

RADOVI

KNJIGA LXII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 20.

Urednik

SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



Sarajevo
1977.

MACANOVIĆ MOMIR, REZAKOVIĆ DŽEMAL, BAŠAGIĆ ENISA,
MACANOVIĆ KATARINA, BRKIĆ NAIDA i DŽIRLO JASNA*

CELULARNI IMUNITET U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ INSUFICIJENCIJI

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 10. VI 1975. godine)

UVOD

Evaluacija imunološkog stanja i reaktiviteta bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom od značaja je za razumijevanje prirodnog toka bolesti, primjene lijekova sa imunosupresivnim djelovanjem, nastanak bakterijskih gljivičnih i virusnih infekcija i razumijevanje niza problema vezanih za transplantaciju bubrega. Ranija ispitivanja su pokazala da u uremiji postoji promijenjena imunološka reaktivnost organizma i u odnosu na humoralne i na celularne alergijske reakcije: nivo serumskih imunoglobulina je često povišen (7), postoji limfopenija (3, 15), produženo je vrijeme održavanja transplantata kože (3), kožni testovi na različite antigene okoline su često negativni (6, 7), reakcije celularne preosjetljivosti in vitro su promijenjene (3, 6, 7, 12, 15), a promjene celularnog imuniteta vjerovatno su razlog boljeg održavanja transplantata bubrega u odnosu na transplantate drugih organa (npr. srca).

Mehanizam supresije alergijskih reakcija celularnog tipa (tip IV) u uremiji nije u potpunosti razjašnjen, većina autora misli da toksične supstance u serumu bolesnika sa renalnom insuficijencijom djeluju supresivno na efektni dio alergijskih mehanizama celularnog tipa (1, 6, 13).

Posljednjih godina uloga alergijskih reakcija celularnog tipa u nizu imunobioloških stanja i bolesti privlači sve veću pažnju. Sve je veći broj radova o patogenetskim mehanizmima pojedinih bolesti u kojima celularni alergijski procesi uplivišu na histološke manifestacije i prirodni tok (4, 5, 8, 9). Cilj ovog rada je da ispita stanje celularnog imuniteta bolesnika sa izraže-

* Klinika za unutrašnje bolesti »Dr B. Zimonjić« Medicinskog fakulteta, Sarajevo

nom hroničnom renalnom insuficijencijom, koristeći se in vivo testom — kožni test senzibilizacije sa 1—nitro, 2, 4,—dichlorobenzenom (DNCB)**.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je vršeno kod bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom (kreatinin klirens manji od 20 ml/min). Ispitivano je ukupno 47 osoba: 32 bolesnika sa renalnom insuficijencijom i 15 zdravih osoba (kontrolna grupa). Dijagnoza oboljenja bubrega postavljena je na osnovu kliničkih, biohemijskih, rentgen i drugih kriterijuma, a u nekim slučajevima i na osnovu histološkog nalaza (bubrežna biopsija). Ispitivani bolesnici su bili hospitalizirani na Nefrološkom odjeljenju Radne jedinice II Klinike za unutrašnje bolesti.

Senzibilizacija sa DNCB je vršena na ranije opisan način (14), ukratko, DNCB je rastvoren u acetonu, otopina koncentracije 2.000 mg/100 ml je upotrijebljena za senzibilizaciju, aplicirana na nadlakticu na površini od 2 cm². Nakon isparavanja acetona, mjesto aplikacije je prekriveno filter papirom i flasterom i tako ostavljeno narednih 7 dana. 14-og dana otopina DNCB u koncentraciji 100 mg/100 ml je na isti način aplicirana na volarnu stranu podlaktice, a rezultate senzibilizacije očitavan:

O	reakcija negativna
+	eritem
++	eritem sa induracijom
+++	vezikule
++++	vezikule sa ulceracijom

Radi jednostavnosti obrade podataka, rezultat je označen kao: senzibilizacija pozitivna ukoliko se pojavio eritem, induracija ili vezikule, a ukoliko do promejna nije došlo, reakcija je označena kao negativna.

REZULTATI

DNCB kontaktna senzibilizacija sa upotrebom senzibilizirajuće koncentracije DNCB od 2000 mg/100 ml i podražajne koncentracije od 100 mg/100 ml bila je pozitivna kod 14 kontrolnih osoba, a samo jedna zdrava osoba se nije mogla senzibilizirati (Tbl. 1).

Tabela 1.

REZULTATI KOŽNOG TESTA DNCB-om U GRUPI ZDRAVIH OSOBA

Pozitivni	Nesigurni	Negativni	Ukupno
14 (93,3%)	—	1 (6,7%)	15 (100%)

** U daljem tekstu umjesto 1-nitro, 2, 4, -dichlorobenzen pišaće DNCB.

— Od ukupno 32 ispitivana bolesnika sa realnom insuficijencijom veliki broj se nije mogao senzibilizirati na DNCB, rezultati testiranja u ovoj grupi dati su u Tabeli 2.

Tabela 2.

REZULTATI KOŽNOG TESTA DNCB-om U GRUPI BOLESNIKA SA RENALNOM INSUFICIJENCIJOM

Pozitivni	Nesigurni	Negativni	Ukupno
3 (9,4%)	3 (9,4%)	26 (81,2%)	32 (100%)

Signifikantno veći broj bolesnika sa renalnom insuficijencijom ($P < 0,01$) nije se mogao senzibilizirati na DNCB u odnosu na zdrave osobe u kontrolnoj grupi. Pod negativnim reakcijama podrazumijevane su one kada ni nakon tri puta ponavljanog apliciranja podražajne doze nije bilo moguće izazvati pozitivnu kožnu reakciju. U ovom radu zbog relativno manjeg broja bolesnika, te nemogućnosti etiološkog dijagnostiziranja i klasifikacije terminalne faze renalne bolesti, nije bilo moguće dalje diferencirati bolesnike ni u odnosu na pozitivne, niti u odnosu na negativne reakcije na DNCB.

DISKUSIJA

Kožni testovi in vivo su dobri parametri ukupnog celularnog imuniteta jer u reakcijama kožne preosjetljivosti participiraju brojne komponente celularnih alergijskih reakcija (11). U ovim testovima funkcionalni poremećaj celularnog imuniteta manifestuje se kao nesposobnost nastanka ili ispoljavanja preosjetljivosti prema intradermalnim ili kontaktnim alergenima (2). Metoda senzibilizacije na DNCB je jedna od metoda in vivo za ispitivanje stanja celularne reaktivnosti organizma, ona je pouzdan, jednostavan i objektivni parametar, a u odnosu na druge intradermalne i kontaktne testove ima i prednosti jer se upotrebljava antigen na koji se preosjetljivost stvara u toku ispitivanja, antigen sa kojim se u svakodnevnim životnim uslovima ne dolazi u kontakt. Na taj način ovaj test, za razliku od svih drugih, omogućuje ispitivanje funkcionalnog stanja celularnog imuniteta u datom trenutku, ostali testovi mogu pokazati stanje ranije, prethodne senzibilizacije prema upotrijebljenom antigenu. DNCB je haptent, stvara kovalentne veze sa lizinskim grupama epidermalnih proteina i tako nastali kompletni antigen ne izaziva stvaranje antitijela i reakcija humoralne preosjetljivosti, već samo preosjetljivost celularnog tipa (2, 10). Oko 85—95% zdravih ljudi mogu se senzibilizirati na DNCB (2, 11).

Rezultati našeg rada pokazuju da su normalne, kontrolne osobe u 93,3% slučajeva bile senzibilizirane na DNCB, dok signifikantan broj bolesnika sa renalnom insuficijencijom nije bilo moguće senzibilizirati. Nemogućnost senzibilizacije na DNCB je ranije zapažena kod niza bolesti, među njima M. Hodgkin, malignih procesa, virusnih infekcija i dr., a negativne reakcije

kod uremičnih bolesnika nisu neočekivane, s obzirom na ranija opažanja da ti bolesnici imaju često negativne reakcije na PPD*, da duže vremena ne mogu da zadrže transplantat kože. Veća incidencija virusnih, gljivičnih i nekih bakterijskih infekcija (npr. tuberkuloze) kod ovih bolesnika vjerovatno je posljedica insuficijentnosti odbrambenih mehanizama koji ovise o reakcijama preosjetljivosti tipa IV.

Mehanizmi supresije alergijskih reakcija tipa IV u bolesnika sa renalnom insuficijencijom nisu u potpunosti objašnjeni. Najvjerovatnije je da serum bolesnika sadrži toksične činioce koji inhibitorno djeluju na male limfocite. Serum bolesnika sa renalnom insuficijencijom sadrži visoke koncentracije uree, metilgvanidina, amonijaka, organskih kiselina, fenola, gvanidinokiseline i vjerovatno niza drugih supstanci koje imaju inhibitory ili toksični efekat na limfocite (15). Uremija u uznapredovaloj formi proizvodi poremećaje u gotovo svakom organu ili sistemu organa. Klinički poremećaji u uremiji ne moraju biti posljedica samo retencije metaboličkih produkata, »toksina«, nego gubitak nefrona dovodi do mnogo kompleksnijih posljedica, uključujući i adaptacione mehanizme organizma. Posmatrano sa ovog stanovišta imunosupresija u uremiji bi u izvjesnim slučajevima mogla imati i suprimirajući efekat na progresiju osnovne bolesti. Dugotrajna supresija imunološkog aparata bolesnika sa renalnom insuficijencijom najvjerovatnije je uzrok da se transplantat bubrega održava znatno duže nego transplantati drugih organa, npr. srca.

U ovom radu mi smo imali za cilj da evaluiramo stanje celularnog imuniteta bolesnika sa renalnom insuficijencijom koristeći se kožnim, in vivo testovima. U ovoj grupi bolesnika nismo pratili reaktivnost testovima celularne preosjetljivosti in vitro, posebno kvantitacija T-limfocita, odgovornih za manifestacije celularnog imuniteta, što će biti predmet naredne studije. Rezultati koje smo dobili — signifikantno sniženje celularne imunološke reaktivnosti — u skladu su sa drugim zapažanjima in vitro (8, 9, 12), a imaju implikacije u kliničkoj slici, prirodnom toku, komplikacijama i terapiji bolesnika sa renalnom insuficijencijom.

ZAKLJUČAK

Evaluacija stanje celularnog imuniteta izvršena je kod bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom. Ispitivanje je vršeno kožnim testom kontaktnog senzibiliteta na dinitrohlorobenzen. Normalne osobe su u 93,3% slučajeva bile senzibilizirane, dok je samo 9,4% bolesnika sa uremijom bilo moguće senzibilizirati na DNCB. U radu su razmatrane implikacije uočene supresije celularnog imuniteta na osnovnu bubrežnu bolest.

ZAHVALA: Autori se zahvaljuju medicinskim laborantima Dušanki Šternberg i Mirsadi Šabanović na tehničkoj pomoći u izvođenju kožnih reakcija. Ovaj rad je finansiran dijelom sredstvima Republičke zajednice za naučni rad, projekti br. 8034 i br. 8052.

* PPD = tuberkulin, proteinski, prečišćeni derivat tuberkulozne klice.

MACANOVIĆ, M., REZAKOVIĆ, DŽ., BAŠAGIĆ, E., MACANOVIĆ, K.,
BRKIĆ, N. and DŽIRLO, J.

CELL-MEDIATED IMMUNITY IN CHRONIC RENAL INSUFFICIENTY

SUMMARY

Cell-mediated immunity in uremic patients was evaluated using the delayed hypersensitivity skin reactions to dinitrochlorobenzene. The significant difference was found between normal controls (sensitized in 93,3%) and uremics (sensitized in 9,4%). Results of the study were discussed in light of the implications to the basic kidney disease.

LITERATURA

- (1) Briker, N. S. (1974): Hospital Practice 2:119.
- (2) Catalona, J. W., Peyton, T. T., Rabson, A. S., and Chretien, B. P. (1972): New. Engl. J. Med. 286:399.
- (3) Daniels, J. C., Sakai, H., Remmers, J. A., Sarles, H. E., Fish, J. C., Cobb, E. K., Levin, W. C. and Ritzmann, S. E. (1971): Clin. exp. Immunol. 8:213.
- (4) Dixon, J. F. (1970): New. Engl. J. Med. 283:536.
- (5) Editorial; Lancet 1 (1971): 637.
- (6) Grippo, A. G., Rupe, C. E., Hayashi, H. and Leshner, D. (1970): Henry Ford Hosp. Med. J. 18:83.
- (7) Lopez, C., Simmons, R. L., Park, J. S. Najarian, J. S. and Good, R. A. (1974): Clin. exp. Immunol. 16:565.
- (8) Macanović, M., Evans, D. and Peters, D. K. (1972): Lancet 2:207.
- (9) Macanović, M. (1973): Ph. D. Thesis, University of London.
- (10) Menon, M., Jaroslaw, B. and Koesterer, R. (1974): Journal of Gerontology 29:499.
- (11) Soborg, M. (1967): Acta Medica Scandinavica 182:167.
- (12) Silverstein, M. and Lessin, J. P. (1974): Science 186:740.
- (13) Souham R. (1972): Update 3:409.
- (14) Stojaković, M. i Macanović, K. (1973): Medicinski Zbornik 8:123.
- (15) Touraine, J. L., Touraine, F., Revillard, J. P., Brochier, J. and Traeger, J. (1975): Nephron 14:195.