

**M. ĐURIŠIĆ, M. VLAHOVIĆ
I M. JOVANOVIĆ**

DEJSTVO HIJALURONIDAZE I NEKIH TUBERKULOSTATIKA NA EKSPERIMENTALNU TUBERKULOZU ZAMORČADI

Jedan od osnovnih uslova za efikasno delovanje tuberkulostatika jeste da lek u dejstvujućoj dozi dopre do žarišta tuberkulozne infekcije, tj. do samih prouzrokovaca bolesti. Međutim, koji put se dešava da pristup leka u dovoljnoj koncentraciji bude otežan ili onemogućen. Tako je poznato da u slučaju nekih teških formi tuberkulozne infekcije, kao što je kavernoza tuberkuloza, zbog anatomske građe zidova kaverne vaskularizacija bude otežana pa samim tim i prilikom leka u dovoljno efikasnoj dozi. Otuda su i rezultati lečenja ovakvih formi mnogo slabiji.

Uviđajući ovu činjenicu razni autori su sa manje ili više uspeha pokušali da dodatnim sredstvima utiču na zid kaverne u cilju izazivanja jednog lokalnog zapaljivog procesa u samom zidu a samim tim i jače vaskularizacije i priliva žarištu dovoljne količine leka, ili pak upotrebom nekih sredstava koja raspolažu faktorom prodornosti i koja su u stanju da dovedu do istog rezultata. Za postizanje ovog cilja razni autori su u klinici a i mi u eksperimentu upotrebili tuberkulin i kalijum-jodat.

Mi smo ovim našim eksperimentom želeli da vidimo kako hijaluronidaza koja ima osobinu faktora prodornosti deluje na jednu tešku eksperimentalnu tuberkulozu u kombinaciji sa nekim poznatim tuberkulostaticima.

Tehnika rada

Za ovaj eksperiment odabrali smo grupu od 18 zamorčadi od kojih je svako bilo teško 500 g. Svu zamorčad smo inokulisali potkožnim putem u predelu desne prepone sa po 0,2 mg jedne sveže domaće virulentne kulture BK osetljive prema upotrebljenim tuberkulostaticima.

Šest nedelja posle inokulacije zamorčad smo podelili u 3 grupe od po 6 zamorčadi.

Prva grupa je ostavljena da služi kao kontrola bez tretiranja.

Druga grupa je tretirana počevši od 6. nedelje od dana inokulacije svakodnevno u jedan mah preko usta mešavinom od 5 mg INH, 10 mg Rifadina i 20 mg Myambutola. Tretiranje je nastavljeno u toku sledeća 3 meseca kada su žrtvovana 2 zamorčeta ove grupe, dok su poslednja 2 zamorčeta žrtvovana 2 meseca kasnije posle obustave tretiranja.

Treća grupa je tretirana na isti način kao i druga samo s tom razlikom što je uz navedene tuberkulostatike dobijala svakodnevno potkožnim putem još i 0,5 ml hijaluronidaze u toku 6 nedelja, a zatim je obustavljeno davanje. Iz ove grupe žrtvovana su 2 zamorčeta 3 meseca od početka tretiranja, tj. u momentu kada je obustavljeno tretiranje, dok su ostala zamorčad ove grupe žrtvovana 2 meseca kasnije, tj. 5 meseci od početka tretiranja.

Kod svih zamorčadi, kako uginulih u toku eksperimenta tako i žrtvovanih, u toku i na kraju eksperimenta kontrolisane su lokalne promene na mestu inokulacije, rađena je autopsija, opisivane makroskopski vidljive promene na organima i merena težina slezina kao važan indikator težine tuberkulozne infekcije.

Dobijeni rezultati

Sva inokulisana zamorčad pokazivala su posle dve nedelje od inokulacije lokalne znake tuberkulozne infekcije u vidu otoka re-

Lokalni nalaz, dani uginuća i težina slezine zamorčića kontrolne grupe
Local, finding, days of death and weight of spleen of the guinea-pigs of the control group

Tab. N° 1

Broj zamorčeta Number of guinea-pigs	Lokalni nalaz Local finding	Dani uginuća Days of death	Težina slezine Weight of spleen
1.	biber, papper G.T.	40	7,0
2.	grašak, pea G.T.	42	7,0
3.	pasulj, bean G.T.	60	1,5
4.	lešnik, hazel-nut G.T.	60	12,5
5.	O.A. G.T.	65	15,0
6.	pasulj, bean —	68	18,0

G.T. — generalizovana tuberkuloza, generalized tuberculosis

O.A. — otvoren apsces, opened abscess

gionalnih limfnih žlezda, koji je dostizao veličinu oraha u toku nekoliko sledećih nedelja, da na kraju 6. nedelje dovede do otvorenog apscesa.

Sva zamorčad kontrolne grupe uginula su od teške generalizovane tuberkuloze posle 40, 42, 60, 65 i 68 dana od dana inokulacije ili u srednjem vremenu od 56 dana, kao što se to vidi iz priložene tabele.

Prilikom autopsije kod svih uginulih zamorčadi nađene su na organima promene teške generalizovane tuberkuloze sa težinom slezina od 7,0; 7,0; 1,5; 12,5; 15,0 i 18,0 g.

Dejstvo tuberkulostatika
Effect of tuberculostatica

Tab. N° 2

Broj zamorčeta Number of guinea-pigs	Uginuli Died Dani uginuća, Days of death Lokalni nalaz, Local finding Težina slezine, Weight of spleen	Žrtvovani Killed			
		Posle 3 meseca After 3 months		Posle 5 meseci After 5 months	
		Lok. nalaz Loc. find.	Težina sl. Weight of spleen	Lok. nalaz Loc. find.	Težina sl. Weight of spleen
1.	36, orah, nut, 5,5				
2.	46, O.A., 9,0				
3.		kukuruz, corn	0,5		
4.		kukuruz, corn	1,0		
5.				pasulj, bean	2,0
6.				proso, millet	6,5

O.A. — otvoren apsces, opened abscess

Kao što se iz tabele br. 2 vidi, iz druge grupe zamorčadi, tretirane samo navedenim tuberkulostaticima, počevši od 6. nedelje posle inokulacije pa u toku dalja 3 meseca uginula su u toku eksperimenta 2 zamorčeta, prvo 36 a drugo 46 dana od početka tretiranja. Prilikom autopsije kod oba uginula zamorčeta nađene su na organima promene generalizovane tuberkuloze, dok je težina slezine kod prvouginulog iznosila 5,5 g a kod drugog 9,0 g.

Dva zamorčeta iz ove grupe žrtvovana su 3 meseca od početka tretiranja, tj. u momentu prestanka tretiranja. Prilikom autopsije ova 2 žrtvovana zamorčeta na organima nisu nađene makroskopski vidljive promene. Težina njihovih slezina iznosila je svega 0,5 i 1,0 g.

Poslednja 2 zamorčeta iz ove grupe žrtvovana su na kraju eksperimenta, tj. 2 meseca posle prestanka tretiranja. Prilikom autopsije ni kod ova 2 zamorčeta nisu nađene na organima makroskopski vidljive promene ali težina njihovih slezina iznosila je 2,0 i 6,5 g.

Udruženo dejstvo hijaluronidaze i tuberkulostatika
Associated effect of hyaluronidase and tuberculostatica

Tab. N° 3

Broj zamorčeta Number of guinea-pigs	Dani uginuća Days of death	Žrtvovani Killed			
		Posle 3 meseca After 3 months		Posle 5 meseci After 5 months	
		Lok. nalaz Loc. find.	Tež. slez. Weight of spleen	Lok. nalaz Loc. find.	Tež. slez. Weight of spleen
1.	—	—	0,5		
2.	—	—	1,5		
3.	—			grašak, pea	2,0
4.				proso, millet	1,5
5.				pasulj, bean	1,5
6.				lešnik, hazel-nut	2,5

Kao što se iz tabele br. 3 vidi iz treće grupe zamorčadi, tretirane kombinacijom navedenih tuberkulostatika i hijaluronidaze, u toku eksperimenta nije uginulo nijedno zamorče.

Dva zamorčeta iz ove grupe žrtvovana su 3 meseca od početka tretiranja, tj. u času obustave tretiranja. Prilikom autopsije na organima žrtvovanih zamorčadi nisu nađene makroskopski vidljive promene a težina njihovih slezina iznosila je 0,5 i 1,5 g.

Četiri preživela zamorčeta ove grupe žrtvovana su na kraju ekseperimenta, tj. 2 meseca posle prestanka tretiranja ili 5 meseci od početka tretiranja. Prilikom autopsije ni kod ovih zamorčadi

nisu nađene na organima makroskopski vidljive promene. Težina slezina ovih žrtvovanih zamorčadi iznosila je 1,5; 1,5; 2,0 i 2,5 g.

Diskusija

Kao što se iz navedenih rezultata vidi sva zamorčad kontrolne grupe uginula su sa znacima teške generalizovane tuberkuloze u srednjem vremenskom razmaku od 56 dana, dok su iz grupe zamorčadi tretirane samo tuberkulostaticima uginula 2 zamorčeta, i to jedno 36 a drugo 46 dana od početka tretiranja. Prilikom autopsije ova 2 zamorčeta nađene su na organima promene generalizovane tuberkuloze sa težinom slezina od 5,5 i 9,0 g. Ovo jasno govori da tretiranje navedenim tuberkulostaticima u toku 36 i 46 dana nije bilo u stanju da dovede do regresije ranije stvorenih tuberkuloznih lezija pa ni do vraćanja težine slezina u normalne granice. Međutim, kod 2 žrtvovana zamorčeta ove grupe 3 meseca posle početka tretiranja prilikom autopsije na organima više nisu nađene makroskopski vidljive promene, a i težina slezina je svedena na normalnu meru od 0,5 i 1,0 g. Ovaj nalaz jasno govori da je za efikasno dejstvo upotrebljenih tuberkulostatika trebalo vreme od 3 meseca.

Kod 2 poslednja zamorčeta ove grupe žrtvovana 2 meseca posle prestanka tretiranja prilikom autopsije na organima takođe nisu nađene makroskopski vidljive promene, ali težina slezina ova 2 zamorčeta iznosila je 2,0 i 6,5 g. Ovaj nalaz jasno govori da je već 2 meseca posle prestanka tretiranja došlo do pojave ponovnog širenja tuberkulozne infekcije.

U grupi zamorčadi tretiranih mešavinom navedenih tuberkulostatika i hijaluronidaze u toku tretiranja nije došlo do uginuća ni jednog zamorčeta. Kod 2 žrtvovana zamorčeta ove grupe 3 meseca posle početka tretiranja prilikom autopsije nisu nađene na organima makroskopski vidljive promene. Težina slezina ovih dvaju žrtvovanih zamorčeta iznosila je 0,5 i 1,5 g.

Dok smo iz prethodne grupe zamorčadi tretiranih samo tuberkulostaticima iz nalaza 2 u toku ekperimenta uginula zamorčeta, 36 i 46 dana posle početka tretiranja, videli da je to vreme bilo kratko da se manifestuje efekat tuberkulostatika, mi iz eksperimenta gde je uz tuberkulostatike davana i hijaluronidaza ne možemo znati da li je uz pomoć hijaluronidaze rok efekta tuberkulostatika bio kraći.

Kod preostala 4 zamorčeta ove grupe žrtvovanih 2 meseca posle prestanka davanja tuberkulostatika i 3,5 meseca posle obustave davanja hijaluronidaze prilikom autopsije na organima takođe nisu nađene makroskopski vidljive promene, dok je težina slezina ovih zamorčadi iznosila 1,5; 1,5; 2,0 i 2,5 g.

Upoređujući ovu grupu zamorčadi sa prethodnom, koja je tretirana samo mešavinom navedenih tuberkulostatika bez hijaluronidaze, vidi se da je davanje hijaluronidaze i tuberkulostatika dovelo

do potpune regresije ranije stvorenih masivnih tuberkuloznih promena i do vraćanja težine slezina u skoro normalne granice. Međutim, dok je pauza od 2 meseca od dana prestanka tretiranja samo tuberkulostaticima bila dovoljna da dovede do ponovnog širenja tuberkulozne infekcije, što se vidi iz težina slezina, dotle u grupi zamorčadi tretiranih tuberkulostaticima i hijaluronidazom prema nalazima težina slezina žrtvovanih zamorčadi izlazi da je ponovni razvoj tuberkulozne infekcije usporen, ako nije i onemogućen.

ZAKLJUČAK

Iz našeg eksperimenta mogu se izvući sledeći zaključci:

1. Da je navedena mešavina INH, Rifadina i Myambutola dovela do pune regresije ranije stvorenih TBC promena na organima.
2. Da bi se postigao pun efekat lečenja navedenom kombinacijom tuberkulostatika bilo je potrebno vreme oko 3 meseca.
3. Da je obustava davanja navedenih tuberkulostatika u trajanju od 2 meseca imala za posledicu ponovnu pojavu širenja tuberkulozne infekcije.
4. Da je davanje hijaluronidaze u toku 6 nedelja uz davanje mešavine navedenih tuberkulostatika, kod jedne teške generalizovane tuberkuloze, u toku tri meseca dovelo takođe do pune regresije ranije stvorenih tuberkuloznih lezija.
5. Da nije primećen ponovan razvoj tuberkulozne infekcije dva meseca posle prestanka davanja kombinacije tuberkulostatika i hijaluronidaze, što prema našim rezultatima opravdava i čini preporučljivom upotrebu hijaluronidaze uz tuberkulostatike kod teške tuberkulozne infekcije.

Mikrobiološki institut Medicinskog fakulteta. Upravnik prof. dr M. ĐURIŠIĆ.

Rad je ostvaren u okviru Zajednice medicinskih naučnih ustanova SR Srbije.

BIBLIOGRAFIJA

1. Barbiato, A. M.: Aerosol de isoniacida e hyalurodinaza en les formes bronquiales de la tuberculosis, Sem. med. B. Air. III, 24, 1957.
2. Gabrinski T., Machon, Z., Niewia-Domska, S.: Zastosowanie hyaluronidazy jako srodka wspomagajacego dzialanie hydrazidu kwasu izonikotynowego we wlewach dooskrzelowych, Gruzlica, 26, 3, 1958.
3. Khitrina, G. V. — Kirgiz, N. I.: Hyalurodinase in the schedule of therapy of tuberculosis, Tuberk., 51. 37. 1973.

SUMMARY

INFLUENCE OF HYALURONIDASE AND SOME TUBERCULOSTATICA ON
EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

by

M. Đurišić, Milena Vlahović and M. Jovanović

The aim of the examination was to compare the effects of a combination of hyaluronidase with some tuberculostatica and the tuberculostatica alone in the treatment of the experimental tuberculosis of guinea-pigs.

The authors treated guinea-pigs with generalized tuberculosis with a mixture of INH, Rifadin and Myambutol during 3 months. During the first 6 weeks the guinea-pigs were treated also with 0,5 ml hyaluronidase only. The control groups, one not treated and the other treated only with tuberculostatica, were observed. Three months after the beginning of the treatment, two guinea-pigs from each group of the treated animals were killed. The other animals were without treatment during the following two months and all survivors were then killed. All spontaneously died and killed guinea-pigs were examined on autopsy, the pathological findings of the organs were recorded, as well as the weight of the spleens.

The results obtained clearly show that the treatment with hyaluronidase and tuberculostatica leads to a full regression of previously formed tuberculous lesions in the organs and to a longer period of latency of tuberculous infection after the interruption of treatment, contrary to what was the case in the treatment with tuberculostatica only.

