

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

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



SARAJEVO
1972

MILUTIN ĐURIŠIĆ*

NAŠ EKSPERIMENTALNI DOPRINOS PROUČAVANJU TUBERKULOZE**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 15. X 1971. god.)

S obzirom da je tuberkuloza predstavljala a i danas još uvek predstavlja važan zdravstveni problem u svetu pa i kod nas, to smo i mi tokom poslednjih 25 godina posvetili pažnju eksperimentalnom proučavanju nekih pitanja iz ovoga domena.

U saradnji sa brojnim autorima mi smo ispitivali dejstvo raznih tuberkulostatika na rast BK u kulturi, kao i njihovo dejstvo na razvoj i tok eksperimentalne tuberkuloze kod zamorčadi. Ispitivali smo uticaj tuberkulostatika streptomicina, PAS-a, INH, cikloserina, trekatora, kapreomicina, kanamicina, miambutola i rifadina. Pored toga, bavili smo se pitanjem imuniteta kod tuberkuloze, kao i pitanjem laboratorijske detekcije tuberkuloze.



DEJSTVO STREPTOMICINA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Uskoro posle prvih radova o pitanju upotrebe streptomicina u terapiji raznih oblika tuberkulozne infekcije i mi smo želeli da sa naše strane vidimo kako ovaj novi moćni tuberkulostatik deluje na eksperimentalnu tuberkuloznu infekciju zamorčadi pod raznim uslovima i u raznim dozama davanim u raznim vremenskim razmacima.

Na osnovu dobijenih eksperimentalnih rezultata mi smo našli da je za postizavanje određenog efekta kako u pogledu sprečavanja širenja eksperimentalne tuberkulozne infekcije tako i u pogledu lečenja već stvorenih tuberkuloznih lezija potrebna određena doza streptomicina koja je, prema našim eksperimentima, iznosila 10 mg/kg težine zamorčeta. Ova doza je dosta veća od one što je primenjena u terapiji TBC ljudi. Slične rezultate u pogledu doza dobili smo i prilikom kasnijeg ispitivanja ostalih tuberkulostatika. Šta je tome razlog — teško je reći. Verovatno da se tu radi o razlici u samoj prirodi različitih organizama.

* Adresa autora: Mikrobiološki institut, Medicinski fakultet, Beograd.

** Predavanje održano 20. maja 1971. u Akademiji nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine u Sarajevu.

Naši eksperimenti su nam jasno pokazali da je davanjem određene doze streptomicina od dana eksperimentalne tuberkulozne infekcije moguće sprečiti razvoj ove i do godinu dana, tj. sve dok se streptomycin daje. Odmah posle prestanka davanja leka dolazi do razvoja do tada latentne tuberkulozne infekcije. Međutim, terapijski efekat streptomicina nije bio tako manifestovan i bio je zavisen od vremena u kome se počelo njegovo davanje. Tako je streptomycin koji je počeo da se daje posle prve ili druge nedelje od dana infekcije bio efikasan da spreči razvoj iste, ali dat u malo kasnijem vremenu, tj. u doba manifestne generalizacije pokazao se sposobnim samo da produži vremenski tok bolesti, ali ne i da spase životinju od uginuća usled jedne teške generalizovane tuberkuloze.

Nas je zatim interesovao problem kako utiče streptomycin na eksperimentalnu tuberkulozu prouzrokovanu jednim streptomicino-rezistentnim sojem BK. Tom prilikom mi smo ustanovili da su inače efikasne doze streptomicina ostajale bez ikakvog uticaja kako na sam razvoj tako i na već jednu razvijenu tuberkuloznu infekciju. Tretirana zamorčad su ginula u isto vreme i sa istim patološko-anatomskim lezijama kao i kontrolna netretirana zamorčad. Ni osetno povećane doze streptomicina nisu imale nikakvog uticaja na ovu infekciju. Međutim, PAS i INH, sami ili u kombinaciji, pokazali su se efikasnim prema eksperimentalnoj infekciji prouzrokovanoj streptomicino-rezistentnim sojem BK isto tako kao da se radilo o jednom osetljivom soju. Na eksperimentalnu infekciju streptomicino-rezistentnim sojem BK imali su efekta i solvateben i viomicin, samo u manjoj meri nego što je to bilo sa upotrebom INH.

DEJSTVO I N H NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Još u prvim godinama posle pronalaska ovog sintezom dobijenog tuberkulostatika mi smo želeli da vidimo njegovo inhibitorno i terapijsko dejstvo kako na sam razvoj, tako i na jednu već razvijenu eksperimentalnu tuberkuloznu infekciju. Tom prilikom mi smo našli kao efikasnu dnevnu dozu za zamorče količinu od 10 mg/kg težine. Date samo pola manje doze ostale su bez efekta.

Ovde želimo podvući činjenicu da su za efikasno dejstvo u eksperimentalnoj tuberkulozi zamorčadi za sve od naše strane ispitivane tuberkulostatike potrebne veće doze od onih predloženih u klinici tuberkuloze. Kako se ovde radilo o jednom dobro podnošljivom leku, mi smo na osnovu naših nalaza predložili, naročito u terapiji dečije tuberkuloze, upotrebu povećane doze od do tada primenjivane, što je i urađeno.

Kao i streptomycin, i INH u određenoj dozi pokazao se sposobnim, ako je počeo da se daje odmah posle inokulacije pa nadalje, da spreči razvoj tuberkulozne infekcije sve dok se lek daje, a to je u našim eksperimentima vreme i do 9 meseci. INH se pokazao sposobnim, ako počne da se daje 1. i 2. nedelje posle izvršene inokulacije bacilima tuberkuloze, da dovede do saniranja početnih tuberkuloznih lezija. Međutim, kada je već došlo do jačeg stepena TBC-infekcije davanje INH nije više bilo u stanju da spase životinju od generalizovane tuberkuloze i smrti.

U slučaju jedne eksperimentalne tuberkuloze prouzrokovane INH rezistentnim bacilima tuberkuloze davanje INH je ostalo bez ikakvog efekta.

Kao i u slučaju streptomcina, mi smo u našim eksperimentima dobili isto tako dobar efekat kada smo unosili INH svake druge nedelje.

DEJSTVO CIKLOSERINA NA BK IN VITRO I NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU ZAMORČADI

Iz našeg eksperimenta se dalo jasno videti da cikloserin deluje inhibitorno na rast loze H₃₇ Rv BK u kulturi u dozi od 1 mg/ml podloge. Pri tome je interesantan nalaz da je ovo dejstvo nešto snažnije kada se radilo o streptomcino- i INH-rezistentnim sojevima BK.

Cikloserin davan u dozi od 30 mg/kg težine zamorčadima prethodno inficiranim jednim virulentnim sojem BK nije pokazivao nikakav niti zaštitni niti terapijski efekat. Međutim, davan u istoj dozi zamorčadima inficiranim jednim streptomcino-rezistentnim sojem BK pokazivao je jedan, iako slabo izražen, kako zaštitni tako i terapijski efekat, koji se ogledao u produženom životu tako tretiranih zamorčadi.

DEJSTVO 1314 TH NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Trekator davan u dovoljnoj dozi bio je u stanju da spreči razvoj tuberkulozne infekcije kod zamorčadi. Počet da se daje 1,2,3. i 4. nedelje posle inokulacije — bio je u stanju da spreči dalji razvoj tuberkulozne infekcije, pa i da dovede do izvesne regresije već ranije nastalih tuberkuloznih lezija.

Kombinacija trekatora sa streptomcinom i INH pokazala je jak efekat u lečenju već ranije stvorenih tuberkuloznih lezija kod zamorčadi. Međutim, kombinacija trekatora i cikloserina nije imala skoro nikakav uticaj na dalji tok jedne već ranije razvijene tuberkulozne infekcije.

DEJSTVO KANAMICINA NA BK IN VITRO I IN VIVO

U vezi s pitanjem dejstva kanamicina i naši eksperimentalni nalazi su pokazali da kanamicin raspolaže inhibitornim svojstvom prema standardnoj lozi BK H₃₇ Rv u dozi od 0,001 mg/ml podloge.

Kanamicin je pokazao zaštitno dejstvo na razvoj eksperimentalne tuberkulozne infekcije kod zamorčadi kada je njegovo davanje početo odmah posle inokulacije pa nadalje. Međutim, njegovo terapijsko dejstvo je ograničeno ako je tretiranje početo 2 nedelje posle izvršene inokulacije.

DEJSTVO KAPREOMICINA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Naši eksperimentalni nalazi su pokazali da kapreomicin nije imao nikakvog uticaja kako na pojavu tako i na tok tuberkulinske reakcije.

Kapreomicin davan u dozama od 50 mg/kg težine nije bio u stanju da spreči lagan razvoj eksperimentalne tuberkulozne infekcije za-

morčadi. Međutim, doza od 100 mg/kg bila je dovoljna da spreči razvoj tuberkulozne infekcije kod zamorčadi ako je davanje počelo odmah posle inokulacije. Posle obustave davanja leka dolazilo je u svim slučajevima do razvoja tuberkulozne infekcije.

Doza kapreomicina od 100 mg/kg težine početa da se daje zamorčadima 4 nedelje posle izvršene inokulacije dovela je do regresije lokalnih tuberkuloznih promena, a verovatno i do regresije nastalih lezija u organima.

DEJSTVO MIAMBTOLA NA BK IN VIVO I IN VITRO

Mi smo želeli da eksperimentalnim putem vidimo kako ovaj novi tuberkulostatik deluje na BK u podlozi i kod zamorčadi. Tom prilikom mi smo našli da pokazuje inhibitorno dejstvo na rast BK u podlozi u dozi od 10—100 mg/ml podloge. Pri tome je interesantno zapažanje da se njegovo dejstvo pokazalo nešto efikasnije prema izonijazid-rezistentnim sojevima BK.

Miambutol u dozi od 100 mg/kg težine počet da se daje odmah posle inokulacije jednog virulentnog soja BK pokazao se sposobnim da uspori razvoj tuberkulozne infekcije, a ne i da je spreči. Međutim, ova ista doza miambutola početa da se daje pri jednoj većoj razvijenosti tuberkulozne infekcije bila je u stanju da spreči njen dalji razvoj.

Interesantno je podvući činjenicu da je ovde, obrnuto svim našim nalazima kod drugih tuberkulostatika, postignut bolji terapijski nego zaštitni efekat. Za tumečenje ovog unekoliko kontradiktornog nalaza mi zasad nemamo drugog objašnjenja sem toga da se ovde verovatno radi o udruženom dejstvu miambutola i u nekoj meri nastalog imuniteta pod uticajem tuberkulozne infekcije.

ZASTITNO I TERAPIJSKO DEJSTVO RIFADINA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

U našim eksperimentima rifadin u dozi od 20 mg/kg težine davan zamorčadima od dana inokulacije pa u toku 5 meseci bio je u stanju da spreči razvoj tuberkulozne infekcije. Međutim, u toku daljeg perioda, i pored nastavljenog davanja rifadina, došlo je do laganog razvoja tuberkulozne infekcije.

Rifadin u gore navedenoj dozi počet da se daje 4 nedelje posle eksperimentalne tuberkulozne infekcije doveo je do regresije pre davanja stvorenih tuberkuloznih lezija.

ZNACAJ POSTIZANJA I ODRŽAVANJA KONCENTRACIJE TUBERKULOSTATIKA U ORGANIZMU

Još prilikom upotrebe prvootkrivenog efikasnog tuberkulostatika — streptomocina ukazano je kako na značaj njegove koncentracije, tako i na značaj održavanja iste u organizmu. U prvo vreme se smatralo da je potrebno stalno prisustvo određene koncentracije leka, što je uslovljavalo davanje ovoga u određenim vremenskim razmacima, i to u početku svaka 3, zatim 6, 12 i naposletku jednom u 24 časa.

Mi smo našim eksperimentima želeli da ustanovimo da li se ovaj razmak davanja streptomicina može još i više pomeriti bez štete po njegov terapijski efekat. Tako, mi smo u našim eksperimentima davali streptomycin u dozi od 10 mg/kg težine eksperimentalno inficiranim bacilima tuberkuloze zamorčadima svakoga dana, svaki drugi i svaki treći dan. Tom prilikom mi smo dobili isto tako dobar efekat kada je streptomycin davan svaki drugi ili treći dan kao i kada je davan svakodnevno. Na osnovu toga nalaza mi smo smatrali da BK veže izvesnu količinu streptomicina koja zatim deluje kroz jedno produženo vreme iako je drugi deo streptomicina eliminisan iz organizma. Potvrdu za ovo naše shvatanje dali su drugi autori koji su dokazali da je nađena smanjena doza streptomicina kada je suspenziji BK dodata tačno određena količina streptomicina i posle izvesnog stajanja izvršena sedimentacija BK u plivajućoj tečnosti. Kada su isti autori podvrgli lizi ovako tretirane BK, dobili su u lizatu izgublenu količinu streptomicina. Ovo je jasan eksperimentalni dokaz da BK fiksira određenu količinu streptomicina koja produženo deluje, što dozvoljava bez štete po terapijski efekat da se lek može unositi bar svaki drugi ako ne i treći dan, što nesumnjivo predstavlja veliki praktični značaj.

PITANJE INHIBITORNOG I BAKTERICIDNOG EFEKTA STREPTOMICINA PREMA BK

Naši brojni eksperimenti su nam pokazali da je moguće davanjem streptomicina u određenoj dozi od dana inokulacije pa nadalje i po više meseci sprečiti razvoj tuberkulozne infekcije i da se posle obustave davanja leka tuberkulozna infekcija počinje da razvija, što jasno govori o inhibitornom, a ne i baktericidnom dejstvu streptomicina. Da bismo ovo još jasnije dokazali, mi smo uzimali suspenzije živih kultura BK ili patološki materijal bogat u BK i podvrgavali dejstvu različitih količina streptomicina — od onih delujućih inhibitorno, pa do 1000 puta većih. Ovako spremljene suspenzije ostavljali smo u uslovima frižidera, sobne temperature i temperature termostata u toku 2 nedelje. U tom vremenu vršeni su zasejavanje podloge i inokulacija zamorčadi. Tom prilikom mi smo ustanovili da su kulture ostajale sterilne dok je inokulacija na zamorčadima dovodila uvek do klasične tuberkulozne infekcije. Ovo je bio jasan dokaz da se radilo o inhibitornom, a ne i baktericidnom efektu streptomicina.

PITANJE »VIALE ET NON-VIALE« BK

Tražeci prisustvo BK u operativnim putem odstranjenim delovima pluća ranije tretiranih streptomycinom i izonijazidom bolesnika, neki autori su našli mikroskopskim putem prisutne BK koje nisu uspjeli da kultiviraju. Na osnovu toga pomenuti autori su postavili teoriju o tzv. BK »non viable«.

S obzirom na naše ranije gledište, mi smo od eksperimentalno inficiranih zamorčadi virulentim sojem BK, a zatim tretiranih pojedinačno streptomycinom ili izonijazidom ili njihovom kombinacijom pokušali da iz lezije organa žrtvovanih zamorčadi u raznim vremenskim razma-

cima izolujemo BK. Tom prilikom i mi nismo uspeli da kulturom dobijeno BK, ali isti materijal inokulisan zamorčadima dovodio je do klasične forme tuberkulozne infekcije sa lakom mogućnošću kultivisanja BK.

Ovaj nam eksperiment jasno govori da se nije radilo o prisustvu mrtvih BK u lezijama tretiranih zamorčadi, već da su to bili živi BK, ali navedenim tuberkulostaticima toliko oštećeni u svojoj vitalnosti da nisu bili u stanju da rastu na hranljivoj podlozi, kao manje povoljnom mediju, ali su se množili u organizmu zamorčeta.

UTICAJ POJEDINACNOG I KOMBINOVANOG DAVANJA TUBERKULOSTATIKA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Radi sabirnog, a možda i sinergetičnog delovanja, kao i radi uticaja na sporije sticanje rezistencije u poslednje vreme je preporučeno od strane raznih autora istovremeno davanje dva ili tri tuberkulostatika u punim pojedinačnim dozama.

Mnogi su autori dokazali da se dejstvo tuberkulostatika sabira, a prema našim nalazima postoji još i sinergizam. Mi smo sledećim eksperimentom želeli da utvrdimo kakvo je dejstvo streptomicina, izonijazida, trekatora i kanamicina kad se daju u punim dozama naizmenično svakoga dana ili svakodnevno u mešavini od 1/4 dejstvujuće doze.

Pojedinačno naizmenično davanje pomenutih tuberkulostatika rađeno je odmah posle inokulacije, kao i 1, 2, 3. i 4. nedelje posle inokulacije. Drugi način davanja, tj. davanje mešavine pomenutih tuberkulostatika od po 1/4 dejstvujuće doze, početo je 4 nedelje posle inokulacije, tj. u vreme već jasno izražene tuberkulozne generalizacije.

Dobijeni rezultati su jasno dokazali efikasnost i jednog i drugog načina davanja. Međutim, najbolji efekat je postignut upotrebom mešavine pomenutih tuberkulostatika, koja je dovela do pune regresije pre početka tretiranja stvorenih tuberkuloznih lezija.

Ovde želimo podvući značaj dobijenih eksperimentalnih rezultata, koji, s jedne strane, govore o punom efektu lečenja, dok, s druge strane, govore o mogućnosti upotrebe mešavine pomenutih tuberkulostatika od po 1/4 dejstvujuće doze, što predstavlja nesumnjiv značaj kako u pogledu manje opasnosti od toksičnog efekta, tako i u uštedi leka, što predstavlja neosporan privredni značaj s obzirom da su neki tuberkulostatici još uvek skupi lekovi.

S obzirom na veliki značaj ovoga pitanja, mi smo našim sledećim eksperimentom želeli da ustanovimo terapijski efekat udruženog davanja danas najefikasnijih tuberkulostatika: izonijazida, miambutola i rifadina, i to kako u pogledu njihovog zaštitnog dejstva, tako i u pogledu dejstva na jednu već odmaklu eksperimentalnu tuberkuloznu infekciju.

Bazirajući se na naše ranije radove, mi smo, suprotno onome što se danas sprovodi u klinici tuberkuloze, davali pomenute moćne tuberkulostatike ne u punim dejstvujućim, već u smanjenim dozama, tj. od po 1/3 efikasne doze, računajući na već sigurno dokazani sabirni, ako ne i sinergetični efekat.

Dobijeni rezultati su nam jasno pokazali da su navedene smanjene pojedinačne doze pomenutih tuberkulostatika bile manje ili više ne-

moćne da spreče razvoj tuberkulozne infekcije. Međutim, udruženo davanje imalo je pun efekat u sprečavanju razvoja tuberkulozne infekcije.

Davanje pomenute mešavine tuberkulostatika u slučaju jedne već u velikoj meri razvijene eksperimentalne tuberkulozne infekcije dovelo je do pune regresije već ranije stvorenih tuberkuloznih lezija, što nesumnjivo govori o njihovom jasno izraženom sabirnom efektu.

UTICAJ NAIZMENIČNOG NEDELJNOG DAVANJA TUBERKULOSTATIKA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Ovim eksperimentom mi smo želeli da utvrdimo kako deluju: streptomycin, izonijazid, kanamicin, trekator, cikloserin, miambutol i rifadin kada se daju naizmenično od po jedne nedelje u slučaju jedne već razvijene eksperimentalne tuberkulozne infekcije zamorčadi. Davanje pomenutih tuberkulostatika početo je 3 nedelje posle inokulacije, tj. u vreme već razvijene tuberkulozne infekcije, a davanje je trajalo 6 meseci, kada je jedan deo zamorčadi žrtvovan da bi se video efekat tretiranja, dok je drugi deo životinja ostavljen bez tretiranja u toku dalja 3 meseca.

Iz eksperimentom dobijenih rezultata jasno se videlo da je ovaj način tretiranja bio vrlo efikasan i da je doveo ne samo do zaustavljanja širenja tuberkulozne infekcije, već i do regresije ranije stvorenih tuberkuloznih lezija. Međutim, obustava davanja lekova imala je za posledicu ponovno širenje tuberkulozne infekcije i uginuće životinje usled generalizovane tuberkuloze.

Ovaj nam eksperiment još jednom potvrđuje naša ranija tvrđenja da pomenuti tuberkulostatici nisu bili u stanju da u navedenom vremenu i u navedenim dozama unište prisutne BK u organizmu. Pored toga, ovakav način tretiranja prenet na kliniku imao bi veliki značaj zbog povoljnog terapijskog efekta, zbog smanjene opasnosti od toksičnosti i verovatno radi manje mogućnosti stvaranja rezistencije.

UTICAJ HORMONA ACTH I HIDROKORTIZONA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

S obzirom na veliki značaj koji imaju ACTH i kortizon u modernoj terapiji, kao i s obzirom na protivurečne rezultate dobijene od strane raznih autora o njihovom dejstvu kako u slučaju eksperimentalne tuberkuloze tako i u kliničkoj primeni tuberkuloze, to smo i mi želeli da našim eksperimentima ispitamo kako ovi moćni hormoni deluju na eksperimentalnu tuberkulozu kad su dati sami ili u kombinaciji sa izonijazidom.

Naši eksperimenti su nam jasno pokazali da ni ACTH ni hidrokortizon u upotrebljenim dozama nemaju nikakvog uticaja kako na razvoj tako i na jednu već razvijenu tuberkuloznu infekciju zamorčadi.

Dati u kombinaciji, bilo ACTH bilo hidrokortizon, sa izonijazidom pokazali su jasno izraženo sinergetično dejstvo koje se manifestovalo time što je ova kombinacija bila u stanju da dovede do regresije već nastalih tuberkuloznih promena u toku 4 nedelje od dana inokulacije. Samo davanje izonijazida u odgovarajućoj dozi nije bilo u stanju da da tako dobar efekat.

UDRUŽENO DEJSTVO TUBERKULINA I STREPTOMICIN-IZONIJAZIDA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU

Da bi jedan tuberkulostatik mogao da dejstvuje, on mora da dođe u dovoljnoj koncentraciji u kontakt sa BK u organizmu. To je razlog da je kod kavernozne tuberkuloze efekat tuberkulostatične terapije u velikoj meri smanjen pošto zid kaverne predstavlja izvesnu barijeru i pošto je koncentracija tuberkulostatika u kaverni smanjena. Iz toga razloga neki autori su smatrali da bi trebalo pribеći izvesnim sredstvima koja bi bila u stanju da tu smetnju otklone i poboljšaju stepen vaskularizacije u zidu kaverne, što bi imalo za rezultat veći priliv krvi pa i tuberkulostatika. U tom cilju predlagani su tuberkulin, kalijumjodat i neka druga sredstva.

Još Virhov je opisao da unošenje tuberkulina u tuberkulozni organizam izaziva perifokalne inflamatorne reakcije praćene, pored drugih, jednom intenzivnom vaskularizacijom ognjišta. Lokalne, fokalne i opšte reakcije koje tuberkulin može da prouzrokuje u tuberkuloznom organizmu zavisne su, s jedne strane, od jačine lezija, a s druge strane — od količine unetog tuberkulina. Tragičan pokušaj uvođenja od strane Roberta Koha tuberkulina u terapiju tuberkuloze dobro je poznat. Međutim, pojavom moćnih tuberkulostatika ova je opasnost otklonjena.

Mi smo u našim eksperimentima prilikom jedne početne eksperimentalne generalizovane tuberkulozne infekcije zamorčadi upotreabili zajedničku terapiju tuberkulinom i izonijazidom ili streptomycinom, ili pak udruženo — i jednim i drugim. Posle 190 dana od početka tretiranja mi smo našli da je efekat kombinovanog lečenja tuberkulinom uz pomenute tuberkulostatike bolji od onoga postignutog upotrebom samih tuberkulostatika.

Na osnovu naših eksperimentalno dobijenih rezultata mi smo savetovali kliničarima primenu ovako kombinovane terapije u lečenju kavernoznih oblika tuberkuloze.

PROBLEM REZISTENCIJE NA TUBERKULOSTATIKE

I mi smo našim eksperimentima dokazali potpuno odsustvo efekta tuberkulostatikâ prema kojima je već stvorena rezistencija. Pri tome je efekat drugog tuberkulostatika ostao nedernut kada se radilo o streptomycinu i izonijazidu.

Naši eksperimenti u vezi s pitanjem sticanja rezistencije BK prema raznim tuberkulostaticima in vitro i in vivo pokazali su da je dosta lako postići rezistenciju prema tuberkulostaticima u kulturi sukcesivnim povećavanjem doza. Međutim, mi u našim eksperimentima nismo uspjeli dobiti ni najmanji stepen rezistencije prema izonijazidu, miambutolu i rifadinu ni posle bilo pojedinačnog bilo udruženog tretiranja tuberkuloznih zamorčadi u toku 6 meseci pomenutim tuberkulostaticima. Verovatno da je tome razlog prisustvo u organizmu zamorčeta nekih faktora koji negativno deluju na sticanje rezistencije BK prema ovim tuberkulostaticima.

Ispitujući postojanost stečene rezistencije BK na INH, mi smo našli da je stečena rezistencija slabe jačine reverzibilna, tj. da se dužim stajanjem ili pasiranjem dâ ponovo vratiti ranija osetljivost.

IMUNOGENA SVOJSTVA BK REZISTENTNIH PREMA RAZNIM TUBERKULOSTATICIMA

I naši eksperimentalni radovi su pokazali da BK sa sticanjem rezistencije gubi u virulenciji prema zamorčetu. Taj gubitak virulencije srazmeran je stepenu postignute rezistencije, tako da visoko rezistentni BK prema izonijazidu i streptomycinu ubrizgani zamorčadima dovode samo do lokalnih promena bez sposobnosti za dalju generalizaciju.

Mi smo našim eksperimentom želeli da ispitamo kakva je imuno-gena moć tako veštačkim putem učinjenih slabo ili avirulentnih BK.

Za ovaj eksperiment uzeli smo nekoliko grupa zamorčadi i inokulisali svaku grupu posebice visokorezistentnim sojevima BK prema streptomycinu, izonijazidu i PAS-u. Četvrta grupa zamorčadi dobila je BCG-vakcinu.

Posle određenog vremenskog perioda sve grupe, kao i jedna nova kontrolna dobile su virulentan soj BK.

Dobijeni rezultati su pokazali da su zamorčad iz svih grupa koje su ranije dobile rezistentne slabo virulentne BK stekle jedan stepen imuniteta jednak onome koji je dobijen unošenjem BCG-vaksine. Takođe je nađeno da su svi ovi sojevi BK, kao i BCG-vakcina posedovali i punu alergizirajuću moć.

Još uvek ostaje otvoreno pitanje u koliko su meri na tuberkulostatike rezistentni BK i manje virulentni prema čoveku. Za to kliničkih dokaza još nemamo.

SUDBINA REINOKULACIJOM UNETIH BK

Kochov fenomen bazira se na drugačijem reagovanju ranije inficiranog organizma sa BK prema reinokulaciji. Za eksperimentalni dokaz ovog fenomena postoji više modela. Mi smo se poslužili za to BK osetljivim i rezistentnim sojem na streptomycin. Tom prilikom i mi smo eksperimentalno dokazali da reinokulacijom uneti BK ne idu dalje od regionalnih limfnih žlezda.

UTICAJ PERTUSIS, DIFTERIČNE I TIFUSNE VAKCINE NA IMUNOGENOST B O G

U našim ranijim eksperimentima mi smo dokazali povoljan uticaj BCG-vakcine na difterični anatoksin u smislu pojačanog imuniteta protiv difterije.

Ovim našim eksperimentom mi smo želeli da ispitamo kako difterična, pertusis i tifusna vakcina utiču na imunogenost BCG. Tom prilikom mi smo dobili isto tako dobar imunitet kao što je i onaj dobijen samom BCG-vakcinom. Ovaj nalaz jasno govori o mogućnosti kombinovanja ovakve vakcinacije iz razloga što ne postoji nikakav antagonizam između navedenih vakcina i BCG.

PITANJE HEMIOPROFILAKSE TUBERKULOZE

Prema našim eksperimentima, hemioprofilaksa tuberkuloze pomoću INH može biti korisno primenjena samo u specijalnim prilikama i za određeni vremenski period.

UTICAJ TUBERKULOSTATIKA NA POJAVU ALERGIJE

Naši eksperimentalni nalazi prvi su pokazali da prilikom zaštitnog davanja izonijazida, tj. od dana inokulacije pa nadalje, ne dolazi do pojave tuberkulinske probe kod zamorčadi sve dok se izonijazid daje, makar to trajalo i po više meseci. Međutim, ako je došlo već do pojave tuberkulinske reakcije pre davanja izonijazida, ovaj nema više nikakvog uticaja kako na njenu jačinu, tako i na njeno trajanje.

Moć sprečavanja alergične reakcije ima samo izonijazid a ne i drugi dosad od naše strane ispitivani tuberkolstatiki. Otuda je i naš zaključak da je mehanizam dejstva izonijazida na BK drugojačiji od ostalih tuberkulostatika.

Tuberkulostatiki pa i drugi antibiotici mogu na dva načina da deluju u smislu sprečavanja imunološke reakcije organizma. Jedan način bi bio taj da antibiotici dovode do brzog uništenja infektivnog agensa i izostanka vremena, za njegovo antigensko dejstvo. Drugi način bi se sastojao ne u uticaju na infektivni agens već na imunološki reaktivne snage organizma. U našem slučaju radilo bi se o ovom drugom načinu, jer u organizam uneti BK nije uništen davanjem izonijazida.

Istovremeno naši eksperimenti su nam pokazali jednu važnu činjenicu, a ta je da izonijazid počeo da se daje od momenta inokulacije pa nadalje ne samo da sprečava pojavu tuberkulinske reakcije, već sprečava i imunogenu moć inokulisanih BK, što nije slučaj sa streptomycinom, pa smatramo da o toj činjenici treba voditi računa prilikom primene ovih lekova.

TUBERKULOZA KAO ETIOLOŠKI FAKTOR STERILITETA

S obzirom na veliki značaj steriliteta žena kao i na razne faktore koji mogu dovesti do njega, poznata je i tuberkuloza kao jedan od etioloških činilaca.

U seriji izvršenih pregleda menstrualne krvi sterilnih žena mi smo otkrili prisustvo BK u 10,29% pregledanih žena.

Ovom prilikom želimo navesti da se metoda inokulacije pokazala kao jedina efikasna za detekciju BK u menstrualnoj krvi.

PITANJE ULOGE NASLEĐA KOD TUBERKULOZE

I mi smo želeli da vidimo eksperimentalnim putem da li je tuberkuloza nasledna bolest. Mi smo eksperimentalnim putem izazvali generalizovane forme tuberkuloze kod skotnih zamorčadi. Tom prilikom našli smo da mladunci rođeni od tuberkuloznih majki nisu inficirani tuberkulozom. Takođe smo ustanovili da se na novorođenu zamorčad od tuberkuloznih majki ne prenose ni reagini ni neka druga zaštitna antitela.

NASTALE TEŠKOĆE ZBOG PRIMENE TUBERKULOSTATIKA U LABORATORIJSKOJ DETEKCIJI TUBERKULOZNE INFЕКЦИЈЕ

Sve do široke primene tuberkulostatika smatrano je da je najsigurnija metoda za detekciju BK u patološkim produktima biološki opit na zamorčadima. Međutim, danas se zna da sa sticanjem rezistencije

prema tuberkulostaticima BK u velikoj meri, ako ne i potpuno, gubi virulenciju prema zamorčadima, te prema tome biološka metoda detekcije danas nema onaj značaj koji je imala ranije.

MOGUĆE NEZGODNE POJAVE PRILIKOM UPOTREBE TUBERKULOSTATIKA

U ovom radu izneli smo našu šemu nezgoda do kojih može doći prilikom upotrebe raznih tuberkulostatika u terapiji tuberkuloze. Takođe smo izložili i metode kojima se mogu izbeći neželjene posledice antituberkulostatične terapije.

MILUTIN ĐURIŠIĆ

CONTRIBUTION DE NOTRE EXPERIENCE A L'EXAMEN DE LA TUBERCULOSE

RESUME

S'occupant au cours des années du problème de la tuberculose, l'auteur lui-même et avec ses collaborateurs avait publié une série de résultats des expériences faites dans ce domaine. Avant tout on avait examiné l'effet particulier de différents tuberculostatiques tels que: streptomycine, PAS, isoniazide, trecator, kanamycine, capréomycine, myambutole et rifadine, et cesi tant »in vitro« que »in vivo«. On essayait de trouver des doses particulières les plus efficaces, tant du point de vue prophylaxie que le traitement de la tuberculose expérimentale. A cette occasion-ci on jugeait important d'observer la manière d'utilisation et d'emploi de ces médicaments, les délais et intervalles ainsi que la durée du traitement. L'effet toxique était aussi strictement observé.

Au cours de l'expérience, une partie de ces examens était dédiée au problème du »mécanisme« des effets causés par ces tuberculostatiques, c'est-à-dire de leur effet inhibiteur ou bactéricide par rapport à la thèse sur le B. K. »viable et non viable«.

Les résultats des expériences se rapportant au traitement combiné par les tuberculostatiques sont très importants, tant du point de vue théorique que pratique. Ces expérimentations ont également approuvé l'effet simultané d'une thérapeutique combinée. Cette thérapeutique combinée par des tuberculostatiques trouve de plus en plus une large application pratique en vue de: traitement plus efficace, économie en médicaments, possibilité d'éviter l'effet toxique et de devenir résistent de beaucoup plus tard.

Par la voie expérimentale on examinait l'effet commun de certains tuberculostatiques et tuberculine appliqués à la fois en cas d'une infection expérimentale plus avancée. De même on examinait l'effet commun des tuberculostatiques et de l'hormone ACTH et de l'hydrocortizone.

En ce qui concerne le domaine de l'immunité par rapport à la tuberculose, on procédait à l'examen, par la voie expérimentale, de l'effet

des tuberculostatiques susmentionnés sur l'apparition et le cours des essais allergiques pratiqués en cas de la tuberculose expérimentale. C'est à cette occasion que l'auteur avait démontré, le premier, les différences y existantes. On s'occupait de la question concernant l'hérédité et l'immunité en cas de tuberculose. D'un grand intérêt sont également les travaux visant la question de l'influence subie par certains tuberculostatiques sur la puissance immunogène du bacille de la tuberculose. Les études démontrant que les souches virulentes du B. K., après avoir acquis une haute résistance vis-à-vis certains tuberculostatiques, perdent, dans une large mesure, leur virulence sur les cobayes, mais pourtant manifestent clairement leur puissance immunogène — sont d'une importance spéciale.

BIBLIOGRAFIJA

OBJAVLJENIH RADOVA PROF. dra MILUTINA ĐURIŠICA I SARADNIKA

1. Da li streptomycin deluje na bacile tuberkuloze in vitro. Srpski arhiv, Beograd, 1947, 8, 681.
2. Dejstvo streptomicina na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. Srpski arhiv, Beograd, 1948, 9/10, 733.
3. Pitanje streptomycin rezistentnih sojeva Bacila tuberkuloze i njihov značaj u lečenju tuberkuloze. (U saradnji sa P. Nešković) Srpski arhiv, Beograd, 1949, 12, 900.
4. Da li se na stečenu rezistenciju prema uobičajenoj dozi streptomicina može nepovoljno uticati većim dozama ovog leka. (U saradnji sa P. Nešković) Srpski arhiv, Beograd, 1950, 1, 16.
5. Dejstvo streptomicina i PAS-a i njihove kombinacije na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U saradnji sa P. Nešković) Srpski arhiv, Beograd, 1951, 2, 105.
6. Le probleme de l'action bactericide de la streptomycine sur le bacille de la tuberculose. (U saradnji sa P. Nechkovitch) Revue d'Immunologie, Paris, 1951, t. XV, No 4, 217.
7. Uticaj PAS-a u kombinaciji PAS i streptomycin na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi prouzrokovanu streptomicino rezistentnim sojem. (U saradnji sa P. Nešković) Zbornik XIII Srpske akademije nauka — Institut za fiziologiju razvika, genetiku i selekciju, Beograd, 1951.
8. Uticaj različitih doza streptomicina davanih u raznim vremenskim razmacima na razvike bacila tuberkuloze kod eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi. (U saradnji sa Nešković. P.) Zbornik XIII Srpske akademije nauka — Institut za fiziologiju razvika, genetiku i selekciju, Beograd, 1951, 1, 35.
9. Da li dolazi do negativacije tuberkulinske alergične reakcije kod zamorčadi tretiranih streptomicinom? (U saradnji sa P. Nešković) Glas CCII Srpske akademije nauka — Odeljenje medicinskih nauka, Beograd, 1951, 3, 78.
10. Détermination de l'activité de l'hydrazide de l'acide isonicotinique à l'égard du bacille tuberculeux, par inoculation sud oeuf incubé. (U saradnji sa Harissiyades S.) C. R. S. B., Paris, 1952, t. CXLVI, 1844.
11. Influence de l'hydrazide de l'acide isonicotinique sur le développement de la tuberculose expérimentale chez les cobayes. (U saradnji sa P. Nechkovitch, V. Radoytchitch). Revue d'Immunologie, Paris, 1953, t. XVI — No 1/2, 24. La Presse Médicale, Paris, 1953, 61, No 5, 82.
12. Peroralno dejstvo hidrazida izonikotinske kiseline na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa V. Radojčić, P. Nešković). Srpski arhiv, Beograd, 1953, 4, 325.

13. Studija dejstva hidrazida izonikotinske kiseline i p-aminosalicilne kiseline (PAS) na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa Drndarski K.). *Acta pharmaceutica Jugoslavica*, Zagreb, 1953, 2/3, 168.
14. Uticaj hidrazida izonikotinske kiseline (rimifona) davanog svake druge nedelje na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski). *Naučno društvo Crne Gore — Odjeljenje za medicinske nauke*, Cetinje, 1953, 2, 18.
15. Pitanje baktericidnosti kombinacije INH i streptomicina prema bacilu tuberkuloze. Uticaj reinokulacije na razvoj eksperimentalne tuberkuloze gornjom kombinacijom. (U sar. sa P. Nešković, K. Arsenijević.) *Zbornik radova III kongresa fiziologa Jugoslavije*, Beograd, 1953.
16. Uticaj streptomicina i hidrazida izonikotinske kiseline na pojavu i tok alergije kod eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi. *Zbornik radova III kongresa fiziologa Jugoslavije*, Beograd, 1953, 254.
17. De l'influence de l'hydrazide de l'acide isonicotinique, seul et en combinaison avec les P. A. S. et la streptomycine, sur le développement de la tuberculose chez les cobayes. *Atti del VI Congresso internazionale di Mikrobiologia*, Roma, 1953, 1, 546.
18. Studija dejstva hidrazida izonikotinske kiseline i p-aminosalicilne kiseline na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski.) *Srpski arhiv*, Beograd, 1953, 11, 1061.
19. Uporedna vrednost alergične reakcije i hemaglutinacije kod eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi. (U sar. sa S. Mršević-Dragutinović.) *Srpski arhiv*, Beograd, 1954, 12, 1958.
20. Upotreba tuberkulina kao nadražajnog sredstva u lečenju tuberkuloze streptomycinom i hidrazidom izonikotinske kiseline. (U sar. sa P. Nešković.) *Acta pharmaceutica*, Zagreb, 1955, 2, 75.
21. Une souche de bacille tuberculeux isoniazido-résistante peut-elle devenir sensible? (U sar. sa B. Bandur-Mandelson.) *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, Paris, 1955, t. 241, 259.
22. Uticaj raznih tuberkulostatika na tok eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi prouzrokovane jednim streptomycin rezistentnim sojem. (U sar. sa B. Bandur.) *Srpski Arhiv*, Beograd, 1965.
23. Istovremena upotreba velikih doza tuberkulina i izonijazida u lečenju eksperimentalne tuberkuloze zamorčadi. *Higijena VII, Radovi II kongresa preventivne medicine*, Beograd, 1956, 205.
24. Über das Problem der sog. »Viable et nonviable« Tuberkelbazillen bei der experimentellen Tuberkulose der Meerschweinchen, die mit grossen Einzeldosen von Streptomycin, Isoniazid und deren Kombinationen behandelt wurden. (U sar. sa K. Drndarski.) *Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*, Basel (Schwiz), 1958, 21 No 1, 115.
25. L'effet de certains vaccins sur l'effet immunogène au vaccin B. C. G. *Archives Belges de médecine sociale, hygiène, médecine du travail et médecine légale*, Bruxelles, 1959, 6, 408.
26. Dejstvo Cycloserina na Bacile tuberkuloze in vitro i na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski, S. Radojević.) *Acta pharmaceutica Jugoslavica*, Zagreb, 1959, 4, 157.
27. »Da li desenlibizujuća alergija« predstavlja imuno stanje? Prilog poznavanja stečenog imuniteta kod tuberkuloze. (U sar. sa V. Nešković.) *Tuberkuloza — časopis jugoslovenskih ftiziologa*, Beograd, 1960, 1, 55.
28. Trudnoća kod genitalne tuberkuloze i vrednost bakteriološke dijagnoze. (U sar. sa B. Stambolović) *Srpski arhiv*, Beograd, 1960, 4, 381.
29. Uticaj hormona ACTH i hidro Kortizona na eksperimentalnu tuberkulozu kod zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski, V. Nešković.) *Acta pharmaceutica Jugoslavica*, Beograd, 1961, XV, 3, 289.
30. Dejstvo 1314 TH na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski, V. Nešković.) *Acta pharmaceutica Jugoslavica*, Zagreb, 1961, 4, 173.

31. Dejstvo INH i hormona ACTH na eksperimentalnu eksudativnu tuberkulozu. (U sar. sa K. Drndarski i V. Šćepan.) Glas SANU, knjiga 17, str. 197, 1964.
32. Naši eksperimentalni doprinosi pitanju hemioprofilakse tuberkuloze. (U sar. sa K. Drndarski i Lj. Đorđević.) Arhiv za farmaciju, III—IV, 261, 1964.
33. Superinfekcija zamorčadi streptomycinorezistentnim sojem Bacila tuberkuloze. (U sar. sa V. Radojčićem.) Arhiv za farmaciju, 3—4, 269, 1964.
34. Ponašanje mladih zamorčadi rođenih od TBC majki prema eksperimentalnoj infekciji. (U sar. sa Koviljkom Drndarski.) Zbornik radova Medicinskog fakulteta 23, 1964, Beograd.
35. Moguće nezgodne pojave prilikom upotrebe tuberkulostatika. Arhiv za farmaciju, 3—4, 233, 1964.
36. Imunogena svojstva BK rezistentnih prema raznim tuberkulostaticima. (U sar. sa K. Drndarski i Verom Nešković.) Glas SANU, CCLXI, Vol. 18, 69, 1965.
37. Teškoće nastale u laboratorijskoj dijagnostici tuberkuloze usled primene tuberkulostatika. Galenika, god. VIII, Br. 1. 6, 1966.
38. Dejstvo kanamycina in vitro na rast BK i in vivo na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U Sar. sa K. Drndarski.) Glas SANU, CCLXXI, Vol. 20, 101, 1967.
39. Dejstvo Capreomycina na eksperimentalnu TBC zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski.) Saopštenja INST za TBC — Srem. Kamenica, br. 3, 18, 1968.
40. Uticaj davanja više tuberkulostatika na eksperimentalnu TBC. (U sar. sa K. Drndarski i V. Leposavić.) Glas SANU, CCLXXV, Vol. 22, 125, 1969.
41. Dejstvo Myambutola na rast BK u kulturi i na eksperimentalnu TBC zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski i Milom Budimir.) Zbornik radova I kongresa Mikrobiologa Jugoslavije 176, 1969, Beograd.
42. Udruženo dejstvo tuberkulostatika. (U sar. sa K. Drndarski i M. Jovanović.) Simpozijum o tuberkulostaticima, SANU, Beograd, 1971.
43. Zaštitno i terapisko dejstvo Rifadina na eksperimentalnu TBC. (U sar. sa K. Drndarski i Lj. Manković.) Simpozijum o tuberkulostaticima SANU, Beograd, 1971.
44. Uticaj naizmeničnog nedeljnog davanja tuberkulostatika na eksperimentalnu tuberkulozu zamorčadi. (U sar. sa K. Drndarski i M. Jovanović.) Simpozijum o tuberkulostaticima, SANU, Beograd, 1971.

