

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLVIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 17.



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

SARAJEVO
1973.

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

THROMBOANGIITIS OBLITERANS I REZULTATI PIROTERAPIJE MALARIJOM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IV stadij: pojava nekroze i gangrene.

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

Tabela 1.

STADIJ OBOLJENJA I BROJ OBOLJELIH MALARIJOM

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

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

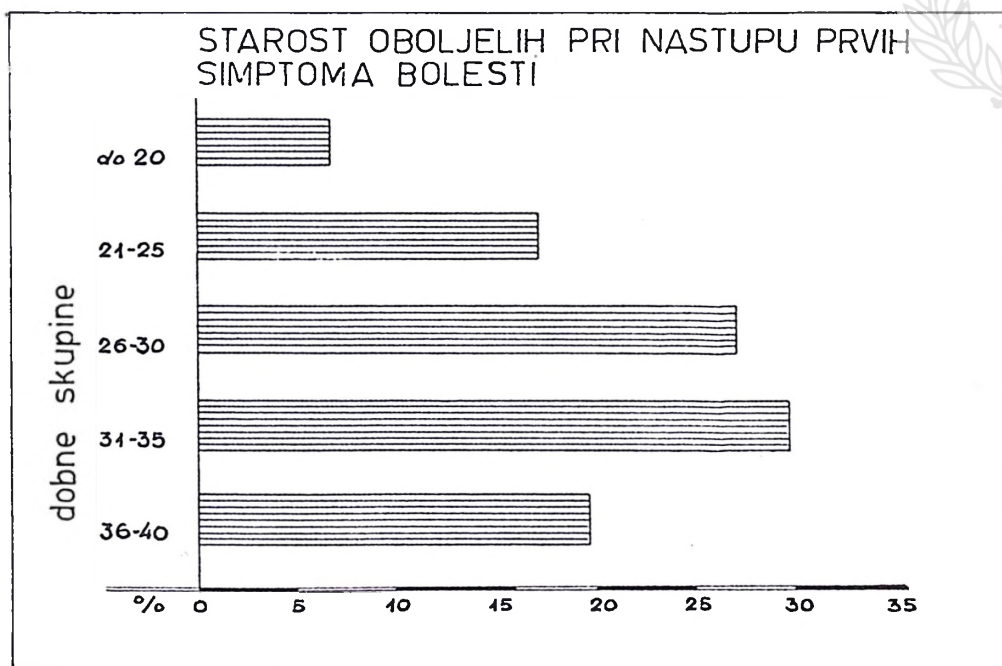
S obzirom na starost pacijenata (tab. br. 2), najveći broj (30,7%) pripadao je dobnoj skupini od 31—35 godina, a zatim slijedi dobna skupina od 36—40 godina (29,8%). Prosječna starost oboljelih bila je oko 34 godine.

Tabela 2.

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

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

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



Grafikon I

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

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

Tabela 3.

ANAMNESTIČKI PODACI O TRAJANJU OBOLJENJA
DO HOSPITALIZACIJE

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

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

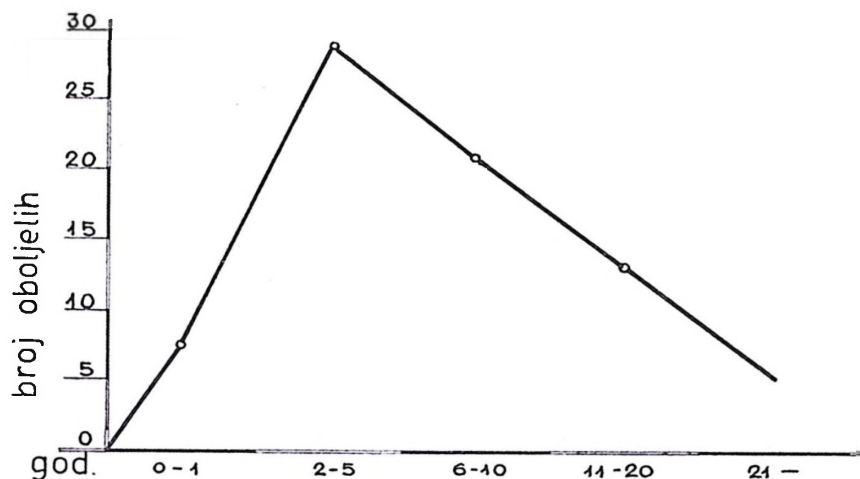
Prema tome, u većine pacijenata do dijagnoze protekne dosta vremena i liječenje se započinje kasno. Od ukupno 114 oboljelih, u IV stadiju bolesti, u kojem dolazi do trajnih posljedica, bilo je više od polovine pacijenata (76), a poznato je da veoma mali broj pacijenata pri kraćem trajanju oboljenja (do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

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

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

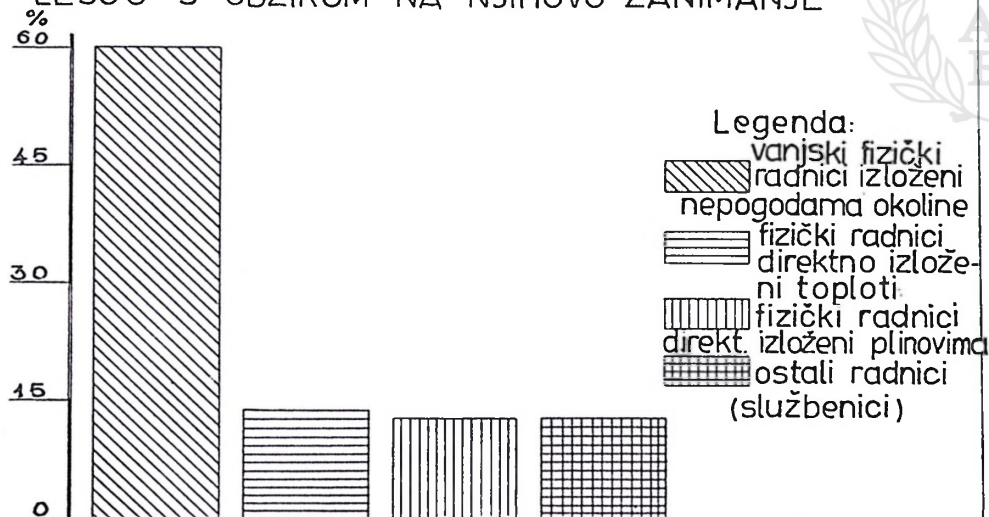
Iako se na osnovu ove analize ne može reći koju etiološku ulogu imaju vanjski faktori koji su vezani za određena zanimanja i njihov mehanizam djelovanja u patogenezi Buergerove bolesti, sigurno je da su ti faktori veoma značajni u toj problematici.

TRAJANJE OBOLJENJA DO POJAVE IV STADIJA



Grafikon II

RASPODJELA PACIJENATA SA BUERGEROVOM BOLEŠĆU S OBZIROM NA NJIHOVO ZANIMANJE



Grafikon III

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

T A B E L A

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Piroterapiju malarijom prvi put je primijenio 1917. godine bečki psihijatar W a g n e r J a u r e g g za liječenje progresivne paralize, a u posljednje vrijeme primjenjuje se i u liječenju Buergerove bolesti [C o r e l l i (1966)⁷, K a u f e r, P r c i ć i saradnici (1967)¹³].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 4.

UČESTALOST PUŠAČA MEĐU PACIJENTIMA SA BUERGEROVOM BOLEŠĆU I STADIJ OBOLJENJA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 5.

REZULTATI NEPOSREDNO POSLIJE ZAVRŠENOG LIJEČENJA
MALARIJOM PREMA POSTOJEĆIM SIMPTOMIMA PRIJE PIROTERAPIJE

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

Tabela 6.

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

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

Tabela 7.

STANJE PACIJENATA 12—36 MJESECI POSLIJE TERAPIJE MALARIJOM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 8 a.

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

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

Tabela 8 b.

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

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

ZAKLJUČAK

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

THROMBOANGIITIS OBLITERANS AND RESULTS OBTAINED BY PYRETOTHERAPY USING MALARIA

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LITERATURA

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

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