiljeni smo da rezultate iznosimo pojedinačno za svaku eksperimentalnu životinju.

5.2.1. Klinička slika

Kako se iz prezentiranih kliničkih podataka za svaku životinju može vidjeti, dominiraju promjene u tjelesnoj teži ni. Kod sve tri životinje se zapaža pad tjelesne težine u prosjeku od oko 7 kilograma. Najveći pad tjelesne težine zabilje žen je kod životinje koja je najduže živjela /P-V/. Ova pojava je u skladu s podacima autora koji su vršili pankreatektomiju na preživarima, a karakteristična je i za dijabetično stanje uopšte. Ona se objašnjava nemogućnošću sinteze masti s jedne, i pojačanom mobilizacijom masnih depoa u odsutnosti insulina, s druge strane. Postoje i pokušaji da se pad tjelesne težine nakon pankreatektomije objasni probavnim poremećajima koji nastaju usljed nedostatka egzokrine funkcije pankreasa. /26/. Medjutim, tu pretpostavku su odbacili J a r e t i saradnici /115/. Oni su ovcama podvezivali pankreasni izvodni kanal i konstatovali da nije bilo nikakvih promjena u tjelesnoj težini i porastu vune prema kontrolnim životinjama.

5.2.2. Analiza nekih pokazatelja ugljikohidratnog metabolizma kod pankreatektomisanih ovaca

Ako bi stupanj dijabetičnog stanja naših pokusnih ovaca prosudjivali prema glikemiji kao osnovnom kriteriju, skoro bi se moglo reći da dijabetesa kod njih nije ni bilo. Kod sve

tri operisane životinje koncentracija ukupnih reduktivnih supstanci u krvi je pokazivala tendenciju veoma blagog pada vrijednosti u neposrednom postoperativnom periodu /2 dana po operaciji/. Kasnije se zapaža blaga tendencija porasta glikemije sve do uginuća. Uzrok onog kratkotrajnog i laganog pada koncentracije glukoze nakon operacije najvjerovatnije je insulin koji se u većoj mjeri oslobadja iz destruiranih komadića zaostalog pankreasnog tkiva. Za tako slabo izraženu hiperglikemiju u kasnijem toku pokusa mnogo je teže dati objašnjenje. U vezi s tim gledišta različitih autora se razilaze. Rezultate skoro identične našima dobio je B l o m b a c k sa saradnicima /26/ na dvije pankreatektomisane ovce, a približno iste L u k e n s /146/ na depankreatektomisanim kozama. Doduše, on je kod jedne životinje zabilježio i najvišu vrijednost glikemije od 194 mg%, ali je većina životinja pokazivala mnogo niže vrijednosti, pa je srednja vrijednost iznosila 124 mg%.U odnosu na hiperglikemiju, koju u dijabetičnom stanju ispoljavaju nepreživari i čovjek, ovo predstavlja slabo izražen porast. Nasuprot ovim podacima, J a r r e t t sa saradnicima /115/ je dobio rezultate koji pokazuju da se i kod ovaca pankreatektomijom može izazvati teško dijabetično stanje s veoma izraženom hiperglikemijom i glukozurijom. Medjutim, treba naglasiti da se ovaj zaključak ne zasniva na jako izraženoj jednoličnosti ponašanja svih ispitivanih životinja. Od 9 odraslih ovaca, koliko je ukupno pankreatektomisano, kod tri nisu zapaženi izraziti simptomi dijabetesa, pa su životinje žrtvovane zbog sumnje u kompletnost ablacije pankreasa. Samo kod jedne od njih nadjen je mali komadić pankreasnog tkiva zaostao nakon operacije, ali s patohistološkom slikom koja nije govorila u prilog funkcionalne sposobnosti stanica zaostalih ostrvcâ. Ni ostalih šest životinja, iako znatno hiperglikemične, nisu pokazivale jedinstvenu sliku dijabetičnog stanja, a naročito u pogledu izraženosti ketonemije i ketonurije. Troje jagnjadi, koje su ovi autori takodjer podvrgli pankreatektomiji, ponašalo se daleko jedinstvenije, ispoljavajući simptome veoma izraženog dijabetesa, slično monogastričnim životinjama i ljudima.Medjutim,

na osnovu rezultata dobijenih na jagnjadima nemoguće je zaključivati o posljedicama pankreatektomije kod odraslih ovaca. Isto se može reći i za rezultate E.T. C o o k i saradnika /44/, dobijene na sasvim mladoj teladi.

Slabo izražena hiperglikemija kod naših pankreatektomisanih ovaca praćena je i slabo izraženim drugim simptomima koji se smatraju karakterističnim za dijabetično stanje kod monogastričnih životinja, kao što su: glukozurija, ketonemija i ketonurija. Glukozuriju smo registrirali kod dvije životinje, a ketonuriju samo kod jedne i to u periodu neposredno pred uginuće. Interesantno je da je koncentracija ukupnih reduktivnih supstanci u krvi kod onih životinja kod kojih je registrirana pojava glukozurije, u to vrijeme iznosila svega 73 i 76 mg%. Iako se u oba slučaja radilo o veoma malim koncentracijama glukoze u urinu, i ovaj podatak ukazuje da ovca ima relativno nizak bubrežni prag za glukozu.

U pogledu objašnjenja dinamike glikemije kod naših depankreatektomisanih ovaca, ne usudjujemo se izričito tvrditi da je kod njih znatno sužena funkcija insulina, kao što to čini G r e e l y /88/ na bazi sličnih rezultata, dobijenih na kozama i kunićima. Ovaj autor tvrdi da se jedina uloga insulina kod biljojeda sastoji u stimulaciji deponovanja viškova ugljenih hidrata u obliku masnih rezervi organizama. Iako smatramo da ima osnova za takvu pretpostavku, ipak je preuranjeno donositi o tome definitivan zaključak. Treba svakako imati u vidu ranije pomenute neujednačene rezultate pankreatektomije preživara, kao i činjenicu da je dijabetes, izazvan aloksanom, redovito jače izražen od onoga koji se razvija nakon operativnog vadjenja pankreasa , što je sasvim suprotno ponašanju monogastričnih životinja. Naime, ustanovljeno je da se kod monogastričnih životinja aloksanom postiže nešto blaže dijabetično stanje nego pankreatektomijom. Aloksan-dijabetične monogastrične životinje mogu živjeti i mjesecima bez intervencije s egzogenim insulinom, pa po tome nalikuju psima s meta-hipofizealnim dijabetesom /206/. Tek kada se nadje adekvatno objašnjenje za sve pomenute razlike izmedju nepreživara i preživara, biće moguće nešto od-

redjenije govoriti o uzrocima "blagog" pankreasnog dijabeta kod ovih posljednjih. Pogrešni zaključci u ovom pogledu mogu nastati usljed eventualne nekompletnosti pankreatektomije.Pri tome ne mislimo na nekompletnost u smislu zaostajanja dijelova orginalnog tkiva pankreasa, nego o mogućnosti postojanja akcesornog tkiva ove žlijezde, tj. o ekstrapankreasnim izvorima insulina. Smatramo da ima mjesta za ovakvu pretpostavku, iako neki autori uvjeravaju u suprotno /26, 22/. Imajući na umu ovakvu mogućnost, B l o m b a c k /26/ je pored pregleda područja operacije, izvršio i detaljnu histološku kontrolu većeg dijela tankog crijeva kod svojih pankreatektomisanih ovaca, ali nije naišao na akcesorno tkivo. Medjutim, nije isključeno da bi akcesorno tkivo moglo eventualno da postoji na nekom drugom mjestu. Na veliki oprez u ovom pogledu upućuje nas i činjenica da je kod kunića pouzdano nadjeno akcesorno tkivo pankreasa, i to u zidu duodenuma. S druge strane, svinje su, slično kao i preživari, ubrajane u grupu životinja koje nakon pankreatektomije ispoljavaju takodjer blaži tip dijabetesa sve dok F o r e n b a c h e r sa saradnicima /76/ nije na brojnom eksperimentalnom materijalu pankreatektomijom dobio čitav spektar po intenzitetu različitih dijabetičnih stanja. Autor smatra da je time dokazao da se i kod svinje može razviti žestoki tip dijabetesa, pod uslovom da je operacija izvedena korektno i ako životinja ne posjeduje akcesorno tkivo pankreasa.

Koncentracija pirogroždjane kiseline u krvi pankreatektomisanih ovaca uglavnom prati kretanje vrijednosti glikemije. Kod jedne životinje /P-V/, kojoj je apliciran insulin u dozi od 1 jed./kg tjelesne težine u cilju ispitivanja uticaja pankreatektomije na intenzitet hipoglikemičnog djelovanja ovog hormona, dobijen je veoma izražen pad glikemije, praćen isto tako izraženim padom koncentracije pirogroždjane kiseline.Postepeno vraćanje glikemije ka preinjekcionom nivou pratile su i vrijednosti pirogroždjane kiseline. Ovi su nalazi u skladu s do sada poznatim biohemijskim promjenama kod dijabetesa mellitusa. Podudarnost kretanja glikemije i piruviemije ustano -

vio je i F o r e n b a c h e r sa saradnicima /76/ na pankreatektomisanim svinjama koje su ispoljavale znake subkliničkog dijabeta.

Naš nalaz skoro beznačajnih razlika u krivuljama i/v GTT, izvedenog na ovci P-V prije i nakon pankreatektomije u skladu je sa podacima L u k e n sa /146/ koji je na kozama dobio isto tako blago dijabetično stanje nakon operativnog uklanjanja pankreasa.

U principu iste rezultate i/v testa opterećenja dobili su i E.L. Mc C a n d l e s s i saradnici /157/ na ovcama s aloksanskim dijabetesom. Oni su ustanovili da se nastankom aloksanskog dijabetesa kod ovaca takodjer ne mijenja izgled krivulje glukoza-tolerans-testa u pogledu nagiba njenog silaznog kraka te da se vrijednosti vraćaju na preinjekcioni nivo za 5-6 sati, skoro kao i kod normalnih ovaca /4-6 sati/. Jedina razlika, koju su mogli zapaziti izmedju krivulje normalnih i dijabetičnih životinja, odnosi se na nivo polaznih vrijednosti, koji je kod dijabetičnih ovaca tri do četiri puta veći nego kod zdravih. Nasuprot ovim podacima J a r r e t t i saradnici /115/ tvrde da se u pogledu tolerancije na i/v apliciranu glukozu dijabetične ovce ponašaju ona ko kako je to karakteristično za nekontrolisano dijabetično stanje uopšte. U izvjesnom smislu ovo je i razumljivo, obzirom da su njihove dijabetične životinje u većini slučajeva ispoljavale jače simptome dijabetesa od naših, a pokus opterećenja upravo je izvodjen na životinjama s najjače izraženim klasičnim simptomima dijabetesa. Daljna okolnost, koja otežava uporedjivanje naših rezultata s rezultatima ovih autora, sastoji se u tome što oni nisu kao kontrole koristili iste životinje u preoperativnom periodu, već operisane, čije je dijabetično stanje korigirano davanjem insulina.

Iz ranije navedenih razloga naše rezultate takodjer ni je moguće uporedjivati ni s podacima, dobijenim na sasvim mladim preživarima /44, 115/.

Analizom glikemične krivulje i/r GTT kod našeg pankreatektomisanog ovna dolazi se do dva osnovna pitanja: zašto je prodor glukoze iz digestivnog trakta u krv depankreatektomisanih životinja intenzivniji u odnosu na ono što je konstatovano kod normalnih životinja i zašto je tolerancija na glukozu, dospjelu u cirkulaciju iz digestivnog trakta, tako izrazito dijabetičnog tipa, dok nakon i/v davanja nije bilo skoro nikakvih promjena u odnosu na preoperativni period?

Razjašnjenje ovih problema utoliko je teže što u literaturi ima vrlo malo podataka o izvodjenju ovog testa na dijabetičnim preživarima. Većina autora nije ni pokušavala da ga primijeni, imajući na umu podatke o slaboj efikasnosti glukoze, date p/o ili i/r putem kod preživara. Zbog toga je u ovim pokusima skoro isključivo primjenjivana i/v aplikacija glukoze. O primjeni p/o GTT kod preživara našli smo u literaturi samo dva podatka, od kojih jedan ne ide u prilog našim nalazima, dok ih drugi snažno podržava. Rezultati prvog rada /146/ ukazuju na to da pankreatektomisane koze, u poredjenju s normalnim, ne pokazuju nikakve razlike u pogledu tolerantnosti na peroralno datu glukozu. Ovaj podatak, medjutim, nema veće vrijednosti, obzirom da je dobijen u pokusu u kome je putem sonde unošena u burag veoma mala količina glukoze /3 grama/. Od ovako male količine praktično se ne može očekivati bilo kakav efekat na glikemiju preživara, čak i ako se glukoza une se direktno u pravi želudac.

Drugi podatak, takodjer dobijen na pankreatektomisanim kozama /88/, puno je interesantniji za nas, jer je dobijen u pokusu, metodikom vrlo sličnom našoj. Istina, ovaj pokus nije izvodjen u cilju ispitivanja tolerancije dijabetičnih životinja na glukozu, već s namjerom da se provjeri da li su pankreatektomisane koze, kao i pacovi /66/, u stanju da održavaju metaboličku ravnotežu, pa prema tome i tjelesnu težinu, ako se drže na obilnoj ugljikohidratnoj dijeti. U tu svrhu je operisanim kozama nakon nekoliko dana gladovanja sondom davano 100 grama glukoze u vidu 10%-tnog vodenog rastvora. Konstatovan je maksimalni hipergliemični odgovor od oko 200 mg%, a

normalizacija vrijednosti glikemije postizana je tek nakon 48 časova. Skoro identični rezultati dobijeni su u seriji pokusa sa sukrozom.

Ako se imaju na umu podaci B e g o v i ć a i saradnika /19/ o senzitivnosti izolovane sluznice buraga na insulin, nemoguće je pretpostaviti da bi nedostatak insulina mogao izazvati znatno obilniju resorpciju glukoze iz digestiv - nog trakta kod pankreatektomisanih preživara. Zbog toga, iako ima pouzdanih dokaza da insulin ima znatnog udjela u regulaci ji metabolizma u sluznici predželudaca /204a/, mi smo ipak više skloni mišljenju da su ovi naši rezultati na prvom mjestu odraz poremećaja probavnog procesa. Naime, mišljenja smo da je smanjena aktivnost mikroflore i faune i predželucima mo gla prouzrokovati nagomilavanje glukoze u znatno većim koncen tracijama nego što je to slučaj u uslovima normalnog probavnog procesa, što je stvorilo mogućnost za jaču difuziju glukoze kroz sluznicu buraga, kao i njenu pojavu i resorpciju u crijevima. Na ovakav zaključak nas upućuje i konstatacija da smo kod pankreatektomisanih ovaca skoro redovno primjećivali slabu punjenost i motilitet predželudaca, što je bilo naročito uočljivo u poodmaklom stadiju dijabeta, kada je i kaheksija bila veoma izražena. O mogućnosti brže pasaže glukoze i njene resorpcije u kaudalnim partijama digestivnog trakta u ovim uslovima govori i činjenica da je fermentacija utoliko intenzivija, što je ispunjenost predželudaca veća /180/.U pomenutim pokusima G r e e l y-a sa kozama /88/ izdašnijoj resorpciji glukoze vjerovatno je doprinjeo i period gladovanja u trajanju od nekoliko dana prije izvodjenja pokusa opterećenja.

Odgovor na drugo pitanje treba, po našem mišljenju, tražiti u nekim kvantitativnim razlikama izmedju ova dva testa, proizašlim iz bitno različitih puteva kojima glukoza u toku njihovog izvodjenja dospijeva u perifernu cirkulaciju, jer u slučaju p/o aplikacije sva glukoza, koja dospije u portalni krvotok, mora proći kroz jetru, dok to nije slučaj pri i/v davanju. Obzirom da ne postoji nikakva sumnja da jetra zauzi-

ma centralno mjesto u cjelokupnom homeostatskom sistemu održa vanja normoglikemije /206/, razumljivo je što su R.O.S c o w i J. C o r n f i e l d /199/ ustanovili na pacovima da je ukupna potrošnja glukoze pri oralnom davanju znatno veća od utroška glukoze date i/v putem. Daleko veći gubitak peroralno aplicirane glukoze nije moguće u cijelosti objasniti priras - tom sadržaja glikogena u jetri, pa se opravdano pretpostavlja da jetra uklanja glukozu iz cirkulacije i na neki drugi, još neobjašnjen način /45/. Upravo zbog toga u dijagnostici pore mećaja metabolizma ugljenih hidrata prednost se daje p/o GTT, izuzev u slučajevima kada postoji opravdana sumnja u pravilno odvijanje resorpcije u crijevima. Ako se uzme u obzir da ne- dostatak insulina dovodi do inhibicije glikogenetskih napora jetre, uz istovremeno favorizovanje glikolitičkog procesa,kao i da pri p/o i i/r GTT faktor bubrežne ekskrecije ima puno manji značaj u eliminaciji viška glukoze nego kod i/v GTT, onda se čini da nismo daleko od odgovora na drugo pitanje.

Izrazito povećanje osjetljivosti na insulin nakon pan- kreatektomije, koje smo mi konstatovali, u skladu je s nala - zom J a r r e t t a i P o t t e r a /119/ da male doze insulina s/c aplicirane dijabetičnim ovcama izazivaju jaku hipoglikemiju uz pojavu konvulzija. Ovaj nalaz bi ujedno na osnovu rezultata radova D r a g s t e d a i saradnika /58/ te W a u g h a i saradnika /220/ mogao biti i dokaz kompletnosti pankreatektomije. Pomenuti autori su, naime, do- kazali da su totalno pankreatektomisani psi puno osjetljivi- ji na insulin od subtotalno operisanih životinja. Na prvi po- gled ovo izgleda kao da protivuriječi našim ranije izraženim sumnjama u potpunost uklanjanja svih izvora endogenog insuli- na nakon ablacije pankreasa u ovaca. Zato, ponovo ističemo da pod pojmom nekompletnosti pankreatektomije u ovaca podrazumi- jevamo nekompletnost u smislu eventualnog prisustva akcesor - nog insularnog tkiva, a to je nešto sasvim drugo od onoga o čemu govore pomenuti autori. Oni su namjerno kod jedne grupe životinja izveli subtotalnu, a kod druge totalnu pankreatekto miju. Kako se totalnom pankreatektomijom, pored insulina is-

kljućuje i glukagon, a što nije slučaj kod parcijalno operisanih životinja, ovi autori pretpostavljaju da bi upravo ta činjenica mogla biti osnovni razlog razlikama u reakciji na egzogeni insulin kod ove dvije grupe životinja.

U svjetlu ovih nalaza smatramo da je osnovana pretpostavka o nešto naglašenijoj glukagonskoj funkciji pankreasa u ovaca kao jednom od razloga njihove izuzetne rezistentnosti na insulin. U tom smislu i G o r b m a n n/85/ u svojoj knjizi "Komparativna endokrinologija" iznosi mišljenje da razlike u zastupljenosti alfa- i beta-stanica u pankreasu kod pojedinih životinjskih vrsta mogu biti uzrok i funkcionalnim razlikama. Ovo svoje mišljenje on zasniva na ustanovljenoj predominaciji alfa-stanica u pankreasu ptica iz koga se može ekstrahirati deset puta više glukagona nego iz pankreasa pasa i nekih malih laboratorijskih životinja. Time bi se mogla objasniti i činjenica što kod ptica davanje insulina ne samo da ne izaziva hipoglikemiju već dovodi ponekad i do jakog hiperglikemičnog odgovora.

Iako nema egzaktnih podataka o ispitivanju glukagonskih kapaciteta pankreasa preživara, ipak pretpostavljamo da su kod ovih vrsta alfa-stanice zastupljene u većem broju nego kod nepreživara. Na ovo prije svega upućuju rezistentnost preživara na insulin kao i jako povećanje osjetljivosti na aplikaciju ovog hormona nakon pankreatektomije. Na nešto naglašeniji značaj glukagona u regulaciji metabolizma preživara ukazuje i postojanje ranije pomenutog hiperglikemičnog odgovora na i/v aplikaciju nekih nižih masnih kiselina, a naročito buterne, što je do sada bilo moguće dokazati samo na preživarima /koze i ovce/.

5.2.3. Analiza rezultata praćenja holesterinemije

Pri prosudjivanju naših podataka o koncentraciji holesterola u serumu pankreatektomisanih ovaca treba imati na umu i činjenicu da skoro jednako značajnu ulogu u regulaciji prometa holesterola u organizmu imaju i endokrini i egzokri-

ni pankreas. Brojni dokazi upućuju na zaključak da egzokrini pankreas ima veoma značajnu ulogu u regulaciji resorpcije holesterola iz crijeva /168, 99, 144, 41, 21, 36/. C h a i k o f f i K a p l a n /41/ su dokazali veoma niske vri jednosti, ne samo holesterola, već i svih masnih sastojaka krvi kod depankreatektomisanih pasa, čije su dijabetično sta nje kontrolirali insulinom. Kada su ovim životinjama davali svježe tkivo pankreasa, došlo je do povećanja ovih konstituenata krvi. Smanjenje lipida u krvi su takodjer dobili i nakon podvezivanja pankreasnog izvodnog kanala, samo je ono bilo nešto izraženije nego u prvom slučaju.

Skoro identične rezultate na pankreatektomisanim ljudi ma dobili su C.C. B e l l i saradnici /2/. Koncentracija holesterola depankreatektomisanih pacijenata pala je na 100 mg% u odnosu na 200 mg%, koliko je iznosila prije operacije. Nakon oralnog davanja pankreatina vrijednosti su porasle približno do onih u preoperativnom periodu. Na osnovu ovih rezultata autori zaključuju da je normalna sekrecija pankreasa neophodna za pravilno odvijanje procesa resorpcije holesterola u crijevima, pa prema tome i za održavanje normalne holesterinemije.

Sasvim druga slika u pogledu holesterinemije dobije se u slučaju kada se pankreatektomisane životinje i ljudi ne tretiraju insulinom. U ovim okolnostima, pored redukcije u sagorijevanju ugljenih hidrata, koja nastaje kao posljedica isključivanja insulina, dolazi istovremeno i do obilne mobilizacije masnih depoa, a tim i do porasta sadržaja svih masnih sastojaka krvi, pa i holesterola /171/. Tako je u novije vrijeme F o r e n b a c h e r sa saradnicima /76/ ustanovio hiperholesterinemiju kod pankreatektomisanih svinja, čiji je intenzitet bio u direktnoj srazmjeri sa stupnjem izraženosti simptoma dijabetesa. Danas se hiperholesterinemija smatra redovnim pratiocem nekontrolisanog dijabetičnog stanja kod životinja /85/ i ljudi /54/, pa se odredjivanje holesterola čak preporučuje kao jedan od pouzdanih laboratorijskih testova za dijagnosticiranje dijabeta ljudi.

Na osnovu ovih podataka moguće je zaključiti: da postoje egzogeni i endogeni izvori holesterola, da snabdjevanje organizma holesterolom iz egzogenih izvora stoji pod kontrolom egzokrinog pankreasa, a da priliv holesterola u krv iz endogenih izvora direktno ili indirektno zavisi od funkcionalnog stanja endokrinog pankreasa. Na ovaj način može se veoma lako objasniti zašto ispad samo egzokrine funkcije pankreasa prati tendencija pada, a istovremeno isključivanje oba vida funkcije ove žlijezde povećanje holesterola u krvi. Ovo posljednje nastaje vjerovatno zato što je u slučaju istovremenog isključivanja i endokrinog i egzokrinog pankreasa priliv holesterola iz endogenih izvora tako obilan da po intenzitetu prevazilazi paralelno nastalo smanjenje resorpcije.

Ako sada pokušamo uporediti naš nalaz tendencije sniža vanja holesterola kod pankreatektomisanih ovaca s ovim činjenicama, pada u oči da postoji velika sličnost izmedju naših dijabetičnih ovaca i pasa, kod kojih se razvoj dijabetesa nakon pankreatektomije sprečava davanjem insulina. Ovaj tzv. "lipokaični" sindrom veoma detaljno su opisali D r a g s t e d i saradnici /59/, a karakteriše se, slično kao i dijabetično stanje naših ovaca, sniženim nivoom krvnih lipida i smanjenom potrebom za insulinom, slabom ekskrecijom glukoze, gubljenjem tjelesnih masti, poremećajem funkcije jetre i akumulacijom masti u njoj.

5.2.4. Analiza rezultata praćenja proteinemije

Nešto izraženiji pad ukupnih proteina krvi ovaca neposredno nakon operacije vjerovatno je u vezi sa samim operativnim zahvatom. Medjutim, činjenica da se proteinemija, uprkos tendencije porasta već od četvrtog dana nakon operacije, ipak na kraju postoperativnog perioda praćenja stabilizira na nižem nivou od polaznog, u skladu je sa opšte-prihvaćenim mišljenjem da je izgradnja proteina pri insuficijenciji insulina smanjena.

5.2.5. Amilolitička aktivnost krvi pankretektomisanih ovaca

Prema dosadašnjim saznanjima krvna amilaza ima mnogostruko porijeklo; smatra se da ona u prvom redu potiče iz pankreasa, a zatim iz leukocita, crijeva, pljuvačnih žlijezda i drugih organa.

Što se tiče doprinosa pankreasa u ukupnoj amilolitič - koj aktivnosti krvi, postoje bitna neslaganja, pa su se u tom pogledu izdiferencirala dva sasvim oprečna gledišta. S jedne strane, postoje eksperimentalni dokazi da ekstirpacija pankreasa dovodi do znatnog smanjenja amilolitičke aktivnosti krvi /227, 228/, što nije slučaj kod aloksanskog dijabeta /217/, pa se na osnovu ovih i sličnih dokaza tvrdi da najveći dio krvne amilaze vodi porijeklo iz egzokrinog pankreasa. S druge strane, R e i d /185/ je psima vadio pankreas, uz davanje insulina i poslije oporavka od operativnog zahvata konstatovao da nije bilo nikakvih promjena u amiloli tičkoj aktivnosti krvi operisanih životinja. Ovo su isto S m i t h i saradnici /203/ ustanovili na pacovima, a Mc G r e a c h i n /161/ je vadio i pankreas i pljuvačne žlije zde i takodjer ustanovio da se koncentracija amilaze u krvi ovih životinja nije promijenila. Miholjčić i saradnici /165/ su odredjivali aktivitet serumske i urinarne amilaze kod lju di i nekih životinja i konstatovali da postoji veoma veliki broj izvora krvne amilaze, kako medju digestivnim, tako i ne digestivnim organima. Svi ovi radovi, dakle, ukazuju na postojanje veoma izdašnih ekstrapankreasnih izvora amilaze.

Upravo zbog postojanja ovako oprečnih stavova u pogledu doprinosa pankreasa u proizvodnji amilaze, smatrali smo da bi bilo šteta propustiti priliku i ne iskoristiti naše pan kreatektomisane životinje za još jedno preispitivanje pomenutih stavova. U tu svrhu smo kod jedne životinje vršili kon trolu aktivnosti amilaze krvi prije i u pravilnim vremenskim razmacima nakon vadjenja pankreasa.

Kao što je već rečeno, mi smo našli višestruko povećanje aktivnosti ovog enzima u krvi ovaca neposredno nakon ope-

racije, a zatim je ubrzo konstatovan pad sve do preoperativnog nivoa. Ovaj nagli porast amilolitičke aktivnosti u neposrednom postoperativnom periodu jedino je moguće objasniti oslobadjanjem ovog enzima iz pankreasnog tkiva u toku operacije kao i iz destruiranih zaostalih partikula ovog tkiva, nakon operacije. Kako se funkcionalna aktivnost zaostalih djelića tkiva pankreasa postepeno gasila, tako se i aktivnost amilaze u krvi vraćala na preoperativni nivo. Identičan nalaz i njegovo tumačenje iznosi i F o r e n b a c h e r sa saradnicima /76/ u vezi s pokusom na svinjama. Nagao porast aktivnosti amilaze u krvi neposredno nakon operacije, te kasnija normalizacija na istom nivou na kome je bila prije operacije, ukazuje da pankreas u normalnim uslovima producira znatne količine amilaze, ali da u slučaju isključenja funkcije pankreasa organizam ne trpi znatno od nestašice amilaze pošto su drugi izvori u stanju održati normalan nivo njene aktivnosti. Prema tome, naš nalaz bi išao u prilog rezultata one grupe autora koji zastupaju mišljenje da osim pankreasa postoje i drugi efikasni izvori krvne amilaze.

6. Z A K L J U Č A K

Na osnovu svih naših rezultata moguće je izvesti sljedeće zaključke:

6.1. TIREOIDEKTOMIJA

1. Rezultati scintigrafskog ispitivanja normalnih i tireoidektomisanih ovaca pokazuju da aktivno akcesorno tkivo tireoidne žlijezde kod ove životinjske vrste ili uopšte ne postoji ili je veoma rijetko zastupljeno. Stoga je, u poredjenju s nekim drugim životinjskim vrstama /pas, mačka, kunić i dr./, ovca mnogo pogodniji eksperimentalni subjekt za ispitivanje posljedica ablacije ove žlijezde.

2. Promjene osnovnih kliničkih parametara u ovaca nakon tireoidektomije i po kvalitetu i po kvantitetu uglavnom odgovaraju onim koje su drugi autori zapazili nakon tireoidektomije nekih vrsta nepreživara. U trijasu je najuočljivije smanjenje frekvencije bila. U našim eksperimentima nismo zapazili miksedem i nervne poremećaje koji obično prate hipotireotična stanja ljudi i nekih vrsta životinja.

3. U odnosu na preoperativni period, tireoidektomisane ovce pokazuju izražen i skoro linearan porast tjelesne težine. Ovo bi moglo biti povezano s povećanjem masnih depoa, ali ne treba isključivati ni mogućnost da na ovu pojavu, barem djelomično, utiče promjena u ispunjenosti predželudaca, kao i veće zadržavanje vode u tkivima.

4. Pojava blage hipohromne anemije u ovaca nakon tireoidektomije ukazuje da i kod njih postoji veza izmedju funkcije tireoidne žlijezde i hematopoeze.

5. Neposredno iza operacije kod tireoidektomisanih ovaca nastaje blaga hipoglikemija koja se ubrzo korigira. Kasnije se, slično kao i kod drugih životinjskih vrsta, uočava progresivan i konačno signifikantan pad ukupnih reduktivnih supstanci u krvi. Ovakva evolucija glikemije tireoidektomisanih ovaca, po našem mišljenju, zasniva se na početnoj pojačanoj aktivnosti kortikoadrenalnog sistema i njegovom postepenom iscrpljavanju u toku kasnijeg perioda praćenja. Ovakvo objašnjenje ide u prilog hipotezi o postojanju reciprociteta u procesima lučenja tireotropina i kortikotropina u adenohipofizi.

6. Nasuprot drugim životinjskim vrstama i ljudima, ovce, nakon tireoidektomije, ispoljavaju tendenciju ka hipoholesterinemiji. Ovaj nalaz je u skladu s ranije iznijetom koncepcijom o razvoju hipofunkcije kortiko-adrenalnog sistema u tireoidektomisanih ovaca. Moguće je, medjutim, da je pad serumskog holesterola u tireoidektomisanih ovaca dijelom posljedica i nešto drugačije uloge štitnjače u regulaciji metabolizma ove supstance kod njih.

7. Rezultati testa i/r opterećenja glukozom u zdravih ovaca daljnja su potvrda da preživari veoma slabo reaguju na p/o i i/r aplikaciju glukoze. Ovo je u prvom redu posljedica veoma efikasne fermentacione razgradnje glukoze u predželucima. Medjutim, neki naši rezultati idu u prilog hipotezi o aktivnom angažovanju sluznice buraga u regulaciji prolaza glukoze u cirkulaciju, kao i postojanju direktnih ili indirektnih uticaja izvjesnih endokrinih žlijezda na ovaj proces. U tom smislu govori i činjenica da, nasuprot zdravim, tireoidektomisane ovce ispoljavaju mnogo jaču hiperglikemičnu reakciju na i/r aplikaciju glukoze. Pa ipak u zaključku o ovoj tematici zasad moramo biti oprezni pošto nam pokusi resorpcije glukoze, izvedeni u uslovima in vivo na zdravim i tireoidektomisanim ovcama, nisu pružili dokaze o uticaju hormona štitnjače na intenzitet resorpcije glukoze kroz sluznicu rumena.

8. U poredjenju s monogastričnim životinjama, zdrave ovce, u uslovima stajskog držanja i ishrane /livadsko sijeno, zob i mekinje/, ispoljavaju znatno manju toleranciju na i/v apliciranu glukozu. Ovo bi se u prvom redu moglo objasniti time što preživari u cilju podmirenja svojih energetskih potreba pretežno koriste kratkolančane i dugolančane masne kiseline koje se permanentno i obilno stvaraju u procesu probave u predželucima, dok najneophodnije količine glukoze obezbjedjuju putem glukoneogeneze. S ovog aspekta je veoma prihvatljivo i mišljenje da je kod preživara, naspram monogastričnih životinja, funkcija kortikoadrenalnog sistema nešto naglašenija.

Relativno niska tolerancija zdravih ovaca na i/v aplicirani glukozu, dvostruko se snižava nakon tireoidektomije. U svjetlu vlastitih rezultata, kao i na osnovu podataka drugih autora dobijenih na drugim životinjskim vrstama, smatramo da ovo nastaje, najvećim dijelom, kao posljedica smanjenja diureze i izlučivanja glukoze, a manjim dijelom kao posljedica smanjenja oksidacije glukoze u tkivima.

9. Subkutanom aplikacijom insulina u dozi od 1 jed/kg tjelesne težine, konstatovali smo da su zdrave ovce veoma

rezistentne na hipoglikemično djelovanje egzogenog insulina. Hipoglikemija nakon aplikacije insulina, istim putem i u istoj dozi, kod tireoidektomisanih ovaca bila je nešto izraženija, ali još uvijek nesignifikantna. Iako neznatno, ovo povećanje osjetljivosti na insulin u ovaca nakon tireoidektomije, ide u prilog pretpostavci o nastanku sekundarne inhibicije funkcije adrenalnih žlijezda u tireoidektomisanih ovaca.

6.2. PANKREATEKTOMIJA

1. Veoma nepogodan anatomski situs pankreasa u ovaca, a posebno blizak kontakt ovog organa s velikim abdominalnim venama, uslovljavaju da je pankreatektomija kod ovih životinja posebno težak hirurški zahvat.

Veliki procenat uginuća neposredno nakon ekstirpacije pankreasa djelomično smatramo posljedicom djelovanja nekih supstanci /kalikreim/, oslobodjenih iz destruiranog tkiva ove žlijezde u toku, i neposredno nakon operacije.

2. Izuzev nekoliko prvih dana po operaciji i perioda neposredno pred uginuće, u kliničkoj slici poankreatektomisanih ovaca dominiraju promjene u tjelesnoj težini; životinje rapidno mršaju i letalno završavaju u stanju teške koheksije. Imajući u vidu da kod pankreatektomisanih ovaca nismo zapažali izrazitu ketonemiju i ketonuriju, a što je inače redovna pojava u dijabetesu ljudi i monogastričnih životinja, može se pretpostaviti da ovaj izraženi pad tjelesne težine nastaje u prvom redu usljed otežane sinteze i deponovanja masti, a u manjoj mjeri usljed pojačane mobilizacije i kataboli zma masti iz depoa. Moguće je da ovdje treba tražiti razloge zašto preživari nešto duže preživljavaju pankreatektomiju i zašto se kod njih slika pankreasnog dijabetesa karakteriše blago izraženim klasičnim simptomima, a posebno u pogledu intenziteta ketonemije i ketonurije.

Glukozurija, kao ni ketonurija nije redovan pratilac dijabetesa pankreatektomisanih ovaca, pa postoji velika sličnost

nost u ponašanju pankreatektomisanih ovaca i ljudi u blagom predijabetičnom stanju, odnosno parcijalno pankreatektomisanih monogastričnih životinja.

Cve evidentne razlike u karakteru dijabeta, nastalog nakon pankreatektomije preživara i nepreživara, mogu se pripisati nešto izmijenjenom značaju insulina u ugljikohidrat - nom i opštem metabolizmu preživara, ali da bi se to sa sigurnošću moglo tvrditi, neophodno je prethodno isključiti postojanje ekstrapankreasnih izvora insulina kod njih.

4. Za razliku od zdravih, pankreatektomisane ovce pokazuju jako izraženu hiperglikemičnu reakciju na i/r opterećenje glukozom. Cvaj nalaz je sasvim u skladu sa ranije iznijetom pretpostavkom o postojanju direktnih ili indirektnih uticaja nekih endokrinih žlijezda na resorpciju glukoze iz predželudaca. Medjutim, ne treba gubiti iz vida ni mogućnost da su slaba punjenost i usporeni fermentacioni procesi u predželucima, kod pankreatektomisanih ovaca, mogli doprinijeti bržoj pasaži glukoze u kaudalne partije digestivnog tra kta i njenoj resorpciji u crijevima. Ali, bez obzira na koji se način glukoza pojavljuje u većoj količini u cirkulaciji nakon i/r opterećenja pankreatektomisanih ovaca, ostaje inte resantna činjenica da je tolerancija na glukozu, ovim putem dospjelu u cirkulaciju, daleko manja nego kada se ova supstanca daje i/v putem. Zapravo, može se reći da u pogledu to lerancije na i/v apliciranu glukozu i nema nekih bitnih razlika izmedju zdravih i pankreatektomisanih ovaca.

5. U poredjenju sa zdravim, pankreatektomisane ovce ispoljavaju znatno veću osjetljivost na insulin. Dok kod zdravih ovaca insulin, apliciran s/c u dozi od 1 jed./kg tjelesne težine, ne izaziva signifikantan hipoglikemični odgovor, kod pankreatektomisanih životinja koncentracija ukupnih reduktivnih supstanci pada i do 17 mg%. Pored toga,nakon pankreatektomije, ovca mnogo teže podnosi niske vrijednosti glikemije, što se očituje pojavom teških nervnih simptoma, a što nije slučaj kod zdravih životinja.

Pošto se glukagonu pripisuje značajna uloga u otklanjanju hipoglikemije, izazvane insulinom, ovaj naš nalaz ukazuje da se izvori glukagona u ovaca kompletno uklanjaju pankreatektomijom. Ujedno on upućuje i na zaključak da, u poredjenju s mnogastričnim životinjama, glukagon kod ovaca, obzirom na njihovu fiziološku rezistentnost na egzogeni insulin, ima nešto veći značaj.

6. Nakon pankreatektomije u ovaca dolazi do manje ili više izraženog pada koncentracije serumskog holesterola. Ovaj nalaz je suprotan onome u nekontrolisanom dijabetičnom stanju nepreživara i ljudi. Analizom podataka o ulozi endokrinog i egzokrinog pankreasa u regulaciji metabolizma holesterola kod drugih životinjskih vrsta, i njihovim uporedjenjem s našim rezultatima, dolazi se do zaključka da se, za razliku od drugih životinja, kod dijabetičnih ovaca u prometu holestero la dominantno ispoljava poremećaj resorpcije ove supstance. S druge strane, mobilizacija holesterola iz endogenih izvora kod njih je neznatna. Ovo je u skladu s iznešenim mišljenjem o slabom intenzitetu mobilizacije masnih rezervi kod pankreatektomisanih ovaca.

7. Pankreatektomiju ovaca, kao i kod drugih životinja, prati nagli i veoma visoki porast amilolitičke aktivnosti krvi. Smatramo da je ovo posljedica pojačanog oslobadjanja amilaze iz destruiranog tkiva pankreasa u toku i neposredno nakon operacije. U kasnijem toku postoperativnog života, aktivitet amilaze u punoj krvi se normalizuje, što ukazuje na postojanje jakih ekstrapankreasnih izvora ovog enzima kod ovaca.

7. LITERATURA

1. Abt A.F.: Metabolism, 2, 202, 1962.
2. Aggazzotti A.: Clinica Vet., 33, 54, 1910.
3. Albritton E.C.: "Standard values in blood",str. 96, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London, 1952.

3a. Aliev A.A. i Košarov A.N.: Fiziologičeskie i biohemičeskie osnovi povišenia produktivnosti selskohozjajstvenih životnih, Izdatelstvo "Kolos", Moskva, 1966, str. 8.

4. Allcroft W.M. and Strand R.: Biochem. J., 27, 512, 1933.
5. Althausen T.L.: J.Clin.Invest., 16,659P, 1937.
6. Althausen T.L. and Stockholm M.: Am.J. Physiol., 123, 577, 1938.
7. Althausen T.L.: "The influence of the endocrine organs on intestinal absorption. In Essays in biology, str. 11, Berkeley: University of California Press, 1943.
8. Annison E.F., Hill K.J. and Lewis D.: Biochem. J., 66, 592, 1957.
9. Aschkenasy A.: J.physiol., 48,376, Paris, 1956.
10. Auger L.: Cornell Vet., 17, 64, 1927.
11. Austoni M., Zilotto D., Carenza P. and Odeblad E.: Acta Med.Scand,162, 1, 1958.
12. Bailey C.C. and Bailey O.T.: J.Am.Med. Ass., 122, 1156, 1943.
13. Balfour W.M. and Sprague R.G.: Am. J. Med., 7, 596, 1949.

14. B a r i ć S t a n a: "Statističke metode primjenjene u stočarstvu", Zagreb, 1965.

15. B a n t i n g F.G. and B e s t C.H.: J.Lab.Clin.Med., 7, 251, 1922.

15a. B a r c r o f t J., Mc A n a l l y R.A. and Phillipson A.T.: J. exp. Biol., 20, 120, 1944.

16. B e g o v i ć S., K o c i ć D.,T a f r o A.: Vterinaria, 12, 289, 1963.

17. B e g o v i ć S., Š a ć i r b e g o v i ć A.: Veterinaria, 12,9, 1963.

18. B e g o v i ć S., Č u p e r l o v i ć N., Š l a k o v i ć S.: Veterinaria, 10,439, 1961.

19. B e g o v i ć S., Š a ć i r b e g o v i ć A.: Veterinaria, 12,15, 1963.

20. B e l l F.R. and J o n e s E.R.: J.Comp.Path.,55,117, 1945.

21. B e l l C.C. and S w e l l L.: Proc.Soc.Exp.Biol.and. Med., 128,575, 1968.

22. B e s t C.H., J e p h c o t C.M. and S c o t t D.A.: Am.J. Physiol. 100,285, 1932.

23. B e s t C.H. and T a y l o r N.B.: "The physiological basis of medical practice", str.807, 6-th ed., The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1955.

24. B i n g H.J. and H e c k s c h e r H.: Biochem. Z., 158, 403, 1925.

25. B i n g H.J. and H e c k s c h e r H.: Biochem. Z., 144,83, 1924.

26. B l o m b a c k M. and B., H o f l u n d S., J o r p e s E., K a l l n e r S. and M a n s s o n J.: Acta physiol. Scand., 29,170, 1953.

27. B o d a J.M.: Am.J. Physiol., 206, 419, 1964.

28. B o d a n s k y A.: Proc.Soc.Exp.Biol.and Med., 20,538, 1923.

29. B o d a n s k y A.: Am. J.Physiol., 69, 498, 1924.

30. B o d a n s k y A.: A.: Proc.Soc. Exp. Biol. and Med., 21, 416, 1924.

31. B o d a n s k y A.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 21, 46, 1923.

32. B o s t J.: Abstr.of papers presented at XXIII International Congress of Physiological Sciences,521.

33. B o y d E.M. and C o n n e l l W.F.: Quart. J. Med., 5, 455, 1936.

34. B o ž o v i ć B.: "Klinička endokrinologija", str. 63, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1962.

35. B r i t t o n S.W. and M e y e r s W.K.: Am.J.Physiol., 84, 132, 1928.

36. B r o j a C.R. V a h o u n u G.V. and T r e a d w e l l C.R. Am.J.Physiol., 206,223, 1964.

37. B r o w n W.R., P e t e r s e n W.E. and G o r t n e r R.A.: J. Dairy.Sci., 19,81,147, 1936.

38. B r ü g g e m a n n J.: Arch.Wiss.Prakt. Tierheilk.,71, 107, 1936.

39. B u r n W.E. and M a r k s H.P.: J.Physiol.,60,131, 1925.

40. C a r l s o n A.J. and D r e n n a n F.M.: Jour.Biol. Chem., 13,465, 1912.

40a. C e n i ć S. and M a g a z i n o v i ć V.: Fol. Hoematalog, 80, 9-22, 1963.

41. C h a i k o f f I.L. and K a p l a n A.: J.Biol.Chem., 112, 155, 1935.

42. C h i l s o n O.P. and S a c k s J.: Proc.Soc. Exp. Biol. and Med., 101, 331, 1959.

43. Coggeshal H.C. and Greene J.A.: Am. J. Physiol., 105, 103, 1933.

44. Cook T.E., Dye J.A. and Mc Candless E.L.: Am.J. Physiol., 156, 349, 1949.

45. Cori C.F.: Physiol. Rev., 11, 143, 1931.

46. Crafts R.C. and Meineke H.A.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 95, 127, 1957.

47. Crawford T.: Arch.Dis. Childhood,15,184, 1940.

48. Cunningham N.F.: J. Endocrin, 31, 1, 1964.

49. Cutler J.T.: J.Biol. Chem., 106, 653, 1934.

50. De Bodo R.C. and Altzuler N.: Physiol.Rev., 38, 389, 1958.

51. De Bodo R.C. and Sinkoff M.W.: Rec. Prog. in hormone research, 8, 511, 1953.

52. De Bodo R.C. and Sinkoff M.W.: Ann.N.Y.Acad. Sci., 57, 23, 1953.

53. De Bodo R.C., Sinkoff M.W. and Kiang S.P.: Proc.Soc.Exp.Biol.and Med.,80,350,1952.

54. Deuel H.J.: "The lipids II Biochemistry, Digestion, Absorption, Transport and Storage, 1955.

54a. Dobson A.: J. Physiol., 128, 39, 1955.

55. Dohan F.C. and Lukens F.D.W.: Am.J. Physiol., 122, 367, 1938.

56. Donati R.M., Warnecke M.A. and Gallagher N.I.: Proc.Soc. Exp. Biol.and Med., 115, 405, 1964.

57. Dougherty R.W., Klavano C.S., Dickson W.M. and Klavano P.A.: Corneall Vet., 46, 397, 1956.

58. Dragstedt L.R., Allen J., and Smith E.M.: Proc.Soc.Exp.Biol.and Med.,54,292,1943.

59. D r a g s t e d t L.R., C l a r k e J.S., H l a v a c e k G.R. and H a r p e r P.V.: Am.J.Physiol., 179, 439, 1954.

60. D r u r y D.R.: Am. J. Physiol., 131, 636, 1940.

61. D u c h e n e a u L.: Compt.rend.soc.biol.,90,248,1924.

62. D u k e s H.H.: "The physiology of domestic animals, 6-th Ed., Ithaca, New York, 1947.

63. D u n n J.S., S h e e h n n H.L. and Mc L e t c h i e N.G.B.: Lancet, 1, 484, 1943.

64. D y e J.A. and W o o d w a r d B.A.: Fed.Proc., 6,99, 1947.

65. E d w a r d s A.V.: J. Physiol., 171, 46P, 1964.

66. E l l e n b e r g e r - B a u m: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere, Springer - Verlag, Berlin, 1943. /18 Aufl./.

67. E l r i c k H., H l a d C.J. and A r a s Y.: J.Clin. Endocrinol, 21, 387, 1961.

68. E l s d e n S.R.: J. Exp. Biol., 22, 51, 1945.

69. E p s t e i n A.A. and L a u d e H.: Arch. Int. Med., 30, 563, 1917.

70. F e l b e r J.B. and V a n n o t t i A.: Med. Exp.,1, 553, 1964.

71. F i s h P.A.: J.Amer. Vet. Med.Ass., 73, 10, 1928.

72. F i s h e r R.E., R u s s e l l J.A. and C o r i C.F.: J. Biol. Chem., 115, 627, 1936.

73. F l e i s c h m a n n W., S t u b b s J.L. and M c S h a n e W.P.: Proc.Soc. Exp.Biol. and. Med.,70, 246, 1949.

74. F l e i s c h m a n n W., S h u m a c h e r H.B. and W i l k i n s L.: Am.J.Physiol.,131,317,1940.

75. F o r e n b a c h e r S., Z d e l a r F., M a r ž a n B., S a n k o v i ć F. i M i t i n V.: Vet. Arch., 38, 177, 1968.

76. Forenbacher S., Zdelar F., Marža n B., Vukelić E. i Sanković F.: Vet. Arch., 38, 201, 1968.

77. Forenbacher S.: Vet.Arch., 38, 297, 1968.

78. Forenbacher S., Sanković F., Zde - lar F. i Blagojević S.: Vet. Arch., 34, 292, 1964.

79. Forenbacher S., Zdelar F., Marža n B. i Mitin V.: Vet. Arch.,38, 290,1968.

80. Friedeland I.B.: Z.ges.exp.Med.,87,683, 1933.

81. Gaebler O.H. and Galbraith H.W.: Endocri nol., 28, 171, 1941.

82. Gildea E.F., Man E.B. and Peters J. P.: J. Clin., Invest., 18, 739, 1939.

83. Goetsch D.D., Underbjerg G.K.L. and Swenson M.J.: Amer.J.Vet.Res., 17,213, 1956.

84. Goldner M.G. and Gomori G.: Endocrinol.,33, 297, 1943.

85. Gorbman A. and Howard A.B.: "A textbook of comparative endocrinology",II Print.New York, 1964, str. 168.

86. Gould I.K. and Carlson A.J.: Am.J. Physiol., 29, 165, 1911.

87. Graner R.C., Starkey W.F. and Saier E.: Endocrinology, 30, 474, 1942.

88. Greeley P.C.: Am. J.Physiol., 150, 46, 1947.

89. Greeley P.C.: Am. J.Physiol., 133, 300, 1941.

90. Gregoire P.E.: Compt.Rend.Soc.Biol.,122,103,1936.

91. Guyton A.C.: "Udžbenik medicinske fiziologije",str. 1030, Beograd-Zagreb, 1969.

92. Hacket P.L., Lyn A., George, Charles M., Barnes and L.K. Bustad: Am. J. Physiol., 200, 1011, 1961.

93. Hacket P.L., Galbraith T.A., Bennett C.A. and Bustad L.K.: Am.J. Vet.Researcl 21, 775, 1960.

94. Hagedorn H.C. and Jensen B.N.: Biochem. Ztschr., 135, 46, 1923.

95. Heinkel K. and Tenfal H.: Arzte Lab.,5,249, 1959.

96. Herak M.: Vet. Arch., 40, 199, 1970.

97. Hernandez H.H., Chaikoff I.L. and. Kiyasu J.Y.: Am.J.Physiol.,181,523, 1955.

98. Himsworth H.P. and Scott D.B.: J.Physiol., 91, 447, 1938.

99. Himsworth H.P. and Scott D.B.: J. Physiol, 93, 159, 1938.

100. Hithcock M.W. and Phillipson A.T.: Proc.of the Physiol., 42-43P, 1946.

101. Hird F.J.R. and Weidemann M.J.: Biochem.J, 93, 423, 1964.

102. Hochakian C.D. and Bartlett M.N.: J. Biol.Chem., 176, 243, 1948.

103. Hodgson R.E., Riddell W.H. and Hughes J.S.: J.Agric. Res., 44, 357, 1932.

104. Holmes J.R.: J. Comp. Path., 61, 1, 1951.

105. Houssay B.A. and Busso R.R.: Compt. Rend. Soc. Biol., 91, 1037, 1924.

106. Houssay B.A.: "Human physiology", McGraw Hill book Company,INC.New York-Toronto- London, 1951.

107. Houssay B.A. Endocrinology, 35, 158, 1944.

108. H o u s s a y B.A.: Rec.Prog.Horm.Research,2,277, 1948.

109. H o u s s a y B.A.: Vitamines and Hormones, 4,188,1946.

110. H u r x t h a l L.M.: Arch.Int.Med., 52, 86, 1933.

111. H u r x t h a l L.M.: Arch.Int.Med.,53, 762, 1934.

112. H u r x t h a l L.M. and S i m p s o n H.N.: J.Clin. Endocrinol., 1, 450, 1941.

113. J a k o b s e n A.T.B.: Biochem.Z., 56,471, 1913.

114. J a n n e y N.W. and I s a a c s o n V.I.: Arch. Int. Med., 22, 160, 1918.

115. J a r r e t t I.G., P o t t e r B.J. and P a c k h a m H.: Austr.J.Exp.Biol.Med.Sci.,34,133, 1956,

116. J a r e t t I.G. and P o t t e r B.J.: Austr. J.Exp. Biol.Med.Sci., 30, 207, 1952.

117. J a r r e t t I.G. and P o t t e r B.J.: Austr. J. Exp.Biol.Med., 31, 311,1953.

118. J a r r e t t I.G. and P o t t e r B.J.: Austr. J. Exp.Biol.Med. Sci.,32, 757, 1954.

119. J a r r e t t I.G.: Austr.J.Exp.Biol.Med.Sci.,24, 95, 1946.

120. J o h n H.J.: J.A.M.A., 99, 620, 1932.

121. J ö r g e n s e n S.: Acta Med.Scand.,65,116,1926-27.

122. J ö r g e n s e n S. and P l u m T.: Acta Med.Scand., 58, 161, 1923.

123. J o s l i n E.P.: "Tretmant of diabetes mellitus", 5th Ed.,str. 569,ff. Philadelphia, Lea and Febiger, 1935.

124. K a u f e r L., M a g a z i n o v i ć V., P r c i ć M., H a m a m d ž i ć M. i A t i j a s A.: Jugoslov.Physiol.Pharmacol.Acta.,3, 312,1967.

125. K e n n e d y W.L., A n d e r s o n A.K., B e c h d c l S.I. and S h i g l e y J.F.: J.Dairy, Sci., 22, 251, 1939.

126. K i n g s l e y G.R.: J.Biol.Chem.,131, 197, 1939.

127. K o e p s e l l H.J.: Arch.Biochem.and Biophysic., 38, 443, 1952.

128. K o l b E.: "Lerbuch der Physyiologie der Haustiere", Veb Gustav F i s c h e r Verlag,Jena,1967.

129. K r o n f e l d D.S., R o g g i F. and F r o u m i n A.M.: Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,124,1022, 1967.

130. K r o n f e l d D.S.: Austr.J.Exp.Biol.Med.Sci.,35,257, 1957.

130a. K r v a v i c a S.: Vet. Arch., 34,11, 1964.

130b. K r v a v i c a S., K u r e l e c B., M a r t i n - č i ć T. i M a l o s e l a Ž.: Vet. Arch., 34, 207, 1964.

130c. K r v a v i c a S., K u r e l e c B. i M a r t i - n č i ć T.: Vet. Arch., 34, 94, 1964.

131. K u n d e M.M., G r e e n M.F. and B u r n s G.: Am.J.Physiol., 99, 469, 1931-32.

132. K r z y w a n e k F.W. and Brüg g e m a n n H.: Biochem.Z., 261, 170, 1933.

133. L a m b e r g B.A.: Acta.Med.Scand.,178,351, 1965.

134. L a s c e l l e s A.K., S e t c h e l l B.P.: Aust.J. Biol.Sci., 12, 455, 1959.

135. L a w r i e T.D.V., Mc A l p i n e S.G., P i r r i e R., R i f k i n d B.M. and B l a d e s J.: J.Endocrin., 25, 29, 1962.

137. L e o n a r d S.L.: Am.J.Phys Med., 34,297, 1955.

138. L e o n a r d S.L. and R i n g l e r I.: Endocrinology, 55, 212, 1954.

139. L e v i n e R.: Metabolism, 2, 375, 1953.

140. L i n d s a y D.B.: Vet. Rev.Annot., 5, 103, 1959.

141. L i p s k y S.R. B o n d y P.K., M a n E. B.and Mc G u i r e J.S.: J.Clin.Invest.,34,950,1955.

142. L o n g C.N.H.: Ann.Int. Med., 9, 166, 1935.

143. L o r a n d A.: Compt.Rend.Soc.Biol.,56,488, 1904.

144. L o s s o w W.J., M i g l i o r i n i R.H., B r b o t N. and C h a i k o f f I.L.: J.Lipid, Res., 5, 198, 1964.

145. L o z n e r E.L., Winkler A.W., T a y l o r F.H.L.and P e t e r s J.P.: J.Clin.Invest.,20,507,1941.

145a. L u G.D.: Biochem.J., 33, 249, 1941.

146. L u k e n s F.D.W.: Am.J.Physiol.,122,729, 1938.

147. L u k e n s F.D.W.: Am.J.Physiol., 118, 321, 1937.

148. L u t h m a n J. and J o n s o n G.: Acta.Vet. Scand., 9, 168, 1968.

149. M a c l a g a n N.F. and R u n d l e F.F.: Quart. J. Med., 9, 215, 1940.

150. M a g e e H.E.: J.Exp. Biol., 9, 409, 1932.

151. M a l a i s s e W.J.: Diabetes, 16, 643, 1967.

152. M a n E.B., G i l d e a E.F. and P e t e r s J.P.: J.Clin. Invest., 19, 43, 1940.

153. M a n n s J.G. and B o d a J.M.: The Physiologist, 8, 227, 1965.

154. M a n n s J.G. and B o d a J.M.: An.J.Physiol, 212, 747, 1967.

154a. M a r t i n č i ć T. i K r v a v i c a s.: Vet. Arch., 34, 90, 1964.

154b. M a s l o b o e v A.J.: Materijali IV Vsesojuznoj Konferenciji po fiziologičeskim i biohemičes - kim osnovam povišenija produktivnosti selskohozjajstvenih životnih, 12-16.IX.1966,Knjiga 2, str. 62.

155. M a s s o n M.J. and P h i l l i p s o n A.T.: J. Physiol., 113, 189, 1951.

156. M a s o n R.L., H u n t H.M. and H u r x t h a l L. M.: New Eng.J.Med., 203, 1273, 1930.

157. Mc C a n d l e s s E.L., W o o d w a r d B.A. and D y e J.A.: Am.Jour.Physiol.,154,94, 1948.

158. Mc C a n d l e s s E.L. and D y e J.A.: Am.J.Physiol. 156, 355, 1949.

159. Mc C a n d l e s s E.L. and D y e J.A.: Am.J.Physiol, 162, 434, 1950.

160. Mc E a c h e r n D.: Bull.Johns Hopkins Hosp.,56, 147, 1935.

161. Mc G e a c h i n R., G l e a s o n J. and A d a m s R.M.: Arch.Bioch.Bioph.,75, 403, 1958.

162. M e a n s J.H.: "The thyroid and its disease, S.93, ff. Philadelphia, Lippincott, 1937.

163. M e a n s J.H.: "Lecture on the thyroid", S.21, Horward Univ.Pres Cambridge Mass, 1954.

164. M e r i n g J.: Verhand Kong.Inn.Med.,5, 185, 1886.

165. M i h o l j č i ć M., J a d r i ć S. and M u j i ć M. Jugoslav.Physiol.Pharmacol.Acta,2,131, 1966.

166. M i n k o w s k i O.: Arch.Exp.Path.Pharm.,31,85, 1893.

167. M i r s k y A. and B r o h n - K a h n R.H.: Am. J. Physiol., 117, 6, 1936.

168. M u e l l e r J.H.: J.Biol.Chem., 27, 463, 1916.

169. N i c h o l l s E.C. and P e r l z w e i g W.A.: J. Clin.Invest., 5, 195, 1928.

170. P e n n i n g t o n R.J.: Biochem.J., 51, 251, 1952.

170a. P e r š i n V.A.: Materijali IV Svesojuznoj Konferenci-ji po fiziologičeskim i biohemičeskim osnovam povišenija produktivnosti selskohozjajstvenih životnih, 12-16.IX.1966, Knjiga 2, str.176.

171. P e t e r s J.P. and V a n S l y k e D.D.: "Quantitative clinical chemistry interpretations", Vol.I., The Williams and Wilkins Company,Baltimore, 1946,II ed.,

172. P e t e r s e n W.E., H e w i t t E.A., B o y d W.L. and B r o w n W.R.: J.Amer.Vet.Met. Assoc., 79, 217, 1931.

173. P h i l l i p s R.W., H o u s e W.A., M i l l e r R. A., M o t t J.L. and S o o b y D.L.: Am. J. Physiol., 217, 1265, 1969.

174. P h i l l i p s o n A.T. and Mc A n a l l y R.A.: J. Exp.biol., 19, 199, 1942.

175. P h i l l i p s R.W. and B l a c k A.L.: Comp. Biochem.Physiol., 18, 527, 1966.

176. R a b i n o w i t c h I.M.: Ann.Int.Med.,4,881, 1931.

177. R a n k i n A.D.: Federation Proc., 1,70, 1942.

178. R a p p a p o r t F. and E i c h o r n F.: Clinica Chimica Acta, No,2, 1960.

179. R e e d J.H., F e m i n o J.: Canad.Vet.J., 4,26, 1963.

180. R e i d R.L.: Aust.J. Agric.Res., 1, 182, 1950.

181. R e i d R.L.: Aust.J.Agric. Res., 9, 788, 1958.

182. R e i d R.L.: Aust.J.Agric. Res., 2, 132, 1951.

183. R e i d R.L.: Aust.J.Agric. Res., 2, 146, 1951.

184. R e i d R.L. and M i l l s S.C.: Aust.J.Agric. Res., 12, 913, 1961.

185. R e i d E., G u i g l e y J.P. and M y e r s V.C: J. Biol. Chem., 99, 615, 1933.

186. R e i k R.F.: Aust.Vet. J.,30, 29, 1954.

187. R e i n e k e E.P. and T u r n e r C.W.: Mo.Agr.Exp. Sta.Res. B u l l., 355, 1942.

188. R i c h t e r A.: Biochem.Z., 194, 376, 1928.

189. R i c h a r d s o n H.B., L e v i n e S.Z. and D u B o i s E.F.: J.Biol.Chem., 67,737, 1936.

190. R i g l e r L.G. and U l r i c h H.L.: Arch.Int.med., 32, 343, 1923.

191. R i i s P.M.: "Investigations on lipid metabolism in cattle" Carl FR.Mortensen, Copenhagen, 1964.

192. R o h d e n b u r g G.J.: Endocrinology, 6,519,1922.

193. S a m u e l s L.T., S c h o t t H.F. and B a l l M. A.: Am.J. Physiol., 12C, 649, 1937.

194. S a n s u m W.D. and W o o d y a t t R.T.: J. Biol. Chem., 30, 155, 1917.

195. S c h a c h t e r M.: Physiol.Reviews, 49,509, 1969.

196. S c h a m b y e P.: Nord.Vet.Med., 3, 1003, 1951.

197. S c h u h e c k e r K.: Biochem.Z., 156,353, 1925.

198. S c o w R.O. and C o r n f i e l d J.: Am.J.Physiol., 179, 39, 1954.

199. S c o w R.O. and C o r n f i e l d J.: Am.J.Physiol, 179, 435, 1954.

200. S h a r p e J.C. and B i s g a r d J.D.: J.Lab. and Clin.Med., 21, 347, 1936.

201. S h a l e t M., C o e D. and R e i s s m a n n K.R.: Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 123, 443, 1966.

202. S h a w J.C.: J. Dairy Sci., 39, 402, 1956.

203. S m i t h B.W., R o e J.H. and T r e a d w e l l C. R.: Federation.Proc., 13, 300, 1954.

204. S o l d a t e n k o v P.F. and E m e l j a n o v A. M.: Nutr.Abstr.and Rev.,35,2,2321, 1965.

204a. S o l d a t e n k o v P.F. i S b r o d o v F. M.: Fiziol.Ž. SSSR, Sečenova, 52,1124, 1966.

205. S o s k i n S., L e v i n e R. and H e l l e r R. E.:Am. J.Physiol., 125, 220, 1935.

206. S o s k i n S. and L e v i n e R.: "Carbohydrate metabolism", Chicago, 1952.

207. S p i s n i D., G a r a v a g l i a C.: Ann.Fac. Med. Vet., 7, 278, Pisa, 1954.

208. S t a m l e r J., S i l b e r E.N., M i l l e r A.J., A k m a n C., B o l e n e L., K a t z L. N.: J.Lab.Clin.Med.,35,351, 1956.

209. S t e r n B. and A l t s c h u l e M.D.: J.Clin.invest., 15,633, 1936.

210. S t e r n h e i m e r R.: Endocrinology, 55,212, 1954.

211. S t e v e n s o n J. and W i l s o n A.A.: "Metabolic disorders of domestic animals", F.A.Davis Company, Philadelphia, 1963.

212. S t r a n d R., A n d e r s o n W. and A l l c r o f t W.M.: Biochem. J., 28,642, 1934.

212a. Š p i k u l a L.P.: Materijali IV Vsesojuznoj konferenciji po fiziologičeskim i biohemičeskim osnovam povišenija produktivnosti selskohovjajstvenih životnih,12-16.IX 1966,knjiga 2,str. 537.

213. T a y l o r A.E. and H u l t o n F.: J.Biol.Chem.,25, 173, 1916.

214. T e i c h m a n H. and L o g i s c h e n: Arch.f.Tierernährung u. Tierzucht, 7,532, 1932.

215. T h o m p s o n J.C. and V a r s H.M.: Am.j.Physiol., 179, 405, 1954.

216. T i s d a l l F.F., D r a k e T.G.H. and B r o w n A.: Am.J., Dis.Child, 30,675, 1925.

217. T u b a J. and W i b e r g G.S.: Canad.J.Med.Sc.,31, 377, 1953.

218. T u r n e r D.C.: "General endocrinology", S.83, Philadelphia- London, 1949.

219. Turner K.B. and De Lamater A.: Proc. Soc.Exp. Biol. Med., 49, 150, 1942.

220. Waugh J.M., Dixon C.F., Clagett O.T., Ballam J.L. and Comfort J.L.: Proc.Staff. Meet. Mayo Clin,21,25, 1946.

221. Wayne E.: Brit.J.of Surg., 52, 47, 1965.

222. Weichselbaum T.E.: Am.J.Clin.Pathol.,7, 40, 1946.

223. Weinstein A.: Bull.Johns Hopkins Hosp.,51, 27, 1932.

224. Wertheimer E. and Bentor V.: Metabolism, 2, 536, 1953.

225. Wertheimer E., Bentor V. and Wurzel M.: Biochem. J., 56, 297, 1954.

226. Whitnah C.H., Riddell W.H. and Hodgson R.E.: J.Dairy Sci., 16, 347, 1933.

227. Wiberg S.G., Little W.M. and Tuba J.: Am.J. Physiol., 179, 53, 1954.

228. Wiberg S.G. and Tuba J.: Canad.J. Biochem. and. Physiol., 33,817, 1955.

229. Widmark E. and Carlens O.: Biochem. Z., 156, 454, 1925.

230. Wilder R.M., Foster R.F. and Pemberton J.J.: Endocrinology, 18, 455, 1934.

231. Wilder R.M.: Arch.Int.Med., 38, 736, 1926.

232. Wintrobe M.M.: "Clinical Hematology",Lea and Febiger, Philadelphia,1967, 6th ed.,S.412.

233. Wordrop I.D. and Coombe J.B.: Aust. J. Agric. Res., 12, 661, 1961.

234. Yrirat M.: Compt.Rend.Soc.,Biol.,105, 128, 1930.

235. Zarrow M.X., Denison M.E., Rosenberg B., Mann D.E. and Neher G. M.: Am.J.Physiol., 171, 636, 1952.

236. Zdelar F.,Maksuma Sikirić, Denac: Vet.Arch.,36, 212, 1966.