

NAUČNO DRUŠTVO SR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 9.



SARAJEVO

1963

J. GAON, N. HASADEDIĆ i M. KURIĆ

UTICAJ JONIZATORNOG ZRAČENJA NA INFEKCIJU I IMUNITET U SLUČAJU PJEGAVCA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 29. VI 1962. g.)

Pored eksperimentalnih radova u kojima se izučavaju problemi iz oblasti patogeneze, klinike i terapije radijacione bolesti, u posljednje vrijeme javljaju se češće i takvi koji tretiraju pitanja uticaja jonizatornih zraka na pojedine infekcije, na stanje alergije, aktivnog i pasivnog imuniteta, na promjene koje jonizatorne zrake mogu izazvati u mikroorganizmima i u njihovim biološkim osobinama, na kvalitet zračenih vakcina, seruma, dijagnostičkih antigena, a najavljena je potreba izučavanja epidemiologije pojedinih infektivnih bolesti. S obzirom na promijenjenu reaktivnost zračenju izloženog kolektiva, očekuju se vidna odstupanja epidemiološkog procesa (Avtikijan).

Poznato je da se pod uticajem jonizatornog zračenja mogu pojaviti intenzivniji lokalni septični procesi i bakterijemija, koja nastaje uslijed prodora normalne mikroflore u krv zračenjem oštećenog organizma. Eksperimentalno je utvrđeno da radijacija može dovesti do smanjenja baktericidne uloge pljuvačke, kože i sluzokože, a naročito sluzokoža digestivnog i respiratornog trakta (Pigalev; Klemparskaja i sar.; Hammond i sar.; Miller i sar.; Aleksejeva). Isto tako radijacija dovodi do smanjenja barijerne sposobnosti limfnog tkiva i oslabljenja fagocitoze (Busini i Demidas), i do znatno snižene baktericidne moći krvi (Donaldson i sar.).

Posljednjih desetak godina javljaju se eksperimentalni radovi o djelovanju jonizatornog zračenja na stanje aktivnog i pasivnog imuniteta. Danas se smatra dokazanim da zračenje živih organizama može dovesti do snižavanja imunološke reaktivnosti i do produženja vremena potrebnog da se takav organizam oslobodi infektivnog agensa. (Sofronov; Troickij i sar.; Smorodincev). Intenzivnost infektivnog procesa zavisi od radijacione doze i vremena kada je zračenje uslijedilo u odnosu na infekciju. Naročito se ističe smanjena reaktivnost organizma 3—7 dana poslije zračenja (Klemparskaja; Aleksejeva; Petrov; Sosova). Infekcija koja nastaje poslije jonizatorne traume ima tim lakši tok što je vremenski razmak veći između zračenja i nastajanja infekcije. Opaženo je aktiviranje latentnih infekcija pod uticajem zračenja i nastajanja disemina-

tornih procesa, koji često dovode do smrti eksperimentalne životinje (Kosova). Pitanje promjene virulencije mikroba, a naročito njenog pojačavanja, iako većina autora smatra da do toga ne dolazi, ne može se još smatrati konačno riješeno (Petrov; Čekatilo).

Do sada nije definitivno utvrđeno da li jonizatorna zračenja smanjuju već formirani imunitet stečen prirodnim ili vještačkim putem. Na osnovu eksperimentalnih radova, Aleksejeva dolazi do zaključaka da zračenje vidno smanjuje antidifterični imunitet. Ni nivo antitijela u krvi zračenih životinja, čak kad se radi o antitetaničnim antitoksinima, ne mora uvijek predstavljati stvarni odraz rezistencije takvog organizma na unošenje homolognog toksina (Nečaevskaia i sar.).

Po svemu izgleda da vakcinisane i zračene životinje daleko slabije stiču antidifterični i antitetanični imunitet (Aleksejeva; Morozov i sar.). Isti je slučaj sa stvaranjem antimikrobnih O-aglutinina kod cijepljenih životinja protiv trbušnog tifusa (Ponomarev). Životinje vakcinisane protiv tetanusa i gasne gangrene i zračene pokazuju vidno smanjenje sposobnosti stvaranja odgovarajućih antitoksina ako je zračenje uslijedilo nekoliko dana prije, u toku i nekoliko dana poslije vakcinacije (Nečaevskaia).

Stvaranje imunih tijela poslije vakcinacije smanjuje se naročito ako je zračenje uslijedilo prije, u toku i do dvije nedjelje poslije vakcinacije. Prilikom revakcinacije zračenjem oštećenih životinja često nastaje inertna ili vrlo troma reakcija organizma na unošenje valjane imunogene vakcine. Povećana reaktivnost organizma na »booster«-dozu javlja se tek 3. mjeseca, ili kasnije, poslije zračenja (Šabarov). Izgleda da lokalizacija unošenja vakcine, kao i doza vakcine igraju ulogu u stvaranju imuniteta protiv pojedinih bolesti zračenih organizama. Klemparskaia je utvrdila da je imunološki efekat bolji kod cijepljenih životinja protiv trbušnog tifusa ako se vakcina daje intraabdominalno mjesto supkutano. Kosova je isto tako postigla bolji imunitet protiv tularemije kod zračenih životinja kad je dala dvostruko veću od uobičajene doze vakcine.

Djelovanje jonizatornih zračenja na infekciju i imunitet, bar, po do sada publiciranim radovima, nije jednako za sve vrste infekcije.

Da bi se proučio uticaj djelovanja X-zračenja na kliničku sliku pjegavca kod zaraženih zamoraca i na stvaranje imuniteta poslije infekcije, kao i poslije aktivnog cijepljenja, postavljen je slijedeći zadatak:

1. Ispitati kako zračeni zamorci reaguju na infekciju sa r. provazeki i da li stvaraju C. F.-antitijela kao nezračene životinje. Kakvo je stanje imuniteta zamoraca koji su bili inficirani pjegavcem?

2. Da li se svi vakcinisani ali zračeni zamorci jednako ponašaju u stvaranju C. F.-antitijela kao nezračeni? Kakva je reakcija zračenih ali prethodno vakcinisanih zamoraca na unošenje »booster«-doze?

I

Za infekciju zamoraca upotrijebljena je bujonska suspenzija liofiliziranih pluća miševa, koji su bili inficirani intranazalno suspenzijom domaćeg soja rikecija provazeki (soj »Rogatica«). Zamorci su inficirani dozom od 0,1 ccm intrakutano i 0,2 ccm supkutano suspenzije rikecija u razblaženju 1 : 10.000. Prethodnom titracijom utvrđeno je da je to naj-

manja infektivna doza, koja kod svakog inficiranog zamorca izaziva temperaturu.

Zamorci teški između 250—300 gr. zračeni su u Institutu za rendgenologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu, aparatom Stabillwolt »Simens«, 180 kw; 8 m A; filter 0,5 Cu+1,0 AL; žarišna udaljenost 4 cc. Zračena su zajedno po dva zamorca, koji su bili smješteni u izbušenu kartonsku kutiju. Kontrolna, nezračena grupa zamoraca bila je iste težine, istog spola i iste starosti kao i zamorci u eksperimentalnoj grupi. Uslovi ishrane, održavanja i vanjske temperature bili su istovjetni za obje grupe.

U reakciji vezivanja komplementa upotrijebljene su doze po 0,2 ccm svih ingradijencija. Komplement je titriran svakog dana prije testa. Upotrijebljene su u reakciji dvije jedinice antigena, dvije jedinice komplementa, dvije jedinice hemolizina i 2% eritrocita. Prva inkubacija obavljena je u ledenici na +4° C, a druga u vodenom kupatilu na 37° C u toku 30 minuta. Uz svaki test izrađena je kontrola antigena, komplementa, seruma, a uvršten je pozitivni i negativni serum.

Visina C. F.-titra mjerena je 5 nedjelja poslije infekcije i preživjelim zamorcima ponovo 10 nedjelja poslije infekcije. Istovremeno su ispitani C. F.-titrovi krvi svakog zamorca, koje su uzete na dan prije infekcije. Svi zamorci dali su prije infekcije C. F.-titar negativan u razrjeđenju seruma 1 : 2.

U prvoj seriji eksperimenata upotrijebljene su doze od 100 i 150 rendgena, a u drugoj seriji — od 200 r. (DL 50/30). Zamorcima je svakodnevno mjerena intrarektalno temperatura. Patološkom temperaturom smatrana je vrijednost iznad 40° C, računajući od četvrtog dana poslije infekcije.

Rezultati rada:

TABELA 1.

**DAN POJAVE TEMPERATURE ZRAČENIH I NEZRAČENIH ZAMORACA
POSILIJE INFEKCIJE SUSPENZIJOM R. PROWAZEKI**

Broj i grupa zamoraca	Dani pojave temperature											Način zračenja
	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	
Kontrolni zamorci (20)	1	3	4	1	4	2	3	—	1	1	—	nezračeni inficirani zamorci
I eksperimentalna grupa zamo- raca (18)	3	3	—	2	—	2	1	4	2	1	—	100 r. svakodnevno 5 dana prije infek.
II eksperimentalna grupa zamo- raca (22)	2	1	3	4	3	4	—	1	—	4	—	100 r. svakodnevno 5 dana poslije infekcije
III eksperimentalna grupa zamo- raca (23)	4	6	7	—	—	1	1	2	—	2	—	150 r. svakodnevno 5 dana poslije infekcije
Ukupno (83)	10	13	14	7	7	9	5	7	3	8	—	

F = 1,44 (broj stepena slobode 3 i 79)

F = 2,72

krit. 0,05

F = 4,04

krit. 0,01

TABELA 2.

BROJ DANA TRAJANJA TEMPERATURE POSLIJE INFEKCIJE

Broj i grupa zamoraca	Trajanje temperature															Način zara- žavanja
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Kontrolni za- moraci (22)	2	2	2	9	4	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	Kao u tabeli br. 1
I eksperimen- talna grupa zamoraca (22)	4	1	4	5	5	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	„
II eksperimen- talna grupa zamoraca (22)	0	2	3	4	7	3	1	2	—	—	—	—	—	—	—	„
III eksperimen- talna grupa zamoraca (23)	0	2	1	3	7	5	3	—	1	—	1	—	—	—	—	„
Ukupno (89)	6	7	10	21	23	12	6	2	1	—	1	—	—	—	—	

$F = 11,51$ (broj stepena slobode 3 i 85)

$F = 2,71$

krit. 0,05

$F = 4,02$

krit. 0,01

Kao što se vidi iz tab. br. 1, statističkom analizom varijance nije utvrđena signifikantna razlika između eksperimentalnih zračenih grupa i nezračene grupe zamoraca kad je uzet u obzir dan kojeg se pojavila temperatura poslije infekcije.

Po trajanju temperature (tabela br. 2) analizom varijance utvrđeno je da postoji velika vjerovatnoća da grupe nisu homogene u svom reagovanju. Razlika između kontrolne i I eksperimentalne grupe zamoraca na osnovu t-testa iznosi: $t = 0,23$; $P = 0,84$. To znači da postoji samo 16% vjerovatnoće da ima razlike između kontrolne i I eksperimentalne grupe. Između kontrolne i II eksperimentalne grupe $t = 1,0$; $P = 0,32$. Prema tome postoji 68% vjerovatnoće da između njih ima razlike. Između kontrolne i III eksperimentalne grupe $t = 1,72$; $P = 0,07$. Prema tome vjerovatnoća da ima razlike između ove dvije grupe iznosi 93%. Kao što se vidi, dužina trajanja temperature bila je veća kod zračenih životinja, i to srazmjerno upotrijebljenoj dozi jonizatornih zraka. Pošto ta razlika nije statistički signifikantna, ne može se isključiti slučajnost postignutih rezultata.

Da bi se upotrijebila što veća doza zračenja, koja, sigurno, izaziva radijacionu bolest, iako od ovakve doze veći broj zamoraca ugiba (oko 50% u toku 4. nedjelje), u drugoj seriji eksperimenata upotrijebljena je doza od 200 r.

TABELA 3.

DANI POJAVE TEMPERATURE ZRAČENIH I NEZRAČENIH ZAMORACA POSLIJE INFEKCIJE SA R. PROWAZEKI (JEDNOKRATNO ZRAČENJE SA 200 R.)

Broj i grupa zamoraca	Dani pojave temperature											Način zračenja
	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	
Kontrolni za- morci (10)	—	1	1	2	1	1	1	1	1	1	—	Inficirani, nezračeni zamorci
A-eksperimen- talna grupa (6)	4	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	Jednokratna doza od 200 r. istog dana kad su inficirani
B-eksperimen- talna grupa (7)	2	1	4	—	—	—	—	—	—	—	—	Jednokratna doza od 200 r. 5 dana poslije infekcije

TABELA 4.

BROJ DANA TRAJANJA TEMPERATURE POSLIJE INFEKCIJE

Broj i grupa zamoraca	Trajanje temperature														Način zračenja	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14
Kontrolni zamorci (10)	—	—	1	2	1	4	1	1	—	—	—	—	—	—	—	Kao u tabeli br. 3
A-eksperimentalna grupa (6)	—	—	—	—	—	1	—	—	1	1	—	—	2	1	—	„
B-eksperimentalna grupa (7)	—	—	—	—	—	—	—	1	1	1	1	1	1	1	—	„

Iako je upotrijebljen mali broj životinja, iz tabele br. 3 vidi se da su životinje zračene sa 200 r. reagovale pojavom temperature najranije četvrtog dana, a najkasnije do sedmog dana poslije infekcije. Nezračene životinje dobile su temperaturu najranije petog dana, a po jedna tek dvanaestog i trinaestog dana. Ta razlika još je očividnija po broju febrilnih dana poslije infekcije. Kontrolne životinje imale su temperaturu minimalno 2—3 dana, a maksimalno 7—8 dana, dok su zračene imale minimalno 5 dana temperaturu, a najviše 12, odnosno 13 dana.

Visina C. F.-antitijela kod životinja zračenih sa 100, 150 i 200 r. i kod kontrolnih nezračenih životinja vidi se iz tabele br. 5 i br. 6.

TABELA 5.

VISINA C. F.-TITRA PET NEDJELJA POSLIJE INFEKCIJE

Broj i grupa zamoraca	1/2	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120
Kontrolna grupa (22)	—	—	—	—	1	5	4	5	5	1	1	—
I eksperimentalna grupa (22)	—	—	—	—	1	3	3	5	4	5	—	1
II eksperimentalna grupa (22)	—	2	—	—	—	2	4	1	5	3	5	—
III eksperimentalna grupa (23)	2	2	1	—	2	—	4	4	4	3	1	—
Ukupno (89)	2	4	1	—	4	10	15	15	18	12	7	1

F = 1,81 (br. st. slob. 3 i 85)
 F = 2,72
 krit. 0,05
 F = 4,04
 krit. 0,01

Legenda:
 Kontrolna grupa — nezračene, inficirane;
 I eksperimentalna grupa — 100 r 5 dana svakodnevno prije infekcije;
 II eksperimentalna grupa — 100 r. svakodnevno 5 dana poslije infekcije;
 III eksperimentalna grupa — 150 r. svakodnevno 5 dana poslije infekcije.

TABELA 6.

VISINA C. F.-TITRA DESET NEDJELJA POSLIJE INFEKCIJE

Broj i grupa zamoraca	1/2	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120
Kontrolna grupa (18)	1	3	6	2	4	—	1	1	—	—	—	—
I eksperimentalna grupa (18)	3	1	7	1	1	3	2	—	—	—	—	—
II eksperimentalna grupa (17)	4	1	4	5	1	1	—	—	1	—	—	—
III eksperimentalna grupa (13)	2	1	4	2	2	—	—	1	1	—	—	—
Ukupno (66)	10	6	21	10	8	4	3	2	2	—	—	—

F = 2,17 (br. step. slob. 62 i 3)

Legenda: kao u tabeli br. 5.

F = 8,53

krit. 0,05

F = 26,12

krit. 0,01

Kao što se vidi iz tabela br. 5 i 6, stvaranje C. F.-antitijela od 5 do 10 nedjelja poslije infekcije nije pokazalo nikakvu signifikantnu razliku između zračenih i nezračenih životinja. Ako se, međutim, analiziraju C. F.-titrovi kod pojedinih životinja, vidi se da pojedine zračene životinje daju vrlo niske titrove. Dvije životinje (9,9%) zračene sa 100 r. poslije infekcije dale su krajnji titar 1:5, a po dvije životinje koje su zračene sa 150 r. dale su krajnji titar 1:2 i 1:5, jedna životinja — 1:10. Kod kontrolnih nezračenih životinja samo je jedna imala krajnji titar 1:40, a sve ostale — viši. Ta sporost, odnosno odsustvo stvaranja C. F.-antitijela, naročito se vidi iz tabele br. 7, u kojoj su prikazane inficirane životinje sa 200 r.

TABELA 7

VISINA C. F.-TITRA 3 NEDJELJE POSLIJE INFEKCIJE

Broj i grupa zamoraca	neg.	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	Način zračenja i doza
1** Kontrolna grupa (10)	—	2	—	—	1	2	4	1	Inficirani i nezračeni
2** A-eksperimen- talna grupa (6)	3	1	1	1	—	—	—	—	Jednokratna doza od 200 r. istog dana kada su infekcije
3** B-eksperimen- talna grupa (7)	2	1	2	2	—	—	—	—	Jednokratna doza od 200 r. 5 dana nakon infekcije

Legenda:

- 1** = a) Od 6 zamoraca trećeg febrilnog dana iz krvi 2 zamorca izolovana r. prowazeki.
b) 5 zamoraca reinficirano 42 dana nakon infekcije. Nijedan nije reagovao temperaturom.
- 2** = a) Od 6 zamoraca trećeg febrilnog dana iz krvi 4 zamorca izolovana r. prowazeki.
b) 4 zamorca reinficirana 42 dana nakon infekcije. 2 zamorca reagovala patološkom temperaturom.
- 3** = a) Od 5 zamoraca trećeg febrilnog dana iz krvi svih zamoraca izolovana r. prowazeki.
b) 2 zamorca inficirana 42 dana nakon infekcije. Jedan zamorac reagovao patološkom temperaturom.

Za razliku od nezračene grupe zamoraca, koja je većinom reagovala stvaranjem C. F.-antitijela iznad 1 : 40, obje zračene grupe imale su po 3, odnosno 2 životinje, koje nisu nikako reagovale stvaranjem C. F.-antitijela, dok je u obje te grupe postignut najveći titar od 1 : 20.

Uspjela reinfekcija zamoraca zračenih sa 200 r. govori da je ova doza zračenja spriječila stvaranje imuniteta iako su dvije životinje imale C. F.-titar 1 : 5, a jedna 1 : 10.

Mnogo češći uspjeh izolacije rikecija kod febrilnih a zračenih životinja govori u prilog tome da je rikecemija pod uticajem zračenja obilnija nego kod nezračenih životinja.

II

U cilju ispitivanja uticaja zračenja na stvaranje aktivnog imuniteta kod zamoraca vakcinisanih protiv pjegavca upotrijebljena je vakcina izrađena u našoj laboratoriji iz suspenzije pluća bijelih miševa intranazalno inficiranih domaćim sojem r. prowazeki. Prethodnim ispitivanjem utvrđena je neškodljivost, sterilnost, antigena i imunogena vrijednost vakcine. Upotrijebljeno je 5 grupa po 22 zamorca koji su u razmaku od 7 dana dobili 3 puta po 0,5 ccm vakcine protiv pjegavca potkožno.

A-grupa (22 zamorca) zračena je jednokratno sa 200 r. na 2 dana prije vakcinacije.

B-grupa (22 zamorca) zračena je jednokratno 7 dana prije prve doze vakcine.

C-grupa (22 zamorca) zračena je jednokratno 7 dana poslije prve doze vakcine.

D-grupa (22 zamorca) zračena je jednokratno 7 dana prije vakcinacije sa 200 r. i ponovo prilikom druge doze vakcine sa 100 r.

Kontrolna grupa zamoraca (22) bila je samo vakcinisana.

Poslije zračenja uginulo je između 8 i 15 dana u grupi A — 14 zamoraca, u grupi B — 11, u grupi C — 13, u grupi D — 11, tako da je u toku prvog mjeseca uginulo 55,6% zamoraca od radijacione bolesti. Za to vrijeme nijedan zamorac iz kontrolne grupe nije uginuo.

Rezultati rada:

TABELA 8.

C. F.-ANTITIJELA 21 DAN POSLIJE VAKCINACIJE

Grupa i broj zamoraca	Visina C. F.-titra												Geomet- rijska sredina titra
	Neg.	1/2	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	
Kontrolna grupa (22)	—	—	—	—	2	2	6	6	2	4	—	—	132,51
A-eksperimen- talna grupa (9)	—	1	—	1	4	1	1	1	—	—	—	—	22,76
B-eksperimen- talna grupa (9)	2	—	2	1	1	2	—	1	—	—	—	—	+ = 1 20,19
C-eksperimental- na grupa (11)	—	—	2	3	2	—	1	2	1	—	—	—	18,31
D-eksperimental- na grupa (12)	1	1	3	1	2	2	—	1	1	—	—	—	t = h 20,92

TABELA 9.
C. F.-ANTITIJELA 31 DAN POSLIJE VAKVINACIJE

Grupa i broj zamoraca	Visina C. F.-titra												Geomet- rijska sredina titra
	Neg.	1/2	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	
Kontrolna grupa (22)	—	—	—	—	—	—	1	2	2	7	8	2	703,43
A-grupa (9)	—	—	1	1	1	2	2	1	1	—	—	—	43,26
B-grupa (9)	2	—	—	—	2	1	4	—	—	—	—	—	+ = 1 48,76
C-grupa (11)	—	—	1	1	3	2	—	2	1	1	—	—	48,36
D-grupa (11)	1	1	—	3	1	1	3	1	—	—	—	—	+ = 2 25,91

+ = 1 Geometrijska sredina izračunata za 7 zamoraca, pošto su dva zamorca iz ove grupe dali C. F.-test negativan u razblaženju seruma od 1:2.
 + = 2 Geometrijska sredina izračunata za 11 zamoraca u tabeli br. 8 i za 10 zamoraca u tabeli br. 9 pošto je jedan zamorac dao negativan C. F.-test u razblaženju seruma 1:2.

TABELA 10.
C. F.-ANTITIJELA 41 DAN POSLIJE VAKVINACIJE

Grupa i broj zamoraca	Visina C. F.-titra												Geomet- rijska sredina titra
	Neg.	1/2	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	
Kontrolna grupa (22)	—	—	—	—	—	—	2	1	8	5	6	—	477,9
A-grupa (8)	—	—	—	5	1	—	—	1	—	1	—	—	25,94
B-grupa (9)	1	1	2	1	2	2	—	—	—	—	—	—	+ = 1 11,56
C-grupa (11)	—	1	3	2	1	—	2	2	—	—	—	—	20,86
D-grupa (11)	1	—	1	4	2	2	1	—	—	—	—	—	+ = 2 17,46

+ = 1 i + = 2 Geometrijska sredina izračunata iz svake grupe za ukupan broj manje jedan zamorac, jer je u obje grupe po jedan zamorac dao negativan C. F.-test u razblaženju seruma 1:2.

Statističkom analizom varijance rezultata iz tabele br. 8 utvrđeno je da između kontrolne grupe i 4. eksperimentalne grupe zračenih zamoraca postoji signifikantna razlika na nivou povjerenja $P = 0,01$ ($F = 4,66$; F krit. za $0,01 = 3,70$; F krit. za $0,05 = 2,55$).

Između kontrolne i A-eksperimentalne grupe postoji signifikantna razlika na nivou povjerenja $P = 0,05$ ($F = 5,51$; F krit. za $0,01 = 7,60$; F krit. za $0,05 = 4,18$).

Između kontrolne grupe i B-eksperimentalne grupe postoji signifikantna razlika na nivou povjerenja $P = 0,05$ ($F = 6,16$; F krit. za $0,01 = 7,60$; F krit. za $0,05 = 4,18$).

Između kontrolne i C-eksperimentalne grupe postoji signifikantna razlika na nivou povjerenja $P = 0,05$ ($F = 4,22$; F krit. za $0,01 = 7,55$; F krit. za $0,05 = 4,16$).

Između kontrolne i D-eksperimentalne grupe postoji signifikantna razlika na nivou povjerenja $P = 0,05$ ($F = 6,03$; F krit. za $0,01 = 7,55$; F krit. za $0,05 = 4,15$).

Statističkom analizom varijance rezultata iz tabele br. 9 utvrđeno je da postoji visoko signifikantna razlika između kontrolne grupe i ostalih eksperimentalnih grupa, i to na nivou povjerenja $P = 0,01$ ($F = 15,70$; F krit. za $0,01 = 3,67$; F krit. za $0,05 = 2,53$).

Između kontrolne grupe i svake eksperimentalne grupe posebno utvrđena je statistički signifikantna razlika na nivou povjerenja $P = 0,01$.

Statističkom analizom varijance rezultata iz tabele br. 10 utvrđeno je da između kontrolne grupe i ostalih eksperimentalnih grupa postoji visoka signifikantna razlika na nivou povjerenja $P = 0,01$ ($F = 14,8$; F krit. za $0,01 = 3,69$; F krit. za $0,05 = 2,54$). Isto tako signifikantne razlike na nivou povjerenja $P = 0,01$ utvrđene su između kontrolne grupe i svake eksperimentalne grupe posebno.

Po prosječnoj vrijednosti nivoa postignutih C. F.-antitijela nezračene životinje daju oko 5 puta više antitijela 21 dan nakon vakcinacije, 14 puta više — nakon 31 dana i 18 puta više — 41 dan poslije vakcinacije.

U grupi B, koja je zračena 7 dana prije vakcinacije, i u grupi D, koja je isto tako zračena 7 dana prije vakcinacije, sa 200 r. i ponovo sa 100 r. — 7 dana poslije vakcinacije 2 zamorca nisu uopšte reagovala stvaranjem C. F.-antitijela. Po svemu izgleda da je poslije zračenja, i to naročito nekoliko dana nakon toga, organizam u takvom stanju da najslabije reaguje na unošenje imunogenog antigena. Doza od 200 r. jako smanjuje sposobnost zračenih zamoraca da stvaraju C. F.-antitijela bez obzira da li je zračenje uslijedilo neposredno prije ili nekoliko dana poslije vakcinacije.

III

Poznato je da nakon »booster«-doze vakcine organizam obično burno reaguje stvaranjem antitijela za odgovarajući antigen kojim je izvršena primarna vakcinacija. Da se vidi uticaj radijacije na revakcinaciju, upotrijebljene su 3 grupe zamoraca, koje su bile cijepljene Coxovom vakcinom protiv pjegavca 4, 11, i 18. IV 1961. g. potkožno po 0,5 ccm. Ti zamorci su nakon 3 mjeseca vakcinisani ponovno istom vakcinom potkožno à 0,5 ccm. Način zračenja eksperimentalnih životinja vidi se iz legende tabele br. 11.

TABELA 11.

C. F.-TITAR PRIJE REVAKCINACIJE (»BOOSTER«-DOZA) I
MJESEC DANA POSLIJE TOGA

Grupa i broj zamoraca	Visina C. F.-titra											Geomet- rijska sredina titra
	1/2	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	
A-kontrolna grupa (10) C. F.-titar prije	—	—	—	—	2	3	2	2	1	—	—	130,07
poslije revakcinacije	—	—	—	—	—	—	1	4	2	2	1	557,15
B-eksperimentalna grupa (8) C. F.-titar prije	—	—	1	1	2	—	1	3	—	—	—	80,8
poslije revakcinacije	—	—	—	—	1	—	2	2	2	1	—	293,44
C-eksperimentalna grupa (5) C. F.-titar prije	—	—	—	1	1	1	—	—	1	1	—	139,28
poslije revakcinacije	—	—	—	1	1	—	1	1	—	1	—	139,28

Legenda:

A-kontrolna grupa (10 zamoraca).

B-eksperimentalna grupa (8 zamoraca). Zamorci zračeni sa 150 r. 2 mjeseca prije treće revakcinacije (»booster«-doze).

C-eksperimentalna grupa (5 zamoraca). Zamorci zračeni istog dana kada su bili treći put revakcinisani sa 150 r.

Analizom varijance rezultata iz tabele br. 11 utvrđeno je da između kontrolne A-grupe prije i poslije »booster«-doze $F = 6,0$; F krit. za $0,01 = 8,28$; F krit. za $0,05 = 4,41$.

Između kontrolne B-grupe prije i poslije »booster«-doze $F = 6,64$; F krit. za $0,01 = 8,86$; F krit. za $0,05 = 4,60$.

Između kontrolne C-grupe prije i poslije »booster«-doze $F = 50,21$; F krit. za $0,01 = 5.981,34$; F krit. za $0,05 = 238/89$.

Zamorci koji su primarno vakcinisani sa 3 doze vakcine protiv pje-gavca i nakon 3 mjeseca ponovo dobili »booster«-dozu, reagovali su stvaranjem gotovo 5 puta višeg titra C. F.-antitijela mjesec dana poslije »booster«-doze. Zamorci zračeni 2 mjeseca prije »booster«-doze reagovali su mjesec dana poslije »booster«-doze stvaranjem oko 3 puta višeg nivoa C. F.-antitijela. Zamorci koji su zračeni istog dana kad su dobili »booster«-dozu nisu uopšte reagovali stvaranjem C. F.-antitijela.

Analizom varijance dokazana je signifikantna razlika u nivou C. F.-antitijela prije i poslije »booster«-doze za A-grupu i B-grupu zamoraca, ali ne i za C-grupu, vrlo vjerovatno zbog malog broja životinja. Sličnu inertnost zračenih životinja da reaguju na »booster«-dozu zapa-zili su ruski autori Šabarov i drugi, koji tvrde da se normalna reakcija organizma na »booster«-dozu uspostavlja tek 3 mjeseca, ili kasnije, po-slije zračenja.

Zaključak:

1. Životinje koje su zračene i inficirane pjegavcem, u poređenju sa samo inficiranim životinjama, pokazuju dužu febrilnu fazu infekcije, i to srazmjerno visini jonizatorne doze. Te razlike nisu statistički signi-fikantne za dozu jonizatornog zračenja od 100 i 150 r., ali su jasne prilikom upotrebe doze od 200 r.

2. Za razliku od nezračenih životinja, kod zračenih češće je uspjela izolacija rikecija iz krvi, što bi govorilo da zračenje utiče na intenzivnost rikecemije kod inficiranih životinja.
3. Zračenje u dozi od 100 i 150 rendgena utiče na stvaranje C. F.-antitijela kod inficiranih životinja, i to u negativnom smislu. Pojedine zračene životinje dozom od 100 i 150 r. daju vrlo niske titrove C. F.-antitijela, kakvi se ne javljaju kod nezračenih inficiranih životinja. Životinje zračene sa 200 r. u pojedinim slučajevima nisu uopšte reagovalе stvaranjem C. F.-antitijela ili su davale vrlo niske titrove. Kod nekih životinja zračenih sa 200 r. utvrđeno je odsustvo imuniteta 42 dana nakon infekcije, što je dokazano uspjelom reinfekcijom tih životinja, za razliku od nezračenih životinja, koje se nikada nisu mogle uspješno reinficirati nakon infekcije sa r. prowazeki.
4. Vakcinacija nezračenih zamoraca izaziva stvaranje C. F.-antitijela daleko bolje nego kod zračenih životinja, naročito ako se upotrijebi doza od 200 r. Prosječno su nezračene životinje reagovalе 5 puta višim nivoom antitijela 3 nedjelje poslije vakcinacije, 14 puta 5 nedjelja i 18 puta 6 nedjelja poslije vakcinacije. Pojedini zračeni zamorci nisu uopšte reagovali stvaranjem C. F.-antitijela, naročito kad su vakcinisani nekoliko dana poslije zračenja.
5. Zračenje negativno utiče na sposobnost vakcinisane životinje da normalno reaguje na unošenje »booster«-doze. Ako je zračenje uslijedilo 2 mjeseca prije »booster«-doze, imunogeni odgovor životinje na stvaranje C. F.-antitijela bio je 3 puta manji, a kad je zračenje izvršeno istog dana kad je data »booster«-doza, zračene životinje pokazale su se potpuno inertne u odgovoru na »booster«-dozu. Zbog statističke nesignifikantnosti ovaj nalaz treba provjeriti na većem broju životinja. *, **

J. GAON, N. HASANDEDIĆ I M. KURIĆ

THE EFFECT OF X-RAY RADIATION ON THE FORMATION OF TYPHUS FEVER ANTIBODIES

S U M M A R Y

Male ginea-pigs 300—350 Gm. in weight were subjected to 100, 150 and 200 roentgen total body X-radiation in a multiple and single exposures.

Irradiated as well non-irradiated animals were infected with minimal infected dose of R. prowazeki suspension.

1. The animals exposed to two hundred roentgen 5 days before or five days after the whole body X-radiation showed longer febrile reaction and more abundant rickettsaemia than in control non-exposed animals.

* Dru H. Coxu, direktoru »Lederle« laboratorije za virusna istraživanja najljepše zahvaljujemo za ustupanje veće količine svježe pripremljene Coxove vakcine protiv pjegavca.

** Dru E. Šerstnevu, šefu Statističkog odjeljenja Republičkog zavoda za zdravstvenu zaštitu u Sarajevu, najljepše zahvaljujemo za statističku obradu materijala.

The difference between irradiated and control animals was not statistically significant when a dose of 100 or 150 roentgen was used. Hundred and hundred fifty roentgen whole body X-radiation inhibited after infection with *R. prowazeki* the antibody response only in some animals. It was much more significant in the animals subjected to 200 r. two days before and 5 days after infection. Four out of six with 200 r. irradiated animals showed no immunity when challenged 6 weeks after infection with two minimal infected doses of *R. prowazeki*. Two out of those four animals without immunity after infection showed C. F. titers 1:5 and 1:10.

2. The subcutaneous vaccination of animals with 3 doses of 0,5 ccm. Cox typhus-vaccine 7 days apart produced 5 times higher C. F. titers in non irradiated animals after three weeks, fourteen times five weeks and 18 times six weeks after vaccination. Single animals had no C. F. antibodies when irradiated with 200 r. some days before and after radiation.

3. The radiation has a very negative effect at the »booster« response. When the animals were exposed to whole body X-radiation with 200 r. two months before »booster« dose, the C. F. antibody response was three times higher after the booster dose of vaccine. When the animals were irradiated with 200 r. the same day they got »booster« dose of vaccine, the animals showed no rise of C. F. antibodies when measured the day before and one month after the administration of »booster« dose. The »booster« dose was given three months after the primary vaccination against typhus fever.

L I T E R A T U R A

1. I. M. Gončarenko: *Zurn. mikr. epidem. i imun.*; 1, 121, 1961.
2. D. K. Vedibeda: *Zurn. mikr. epidem. i imun.*; 4, 142, 1961
3. B. Miletić, M. Denić, Z. Kučan, Lj. Zajec: *Voj.-med. pregl.*; 2, 143, 1961.
4. B. G. Avetikjan: O nekotarih zadačah eksperimentalnih imunologo-radiologičeskikh isledovanij. U knjizi: *Vostanovitel'nie i kompenzatornie procesi pri lučevoj bolezni*; Medgiz, 1959, Leningrad.
5. I. A. Pigalev: Nekotorie voprosi imuniteta pri vozdeystviji na organizm jonizirujuščej radiacii. U knjizi: *Dejstvije oblučeniya na organizam*; Akad. Nauk SSSR; Moskva, 1955.
6. M. Burrows, N. Depree, D. E. Moore: *Jurn. Infect. Diseases.* 87, 158, 1950.
7. D. M. Donaldsen, M. Stanley: *J. Immun.* 72, 3, 1954.
8. I. A. Šabarov: *Žurn. mikr. epid. i imun.*; 11, 125, 1957.
9. V. L. Troicki, M. A. Tumanjan, A. J. Fridenštajn: *Žurn. mikr. epid. i imun.*; 6, 3, 1958.
10. A. A. Smorodincev: Vosprimčivost oblučenih rentgenovimi lučami životnih k zaraženiju virusom gripa. U knjizi: *Vostanovitel'nie i kompenzatornie procesi pri lučevoj bolezni*; Medgiz — Leningrad, 1959.
11. M. R. Nečaevskaia, V. M. Židovcev, G. P. Čerkas, O. I. Zimina i N. F. Kaliničenko: *Zurn. mikr. epidem. imun.*; 1, 113, 1961.
12. A. V. Ponomarev: Vlijanie jonizirujuščej radiacii na imunologičeskuju reaktivnost organizma. U knjizi: *Vostanovitel'nie i kompenzatornie procesi pri lučevoj bolezni*; Medgiz — Leningrad, 1959.
13. M. Kuzin: *Očerki po radiobiologii*. Akademiya nauk SSSR, 1956.
14. W. D. Klaus: *Radiation Biology and Medicine*. Addison-Wesley. Publ. Comp. Inc. 1958.