



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI IX, knj. 5.

Kovačević, Blagoje

1958

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/98cf55fc-cf26-4594-b344-54d4f9b4ee87>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA IX

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 5

Sarajevo

1958

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI
KNJIGA IX

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 5



Sarajevo
1958

Urednik
BLAGOJE KOVAČEVIĆ,
redovni član naučnog društva NR BiH



Štamparski zavod »Veselin Masleša« — Sarajevo
(za štampariju Pero Grinfelder)

SADRŽAJ

	Strana
1 — Ernest I. Grin, Nedo Zec i Pavel Štern:	
Trihofitija kapilicija odraslih i hormonalna disfunkcija oboljelih — Hormonal Dysfunction in Adults infected with Ringworm of the Scalp due to Trichophyton	5— 14
2 — Blagoje Kovačević i Zivojin Jevtić:	
Adenoma hepatis izliječen resekcijom — Adenoma Hepatitis cured after Resection	15— 21
3 — Pavel Štern:	
O prenosu podražaja u centralnom nervnom sistemu s osobitim osvrtnom na Supstancu P. — On Transmission of Stimuli in Central Nervous System with Special References to Sub- stance P.	23— 46
4 — Milivoje Sarvan:	
Socijalno-pedijatrijski problemi koje postavlja reumatična bolest u dječjem dobu — Social-pediatric problems arising from the rheumatics in childhood	47— 54
5 — Aleksandar Sabovljević, Aleksandar Bećarević, Lidija Mic- ković i Aleksandar Fajgelj:	
Ispitivanje metabolizma fosfora u jetri pacova pomoću radiofosfora — Examination of Phosphorus metabolism in Liver of Rats by Radiophosphorus	55—100
6 — Gruzica Žarković:	
Prilog metodologiji izučavanja epidemiološkog značaja socijalne sredine — On Epidemiological Significance of Social Environ- ment: Contribution to Methodology of Investigation	101—140



ERNEST I. GRIN, NEDO ZEC I PAVAO ŠTERN:

TRIHOFITIJA KAPILICIJA ODRASLIH I HORMONALNA DISFUNKCIJA OBOLJELIH

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 29. X. 1957 g.)

Dermatofitije vlasišta poslije puberteta nisu tako rijetke kako se do sada pretpostavljalo. To naročito vrijedi za područja gdje se ta oboljenja pojavljuju u endemskom obliku, kao što je slučaj u Bosni i Hercegovini.

U takvim slučajevima radi se najčešće o trihofitiji tipa endrotrix (*Trichophyton violaceum*) koja je najviše kod nas zastupana a rjeđe o favusu i mikrosporiji.

Prava slika raširenosti dermatomikoza kod oboljelih poslije puberteta može se utvrditi jedino pregledom cijelom stanovništvu, što je i učinjeno u antimikotičnoj akciji u Bosni i ovi podaci nedvojbeno pokazuju da je skupina oboljelih poslije puberteta vrlo značajna i da je to konstantna pojava u endemski zaraženom području (Grin¹), koja je od neobične važnosti prvenstveno u epidemiološkom pogledu, jer odrasloj skupini oboljelih kao rezervoaru infekcije pripada važno mjesto pri rješavanju ovog zdravstvenog problema.

Kliničke promjene trihofitije kapilicija kod odraslih po pravilu su mnogo manje izražene negoli u doba puberteta i zato se one teže zapazaju, pogotovu jer i subjektivni simptomi ne iritiraju mnogo oboljelog. Takve su promjene često gotovo subkliničke i uglavnom se manifestiraju u obliku crnih tačkica (»black dot«), u manjem ili većem broju. Slika br. 1 pokazuje takvo stanje kod odrasle žene.

Tabela br. I prikazuje morbiditet mikotičnih oboljenja kapilicija u populaciji jednog kraja (Gornji Rahić) u kojem su endemski raširena. Mi vidimo da u takvoj sredini sa prosječnim morbiditetom od 75,5‰ u dobnoj skupini od 16—20 godina još uvijek ima 87,1‰ oboljelih, a poslije 21 godine života od 35,9‰—64,5‰.

Još više je karakteristična Tab. br. II koja pokazuje morbiditet samo superficijelne trihofitije kapilicija po polu i dobnim skupinama zaraženih. Tu se osobito ističe očita razlika s obzirom na pol oboljelih poslije puberteta. Poslije 16 godina života naglo opada procenat zaraženih muškog pola, kod kojega su poslije 30. godine života ta oboljenja vrlo rijetko, dok morbiditet oboljelih ženskog pola opada od 107,9‰ u

dobnoj skupini od 6—10 godina na 32,6‰ u dobnoj skupini od 21—25 godina, ali u starijim godinama opet raste u pretklimakterijumu i klimakterijumu, gdje doseže gotovo stanje u dobnoj skupini od 61—65 godina (100‰), koje odgovara morbiditetu prepubertetske dobi u tome području. Dakle, razlika oboljelih sa superficijelnom trihofitijom kapilicija po polu poslije puberteta jedna je od bitnih osobina raširenosti trihofitije kapilicija kod odraslih¹⁾.

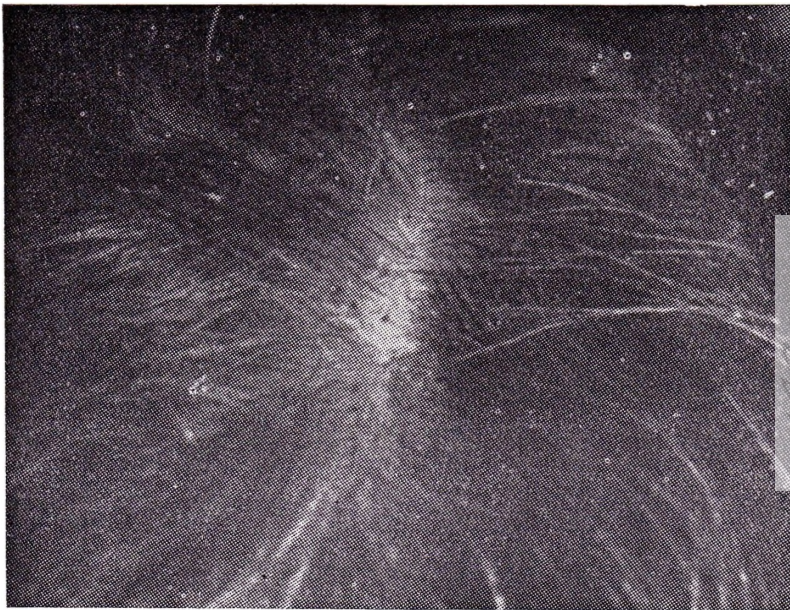
S tim u vezi odmah se nameće i pitanje iz kojih razloga dolazi po pravilu kod muškog pola do spontanog izlječenja trihofitije kapilicija poslije puberteta, a kod ženskog pola i poslije doba polne zrelosti infekcija perzistira u znatnom broju.

Do sada još nije razjašnjeno koji su faktori odlučujući da poslije puberteta dolazi do spontanog izlječenja uopće. Misao je bliza da se tu radi vrlo vjerojatno, zbog razlike u polu oboljelih poslije puberteta, o direktnoj ili indirektnoj vezi sa polnim hormonima. Međutim na koji način i u kojem obliku uplivišu ti hormoni da dolazi do spontanog izlječenja, odnosno da infekcija perzistira i poslije puberteta, nije poznato.

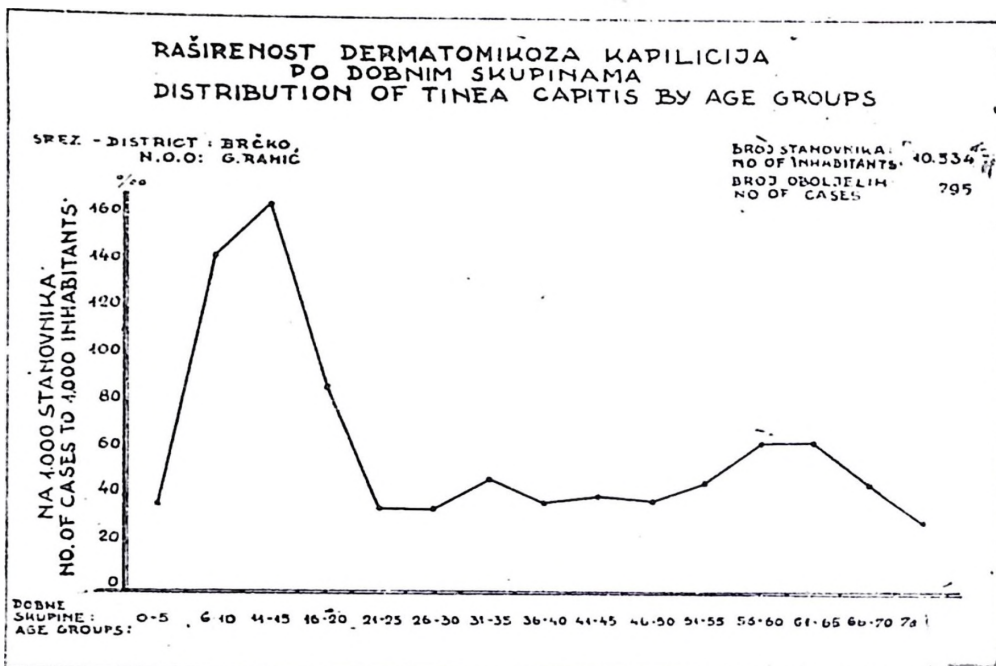
Zanimljiva su u tom pogledu ispitivanja Rothmana²⁾ i njegovih saradnika koji iznose dosta uvjerljive činjenice da izvjesne masne kiseline sebuma djeluju fungicidno i to jače kod odraslih nego li kod djece i da prema tome one mogu da igraju značajnu ulogu prilikom spontanog izlječenja kapilicija, a glandulae sebaceae su najbrojnije na vlasištu. Poznato je nadalje i stimulativno djelovanje androgenih hormona na lučenje sebuma i da kastracija na tu produkciju djeluje depresivno.³⁾ Kod djece je sekrecija sebuma najslabija, a ona i jesu najviše prijemljiva za gljivične infekcije kapilicija, dok se za vrijeme puberteta, kada najčešće dolazi do spontanog izlječenja, sekrecija žlijezda lojnica znatno povećava. Suprotno tome, u starijim godinama života sekrecija androgena i sebuma, naročito kod ženskoga pola, opet opada⁹⁾ i to bi nam donekle moglo razjasniti ponovni porast procenta oboljelih u petom i kasnijim decenijama života. Mi smo vidjeli na Tab. br. II da morbiditet ženskog pola raste do približno jednake visine u prepubertetnoj dobi kao i preklimakteričnoj i klimakteričnoj dobnoj skupini i to je, po našem mišljenju, neobično važna konstatacija koja nas upućuje na zaključak da poremećena hormonalna ravnoteža u prepubertetno doba stvara smanjenu otpornost organizma prema gljivičnoj infekciji kapilicija isto kao i u doba klimakterija.

Moguće je da kvalitativne i kvantitativne promjene sebuma i sprečavaju novu infekciju, ali ne uništavaju uzročnika koji se već nalazi u inficiranoj dlaci.⁴⁾ ¹³⁾ Najviše je osjetljiv *Mikrosporum audouini* prema masnim kiselinama sebuma⁴⁾, a u našim slučajevima oboljenja kod odraslih gotovo isključivo se radi o dermatofitijama tipa *endotrix* (*Trichophyton violaceum*).

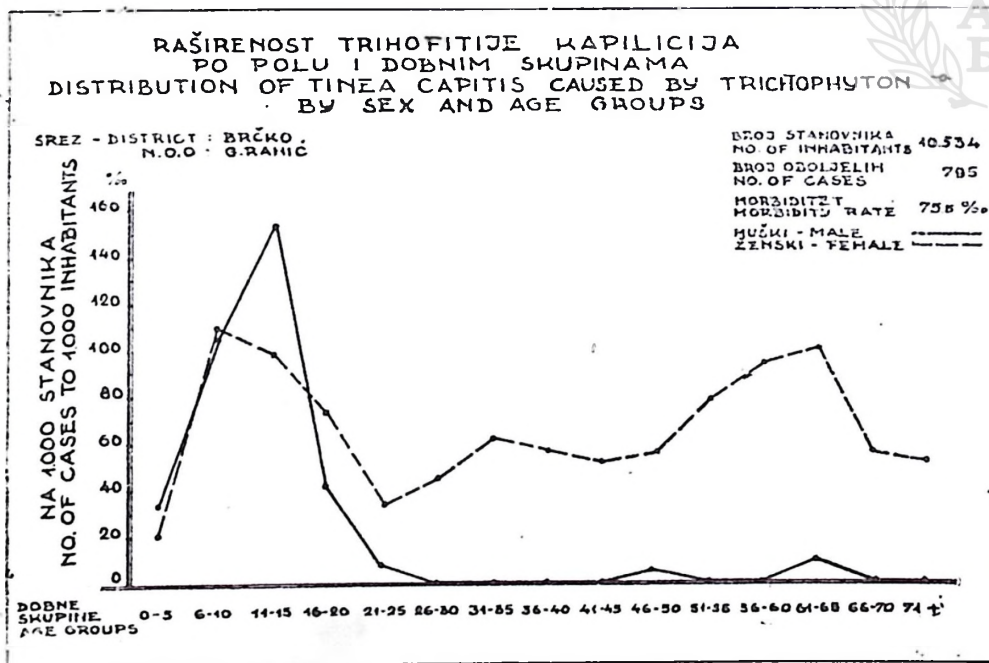
Nadalje, dolazi u obzir i stanje dlake koja postoji u fazi njenog mirovanja kada ona nije više podesna za invaziju patogenih gljivica i kada se ona ponaša kao mrtva dlaka, kao naprimjer poslije epilacije ili rentgenskog zračenja.⁵⁾ ¹³⁾ U tom slučaju patogeni dermatofiti mogu da rastu samo oko dlake, ali ne mogu i da prodru u nju. Osim toga, prirodni ciklus razvoja dlake dovodi do spontanog i prirodnog ispadanja kako zdravih tako i inficiranih dlaka i dlake koje rastu poslije puberteta otpornije su za infekciju¹⁰⁾.



Slika 1 — Trihofitija kapilicija kod žene od 32 godine («black dot»)
Tinea capitis caused by Trichopyton («black dot» in a 32 year-old woman.



Tab. br. I



Tab. br. II

Vrlo je vjerojatno da postoje i drugi važni faktori koji utiču na spontano izlječenje dermatofitije kapilicija i da su oni uzrokovani poremećajem hormonalnih odnosa u organizmu i neurovegetativnog sistema koji stvara uslove smanjene otpornosti prema infekciji.

Polazeći od činjenice da se dermatofitija kapilicija poslije puberteta pretežno pojavljuje kod ženskog pola, a vrlo rjetko i kod muškog (Grin¹), izvršili smo kod izvjesnog broja oboljelih preglede s obzirom na androgene koji se izlučuju u urinu i s obzirom na psiho-somatske osobine koje bi mogle biti u vezi sa funkcijom hormona da bismo na taj način unijeli nešto više svjetla u taj kompleksni problem.

Poznato je da je hormonska razlika između oba pola više kvantitativne nego li kvalitativne prirode, što vrijedi i za androgene supstance u organizmu za koje pretpostavljamo da bi mogle da igraju izvjesnu posrednu ili neposrednu ulogu za stvaranje otpornosti prema gljivičnoj infekciji kod odraslih, odnosno za njihovo spontano izlječenje.

Androgene supstance ispitali smo kod jedne skupine oboljelih (iz urina) biološkom metodom,⁶⁾ ⁷⁾, a kod druge skupine ispitivani su kemijskom procedurom kolorimetrijski 17-ketosteroidi ⁸⁾. Biološka metoda ima prednost da se njome određuju samo androgene supstance, dok kolorimetrijskom kvantitativnom metodom mjerimo androgene hormone po njihovim derivatima 17-ketosteroidima, ali se oni u urinu ne odnose u cjelosti samo na androgene supstance. Biološkom metodom ispitano je 38, a kolorimetrijski na 17-ketosteroide 17 odraslih sa trihofitijom kapilicija. Od skupine u kojoj su ispitani androgeni hormoni u urinu biološkom metodom bilo je po polu 35 ženskih i 3 muškarca u dobi od 18—72 godine života.

Kod svih ovih slučajeva ekstrahirane količine androgena iz urina nisu izazvale u biološkom eksperimentu na štakorima promjene koje bi dosezale granicu normalne reakcije, te prema tome androgeni hormoni nalazili su se u urinu u manjoj količini nego što se može utvrditi biološkom metodom.

Kolorimetrijskom metodom utvrđivanjem 17-ketosteroida u urinu po Zimermannu i Callowu⁸⁾ ispitivano je 17 žena u dobi između 18—53 godine života.*)

Ovi rezultati prikazani su na Tab. br. III. Ako uzmemo kao prosjek normalnog dnevnog izlučivanja 17-ketosteroida u urinu odrasle žene između 20—40 godina života 10,1—13,2 mg, a u prosjeku 11,8 mg za 24

*) Tehnika biološke metode:⁶⁾ Od 24-satnog urina uzme se obično 1 litar (iako se očekuje približno normalne vrijednosti ili nešto povišene, odnosno nešto snižene), koji se neutralizira sa solnom kiselinom i doda još 10 ccm 25% solne kiseline i $\frac{1}{2}$ volumena benzola. To se kuha na povratnom hladilu 4 sata. Benzol se odijeli i ponovo se doda novi. Tako se ponavlja 3 puta, a benzolske frakcije uvijek spoje. Zatim se benzol pere destiliranom vodom u odljevnom lijevku tako dugo dok ne bude praktički neutralan, a voda se oduzme pomoću bezvodnog natrium sulfata. Ovako neutralizirani i bezvodni benzol, filtrira se, da bi se odijelio natrium sulfat. Benzol se od-destilira do male količine (oko 10 ccm), u kojoj ostaju svi estrogene i androgeni hormoni, i od nje dodamo 1 ili više ccm u poznatu količinu maslinovog ulja, a benzol na vodenoj kupelji otparimo. Tako dobijemo seksualne hormone u ulju. To ulje injiciramo kastriranim muškim štakorima prema već poznatim propisima i prema porastu težine prostate i vesikula seminalis odredimo jačinu androgena u količini injiciranog ulja i preračunamo na 24-satni urin ili jednu litru.

17-KETOSTEROIDI U URINU KOD ODRASLIH
 ŽENA SA TRIHOFITIJOM. KAPILICIJA
 17-KETOSTEROIDS IN THE URINE OF WOMEN
 WITH TINEA CAPITIS CAUSED BY TRICHOPHYTON

REDNI BROJ	IME	GODINE STAROSTI	17KETOST. 24 ^h /mg.	BROJ .GRAVIDITETA
NO.	NAME	AGE	24mg./day	NO.OF GRAVID.
1.	J.G.	27	3.61	4
2.	M.S.	20	6.86	1
3.	GLJ.	42	6.72	8
4.	H.V.P.	42	9.60	5
5.	G.D.	34	6.21	4
6.	S.N.	30	10.00	4
7.	O.H.	34	5.97	11
8.	D.T.	28	14.65	2
9.	M.A.	29	6.56	0
10.	Z.D.	22	9.90	NEUDATA UNMARRIED
11.	S.Z.	33	2.25	6
12.	D.R.	32	6.60	13
13.	J.M.	53	2.50	12
14.	I.E.	32	11.09	3
15.	R.E.	37	9.60	9
16.	L.M.	18	9.90	NEUDATA UNMARRIED
17.	J.N.	19	15.00	NEUDATA UNMARRIED

Tab. br. III

sata (Callow i saradnici),⁹⁾ vidimo da je kod pretežnog broja žena sa superficijelnom trihofitijom kapilicija ta količina smanjena i da ona u prosjeku iznosi 8,17 mg u 24 sata.

Kod svih ispitanih žena mogli smo da utvrdimo da je generativna funkcija bila intaktna. Mnoge su rodile po 5—6 djece, a neke i preko 10, a polne karakteristike ženskog pola nisu zaostajale od zdravih žena. Prema tome, možemo zaključiti da kod oboljelih odraslih ženskog pola poremećaj ovarijalne hormonalne funkcije ne dolazi vjerojatno u obzir u vezi sa smanjenom otpornošću prema trihofitičnoj infekciji kapilicija.

U pogledu psihosomatskih osobina oboljelih sa superficijelnom trihofitijom kapilicija poslije puberteta ispitali smo 88 žena i 26 muškaraca, ukupno 114 odraslih lica između 17—70 godina života.

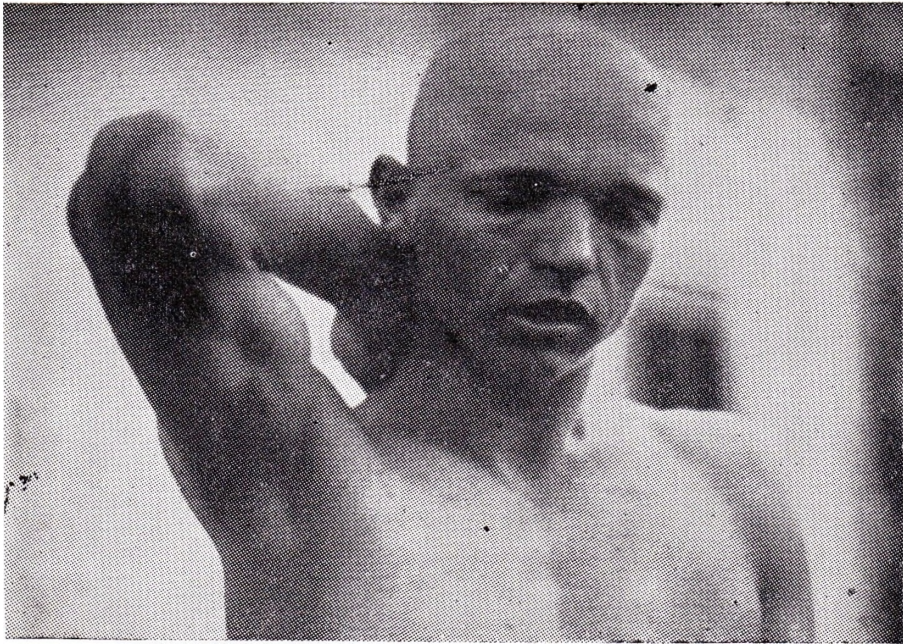
Posmatrajući ove bolesnike, mogli smo da ustanovimo izvjesne crte koje su bile zajedničke i u dobroj mjeri karakteristične za sve njih.

Prije svega, po spoljašnjem izgledu ovi bolesnici pokazivali su u većini slučajeva slike zadocnjelog tjelesnog razvoja, često sa izrazitim infantilnim crtama, manje više puerilnim ponašanjem i očigledno protrahiranom pubertetskim tjelesnim i psihičkim osobinama. Tako smo, naprimjer, kod 88 žena mogli da ustanovimo da je njih 25 dobilo prvu menstruaciju u 16—17-oj godini, a 8 istom u 18—19-oj godini života. Dalje, žene ove skupine u potpuno zrelih godinama života dugo su zadržavale djetinjasto-mladalački izgled ili su pokazivale izrazito žensstvene crte. Između anketiranih žena koje su, po pravilu dobile kasno prvu menstruaciju samo su tri izgubile menstruaciju između 30—40 godina, a ostale nisu imale menstrualnih ni generativnih poremećaja. Ni kod jedne nismo mogli da ustanovimo muški tip kosmatosti polnih organa, niti muškobanjaste crte karaktera, — što inače nije rijetkost kod drugih žena u tim krajevima.

Po tjelesnoj konstituciji u najvećem procentu slučajeva (86^{0/0}) bolesnici su bili gracilno-leptosomne građe, često sa izrazitim displastičnim crtama i raznim »degenerativnim znacima« (sraštenost obrva, heterohromija šarenica, Tub. Darwini, prognatija, razne asimetrije lica i lubanje itd.).

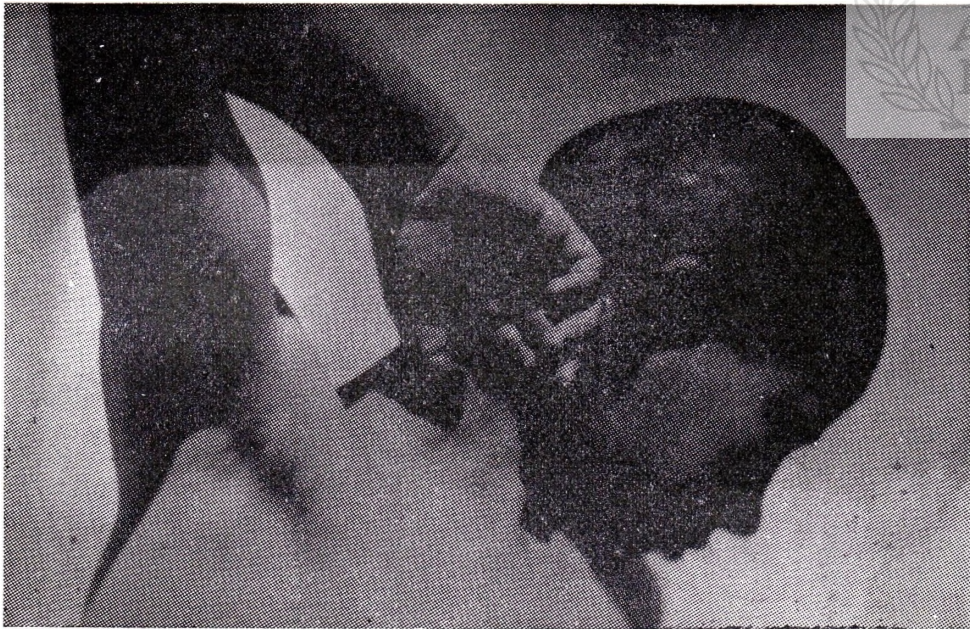
Jedno opšte zajedničko i vrlo karakteristično tjelesno obilježje mogli smo da ustanovimo kod svih odraslih, a to je — da je raspon ispruženih ruku bio uvijek veći nego tjelesna visina. Taj raspon ruku kod pojedinaca bio je veći od visine od 5—34 cm. Ponekad smo mogli da ustanovimo istovremeno i lako podbule i cijanotične šake, sa neproporcionalnim i iskrivljenim prstima, — što sve donekle potsjeća na »Status dysrrhaphicus« i na opštu nedovršenost organizma. Na kontrol-

*) Kemijsko određivanje izvršeno je po metodi Callow-Zimmermann⁸⁾: od 24-satnog urina uzme se 100 ccm i kuha do vrenja sa 10 ccm koncentrirane HCL. Iza ohlađenja doda se 30 ccm CCL₄, odijeli u odljevnom lijevku i još doda CCL₄ koji se spoji sa prvom frakcijom CCL₄. Ukupni ekstrakt ugljičnog tetrachlorida pere se najprije vodom, zatim lužinom i ponovo vodom. Oprani ekstrakt ispari se do suha na vodenoj kupelji i otopi u 4 ccm absolutnog alkohola. Zatim se uzmu 3 epruvete: u dvije se stavi po 0,2 ccm otopljenog ekstrakta, 0,2 ccm lužine (KOH otopljen u absolutnom alkoholu) i 0,2 ccm dinitrobenzola. U slijepu probu stavi se to isto samo mjesto ekstrakta apsolutni alkohol. Nakon jednog sata stajanja fotometrira se. Ova metoda je brza i daje rezultate kvantitavnije od biološke.



Slika 2

Muškarac od 22 godine sa trihofitijom kapilicija (na liječenju) sa pomanjkanjem aksilarnih (i pubičnih) dlaka.
Tinea capitis caused by Trichophyton in a 22 year-old man lacking axillary (and public) hair.



Slika 3

Trihofitija kapilacija kod 21-godišnjeg muškarca (infantilnog izgleda) sa pomanjkanjem aksilarnih i pubičnih dlaka (sl. br. 4)
Tinea capitis caused by Trichophyton in a 21 year-old man (with infantile appearance) lacking axillary and public hair (fig. 4).





Slika 4

Isti pacijent kao na sl. br. 3. Vidi se pomanjkanje pubičnih dlaka uz normalno razvijene polne organe.

The same patient as on fig 3 demonstrating the lack of pubic hair but with normal developed genitalia.



Slika 5

Ginekomastija kod odraslog muškarca sa trihofitijom kapilicija.

Gynecomastia in an adult man with Trichophyton.



noj grupi odraslih iz anketirane oblasti nismo mogli da ustanovimo ove razlike, niti odgovarajuće promjene.

Osim toga, u toj skupini ispitanih odraslih lica nisu bile rijetke neurastenično-histeroidne reakcije kao i organske neuroze, naročito srčane i visceralne. Jedan dobar procenat — oko 13% bolesnika — mogao se svrstati u epileptoide.

U pojedinim slučajevima oboljelih odraslih muškaraca našli smo somatske promjene koje nam se čine vrlo karakteristične s obzirom na disfunkciju hormonalnih žlijezda.

Ovdje dolazi na prvom mjestu pomanjkanje aksilarnih i pubičnih dlaka, koje smo zapazili kod nekoliko odraslih muškaraca poslije puberteta kod kojih je utvrđena trihofitična infekcija kapilicija. (Slika br. 2, 3, i 4 prikazuje takvo stanje).

Pored pomanjkanja aksilarnih i pubičnih dlaka polni organi su dobro razvijeni (slika br. 4) i polna funkcija normalna.

Poznato je da rast pazušnih dlaka zavisi od iste endokrine funkcije kod muškog i ženskog pola, a što se tiče pubičnih dlaka, to vrijedi samo za donji trouglasti dio obraslosti pubisa koji horizontalnom linijom prestaje prema gore, dok se pod uplivom testikularnih hormona kod muškarca razvijaju još i dlake uzduž i oko lineae albae kao znak pravog sekundarnog obilježja muškog pola. Zato kod muškaraca postpubertalna kastracija smanjuje obraslost pubisa do granice koja je karakteristična za ženski pol⁴). Karakteristična hormonalna disfunkcija i u tome pogledu očito se ispoljavala kod ispitanе skupine oboljelih odraslih muškaraca, jer smo kod njih našli u relativno velikom postotku (61%) ženski tip obraslosti pubisa sa horizontalnom gornjom granicom.

Normalni rast aksilarnih i pubičnih dlaka bez obzira na sekundarna muška obilježja zavisi prvenstveno od normalne adrenokortikalne funkcije⁵). Pomanjkanje aksilarnih i pubičnih dlaka karakteristična je pojava kod smanjene funkcije hipofize i zbog toga njezinog smanjenog stimulirajućeg djelovanja na koru nadbubrežne žlijezde (Simondsova bolest¹⁵).

Značajno je da niti kod jedne odrasle žene sa trihofitijom kapilicija, i pored velikog broja pregledanih, nismo vidjeli ni u jednom slučaju pomanjkanje pubičnih i aksilarnih dlaka.

Moguće da se to može razjasniti pretpostavkom Albrighta¹¹), da produkcija ovarijalnih estrogenih hormona, koja je, kako smo vidjeli, neporemećena kod odraslih oboljelih žena poslije puberteta, stimulira hipofizu, koja opet dalje stimulira adrenokortikalnu funkciju, koja kod žene izaziva normalni rast pubičkih i aksilarnih dlaka. Moguće pomanjkanje tog stimulansa kod muškaraca dovodi do smanjene otpornosti gljivične infekcije kapilicija, a u eksepivnim slučajevima i do somatskih promjena, koje se očituju u pomanjkanju aksilarnih i pubičnih dlaka, dok gonadotropni hormoni prednjeg režnja hipofize ostaju pri tome neporemećeni. U prilog ove pretpostavke govori činjenica da se estrogenim hormonima kod muške djece može u nekim slučajevima postići izljećenje kod izvjesnih dermatofitija kapilicija (*Microsporum audouini*), dok testosteron nije efektivan niti kod dječaka niti kod djevojčica¹⁰). Efekat također izostaje kada se daju veće doze estrogenih hormona, što bi odgo-

varalo našoj pretpostavci poremećene ravnoteže endokrinog sistema kod trihofitije kapilicija odraslih.

S tim u vezi zanimljivo je naše zapažanje jednog odraslog muškarca (22 godine) sa trihofitijom kapilicija kod koga je postojala i ginekomastija, koja se može smatrati kao interseksualni fenomen poremećene ravnoteže androgeno-estrogenih hormona.¹⁴⁾

Mi pretpostavljamo da poremećajem ravnoteže u produkciji tih hormona u jednom ili u drugom pravcu, koja se odvija putem adrenokortikalne hormonalne funkcije i dalje uzajamnim uticajem hipofizarno-endokrinog sistema na neurovegetativne centre (hipotalamične regije), nastaju povoljni uslovi za perzistiranje infekcije kapilicija i poslije puberteta. Kod smanjene odnosno povećane aktivnosti estrogena u organizmu smanjuje se odnosno povećava se i njegovo stimulatívno djelovanje na hipofizu i dalje na koru nadbubrežne žlijezde. Time se kako u prvom tako i u drugom slučaju stvara poremećaj endokrinog sistema koji inače pod normalnim uslovima inhibira infekciju kapilicija kod odraslih.

Kada je takva hormonalna disfunkcija razvijena u većem obimu, dolazi i do vidnih somatskih znakova koji se kako smo vidjeli, mogu očitovati s jedne strane u pomanjkanju aksilarnih i pubičnih dlaka (kada su estrogeni smanjeni u organizmu), a s druge strane u pojavi ginekomastije (kod pojačane estrogene funkcije).

To isto vrijedi i za adrenokortikalnu funkciju u pogledu androgenih hormona čije je izlučivanje prema našim nalazima po pravilu smanjeno kod odraslih oboljelih žena. Međutim i kod pojačane adrenokortikalne funkcije, koja se u eksepivnim slučajevima pojavljuje u obliku Cushingove bolesti, također dolazi do oslabljene rezistentnosti prema gljivičnim infekcijama kapilicija, kako je to nedavno opisao Cremer¹²⁾. Karakteristično je, da u takvim slučajevima Cushingove bolesti antimikotična terapija nije pomogla dok nije nastupila i redukcija adrenokortikalnih hormona u organizmu.¹²⁾

Mi nismo u stanju, na osnovu naših dosadašnjih zapažanja, da dademo sasvim određen odgovor na pitanje koji poremećaj mehanizma je odgovoran u kompleksnom endokrino-neurovegetativnom sistemu za smanjenu rezistentnost kod izvjesne skupine odraslih osoba prema gljivičnij infekciji kapilicija, ali na osnovu iznesenih činjenica možemo pretpostaviti da se radi o poremećenoj adrenokortikalnoj funkciji androgeno-estrogene ravnoteže, zbog koje dolazi do stanja u organizmu koje stvara povoljne uslove za gljivičnu infekciju. Nije isključeno da je u pitanju na prvom mjestu poremećeno ekstra seksualno djelovanje tih hormona koji utiču na metabolizam i funkciju enzima u organizmu⁹⁾ i da su baš te promjene najvažniji faktor za pojavu trihofitije kapilicija kod odraslih.

(Centralni kožno-venerični dispanzer, Neuro-psihijatriska klinika i Farmakološki institut Medicinskog fakulteta u Sarajevu).

E. I. GRIN, N. ZEC AND P. ŠTERN, HORMONAL DYSFUNCTION IN ADULTS INFECTED WITH RINGWORM OF THE SCALP DUE TO TRICHOPHYTON.

S U M M A R Y

Systematic examinations — involving the population of districts in Bosnia where mycosis is endemic — resulted in establishing the fact that superficial *Tinea capitis* due to trichophyton (*Tr. violaceum*) as a rule occurs in adults as well, mainly in those of female sex (Grin).

The morbidity-rate tends to decline sharply in males after the age of sixteen, while remaining stationary at a certain level in females of all age-groups, the majority of the cases, however, occur in prepubertal and preclimacteric period, and in the climacteric as well.

This can be seen from the data — tabulated in Table 2 — collected in an endemic area where 10,534 people were subjected to a systematic examination. Of the above total, 795 persons were found to have ringworm of the scalp caused by trichophyton, the recorded incidence of morbidity being 75.5 per thousand. In females of the age-groups 6—10 and 51—55 the morbidity-rate was 107.9 and 78.8 per thous. respectively, as compared with 92.7 and 100 per thous. of the age-groups 56—60 and 61—65.

Since *Tinea capitis* due to trichophyton after puberty had been found to occur mainly in females, examinations of adult patients were made to test the quantity of androgen secreted in the urine and in respect of psychosomatic properties likely to bear upon the functioning of hormones.

One group of adult patients were tested for androgenic substances by biologic method (38 cases aged 18—72), and the other (17 females aged 18—53) for 17-keto-steroids by colorimetric method.

Experiments with rats showed that quantities of androgenic hormones in the urine were not large enough to be determined by biologic method. The quantity of 17-keto-steroids in the urine, on the other hand, was found in general lower than the normal values, the average rate being 8.17 mg. in 24 hours.

The generative function was intact in all the women involved. As regards psycho-somatic properties (88 women and 24 men between the ages of 17 and 70) the majority of patients were of retarded somatic development with infantile features and characteristic peculiarities of obviously protracted puberty. Most of these were gracile-leptosomic types, the span of outspread arms being as a rule longer than the height of the body (up to 43 cm).

A number of male adults showed somatic changes characteristic of certain dysfunction of hormonal glands, such as the absence of axillary and pubic hair — signs of a disturbed andreno-cortical function — as well as gynecomastia. As many as 61 per cent, of the male adults had a female pattern of pubic hair with the horizontal line upward.

It seems impossible as yet to say with any certainty what disturbance of the mechanism in the complex endocrine-neuro-vegetative system is responsible for the decreased resistance to fungal infection of the scalp in certain groups of adults; nevertheless, on the basis of observations made up to date it is to be supposed that we are concerned with a disturbed adreno-cortical function of androgen-oestrogenous balance.

(Central Dispensary for Skin and Venereal Diseases, Neuro-Psychiatric Clinic and Institute of Pharmacology — Faculty of Medicine, Sarajevo University)

L I T E R A T U R A

1. Grin, E. I.: Superficialna trihofitija kod odraslih. Nauč. društ. NRBiH, Radovi IV, knj. 2, 1956:23.
2. Rothman, S., Smiljanic, A. M., Shapiro, A. L., Weitkamp: Mechanism of spontaneous cure of tinea capitis in puberty. J. Invest. Dermatol., 8:81. 1947.
3. Cameron, G. R., a. Specotr, W. E.: Physiology a. Functional Pathology of the Skin. Ch. 4 in Mackenna, R. M. B. Modern Trends in Dermatology, 1954, London.
4. Rothman, S.: Physiology and Biochemistry of the Skin., 1953. Chicago.
5. Ridell, R. W.: The Pathogenesis of Tinea Capitis, Ch. 10 in Mackenna: Modern Trends in Dermatology, 1954, London.
6. Tehnika rada Farmakoloskog instituta u Amsterdamu 1938.
7. Burn, J.: Biologische Auswertungsmethode, 1937. Berlin.
8. Bishop: Endocrinology, 1954.
9. Dormann, R. a. Shipley, R.: Androgens, 1956. New York.
10. Dobes, L. W.: The Effect of Estrogenic Horm. on Tinea Capit. due to *M. audouini*, A. M. A. Arch. of Dermat. 72:252, 1955.
11. Albright, F. a. all.: A Syndrome charac. by prim. ovarian insuff. Am. J. M. Sc. 204:625, 1942, Cit. Rothman: Physiology a. Biochem. of the Skin, 1953. Chicago.
12. Cremer, G.: The influence of adrenocor. horm. on dermatomycos. esp. in the Cushing Syndrome: Dermatologica 111:285, 1955.
13. Kligman, A. M. Tinea Capitis Due to *M. audouini* a. *M. canis*. Arch. of Dermatol. 71:313, 1955.
14. Hurxthal, L. M. a. Musulin, N.: Clinical Endocrinology, 1953. Philad



BLAGOJE KOVAČEVIĆ I ŽIVOJIN JEVTIĆ

ADENOMA HEPATIS IZLEČEN RESEKCIJOM

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 29. X. 1957 god.)

Adenoma hepatis je veoma redak benigni tumor (10, 11, 12, 13, 23, 28, 29, 31, 33). U literaturi je zabeleženo nekoliko desetina slučajeva. U nekim klasičnim udžbenicima se ne pominje (4, 9, 16).

Istorijat: dvadesetak autora dalo je priloge adenomu hepatis objavljujući svoje slučajeve. Rokitansky je publikovao jetrin adenom kod deteta od 5 godina. Saltersov adenom imao je 17 godina, a zahvatio je ceo levi režanj. Mahomed je dao samo veličinu (»šljive«) sa histologijom (hepatociti). Simmondsov tumor bio je veličine »golubijeg jajeta« sa lokalizacijom u levom jetrinom režnju. Milne i Ribert dali su prilog najranijoj dečjoj patologiji — njihovi slučajevi bili su stari 3 i 4 meseca. Christiani i Pèpère zabeležili su distopije jetrinog tkiva u Glisonovoj kapsuli i peritoneumu. Engelhartov adenom bio je kod mladića od 23 g., veličine »kugle za kuglanje«, smešten u desnom režnju, a drugi kod deteta od 2,5 god. veličine »gušćijeg jajeta« smešten u levom režnju. Kiel-leuthner — beleži godine (15) veličinu (»orah«), a Waetzold lokalizaciju — u levom režnju i veličinu »koštica od trešnje«. Berschov adenom kod 63-godišnjeg muškarca, veličine »pesnice« u levom režnju — histološki je bio solitarni hepatocelularni tumor. Trenkel opisuje krvavljenje u trbušnoj duplji adenoma hepatis kod bolesnika od 66 god., veličine 7×6 cm. smeštenog u levom režnju, na donjoj strani jetre. Najstariji slučaj u literaturi opisao je Willik kod starca od 85 godina. Aubértin je publikovao adenoma hepatis od 11 kg. i 800 grama. Duperié je objavio adenoma hepatis sa infantilizmom i nedostatkom sekundarnih seksualnih karaktera. Dévéov adenoma hepatis išao je pod slikom kompletne žutice. Groube je pratio svoj adenom — 20 godina (1, 14, 17, 25, 31).

Pato-anatomija i histologija

Veličina adenoma hepatis kreće se u najširim granicama, od malih beznačajnih nalaza do velikih masivnih tumora teških i desetak kilograma; najčešće veličine lešnjika ili mandarine. Tumor sa peteljkom omogućava ekstrahepatični razvoj u abdominalnoj duplji. Neki tumori imaju konsistenciju normalne jetre, drugi su čvršći ili mekši, naročito kada po-

stoji nekroza. U izvesnim slučajevima tumoralna masa je pretvorena u kašu (33). Obično je sivo-žučkaste boje, retko intenzivno žute, rede zelene, crvene i mrke. Nekada se kod adenoma hepatitis vidi nekoliko boja; polihromija je prema nekim autorima veoma karakteristična (Brault i Légris) (1). Osnovnu pato-histologiju dao je Herxheimer razlikujući solitarne hepatocelularne (hepatome) (25), i holangiocelularne (holangiome) (28) adenome i multipne, hepatocelularne i holangiocelularne adenome (5, 14). Češće hepatociti čine sastav adenoma, obično znatno veći od normalnih, kockasti ili poligonalni acidofilne citoplazme, bogate mašću i glikogenom (5, 19, 29), nekada zrnaste ili masno degenerisane, ili sa spongioznom protoplazmom (Cathala) (33), raspoređeni u obliku greda različite debljine (trabekularni tip) ili alveola (acinozno-vezikularni tip), strutukre koja liči na jetru. Holangio-celularni adenomi ne dovode do zastoja žuči, ali su zabeležene izvesne faze sekrecije. Takođe je zabeleženo ispunjenje belančevastim materijama (33). Holangiocelularni adenomi obično imaju cistični karakter, često praćeni sa cističnim promenama u pankreasu (18).

Pojavu većeg broja adenomatoznih čvorova u jetri kod deteta, neki autori su izdvojili kao zasebno oboljenje: radi se o veoma retkoj afekciji — multipni adenom deteta. Najčešće između 11 i 15 godine; formacije su više ili manje pseudocistične, često udružene sa anginomatoznim plažama.

Redukcija jetrinog parenhima adenomatoznih, odnosno cistično-anginomatoznih neformacija nekada nije kompatibilna sa životom. Česte su atrofije većih partija jetrinog tkiva usled pritiska adenoma (28). Adenomatozne proliferacije nemaju tendenciju prema malignitetu (1), mada Šahović ne isključuje mogućnost kancerizacije adenoma (33). Ako se radi o kongenitalnim malformacijama (18), skoro se uvek svodi na prost hepatični dismebrion (Cathala). Zabeleženi su adenomi i u cirotičnim i luetičnim jetrama (14). Neki autori su ukazali na vezu subakutne atrofije jetre sa nastajanjem adenomatoznih neformacija (2).

K L I N I K A

»Ne može se pretendovati da se postavi dijagnoza adenoma-hepatitis« (J. Cathala) (6, 31). Postojanje malih adenoma otkriva se samo autopsijom, voluminoznijih hirurškom eksploracijom: jetrini adenomi su uglavnom bez kliničkog značaja (8, 11, 15). Objavljeni slučajevi ipak dopuštaju analizu izvesnih simptoma.

Najčešće u klinici dominiraju bolovi. Zabeležene su paroksizmalne krize, žestoki bolovi u desnom hipohondriumu i epigastriumu, kratkotrajni, izuzetno i do nekoliko dana, sa skapularnom iradiacijom. Nekada potpuno imitiraju hepatične kolike (Fiessenger, Baumgartner). Međutim, bol je nekada veoma blaga ili je uopšte nema. Slučajevi sa raznovrsnom funkcionalnom simptomatologijom često su razlog pogrešnim dijagnozama.

Tumor u desnom hipohondriumu, epigastriumu ili levom hipohondriumu je uvek najglavniji simptom. Nekada veličina dopušta da se može primetiti inspekcijom. Tumor je respiratorno pokretljiv, najčešće jasno ograničen, veoma raznovrsne konzistencije, nekada tvrd, često sasvim mek. Veliki i mnogobrojni adenomi mogu oštetiti funkciju jetre (8); gastrointestinalne smetnje: nauzea, ruktus ili eventualan vomitus, više su ili manje izraženi, nekada duguju propratnoj cirozi jetre. Adenomi sa peteljkom daju jako raznovrsnu simptomatologiju i ne mogu se nikakvim

pravilom obuhvatiti. Veliki adenomi sa ballotementom dopuštaju mogućnost zamene sa renalnim tumorima (3). Hemoragija postavlja problem velikog abdominalnog krvarenja. Torzije idu pod slikom akutnog abdomena (31).

DIJAGNOZA

Sigurnost u postavljanju dijagnoze ne postoji, najčešće se adenoma hepatis zamenjuje sa ehinokokom, eventualno sa primarnim ili sekundarnim tumorima jetre ili holeciste; u nekoliko slučajeva postavljena je dijagnoza hepatične gume.

Radiografija kolona, želuca, žučnih i mokraćnih puteva samo delimično doprinosi dijagnostici. Insuflacija gastera i kolona, takođe. Pneumoperitoneum, laparoskopija i hepatografija polako prodiru u kliničku praksu.

LEČENJE

Prema retkim opservacijama poznatih autora uspešno je jedino hirurško odstranjenje adenoma hepatis (3, 20, 26, 27). Röntgensko zračenje kod inoperabilnih adenoma dovodi do smanjenja tumora — odnosno do regresije kliničkog toka (17).

Schumacher (1942) je prikupio 55 uspešno odstranjenih benignih tumora — hemangioma jetre, Wilson i Tyson su do 1952 g. dodali daljnjih 17 slučajeva (32). Picknell i Clay (1944) navode da je izvršeno 70 uspešnih lobektomija zbog hemangioma jetre (24, 29). Murlaga je 1953 g. prikupio 64 (22), a Berman i Kirkoff 1955 g. 80 uspešnih odstranjenja hemangioma (7). U Sovjetskom Savezu bilo je 13 uspešnih lobektomija jetre (20).

Rawen je pored odstranjenja primarnog karcinoma kolona, napravio zbog metastaza parcijalnu hepatektomiju; bolesnik je živio 9 god. (26). Wangersteen je publikovao dve parcijalne resekcije jetre kod karcinoma ventrikuli; bolesnici su živeli po 6 meseci.

NAŠ SLUČAJ

S. O., učenica iz Sarajeva, 14 god., stupila na Hiruršku kliniku radi operacije sa uputnom dijagnozom Tu hepatis 8. III. 1957 g. Porodična anamneza b. o. U ličnoj prošlosti sem bronhopneumonije nije bilo značajnih momenata. Sadašnja bolest počela je polovinom novembra 1956 g. sa bolovima ispod levog rebranog luka i temperaturama. Nije gubila u težini. Neuspeh kućnog lečenja prinudio je da se javi na Internu kliniku, odakle je posle iscrpnog ispitivanja prevedena na Hiruršku kliniku radi operacije.

Status praesens: subfebrilna, bleđa. Nalaz na vratu negativan. Žlezde se ne pipaju. Plućni nalaz b. o. Nalaz na srcu je negativan. TA. 125/90. Abdomen: u epigastrijumu i levom hipohondrijumu pipa se tumor veličine dečje glave, respiratorno pokretan, neravne površine, tupih ivica, neosetljiv na poplaciju, vertikalne ekspanzije. Nema renalnog balotmana, niti margo krenatusa. Slezina se ne pipa. Ekstrimiteti b. o.

Laboratorijski nalazi: crvena krvna slika; znaci lake hipohromne anemije. Nešto smanjen broj leukocita: 3950, diferencijalna krvna slika bez osobitih promena. Nefrogram: mokraćni nalaz nije pokazivao promene. Urea se kretala u fiziološkim granicama. Sedimentacija znatno ubrzana 42—78. Želudačna sekrecija pokazivala je jasne hiperacidne vrednosti HCL 70, TA 75. Hepatogram: nije ukazivao na oštećenje jetrinog parenhima; njegova laka devijacija u levo bila je značajniji momenat zapaljivog procesa pored osnovnog oboljenja. Mineralogram: nije bio promenjen. WR, reakcija fiksacije kompletna i reakcija flokulacije negativna. Radiološki nalazi srca, pluća i gastrointestinalnih organa nisu dali značajnije rezultate. Elektrokardiogram nije bio patološki promenjen. Konsultativni pregledi: ginekološki, otološki, neurološki i okulištički nisu bili od značajnijeg kliničkog interesa.

Operacija: 11-III-1957 g. operator prof. dr. Kovačević, asistenti: doc. dr. Kretić i dr. Tvrtković. Laparatomija mediana supraumbilicalis. Od donjeg jetrinog ruba više u levo polazi tumor veličine dečije glave, okrugao, lako čvoraste površine, jasno ograničen.

Tumor je odstranjen zajedno sa levim lobusom jetre. Krvni sudovi podvezani su u toku resekcije, koja je izvedena u obliku žleba na jetri tako da je, uz kapsulu, u donjem delu ostalo nešto jetrinog tkiva. Resekcija izvršena na taj način omogućila je potpuno zatvaranje rane. Pošto je meso tumora šavovima zatvoreno još je, naposletku, cela sutura na jetri pokrivena sa ligamentom falciforme hepatis (vidi shematičke slike 1, 2, 3 i 4).

Patoanatomski nalaz (doc. dr. Arambašić): makroskopski u levom režnju jetre vidi se oštro ograničeni tumor, obavijen vezivnom kapsulom, veličine dve pesnice, težine 500 grama. Pri preseku šarolikog izgleda, ispresecan vezivim trakama na manja ognjišta, na periferiji većim delom okruglasta i žučkasta, dok se u centralnom delu nalaze blede ružičaste mekše mase sa krvavljenjima: mikropski: na isečcima tumora sa raznih mesta vide se kockaste i poligonalne jetrine ćelije, znatno većih dimenzija od normalnih. Protoplazma sadrži veću količinu masti. Jedra su pravilna i okrugla. Ćelije su raspoređene, većim delom, u vidu ostrvaca, delimično u vidu dugačkih traka. Mestimično se vide veće i manje šupljine sastavljene od tumorskih ćelija, ispunjene krvlju. Ne postoje znaci maligniteta. Dg. Adenoma hepatis partim haemorrhagicum (Slike 5 i 6).

U postoperativnom toku dominirale su temperature koje su kupirane sa antibioticima širokog spektra.

Na kontrolnom pregledu pet meseci posle operacije svi klinički radiološki i laboratorijski nalazi bili su negativni.

Diskusija slučaja i zaključak

Slučaj je interesantan, jer pretstavlja izuzetnu statističku retkost. Naš adenom sa 500 grama spada u red redih po težini i veličini objavljenih slučajeva.

Histološki nalaz zaslužuje pažnju kod našeg slučaja: hepatociti su neobično bogati mašću.

Adenomi jetre najčešće su slučajni nalaz na obdukciji. Naš slučaj je dijagnostičiran histološkom pretragom operativnog preparata.

Uspešna parcijalna hepatektomija, izvedena kod našeg adenoma samo je nekoliko puta zabeležena u literaturi.

Naš adenom praćen je visokim vrednostima hlorovodonične kiseline i totalnog aciditeta.

U toku petomesečnog postoperativnog posmatranja nije došlo do promena u kliničkim, radiološkim i laboratorijskim nalazima.

SLUČAJEVI ADENOMA HEPATIS OBJAVLJENI U LITERaturi

BR.	AUTOR	GOBINE BOLESNI	VELIČINA	POLOŽAJ	KLINIKA	PATHOLOGIJA
1.	ROKITAUSKY	5				
2.	SALTERS	17		CELI LEVI REŽANJ JETRE		
3.	MAHOMED		„ŠLJIVA“			HEPATOCITI
4.	SIMMONDS		„GOLUBIJE JAJE“	LEVI REŽANJ JETRE		
5.	ENGELHARDT	23	„KUGLA ZA KUGLANJE“	DESNI REŽANJ JETRE		TRAKA ACINUSI OGRANIČENI VEZIV KAPSULE
6.	ENGELHARDT	2,5	„GUSČIJE JAJE“	LEVI REŽANJ JETRE		
7.	MILHE	3 m.				
8.	CHRISTIANI					POSTOPIJA JETR. TRIVA U GLAVNOVAO KAPSULI
9.	PEPERE					POSTOPIJA JETR. TRIVA U PERITONEUMU
10.	KIELLEUTNER	15	„ORAH“			
11.	WAETZOLD		„KOŠPICA OD TREŠNJE“	LEVI REŽANJ JETRE		
12.	BERSCH	63	„PESHICA“	LEVI REŽANJ JETRE		SOLITARNI HEPATOCEL.
13.	TRENKEL	66	7x6 CM.	BOVA STRANA LEV. REŽANJA BELIMICHO 1,5 CM NEP. DUOD.	KAVLENOGE U TRBUŠ. DUBLJI	
14.	DUPERIÉ					INFANTILIZAM HEPOTAT. SEK. KAD. KL.
15.	WILLIGHT	85				
16.	RIBBERT	4 m.				
17.	DÉVÉ				RETENCIJA INTERUS	
18.	AUBERTIN		11x6x6 CM.			

19.	NAŠ SLUČAJ	14	DVE VELIKE PESNICE 500	LEVI REŽANJ JETRE SRREDA DOLE	TEMPERATURE, BOLOVI ISPOD LEVOG REBARUOG LUKA HIPERACIDITET HCC 70 TA 75	MAKROSKOPSKI: SAROLIKOG IZGLEDA PERIFERIJA: OKRUGLO, ŽUTA OGHUJISTA CENTRALNO: RUŽIČASTE MEKE MASE KRVAVLOENJA MIKROSKOPSKI: KOČKASTI / POLIGONALNI HEPATOCITI VEĆIH DIMEN- ZIJA RASPORED: ALVEOLE I GREBE SUPPLJINE SA KRVLJU
-----	------------	----	---------------------------------	--	--	---

(Hirurška klinika Medicinskog fakulteta u Sarajevu)

B. KOVAČEVIĆ. Ž. JEVTIĆ, ADENOMA HEPATITIS CURED AFTER RESECTION

SUMMARY

The authors discuss a case of Adenoma of the liver in which surgical treatment has proved effective.

Adenoma of the liver is a benign tumour of rare occurrence — only a few tens of cases have been recorded in the literature. It occurs in all age-groups, in sucklings and old people alike; its weight varying within wide limits, from 100 grams to as much as 10 kilograms.

Patho-anatomically, hepatic adenomas — hepatomas and cholangiomas — may be trabecular or alveolate in shape (trabecular and acinose-vesicular types).

The most frequent clinical manifestation of disease is a tumour, in some parts of the upper floor of the abdomen, though its presence is not always characteristic of the adenoma, occurring as it does in a series of other diseases as well.

A reliable clinical diagnosis appears to be impossible.

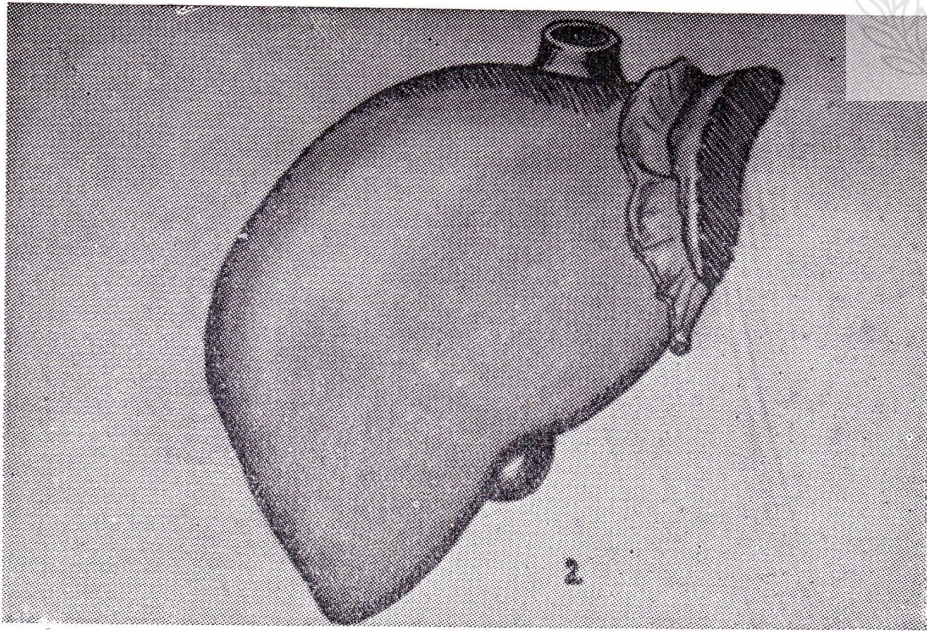
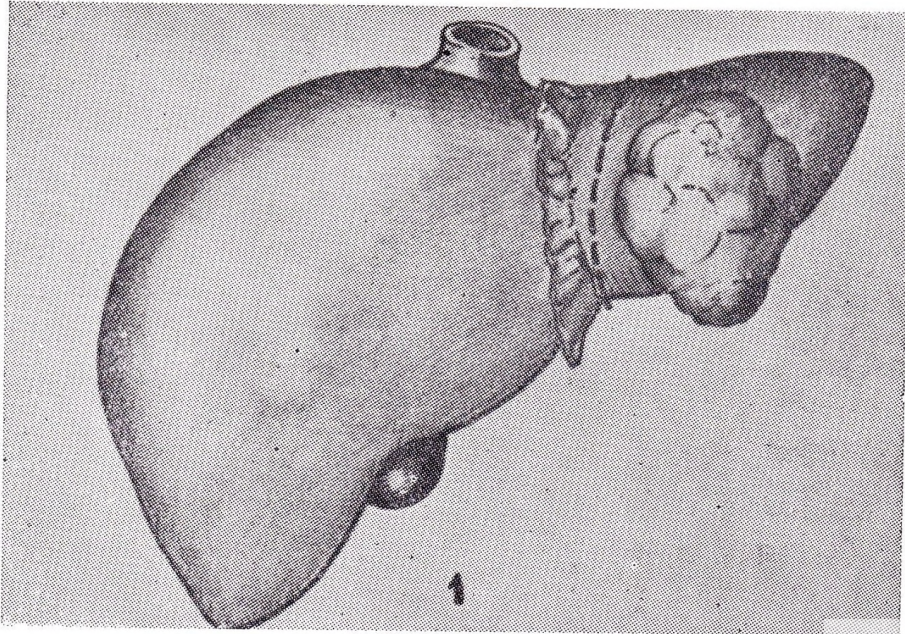
In the opinion of the authors, the only successful method of treatment of the disease is a surgical removal of the affected tissue.

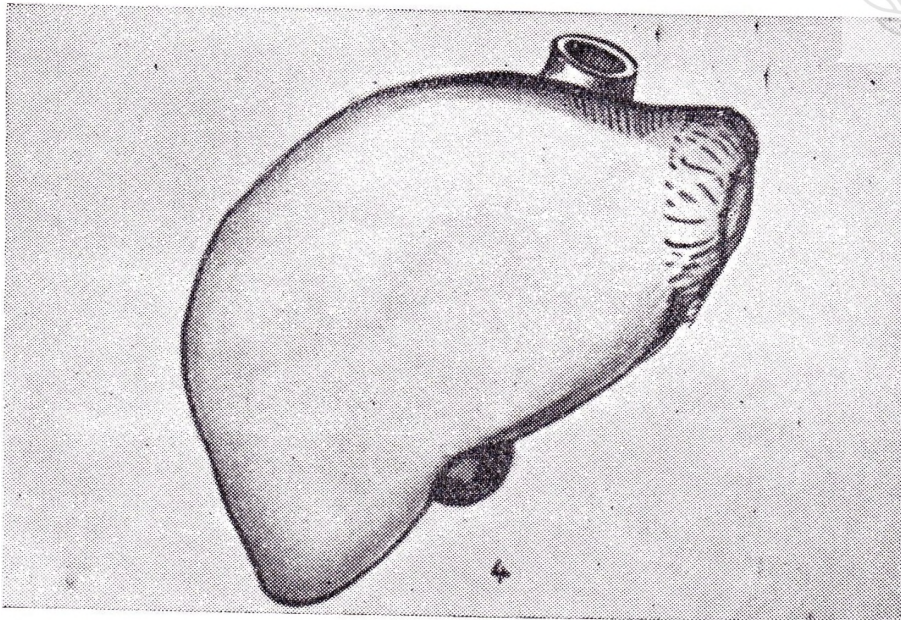
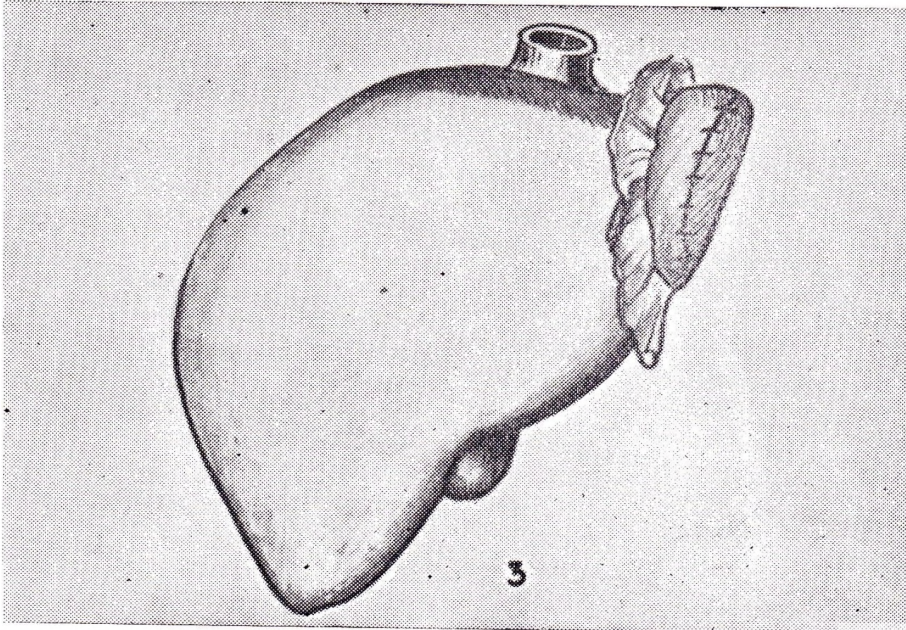
Among the successful resections of the liver — performed because of the presence of benign tumours — recorded in the literature, no references are to be found to hepatic adenomas.

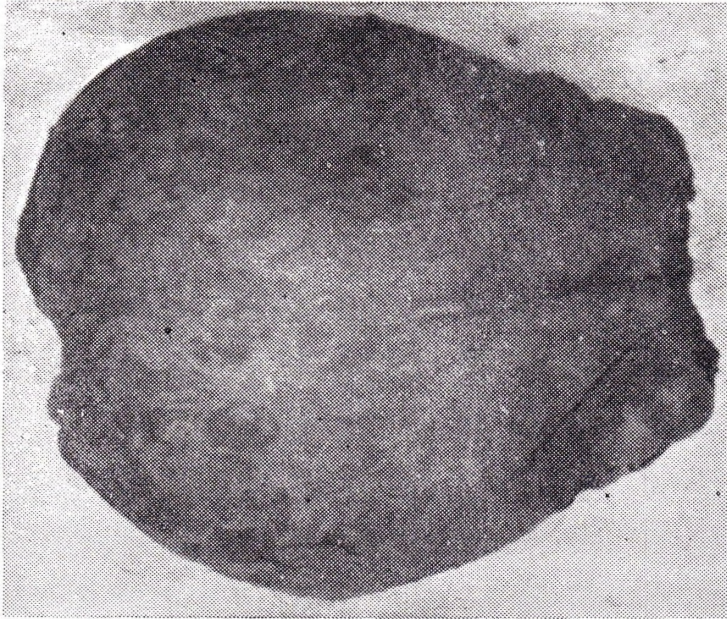
The authors present the case of hepatic adenoma in a girl, 14, who had a tumour the size of a child's head weighing 500 grams, in the upper part of the left lobe, in front. She had temperature and pain while at the clinic. Laboratory and patho-histologic tests revealed hyperacidity and large hepatocytes.

The removal was effected by resection of the left lobe of the liver. Post-operative follow-up period of five months showed no pathologic changes. The general condition of the patient continued to be satisfactory throughout the period; she was discharged in perfect health fit to attend school.

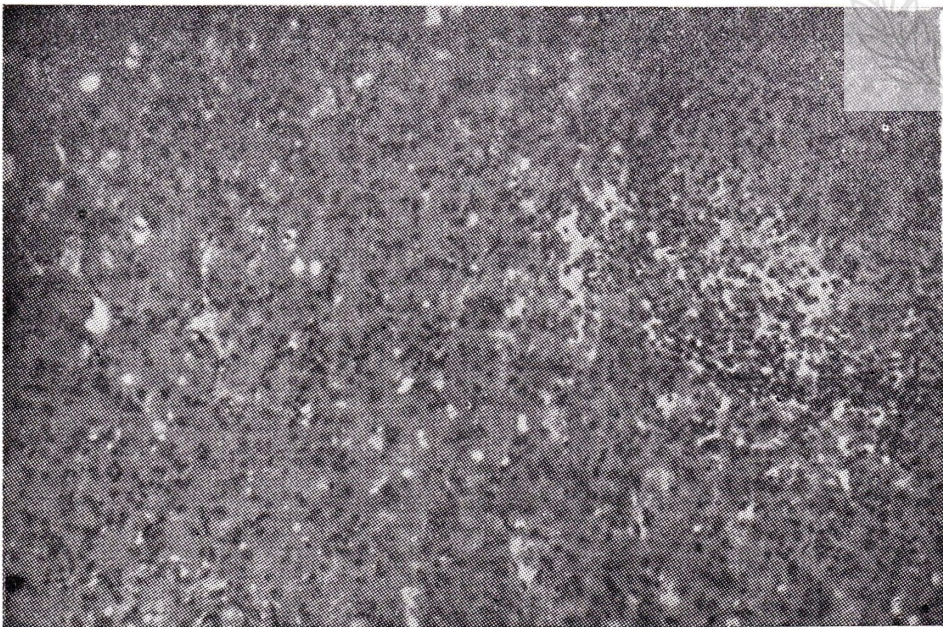
(Surgery Training Clinic of the Faculty of Medicine,
Sarajevo University)







Slika 5 prikazuje makroskopski izgled tumora



Slika 6 prikazuje mikroskopski preparat tumora



L I T E R A T U R A

1. Albeaux — Férnét M., Encyclopédie médico chirurgical, Foie, Paris, 7038 A.
2. Assmann H., Berg, ann G., Lehrbuch der Inneren Medizin, Springer-Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg, VI i VII Auflage, I Band . 1949, 964.
3. Altman, J. A. M. A., 1951, 146, 254.
4. Abrikosov A, Osnovi specijalne patološke anatomije, 1948, Medicinska knjiga, Beograd, 155.
5. Bockus, Gastroenterology, III, Saunders, Philadelphia, 1949.
6. Brašovan P., Popović S., S. A., 1947, 12, 1003.
7. Berman J. K., Kirkoff P., Arch. Surg., 1952, 135, 765.
8. Botteri II., Interna medicina, Zagreb »Školska knjiga« 1951, 186.
9. Brugsch Th., Lehrbuch der Inneren Medicin II., Urban und Schwarzenberg, Berlin und Wien, 1940, V Auflage, 1139.
10. Bauer J., Differential Diagnosis of internal Diseases, Grune and Stratton, New-York and London, 1955, 777.
11. Cecil and Laeb, Texbook of Medicine, Ninth Edition, Saunders, Philadelphia — London, 1955, 942.
12. Drecun P., Bol u trbuhu, III deo, Beograd, 1953, 172.
13. Dopsch — Kurtisch, Interne Praxis, Verlag Wilhelm — Maudrich, Wien, 1949, 182.
14. Eving J., Neoplastic Diseases, Saunders, 1940, Philadelphia and London, 741.
15. Heilmeyer L., Begemann H., Lerbuh der Inneren Medicin, Springer-Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1955, 809.
16. Ignjatovski A., Osnovi interne propedeutike II deo, Državno knjižozdatelstvo na NR Makedonija, Skopje 1954, 412.
17. Kosanović B., Glidžić V., Tasić O. S. A., 1957, 5, 599.
18. Keech, Gastroenterology, 1951, 191, 568.
19. Lichtman, Diseases of the Liver, Goldblader and Bile Ducts, Kimton, London, 1953.
20. Lortot J. Robert H. et Henry CH., Mem. Acad. Chir, 1952, 78, 233 — 252.
21. Melnikov A. V., Hirurgija, 1956, I., 38, 47.
22. Murlaga Š. H., Hirurgija 1953, III, 55—56.
23. Müller — Deham A., Die Inneren Erkrankungen im Alter, Julius -- Springer, Wien, 1937, 271.
24. Picknell and Clay, Arch. Surg. 1944, 48, 267.
25. Rusi, Specijalna patološka anatomija, Beograd, 1941. Udruženje medicinara, 498.
26. Rawen R. W., Brit. J. Durg. 1949, 36, 397—401.
27. Rosenthal F., Krankheiten der Leber und Gallenwege, Julius Springer, Berlin 1934, 148.
28. Saltikow S., Specijalna patološka morfologija, peti deo, Zagreb, 1951, 71.
29. Stefanović S., Bolesti jetre, Medicinska knjiga Beograd, Zagreb, 1956, 469.
30. Sergent. E., L'exploration Conique médicale, Masson, Paris, 1950, 685.
31. Varay A., Traité de Medicine, Maladies du foie et du pancr., VIII. Tome, Masson, Paris, 1948, 623.
32. Wilson H., Tyson W. Ann. Surg. 1952, 135, 765.
33. Šahović K., Opšta i specijalna patološka anatomija, Tumori, III/2, Naučna knjiga, Beograd 1954, 592.



PAVEL ŠTERN

O PRENOSU PODRAŽAJA U CENTRALNOM NERVNOM SISTEMU

s osobitim osvrtom na Supstancu P.

(Primitljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 29. X. 1957 g.)

Uvod

U zadnjih nekoliko godina kemoterapija duševnih bolesti kroči napred neobično brzim koracima (1). Možemo mirno reći da je u tom kratkom periodu od 5 do 6 godina učinjen veći napredak, nego u cijeloj dosadašnjoj modernoj psihijatriji. Otkriće chlorpromazina i njegovih derivata te reserpina, derivata diphenylmetana i derivata propandiola sa njegovim najvažnijim pretstavnikom meprobramatom potpuno je izmijenilo terapiju u psihijatriji i ogromno olakšalo tešku situaciju na ovom sektoru medicine. Ovo je razumljivo ako uočimo i napredak svih ostalih grana nauke koji služe istraživanjima funkcije centralnog nervnog sistema (CNS). Mislimo tu prvenstveno na veliki napredak biokemije CNS, elektrofiziologije, uvođenje markiranih farmaka itd. Fiziologiju i patofiziologiju CNS osobito je obogatilo poznavanje funkcije biogenih amina (acethylcholin (2), adrenalin, noradrenalin (3), 5-hydroxytryptamin (4), histamin (5), butirilholin (6), ATP (7)). To područje fiziologije, koje je započeo na autonomnom i perifernom nervnom sistemu svojim genijalnim eksperimentima Oto Loewi (8) 1921, silno se odonda razvila. Vrlo rano postavilo se pitanje da li ono što vrijedi za periferni nervni sistem ne vrijedi možda i za centralni. To je bilo utoliko više opravdano jer je vrlo brzo nađen acethylcholin (2) (Ach) i adrenalin (3) (A), i u CNS. U CNS nađeni su i fermenti koji ih razaraju, holinesteraza (2) i monoaminooksidaza (9).

Treba odmah na početku istaknuti da je metoda ispitivanja prenosa podražaja, odnosno širenja podražaja, u CNS neusporedivo teža nego u autonomnom ili perifernom nervnom sistemu. To je potpuno razumljivo jer u CNS ne možemo raditi sa izoliranim ganglijima ili jednim nervom kojemu lako pratimo put. Kod perifernog i autonomnog

*) Materijalna sredstva za ovaj rad dobivena su iz fonda za naučna istraživanja Rektorata Univerziteta u Sarajevu tokom 1956 i 1957, na čemu se još jednom najsrdačnije zahvaljujemo.

nervnog sistema možemo čak raditi sa jednim aksonom. U tom području potpuno nam je jasan i pristupačan izvršni organ. Sve to manjka u CNS.

(Sjetimo se samo krasnog eksperimenta Kibjakova (10). On je izradio metodu perfuzije izoliranog ganglion cervicale superioris mačke. Postoji laka mogućnost draženja pre — i postganglionarnih niti tog ganglija, a izvršni organ mu je membrana nicitans. Tako je i dokazano da su sve preganglionarne niti holinergičnog karaktera. Taj objekat pripada adrenergičnom dijelu autonomnog nervnog sistema. Emmelin i Muren (11) dokazali su postojanje preganglionarnih holinergičnih niti u parasimpatičnom dijelu autonomnog nervnog sistema. Oni su perfundirali pljuvačnu žlijezdu. Prije toga dali su velike doze curare-a, koje blokiraju ganglije, tako da nije dolazilo više do sekrecije žlijezde. Iza draženja preganglioniranih niti (chorde timpani) Ach je ipak bio u perfuzatu. To može poticati samo od preganglionarnih niti).

Izrađene su izvanredno suptilne metode i za ispitivanje funkcija motorne ploče (12). Ovdje su dakle anatomske odnosi mnogo jednostavniji nego u CNS. Mi (13) smo uspjeli pokazati da postoji jedan »red« u perifernom i autonomnom nervnom sistemu i da postoje sve mogućnosti kombinacije pre — i postganglionarnih neurona koji teoretski dolaze u obzir. Takav jedan plan građe za CNS zasada se ne može ni zamisliti. CNS se sastoji iz bezbroj stanica i aksona isprepletenih na neobično kompliciran način. Još danas, nakon više od 100 godina anatomske i funkcionalne analize, nije rasvijetljena topografija svih puteva i njihovih međusobnih veza. Mi ne znamo uvijek i svagdje točno kako su pojedine regije međusobno povezane, gdje počinje jedan put, gdje se prebacuje, odnosno povezuje na koji drugi. Iz anatomske razloga je prema tome nemoguće raditi na jednom izoliranom skupu stanica koje čine jednu sinapsu ili nukleus, kao što je to slučaj kod autonomnog ili perifernog nervnog sistema. Istina, mi možemo danas pomoću stereotaksičkog Horsley-Clarkeovog (14) aparata dopreći do svakog nukleusa ili bilo koje točke ili jednog puta, te ga podraživati i pratiti njegovu sekreciju bez veze sa okolinom, kao što je to naprimjer slučaj kod perifernih ganglija. Horsley-Clarkeov aparat može nam dobro poslužiti specijalno kod rada na mački, ali i na štakoru i na čovjeku. Princip tog aparata je sljedeći: ravnina koju dobijemo presjekom kroz vanjski slušni hodnik, sa donjim rubom orbite je u odnosu na ostale dijelove glave konstantna, predstavivši da je glava uvijek iste forme. Ako nad tom ravninom imamo jednu iglu koju možemo pomicati od nule u sva tri smjera, možemo pomoću određenih atlasa doći do svake točke u CNS, podražiti je, uništiti koagulacijom ili injicirati neku supstancu itd. Najnoviji razvitak histokemije isto je mnogo doprinio upoznavanju funkcije CNS, specijalno fermenta. Nije ni potrebno naglašavati ogromnu ulogu encefalografije, pa angiografije za upoznavanje fiziologije i patofiziologije CNS.

Ima mnogo razloga koji nam dozvoljavaju da pravimo analogiju i da uporedimo biokemijske procese sa perifernog i autonomnog nervnog sistema sa procesima u CNS. To nam dozvoljavaju upravo farmakološka ispitivanja, jer se pokazalo da razna farmaka za koje pouzdano znamo kako djeluju na periferiju, djeluju slično i u CNS (15, 79). Konačno, filogenetski to je ista materija. Harrazzi (79) smatra autonomni ganglij malim modelom CNS.

Ako je dakle takva analogija moguća, onda postoji i u CNS humoralni prenos podražaja kao i na periferiji.

Za egzaktno ispitivanje postoje li humoralni prenosi u CNS osobito je zaslužan Marrazzi (15). No apsolutni dokaz da je širenje podražaja u CNS humoralnog karaktera dao je tek prošle godine Purpura (16). On je radio tako da je samo glavu jedne mačke povezo sa krvotokom druge mačke, dakle od prve mačke živio je samo CNS. Ako je dražio formatio reticularis prve mačke, elektroencefalografska krivulja izolirane glave pokazala je aktivaciju. To je jasno moglo uslijediti samo humoralnim putem.

Pita se šta su transmittorne supstance u CNS. Sigurno to ni izdaleka nije riješeno. Možemo reći, oni isti biogeni amini koje smo nabrojili kao transmittore, za periferiju vrijede kao transmittori i za CNS s time tu dolaze i neki polipeptidi, kao »Supstanca »P« (17) (SP), Floreyeva (18) supstanca, a možda i neki drugi (19). Uglavnom možemo ih dijeliti na biogene amine i polipeptide. U svom najnovijem radu Zettler (20) misli da je našao još jednu aktivnu supstancu u CNS koja nije polipeptid, nego možda nukleotid ili lipoproteid. Fedlberg (21) je najpre zastupao mišljenje da samo Ach djeluje kao prenosilac podražaja u CNS, ali je brzo odustao od toga. Funkcija CNS je prekomplikirana da bi se mogla rastumačiti samo sa jednom transmittornom supstancom. I ovih osam do deset faktora koje smo mi nabrojili sigurno nisu ni izdaleka svi, ali to je ono što danas znamo. Kombinacijom svih tih faktora dobivamo već ogromni broj varijacija. Ako uzmemo da ista supstanca može djelovati na jednu ćeliju kao inhibitor, a na drugu kao ekscitator, broj kombinacija se i dalje povećava. Mnogi putevi se prekidaju tri i više puta, pa broj mogućih kombinacija izmjene transmittornih supstanci u jednom nervnom putu raste upravo neizmjerljivo. Kako smo rekli, u CNS dolaze i fermenti za sintezu i razgradnju biogenih amina.

(Usput bismo htjeli spomenuti da mi smatramo one fermente koji razgrađuju te amine istovremeno receptorima, što smo Župančić (22) i mi (23) razradili za periferni nervni sistem, a nama je nedavno to uspješno učiniti vjerojatnim i za centralni. Pokazali smo da gotovo svi inhibitori monoaminooksidaze djeluju halucinogeno (24). Mi monoaminooksidazu smatramo receptorom za 5-hydroxytryptamin (25) (5 HT). Inhibitori tog fermenta dovode do duševnih poremećaja zbog skupljanja 5 HT u prevelikim količinama. Iz istih razloga djeluju i antagonisti 5 HT halucinogeno. Konačno nam je histohemijskim dokazivanjem uspješno pokazati da višak 5 HT isto inhibira monoaminooksidazu (26).

Literatura o funkciji transmittornih supstanci u CNS i o uplivu raznih farmaka i raznih stanja u organizmu na njih je upravo ogromna, tako da je teško u jednom referatu dati pregled situacije. Sjetimo se samo intenzivnog istraživanja o ulozi 5 HT u CNS i njenom odnosu prema LSD-u i reserpinu (27), koja istraživanja obećavaju vanredno mnogo i daju nade da se rasvijetli barem dijelom biohemijski problem psihičkih funkcija i duševnih bolesti. Vrlo je vjerojatno da se u organizmu konstantno stvaraju aktivne supstance sa fiziološkom funkcijom, koje u određenoj situaciji mogu biti uzrok i duševnih bolesti. Mislimo tu na 5 HT i adrenohrom (28), a možda tako djeluju i drugi derivati indola. Sve ovo o funkciji i biokemizmu nekih biogenih amina izneseno je samo letimično, da se vidi složenost problema biokemijskih procesa u CNS, u odnosu na

periferni i autonomni nervni sistem. Mi ćemo se zato zadržati samo na funkciji SP, jer je ona danas u centru pažnje mnogih istraživača, a sami smo dali nekoliko priloga o poznavanju njezinog djelovanja, a koji nam dozvoljavaju da tvrdimo da ima važnu, a vjerojatno i transmitsornu funkciju u CNS. U tom radu daćemo pregled naših dosadanih eksperimenata, ali i nekih još neobjavljenih.

Općenito o SP.

Osvrnućemo se ukratko na historijat, svojstva i metode dobivanja i čišćenja SP, te njenu raspodjelu. Opširnije smo o tom pisali nedavno u jednom zbirnom referatu, pa upozoravamo za detaljnije informacije na taj rad (29).

SP je otkrivena 1931 godine od Eulera i Gadduma (17), prvenstveno u crijevu i CNS. Njena glavna farmakološka svojstva su kontrakcija glatke muskulature i sniženje krvnog pritiska. Prema tome posjeduje svojstva kao u ono doba već dobro poznati biogeni amini, acethylcholin i histamin. Spomenuti autori su mogli odmah isključiti indentičnost SP sa tim aminima, budući da SP djeluje i u prisutnosti atropina, a danas znamo da i antihistaminika ne sprečavaju njeno djelovanje. SP nije indentična ni sa 5 HT, koji je otkriven tek pred 5 godina. Specifični antagonisti 5 HT ne sprečavaju djelovanje SP (17 c). Isto tako znamo da SP nije indentična sa polipeptidom bradikininom. Vogt (30) je to mogao dokazati pokazavši da postoje kemijske razlike između ta dva polipeptida. Zettler (31) je pokazao da SP utiče na CNS, za razliku od bradikinina. Florey (18) izričito naglašava da je njegova supstanca različita od SP. Prema svemu tome što danas znamo postoje na izoliranom crevu posebni receptori za SP (32). Dakle na organu na kojem određujemo SP skoro svi transmittori izazivaju kontrakciju glatke muskulature, ali neki preko svog zasebnog receptora.

Metode dobivanja SP.

Razlikujemo principijelno dva načina ekstrakcije SP. Jedan kad hoćemo izolirati čistu SP i drugi kad ju ekstrahiramo iz malih regija nepročišćenu, sa primjesom drugih aktivnih tvari. Kad želimo dobiti veće količine čiste SP, uzimamo kao izvor crevo konja ili mozak goveda. Creva se očiste od masti, isjeckaju, a isto se tako čini i sa mozgom. Obično se radi po metodi Eulera (33), opisanoj 1942. Na 1 kg. tkiva dodajemo 1,5 l destilirane vode i tu smjesu zakiselimo na pH4. Iza 10 min. kuhanja filtrira se, i ekstrakcija, jednom ponovi. Oba ekstrakta se pomiješaju i ispare na najmanji mogući volumen, kod 25° C, tako da 1 cc ekstrata odgovara 10—20 g tkiva. Sada dodamo dvostruki volumen 96% etanola i ostavimo u frižideru 12 sati. Iza toga filtriramo i ponovimo ekstrakciju s alkoholom, koji se u vakuumu koncentrira do najmanje mogućeg volumena. Dobije se žuti sirupasti koncentrat. Pomoću etanola ponovo odstranimo neaktivne bjelančevine i isparimo u vakuumu. Preostali vodeni ekstrakt se zakiseli octenom kiselinom i centrifugira. Bistrom vodenom ekstraktu dodajemo zasićenu otopinu amonsulfata do 70% zasićenja i ostavimo u frižideru preko noći. Iza filtriranja dobijemo talog, koji se u vakuumu osuši uz fosforpentoksid. Prema Euleru iz 100 kg creva dobivamo oko 900.000 jed., dok 10 kg mozga (bez malog

mozga) daje oko 70.000 jed. Daljnje čišćenje postižemo tako da onaj suhi prašak otopimo u NaOH kod pH8, da otopina bude 15—20%. Tome dodamo 4 volumena 96% etanola. Obore se inertne bjelančevine sa natriumsulfatom kod otjerivanja amonijaka u vakuumu. Takvim čišćenjem može se postići da jedna jedinica bude sadržana u 0,17 mg.

Pernovljeva je zasluga što je izradio odlične detalje metode čišćenja SP, upotrebljavajući adsorpcionu kromatografiju na aluminium-oksidi i eluiranja pomoću metilnog alkohola (17b). Time se postiže koncentracija do 30 puta. Maksimalno čišćenje SP postigao je Pernov kromatografijom na celulozi. Njemu je uspjelo na taj način dobiti preparate koji sadrže 3000 jed. u 1 mg.

Kod ispitivanja SP u malim količinama tkiva postupak je potpuno drukčiji i kraći. Opisali su ga Lembeck, Gaddum i Zettler. Mi radimo kod malih količina kad napr. određujemo SP u mozgu štakora ili retini po metodi Zettlera. Ovakav način ekstrakcije je vrlo važan zato jer se na taj način može odrediti koncentracija SP u pojedinim nukleusima ili uopće u malim regijama CNS, što je od najveće važnosti za problematiku SP uopće.

Prema Euleru, 1 jed. SP je ona količina SP čija aktivnost je ekvivalentna sa djelovanjem 2—4 (liminalne) doze na izoliranom jejunumu kunića u 30 cc, Tyrodeove tekućine. Možemo raditi i sa ileumom zamorca u bazenu od 3 cc (7—10 praznih doza). Za danas nažalost nemamo bolje metode testiranja. Gotovo svi istraživači služe se standardom koji stavlja na raspolaganje B. Pernow, saradnik prof. Eulera, kojemu i mi dugujemo zahvalnost za standard.

Svojstva SP.

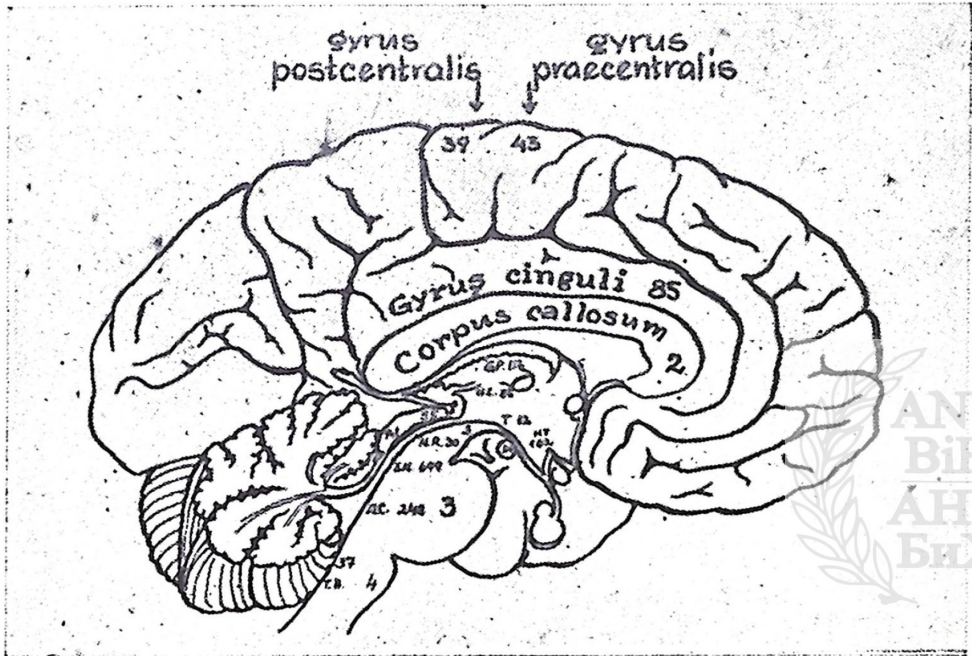
SP je termostabilna u kiselom mediju, topiva je u vodi, dijalizira kroz celofanske i koloidne membrane, prilično je otporna prema autolizi. Tkivo iz kojeg vadimo SP može i 24 sata stajati pri sobnoj temperaturi, a da ne gubi na aktivnosti. Arvidsson, Pernov i Swedin (34) izolirali su iz konjskog bubrega i ferment koji inaktivira SP, a mogli su ga odijeliti od hištaminaze (Nečista histaminaza, naime, isto razara SP). U vezi s tim htjeli bismo spomenuti da je Krivoj (35) pokazao da LSD inhibira jedan ferment koji razara SP. Da li je to isti ferment koji su našli Ariksson i saradnici ili nije, zasada nije poznato. Eber i Lembeck (36) su našli također da bubreg vanredno brzo razara SP, ali su pokazali da je i drugi organi razaraju, ali slabije. Oni su upotrebljavali sirove ekstrakte organa. Interesantno je da je CNS bio vrlo malo aktivan.

Već smo rekli da se SP određuje na izoliranom ileumu zamorca uz dodatak 10—7 atropina, 10—7 antihistaminika i 10—7 triptamina. Time se sprečava interferencija sa eventualno prisutnim Ach, histaminom ili 5 HT. Temperatura treba biti 38° C. Interesantno je da crijevo pokazuje sezonske varijacije, ono je najosjetljivije u jesen, a najmanje osjetljivo uproljeće. Crevo bez O₂ (37) brže postaje neosjetljivo za SP nego za druge aktivne supstance.

Raspodjela SP u organizmu.

SP dolazi uglavnom u crijevu, CNS i perifernom nervnom sistemu. Mi ćemo se ovdje osvrnuti samo na raspodjelu u CNS, jer je ona za nas od osobite važnosti. Potrebno je naglasiti da je SP iz probavnog trakta potpuno identična sa onom iz CNS, što je Pernow (17 b, c) uspio dokazati, pomoću papirnate kromatografije. Ovo je važno jer kad se eksperimentira sa SP irelevantno je kojeg je ona porijekla.

Slika I



Presjek mozga
Vrijednosti supstance P
unesene prema Zettleru.

Iz slike I. vidimo raspored SP u CNS kako ju je dao Zettler (38). Te su vrednosti korigirane u odnosu na one vrednosti što su dali Lembeck (39), Kopera i Lazarini (40), jer su odbijene vrednosti 5 HT. Kako vidimo iz slike i tabele, vanredno varira raspored SP u CNS. Kora je sadrži vrlo malo, a osobito je mnogo ima u t. zv. formatio reticularis i uopće u bazalnim ganglijama. Zettler (41) je svojom analizom pokazao da regije bogate na holinacetilazi sadrže malo SP i obrnuto. To je od osobite važnosti za razumijevanje funkcije i transmitora u CNS. Znamo iz rada Vogtove (3) da u tim predjelima dolazi vrlo bogato i adrenalin i 5 HT.

Prije 4 godine saradnici Instituta za farmakologiju u Grazu, Kopera i Lazarini (40) s jedne strane, te Lembeck (39) s druge strane, objavili su dva rada o SP, u počast Ottu Loewiu, nekadašnjem šefu tog Instituta i otkrivaču transmitornih supstanci u autonomnom nervnom

sistemu. To je dalo povoda da se naučnici više pozabave tom materijom. Do onda se znalo da ona dolazi u CNS, ali se nije znala njezina prava funkcija. Oni su prvi ukazali na mogućnost da SP igra funkciju prenosne supstance u CNS, upravo na temelju njezine karakteristične raspodjele u CNS. Lembeck je upozorio da dorzalni koreni medule spinalis sadrže neuporedivo više SP nego ventralni i postavlja pitanje da li SP ne igra ulogu kao prenosna supstanca prvog senzibiliziranog neurona, što su potvrdili Amin i saradnici (42). 1956 godine je Zettler (38) objavio jedan rad, gdje je ukazao na važnu funkciju SP u CNS. Njemu je uspjelo pokazati da SP djeluje sedativno i da djeluje antagonistički na ekscitatore CNS-a (harmin, strihnin, pikrotoksin, pervitin i morfin). SP pojačava na miševima centralne efekte evipana i bulbokapnina. SP uzrokuje hiperalgeziju, ali sprečava uslijed morfija. SP djeluje antagonistički na inhibitornu funkciju morfija, na centar za disanje. Iz svega toga zaključuje Zettler da SP ima neku fiziološku ulogu u CNS i to kao transmittorna supstanca inhibitornih i senzibilnih neurona. On postavlja pitanje da li SP ne igra ulogu u CNS kod funkcije analgetika i privikavanja na morfij (2).

Vlastiti eksperimenti.

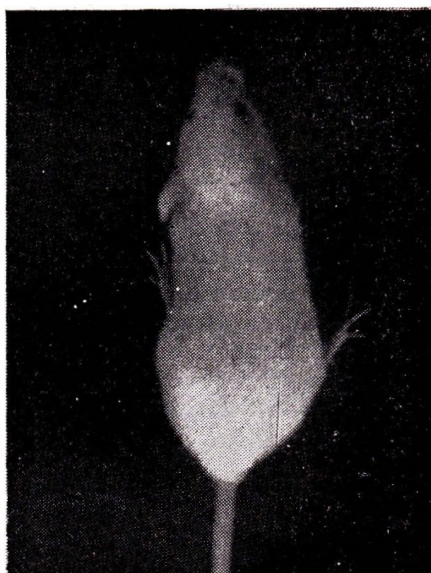
Studirajući spomenuti rad Zettlera, nama je upalo u oči da SP djeluje vrlo slično mefenezinu (43) (MF). MF je farmakum koji djeluje prvenstveno na medulu spinalis, uklanjajući strihninske grčeve (44). Naoko on djeluje kao curare, ali mu je mehanizam djelovanja posve drukčiji, jer ne djeluje na motornu ploču, nego na motorne stanice prednjeg roga medule spinalis. Osim toga on djeluje na formatio reticularis (45) i ima izrazito trankvilizirajuće djelovanje (46), iako slabije nego meproamat (MB), čiji je on prethodnik (47). Iz tog razloga mi smo postavili pitanje da li SP i MF ne djeluju sinergistički. Kasnije smo to pitanje proširili i na klasični trankvilans MB (48). Mi smo usporedili efekte SP na CNS, kako ih je objavio Zettler, sa onima koji su već bili opisani za MF. Kako se vidi iz tabele, stvarno postoji jedan izraziti sinergizam. Tako jedna i druga supstanca djeluju sedativno, sprečavaju strihninske grčeve, vrlo su slabe protiv kardijazolskog i elektro-šoka, uklanjaju psihomotorni nemir uslijed morfija i produbljuju evfpansku narkozu. Kod ove usporedbe pokazalo se, da bi slika bila kompletnija, da treba izvesti još neke eksperimente koji nisu izvedeni sa SP, da bi se mogli usporediti sa MF, i obrnuto, trebalo je izvesti takove eksperimente koji su izvedeni sa SP, a nisu sa MF.

Mi smo zbog toga najprije izveli eksperimente sa tetanustoksinom (49), jer je već bilo poznato da se MF sa uspjehom upotrebljava protiv tetanusa (50). Ovo je bilo utoliko više potrebno jer je Lembeck (39), kako smo rekli, pokazao da bi SP mogla biti prenosna supstanca prvog senzibilnog neurona. U pokusu je bilo 30 miševa, težine 20 g., od kojih je 15 služilo za kontrolu. Svi su primili tetanustoksin i. m. Dlm našeg tetanustoksina je bila 0,76 γ na miša.). 15 miševa primilo je 48 sati nakon primanja tetanus toksina (1 γ na miša), oko 30 jed. SP). 30—60 min. nakon davanja SP miševi su bili mnogo mirniji, grčevi vrlo slabo izraženi. To se vrlo lijepo vidi ako se miš objesi za rep. Skolioza na onu stranu na koju je injiciran tetanustoksin kod kontrola je mnogo jače izražen nego kod životinja koje su dobile SP.

Slika II



Lijevo: Miš koji je dobio tetanus-toxin. Konakavitet skolioze okrenut na stranu u koju je injiciran toksin.



Desno: Miš otrovan tetanustoxinom 15 min. iza supstance P. Skolioza mnogo slabije izražena. Ekstremitet u koji je injiciran toxin više privučen tijelu.

Ekstremitet u koji je dat tetanustoksin mogao se opet upotrebljavati. Ovi eksperimenti su daljni dokaz sinergizma SP i MF i dokaz su inhibitorne transitorne funkcije ove supstance. Vrlo je interesantno ovdje naglasiti da su Brooks i saradnici (51) pokazali da strihnin i tetanustoksin djeluju na isti način u meduli spinalis, potiskujući sve sinaptičke mehanizme.

Nedavno smo mogli pokazati da SKF 525 A (diethylaminoethyl-diphenylpropilacetat) potencira djelovanje SP (52). Za ovaj spoj znamo da prolongira mnoga neurotropna farmaka (53). Miš koji je primio 30 jed. SP miruje oko 75 min., a ako dobije 15 min. prije toga SKF 525 A, 50 mg/kg, miruje do 3 sata. Već prije je Maco (54) pokazao da i SKF 525 A pojačava djelovanje MF. Ovaj eksperiment također jasno ukazuje na neurotropsnost SP.

Berger, otkrivač MF i MB, pokazao je da W 181 (1 -n- butylamino-3-p-toluidino-2-propanol) izaziva teške grčeve, koji se mogu potisnuti samo sa MF i nijednim drugim antikonvulzivnim sredstvom. Nama je uspješno pokazati da i SP poput MF na miševima produžuje latentno vrijeme izbijanja grčeva izazvanih pomoću W 181 (48). Osim toga W 181 inhibira djelovanje SP na izoliranom crijevu zamorca. To doduše nije specifični efekat, jer inhibira isto tako djelovanje histamina, acetylcholina i 5 HT, ali je zbog toga od važnosti, jer druga analeptika, kao koramin, kardiazol i pikrotoksin, nisu imala takav efekat na crevo. Budući da je W 181 specifični antagonist MF, ovo je jedan odličan dokaz sinergizma SP i MF. Kad već spominjemo efekte SP i MF na crevu, spome-

nućemo i naše neobjavljene radove o djelovanju MF na SP. Mi smo se zapravo počeli baviti tom problematikom, misleći prije objava Zettlerovog rada, a na temelju Lembeckovog otkrića o odnosu SP u stražnjem i prednjem korenu medule spinalis, da su SP i MF možda antagonisti. Brzo se pokazalo već na izoliranom crevu da nisu antagonisti nego vrlo često djeluju i sinergistički (56). U vrlo velikim koncentracijama 1:10.000 MF stvarno koči djelovanje SP na crevu. To bi se moglo možda rastumačiti time da SP i MF konkuriraju za isti receptor.

TABELA I

	Mefenezin	SP
Sedativni efekt	postoji	postoji
Strihnijski grčevi	uklanja	uklanja
Tetanustoksijski grčevi	uklanja	uklanja
Heksobarbitalna narkoza	produžuje	produžuje
Kardiazolski grčevi	ne djeluje	slabo djeluje
Elektrošok grčevi	ne djeluje	ne djeluje
Pikrotoksijski grčevi	produžuje latentno vrijeme	produžuje latentno vrijeme
Harmijski tremor	sprečava	sprečava
Bulbokapninska katalepsijska	produžuje	produžuje
Psihomotorni nemir uzrokovan morfijskom	smanjuje	smanjuje
Analgezijska usljed morfijska	uklanja	uklanja
Grčevi i smrt usljed W 181	produžuje latentno vrijeme	produžuje latentno vrijeme
Potenciranje sedacije usljed SKF 525 A	pojačava sedaciju	pojačava sedaciju
Uklanjanje psihomotornog nemira uzrokovanog sa JDPN	uklanja	uklanja

Kako se vidi iz tabele, mi smo izveli još nekoliko eksperimenata da bismo dokazali spomenuti sinergizam. Tako smo mogli pokazati da MF produžuje latentno vrijeme potrebno za nastup pikrotoksijskih grčeva i da smanjuje i harmijski tremor. MF produžuje i bulbokapninsku katalepsijsku, a kasnije smo to mogli pokazati i za MB. Konačno mogli smo pokazati da MF inhibira analgetski efekat izazvan morfinom. Dakle, analizom 14 raznih farmakoloških procesa mogli smo pokazati da te dvije supstance, SP i MF, djeluju sinergistički. U pokusima sa bulbokapninom mogli smo čak dokazati da se djelovanje MF i SP sumira. Ako smo dali subdjelotvorne doze MF i subdjelotvorne doze SP zajedno potenciralo se trajanje bulbokapninske katalepsijske do 60 min., dok sa samom djelotvornom dozom MF ili SP djeluje oko 45 min.

Još smo izveli jedan veoma interesantan eksperiment, koji jasno govori za trankvilizirajući efekt SP. Nedavno su Thullier i Nakajima (57) pokazali da IDPN (Amino — β — diproponitril) izaziva trajan i vanredno jak psihomotorni nemir kod miševa, koji se da ukloniti sa MF i MB. Mi (58) smo stvarno kod miševa izazvali takav nemir, dajući spomenutu supstancu. Kad je izbilo djelovanje, a to je peti ili šesti dan iza početka davanja IDPN, 20—80 jed./20 g miša, izazvalo je potpuno psihičko i motorno umirenje životinja. Kod malih doza trajalo je to otprilike 20 min., a kod velikih doza i čitav dan. Trankvilizirajući efekat SP u ovim pokusima bio je neobično impresivan.

Jedan daljni dokaz centralnog djelovanja SP je njegov efekt na nistagmus. Longo i Bovet (59) su pokazali na kunićima da MF inhibira horizontalni rotatorni nistagmus. Mi smo naše eksperimente izveli na miševima, okrećući ih uvijek u istom horizontalnom smjeru, po metodi koju su opisali Keller i saradnici (60), dajući im 20 do 30 jed. SP i. p. Nistagmus je bio izrazito inhibiran.

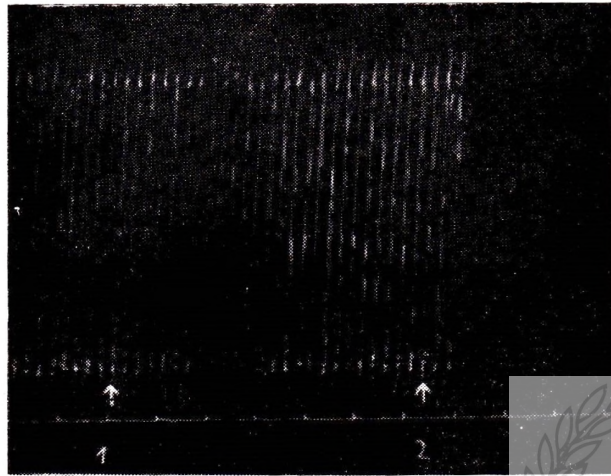
Unna i saradnici pokazali su da MF djeluje tako da inhibira polisinaptičke, a ostavlja nedirnutu monosinaptičke neurone (45). Oni su se poslužili Horsley-Clarkeovim (14) stereotaksičkim aparatom. Bilo je zato za nas od velike važnosti da li ovako djeluje i SP. Mi smo, kao i spomenuti autori, ispitivali upliv SP na monosinaptički i polisinaptički refleks na mačkama (61). Kako znamo, isto svojstvo ima i MB (47). Osim toga, kako smo rekli, i SP dolazi u meduli spinalis, specijalno u dorsalnim korenima (39, 42).

Metoda: Radili smo na mačkama tež. 2—3 kg. U početku eksperimenta životinje su narkotizirane eterom, uz umjetno disanje pomoću Starlingove pumpe. Obe karotide se podvežu, a vagusi prerežu. Vena iugularis se ispreparira i stavi u nju jedna kanila kroz koju se injicira željeni farmakum. Na desnoj stražnjoj nozi ispreparira se nervus opturatorius, tibialis, fibularis i safenus. Na lijevoj nozi opturatorius, femoralis i safenus. Sad se mačka dekorticira i obustavi se dovod etera. Ispreparirani nervi se po mogućnosti što centralnije prerežu, osim nervus tibialisa i fibularisa, koji se prerežu što perifernije. Kroz oba epicondyla femoris jednim električnim svrdlom napravi se rupa u koju se uvuče jedna čelična žica, koja služi kao točka oko koje se okreće podkoljenica. Mačka se sada fiksira tako da visi obješena za kožu leđa i glave, a ekstremiteti slobodno vise u zraku. Nervus tibialis i fibularis spoje se sa platinskim elektrodama i refleksi se registruju pomoću Keith-Lucasove (62) poluge. Podražaje smo izazivali pomoću aparata za podraživanje po Becku i Frommelu (63), nakon što je mačka najmanje pola sata iza operacije mirovala. Frekvencija podražaja je bila 40/sek, a duljina impulsa 4,5 m/sek. Jačina podražaja 0,8 do 1,4 m. A. Nervus su bili podraživani svakih 30 sek. pomoću jednog automatskog prekidača, koji je bio uključen u krug struje. Na taj način mogli smo ispitati vrlo lijepo i homolateralni fleksorni refleks i kontralateralni ekstenzorni refleks. Kod ispitivanja monosinaptičkog patelarnog refleksa upotrebili smo jedan automatski čekić, koji je izazvao refleks svakih 30 sek. Kod izazivanja patelarnog refleksa uzimali smo i takve mačke koje nisu bile dekorticirane, nego narkotizirane pomoću chloralne (70 mg/kg) i. p. U tom slučaju životinje nisu dobile umjetno disanje.

Slika III



Lijevo: Mačka, polisinaptički refleks kontralateralni ekstenzorni gore, homolateralni dolje.
 1. Supstanca P. 500 jed.
 2. Nikotin bitartarat 500 kg.
 3. Nikotin bitartarat 500 kg.
 Vrijeme u minutama.



Desno: Mačka, monosinaptički patelarni refleks
 1. Supstanca P. 500 jed.
 2. Nikotin bitartarat 500 kg.
 Vrijeme 2 min.

Kako se vidi iz slika, SP u dozi od 500 jed. na životinju izaziva inhibiciju polisinaptičkih refleksa. U svim našim pokusima inhibicija homolateralnog fleksornog refleksa bila je jače izražena od inhibicije ekstenzornog kontralateralnog refleksa. Poznato je da nikotin pojačava polisinaptičke reflekse (64). Mogli smo pokazati da SP sprečava ovaj efekt nikotina. Patelarni monosinaptički refleks nije bio inhibiran pomoću SP ako smo je dali u istim dozama kao kod eksperimenata sa polisinaptičkim. Dakle isto kao kod MF i MB.

Mislimo da je time jasno dokazano da SP djeluje na sinaptičke čelije u CNS i da se prema tome može smatrati fiziološkim transmittorom.

Budući da smo dobili ovakove rezultate sa neuvjetnim refleksima, bilo je interesantno ispitati i utjecaj SP na uvjetni refleks. Tu smo se poslužili metodom Courvoisiera i saradnika (65). Stavimo li štakora na pod na kojem je žičana mreža, da ga možemo podražiti strujom, i istovremeno stavimo u pogon jedno zvonce, štakor će pobjeći penjući se uz jedan štap, koji je u sredini poda, pod krov kutije gdje ne može da

bude elektriziran. Brzo se razvio uvjetni refleks, tako da štakor bježi na ono povišeno neopasno mjesto, samo uz zvuk zvonca. Ako smo takovim štakorima (tež. 100—150 g.) dali i. p. 60 mg. SP, t. j. oko 200 jed. štakor je bio vrlo miran, ali je uvjetni refleks ostao održan.

Mi smo ispitivali i višu nervnu djelatnost štakora uz SP, budući da je to jedna trankvilizirajuća supstanca. Poslužili smo se t. zv. »Irgartnom« (66). Princip metode je sljedeći: štakoru se napravi jedan komplikirani put do hrane. Na tom putu ima mnogo sporednih slijepih puteva. Gladan štakor brzo nauči da dođe najkraćim putem do hrane, ne skretajući u slijepo puteve, Ako smo takvim štakorima davali SP isto u dozi od oko 200 jed., oni su bez daljnjeg znali naći najbrži put do hrane, iako su bili vrlo mirni.

SP sprečava i bljuvanje goluba, izazvano digitalisom, isto kao i MF (67). Ovaj nalaz je osobito interesantan zato jer area postrema, kako znamo, sadrži najviše SP u CNS uopće, 42,68 i odgovorna je kao »trigger zona« za refleks bljuvanja (69,70). Ako se sjetimo maloprije opisanih eksperimenata sa nistagmusom, nameće se sama od sebe potreba da se SP ispita kod vertiga i morske bolesti.

Zbog svih ovih centralnih efekata mi smo postavili pitanje, da li SP ulazi u mozak. To je od bitne važnosti za tumačenje mehanizma djelovanja SP i analize svih ovih eksperimenata koje smo izveli mi ili drugi autori. Stvarno, uspjelo nam je pokazati da ako štakoru damo oko 150 jed. SP i. p. na 100 g., da se količina SP u mozgu štakora za najmanje dvostruko povećava (71) 2—3h iza injekcije (normalno štakor ima oko 12—16 jed. na grma mozga) 24h iza injekcije SP je opet normalna količina SP u mozgu. Osim toga SP sprečava strihninske grčeve na mišu, što je pokazao Zettler (38), a mi smo to isto mogli dokazati na štakoru (72). I to je dokaz ulaska SP u CNS.

Razvijajući dalje svoju tezu o funkciji SP u prenosu sensiblnog podražaja, Lembeck (73) je izveo jedan vrlo važan eksperiment. Poslužio se preparatom Mirzojana i Doblaticjana (74). Uho zeca, koje je spojeno sa tijelom još samo pomoću n. auricularisa, koji je čisto senzibilni nerv, perfundira se kroz a. auricularis toplom Tyrodovom otopinom koja izlazi kroz venu uha. Neke supstance, napr. Ach, podraže senzibilne okončine nerva i to se odražava u padu krvnog tlaka. SP izaziva isto pad krvnog tlaka. Mi smo pokušali i uticaj MF na taj preparat, ali nismo dobili pad krvnog tlaka. To je i jedini eksperiment gdje nismo mogli potvrditi sinergistički efekat SP i MF. U tom svom radu Lembeck dolazi do zaključka da SP djeluje pošve drukčije nego sinaptotropna farmaka. Ali sinaptotropno djelovanje je jedino specijalno djelovanje koje imaju sva neurotropna farmaka. To naglašavamo zato jer smatramo da je neurotropni efekat SP i MF isti, iako se u ovom pokusu nije mogao pokazati. Zato se mi ne slažemo sa mišljenjem Lembecka (73) iznesenim baš u tom radu, da je djelovanje SP potpuno drukčije nego ono sinaptotropika, što slijedi i iz pokusa sa polisinpaptičkim refleksima.

Konačno izveli smo još jedan eksperiment, koji nam se čini od najveće (71,75) vrednosti. Paasonen i Vogt (68) te Zettler (20), a i mi izveli smo eksperimente, pokušajući uticati na aktivitet CNS sa raznim farmacima koji izazivaju ekscitaciju ili djeluju sedativno. Kako ćemo vidjeti iz diskusije, ti su rezultati veoma kontradiktorni i onemogućuju zasad bio kakav zaključak o stanju organa, t.j. CNS i količine SP.

Zato smo pokušali izvesti jedan prirodni podražaj na jedan nervni organ, a ne farmakološki. Poznato je da i retina sadrži SP (76). Mi smo kravaama zamračili jedno oko, a drugo je ostalo slobodno. Iza 90—120 min. krave su ubijene i oba oka izvađena. I u retini zamračenog i nezamračenog oka odredili smo SP. Normalna retina goveđa sadži oko 2 jed. SP na g. svježeg tkiva. Dunerovi podaci se odnose na suhi ostatak (76). Redovno smo našli u retini zamračenog oka do 100% više SP, nego u nezamračenom. Ovo bi se slagalo sa Zettlerovim nalazom da podražaj CNS povećava SP u tom organu. Mi možemo zasada postavljati samo hipoteze u vezi s tim nalazom. SP je odgovorna za senzibilni podražaj, a možda nakupljanje SP u retini omogućava bolje primanje svjetlosnih podražaja u tami, ili možda uklanja neke inhibitorne mehanizme koje donosi svjetlo. Daljnji eksperimenti su pokazali da svjetlo smanjuje SP u retini.

Rekli smo da je Krivoy našao da LSD 25 inhibira ferment koji razara SP. Apter i Pfeiffer (77) misle da LSD djeluje preko retine i da nema halucinacija sa LSD bez oka. Kod slijepaca LSD 25 ne djeluje halucinogeno. Ovo je vanredno interesantno i našem nalazu da tama povećava SP u oku daje posve novo značenje.

Diskusija

Naveli smo jedan niz eksperimenata vlastitih i drugih autora, izvedenih sa SP, zapravo sve što je do danas učinjeno s tim polipeptidom. Radi se o eksperimentima u zadnje 4 godine. Možemo reći da mnogo starija nije ni era psihofarmaka, misleći pri tom prvenstveno na hloropromazin, hydroxyzin, MB i reserpin, te u vezi s tim na funkciju 5 HT. SP dolazi prvenstveno u srednjem mozgu i formatio reticularis, gdje dolazi vrlo bogato i simpatin i HT (3).

Karakteristično je za raspodjelu SP da vrlo bliske regije CNS sadrže vrlo različite količine SP, (29) bez obzira da li se radi o predjelima sa više motornom ili senzornom funkcijom. Već smo rekli da gdje ima mnogo holinacetilaze, koja je izraz intenziteta funkcije Ach u jednom predjelu u toj regiji, dolazi malo SP i obrnuto (41). Kopera i Lazarini našli su da dijelovi bogati na SP pokazuju slabu potrošnju kisika, a oni bogati na Ach troše više kisika (40). Što je fiziološka uloga ovog polipeptida, teško je reći sa sigurnošću, ali je vrlo vjerovatno da on djeluje kao transmitorna supstanca pored drugih biogenih amina i polipeptida. Mi se potpuno slažemo sa Zettlerovom teorijom na temelju njegovih vlastitih eksperimenata, da SP djeluje kod prenosa podražaja inhibitornih sistema u CNS i kod prenosa sensibilnih podražaja. Mi mislimo da to ne mora biti samo u prvom sensibilnom neuronu, što je pokazao Lembeck, (39) nego i u višim formacijama. Od osobite je važnosti za naše razmatranje nalaz Angelucia (78), koji je pokazao da se SP luči kod perfuzije medule spinalis žabe, pored Ach i 5 HT (On doduše nije našao da SP pojačava kod žabe fleksorni refleks, ako se doda perfuzionoj tekućini, ali se naglašava da to ne isključuje mogućnost da ona sudjeluje u mehanizmu refleksa. To nije čak mogao dokazati za 5HT, za koji znamo sigurno da utiče na sinaptičke mehanizme) (79). Svi pokusi govore zato da SP djeluje inhibitorno u tom smislu, da poput MF i MB pojačava one funkcije u CNS koje inhibiraju motoričke funkcije na-

pr. bulbokapnin, produljenje evipanske narkoze, opće sedativno djelovanje itd. a sprečava ekscitatorna farmaka (strihnim, tetatunstoksin, pikrotoksin, harmin, W 181 i td.). Ovi naši rezultati se odlično poklapaju sa onima koje su dobili Euler i Pernov (80) kod injiciranja vrlo čiste SP intracisternalno. Glavni efekt je bio inhibicija spontanosti, što jasno govori za trankvilizirajuće djelovanje SP. Svi naši eksperimenti potvrđuju sinergizam MF i SP, te MB, koji je klasični trankvilans, a za koje znamo da djeluje u razini formatio reticularis, uklanjajući njen fascilatorni i inhibitorni mehanizam. Ovo područje odgovorno je i za duševne funkcije (81). S tim u vezi interesantni su radovi sa MF kod divljih zečeva (48). Poznato je da divlji zec, ako ga zatvorimo u kavez, od straha dobiva Basedow (82). Mi smo mogli pokazati da MF to može potpuno sprečiti, čak jače od hlorpromazina (83) i reserpina (84). Životinja se ponaša kao pitomi kunić i može se nositi na rukama. Pita se u prvom redu da li SP nije smanjena kod divljih zečeva. To ćemo pokušati da ispitamo. Ali isto tako se pita koju ulogu SP ima kod duševnih bolesti, ako je ona fiziološki trankvilans. To pitanje mi postavljamo zato jer MF i MB utječu povoljno na tok duševnih oboljenja (1) a pokazali smo da su sinergisti sa SP. Prema najnovijim istraživanjima izgleda da SP ili jedan faktor koji dolazi u njoj utječe na regulaciju lučenja ACTH (85). Ako gojimo in vitro hipofizu, ona će naskoro prestati sa lučenjem ACTH, međutim ako joj dodamo tkivo hipotalamusa, ono će u takvom mediju sama početi da raste i nešto će lučiti, što omogućava ponovno stvaranje ACTH. Tkivo kore, naprimjer, nije u stanju potstaknuti stvaranje ACTH. U medijumu u kojem je rasla hipofiza sa hipotalamusom nije se mogao dokazati nijedan biogeni amin, pa ni oksitocin i vasopresin. Vrlo vjerovatno se tu radi o SP. Time bi uloga SP postala zaista vrlo važna i mogli bismo protumačiti funkciju SP, MF i MB kod duševnih bolesti. Znamo da skupljanje ACTH u Hirnstamu sprečava osjet straha (86), a MB sinergist SP zovu »pilule sreće«. Interesantno je da SP ne djeluje na višu nervnu djelatnost kod štakora pa ni na uvjetni refleks, a to se slaže sa farmakološkim osobinama MF i MB, koji u terapijskim dozama ne utječu na spomenute funkcije kod čovjeka (87).

Rekli smo da adrenohrom izaziva teške duševne poremećaje, što se pokušalo dovesti u vezu sa njegovom indolskom konstitucijom. Mi smo stvarno mogli pokazati da adrenohrom inhibira i djelovanje 5 HT i SP (88). Krivoy (35) je pokazao da LSD, koji sam izaziva teške psihičke poremećaje kod ljudi, sprečava razaranja SP. To je doduše teško dovesti u vezu sa trankvilizirajućim efektom SP, ali ukazuje na činjenicu da SP djeluje u CNS kod duševnih zbivanja. Euforija koju izaziva LSD je svakako suprotni fenomen od straha.

Konačno mi smo rekli da SP inhibira bljuvanje izazvano digitalisom, kod goluba, a znamo da upravo area postrema (t. zv. trigger zona), odgovorna za refleks bljuvanja (69), sadrži enormne količine (42, 68) SP. Ovi pokusi sa onima koje smo izveli na mišu, a koji pokazuju da SP uklanja nistagmus, govore jasno za sudjelovanje SP i kod ekstrapiramidalnih funkcija, koje su opet u vezi sa postankom spazma, za koje smo rekli da SP uklanja (38, 56).

U svom zadnjem radu, isto veoma interesantnom, pokušao je Zettler ispitati utjecaj nekih narkotika i nekih ekscitancija na sadržaj SP u mozgu miša. On je upotrijebio pikrotoksin, amfetamin, morfij i LSD, te hlороform, uretan i luminalnatrium. Došao je do općeg zaključka da centralna ekscitancija povećavaju SP u mozgu miša, a narkotika smanjuju. U našem Institutu napr. našli smo da cardiazol smanjuje SP u mozgu štakora. Paasonen i Vogt (68) nisu našli nikakav utjecaj na količinu SP u hipotalamusu i nucleus caudatusu psa, sa amfetaminom, efedrinom, inzulinom, кофеinom, eterom i reserpinom. Neka od tih farmaka (amfetamin i reserpin) smanjivala su 5 HT (68). Prema tome, ovi rezultati Zettlera, Paasonena i Vogta, te naši, zasada ne dozvoljavaju da se postavi jedno generalno pravilo kako utiče aktivitet CNS na koncentraciju SP. Nama se čini osobito važno to da morfij povećava SP u mozgu zato jer je on interneuronski otrov, s istim efektom kao i MF. No i za barbiturate je to poznato, ali za njih Zettler (89) spominje obrnuto nego za morfij. Oni smanjuju SP u mozgu miša.

Ako smijemo usporediti podražaj izveden farmacima na CNS, s onim svjetlosnim podražajem na retinu, onda bi to ipak govorilo za to da centralna ekscitancija povećavaju, a narkotika smanjuju SP u mozgu. To može biti uzrok ekscitacije, ali i posljedica. Ako je to uzrok, onda bi to značilo da skupljanja SP aktivacijom inhibitornog mehanizma izaziva neki podražaj retine. Ako je posljedica, onda bi to mogao biti i kompenzatorni mehanizam. Zettler (20) upozorava da SP kao polipeptid može da bude isto brzo metaboliziran, kao i inače bjelančevine u CNS.

Berger (87) je podijelio trankvilancije s obzirom na njihov mehanizam djelovanja na dvije grupe. I. takozvane autonomne depresore i II. centralne relaksancije. U prvu grupu spadaju derivati phenotiazina, reserpin i derivati dyphenilmietana, a u drugu derivati propandiola, kao MF i MB i glycetal. Prva grupa antagonizira Ach, histamin i 5 HT, koji sigurno imaju udjela u psihičkim funkcijama, inhibiraju uvjetni refleks i višu nervnu djelatnost (memorija, učenje), povećavaju toksicitet strihni-na, agresivne životinje čine pitomim, ali už gubitak interesa za okolinu i gubitak inicijativa, itd. Derivati propandiola djeluju drukčije. Ne utječu na autonomne funkcije, smanjuju strihinske grčeve. Životinje i čovjek se umire, ali interes za okolinu ostaje održan, kao i intelektualne funkcije. Sprečavaju strihinske grčeve, a ne sprečavaju uvjetni refleks. Berger je to skupio u jednoj tabeli koju mi donosimo, s time da smo dodali i treću kolonu koja pretstavlja kvalitete SP. Vidimo potpuno podudaranje druge kolone, t.j. pretstavnika propandiola, a specijalno tu mislimo MB sa SP.

Teško je staviti pod jedan nazivnik sve ove fenomene koje je u stanju izazvati SP, ali je činjenica da ona djeluje trankvilizirajući na motorne i psihičke funkcije. Ovaj njen efekat najljepše smo mogli demonstrirati pomoću IDPN. SP stvarno ulazi u CNS, kako smo to mogli pokazati i prema tome sve te efekte koje smo izveli mi ili drugi autori moramo pripisati njezinom centralnom efektu. Spomenuti pokus Eulera i Pernova (80) sa intracisternalnim injekcijama SP to samo potvrđuje. Imamo dakle pred sobom jednu interesantnu fiziološku materiju, koja nam daje velike mogućnosti za daljnje ispitivanje fiziologije i patofiziologije nervnih i duševnih funkcija.

TABELA II
Razlika između dvije grupe trankvilancija i SP.

Vrsta akcije	Autonomni supresori	Centralni relaksansi	SP
Adrenalično djelovanje	postoji	ne djeluje	neispitano
Antiholinergično djelovanje	postoji	ne djeluje	ne djeluje
Antihistaminsko djelovanje	postoji	ne djeluje	ne djeluje
Toksičnost strihnina	pojačan	smanjen	smanjen
Sinergizam sa heksobarbitalom	izrazit	postoji	postoji
Uvjetni refleksi	oslabljen	nepromijenjen	nepromijenjen
Mijenjanje EEG	generaliziran	lokaliziran	neispitan
Prag grčeva	oslabljen	povišen	povišen
Polisnaptički refleksi	bez efekta	oslabljen	oslabljen
Afterdischarges*)	bez efekta	oslabljen	neispitan
Spazam mišića	bez efekta	otpušta	otpušta

Nužno se postavlja zahtjev da se nastave ovi eksperimenti prvenstveno sa prečišćenom supstancom, ako je moguće i na ljudima, i da se odredi da li je SP jedinstvena supstanca ili ima u njoj više komponenata. Mislimo da se može kod takovih eksperimenata dobiti mnogo jasniji i definitivniji odgovor. Jedno nam se zasada čini sigurno, a to je da je SP fiziološki trankvilans.

Z a k l j u č a k

Problem prenosa podražaja u CNS veoma je kompliciran u odnosu na periferni i autonomni nervni sistem. Kompliciranost organa usljed anatomske građe ne dozvoljava nam izvesti onako jednostavne eksperimente kao na autonomnom nervnom sistemu, pa su istraživanja na tom sektoru veoma teška. Rezultati su manje jasni i teže ih je interpretirati. Za primjer se navode slične eksperimentalne metode koje nam služe za istraživanje na perifernom nervnom sistemu (perfuzija ganglija, rad na jednom aksonskom vlaknu, rad na samoj motornoj ploči itd.) Na CNS je tako nešto nemoguće. Uspjelo nam je čak pokazati da u perifernom i autonomnom nervnom sistemu postoji potpuni »red« što se tiče teoretski mogućih kombinacija holinergičnih i adrenergičnih neurona. Upozorava se da pored drugih metoda osobitu važnost za ispitivanje

*) je naknadno ispražnjavanje simpatičkog ganglija nakon prestanka draženja preganglionarnog neurona (Howell's Textbook of Physiology 15. izdanje 1946).

CNS ima Horsley-Clarkeov aparat, pa moderne biokemijske metode, elektroencefalografija itd. Nove biokemijske metode dale su velike rezultate zadnjih nekoliko godina, specijalno u istraživanju funkcije biogenih amina. Biogeni amini koji dolaze na periferiji dolaze i u CNS (Ach, adrenalin, noradrenalin 5 HT, histamin, butiril holin). Iz te činjenice kao i iz nekih drugih zaključuje se da su oni isto transmittori u CNS kao i na periferiji. Samo sa Ach ne može se rastumačiti silna raznolikost prenosa podražaja u CNS. Pored biogenih amina dolaze u obzir kao transmittorne supstance polipeptidi, SP i Floreyeva supstanca i vjerojatno neki drugi, a možda i neki liponukleotidi. Ovako veliki broj transmittora omogućava enormni broj varijacija, odnosno kombinacija. To se još više povećava ako uzmemo u obzir da svaka supstanca može da djeluje ekscitatorno i inhibitorno. Osim toga, imamo puteve koji se prekidaju jedan ili više puta, pa broj varijacija raznih transmittora u jednom moždanom putu još više raste. To je i potrebno pretpostaviti u CNS. To su samo one supstance koje poznajemo. Sigurno još ima i takvih za koje danas ne znamo.

Teško je u jednom referatu obuhvatiti sve nabrojene transmittore. Zato se u ovom referatu iznosi samo današnje gledanje na polipeptid, zvan »Supstanca P«, jer smo u zadnje vrijeme sami mnogo radili s njom. Iznose se opća svojstva »Supstance P«, njena izolacija u većim količinama i iz malih količina tkiva, njena fiziološka i farmakološka svojstva, testiranje i raspodjela, specijalno u CNS. Upozorava se da dolazi vrlo bogato u bazalnim ganglijima i u formatii reticularis i to često jedna regija sadrži mnogo, a već susjedna vrlo malo. To govori za njenu transmittornu funkciju. Ona ne interferira sa histaminom, adrenalinom i 5 HT. SP je poznata već preko 25 godina, ali tek objavljivanjem rada Pernova i Lembecka 1953 g i Zettlera 1956 saznali smo nešto više o njevoj funkciji. Lembeck je prvi ukazao da ona dolazi veoma mnogo u dorzalnim korijenima medule spinalis i da valjda ima transmittornu funkciju u prvom sensibilnom neuronu, a Zettler je pokazao da sudjeluje u CNS kao transmittorna supstanca nekih inhibitornih sistema. On je izveo niz eksperimenata sa SP, ispitavši njen odnos prema raznim neurotrofnim farmacima. Palo nam je u oči da postoji velika sličnost između svojstva mefenezina (jednog odličnog sredstva za relaksaciju muskulature) i svojstva SP, kako ih je prikazao Zettler. On je napr. našao da SP djeluje sedativno, sprečava strihninske grčeve, produljuje evipansku narkozu, produljuje latenciju nastupa pikrotoksinskih grčeva itd. Da bismo kompletirali ovu sliku, mi smo izveli one eksperimente koje Zettler nije izveo sa SP, a bili su izvedeni sa mefenezinom i obrnuto, one eksperimente koji nisu bili izvedeni, sa mefenezinom a Zettler ih je izveo sa SP. Tako smo mogli pokazati da SP smanjuje grčeve izazvane tetanustoksinom i grčeve izazvane sa W 181. Znamo da strihnin i tetanustoksin djeluju na isti način. Sprečavanje grčeva izazvanih sa W 181 govori za sinergizam SP i mefenezina već i zato jer je prema Bergeru mefenezin jedini antikonvulzivni farmakum koji sprečava konvulzije izazvane sa W 181. Mi smo kasnije pokazali da mefenezin sprečava i tremor izazvan harminom i katepsiju izazvanu bulbokapninom i da uklanjanje analgetički efekt izazvan morfijem. Konačno smo izveli i eksperimente iz kojih se vidi da SKF 525 A, koji prolongira i potencira djelovanje mnogih neurotrofnih farmaka prolongira i djelovanje SP. IDNH,

jedno sredstvo koje izaziva vanredno jaki psihomotorni nemir, da se ukloniti i pomoću supstance P. Kako se vidi iz tabele četrnaest raznih eksperimenata izvedenih sa mefenezinom daju se izvesti i sa supstancom P. To apsolutno govori za sinergizam supstance P i mefenezina. Kasnije smo te eksperimente komparirali sa meprobamatom, klasičnim trankvilansom. I on u ogromnom broju slučajeva pokazuje sinergizam sa supstancom P. Budući da mefezin i meprobamat ne uklanjaju monosinaptičke reflekse, a djeluju na polisinaptičke, pokušali smo i ovdje povući paralelu. Pokazalo se stvarno da ako izazovemo na decereoriranoj mački polisinaptičke reflekse (homolateralni fleksorni i kontralateralni ekstenzorni), supstanca P ih uklanja, dok monosinaptičke patelarne ne uklanja. Isto tako supstanca P inhibira pojačavajuće djelovanje nikotina na polisinaptičke reflekse. Osim ovih bezuvjetnih refleksa izveli smo i eksperimente sa uvjetnim refleksom kod štakora (podražaj struje uz zvuk zvonca). Pokazalo se da supstanca P ne djeluje na uvjetni refleks. Isto tako mogli smo pokazati da supstanca P ne utiče na višu nervnu djelatnost kod štakora, što je bilo dokazano u t. zv. »irgartnu«. Supstanca P, poput mefenezina, uklanja bljuvanje kod goluba izazvanog digitalisom. To je od interesa zato jer area postrema sadrži vrlo mnogo supstance P, a za nju znamo da je t. zv. receptorna zona za refleks bljuvanja. Nismo mogli pokazati da postoji sinergizam supstance P i mefenezina jedino na perifernom aferentnom sensibilnom impulsu na uhu zeca, kako je to za supstancu P mogao pokazati Lembeck. Pokazalo se da supstanca P uklanja rotatorni nistagmus na mišu, što je poznato i za mefezin. Neki autori pokušali su ispitati koncentracije supstance P, dajući razna farmaka koja ekscitiraju ili djeluju sedativno na CNS. Rezultati su zasada dijelom kontradiktorni i ne dozvoljavaju nikakve općenite zaključke. Zbog toga smo izveli podražaj na jedan nervni organ na drugi način. Pokazalo se da u zamračenom oku krave dolazi do skupljanja supstance P. Ovo je vrlo interesantno u vezi sa nalazom Krivoya da LSD inhibira jedan ferment koji razara supstancu P. S druge strane Pfeiffer misli da LSD djeluje samo periferno preko oka, jer kod slijepaca ne izaziva halucinacije.

Ovi svi efekti idu stvarno na račun djelovanja supstance P u CNS, jer smo mogli dokazati povišenje supstance P u mozgu štakora iza davanja većih doza intraperitonealno.

Prikazano je prema tome današnje stanje fiziologije i farmakologije supstance P. Potvrđuju se rezultati Lembecka i Zettlera. Velika je vjerojatnost da je ona transmitorna supstanca u CNS. Uglavnom djeluje podražavajući inhibitorne mehanizme. To se poklapa sa nalazom Perova i Eulera, da čista supstanca P dana intracisternalno izaziva inhibiciju spontanosti. Pokazano je na velikom broju eksperimenata da postoji sinergizam između supstance P, mefenezina i meprobamata i da se prema tomu radi o jednom fiziološkom trankvilansu. Zbog toga se postavlja pitanje kako bi ona utjecala na tok duševnih bolesti. To pitanje je utoliko interesantnije što smo već pokazali da mefezin odlično umiruje divljeg zeca i jer postoji pretpostavka da bi supstanca P mogla biti ona tvar koja je odgovorna za lučenje ACTH, a znamo da skupljanje ACTH u hipotalamusu dovodi do otklanjanja osjeta straha. Berger je podijelio trankvilancije na dvije velike grupe. U jednu, t.zv. grupu autonomnih suppresora, spadaju derivati chlorpromazna, diphenyemetana i reserpin.

U drugu grupu, t.zv. centralnih relaksancija, spadaju derivati propan-diola, dakle meprobramat i mefenezin. On ih je sredio u jednoj tabeli i pokazao je, u čemu sve ove dvije grupe diferiraju. Mi smo u tabelu dali treću kolonu, koja označuje supstancu P i opet našli potpunu analogiju, t. j. supstanca P i centralni relaksans su sinergisti. Teško je danas uopće dati mišljenje o supstanci P. Dalji eksperimenti, specijalno sa pročišćenom supstancom i pomoću modernijih metoda, pa i na ljudima, daće sigurno brzo nove podatke. Zasada možemo reći da se radi o jednom neuro-tropnom agensu, koji vrlo vjerovatno možemo smatrati fiziološkim trankvilansom.

(Farmakološki institut Medicinskog fakulteta u Sarajevu)

P. ŠTERN, ON TRANSMISSION OF STIMULI IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM WITH SPECIAL REFERENCES TO SUBSTANCE P.

S U M M A R Y

Transmission of stimuli in the central nervous system in relation to the peripheral and autonomic nervous systems presents serious difficulties to the research worker trying to solve this highly complicated problem. Because of the very complex nature of the organs concerned owing to their anatomic structure we are precluded from making any simple experiments, such as those regarding the autonomic nervous system, which makes research work in this field most difficult. Hence, the results obtained are as a rule not clear enough to allow of any definite interpretation.

To illustrate the point reference is made to similar experimental methods used in research work about the peripheral nervous system (perfusion of ganglia, work on axonal fibres and the end-plate, etc.). Any application of such methods to the central nervous system would obviously be impossible. Indeed, we were entirely successful in demonstrating the existence of a complete »order« in the peripheral and anatomic systems as regards the theoretically possible combinations of holinergetic and adrenergic neurons.

Among other methods and techniques used in research work concerned with the central nervous system, attention is drawn to the great value of Horsley-Clarke apparatus and to the importance of modern biochemical methods, electroencephalography, etc. Novel biochemical methods have produced great results, especially as regards the function of biogenous amines. The latter peripheral amines are also to be found in the central nervous system (Ach, adrenaline, noradrenaline 5 HT, histamine, butyryl choline). This fact, and many others as well, leads to the conclusion that the latter substances are transmitters in the central nervous system and in the periphery alike. The extreme diversity and multiplicity of transmission of stimuli in the central nervous system cannot be accounted for by Ach alone. In addition to biogenous amines, due consideration should be given to polypeptides, SP, and Florey's substance as possible transmitters, and to some other substance as well, including lipo-nucleotides. Such an imposing array of transmitters makes possible an extremely wide range of variations and combinations. The number grows even greater when account is taken of the fact that each substance may have an excitatory and (or) inhibitory action. Moreover, there are tracts that break off in places again and again, which makes the number of possible variations grow out of all proportion. In dealing with the central nervous system,

this is a supposition that must of necessity be recognised. The substance mentioned above are merely those we are familiar with; there must be some others as well which we have failed to discover.

To deal adequately with each transmitter enumerated above within the limits of a single paper would obviously be impossible; we will instead confine ourselves to a discussion about the present views held on the position of the polypeptide called Substance P, which has been the object of our special studies lately.

By way of introduction, some general properties of the substance P will need to be reported on (its isolation in larger quantities as well as from smaller tissues, its physiological and pharmacologic properties, testing and distribution, especially in the central nervous system).

Substance P is found distributed in large amounts in the basal ganglia and in the formatio reticularis, one region often containing much of it and the next one very little. This fact speaks for its transmitting function. The substance interferes with neither histamine nor adrenaline nor 5 HT. The substance P has been known for over twentyfive years, yet it is only since the publication of the work of Pernov and Lambeck in 1953 and that of Zettler in 1956 that we have learnt more about its function. Lembeck was the first to show that the substance is to be found in quantity in the dorsal roots of medulla spinalis, which suggested the possibility of its having a transmitting function in the first sensible neuron. Zettler pointed out that the substance P participates in the central nervous system as the transmitting substance of certain inhibitory systems. After a series of experiments Zettler succeeded in testing the substance P in its relation to various neurotropic pharmacons. We have been particularly impressed by the great similarity between the properties of mephenesine — an excellent relaxant of musculature — and those of the substance P, as demonstrated by Zettler. He found, for instance, that the substance P has a sedative effect, preventing strychnine cramps and prolonging at the same time the evipan narcosis and latency of the onset of picrotoxin spasm, etc.

In order to complete the picture, we decided to carry out experiments with the substance P as done by Zettler with mephenesine, and vice versa, experiments with mephenesine as done by Zettler with the substance P only. The results went to show that the substance P reduces the intensity of cramps due to tetanus toxin as well as those provoked by W 181. Strychnine and tetanus toxin are known to act in the same way, so the prevention of cramps brought about by W 181 speaks for the synergism of substance P and that of mephenesine, if only because of the fact that mephenesine is the only anticonvulsant — according to Berger — that prevents convulsions due to W 181.

In subsequent experiments we were able to show that mephenesine prevents tremor due to harmine and catalepsy provoked by bulbocapnine, in addition to its removing the analgetic effect due to morphine. Eventually, we carried out experiments that established the fact that SKT 525 A, which prolongs and potentiates the effect of a number of neurotropic pharmaceutical drugs, also prolongs the action of the substance P. IDNH, which is provocative of intense psycho-motor agitation, can also be removed by the substance P. As the Table shows, the results of fourteen various experiments made with mephenesine can also be obtained with the substance P. This fact speaks definitely for the synergism of the substance P and that of mephenesine.

sine. Subsequently, we compared the results of these experiments with those obtained with meprobamat, the classic tranquilliser. The latter also showed, in a great majority of cases, synergism with the substance P. Since mephensine and meprobamat do not remove monosynaptic reflexes, while being able to do so in respect of polysynaptic reflexes, we attempted to draw a parallel in this instance also. The results went to show that the substance P does in fact remove the polysynaptic reflexes (homolateral flexoral and contralateral extensory) provoked in a decerebrated cat, while it fails to do so when the reflexes are monosynaptic patellar. Likewise, the substance P inhibits the stimulating action of nicotine on polysynaptic reflexes.

In addition to these non-conditioned reflexes we also made experiments with a conditioned reflex on rats (stimulus of current and sound of bell). We found Substance P to have no effect on the conditioned reflex. The results of further experiments on rats — in the so-called »Irrgarten« — showed that the substance P has no appreciable influence, as a stimulant, upon nervous activity of the animals. At the same time, the substance P was found to stop vomiting, in pigeons, provoked by digitalis. This is of interest because area postrema contains large quantities of Substance P, and the area is known to be the so-called receptor zone of the vomiting reflex. We failed to establish the existence of synergism of Substance P and mephensine only on the peripheral-afferent impulse of a hare's ear, as shown by Lambeck in respect of the substance P. However, we did find the substance P to remove the rotatory nystagmus of the mouse, which is known to be the effect of mephensine also. Some authors were reported to have tried to test concentrations of Substance P by administration of various pharmaceutical drugs known to have an exciting or sedative effect on the central nervous system. The results so far have been contradictory in parts, allowing of no general conclusions. For this reason we effected stimulation of a nerve organ in a different way, it was shown that in a darkened eye of a cow there occurs a gathering together of the substance P. This is most interesting when related to Krivoya's finding that LSD has an inhibitory effect upon a ferment that acts destructively on the substance P. On the other hand, Pfeffer is of the opinion that LSD only acts peripherally over the eye since it does not cause hallucinations in the blind.

In actual fact, all these effects are to be accounted for by the action of the substance P in the central nervous system, for we were able to show an increase in the level of the substance P in the brain of rats after intraperitoneal injection of larger doses.

Present position of Substance P and its physiology and pharmacology has thus been reviewed. The findings of Lambeck and Zettler stand confirmed. In all probability the substance P is the transmitter substance in the central nervous system. In the main it has a rousing effect on inhibitory mechanisms. This corresponds with the findings of Perov and Euler to the effect that Substance P administered intracystally provokes inhibition of spontaneity. A great number of experiments go to show that there is synergism between Substance P, mephensine and meprobamat; consequently, that we are concerned with a physiological tranquilliser. Hence, the question arises what effects, if any, might the substance have on the course of mental diseases. The question is all the more interesting as mephensine has been found to produce an excellent sedative effect on hares, and also because of the hypothesis that Substance P might be the substance responsible for se-

cretion of ACTH — knowing as we do that an accumulation of ACTH in hypothalamus produces inhibition of the sensation of fear. It was Berger who divided tranquillisers in two major groups a) autonomic suppressors — derivatives of chlorpromazine, diphenylmethane and reserpine, and b) central relaxants — derivatives of propandiol, i. e. meprobramat and maphesine. Berger arranged them in tabular form showing their points of difference. We have added a third column to the Table introducing the substance P; the result, once more, was a complete analogy, i. e. the substance P and the central relaxant are synergists.

It is by no means easy to formulate a definite opinion about the substance P. Further experiments and tests — more especially those with the substance purified and by methods more advanced and up-to-date, and on humans as well — are likely to result in additional data and more information. All that can be said with any certainty so far is that the substance P is a neurotropic agent which in all probability may be regarded as a physiological tranquilliser.

(Pharmacological Institute, Faculty of Medicine, Sarajevo University).

L I T E R A T U R A

1. Marrazzi A.: *Neurology and Psychiatry* 9,565 (1956)
Annals of the New York Academy of Science 66, 3
Published by the Academy New-York 1957.
Annals of the New York Academy of Science 67, 10
Published by the Academy New York 1957.
2. Feldberg W.: *Brit. Med. Bulletin* 6,312 (1950)
3. Vogt M.: *J. Physiol.* 123,451 (1954)
4. Gaddum H.: *Abstracts of Rev. XX. Internat. Physiol. Congress Brussel* 1956, 442
5. Hausler H., Sterz H.: *J. Mt. Sinai Hosp.* 19, 121 (1952)
Trendelenburg U.: *Ciba Symposium on Histamine* 278, Churchill
London (1956).
6. Holtz P., Schumann H.: *Naturwissenschaften* 41, 306 (1954)
7. Feldberg W.: *Pharmacol Rev.* 6,85 (1954)
8. Loewi O.: *Pflüger's Arch.* 189, 239 (1921)
9. Langemann H.: *Helv. Physiol. Acta* 2,376 (1944).
10. Kibjakoov A.: *Pflüger's Archiv* 232, 432 (1933)
11. Emmelin N., Muren A.: *Acta Physiol. Scand.* 20, 13 (1950)
12. Brock L., Combs J., Eccles J.: *J. Physiol.* 117, 431 (1952)
13. Zec N., Stern P.: *Acta Neurovegetativa* 6, 273 (1953)
14. Horsley V., Clarke R.: *Brain* 31, 45 (1908)
15. Marrazzi A.: *Arzneimittelforschung* 3, 338 (1953)
16. Purpura D.: *Amer. J. Physiol.* 186, 250 (1956)
17. Euler U., Gaddum H.: *J. Physiol.* 72, 74 (1931)
Pernov B.: *Acta Physiol. Scand* 29, Suppl. 105 (1953)
Pernov B.: *Z. Vitam. — Hormon u. Fermentforschung* 7, 59 (1955)
Gaddum H.: *Polypeptides*, Ed. S. Livingstone Ltd, Edinburgh and
London (1955)
18. Florey E., McLennan H.: *J. Physiol.* 129, 384 (1955) 130, 446 (1955)
19. Lissak K., Endroczy E.: *Acta Physiol. Hung.* 9, 111 (1956)
Pfeifer A., Patakı J.: *Acta Physiol. Hung.* 8, 209 (1955)
20. Zetler G., Ohnesorge I.: *Arch. exper. Path. u. Pharm.* 231, 199 (1957)
21. Feldberg W.: *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakl.* 212, 64 (1950)



22. Župančić A.: Acta physiol. Scand. 29, 63 (1953)
23. Stern P.: Acta Neurovegetativa 13, 209 (1956)
24. Stern P.: Wien. Z. Nervenheilkunde und Gränzgebiete — U štampi.
25. Stern P.: Allergije und Asthma — U štampi.
26. Stern P. Džinić S., Tomić-Vukčević S.: U pripremi za štampu.
27. Vidi literaturu pod 1.
28. Hoffer A., Osmond H., Smythies J.: J. Men. Sci. 100, 29 (1954)
29. Madarek Z., Stern P.: Archiv bioloških nauka 8, 1 (1956)
30. Vogt W.: Naturwissenschaften 42, 607, (1955)
31. Zetler G.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 229, 148 (1956)
32. Gaddum H.: J. Physiol. 119, 363 (1953)
33. Euler U. v.: Acta Physiol. Scand. 4, 373 (1942)
34. Arvidsson U., Pernow B., Swedin B.: Acta Physiol. Scand. 35, 338 (1956)
35. Krivoy M.: Brit. J. Pharmacol. 12, 361 (1957)
36. Eber O., Lembeck F.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 229 139 (1956)
37. Blair M., Clark B.: J. Pharmacol. Exper. Therapeut. 117, 467 (1956)
38. Zetler G.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 228, 513 (1956)
39. Lembeck F.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 219, 197 (1953)
40. Kopera H., Lazarini W.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 219, 214 (1953)
41. Zetler G., Schlosser L.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 224, 159 (1955)
42. Amin A., Crawford T., Gaddum H.: J. Physiol. 126, 596 (1954)
43. Stern P., Dobroić V., Kocić-Mitrović D.: Arch. Int. Pharmacodyn — 112, 102 (1957)
44. Berger F., Bradley W.: Brit. J. Pharmacol. 1, 265 (1946)
45. Henneman E., Kapland A., Una K.: J. Pharmacol. Exper. Therapeut. 97, 331 (1949)
46. Schlan L., Unna K.: J. A. M. A. 140, 627 (1949)
Mc. Laughlin J., Schlan L.: Illinois Med. Journal 103, 247 (1949)
47. Berger F.: J. Pharmacol. exper. Therapeut 112, 413 (1954)
48. Berger F.: International Record of Medicine 169, 184 (1956)
49. Stern P., Huković S.: Naturwissenschaften 1956, 538
50. Edwards P.: Anaesthesia (London) 3, 160 (1948)
51. Brooks W., Curtis D., Eccles J.: Nature 175, 120 (1955)
52. Stern P., Dobroić V.: Buletin Scientifique — U štampi.
53. Cook L., Toner J., Fellows E.: J. Pharmacol. exper. Therapeut 111, 131 (1954)
Cook L., Navis G., Felows E.: J. Pharmacol. exper. Therapeut. 112, 473 (1954)
54. Maccko E., Cook L., Toer J., Fellows E.: Fet. Proc. 12, 346 (1953)
55. Berger F.: J. Pharmacol exper Therapeut. 107, 250 (1953)
56. Stern P., Huković S.: Neobjavljeno.
57. Thuillier J., Nakajima H.: Internat. Simposium f. Psychopharmaka Milano 1957
58. Stern P., Dobroić V.: Naturwissenschaften 44, 517 (1957)
59. Napolitano L., Longo W.: Arch. Int. Pharmacodyn 90, 343 (1952)
60. Keller H., Krüpe W., Sous H., Mucter H.: Arzenmittelforschung 6, 61 (1956)
61. Stern P., Misirlija A., Dobroić V., Kocić-Mitrović D.: Acta Med. Jug. U štampi.

62. Keith Lucas: Zit. prema Ther L. Pharmakologischen Methoden Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1949
63. Beck T., Frommel E.: Helv. Physiol. Acta 6, C. 3 (1948)
64. Taugner R., Culp W.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 220, 423 (1953)
65. Courvoisier S., Lean O.: Antibiotic and Chemotherapy 6, 411 (1956)
66. Witt P: Arzneimittelforschung 6, 359 (1956)
67. Stern P., Madarek Z.: Neobjavljeno.
68. Paasonn M. Vogt M.: J. Physiol. 131, 617 (1956)
69. Borison L., Wang S.: Phaemad. Rev. 593 (1953)
70. Wang S., Borison H.: Arch. Neurol. Psychiatr. 63, 928 (1950)
71. Kocić-Mitrović D.: Disertacija — U pripremi.
72. Stern P.: Neobjavljeno.
73. Lembeck F.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 230,1 (1957)
74. Mirsojan S., Doblatjan S.: Farmakol i Toksikol. 11, 1955, Zit. prema 73.
75. Stern P., Kocić-Mitrović D.: U pripremi za štampu.
76. Duner H., Euler v. U., Pernow B.: Acta Physiol. Scand 61,113 (1954)
77. Apter J., Pfeiffer C.: Anales New York Academy 66,508 (1957)
78. Angeluci L.: Brit. J. Pharmacol. 11,161 (1956)
79. Marrazzi A.: Brain Mechanism and Drug Action, Charles Thomas Publ. 45
80. Euler v. U., Pernow B.: Acta Physiol. Scand, 36,625 (1956)
81. Bovet H.: Abstracts of Rev. XX Inter. Physiol. Congres Brussel 1956, 306
82. Craht J., Craht U.: Virchows Arch. Path. Anat. 321,238 (1952)
83. Milin R., Stern P., Džinić B.: Compt. Rend. Assoc. Anatom XLII Reunion Paris 1955,1041
84. Stern P. Milin R., Šćepović M.: Schweiz. Med. Wschr. 1956,415.
85. Guillemain R., Rosenberg B.: Endocrinology 57,599 (1955).
Swingle W., Branick W., Parlow L., Barret W.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 92,594 (1956)
86. Fortier C.: Abstracts of Rev. XX. Congres Internat Physiol 490
87. Berger F.: Annales New York Academy 67,685 (1957)
88. Stern P., Huković S., Muačević G.: Naturwissenschaften 43,162 (1956)
89. Zetler G.: Med. Klin. 50,1644 (1955)

MILIVOJE SARVAN

SOCIJANOLNO-PEDIJATRIJSKI PROBLEMI KOJE POSTAVLJA REUMATIČNA BOLEST U DEČJEM DOBU

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 14. I. 1958 g.)

Već od početka ovog veka reumatična bolest se opisuje kao socijalna bolest, a poznati higijeničar i sociolog Grothjahn joj pridaje veliku važnost.

U patologiji odraslih reumatizam spada među najčešće uzroke izostajanja od posla i ranog invaliditeta. Kao rezultat ovoga dolaze teške ekonomske posledice kako za zajednicu tako i za porodicu.

U novije vreme, otkako se mnogo više zna o reumatičnoj bolesti, i o njenoj učestalosti u dečjem i omladinskom dobu, ona se smatra kao neobično važan socijalno-pedijatrijski problem.

Da bismo dobili pravu sliku ogromnog značaja reumatične bolesti u dečjem dobu, kako u pogledu medicinskom tako i u pogledu socijalnom, treba da je posmatramo kroz četiri sledeća faktora:

- I. kroz morbiditet
- II. kroz letalitet
- III. kroz invaliditet (koji ostaje kod preživle dece)
- IV. kroz ekonomske posledice na zajednicu i na porodicu

Morbidityt

Vrlo malo podataka imamo o morbiditetu od r. b. (reumatične bolesti) iz dva razloga: prvo, što ova bolest može evoluirati bez tipičnih, kardinalnih znakova (artritis, karditis, horea) i drugo, što prijavljivanje sa sigurnošću utvrđene bolesti nije obavezno.

Prema tome o morbiditetu r. b. možemo dobiti samo orijentacione podatke iz sledeća tri izvora:

1. na osnovu broja hospitalizovanih slučajeva u dečjim klinikama, bolnicama i odeljenjima;
2. na osnovu broja slučajeva otkrivenih kod sistematskih pregleda školske dece;
3. na osnovu otkrivenih slučajeva kod prvih pregleda u dečjim dispanzerima i školskim poliklinikama.

Ad 1. Nažalost, imam samo podatke o broju lečenih od r. b. u našim klinikama, što nesumnjivo pretstavlja samo jedan deo bolesnika od r. b. u našim bolničkim ustanovama.

Prema podacima Stajića iz Dečje klinike u Beogradu i dečjeg odeljenja u Zemunu, deca obolela od r. b. čine prosečno 2,3% od svih hospitalizovanih bolesnika. Međutim, kada se reumatična deca izučavaju po kalendarskim godinama, njihov procenat dosta varira i ima se utisak opadanja broja hospitalizovanih bolesnika.

Iz klinike u Zagrebu, prema podacima Skrivanelija i Kalafatića, koji obuhvataju period do 1950 god, imamo podatak o 2,08% reumatične dece od svih hospitalizovanih bolesnika. Nažalost nemamo podataka za period od 1950 do 1956 god.

Prema podacima Avčina, u klinici u Ljubljani bolesnici od reumatičke bolesti sačinjavali su 3,3% do 1950 god, a 5,5% od 1950 god. od svih lečenih bolesnika. Kao što se vidi, u ovom slučaju postoji povećanje broja hospitalizovanih bolesnika.

Iz klinike u Sarajevu, prema podacima Sarvana i Tomića, imamo sledeće brojke: do 1950 god bolesnici od r. b. sačinjavali su 2,7% a od 1950 do 1956 g. 1,8% svih lečenih bolesnika. U ovom slučaju izgleda da postoji izvesno smanjivanje broja hospitalizovane reumatične dece.

I podaci iz klinike u Skoplju, prema Mančevu, daju niske procenat hospitalizovane reumatične dece (naročito ako se ti rezultati uporede sa Beogradom, Zagrebom i Ljubljanom): 1,7% od svih lečenih.

Napred navedene činjenice nameću pitanje da li možemo pretpostaviti smanjivanje obolenja od r. b., kao što je to zaista slučaj u nekim drugim zemljama.

Nemam dovoljno elemenata da bi mogao komentarisati stanje u svim navedenim dečjim klinikama, ali sam uveren da podaci iz klinike u Sarajevu ne mogu služiti kao dokaz smanjivanja oboljenja od r. b. Relativno manji broj slučajeva r. b. u Dečjoj klinici posle 1950 god. može se objasniti činjenicom da je posle tog vremena otvoreno nekoliko dečjih bolničkih odeljenja (Tuzla, Zenica, Mostar), što je uticalo na deobu ovih bolesnika na više ustanova, usled čega se smanjio njihov priliv u klinici u Sarajevu.

Izgleda mi da bi se na isti način moglo tumačiti smanjivanje broja bolesnika u klinici u Beogradu i dečjem odeljenju u Zemunu. Međutim, smatram vrlo značajnim podatke iz klinike u Ljubljani koji govore u prilog relativnog povećanja prijema bolesnika od r. b., imajući u vidu odličnu evidenciju koju ima zdravstvena služba u NR Sloveniji.

Kao što se vidi, deca obolela od r. b. sačinjavaju 1,7% do 5,5% od svih hospitalizovanih bolesnika u našim dečjim klinikama. Da bi se shvatila važnost navedenih brojki, izneću podatke o relativnim brojevima dece obolele od r. b. u izvesnim drugim klinikama u inozemstvu, računajući na svu hospitalizovanu decu: u Švajcarskoj 1,5%, u Francuskoj 3,0%, u Švedskoj 7,0%. Poslednja zemlja je poznata po velikoj učestalosti reumatičnih oboljenja.

Nepotpunost podataka koje dobijemo kad analiziramo bolesnički materijal samo iz klinike nameće neophodnu potrebu da se kod nas pristupi prikupljanju podataka iz svih dečjih bolnica i bolničkih odeljenja i to po istom kriterijumu za sve ustanove.

Ad 2. Na osnovu podataka Statističkog godišnjaka Saveznog zavoda za nar. zdravlje u 1954 god izvršena su 401.762 sistematska pregleda dece u osnovnim, stručnim, industrijskim i privrednim školama kao i gim-

nazijama, među kojima je nađeno 11.033 deteta sa obolenjima srca i srčanim manama, što čini 2,7%.

Kad se ima u vidu da je ogromna većina srčanih oboljenja i srčanih mana u dečjem dobu reumatične prirode, onda se može dobiti jasna slika o morbiditetu r. b. kod naše dece. Naime, prema Griffithu i de Lillu 98% svih srčanih oboljenja kod bolesnika ispod 20 godina treba pripisati reumatizmu, a prema istim autorima 2—4% školske dece boluje od reumatičnog karditisa. Iz navedenih podataka možemo zaključiti da je učestalost reumatičnog karditisa kod naše školske dece vrlo visoka.

Ad 3. Podaci iz Statističkog godišnjaka Zavoda za nar. zdr. za 1954 god. takođe daju mogućnost, na osnovu dijagnoza kod prvih pregleda u dečjim dispanzerima i školskim poliklinikama, da se dobije izvesna slika o značaju r. b. u dečjem i omladinskom dobu.

Od sve pregledane dece do 7 godina (959.631 pregled) bilo je obolelo:

- | | |
|--|-------|
| 1. od akutnog reumatizma i hroničnih reumatničnih oboljenja srca 996 slučajeva ili | 0,10% |
| 2. od dečje paralize i encefalitisa kao i poznih posledica ovih oboljenja 589 slučajeva ili | 0,06% |
| (pošto su u statističkom godišnjaku zajedno registrovani i poliomielitis i encefalitis prinuđen sam da ih ovde takođe zajedno donosim) | |
| 3. od tuberkuloze kostiju, zglobova i njihovih poznih posledica 428 slučajeva ili | 0,04% |

Između mnogih drugih oboljenja navedenih u Godišnjaku izabrao sam gore navedene grupe zbog toga što svetri mogu izazvati invaliditet kod bolesnika.

Kao što se može videti iz iznesenih podataka, broj utvrđenih slučajeva r. b. i njenih posledica (996) bezmalo je isti onoliki koliko iznosi zbir svih poliomielitisa, encefalitisa, tuberkuloze zglobova i kostiju (1017).

Upoređenje utvrđenih slučajeva oboljenja od poliomielitisa i encefalitisa i njihovih posledica, kao i slučajeva akutnog reumatizma i njihovih posledica, jasno pokazuju da se prva grupa bolesti skoro dva puta manje otkriva kod naše školske dece, nego oboljenja iz druge grupe.

Još ubedljivije govore o učestalosti r. b. prvi pregledi u školiskim ambulantama i poliklinikama (705321) kod dece iznad 7 godina koji daju sledeće podatke:

- | | |
|---|-------|
| 1. od akutnog reumatizma i hroničnih reumatičnih oboljenja srca 12.158 slučajeva ili | 1,73% |
| 2. od dečje paralize i encefalitisa i poznih posledica posledica ovih oboljenja 372 slučajeva ili | 0,05% |
| 3. od tuberkuloze kostiju i zglobova i njihovih poznih posledica 1.393 slučajeva ili | 0,20% |

Da se ne bi dobio utisak, na osnovu prividno niskih procenata, o neznačajnoj frekvenciji navedenih oboljenja, potrebno je da naglasim da se dijagnoze utvrđene i u dečjim dispanzerima i u školskim ambulantama-poliklinikama raščlanjavaju na 72 razna oboljenja ili stanja, zbog čega se dobijaju relativno niski procenti čak i za oboljenja koja po svojoj učestalosti imaju veliku ulogu u patologiji naše dece i omladine. Zato se,

naprimer, i procenti najfrekventnijih oboljenja (akutne bolesti respiratornog trakta bez tbc, gastroenteritisi i kolitisi odojčeta i druge česte bolesti organa za varenje male dece) kreću oko 10% od svih pregledanih.

Prema tome, navedeni podaci najubedljivije govore o značaju r. b. i njenih posledica za školsko dete, jer se ovo oboljenje, kao što vidimo, otkriva u školskim poliklinikama neuporedivo češće (12.158 slučajeva ili 1,73%) nego skupa uračunati poliomielitis, encefalitis, tuberkuloza zglobova i kostiju (1.765 slučajeva ili 0,25%).

Letalitet

I kod procenjivanja smrtnosti, odnosno letaliteta, dece obolele od reumatične bolesti nailazimo na slične poteškoće kao i kod procenjivanja morbiditeta.

Prema podacima koji su objavljeni 1952 godine (Sarvan i Tomić, Skrivanelli, Avčin), letalitet od r. b. se kreće od 3,3% do 10,4% prema raznim klinikama u našoj zemlji.

Kao što je poznato, podatke o letalitetu u bolničkim ustanovama treba uzeti sa najvećom rezervom, naročito kad se radi o jednoj dugotrajnoj bolesti kao što je r. b. Visina smrtnosti u klinici znatno zavisi i od toga da li ustanova zadrži teškog bolesnika do smrti ili ga pred kraj života pošalje da umre kod svoje kuće.

Sigurnije podatke o letalitetu od r. b. dobijamo putem anketa pomoću kojih ispitujemo šta je bilo sa bolesnikom posle izvesnog određenog vremena po izlasku iz bolnice odnosno klinike. U dečjoj klinici u Sarajevu izvršena je jedna takva anketa u cilju da se sazna koliko je bolesnika umrlo u toku od 1—5 godina posle izlaska iz klinike; ovom prilikom se ustanovilo da je ukupan letalitet iznosio 16,4%. Slične ankete radili su i drugi autori, koji su imali i slične rezultate. Tako Wolbrook iznosi da 4% dece sa srčanom manom umiru u prvom napadu reumatične groznice, 12% u prvih pet godina (kod nas 16,4%) a 30—40% tokom prvih 10 godina, (cit. od dr Z. Berović). Isto tako, prema Cohnu i Lingu, na osnovu analize 12.000 slučajeva, 50% dece umrlo je do 9. godine posle početka bolesti, drugih 25% je živelo duže od 17 godina, a samo 10% duže od 30 godina (cit. od dr Čupića).

Kad se ima u vidu ogromno umiranje bolesnika od r. b., nije bez interesa izneti letalitet od važnijih akutnih infektivnih bolesti u 1954 godini, a prema već pomenutom godišnjaku. Na 100 obolelih umrlo je u FNRJ od tifusa i paratifusa 2,7%, od šarlaha 0,16%, od difterije 4,7%, od dečje paralize 7,9%, od epidemičnog meningitisa 11,5%. Međutim, globalni letalitet od reumatične bolesti u detinjstvu iznosi 31% (Čupić).

Reumatična bolest se razlikuje od napred navedenih oboljenja po tome što od nje bolesnici umiru godinama, dok se od navedenih infektivnih oboljenja proces umiranja najčešće završi kad se završi prvi »napad« bolesti.

Invaliditet

Pitanje invaliditeta koji zaostaje kod preživjele dece pretstavlja neobično važan socijalni problem, u koji se obično ne udubljujemo dovoljno.

Naime, u vrlo malom broju slučajeva r. b. se završava sa prvim »napadom« i bez srčanih lokalizacija. Naprotiv u mnogim slučajevima

bolest evoluira u cikličnim ponavljanjima, recidivima, kojom prilikom neminovno dođe i do srčane lokalizacije. U dečjem dobu napadi su utoliko teži i toliko češće dođe do recidiva, kao i do srčanih lokalizacija, ukoliko je dete mlađe. Kad dete jedanput preživi jednu srčanu dekompenzaciju, ono, praktično govoreći, nikada potpuno ne ozdravi, te predstavlja invalida koji će umreti najdalje posle 4—5 godina. Friedberg smatra da oko 10—20% obolele dece postanu već u ranim godinama teški srčani invalidi. Vremnom još 15% od ove dece u toku života dobiju dekompenziranu srčanu manu i postaju kao odrasli teški srčani invalidi.

Među bolesnicima dečje klinike u Sarajevu dve trećine su već primljeni na lečenje sa izrazitom srčanom manom, što će reći da su to sve kandidati za dekompenziranu kardiopatiju, a prema tome pre ili posle i za invaliditet.

O broju tih kandidata za invaliditet imamo takođe podatke u Statističkom godišnjaku Saveznog zavoda za nar. zdravlje za 1954 god. Kod prvih pregleda u dečjim dispanzerima (deca ispod 7 godina) nađeno je obolelih:

- | | |
|---|-------|
| 1. od hroničnih reumatičnih bolesti srca 588 sluč. ili | 0,06% |
| 2. od poznih posledica dečje paralize i akutnog encefalitisa
273 slučaja ili | 0,03% |
| 3. od poznih posledica tuberkuloze kostiju i zglobova 124
slučaja ili | 0,01% |

Isto tako, kod prvih pregleda u školiskim ambulancama i poliklinikama (deca iznad 7 godina) nađeno je obolelih:

- | | |
|---|-------|
| 1. od hroničnih reumatičnih oboljenja srca 7.090 slučajeva ili | 1,01% |
| 2. od poznih posledica dečje paralize i akutnog encefalitisa
238 slučajeva ili | 0,03% |
| 3. od poznih posledica tbc kostiju i zglobova 673 slučajeva ili | 0,10% |

I u ovom slučaju dolaze do izražaja iste činjenice kao i ranije: od sve pregledane dece broj kandidata za invaliditet je daleko veći u grupi srčanih reumatičnih oboljenja (7.688 — ako se saberu slučajevi iz prve i druge stavke pod 1) nego druge obe grupe zajedno (1.313 slučajeva — ako se saberu svi slučajevi iz prve i druge stavke pod br 2 i 3).

Invaliditet koji prouzrokuje srčana mana kod deteta ima mnogostruke posledice. Na prvom mestu dolazi eventualni prekid školovanja; zatim, ukoliko dete nije postalo potpuni invalid, nailaze poteškoće oko izbora profesije; kad se ipak nađe adekvatna profesija, neminovni su povremeni izostanci od rada uz eventualno lečenje, što sve ima teških posledica i za zajednicu i za porodicu obolelog.

Ekonomске posledice

Ekonomске posledice za zajednicu i za porodicu koje nastaju u slučajevima reumatične bolesti neobično su teške i traju vrlo dugo.

Reumatična bolest kao hronično oboljenje koje evoluira u ciklusima poboljšanja i pogoršanja zahteva povremena i produžena lečenja, a pri tome i naročitu negu bolesnika. Dužina lečenja uglavnom zavisi od toga da li bolesnik dolazi sa već formiranim srčanim oštećenjem ili bez njega; u prvom slučaju dužina lečenja će zavisi i od toga da li je srčana mana kompenzovana ili ne.

Da bih dobio pravu sliku dužine lečenja bolesnika dečje klinike u Sarajevu obolelih od r. b., uporedio sam koliko su se prosečno bavila deca obolela od reumatične bolesti, toksičnih dispepsija i enterokolitisa (toksikoza), kao i pneumonija odnosno bronhopneumonija, i dobio sledeće rezultate:

- 1) oboleli od r. b. i reumatičnih srčanih oboljenja prosečno su se bavili u klinici 27 dana
- 2) oboleli od toksičnih dispepsija i enterokolitisa 17 dana
- 3) oboleli od pneumonija i bronhopneumonija 13 dana

Kao što se vidi, deca obolela od r. b. probavi na klinici prosečno skoro dva puta više nego deca obolela od toksičnih dispepsija i enterokolitisa ili zapaljenja pluća.

Međutim nije samo problem u vremenu koliko će deca sa reumatičnom bolešću i srčanim reumatičnim oboljenjem da zauzme bolesničku postelju, već je mnogo teži problem u ogromnim izdacima koje zajednica treba da uloži u lečenje ovih bolesnika. Deca obolela od r. b. košta zajednicu mnogo naročito zbog upotrebe hormona, koji sada predstavljaju najefikasniju terapiju ovog oboljenja.

Lečenje hormonima (ACTH, Cortison, Hydrocortison, Deltacortril, Nizone itd), reumatičnih bolesnika u klinici u Sarajevu traje prosečno oko 18 dana, za koje se vreme obično daju u toku 9 dana kortizonski preparati a posle se ili ovi produžuju ili se češće nastavlja sa davanjem ACTH. U slučaju niskih doziranja (50 j. ACTH i 75 mg Cortisona) lekovi staju oko 16.000 dinara, a u slučaju viših doziranja (100 j. ACTH, 150 mg. Cortisona) lekovi staju oko 32.000 dinara.

Kad se navedenim ciframa doda još izdatak na antibiotike koji iznosi kod nižeg doziranja oko 7.170 dinara a kod više doziranja oko 8.980 dinara, onda se tačnije dobiju troškovi lečenja. Naime, ukupna suma izdataka samo na lekove (hormoni i antibiotici) bez drugih eventualnih medikamenata iznosi:

- 1) kod nižeg doziranja oko 23.170 dinara;
- 2) kod višeg doziranja oko 40.980 dinara.

Kad se ima u vidu da se znatan broj obolelih od r. b. povremeno vraća na bolničko lečenje, zbog recidiva, može se pretpostaviti koliko ogromnih sredstava za njih mora zajednica da žrtvuje.

Radi potpunosti izlaganja potsećam na poznatu činjenicu da pored navedenog skupnog lečenja hormonima postoji i mnogo ekonomičnije lečenje pomoću salicilata, ali prema ogromnoj većini kliničara hormonsko lečenje je mnogo efikasnije nego salicilno, naročito ako se primeni u samom početku pre razvijanja srčane lezije.

Reumatična bolest ostavlja teške ekonomske reperkusije i na porodicu obolelog. Ove reperkusije su naročito teške usled toga što je r. b. oboljenje dece ekonomski slabijih roditelja, u celom svetu pa i kod nas naročito frekventno.

U materijalu koji sam obrađivao u dečjoj klinici u Sarajevu 66,9% dece pripadaju radnicima, zemljoradnicima i nižim službenicima. Slične podatke imamo iz Slovenije (Fetich), gde 79,2% njihove reumatične dece imaju roditelje sa niskim prosečnim prihodom.

Nije potrebno naročito dokazivati koliko deca obolela od r. b. poremeti ekonomski bilans ionako ekonomski slabe porodice.

Osnovne preventivne mere

Pošto će o profilaksi reumatične bolesti biti reči u jednom drugom radu, ovde navodimo samo osnovne principe suzbijanja ove bolesti.

Kao svaka socijalna bolest, tako se i reumatična bolest može najefikasnije suzbijati putem profilaktičkih socijalno-medicinskih mera, koje treba da se osnivaju:

- 1) na ranoj dijagnozi, pre pojave tzv. kardinalnih simptoma: poliartritisa, karditisa i horeje.
- 2) na profilaksi recidiva kod već ustanovljene bolesti putem tzv. preventivne terapije, kao i sistematskog otkrivanja fokalnih infekcija,
- 3) na profilaksi prvog, primarnog napada posle streptokoknih infekcija gornjih respiratornih puteva,
- 4) na sprečavanju da se već postojeći invaliditet ne pogorša neadekvatnim postupkom sa bolesnikom,
- 5) na popravljanju ekonomskih i socijalnih prilika, kao i na podizanju zdravstvene kulture ne samo u porodici bolesnika već i u celoj zemlji.

Zaključak

1) Podaci koje sada imamo o reumatičnoj bolesti kod dece i omladine u našoj zemlji daleko su od potpunosti, zbog čega se nameće potreba sistematskog izučavanja ovog problema na mnogo široj bazi i na osnovu jednoobraznog kriterijuma.

2) I pored nepotpunosti podataka, već na osnovu onih koji su izneti u ovom radu možemo izvesti zaključak o velikoj učestalosti, o vrlo velikom letalitetu, o vrlo čestom invaliditetu kao posledici oboljenja, kao i ogromnim materijalnim sredstvima koje zahteva lečenje reumatične bolesti.

3) Prema tome, na prvom mestu mora se izmeniti naša koncepcija reumatične bolesti, te naročito naglasiti njen socijalno-pedijatrijski značaj, koji nije manji nego što je naprimer značaj poliomiolitisa, čija se problematika kod nas postavlja na najširoj osnovi, daleko široj nego što je to slučaj sa reumatičnom bolesti naše dece i omladine.

4) Rešavanje problema reumatične bolesti kod naše dece i omladine nameće potrebu osnivanja u svakoj republici jednog centra koji će skupljati podatke iz cele republike, sprovoditi po najmodernijim i naj-savršenijim metodama lečenja prvog napada i profilaksu recidiva reumatične bolesti; u istom centru će se invalidna deca adaptirati onim funkcijama koje odgovaraju njihovim još preostalim fizičkim sposobnostima; i najzad, ovi centri će organizovati kurseve za terenske lekare, a isto tako davati instrukcije drugim poliklinikama i bolničkim ustanovama republike u pogledu savremenog lečenja reumatične bolesti i preventive srčanog invaliditeta, koji je utoliko opasniji i utoliko češći ukoliko je dete mlade.

(Dečja klinika Medicinskog fakulteta u Sarajevu)

M. SARVAN, SOCIAL-PEDIATRIC PROBLEMS ARISING FROM THE
RHEUMATICS IN CHILDHOOD.

S U M M A R Y

1) The available data about the rheumatics in children and young people in this country are anything but sufficient or adequate, hence the need for a systematic study of the problem on a broader basis and with uniform criteria;

2) In spite of the inadequacy of the data available, a conclusion can nevertheless be drawn — if only on the basis of the data supplied in this paper — which points to the frequent occurrence of the disease, its high rate of mortality, and subsequent disablement, as well as to the heavy expenditure of money and other costly materials which its treatment entails;

3) Consequently, a change is called for in the general attitude to and conception of the rheumatics, i. e. a special emphasis should be laid on the social-pediatric aspect of the rheumatics in childhood, the significance of which is no less greater than that of, e. g., poliomyelitis, and the study of problems of the latter disease have been proceeding in our country on a basis much broader than the one set up for dealing with rheumatic diseases in children and young people;

4) For a successful solution of the problems arising from the rheumatics in children and young people in this country it is suggested that centres should be established in each of our republics, where the relevant data could be collected, the first onset of the disease checked and treated, and prophylactic measures taken against its recurrence, and, above all, rehabilitation methods applied in the management of crippled children. Finally, the centres would provide training courses for doctors visiting out-patients in country places and villages, and also give instructions and advice to polyclinics and similar institutions on modern methods of therapy of rheumatic diseases and prophylactic measures against heart disablement, the occurrence and seriousness of which in young children is known to be in inverse proportion to their age.

(Children's Clinic of the Faculty of Medicine, Sarajevo
University)

L I T E R A T U R A

1. Avčin: Novije pedijatrijske teme (1952) i Zdravstv. vesnik, 6—7, 1956.
2. Berović Z.: Reumatična groznica, 1954.
3. Čupić: Glasnik socijalne pedijatrije, 1—3, 1956.
4. Fettich: Zdravstveni vesnik, 6—7, 1956.
5. Grothjahn: Soziale Pathologie, 1929, Berlin.
6. Mančev: Lično saopštenje, 1956.
7. Sarvan i Tomić: Novije Pedijatr. teme, 1952.
8. Skrivaneli: Novije Pedijatr. teme, 1952.
9. Stajčić: Medicinski Pregled, 4, 1955.

ALEKSANDAR SABOVLJEV, ALEKSANDAR BEČAREVIĆ, LIDIJA MIČKOVIĆ i ALEKSANDAR FAJGELJ

ISPITIVANJE METABOLIZMA FOSFORA U JETRI PACOVA POMOĆU RADIOFOSFORA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 14. I. 1958. g.)

UVOD

Problematika i program rada

Eksperimentalni rezultati koji će biti izneseni u ovom radu dali su povoda jednom od autora ove publikacije da pokuša primeniti Guldbber-Waageov zakon o delovanju aktivnih masa na lančaste i ireverzibilne nizove reakcija metabolizma IN VIVO. Teoretska razrada tog problema objavljena je u posebnom saopštenju (17). U tome radu su izvedene odgovarajuće principijelne formule za izračunavanje specifičnih i faktičnih brzina sinteza i razlaganja jedinjenja, koja u lančastom reakcionom nizu učestvuju kao intermedijerni posrednici u prenošenju nekog hemijskog radikala (u našim eksperimentima prenošena je fosforna kiselina). Isto su tako izvedene formule pomoću kojih je moguće izračunati i »koncentracije« posredničkih supstancija iz poznatih vrednosti za specifične brzine sinteza i razlaganja, s obzirom da se »koncentracije« jedinjenja (između prenosilačke supstance i radikala koji se prenosi) neprekidno iznova formiraju (i rasturaju) u lančastom nizu, pri čemu su uslovljene proporcijom između specifične brzine sinteza i specifične brzine razlaganja datog spoja, kao i veličinom transporta.

U prvom delu ove publikacije prikazan je najpre čitavi tok eksperimentalnog rada, a zatim rezultati ispitivanja metabolizma fosfora u jetri pacova, što je ujedno osnovni problem ovog saopštenja. Pored osnovnih ispitivanja, izvršene su još i tri grupe dopunskih analiza, koje su tako isto opisane u prvom delu.

U drugom i trećem delu ovog saopštenja učinjen je pokušaj da se iz proporcija raspodele fosfora, iz izračunatih brzina sinteza i razlaganja, kao i iz vremena potrebnog da se postigne ravnoteža prenošenja fosfora u pojedinoj frakciji, utvrdi reakcioni poredak po kome se vrši prenošenje fosforne kiseline (u daljem izlaganju: fosfora). U tu svrhu su principijelne formule iz pomenutog saopštenja (17) najpre upotrebljene za izračunavanje konkretnih specifičnih brzina (sinteza i razlaganja), kao i stvarnih aktuelnih brzina (kojima su reakcije ostvarene u našim eksperimentima u raznim vremenskim periodima).

U savremenoj literaturi o metabolizmu fosfora u jetri (u meri u kojoj nam je bila pristupačna) nismo mogli naći informacije da su do sada i drugi autori tom problemu pristupali kao jedinstveno tekućem procesu, po principu otvorenih sistema, odnosno kao neprekidno tekućem lančastom reakcionom nizu. To međutim ne znači da smo problemu pristupili sa gotovim ubedenjem da ćemo metabolizam fosfora u jetri pacova »a priori« tretirati kao lančasti reakcioni niz. Naša je pretpostavka bila samo u tome da je takav lančasti niz principijelno moguć, kao što je moguć i drugi sistem reakcija. Kako u stvari metabolizam teče, to moraju otkriti eksperimentalni rezultati, a ne naše pretpostavke. Šta će eksperimenti otkriti, zavisi i od metode kojom se oni organizuju i od načina kako se izvode. Odlika našeg prilaženja eksperimentima je u tome da je ono omogućilo da se činjenice proticanja kroz lančasti niz otkrivaju, ukoliko postoje. Ako takav poredak DE FACTO postoji, on se u eksperimentima mora ispoljiti. Kada analiza ne utvrdi postojanje elemenata reakcionog poretka, uzrok se može nalaziti na dve strane: 1) ne postoji sam poredak; — 2) metoda nije sposobna da poredak otkrije. Ako objektivno ne postoje činjenice reakcionog poretka, tada nikakva metoda neće biti u stanju da ih otkrije. Opasnost potiče od metoda koje kao takve nisu sposobne da obuhvate svojim analizama elemente poretka.

Mada smo možda prvi pristupili analizi metabolizma fosfora u jetri na takav način, principijelni metod takvog prilaženja otkrili su i razradili mnogi istraživači. Danas postoji već snažan pokret u savremenoj biologiji, čiji pripadnici živi organizam proučavaju metodom za otkrivanje elemenata tekućeg otvorenog sistema. Karakteristični su nalazi i zaključci nekih poznatih savremenih biologa i biohemičara (Bertalamffy, Hartmann, Prigogine i mnogi dr.) (3. 14), koji organizmu prilaze kao otvorenom tekućem lančastom sistemu, te tvrde da je metabolizam, uopšte uzev, moguće do kraja sagledati jedino ako se proučava IN VIVO, gde se on odigrava kao ireverzibilno tekući otvoreni lančasti proces. Prema nalazu tih autora, čak i kada bi se sve pojedinačne reakcije metabolizma proučile kao izolovane pojave, nikada ne bismo sagledali čitavi mehanizam metabolizma kao celinu kakav je IN VIVO, gde on teče kao jedinstvena reka. Ovi autori čak zastupaju gledište da će SAMO izučavanje otvorenih procesa lančastih nizova tekućeg metabolizma omogućiti biologiji da napusti DESKRIPTIVNI metod, koji prema njihovom mišljenju još uvek dominira u mnogim područjima biologije, te ga zameni KAUZALNIM metodom, koji jedini može otvoriti put za formulaciju bioloških pojava i zbivanja u obliku prirodnih zakonitosti, analogno onome što već rade fizika, hemija i astronomija (3). Prema mišljenju pomenutih autora, ovakvo tretiranje metabolizma dovodi do otkrivanja novih specifičnih činjenica i pojava, koje inače nije moguće uočiti kada se biološke reakcije analizuju pojedinačno IN VITRO, odnosno kada se saznaju kao izolovane pojave u zatvorenom sistemu. Čak se i koncepcije o mehanizmu metabolizma, o njegovom mestu i ulozi u organizmu (odnosno u funkcionalnom poretku organizma), o njegovom značenju kao »baze« za izvršavanje funkcija organa, — moraju temeljito prilagoditi principu lančastog poretka metaboličnih reakcija.

Mada su biolozi bili prvi koji su problem otvorenih ireverzibilnih lančastih procesa stavili na dnevni red naučnih proučavanja, ipak danas više nisu usamljeni. Premda je još pre 10 godina Bertalamffy tvrdio (3)

da fizika i hemija još nemaju interesa da napuste sistem zatvorenih procesa, prema mišljenju redaktora ruskog prevoda De Grootove monografije (8) metod proučavanja otvorenih sistema u mnogim područjima fizike i hemije doživeo je tokom poslednje decenije svoje završno uobličenje, blagodareći osobito radovima belgijskih i holandskih istraživača (pre svega Onsagera, Dondea, Prigoginea, Defaya, De Groota, kao i dr.) (8).

Ovaj savremeni pokret u biologiji, fizici i hemiji dao nam je potstrek i hrabrost da proučavanju metabolizma u jetri pacova pristupimo na nov način, te da u njemu pokušamo tražiti elemente koji bi nas informisali da li je sazdan po principu otvorenog lančastog ireverzibilnog sistema. Ukoliko te elemente dobijemo iz eksperimenata, bićemo možda u mogućnosti da izvršimo rekonstrukciju i samog lančastog poretka toga metabolizma. Razume se, osim toga moramo prikupiti i sve podatke o tipovima reagovanja, o vrstama hemijskih spojeva, o njihovim »koncentracijama«, itd. Baš upotreba radioizotopa kao indikatora, otvara nam perspektivu da sagledamo i podatke koje nam obična hemijska analiza ne bi mogla otkriti u tekućem lančastom nizu metaboličnih reakcija.

Naročito jak potsticaj za istraživanje ovakvog tipa dali su nam, pored ostalog, i ekaperimentalni rezultati autora koji su metabolizam proučavali pomoću radioaktivnih izotopa. Mada primene radioizotopa kao indikatora za proučavanje metabolizma nisu uvek davale povoda njihovim primenjivačima da donose zaključke o prirodi i tipu organizacije metabolizma, ipak su osobito radovi Schoenheimera (20), Borsooka (4) i Keighleya (12) vrlo instruktivni baš u tom pogledu. Naime, iz njihovih radova izvučeni su zaključci da se aminokiseline (posle unošenja u organizam putem hrane) prenose određenim redosledom kroz niz raznih organa, ulazeći sukcesivno u strukture proteina iz kojih su izgrađene ćelije tih organa (22).

Metabolizam kao osnovni, odnosno kao filogenetski i ontogenetski najstariji mehanizam života ustrojen je dakle prema gledanju mnogih savremenih autora po principu jedinstvenog, otvorenog i ireverzibilnog lančastog procesa (3, 14). Ova bi se činjenica morala na određeni način ispoljiti i u svakom pojedinom organu visokodiferenciranog organizma kičmenjaka, odnosno u njegovim pojedinačnim ćelijama. Očekivali bismo da će i svaka molekula metabolita, sa svoje strane, takođe slediti pomenuti princip, te će prema tome prolaziti kroz specifični lančasti niz sukcesivno poredanih pojedinačnih reakcija metabolizma (17). To bi konkretno značilo da svaka vrsta metabolita određenim redom reaguje sa nizom molekula sasvim definisanih vrsta drugih supstancija. Pri tom data vrsta trpi sukcesivne transformacije od partnerskih molekula, sa kojima reaguje (pri čemu se i partnerski molekuli na recipročan način preobražavaju), pretvarajući se zakonitim redom u niz novih specifičnih molekulskih struktura, koje bismo mogli zamisliti kao redosledne »molekulske generacije«. Postavlja se pitanje da li se sve sukcesivne transformacione reakcije odigravaju na jednom jedinom linearnom putu, kada jedna matična vrsta molekula uzastopno reaguje sa dužim nizom drugih vrsta? U principu nije nemoguće da se početne generacije neke molekulske loze uključuju u nekoliko tipova transformacionih linija, dajući uporedo više smerova heterogenih nizova molekulskih generacija. Bilo bi isto tako moguće očekivati da će reakcije preobražaja neke molekulske vrste biti organizovane samo na jednoj liniji. Obe mogućnosti mogu biti kombi-

novane, tj. da molekuli date vrste samo u početnim preobražajima idu najpre po jedinstvenoj liniji preobražavanja, da bi se zatim njihove transformacione putanje razgranale; ali se i obratno posebne preobražajne linije poslednjih generacija sasvim heterogenih molekulskih loza mogu pri kraju transformacionih putanja stopiti u zajedničku završnu liniju, itd. Najzad moguće je očekivati i kružno vraćanje dela molekula iz kasnijih reakcionih stupnjeva u neke ranije.

U programu istraživanja migracionih puteva za pojedine molekulske loze kroz životinjski organizam nameću se u najmanju ruku sledeći problemi: 1) utvrditi prirodu lančastog niza metabolizma date molekulske loze (jednostavni linearni lanac; razgranati lanac; iz više loza sažeti lanac; lanac sa retrogradno tekućim molekulama; itd.); — 2) ustanoviti da li se lanac započinje, a ujedno i završava, u ćelijama istog organa, ili se odigrava u interorganskim razmjerama i etapama; — 3) ispitati kako deluju metaboliti na funkcionalnu aktivnost organa, čiji ih metabolizam specifično transformiše. Problemi iz tačke 1 i 3 već su 8 godina predmeti proučavanja u laboratorijama Fiziološkog instituta Medicinskog fakulteta u Sarajevu, a do sada su saopštene tri publikacije sa temama iz tih problema (17, 18, 19).

Centralni zadatak ovog rada odnosi se na proučavanje migracije radiofosfornih jedinjenja u jetri pacova. U tom okviru pojavljuju se sledeći pojedinačni zadaci: a) utvrditi sa kojim se organskim jedinjenjima i u kojim količinama spaja fosforna kiselina; — b) pokušati utvrditi reakcioni poredak po kome se vrše reagovanja fosforne kiseline (fosfata, ili sasvim kratko rečeno fosfora) sa tim vrstama organskih jedinjenja; da li se reakcije odigravaju između neorganskog fosfata i svake organske materije posebno, ili se reakcija vrše po nekom lančastom sistemu; — c) najzad, bilo bi poželjno utvrditi da li neki od organskih fosfornih spojeva posle nastavka napušta jetru, odnosno kakva mu je sudbina posle toga (napr. da li se uključuje u metabolizme drugih organa, itd.).

Za rešenje ovog centralnog problema bilo je potrebno najpre ustanoviti određene uslove i situacije prometa i raspodele radiofosfora u celom organizmu, kao i u određenim organima pacova. Pokazaćemo da su neki od podataka delom već bili utvrđeni u istraživanjima drugih autora, ali je ipak bilo potrebno da većinu od tih činjenica sami dopunimo, a neke i eksperimentalno da proverimo. Stoga se ovaj rad može okvalifikovati kao kompleksni eksperimentalni poduhvat u kome je saradivao tim istraživača, jer se mnogostrukost problema, koje je trebalo simultano proučavati na svakoj životinji, nije mogla drugačije rešiti. Eksperimenti su izvedeni u četiri serije (peta je započeta, ali je prekinuta, te je ostala nedovršena). U prvom delu problem je raščlanjen na četiri posebna eksperimentalna zadatka, koji bi se možda mogli i svaki za sebe istraživati i publikovati, ali su ovde obuhvaćeni kao jedinstvena tematika.

U drugom i trećem delu obuhvaćena su četiri osnovna teoretska problema.

Posebna proučavanja u eksperimentalnom delu obuhvataju sledeće teme:

I — Kvantitativni promet i bilans (unošenje — iznošenje) veštačkog radiofosfora u organizmu pacova tokom eksperimenta.

II — Raspodelu veštačkog radiofosfora u tri eksperimentalna područja, (proučavanjem količine radiofosfora u neorganskim funkcijama fosfora u jetri, krvi i ekskrementima).

III — Kretanje veštačkog radiofosfora kroz sisteme organskih jedinjenja u jetri (centralna problematika rada).

IV — Raspodelu prirodnog neradioaktivnog fosfora u fosforovim frakcijama u jetri.

U program rada spada i niz pomoćnih tehničkih radnji, koje je nužno izvršiti pre i tokom eksperimenta.

U programu istraživačkog rada pored čisto eksperimentalnih, ulaze još i druge vrste analitičkih poduhvata, što sačinjava sadržinu drugog i trećeg dela ovog rada. Pre svega, svim rezultatima eksperimentalne analize potrebno je dati pogodne računске, grafičke forme i dr., te izvršiti odgovarajuća upoređenja, analize, itd. Druga grupa zadataka obuhvata pokušaj da se kretanja radiofosfora proanalizuju sa stanovišta poznatih zakona hemije. Glavni zadatak biće pokušaj iznalaženja reakcionog poretka, kojim veštački radiofosfor (pa prema tome i čitavi prirodni fosfor) jetre stupa u reakcije sa organskim jedinjenjima u jetri pacova. Najzad će biti proučen odnos između transportne i akumulacione uloge frakcije u lancu.

Pošto je eksperimentalni deo rada bio protegnut na blizu četiri godine, učesnici u radu su se delom smenjivali. Tako su u prvim dvema serijama učestvovali A. Sabovljević, A. Bećarević i L. Micković. U trećoj seriji učestvovali su A. Sabovljević i L. Micković, dok su u IV eksperimentalnoj seriji učestvovali uglavnom A. Sabovljević i A. Fajgelj. Drugi i treći (teorijski) deo ove publikacije obradio je A. Sabovljević.

Pokušali smo za našu problematiku pronaći podatke i u radovima drugih autora (u literaturi). Specijalno nas je zanimalo šta je do sada objavljeno u pogledu ispitivanja reakcionog poretka. Nismo imali sreću da nađemo nešto određenije u tom pogledu. Najobilnije informacije o kretanju radioaktivnog fosfora u organizmu pacova našli smo kod Hevesyja (10), koji u velikoj monografiji citira veliki broj sopstvenih i tuđih ispitivanja. Mada nigde nije definisano, iz načina izlaganja se vidi da i Hevesy i autori koje citira analiza nisu vršili sa zadatkom da proučavaju pitanje reakcionog poretka. Ponegde se dobije utisak da autori uzimaju da je »a priori« već bilo poznato da neorganski fosfor reaguje sa svakom vrstom organskih spojeva u jetri. Dok je za te autore glavno bilo utvrditi posebne činjenice, za nas će glavni zadatak biti da uporedo sa posebnim činjenicama pokušamo tražiti reakcioni poredak vezivanja fosfora sa organskim spojevima jetre. Ne želimo »a priori« zauzeti stav u prilog kog bilo reakcionog poretka, ali smo protiv toga da se reakcije posmatraju odvojeno od celine, ako nije izričito dokazano da tako teku. Znači da će nam zadatak biti da ispitujemo koje se reakcije vrše nezavisno od drugih, a koje možda u povezanim lancima. Uzimamo kao glavno: postaviti zadatak da se traži reakcioni poredak. Kada je takav problem postavljen, analiza mora startovati da ga traži i utvrđuje u činjeničnom materijalu, ali istovremeno mora biti obezbeđeno da analiza ne prejedica niti njegovo postojanje, niti prirodu njegovu (kao što ne sme poći ni od pretpostavke da poretka u reagovanju nema). Smatramo da zadatak nije do kraja izvršen ako samo utvrđujemo odvojene činjenice kao takve, a za-

nemarujemo poredak u kome su ugrađene. Značaj radioaktivnih izotopa sastoji se baš u tome što omogućuje prilaženje, a nadamo se i rešavanje problema ove vste.

U naučnoj literaturi već je dobro poznat slučaj linearnog prenošenja fosfora (fosfatnih molekula) u mišiću posredstvom nekoliko utvrđenih posrednika (fosfopirogroždana kis. kreatinsforna kis. adenzintri-fosforna kis., itd.). Takođe je poznato da se putem transporta fosforne kiseline preko ovog lanca vrši prenošenje energije mišićnog rada sa sistema šećera na sistem miozina. Postavlja se pitanje da li i u jetri postoji analogan mehanizam za prenošenje energije. Za istovetni lanac kakav je ustanovljen u mišićima, jetra ne poseduje dva člana: 1) u njoj nema miozina, te se taj smer prenošenja ne može obavljati; 2) u jetri nema ni kreatin-fosforne kiseline, te ova u jetri ne može fungirati kao posrednik ni u kakvom lancu prenošenja (16).

Prema Hevesyju (10), količina organski vezanog fosfora u jetri pacova raste uporedo sa unošenjem veće količine šećera (dok takav efekat ne nastaje ako se u hrani poveća količina masti ili proteina). Ipak, kod nekih tipova blokada šećernog metabolizma ne javlja se inhibicija i u metabolizmu fosfolipoida (10). Hevesy dalje citira podatke uzete od Chaffraffa i Kestona (6), prema kojima lecitin u jetri biva preobražen u kefal-in putem demetilacije njegove holinske komponente. Ovde se, dakle, ne radi o pravom transportu fosfata, već o preobražaju organskog nosioca fosforne kiseline. Stoga za našu problematiku verovatno neće biti od neposrednog interesa da pratimo seobu fosfora unutar grupe lipoida. Zanimljiv je Hevesyjev podatak da se kod pacova tokom svakog sata oko 1% proizvedenih fosfolipoida (raznih tipova) eliminiše u krv, odlazeći odatle brzo u druge organe.

Vredne su pažnje informacije (5) da proizvodnja ribonukleinske kiseline u citoplazmi (a možda i u jedarcu?) teče uporedo sa sintezom proteina. Tako napr. prema nalazima Spiegelmana i Kamena (21) u kvascu koji se gaji na hranjivoj podlozi bez sirovina potrebnih za sintezu proteina, a sa dovoljno šećera, vrenje će biti vrlo intenzivno, ali se gljivice ne mogu razmnožavati. Pritom je ukupni promet fosfora velik, dok je istovremeno promet posebnog fosfora nukleinskih kiselina skoro potpuno zaustavljen. Ako se pak ovoj kulturi doda neka od amonijevih soli, promet fosfora nukleinskih kiselina naglo raste, a uporedo sa tim nastaje upadljivo razmnožavanje kvaščeve gljivice. Nadeno je (5) dalje da ribonukleinska kiselina igra važnu ulogu (možda kao sirovina) u sintezi dez-oksiribonukleinske (tj, timonukleinske) kiseline. Primećeno je da se za vreme mitoze smanjuje količina ribonukleinske kiseline u citoplazmi, dok se istovremeno znatno povećava količina timonukleinske kiseline u jedru (5). Pretpostavlja se (5) da u tome procesu komponente ribonukleinske kiseline (možda i fosforna kiselina?) prelaze u strukturu timonukleinske kiseline. Pritom je ostalo nerazjašnjeno da li najpre dolazi do potpunog razlaganja ribonukleinske kiseline do stupnja monomernih sastojaka, ili se čitavi mononukleotidi ribonukleinske kiseline ugrađuju u strukturu timonukleinske kiseline (5). Nije dalje poznato ni kakva je kasnija sudbina timonukleinske kiseline, tj. njenih sastojaka, mada je poznato da se u većini organa i njeni sastojci neprekidno obnavljaju (ali ne i u eritrocitima ptica) (5).

Ako sumiramo podatke pronađene u literaturi, vidi se da ni izdaleka ne pružaju zadovoljavajuće odgovore na pitanje postavljeno u našem zadatku. Iz tih se podataka ne može stvoriti slika o reakcionom poretku u metabolizmu jetrinog fosfora. To nas je još više potstaklo da pristupimo našim eksperimentima. Šta ćemo preko rezultata naših eksperimenata postići u rešavanju tog pitanja, videćemo na kraju izlaganja. Ako nam pode za rukom makar da ovo pitanje samo pokrenemo sa mrtve tačke, smatramo da je to uspeh.

I D E O

IZVOĐENJE EKSPERIMENATA

A — EKSPERIMENTALNA TEHNIKA I METODI RADA

Rešavanju postavljenog pitanja poretka reagovanja fosforne kiseline sa organskim komponentama u jetri pacova pristupili smo u četiri dovršene eksperimentalne serije (i u jednoj nezavršenoj), primenivši radiofosfor P^{32} kao indikator za proučavanje tog problema. Biće izloženi rezultati od 87 ispitanih pacova, dok podaci od četiri pacova iz pete serije neće biti obuhvaćeni.

Prve dve serije eksperimenata izvedene su u biološkom odeljenju Instituta za nuklearne nauke »Boris Kidrič« u Vinči*), u periodu maj-juli 1952 godine, a ostale serije u laboratorijama Fiziološkog instituta Medicinskog fakulteta u Sarajevu (III serija u periodu januar—april 1954, a IV i početak V serije u vremenu od oktobra 1954 do marta 1955 god.). Prva eksperimentalna serija obuhvatila je 19 muških belih pacova, druga 24 pacova, dok su treća četvrta i peta obuhvatile: 24, 20 i 4 muška bela pacova.

Rad sa svakom serijom životinja odvijao se u nekoliko sukcesivnih etapa. Najpre su za svaku seriju odabrane pogodne životinje, te izolovane u posebno pripremljene levkove, osposobljene za sakupljanje ekskremenata. Životinje su pre toga izmerene, a upotrebljene su one sa približno jednakim težinama. Svim životinjama je peroralno data podjednaka doza radiofosfora P^{32} (ok 10 mikrokirija svakom pacovu). Kada je trebalo analize vršiti u kratkim vremenskim razmacima, aktivitet je dat istog dana onom broju koji je u datom vremenu mogao biti obuhvaćen analitičkom procedurom eksperimenata. Životinje koje su već primile radiofosfor držane su u pomenutim levkovima u posebnoj prostoriji.

Pošto su izvršene opisane pripreme pacova, pristupilo se uzimanju materijala za analize. Eksperimenti su sabirani svakog dana u satu u kome je nultog dana dat radiofosfor. Uzimanje krvi i jetre bilo je uslovljeno žrtvovanjem životinja. Žrtvovanje je izvršeno u tačno određenom satu pod narkozom. Kod životinja od kojih je analizovana i radioaktivnost kvi, ova je uzimana pre ekstirpacije jetre, kako se prilikom njenog vađenja ne bi izgubila krv.

*) Zahvaljujemo Naučnom savetu i upravi instituta za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, u Vinči, a posebno akademiku dr. Pavlu Saviću, što su našoj ekipi odobrili da prve dve serije eksperimenata sa radiofosforom izvrši u biološkoj laboratoriji toga Instituta.

Kada je iz životinje uzet materijal, odmah je podvrgavan daljim pripremnim procedurama za merenje. Iz krvi je odvajan neorganski fosfor, čija je radioaktivnost merena kasnije. Iz jetre su odvajane sve fosforne frakcije (izuzev propandiol-fosfata). Bilo je potrebno blokirati sve procese metabolizma u jetri u trenutku njenog vadenja, jer su neke fosforne frakcije veoma kratkotrajnog veka, te bi brzo iščezle iz jetre ako se u njoj ne bi trenutno blokirao promet materija. Blokiranje je vršeno ubacivanjem jetre u tečni vazduh (temp. — 180) u trenutku ekstirpacije (koliko je moguće brže). Ovde se jetra u najkraćem vremenu potpuno smrznula, te su sve metabolične reakcije trenutno prekinute.

Nakon mržnjenja jetre, pristupano je njenom merenju na analitičkoj vagi. Čim je izvađena iz tečnog vazduha, jetra je prenesena u smrznutom stanju u staklenu posudicu za merenje, gde je poklopcem zaštićena, da ne bi onako hladna za sebe kondenzovala vodenu paru. Zatim je odvojen komadić jetre za kontrolnu analizu celokupnog fosfora u jetrinom tkivu. Obično je uziman komadić težine ispod pola gr., tj. manje od 5% jetrine težine.

Čim su gravimetrijska merenja organa bila završena, pristupilo se izolaciji fosfornih frakcija iz jetre, primenom odgovarajućih hemijskih procedura za tu svrhu. Sukcesivno su upotrebljene tri metode za ekstrakovanja. Najpre je izvršena ekstrakcija grupe fosfornih jedinjenja, koja se u vidu pravih rastvora rastvaraju u kiseloj sredini (acidsolubilne frakcije). Nakon ove ekstrakcije izvodi se dalje pojedinačno izdvajanje frakcija iz zajedničkog rastvora. Posle kisele ekstrakcije vrši se nova ekstrakcija iz ostatka tkivne kaše pomoću organskih rastvarača (eter, alkohol, kloroform), u kojima se rastvaraju masne supstancije. Nas doduše zanimaju fosfolipoidi, ali oni se ovom procedurom ekstrahuju zajedno sa drugim masnim supstancijama. Iz ekstrakta se kasnije izoluje fosfor koji je bio vezan za fosfolipoide. Novi preostatak tkivne kaše upotrebljen je posle ekstrakcije masti za izolovanje nukleoproteidnog fosfora. Sve ekstrakcije i frakcionisanja za jednog pacova traju prema metodi J. Sachsa ukupno oko 10 dana.

Kada se završe ekstrakcije i izolacije pojedinačnih fosfornih organskih komponenata, pristupa se tehnici odvajanja čistog fosfata iz strukture organskih spojeva. Kada je i to završeno, talože se u neorganskoj formi fosfati, posebno za svaku frakciju pojedine životinje, te se zatim prečišćavaju i pripremaju za dve tehnike merenja.

Specijalnom tehnikom merenja utvrđuje se intenzitet radioaktivnosti radiofosfora u fosforu frakcije. Drugom tehnikom se u fosfatu iste frakcije meri količina ukupnog neaktivnog fosfora.

Kada se oba merenja završe, pristupa se preračunavanju izmerenih veličina prema određenom kriterijumu, da se nađeni podaci mogu međusobno upoređivati. Od podataka ovih računa sastavljaju se tablice, odnosno izrađuju grafikoni. Ako za upoređivanje nisu dovoljni sirovi i apsolutni podaci iz tablica, onda se dalje preračunavaju prema odgovarajućim osnovama (obično se apsolutni podaci prema raznim kriterijumima preračunavaju u procenat) te se ponovo unose u nove tablice itd.

Određeni podaci kasnije su iskorišćeni za izračunavanje reakcionih konstanti, ne bi li se možda putem primene zakona o delovanju aktivnih masa na svaku pojedinačnu reakciju (kao i na čitavi poredak) dobila osnova za rekonstrukciju reakcionog poretka.

Sada ćemo izneti još i specijalne tehničke podatke o praktičnom izvodenju eksperimenata u fazama, redom kojim su napred izložene.

Životinje su odabirane po određenim kriterijumima. Najpre smo želeli izbeći odstupanja koja bi mogla biti uzrokovana seksualnim razlikama u metabolizmu fosfora. Pošto su ženke potrebne za rasplodavanje, lakše nam je bilo skupiti dovoljan broj mužjaka. Prema starosti nismo mogli odabirati životinje, jer te podatke za prve tri serije nismo imali. S obzirom da, prema navodima iz literature, metabolizam fosfora gubi u intenzitetu sa starenjem, poželjno je da se eksperimenti vrše na životinjama iste starosti. Prema nalazima J. Sachsa (16), i rasa životinja ima značaj za promet fosfora. Stoga smo uvek upotrebljavali samo bele laboratorijske pacove istog porekla. S obzirom da nismo imali podatke za starost, mislili smo da ćemo donekle imati životinje slične starosti, ako budu približno jednake težine. Pošto je bilo teško u isti mah dobiti veliki broj pacova sasvim jednake težine, morali smo ih uzimati i sa raznim težinama. Ipak smo uspeli da ih tako rasporedimo da oscilacije težina u jednoj eksperimentalnoj seriji ne pređu 50 g. Maksimalne težinske razlike među pacovima raznih serija kretale su se za oko 100%, jer su iznosile od 160 do 320 g., s tim da su unutar jedne serije razlike bile mnogo manje.

Svaka životinja je dobila oko 10 mikrokirija radiofosfora P^{32} , izuzev životinja I eksperimentalne serije, koje su primile nešto manju dozu, jer nam tehnika doziranja još nije bila besprekorna. Poznato je da P^{32} ima poluperiode zračenja u trajanju od 14,3 dana i energiju zračenja elektrona od 1,69 Mev-a. Radiofosfor davan je kao fosfat, rastvoren u puferu od običnog fosfata, sa $pH=7$. Doza od 10 mikrokirija, koja je davana svakom pacovu, bila je sadržana u 1 ccm puferskog rastvora. Neposredno pred davanje radiofosfora odvajan je hiljaditi deo od količine koja je davana pacovu, u svrhu proveravanja trenutne aktuelne veličine radioaktivnosti unesenog P^{32} (fosforni etalon). Svaki put kada je spreman novi rastvor P^{32} za davanje pacovima, pripremljena su po tri nova etalona za kontrolu radioaktivnosti P^{32} . Primenjen je oralni put za unošenje radioaktivnog fosfora u organizme pacova pomoću duodenalne sonde. Aktivni fosfor unesen je u prazni želudac gladnih pacova oko 12 sati posle obroka. Za četiri serije radiofosfor P^{32} nabavljen je iz Harvela (Engleska) posredstvom Instituta »Boris Kidrič« u Vinči, dok je za jednu seriju korišćen radiofosfor iz proizvodnje Instituta u Vinči.

Pošto su primile radiofosfor, životinje su smeštene (svaka posebno) u zatvorenim prostorijama, čije je dno bilo načinjeno od velikog levka (promera oko 30 cm). Na nivou od oko 10 cm ispod gornje ivice šupljina levka bila je prekrivena sitno satkanom bronzanom mrežom, koja je propuštala mokraću, ali ne i komadiće faecesa. Na ravnoj mreži boravio je pacov; tu je ležala i posudica sa hranom, dok je vodu primao kroz tavanicu tog prostora putem staklene cevčice, koja je izvirala iz oborene staklene posude (bočice). Ovakav uređaj obezbedio je s jedne strane da se spreči rasturanje radioaktivnog fosfora po prostoriji (te zagadivanje radioaktivnim materijalom predmeta i osoblja), dok je s druge strane omogućavao sakupljanje ukupne količine urina i faecesa za svaka 24 sata za potrebe merenja radioaktivnosti u eksperimentima. Pre merenja radioaktivnosti eksperimenata svakodnevno su najpre izmerene njihove

količine: ukupna količina urina ustanovljena je volumetrijski, dok je čitavi faeces izmeren gravimetrijski. Zatim je od dnevnog iznosa urina uzeta količina od svega 1 ccm, a od faecesa (pošto su komadići prethodno izmešani) takode samo oko 1 g. Posle sušenja, u oba uzroka izmerene su količine radioaktivnosti, po uobičajenim postupcima. Vrednosti dobivene merenjem radioaktivnosti jednog uzorka pomnožene su zatim sa dnevnim količinama urina (sa brojem ccm), odnosno sa dnevnim brojem gr. faecesa. Na kraju su obe veličine radioaktiviteta sabrane u zajedničkoj dnevnoj količini ekskremenata jednog pacova za određeni datum. Zatim su veličine radioaktivnosti za svakog pacova računskim putem korigovane na vrednosti koje bi bile da je merenje izvršeno na dan prve poluperiode (računajući od trenutka kada je radiofosfor unešen u životinju).

U svakoj eksperimentalnoj seriji uvek su po četiri životinje činile analitičku celinu, tj. tretirane su na sasvim identičan način i istovremeno. Dok su eksperimentalne serije bile označene rimskim brojevima (I, II, itd. serija), dotle su po četiri životinje formirale grupe koje su označavane velikim latiničnim slovima (grupa A, grupa C, grupa E, itd.). Individualne životinje iste grupe označavane su (pored znaka grupe) još i svojim rednim brojem, kao na pr.: Pacov A/1, ili A/3, gde A označava grupu, a arapski broj, individuu. Sve analize su rađene individualno, tj. posebno za svakog pacova. Naknadnim sabiranjem podataka za jednu frakciju od sve četiri životinje, i deljenjem sa brojem životinja dobiveni su prosečni aritmetički rezultati za jednog pacova date grupe. Time su individualne razlike u grupi, koje nisu uvek neznatne, svedene na statističke srednje veličine.

Dok je materijal za merenje radioaktivnosti u ekskrementima tokom dužeg perioda moguće uzimati svakodnevno od iste individue, dotle je to teško kada se merenja vrše u krvi, a nemoguće u jetrinim frakcijama. Uzimanje tih materijala za pojedini interval bilo je moguće samo da se za svaki interval žrtvuju po četiri nove životinje. Krv i jetra su vadene iz narkotisanog živog organizma. Narkoza je upotrebljena da bi se isključili refleksni uticaji, koje neminovno nanosi trauma. Pod dejstvom jake traume moglo bi eventualno doći do izmene u jetrinom metabolizmu, što bi možda moglo izmeniti uslove za raspodelu fosfora među organskim komponentama jetre. Primenjivana je kratka i površna etarska narkoza. U slučajevima kod kojih su uzimane krv i jetra, najpre je intrakardijalnom punkcijom vadena krv, a odmah zatim ekstirpirana je i jetra.

Postupak sa izvađenom krvi bio je kratak, dok su procedure na izvađenoj jetri trajale preko 10 dana. Iz krvi je oslobođena samo neorganska frakcija i pripremljena za merenje, dok je ostatak krvi bačen. Naprotiv, u jetri su iskorišćeni svi fosforni derivati. S obzirom da se u jetri nalaze izvesne organske frakcije sa izvanredno kratkim periodom trajanja, bilo je nužno sačuvati ih od autolize. To je postignuto trenutnim zamrzavanjem jetre, putem njenog što je moguće bržeg bacanja u tečni vazduh neposredno posle ekstirpacije. Time su svi procesi metabolizma trenutno zaustavljeni, te i najmanje frakcije očuvane.

Posle merenja jetre i odvajanja smrznutih komadića za određivanje celokupne količine fosfora u jetri, glavni deo jetre zagrejan je do temperature leda, stavljanjem u ledeni rastvor trihlorsirćetne kiseline. Ekstrakcija acidsolubilnih frakcija i njihovo pojedinačno izolovanje iz

ekstrakta vršeno je prema uputstvima J. Sachsa (16). 5% ekstrakta odvojeno je za kontrolna merenja zajedničke količine fosfora u grupi acid-solubilnih frakcija kao celini, dok su iz 95% kiselog ekstrakta sukcesivno izdvajane pojedinačne acidsolubilne frakcije. Prva se izdvaja glikogenska frakcija, a zatim u toku deset dana jedna za drugom bivaju izolovane sve acidsolubilne frakcije. Iz svake se frakcije posebno oslobodi njen fosfat, koji se zatim posebno istaloži kao amonijev-fosfo-molibdat. Ovaj talog služi kako za merenja radiaktivnosti, tako i za kolorimetrijsko utvrđivanje ukupne količine običnog (neaktivnog) fosfora u toj frakciji. Time je sve pripremljeno za pristupanje završnom merenju ovih dveju vrednosti u grupi acidsolubilnih frakcija. Sve procedure po J. Sachsu vršili smo pri 0°C, izuzev centrifugovanja. Centrifugovali smo uvek pri sobnoj temperaturi, jer nismo imali centrifugu na ledu.

Tkivna kaša koja je preostala posle brze i kratkotrajne ekstrakcije pomoću trihlorsirćetne kiseline (pri dugotrajnoj ekstrakciji rastvara se i deo nukleoproteida; zato se mora izvršiti brzo, najduže za 10 do 15 minuta) podvrgava se novoj proceduri za ekstrakciju lipidne frakcije. To se vrši pomoću organskih rastvarača (za masti) prema modifikovanoj metodi po Hevesyju (etar, metil + etil-alkohol i hloroform). Ekstrahovanje se ponovi tri puta. Zatim se iz ekstrakta ispari ekstrakciono sredstvo, te se suvi ostatak žari u električnoj peći na temperaturi između 900° i 1.000°C. Da se ne bi isparila fosforna kiselina, doda se najpre višak NaOH, te omogući vezivanje oslobođenje fosforne kiseline u obliku Na-fosfata. Zatim se u keramičkoj posudi dobiveni pepeo rastvori (posle hlađenja) pomoću HNO₃. Najzad se oslobođeni fosfat istaloži u obliku amonijum-fosfo-molibdata. Time je i fosfor iz fosfolipoida spremljen za merenja radio-aktiviteta i količine običnog neaktivnog fosfora.

Kada se završi i drugo ekstrahovanje (pomoću organskih rastvarača), opet zaostaje tkivna kaša, u kojoj se nalaze još samo nukleoproteidi sa svojim fosforom. Ova se kaša najpre osuši, a potom žari u električnoj peći na sličnoj temperaturi kao kod žarenja fosfolipoidnog ekstrakta (takođe uz dodatak viška rastvora NaOH). Nastali pepeo rastvori se posle hlađenja kao i onaj iz fosfolipoida, te se najzad oslobodi fosfor iz strukture nukleoproteida. Pošto se fosfat istaloži sa amonijum molibdatom, dobije se talog koji služi kako za merenje radioaktivnosti, tako i neaktivnog P³¹ u fosforu iz nukleoproteida.

Kada su dobiveni talozi čistog fosfata iz raznih frakcija (svaki fosfat je signiran prema svom organskom poreklu — izuzev neorganskog, koji je od početka u slobodnom stanju, te nosi svoju signaturu), oni se dalje preparišu za odgovarajuću tehniku merenja: pripreme za merenje radioaktivnosti su drugačije od onih za merenje količine analitičkog (običnog-neradioaktivnog) fosfora.

Pripreme za merenje radioaktivnosti su sledeće. Istaloženi fosfat u kome se meri radioaktivnost odvaja se od tečnosti u kojoj je vršeno taloženje upotrebom posebno građenog filtra za ovu svrhu. Filtar prema originalnom modelu iz Hemijske laboratorije u Vinči u stvari predstavlja improvizacijom modifikovani sistem Nutsche-filtra. Razlika je u tome što je posuda za tečnost koja treba da se filtrira odvojena od poroznog dna, tako da se može naknadno staviti i prirevmeno pričvrstiti za dno koje se najpre pokrije filter-papir (marke Schleicher & Schüll № 589). Pod vakuumom tečnost prolazi kroz pore filtra i staklene ploče Nutsche-filtra,

a na filter-papiru se zadrži radioaktivni talog amonijum-fosfo-molibdata odgovarajuće frakcije. Po završetku filtracije filterpapir sa talogom najpre se pod vakumom osuši, a zatim fiksira (takode pod vakumom) preli-vanjem retkog rastvora kolodijuma preko taloga. Kolodijum zalepi talog za filterpapir, čime se onemogućuju gubici taloga. Nakon što je fik-siran na koturiću od filterpapira, talog se zatim unese u posebnu posu-dicu (od aluminijuma) za merenje radioaktivnosti prema modelu iz He-mijskog odeljenja u Vinči. Pošto se posudica pokrije sasvim tankim (0,05 mm) slojem celofana, a poklopac pritegne finim zavrtanjem, posu-dica je spremna za podnošenje pod Geiger-Müllerovu cev za brojanje beta-zrakova. Ona se može meriti odmah, ali se isto tako može čuvati do dana prve poluperiode, te tada izmeriti, Ovim se postupkom izbegavaju račun-ske operacije (pošto svi podaci koji nisu izmereni na završetku prve poluperiode moraju računski biti dovedeni na vrednost za taj dan).

Sva merenja radioaktivnosti izvršena su na skaleru sa Geiger-Mül-lerovom komorom za beta-zrake (iz proizvodnje Instituta za nuklearne nauke »Boris Kidrič« u Vinči). Brojačka ispravnost skalera proveravana je svaki put merenjem frekvencije gradske struje (Cc. 50 herca u sek.), dok je ispravnost Geiger- Müllerove komore proveravana pomoću stan-dardnog etalona iz urana (proizvedenog u Hemijskoj laboratoriji u Vinči) sa jačinom beta- zračenja od oko 5.800 do 6.200 u minutu. Druga prove-ravanja Geiger-Müllerove komore (izuzev područja »platoa«) nisu vršena.

Delom usled kratkog veka radioaktivnosti P^{32} , aktivitet unetog radiofosfora naglo opada u organizmu. Opadanje radiaktivnosti usled fizičke dezintegracije putem emisije beta-zrakova ne sme se brkati sa smanjenjem radioaktivnosti u životinji koje nastaje kao posledica ekskrecije radiofosfora. Isto se tako ne sme poistovetiti opadanje radio-aktivnosti u telesnim tečnostima (i u većini organa) zbog fizičke dezin-tegracije P^{32} atoma, sa opadanjem aktiviteta u njima kao posledica na-gomilavanja radiofosfora u skeletnom sistemu. Fizički gubici usled ra-dioaktivne dezintegracije u samom organizmu mogu se računskim putem ustanoviti iz formule o dezintegraciji. Taj se podatak onda može iskori-stiti za korekturu izmerene vrednosti radioaktiviteta. Praktički, mi smo ovu nezgodu izbegli time što smo sve izmerene radioaktivnosti preraču-nali na vrednosti koje bi bile utvrđene da je postojala mogućnost da se sve radioaktivnosti izmere u istom vremenskom razmaku posle unošenja u organizam. Kao vreme u kome se radioaktivnosti većine frakcija i raznih vremenskih intervala iste serije mogu faktično izmeriti istovre-meno, uzeto je vreme prve poluperiode radioaktiviteta, računajući od trenutka unošenja radiofosfora. Kao nulto vreme uzet je trenutak da-vanja radiofosfora pacovima, a kao polazna veličina radiaktivnosti uzeta je vrednost koja je u trenutku davanja izmerena u unetoj količini (tač-nije: u etalonu koji je sadržavao 1/1.000 deo od unete količine, tj. od 10/m μ C) radiofosfora. Prema tome, u našim tablicama svi iskazani radio-aktiitveti označuju vrednost koja je postojala kod merenja na dan prve poluperiode, računajući poluperiodu od trenutka unošenja radiofosfora.

U svakoj frakciji iz jetre, uporedo sa merenjem radioaktivnosti u njenom fosfatu, merena je i količina običnog fosfora (koji inače služi kao nosilac radiofosfora fosforne frakcije). Za merenje količine neaktiv-nog — prirodnog — fosfora u frakciji, upotrebljena je obična kolorime-trijska tehnika. Za kolorimetriju fosfat mora biti pripremljen na odgo-

varajući način. U prvim dvema serijama isti talog korišćen je prvo za merenje radioaktivnosti, a posle toga podvrgnut je kolorimetrijskoj kvantitativnoj analizi. Pokazalo se kao nepraktično da se isti uzorak koristi i za merenje radioaktivnosti i za kolorimetriju. Stoga je u svim kasnijim eksperimentalnim serijama (III, IV i V) ukupna količina fosfora svake frakcije podeljena na dve jednake polovine još pre taloženja pomoću rastvora amonijevog molibdata. Postupak sa polovinom taloga koji služi za merenje radioaktivnosti već je opisan. Druga polovina taloga (u kojoj su takođe pomešani radioaktivni i obični fosfor frakcije) filtrira se i prečišćava preko staklenog (poroznog) Gutsch-filtra N^o G-4. Na staklenom filtru zadržava se samo talog amonijum-fosfo-molibdata, koji se zatim još i ispere najmanje tri puta (da bi se uklonio višak molibdata). Kada je ispiranje taloga završeno, na stakleni filter sa talogom nalije se rastvor NaOH n/10, u kome se talog potpuno rastvori. Pod vakumom se zatim profiltrira rastvor u podmetnutu odmernu tikvicu (Messkolben) određenog valumena.*) Stakleni se filter zatim ispere destilovanom vodom, koja se takođe filtracijom prenese u odmernu tikvicu. Ova se najzad dopuni čistom vodom do marke. Time je pripremljen rastvor fosfata jedne frakcije, te može poslužiti za kolorimetrijske analize.

Kolorimetrijsku analizu izveli smo prema proceduri za određivanje običnog analitičkog fosfora po Benedictu (1). U prvim dvema eksperimentalnim serijama kolorimetrijska merenja vršena su pomoću Pulfrichovog fotometra**), dok su u kasnijim serijama sva kolorimetrijska merenja vršena na Beckmanovom spektrofotometru, model DU, u Fiziološkom institutu Medicinskog fakulteta u Sarajevu. Na Pulfrichovom fotometru sve analize su izvršene preko filtra S-69, za koji su prethodno izrađene odgovarajuće krivulje. Na spektrofotometru (Beckman) merenja su vršena pomoću svetlosti talasne dužine 750 milimikrona.

Svi radioaktivni otpaci (svi ekskrementi, leševi žrtvovanih pacova, kao i ostaci od izmerenih frakcija) prikupljani su pažljivo, te stavljeni u staklene posude. Posude su zatim dobro zatvorene i zapakovane u bašti Medicinskog fakulteta, u jame duboke oko 2 metra. Pošto radiofosfor ima relativno kratku poluperiodu života, to zračenje pokopanih otpadaka brzo iščezava. Sa radioaktivnim materijalom i svim otpacima rukovale su samo za to izvežbane osobe, koje su poznavale sve opasnosti od zračenja, te su bile osposobljene za bezopasno rukovanje tim materijalima.

Iz jetre su izolovane sledeće pojedinačne i opšte frakcije fosfora, u kojima je merena i veličina radioaktivnosti i količina prirodnog neaktivnog fosfora P³¹:

1) Neorganski fosfor jetre. Ovo jedinjenje fosfora čini najveću frakciju u grupi acidsolubilnih spojeva u jetri pacova. Naše cifre (za veličine radioaktivnosti, kao i za količine neaktivnog fosfora) označavaju samo

*) Volumen posude odredi se prema koncentraciji fosfora u pojedinoj frakciji. Tako napr. za frakcije sa mnogo fosfora, kao što su celokupni fosfor jetre, odnosno ukupni acidsolubilni fosfor, zatim neorganski fosfor ili fosfor iz fosfolipoida, kao i iz nekleoproteida, uvek je uzimana odmernu tikvicu od 100 ccm, dok je za manje frakcije uzimana posudica za merenje od 50 ili čak od 25 ccm kao napr. za kofermente, ili za fosfor iz glikogena, Cori-estra, itd.

**) Fotometar smo dobili od Fiziološkog instituta Veterinarskog fakulteta u Beogradu, blagodareći dobroti akademika prof. dr. I. Đuričića.

ukupne količine ove frakcije u jetri, ne odvajajući količine intracelularnog neorganskog fosfora od ekstracelularnog (iz limfe). Intracelularni neorganski fosfor jetre u stvari jedino služi kao neposredna sirovina za organske sinteze u ćelijama, ali ga nismo posebno određivali.

2) P — iz šećernih estara sa fosforom kiselinom. Svaka frakcija ove grupe (glikogenski-P, Cori-estar, Robizon-estar, Neuberg-estar; triozofosfati, itd.) izolovana je posebno, odgovarajućom tehnikom, a zatim kvantitativno određivana. Za našu temu trenutno nemaju značaja posebne frakcije unutar grupe šećera kao takve (pošto u njima izmene bivaju ne seobom fosfora, već putem preobražavanja organskih radikala). Zato su pojedinačne cifre za količine fosfora iz posebnih frakcija šećerne grupe naknadno sabrane u zajedničku cifru, koja je za svaku životinju iskazana kao zbirna vrednost te označava ukupni fosfor čitave grupe šećernih frakcija.

3) P — iz adenzin trifosfata (ATP) iskazan je u dve odvojene frakcije fosfora; obično veću frakciju sačinjava labilno vezani — pirofosfatni fosfor (labilna frakcija iz ATP i iz ADP), dok manju frakciju sačinjava estarski vezani molekul fosforne kiseline (za ribozu, nalazeći se u strukturi osnovnog molekula adenilne kiseline iz ATP-a), a označen je kao stabilni P iz ATP.

4) P — iz slobodne adenilne kiseline iskazan je u svim serijama kao posebna cifra.

5) Frakcija kofermentskog — P iskazana je kao samostalna vrednost u svim eksperimentalnim serijama.

Sve gore pomenute frakcije pripadaju grupi acidsolubilnih (1—5). Pored njih izolovane su iz jetre još i sledeće, koje nisu acidsolubilne:

6) P — iz fosfolipoida (fosfatida) izolovan je iz ekstrakta dobivenog iz jetrinog tkiva pomoću rastvarača za masti. Posle kisele ekstrakcije acidsolubilnih komponenata (Sachsovom metodom), kašasti ostatak jetrinog tkiva triput je podvrgnuta ekstrahovanju pomoću eter-alkohol-hloroforma (prema modifikovanoj metodi Hevesya) te je dobiven lipoidski ekstrakt. Mehaničko odvajanje tečnog dela ekstrakta od tkivne kaše izvršeno je pomoću centrifuge. Ispravljanjem sredstava za ekstrakciju dobiven je materijal iz koga je oslobođen lipoidski fosfor.

7) P — iz nukleoproteida izolovan je najzad iz tkivne kaše iz koje je prethodno izvučeno sve što je bilo rastvorljivo ili u kiselini, ili u rastvaračima za masti. Oksidacijom po Kjeldhalu (u prve dve serije), ili žarenjem u električnoj peći (u III i IV seriji) posle prethodnog sušenja, iz krajnjeg ostatka tkivne kaše oslobođen je najzad nukleoproteidski fosfor.

U svrhu kontrolnih analiza, od svake jetre uzete su još dve probe za merenja:

8) Zbirni acidsolubilni — P utvrđivan je u kiselom ekstraktu načinjenom po Sachsu. Počev od treće serije, za svaku jetru je odvajan 1/20 deo kiselog ekstrakta, u kome je merena ukupna radioaktivnost fosfora cele acidsolubilne grupe frakcija, odnosno određivana količina fosfora u celoj grupi frakcija. Ostatak od 95% acidsolubilnog ekstrakta upotrebljen je za izolacije posebnih acidsolubilnih frakcija (po Sachsovoj proceduri, vidi frakcije 1—5).

9) **Celokupni P jetre**, određivan je počev od treće eksperimentalne serije. U tu svrhu uziman je komadić smrznute jetre, koji je posle merenja na analitičkoj vagi podvrgnut sušenju i žarenju. Iz rastvorenog pepela dobiven je fosfor čitavog komadića jetre. Iz izmerene količine izračunata je zatim vrednost za 100 g sveže jetre.

Rezultate merenja prikazaćemo u četiri posebna poglavlja, tako da će u svakom poglavlju biti obuhvaćena jedna od ispitanih problematika.

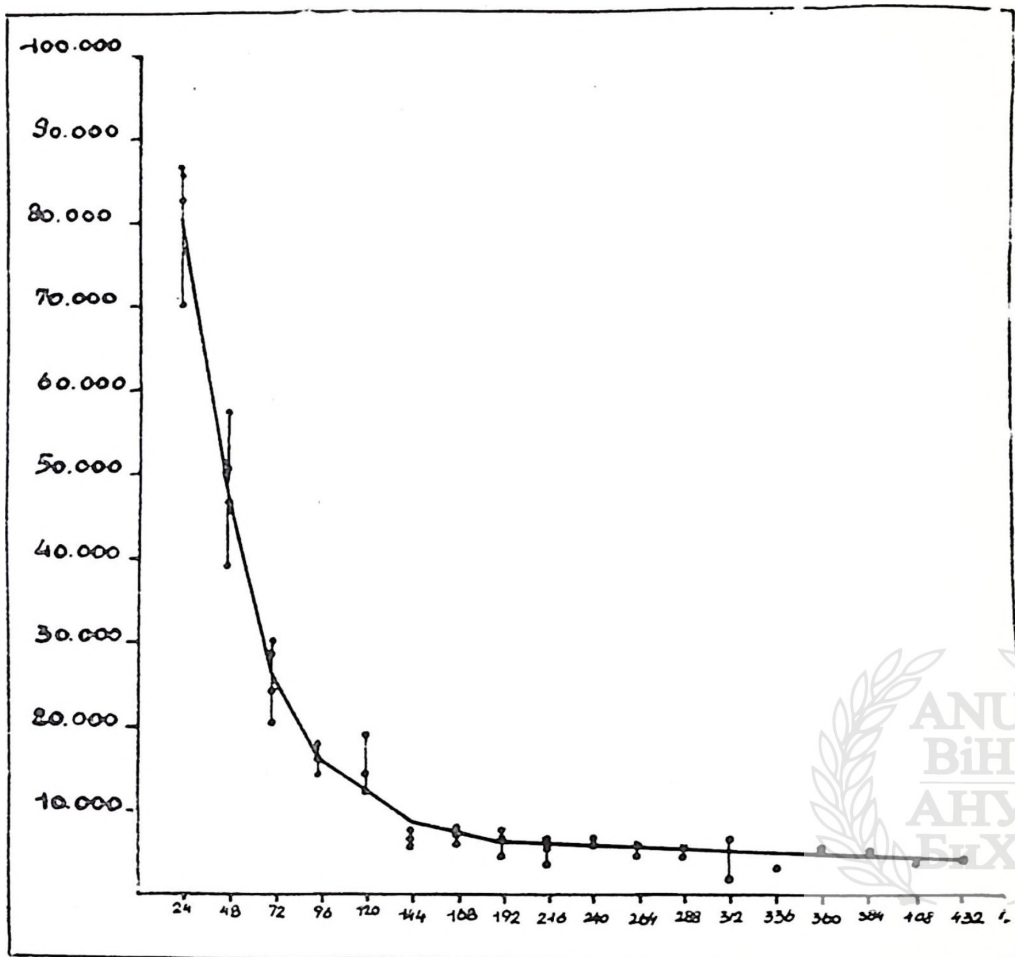
B. — ANALIZE RADIOAKTIVNOG FOSFORA

1. — Proučavanje bilansa prometa radiofosfora u organizmu pacova

Radiofosfor- P^{32} ponaša se u hemijskim reakcijama istovetno kao i prirodni fosfor- P^{31} . Kada se unese u organizam u obliku neorganskog Na-fosfata, radiofosfor se vrlo brzo izmeša sa prirodnim neorganskim fosforom telesnih tečnosti (krv + limfa) (10). Ubrzo zatim radiofosfor prelazi i u ćelije svih organa (10), te u ćelijama njegova količina raste, dok se ne izjednači sa koncentracijom u telesnim tečnostima, što se ispoljava u jednakim veličinama specifične aktivnosti.

Za sticanje uvida o učešću radiofosfora u metabolizmu u jetri trebalo je najpre utvrditi koliko od unete količine ostaje na raspoloženju organizmu, a koliko se gubi putem ekskrecije, tj. ustanoviti bilans prometa radiofosfora. Za utvrđivanje bilansa potrebno je ustanoviti dve veličine: ulaznu i izlaznu količinu radiofosfora. Ulazna količina određena je prilikom unošenja radiofosfora. Već je pomenuto da smo u našim eksperimentima svakom pacocu davali radiofosfora u iznosu oko 10 mikrokirija. Pošto smo pre davanja odmerili 1/1.000 deo od unete doze njeno upoređivanje sa ekskrecijom mogli smo izvršiti u principu na dva načina. Mogli smo s jedne strane određivati totalne količine radiofosfora u ekskretu, te ustanoviti koliki je to deo od 10 mikrokirija (pošto je to totalna količina koja je unesena putem želuca). Drugi put sastojao se u tome da se na Geigerovom brojaču izmere samo relativne količine, tj. onaj deo totalne količine, koju upotrebljeni Geigerov brojač stvarno konstatuje. U tu svrhu bilo je dovoljno izmeriti radioaktivnost unete količine radiofosfora na Geigerovom brojaču, te odmerenu veličinu unete doze kao etalon upoređivati sa veličinom ekskrecije, izmerenom na istom Geigerovom aparatu. Pošto Geigerova komora pod istim geometrijskim uslovima merenja registruje isti procenat od totalne količine emitovanih beta-zrakova radiofosfora, dovoljno je izbrojati faktičnu aktivnost na aparatu, kako unete doze tako i ekskreta, tj. ukoliko su i drugi uslovi istovetni — kao napr. apsorpcija i autoapsorcija. Srazmere između te dve veličine biće iste kao i da su im utvrđivane i totalne količine radioaktivnosti. U našim ekskrementima upoređivali smo pod identičnim uslovima samo ove relativne veličine unešenog aktiviteta sa relativnim veličinama izlučivanja.

U grafikonu br. 1 prikazane su veličine ukupne radioaktivnosti, koje su izmerene u ekskrementima (u urinu i u faecesu) sabranim u razmacima od po 24 h. Grafikon obuhvata veličine ekskrecije radiofosfora za 16 pacova iz prve eksperimentalne serije. Pri tom su u prvim danima praćenja (3 dana) ekskrementi hvatani i mereni od 16 pacova. Posle 3 dana broj pacova u analizi smanjio se za četiri, jer su četiri pacova



Grafikon br. 1.

Krivulja ekskrecije radioforfora- P^{32} . — Ekskrementi (urin + faeces) hvatani su svaka 24h, te su u njima redovno mereni masa i radioaktivnost. Na ordinati su ispisane količine radioaktivnosti (broj impulsa u minutu) u dnevnoj količini ekskremenata. Na apscisi su označena vremena (svaka 24h) hvatanja ekskremenata. U prva tri dana ekskrementi su uzeti od 16 pacova, zatim do 9-tog dana od 12 pacova, posle toga do 16-tog dana od 8 pacova. U prva 24h izlučeno je blizu 10% od unete doze, sledećeg dana oko 5,5%, itd.

žrtvovana (za ekstirpaciju jetre). Do 10-og dana ispitana je veličina ekskrecije radiofosfora samo kod 12 pacova. Posle toga, do 16-og dana, ekskrecija radiofosfora praćena je samo još kod 8 pacova, da bi počev od tog dana ispitivanja bila vršena svega na 4 pacova do 36. dana, kada su žrtvovani i posljednji pacovi iz prve eksperimentalne serije (radi uzimanja jetre). Naša tablica obuhvata samo ekskrecije za prvih 18 dana. Veličina ekskrecije posle 18 dana prilično su ustaljene, te opadanje ekskrecije napreduje vrlo lagano.

Bilans prometa fosfora pratili smo samo merenjem količina unošenja i izlučivanja radiofosfora, ali ne i prirodnog fosfora P^{31} . Zato smo u ekskrementima merili samo veličine radioaktivnosti.

Iz grafikona br. 1 može se videti da je ukupna količina izlučivanja radiofosfora najveća tokom prvih 24h. Posle toga radioaktivnost ekskrementa progresivno (i u početku naglo) opada, što teče prilično paralelno sa opadanjem radioaktivnosti u krvi (vidi grafikon br. 2). U tablici br. 1 izložene su prosečne vrednosti ekskrecije za jednog pacova, izračunate iz ukupne ekskrecije za 24h od svih pacova ove serije ispitanih određenog dana. Za prvih tri dana prosek je izračunavan iz ekskremenata od 16 pacova. U periodu od 4 do 10 dana prosek se odnosi na ekskreme od 12 pacova. U daljem periodu od 16 dana prosek je dobiven iz ekskreta od svega 8 pacova. Posle toga prosek potiče od svega 4 pacova (tj. prosek jedne jedine grupe, ovde konkretno grupe E).

Prosečno izlučivanje radiofosfora u ekskretima jednog pacova za prvih 24h iznosi 80,042 beta-zračenja u svakom minutu. Za utvrđivanje bilansa za prvih 24h potrebno je ovu količinu, dobivenu sa Geigerovog brojača na kome smo merili, uporediti sa aktivnošću unesenog radiofosfora, izmerenom na istom Geigerovom aparatu, pod jednakim geometrijskim uslovima (tj. u istoj posudi za merenje i na jednakom odstojanju od Geigerove komore). Kako je prema našoj Geigerovoj komori veličina radioaktivnosti čitave količine od 10 mikrokirija na dan prve poluperiode iznosila 830.000*) u minutu izlazi da je za prvih 24h izlučeno 9,77% od unete količine. Potsećamo da su oba merenja, tj. etalon i ekskret, izvršena u istom vremenu, tj. na dan I poluperiode, jer smo etalon koji je ranije bio pripremljen od unesenog radiofosfora merili ne samo u trenutku aplikacije, već smo ga čuvali do dana prve poluperiode, te njegovu aktivnost ponovo izmerili u trenutku utvrđivanja aktivnosti ekskremenata (tj. samo onih koji su bili izlučeni do dana poluperiode, dok su ostali mereni kasnije, a računski su korigovani na veličine za dan prve poluperiode). Između 24 i 48 časova prosečna ekskrecija radiofosfora za jednog od 16 pacova iznosila je 48.223 tj. oko 5,7% od unete količine. Trećeg eksperimentalnog dana prosečna ekskrecija za jednog pacova smanjena je na 3,12%. Zatim je četvrtog dana pala na 1,94%, petog dana ekskrecija iznosi svega 1,71%; 6-og dana pada dalje na 0,84% od unete količine itd. Ponavljamo da su u podacima ekskrecija unete korekture za promene u veličini radioaktivnosti koje nastaju zbog fizičke dezintegracije, te su sve vrednosti računski svedene na zajednički dan, tj. na dan prve poluperiode.

Evidentno je da je ekskrecija najveća za prvih 24h, te zahvata blizu 10% od unete količine, dok drugog dana ekskrecija naglo opada skoro na polovinu od te vrednosti. Da bi se izlučilo još 10%, potrebno je da prođe još tri dana (posle 4 dana ukupna ekskrecija iznosi 20,53%). Da ekskrecija dostigne trećinu unete količine radiofosfora, potrebno je da prođe još 16 dana, tj. trećina je izlučena tek posle približno 20 dana. Za izlučivanje polovine unete količine verovatno je potrebno da prođe preko 50 dana (posle 36 dana izlučeno je tek oko 40% od unete količine). Merenje radioaktivnosti u samim ekskrementima ne ukazuje na uzroke koji dovode do naglog opadanja količine radiofosfora u ekskreciji. Razlog ćemo naći u sledećoj grupi eksperimenata.

*) Efikasnost ove komore iznosila je kod položaja preparata na gornjoj polici nešto preko 5% za radiofosfor P^{32} . Prema tome u svim preparatima je izmereno oko 5% od totalnog aktiviteta. U našim tabelama izneti su ovi izmereni aktiviteti bez izračunavanja totalnog aktiviteta frakcija.

Uporedivši naše rezultate o ekskreciji radiofosfora sa nalazima drugih autora, našli smo sledeće činjenice. Hevesy citira (10) svoje i tuđe podatke, od kojih se neki dobro slažu sa našima, dok se drugi sasvim razlikuju kako od naših tako i od njegovih podataka. Tako napr. ovaj autor u tablici br. 18 svoje monografije (10) iznosi da je izlučivanje za prva 24 sata obuhvatilo oko 8,5% kod normalnih pacova, dok je za isti vremenski period kod životinja zračenih rentgenovim zracima izlučivanje radiofosfora nešto veće (tj. oko 10% od unete količine). Ove se dve Hevesyjeve cifre dobro slažu sa našim nalazima, jer naši podaci za normalne pacove stoje između ovih dveju vrednosti. Na istoj strani pomenutog citata, ovaj autor iznosi i tuđe eksperimente (10), gde je tokom prvih 90 časova kod normalnih pacova oko 24% radiofosfora izlučeno putem bubrega i 2,6% preko faecesa, što se još uvek relativno dobro slaže sa našim nalazima, jer naši pacovi posle 92 sata izlučuju 20,53% od unesene količine radiofosfora. Međutim na trećem mestu istog teksta Hevesy daje takode tuđe podatke (10) koji se potpuno razlikuju kako od naših tako i od njega pomenutih, jer se posle 64 do 80h izlučuje svega oko 0,16% od unete količine radiofosfora. Ovi se poslednji navodi doduše odnose na kokoši.

Iz gornjih rezultata se vidi da je zadržavanje radiofosfora u organizmu pacova relativno dugotrajno, te je analize sa njim moguće vršiti u prilično dugom periodu premena. Ipak postoje teškoće iz druga dva razloga, zbog kojih se u vrlo kratkom periodu radiofosfor ipak znatno smanjuje u tkivu jetre. Jedan razlog sadržan je u činjenici da se radiofosfor u organizmu neprekidno transmudira u neaktivni sumpor S^{32} putem beta-zračenja. Drugi faktor koji smanjuje količinu radiofosfora u cirkulaciji i u jetri vezan je za brzu koncentraciju najveće količine radiofosfora u tkivima skeletnog sistema.

2. Raspodela radiofosfora u nekim funkcionalnim područjima organizma pacova

U ovom radu nismo utvrđivali raspodele radiofosfora u svim organima pacova, jer je to prevazilazilo snage koje su bile angažovane u njemu, a to najzad nije bio naš eksperimentalni zadatak. Za naše potrebe bilo je dovoljno ustanoviti raspodelu u svega nekoliko funkcionalnih područja u organizmima pacova, tj. u jetri, u proizvodima ekskretornih organa i u krvi (koja snabdeva radiofosforom te organe). Raspodela obuhvata, dakle, samo krvni, jetrin fosfor kao i radiofosfor u ekskreciji. Distribucija među ove organe, kao i veličina ekskrecije, daju nam potrebne informacije o opštoj situaciji kojom je bio uslovljen promet radiofosfora u periodu njegovog ulaženja u metabolizam organskih jedinjenja u jetri.

Pomešanost veštačkog radiofosfora sa prirodnim fosforom morala bi se, vrlo brzo (posle unošenja), ostvariti u neorganskom fosforu celog organizma: ne samo u telesnim tečnostima, već i u ćelijama svih organa, odnosno u proizvodima delatnosti tih organa (sekretima, ekskrementima i u unutrašnjim sastojcima samih ćelija). Pri tom organi mogu primati radiofosfor iz telesnih tečnosti samo u proporciji u kojoj je on prisutan u ovima. Kolikom će brzinom ćelije primati radiofosfor mora zavisiti

prvenstveno od osnovne brzine kojom neki organ uopšte obnavlja neorganski fosfor u svome sastavu, kao i od afiniteta kojim ga tkivo organa vezuje za sebe.

Cohn i Greenberg (7) našli su da na jedinicu težine najviše radiofosfora vežu kosti, mada u samom početku eksperimenta (tj. u prvim satima posle unošenja u organizam) srazmerno velike količine radiofosfora bivaju vezane i za tkiva drugih organa. U prvim satima posle unošenja radiofosfora, radioaktivnost je prema nalazu ovih autora raspodeljena po sledećem gradijentu opadanja: kosti (najviše), jetra, želudac i tanko crevo, srce, bubrezi, pluća, krv, mišići, koža, itd. Najmanja količina radioaktivnosti nađena je u mozgu. Prema Gauntu i saradnicima (9) u kasnijim periodima eksperimenta procenat vezivanja radiofosfora za kosti neprekidno raste, dok se istovremeno procenat njegovog vezivanja u tkivima ostalih organa progresivno smanjuje (na pr. posle 100h u kostima već je akumulirano preko 90% prisutne količine radiofosfora). Prema Tweedyu i Campbellu (23) stepen ukupnog vezivanja radiofosfora za organe pacova opada uporedo sa starenjem organizma.

Nalazi pomenutih autora pokazali su da koštani sistem veoma brzo fiksira ogromnu količinu radiofosfora. Ako dodamo da se, u periodu u kome kosti vežu preko 90% prisutnog radiofosfora (posle 100h), još i putem ekskrecije izbaci preko 20% unete količine radiofosfora (vidi prethodno poglavlje), onda jasno izlazi da svi organi vrlo brzo posle unošenja ovog izotopa (izuzev kostiju u kojima se apsolutna količina radiofosfora neprekidno povećava tokom prvih 100h), moraju početi da ga gube iz svog sastava. Opšta brzina opadanja količine radiofosfora u organima zavisi još i od puta i načina unošenja, kao i od brzine resorpcije, odnosno od prelaženja ovog izotopa u opštu cirkulaciju. Kod brzog unošenja intravenskim putem, opadanje radioaktivnosti počinje obično već posle nekoliko minuta (10); kod intraperitonealnog unošenja, i pored relativno brze resorpcije, visoka radioaktivnost održava se u cirkulaciji (i organima) duže nego posle intravenskog unošenja. Ipak se maksimum radioaktivnosti po pravilu retko održava duže od 2 sata posle unošenja. Najduže se održava visoka radioaktivnost u cirkulaciji i organima posle peroralnog unošenja. Smanjenje aktiviteta usled dezintegracije radiofosfora putem transmutacije u neradioaktivni sumpor S^{32} ispoljila se u organima prilikom merenja aktiviteta, ali ne i u rezultatima, jer smo kod svih cifara ove gubitke računanskim putem već iskorigovali, te se u našim tablicama ne pojavljuju.

S obzirom da smo radiofosfor u tela pacova unosili svega jednom, jasno je da usled neprekidnog opadanja radioaktivnosti u organima analize moraju biti izvođene u poznatim vremenskim intervalima. Veličine vremenskih intervala u kojima su uzimani uzorci organa za analize, bili su različiti u pojedinim eksperimentalnim serijama, zavisno od posebnog eksperimentalnog zadatka postavljenog u toj seriji. Pošto je prva eksperimentalna serija imala prvenstveno orijentacioni karakter, uzeti su duži vremenski intervali (6, 72, 120, 374, 864h) sa ukupno dugim trajanjem eksperimenta (vidi grafikon br 3/I). U ovoj seriji izmerene su uporedo još i veličine ekskrecije radiofosfora (u svrhu izračunavanja bilansa prometa). U drugoj eksperimentalnoj seriji vremenski intervali za uzimanje uzorka bili su mnogo kraći (vidi grafikon br. 3/II), te je i najranije (startno) vreme za uzimanje prvog uzorka uzeto kratko (2h posle

unošenja radiofosfora). U ovoj su seriji izvršena i sva merenja radioaktivnosti u krvi. U trećoj i četvrtoj eksperimentalnoj seriji (vidi grafikon 3/III i 3/IV) uzimani su uzorci i iz onih međuvremena koja su u ranijim serijama ostala neispitana, ali s tim da je uvek kao startno vreme za najraniji uzorak zadržan period od 2 h. U dvema poslednjim eksperimentalnim serijama vršene su i takve analize koje nisu imale analitički, već kontrolni karakter: ispitana je celokupna količina fosfora (radioaktivnog i običnog) u deliću jetrinog tkiva, a isto tako utvrđivana je i zbirna količina (obe vrste) fosfora u acisolubilnim frakcijama uzetim skupa. Uzimanje uzoraka za pojedine vrste analize tako je isprepletano po raznim eksperimentalnim serijama, da one čine eksperimentalnu celinu, mada obrađuju četiri različita posebna problema, koji su (drugim sistemom organizacije rada) možda mogli biti ispitani i publikovani kao posebni radovi.

Za ustanovljenje stepena raspodele radiofosfora među pomenutim organima koristili smo samo vrednosti neorganske frakcije (kao stacionarne količine u tim organima), a ne čitave iznose radioaktivnosti tih organa. Prvenstveno je bilo značajno da utvrdimo kako se među ove organe raspoređuje osnovna sirovina (neorganska frakcija radiofosfora), jer ona pretstavlja početnu veličinu »reagujuće mase«, koja u smislu Guldborg-Waageovog zakona neposredno uslovljuje dinamiku izvršenja organskih sinteza.

Najpre ćemo proučiti kretanje količine radiofosfora u neorganskoj frakciji jetre tokom eksperimentalnog vremena.

Kretanje radioaktivnosti neorganskog fosfora u jetri pacova tokom raznih vremenskih intervala prikazano je u grafikonu 3/I-IV. Obuhvaćeni su podaci od 87 pacova iz četiri eksperimentalne serije. Analize radioaktivnosti jetara pacova (obuhvaćenih u sve četiri eksperimentalne serije) izvršene su u 12 raznih vremenskih intervala, s tim da pojedine serije maksimalno obuhvataju 6 grupa po 4 pacova, ubijenih u 6 raznih vremenskih intervala. Svaka eksperimentalna serija ima drugačiju kombinaciju vremenskih intervala, s tim da obično neka vremena budu istovetna sa intervalima drugih serija. Najviše identičnih vremena postoje u intervalima od 2,4 i 24h. Raspored vremenskih intervala kod pojedinih serija bio je uslovljen potrebama parcijalnog zadatka, koji je rešavan u datoj seriji. U kasnijim serijama ovaj parcijalni zadatak bio je diktiran i rezultatima prethodnih serija.

Ako bacimo pogled na grafikon 3/I-IV, pada nam pre svega u oči nejednakost vremenskih intervala u pojedinim serijama. Dok su u prvoj eksperimentalnoj seriji merenja u celom vršena nešto kasnije tek počev od 6 h posle unošenja radiofosfora) i u većim razmacima, dotle su u trećoj seriji tri merenja vršena u ranim satima posle davanja, a svega dva vremenska intervala uzeta su nešto kasnije (ali i ona se nalaze unutar prvih 48h). Druga serija pored dva rana vremena, naročito prati kretanje radioaktiviteta u srednje ranim vremenima (od 12 do 48 h, kao i jedno merenje posle 120h). Četvrta serija, pored dva rana i jednog srednjeg vremena, kontroliše kretanje radioaktivnosti u kasnom stadijumu eksperimenata (analogno analizama u prvoj seriji). Pošto su kod svih serija (izuzev prve) aktiviteti uvek mereni u ista prva dva vremenska intervala,

dobivena je zajednička osnova za upoređenja i drugih, inače nepodudarnih vremena. Ako se u pojedinim serijama uporede kretanja radioaktivnosti neorganske frakcije jetre za razne vremenske intervale, vidi se relativno dobro slaganje i pored znatnih odstupanja kod pojedinih eksperimentalnih serija. Dakle, isti intervali iz raznih serija dobro se slažu, a podaci iz međuintervalu skladno se uklapaju u zajednički redosled opadanja radioaktivnosti (vidi grafikon 4/1). Veća odstupanja prosečnih veličina radioaktiviteta neorganskog fosfora vide se samo u intervalima od 72 i od 120h. U intervalu od 72h izmereni prosek je manji, dok je u intervalu od 120h viši od stvarne, tj. srednje statičke vrednosti progresije opadanja radioaktiviteta.

U prva dva vremenska intervala (2 i 4h) veličine radioaktivnosti neorganske frakcije pokazuju najveće oscilacije ako se uporede vrednosti triju serija za isto vreme (vidi grafikon br. 4/1). Za tri serije (II, III i IV) razlike između apsolutnih veličina radioaktivnosti osciliraju za 40% oko srednje vrednosti u intervalu od 2 h, dok su u drugom, i u kasnijim intervalima, znatno manje. Upoređenja sa prvom serijom se ne mogu vršiti direktno za prva dva intervala, jer su u prvoj seriji merenja počela tek sa 6-tim satom. Maksimum apsolutne radioaktivnosti neorganskog fosfora u jetri pacova III i IV eksperimentalne serije ima najveće apsolutne veličine, a dostignut je već posle 2 h od unošenja radiofosfora, dok je u jetri pacova II serije maksimum znatno niži, a ostvaren je tek posle 4 sata (vidi grafikon 3/I-IV). U svim ispitanim serijama posle ovog ranog maksimuma radioaktivnosti dolazi do naglog smanjenja aktiviteta u neorganskoj frakciji jetre. Progresija opadanja radioaktiviteta nije sasvim identična za sve eksperimentalne serije. Odstupanja su najveća u II i I seriji. U drugoj seriji ne samo dostizanje maksimuma, već i kasnije opadanje ima sporiji tok nego što je slučaj u III i IV seriji. Za prvu seriju maksimalna radioaktivnost nalazi se tek u 6 satu (jer ranije nismo ni merili). Ipak moramo uzeti da je maksimum i ovde morao biti ranije. Ako kao osnovu za upoređenje upotrebimo III seriju, gde su merenja vršena u vremenskim intervalima od 2,4 i 6h, onda bismo mogli uzeti da je aktivitet prve serije za 6 h sličan onome iz te serije, tj. nešto preko 30% od verovatnog maksimuma (koji postavljamo u interval posle 2 h). Kod svih serija, kao i u proseku, opadanje radioaktivnosti posle maksimuma najveće je tokom prva 24h. Unutar prvog dana najveće opadanje se vidi u prvim satima posle maksimuma. Iz tih razloga maksimum u prvoj seriji ne možemo uzeti u 6 h, jer tada progresija opadanja u kasnijim vremenskim intervalima te serije (u poređenju sa ostalim serijama) dobije sasvim usporem tok, što verovatno nije realno.

Ako podelimo veličinu aktiviteta iz jednog vremena sa sledećim, vidimo da za svaki interval postoji određeni koeficijent opadanja u odnosu na prethodno stanje (ovi se mogu uporediti ako se kod raznih serija račun izvede za jednake vremenske razmake). Koeficijent opadanja najveći je tokom prva 24h, kada je za oko 4 puta veći od koeficijenta za sledeća 24h. Izuzetak od opšteg tipa koeficijenta postoji u II seriji za intervale od 12 i 24h i proseku za intervale od 72 i 120, jer je apsolutna veličina aktiviteta za 24h veća od vrednosti za 12h, odnosno aktivitet u 120h veći je od onog u 72h, što je nenormalno (vidi grafikon 3/II — moguće tehnička greška?). Koeficijent opadanja postepeno biva sve manji, jer se aktiviteti za jedinicu vremenskog razmaka u kasnijim pe-

riodima sve manje razlikuju međusobno, što nije slučaj kod ranih razmaka. Opšti tok promena aktiviteta u jetri ide uporedo sa progresijom opadanja radioaktiviteta u ekskreciji.

Pored odvojenih podataka za pojedine eksperimentalne serije, izračunate su i opšte prosečne vrednosti aktiviteta svih serija za pojedino eksperimentalno vreme. Na prvi pogled je uočljivo da je zajednički maksimum postignut već posle 2h. Aktivitet i posle 4 sata već je opao na približno 70%, da bi posle 6h opao čak na vrednosti oko četvrtine vrednosti maksimuma. Posle 12 sati postoji još svega oko 1/5 prvobitne aktivnosti (iz maksimuma), a posle 24 sata svega oko 1/6 maksimalne aktivnosti (vidi grafikon br. 4/1). Sledeći podatak potiče iz intervala od 48h, a iznosi svega oko 1/9 od prvobitne aktivnosti neorganskog fosfora jetre pacova. Posle toga progresija opadanja teče sporije, tako da posle 120h još uvek radioaktivnost iznosi oko 1/12 od maksimalne veličine (dakle od 48 do 120 aktivitet je opao svega za 2%), što je za taj interval previsoka vrednost pogotovo s obzirom na interval od 72h, gde je nađen aktivitet od 1/22 prvobitnog maksimuma. Obrnuti raspored veličina za ova dva intervala bio bi mnogo realniji, ali činjenice su u analizi tako nađene.

Kretanje radioaktivnosti u neorganskom fosforu u krvi ispitano je u pet vremenskih razmaka na pacovima II eksperimentalne serije. Ove analize nametnule su se kao nužne iz rezultata prethodnih proučavanja ekskrecije radiofosfora i kretanja radioaktivnosti u neorganskoj frakciji fosfora u jetri (vidi tablicu 1 kao i grafikone 1, 2 i 3). Krv za analizu je uzimana u istim vremenskim intervalima u kojima su pacovi ove serije inače žrtvovani radi analize jetara. Vađenje krvi vršeno je neposredno pred samo žrtvovanje, čim je narkoza dostigla potrebnu dubinu. Krv je uzeta direktno iz srca (posle otvaranja toraksa). Kako je krv iz prvog vremenskog intervala (2h) propala, maksimum aktivnosti nađen je u periodu od 4h (vidi grafikon br. 2/3). Da li u vremenu pre 4h postoji paralelnost između radioaktivnosti neorganskog fosfora u krvi i u jetri pacova te iste serije, nemoguće je ustanoviti pošto za krv raniji podatak ne postoji.

Preračunato na 100 g mase, aktivitet neorganskog fosfora u krvi pacova iznosi 264.000 beta zrakova u minutu (vidi tablicu br. 1 i grafikon br. 2), ako se krv za analizu uzme posle 4h od momenta davanja radiofosfora. Za kasnije sate vrednosti se vide u tablici i grafikonu. Upadljivo je da se u krvi pacova iz druge eksperimentalne serije pojavljuje ista disproporcija opadanja aktiviteta, koju smo ranije ustanovili za 12 i 24h u neorganskoj frakciji fosfora te serije: i ovde je radioaktivnost posle 24 sata veća od radioaktivnosti posle 12 i to skoro u istoj srazmeri. To pokazuje da razlika verovatno nije nastala u periodu posle vađenja materijala za analizu, već moguće prilikom unošenja radiofosfora (ali je isto tako moguće da je grupa pacova koja je žrtvovana posle 24 sata sama po sebi imala znatno sporiju progresiju opadanja). Ako kod ove eksperimentalne serije uporedimo progresiju opadanja aktiviteta u krvi i jetri (neorganske frakcije), krivulja opadanja aktiviteta u krvi je nešto brža (strmija) nego u jetrinom neorganskom fosforu. Mada je smanjenje aktiviteta od 100% na 16,7% u krvi već posle 12 sati nenormalno (jer je posle 24 h aktivitet još uvek iznosio 17,1%), ipak je u kasnijim vremenskim intervalima pad aktiviteta u krvi nešto veći nego u neorganskoj frakciji jetre. Generalno uzev, progresija opadanja radioaktiviteta u krvi

TABLICA br. 1

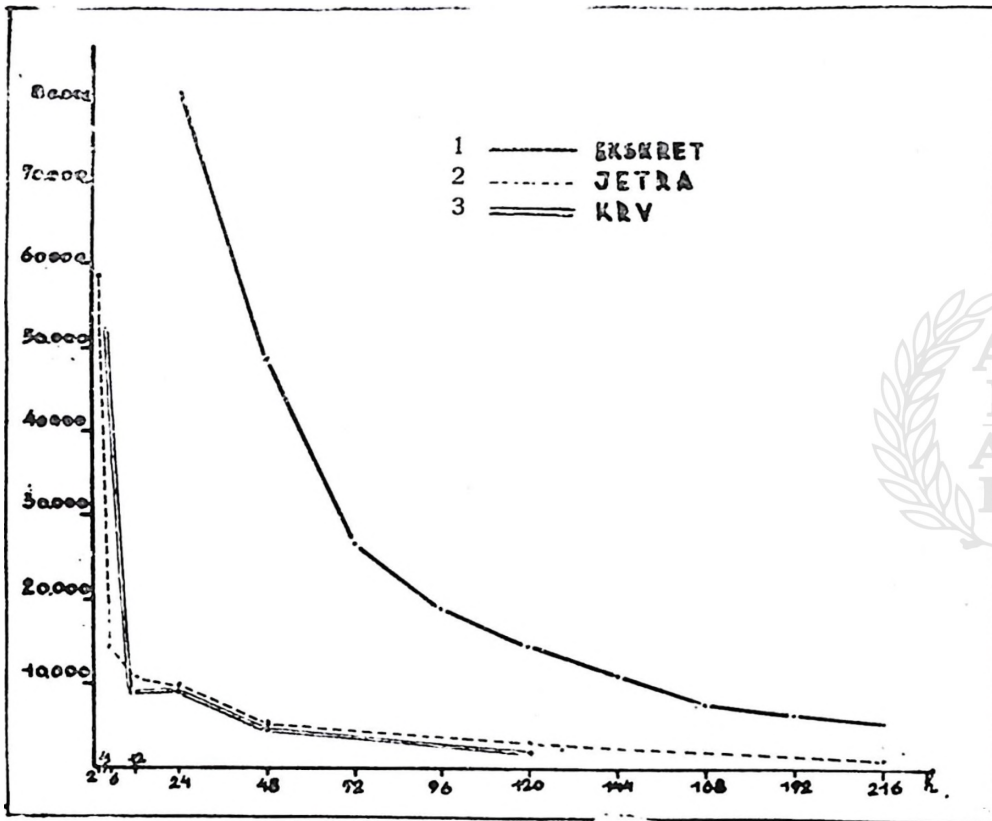
		2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h	192 h	216 h	240 h	264 h	288 h	312 h	336 h	360 h	384 h	408 h	432 h	864 h		
I	Apsolutne količine radioaktivnosti	a	Ekskrementi: prosečni aktivitet za 24 h, za jednog pacova					81.042	48.225	25.861	16.003	14.950	6.970	6.701	6.250	5.113	6.175	5.025	5.102	4.166	3.280	5.630	5.220	4.025	4.394	
		b	Jetra: srednja veličina radioaktivnosti neorganskog fosfora u 100 g.		579.812	416.268	142.468	106.650	93.550	67.207	25.878		46.920			14.680	9.587							4.305		2.735
		c	Krv: radioaktivnost neorganskog P u 100 g.			264.000		44.000	45.000	22.700				11.500												
II	Radioaktivnost iskazana u procentima aktiviteta iz prvih vremena	a	EKSKRECIJA					100,—	59,5	31,9	19,8	18,4	8,6	8,12	7,7	6,3	7,6	6,2	6,3	5,14	4,05	6,9	6,4	4,96	5,4	
		b	JETRA		100,—	72,4	24,4	18,4	16,2	11,6	4,5		8,1			2,5	1,65							0,75		0,77
		c	KRV			100,—		16,7	17,1	8,6			4,4													
III	Koeficijent opadanja radioaktivnosti	a	EKSKRECIJA					1,682	1,685	1,79	1,075		2,15	1,040	1,055	1,223	0,828	1,227	0,983	1,225	1,270	0,582	1,08	1,30	0,916	
										5,4																
		b	JETRA			6,22		1,39	2,59	0,56				3,2		1,51				1,19						1,53
				4,5				2,0																		
					5,8		1,98																			
								3,9																		

Poređenje kretanja radioaktiviteta neorganskog fosfora u ekskreciji (a), u jetri (b) i u krvi (c) pacova. Upoređuju se za te organe njihove:

- I) Apsolutne veličine aktiviteta (broj beta-impulsa u minutu)
- II) Procentne vrednosti aktiviteta (u odnosu na aktivitet materijala iz najranijeg merenja)
- III) Koeficijenti opadanja radioaktivnosti tokom određenog vremenskog razmaka.

dobro se poklapa sa opadanjem radioaktiviteta neorganske frakcije u jetri, što se na grafikonu br. 2/2 — 2/3 vrlo lepo ispoljava.

Dok smo u prethodnom poglavlju količine izlučenog radiofosfora upoređivali sa unetim količinama, u ovom ćemo poglavlju proučiti kako se količina radioaktiviteta kreće u neorganskim frakcijama fosfora u jetri, u krvi, i u ekskrementima. Ako aktivnosti neorganskog fosfora u ova tri funkcionalna područja međusobno uporedimo u raznim vremenskim razmacima, vidimo da sve tri krivulje radioaktiviteta pokazuju znatan stepen uporediti (vidi grafikon br. 2) tokom onog dela eksperimentalnog perioda u kome smo analizovali kretanje radioaktivnosti u sva tri funkcionalna područja.



GRAFIKON BR. 2

GRAFIČKO UPOREĐENJE KRETANJA APSOLUTNIH VELICINA RADIOAKTIVNOSTI U EKSKRECIJI, U JETRI I U KRVI. Upoređuju se aktiviteti neorganskog fosfora u odnosu na celinu individualnog organizma. Ekskrecija obuhvata ukupne količine radiofosfora izlučenih za svaka 24h. U jetri aktivitet se odnosi na svu količinu neorganskog fosfora u organu (tj. na 10 g. težine organa — 5% telesne težine). Aktivitet krvi odnosi se na celi sadržaj neorganskog fosfora u 20 g. (10C% telesne težine).

Postoji skoro potpuna paralelnost za sve tri krivulje, osobito za krivulju jetre i krvi. U svakom eksperimentalnom vremenu aktiviteti stoje u proporciji 1:1, 5—2:7—10 (za krv : jetri : ekskreciji).

Paralelnost kretanja radioaktivnosti dobija realniji značaj ako se za upoređenje uzmu vrednosti koje faktički postoje u životinjskoj individui srazmerno stvarnoj veličini organa (odnosno veličini funkcije organa), kao i srazmerno masi tela. U tu svrhu veličine aktiviteta u ispitanim sistemima svodimo na vrednosti proporcionalne masama tih organa. Kao prosečnu težinu krvi čitave individue uzeli smo 10% telesne težine pacova (teškog oko 200 gr. — koliko su naši pacovi težili prosečno) tj. težinu krvi smo označili sa 20 g., a radioaktivnost smo preračunali za tu težinu. Za jetru smo našli da iznosi oko 5% telesne težine, što bi za pacova od 200 g iznosilo oko 10 g. Ovo se potpuno slaže sa podacima saopštenim od strane Ch. Richeta (15). Radioaktivnost jetrinog neorganskog fosfora preračunali smo za prosečnu težinu jetre pojedinog pacova. Ovako preračunate cifre nalaze se u grafikonu br. 2. Izračunati su i koeficijenti koji pokazuju proporcije aktiviteta krvi prema aktivitetu jetre, odnosno proporcije aktiviteta krvi prema aktivitetu ekskrecija. Količnici pokazuju u kakvim se proporcijama neorganski fosfor raspoređuje među ova tri sistema organa u svakom od uporednih vremenskih intervala. Neorganski radiofosfor raspoređen je na čitave mase dva organa u približno podjednanim ekvivalentima, s tim da je u ranom periodu aktivitet u krvi veći nego u jetri, a kasnije su odnosi obrnuti. S obzirom da je masa čitave krvi oko dva puta veća od mase cele jetre, izlazi da krv ima oko 2 do 3 puta manju količinu radiofosfora od jetre jetre po jedinici težine. Ovo bi se donekle slagalo sa gradijentom raspodele fosfora, koji su opisali Cohn i Greenberg (7), jer prema njima jetra po bogatstvu radiofosfora u jedinici mase dolazi na prvom mestu iza kostiju, dok su radioaktiviteti krvi prema istom gradijentu skoro na donjem kraju skale (pre mišića, kože i mozga), gde se nalaze minimalne količine radiofosfora. Međutim u poređenju sa nalazima Hevesya u krvi naših pacova aktivitet fosfora vizavi jetre veći je 1,5 do 2 puta. U tablici br. 1 iskazane su proporcije između sadržaja radiofosfora u krvi i njegove količine u ekskrementima. Izlazi da je količina radioaktivnosti u krvi oko 7—10 puta manja od količine radiofosfora izlučenog u roku od 24 časa (koji prethode vadenju jetre iz organizma.). Ove se proporcije tokom vremena održavaju prilično dosledno. Možda bi bio dozvoljen zaključak da su proporcije raspodele radiofosfora među ova tri organska sistema tokom vremena KONSTANTNE i nezavisne od apsolutne količine radiofosfora u njima, odnosno od vremenskog intervala u kome se mere. Ovo bi važilo barem za vremenske intervale za koje smo sakupili podatke o kretanju radioaktivnosti neorganskog P u krvi (od 4—120h).

S obzirom na stalnu proporcionalnost raspodele radiofosfora među ova tri organska sistema, i na njenu nezavisnost od apsolutne količine radiofosfora u njima, kao i od vremena merenja, nameće se zaključak da to mora proizlaziti iz uporednog i proporcionalnog kretanja radiofosfora u svakom od ova tri sistema organa. U tablici br. 1 izračunati su (i uporedno iskazani) koeficijenti opadanja radioaktivnosti u neorganskom fosforu, posebno za svaki od ova tri organska sistema. U gornjem redu iskazani su koeficijenti opadanja radioaktivnosti u ekskrementima. Ispod toga slede koeficijenti opadanja radioaktivnosti u jetri (neorganska frakcija) i najzad u donjem redu koeficijenti opadanja radioaktivnosti u krvi. Za interval od 4/24h postoje podaci samo za krv i za jetre. Vidi se prilično slaganje tih koeficijenata (krv 5,8, a za jetru 4,5). Za vremen-

ski razmak 24/48h koeficijenti se takođe podudaraju, pri čemu je koeficijent opadanja za krv najveći (što smo istakli u opisu aktiviteta krvi). Koeficijenti opadanja za vremenski raspon 24/120h pokazuju veća odstupanja: za jetru koeficijent opadanja aktiviteta je premalen, dok je za ekskreme previsok. Možda je usled manjeg broja analiza u kasnijim eksperimentalnim vremenima teže donositi zaključke. Prema opisanim podacima postoji utisak da aktivitet u kasnijim periodima za nijansu brže opada u ekskreciji nego u krvi, a u ovoj brže nego u jetri. Ovakav zaključak mora biti donet sa rezervom, jer su aktiviteti u osnovi zadržali proporcije sličnog reda do kraja eksperimenta.

Eksperimenti koji su služili za izučavanje proporcije raspodele radiofosfora među tri sistema organa u telu pacova pokazuju da se sa stanovišta prometa radiofosfora organizam pacova u osnovi ponaša kao jedinstvena sredina, koja srazmerno brzo uspostavlja ravnotežu među svojim organskim sistemima. Kada je jednom uspostavljena, ova se ravnoteža relativno stabilno održava, nezavisno od kretanja apsolutne količine radiofosfora u organizmu. To se ispoljava kako u održavanju približno stalnih proporcija raspodele radiofosfora među sistemima, tako i u bliskim koeficijentima opadanja radoaktivnosti u tri sistema ispitanih organa (krv, jetra i ekskrecija). Verovatno je da se ove konstante održavaju posredstvom krvne cirkulacije koja neprekidno posreduje među svim sistemima. Kako se fosfor stalno gubi iz krvi najpre odlaskom u koštani sistem a zatim ekskrecijom, gubitak se veoma brzo prenosi i na sve organe koji su u ravnoteži sa krvlju.

Proučavanje proporcije raspodele, s jedne strane, i koeficijentata opadanja radioaktiviteta u vremenskim intervalima, s druge strane, omogućuje da se sagledaju određene pravilnosti u metabolizmu radiofosfora. Pokazalo se da čitav promet radiofosfora biva ostvaren na korelativan način: sve promene u ma kom delu organizma proporcionalno se održavaju u ostalim njegovim delovima.

3. Kretanje radioaktivnosti u fosforu organskih frakcija iz jetre

U prethodnom poglavlju je ustanovljeno da između prometa neorganskog fosfora u tri ispitana sistema organa (krv, jetra i ekskrecija — tj. funkcije bubrega i creva) postoje stalne kvantitativne korelacije. One se ispoljavaju s jedne strane u uspostavljanju stalnih proporcija raspodele radiofosfora među te organe, a s druge strane u jednakim koeficijentima opadanja radioaktivitetima u tim sistemima organa tokom vremena.

U ovom poglavlju možemo pristupiti posebnoj analizi kretanja radiofosfora kroz sistem metabolizma organskih fosforovih jedinjenja u jetri pacova. Radioaktivni fosfor kod peroralnog unošenja inače iz creva najpre dospeva u jetru. Stoga jetrini organski spojevi mogu najranije reagovati sa radiofosforom iz portalne krvi, koja u početku verovatno donosi veće koncentracije nego krv iz opšte cirkulacije.

Kako sinteze ćelijskih sastojaka u organima neprekidno teku, to će sa porastom intracelularne količine radiofosfora P^{32} uskoro doći do njegovog ugrađivanja u organske frakcije, i to u sličnoj srazmeri u kojoj je prisutan u intracelularnoj neorganskoj frakciji. Pošto organske frakcije do početka eksperimenta (tj. do trenutka unošenja radiofosfora) sa-

drže samo obični, tj. neradioaktivni fosfor (kao i čitav organizam, uostalom), to će zasićenje njihovog fosfora radiofosforom nastupiti utoliko kasnije, ukoliko se sintezom neka fosforova frakcija sporije obnavlja. Kad radiofosfor u organskim spojevima dostigne istu proporciju koju ima u neorganskoj, tada će se obe fosforove komponente (radioaktivni i obični — neradioaktivni fosfor) u organskim jedinjenjima morati obnavljati u proporciji u kojoj već postoje u neorganskom fosforu (10).

Tablica broj 2 kao i grafikoni 3, 4 i 5 sadrže podatke o kretanju radioaktivnosti fosfora tokom vremena, izolovanog iz pojedinih organskih jedinjenja jetre pacova. U tablici br. 2 izneti su podaci o apsolutnim veličinama radioaktivnosti svih proučenih frakcija u pojedinim serijama i različitim vremenima. Podaci za frakcije dati su posebno za svaku seriju i odvojeno za svako vreme (vidi tablicu br. 2). Serije su raspoređene jedna ispod druge, po vertikalnom redosledu, dok su vremena raspoređena po horizontalnom redosledu. Za svaku seriju radioaktivnosti su stavljene u rubrici za ono vreme u kome su žrtvovane životinje.

U tablici 3/A ponovo su iskazani apsolutni podaci iz tablice br. 2, u zajedničkom tabelarnom poretku serija i vremena, dok su u tablici 3/B ove apsolutne vrednosti preračunate u procenat veličine prema određenom kriterijumu. Procentno iskazivanje vrednosti radioaktiviteta ima zadatak da prikaže proporcije raspodele radiofosfora u pojedinim frakcijama unutar određenog vremena. Kao osnova za 100% uzeta je radioaktivnost neorganske frakcije fosfora datog vremenskog intervala, dok su procenti organskih frakcija u istome intervalu obračunati prema veličini neorganske frakcije toga vremena. Time je omogućeno da se uporede po istome kriterijumu radioaktivnosti raznih frakcija jednog perioda, nezavisno od stepena opadanja radioaktivnosti duž vremenske osovine, odnosno nezavisno od različitih apsolutnih veličina radioaktivnosti u istom vremenu kod životinja iz raznih eksperimentalnih serija.

a) — Apsolutne veličine radioaktivnosti tokom vremena u pojedinim serijama. U toku vremena krivulja radioaktivnosti svake frakcije dostigne (posle unošenja radioaktivnosti) izvesni maksimum, a zatim postepeno opada, što odgovara napred opisanom ponašanju neorganske frakcije u jetri (vidi grafikone 3, 4 i 5). Apsolutne veličine variraju dakle ne samo unutar neorganskih frakcija jetre (kao radioaktivne sirovine za sinteze ostalih radioaktivnih fosfornih jedinjenja u jetri), već u odgovarajućoj srazmeri radioaktivnosti variraju i u grupi organskih fosfornih frakcija.

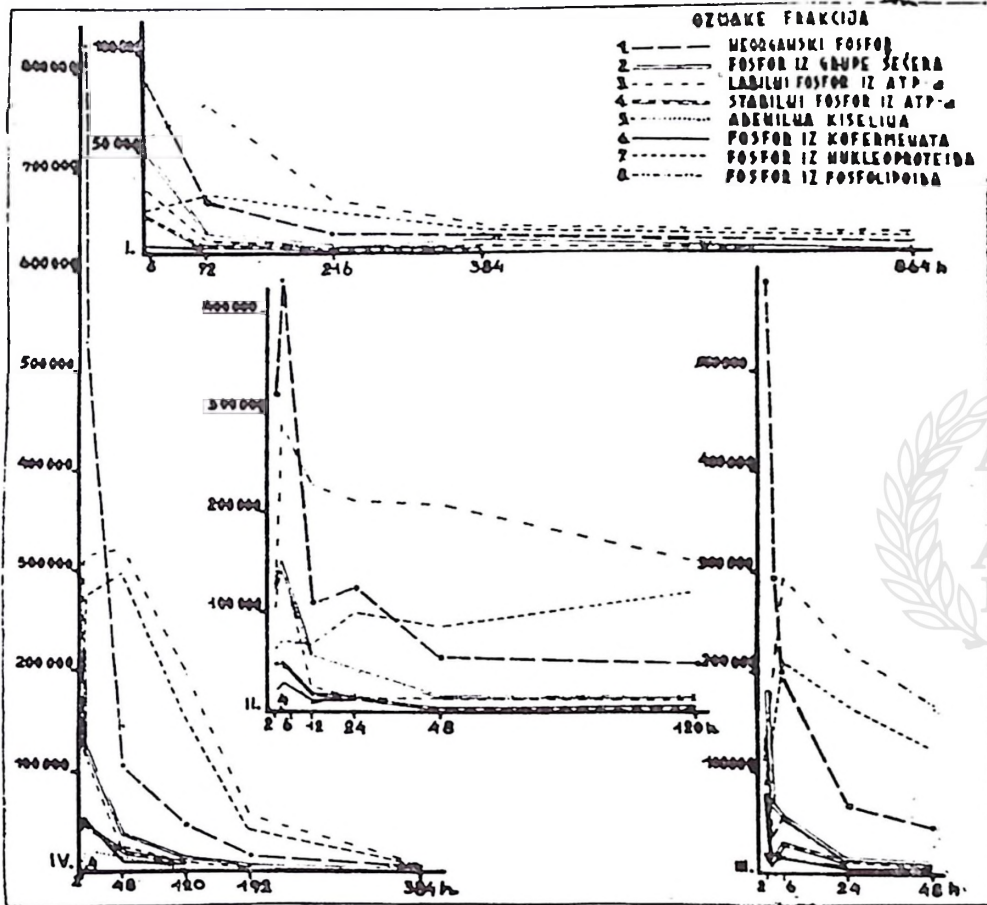
U prethodnom poglavlju pokazano je da je maksimum radioaktivnosti u neorganskoj frakciji dostignut već posle dva časa (svega u drugoj seriji dostignut je tek posle četiri sata). Kod nukleoproteida i fosfolipoida maksimum radioaktivnosti postignut je znatno kasnije (u svim eksperimentalnim serijama). U ostalim organskim frakcijama, maksimum je uvek dostignut u ranim satima eksperimentisanja. Uporedo sa krivuljom opadanja radioaktivnosti neorganske frakcije, kreću se i krivulje radioaktiviteta šećerne grupe, labilne frakcije fosfora iz ATP-a, kao i aktiviteti stabilnog fosfora iz ATP-a (vidi grafikon 4 i 5). Fosfor iz adenilne kiseline i fosfor iz kofermenata u prvim satima nemaju sasvim uporedne vrednosti sa neorganskom radioaktivnošću, jer nešto zakašnija-

TABLICA br. 2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Naziv frakcije	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	192 h	216 h	384 h	864 h
I Serija	Neorganski P			84.336				25.875			9.587	7.102	2.735
	Ukupni P iz šećera			49.679				9.438			2.141	7.710	990
	Labilni P iz ATP			31.066				5.278			2.100	2.014	498
	Stabilni P iz ATP			17.533				2.639			1.300	504	263
	P iz adenil. kis.			4.830				3.508			848	591	271
	P iz kofermenta			4.225				2.287			742	555	213
	P iz nukleoproteida			20.300				28.975			21.340	11.340	5.520
	P iz fosfolipoida			57.600				74.000			26.825	18.800	7.317
II Serija	Neorganski P	326.937	427.775		106.656	122.000	54.600		47.666				
	Ukupni P iz šećera	126.264	144.165		54.852	41.431	13.800		15.115				
	Labilni P iz ATP	107.133	147.700		24.100	13.150			11.637				
	Stabilni P iz ATP	45.695	47.622		18.829	12.849	1.740		3.700				
	P iz adenil. kisel.	43.695	43.322		8.067	14.040	1.520		3.472				
	P iz kofermenta	19.810	29.336		10.583	13.010	3.433		3.148				
	P iz nukleoproteida	60.850	69.400		66.583	98.600	85.600		119.933				
	P iz fosfolipoida	114.060	287.000		235.200	210.000	205.000		150.050				
III Serija	Neorganski P	587.000	291.330	198.600		65.100	41.025						
	Ukupni P iz šećera	181.935	65.700	55.100		10.555	9.638						
	Labilni P iz ATP	136.700	37.060	53.200		10.300	4.221						
	Stabilni P iz ATP	78.400	11.456	27.000		7.200							
	P iz adenil. kisel.	19.450	18.100	16.660		6.100							
	P iz kofermenta	20.167	12.400	13.800		5.965	2.545						
	P iz nukleoproteida	86.000	148.500	208.000		166.000	121.175						
	P iz fosfolipoida	115.000	220.665	260.400		272.000	165.500						
IV Serija	Neorganski P	825.500	529.700				105.700		46.775	14.680		1.509	
	Ukupni P iz šećera	223.683	124.984				36.930		13.672	4.775		407	
	Labilni P iz ATP	177.333	124.885				24.350		9.215	2.551		472	
	Stabilni P iz ATP	136.000	47.167				20.200		7.883	1.665		155	
	P iz adenil. kisel.	30.634	22.967				14.170		2.702	1.265		111	
	P iz kofermenta	36.479	52.055				11.360		4.787	750		149	
	P iz nukleoproteida	187.000	275.875				297.800		157.025	41.350		4.612	
	P iz fosfolipoida	231.600	314.500				312.000		199.000	56.900		4.850	

RASPODJELA RADIOFOSFORA MEĐU FRAKCIJAMA U POJEDINIM SERIJAMA. Svi aktiviteti pretstavljeni su u apsolutnim vrednostima (brojem B-zračenja u 1 minutu).

vaju. Međutim u kasnijim periodima (tj. posle 6h) i one uspostavljaju takođe određenu paralelnost sa neorganskom frakcijom. Šećerni fosfor a isto tako i labilni i stabilni fosfor iz ATP-a dostigli u su našim eksperimentima maksimum kada i neorganski P, tj. već posle 2h, dok su maksimumi fosfora iz adenilne kiseline i iz kofermenta dostignuti kasnije, tj. posle maksimuma neorganske frakcije: ovi se maksimumi po pravilu postižu tek oko 4 sata posle unošenja P^{32} .



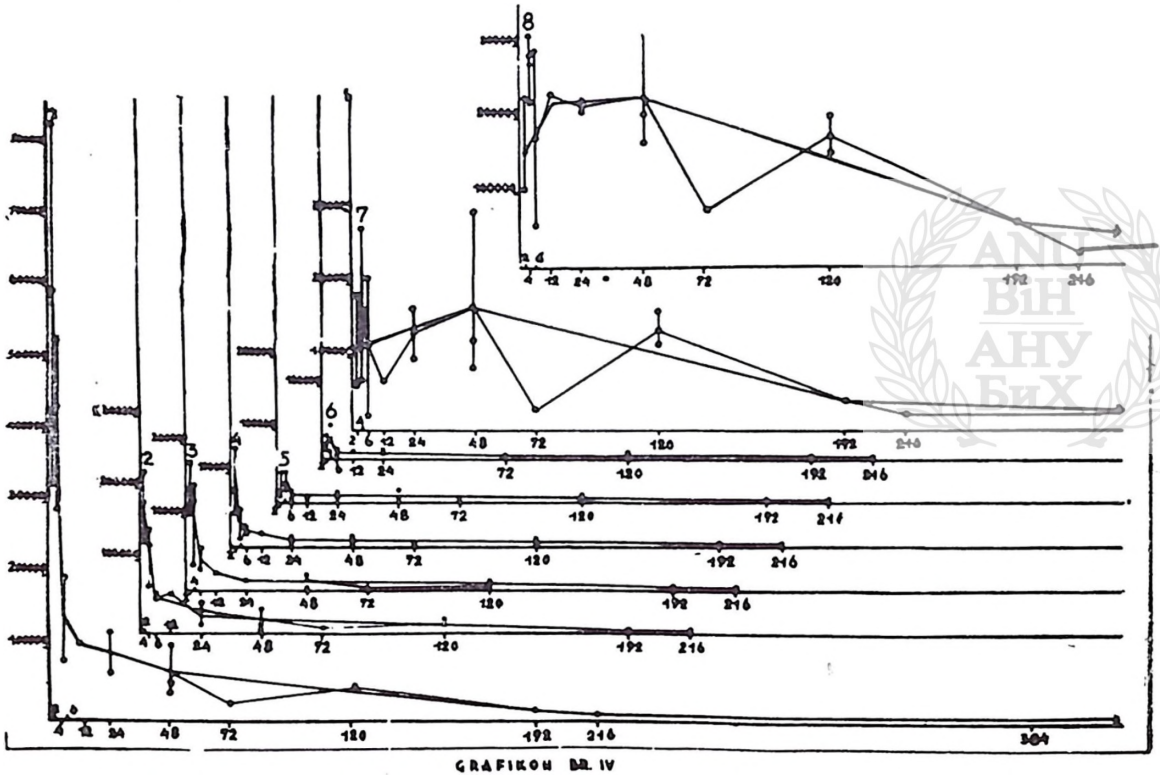
GRAFIKON BR 3

GRAFIČKI PRIKAZ KRETANJA RADIOFOSFORA U ORGANSKIM FOSFOROVIM JEDINJENJIMA U JETRI PACOVA

Kod fosfolipoida samo je jedna serija dostigla maksimum apsolutne veličine radioaktivnosti tek posle 72 sata, dok je kod ostalih serija apsolutna veličina radioaktivnosti fosfolipoida ostvarena rano, tj. posle četiri sata od unošenja radiofosfora. Najraniji maksimum kod nukleoproteida nađen je u III-IV seriji i to posle 6h a najkasnije posle 120h (II serija).

b) **Progresije opadanja radioaktivnosti.** U grafikonu br. 3 prikazana su 4 posebna sistema krivulja o kretanju radioaktiviteta svih frakcija. Za svaku eksperimentalnu seriju izraden je sopstveni sistem krivulja. Vidi se da su kretanja radioaktivnosti pojedinih frakcija u svakoj posebnoj seriji principijelno sličnog reda. Ipak postoje dve grupe odstupanja u krivuljama istih frakcija u raznim serijama. Najpre postoje znatne razlike apsolutnih veličina maksimuma radioaktivnosti. Drugo, postoje razlike u vremnu postizanja maksimuma, odnosno u tipu kretanja krivulje pre i posle maksimuma. Uprkos svega toga opšti izgledi grafikona u sve četiri serije veoma se podudaraju.

U grafikonu br. 4 izvršeno je sažimanje posebnih krivulja pojedinih frakcija iz raznih serija u zajedničku krivulju te frakcije. Ovim se za krivulju jedne frakcije dobije veći broj analitičkih podataka kako za pojedinačna vremena, tako i za popunjavanje podataka u međuvremenima.



U osam koordinatnih sistema izradeno je osam zajedničkih krivulja iz podataka sa posebnih krivulja iz grafikona br. 3. Za svaku frakciju upotrebljeni su podaci o veličinama radioaktivnosti za sva vremena. Zatim je za svako analitičko vreme nadena srednja vrednost. Srednje vrednosti za susedna vremena spojena su pravim linijama. Tako su dobijene krivulje koje pokazuju manja ili veća odstupanja od generalne linije. Najveća odstupanja su u frakcijama nukleoproteida i fosfolipoida. Znatno manja su odstupanja u neorganskoj frakciji. U ostalim frakcijama odstupanja su minimalna. Onda je za svaku frakciju izvučena generalna linija, koja se kreće po sredini maksimalnih odstupanja za pojedina vremena.

Oznake frakcije (brojevi) su iste kao i u grafikonu br. 3.

S obzirom da su posebne krivulje pojedinih eksperimentalnih serija imale u osnovi podjednak opšti izgled i raspored za odgovarajuće frakcije, očekivali smo da će i zajednička krivulja za odgovarajuću frakciju biti principijelno slična matičnim krivuljama iz svojih serija. U grafikonu broj 4 postavljeno je 8 koordinacionih sistema: svaki za jednu frakciju. Već prvi pogled na 8 posebnih krivulja otkriva tipične činjenice. Opšti pravac krivulja odlično se poklapa sa srednjim statističkim vrednostima u onim vremenima za koje su postojale grafičke tačke iz najmanje tri serije. Izuzetak od toga nalazimo samo u dva slučaja. Kod nukleoproteida i fosfolipoida srednje vrednosti za period od 4h premašuju opšti pravac krivulje. Ostale 22 grafičke tačke za srednje vrednosti radioaktivnosti (izračunate iz po tri eksperimentalne serije) potpuno se uklapaju u opšti smer krivulje. Najslabije slaganje nalazi se u slučajevima gde podatak za zajedničku krivulju potiče iz analize samo u jednoj seriji. Tako napr. za period od 12h u svim frakcijama je dobio samo po jedan podatak azanalize druge eksperimentalne serije. Od 8 frakcija ovog vremena samo u tri slučaja ova se vrednost sasvim uklapa u zajedničku krivulju. Najgori je slučaj sa podatkom iz sedamdeset drugog sata. On se uklapa dobro u zajedničku krivulju samo u frakciji kofermenata. U ostalih 7 frakcija ovaj podatak upadljivo štrči izvan opšteg toka krivulje frakcija.

Kako se većina srednjih veličina dobivenih iz po tri ili dve serije, kao i izvestan broj iz po jedne jedine serije, dobro uklapa u zajedničku krivulju frakcije, bilo je moguće konstruisati relativno verne pravce kretanja radioaktivnosti za sve frakcije (vidi grafikon br. 4) tokom eksperimentalnog vremena.

U grafikonu br. 5 ucrtani su u zajedničkom koordinatnom sistemu samo opšti tokovi krivulja svih frakcija iz grafikona br. 4.

Već i u grafikonu br. 4, a osobito u grafikonu br. 5, može se ustanoviti da postoje tri različita opšta tipa kretanja krivulja radioaktivnosti u toku vremena. Najpre jedan tip vidimo u grupi frakcija neorganskog i šećernog fosfora kao i u labilnom i stabilnom fosforu ATP-a. Ove četiri frakcije imaju skoro istovetan opšti izgled krivulja radioaktivnosti. One se međusobno razlikuju skoro jedino po apsolutnim veličinama aktiviteta u istim vremenskim periodima.

Drugi tip krivulja nalazi se u fosforu frakcija adenilne kiseline i kofermenata. U krivuljama ovih dveju frakcija radioaktivnost se nalazi u porastu do perioda od oko 4h. Posle toga sledi skoro paralelan hod s krivuljama već pomenute grupe od četiri frakcije.

Najzad sasvim svojstven tip razvitka krivulje radioaktivnosti pokazuje fosfor iz nukleoproteida i fosfolipoida.

Kod nukleoproteida maksimum se dostiže oko 48h. Nije isključen i raniji maksimum, ali nije verovatno da bi mogao biti pre 24h. Kod fosfolipoida na osnovu opšteg toka krivulje kao i na osnovu rasporeda tačaka — radioaktivnosti maksimum bi mogao ležati između 12—15h i 30—40h. Kasnije ćemo izneti metod koji smo upotrebili za tačnije određivanje momenta zasićenja frakcije. Ova bi tačka principijelno morala biti u blizini apsolutnog maksimuma radioaktiviteta frakcije.

c) Raspodela ukupne količine radiofosfora među jetrinim frakcijama unutar pojedinog vremenskog perioda pokazana u tablici br. 3/B gde su kao 100% uzeti aktiviteti neorganske frakcije svakog pojedinog

intervala. Vidi se da je procentna raspodela radiofosfora među organskim frakcijama u svakom vremenskom intervalu podjednaka, izuzev za prve sate, kada ravnoteža zasićavanja radiofosforom još nije dostignuta u u svim frakcijama. U grupi acidsolubilnih frakcija najveća količina radioaktivnosti nađena je u neorganskoj frakciji. Unutar organskih acidsolubilnih frakcija najveći aktivitet nalazi se u grupi šećernog fosfora, mada još uvek oko 3 puta manji od neorganskog aktiviteta. Zatim po veličini aktiviteta dolazi labilna frakcija fosfora iz ATP sa iznosom radioaktiviteta između četvrtine i petine aktiviteta neorganske frakcije. Dalje po veličini sledi radioaktivnost stabilnog fosfora iz ATP, koja se kreće oko 1/10 do 1/8 aktiviteta neorganske frakcije. Najzad, sa približno podjednakim iznosima, dolazi fosfor iz adenilne kiseline i iz kofermenata, čineći najniže vrednosti radioaktivnosti u grupi acidsolubilnih frakcija, a iznoseći manje od desetine, te više od šesnaestine aktiviteta neorganske frakcije.

Kod nukleoproteida i fosfolipoida prosečna veličina radioaktiviteta posle zasićenja frakcije radiofosforom dostiže oko 2,5—3 puta veće vrednosti od aktiviteta neorganske frakcije. Upadljivo je da se ovaj visoki prosek dostiže znatno kasnije nego kod ma koje druge frakcije. Od svih podataka iz istog vremenskog intervala (ali od raznih eksperimentalnih serija) uzeli smo srednju aritmetičku veličinu. U naslovu tabele br. 3 za svaki vremenski interval naznačeno je iz kojih serija su uzeti podaci.

U tabeli 3/B data je procentna raspodela radiofosfora među jetrinim frakcijama za razne vremenske intervale. Tako napr. aktivitet šećernog fosfora iznosi prosečno 32,2% neorganskog aktiviteta s relativno dobrim podudaranjem u svim vremenima: veće odstupanje i s p o d proseka nalazi se samo u vremenskom intervalu od 216 sati (22,3%), dok veće odstupanje i z n a d proseka nalazimo u vremenskom intervalu od 12 sati (51,5%). U ostalim vremenima vrednosti se obično kreću između 25% i 36%. Nešto veća odstupanja nalazimo u labilnom fosforu iz ATP, dok su odstupanja oko srednje vrednosti kod stabilnog fosfora iz ATP-a, kao i u fosforu iz adenilne kiseline, odnosno iz kofermenata, manje nego u šećernoj frakciji. U fosforu iz adenilne kiseline i iz kofermenata ispod proseka su aktiviteti iz prva dva vremenska intervala (2 i 4h). Kod nukleoproteida i fosfolipoida prosečna vrednost nastaje tek počev od 48 sati.

U poslednjem stupcu tabele 3/B (kolona 14) nalaze se prosečne veličine radioaktivnosti za eksperimentalna vremena posle 48 h, a iskazane su u procentima neorganskog aktiviteta. Vidi se da je prosečna procentna veličina radioaktivnosti šećernog fosfora za čitavi eksperimentalni period ravna približno trećini radioaktivnosti neorganske frakcije. Aktivnost labilnog fosfora iz ATP za jednu trećinu je manja od aktiviteta šećernog fosfora, odnosno čini nešto više od petine aktivnosti neorganske frakcije. Stabilni fosfor iz ATP nosi svega deset procenata aktivnosti neorganske frakcije, ili oko polovinu aktivnosti labilnog fosfora iz ATP. Aktiviteti u fosforu adenilne kiseline odnosno u fosforu kofermenata iznosi 7,9% odnosno 7,2% od aktiviteta neorganskog fosfora. Procentna veličina radioaktiviteta nukleoproteida iznosi 249,5% aktiviteta neorganske frakcije kod postignute ravnoteže, dok analogna veličina za fosfolipoide iznosi 305,7%.

Časovi žrtvovanja	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	192 h	216 h	384 h	864 h	Prosečne vrednosti
	I + II + III	I + II + III + IV	I + III	II	II + III	II + III	I	II + IV	IV	I	I + IV	I	
Ekspirimen. serije	12	12	7	4	8	12	4	8	4	4	8	4	
Broj anal. pacova	12	12	7	4	8	12	4	8	4	4	8	4	
A													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	
Neorganski P	579,812	416,268	142,468	106,656	93,550	67,108	25,875	46,920	14,680	9,587	4,305	2,735	
Ukupni P iz šećer.	177,264	121,583	52,389	54,852	25,493	21,122	9,438	14,366	4,775	2,141	4,058	990	
Labilni P iz ATP	137,055	103,325	42,133	24,100	11,725	14,285	5,278	10,366	2,551	2,100	1,243	498	
Stabilni P iz ATP	90,847	35,325	18,666	18,829	10,025	9,670	2,639	5,791	1,665	1,300	329	263	
P iz adenil. kisel.	35,360	28,796	10,795	8,067	10,070	6,845	3,058	3,087	1,265	848	351	271	
P iz kofermenata	27,485	31,270	9,012	9,583	7,487	5,779	2,287	3,068	800	742	252	213	
P iz nukleoprot.	111,283	164,591	119,150	66,833	134,300	168,158	28,975	138,479	41,350	21,340	7,976	5,520	
P. iz fosfolipoida	163,508	274,022	154,000	235,200	241,000	227,500	74,000	174,525	56,900	26,825	8,825	7,317	
B													
Neorganski P	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—	100,—
Ukupni P iz šećer.	30,6	29,5	37,0	51,5	25,1	31,8	36,6	30,9	32,6	23,3	25,4	32,1	32,2
Labilni P iz ATP	23,6	23,5	29,6	22,7	13,3	21,4	20,4	22,2	17,5	21,9	29,8	18,2	22,5
Stabilni P iz ATP	15,1	7,9	13,1	8,2	10,7	14,3	10,2	12,5	7,2	13,5	8,6	9,9	10,9
P iz adenil. kisel.	6,1	6,8	7,6	7,6	10,8	10,2	11,8	6,8	8,6	8,8	7,8	8,1	7,9
P iz kofermenata	4,7	7,4	6,4	9,0	8,0	8,6	7,8	6,5	5,8	7,7	6,2	7,8	7,2
P iz nukleoprot.	18,8	39,5	61,2	62,8	170,4	252,0	111,—	297,8	283,—	213,—	235,7	203,—	249,5
P. iz fosfolipoida	28,3	65,5	108,0	222,—	258,—	358,0	266,—	363,5	—	276,—	257,5	258,—	305,7

PROSEČNA RASPODELA RADIOFOSFORA MEĐU FRAKCIJAMA U JETRI PACOVA

A — apsolutne količine radiofosfora u frakcijama. Vrednosti ustanovljene sumiranjem cifara iz tablice br. 2 i de-
ljenjem sa brojem eksperimentalnih grupa u istom eksperimentalnom vremenu.

B — procentne veličine su ustanovljene deobom apsolutne količine radiofosfora frakcije sa apsolutnom količinom ne-
organskog fosfora toga vremena, i množenjem dobivenog broja sa 100.

Vidimo da se tokom vremena ispoljavaju karakteristična kretanja radioaktivnosti unutar organskih frakcija jetre, koja se mogu formulirati na sledeći način (uporedi sa grafikonom br. 5).

1) Apsolutna veličina radioaktivnosti dostiže kod svake organske frakcije najpre određeni maksimum. Vrlo brzo dostižu maksimume (uporedo sa neorganskom frakcijom) šećerni fosfor i fosfor iz labilne i stabilne frakcije ATP. Sporije nastaje maksimum u frakcijama fosfora iz adenilne kiseline i iz kofermenata. Sasvim sporo u fosforu iz fosfolipoida, a najsporije u fosforu nukleoproteida.

2) Posle dostignutog maksimuma, apsolutna vrednost aktiviteta svake frakcije opada brže ili sporije, prema prirodi same frakcije. Najveća brzina opadanja radioaktivnosti u organskim frakcijama posle maksimuma nadena je u fosforu iz šećerne grupe, odnosno u stabilnom i labilnom fosforu iz ATP. Veličina radioaktivnosti najsporije opada u nukleoproteidskom fosforu, a samo neznatno brže u fosforu iz fosfolipoida. Radioaktivnost fosfora iz adenilne kiseline i iz kofermenata opada znatno brže od aktiviteta u koloidnim organskim frakcijama, a sporije od aktiviteta u ostalim acidsolubilnim frakcijama.

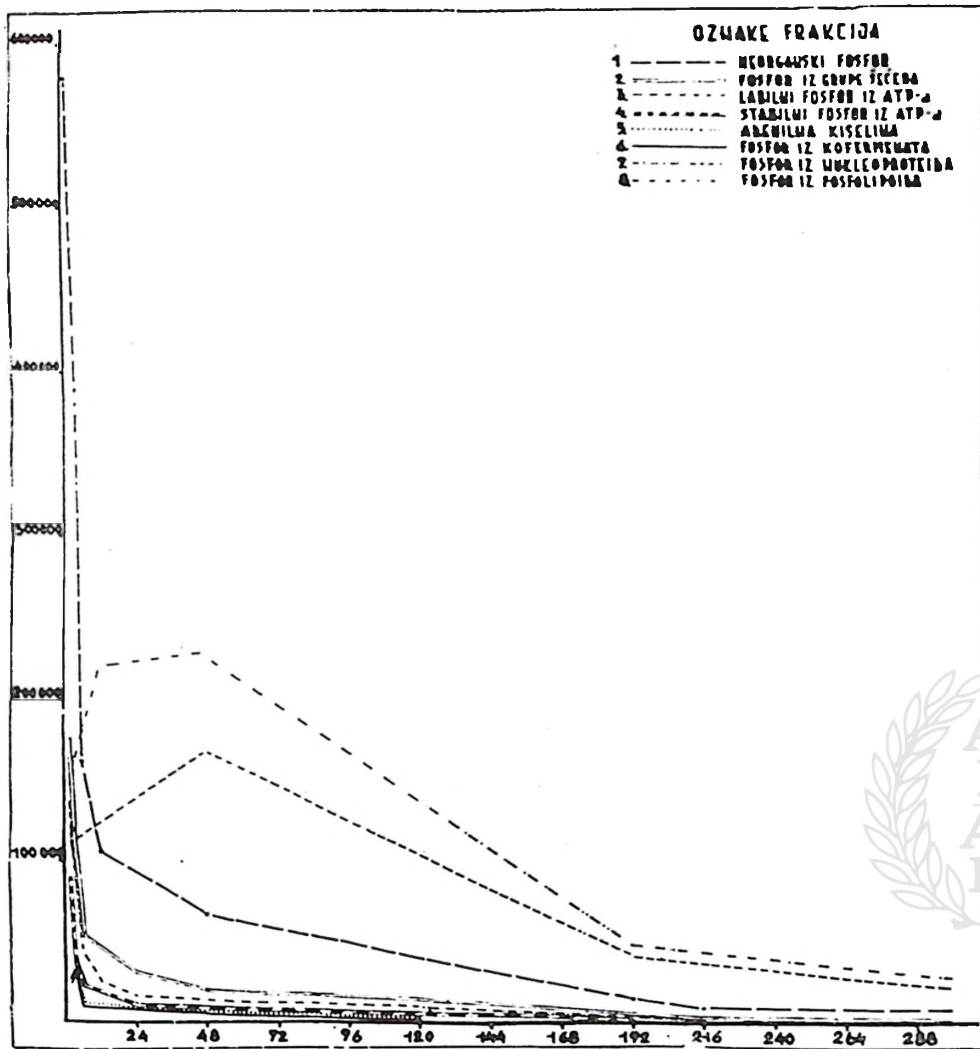
3) Najveće apsolutne iznose radioaktivnosti srećemo u frakcijama neorganskog fosfora, u fosforu iz nukleoproteida i fosforu iz fosfolipoida. Najmanje apsolutne veličine radioaktivnosti nalaze se u frakcijama fosfora iz adenilne kiseline i iz kofermenata. Ostale frakcije zauzimaju srednje apsolutne vrednosti između pomenutih (vidi grafikon br. 5).

4) Radioaktivnost neorganske frakcije dostiže u prvim satima tako visoke apsolutne iznose koje nikada ne dostiže nijedna od organskih frakcija. Iza neorganske frakcije najveći maksimumi aktivnosti fosfora postignuti su u fosforu fosfolipoida, koji dostižu ipak samo 38% od veličine maksimuma neorganske frakcije fosfora. Mada i apsolutni aktiviteti nukleoproteidskog fosfora dostižu velike iznose, nikada ne premašuju trećinu maksimuma apsolutnog aktiviteta neorganske frakcije (pogledaj grafikone: 3, 4 i 5).

5) Tokom prvih sati eksperimenata neorganska frakcija poseduje ne samo najveće apsolutne već i najveće relativne iznose radioaktiviteta. Pošto apsolutna radioaktivnost neorganske frakcije opada brže od nekih organskih, to već posle 6 sati apsolutna veličina neorganskog aktiviteta biva premašena napr. intenzitetom radioaktivnosti fosfolipoida, što u suštini ostaje do kraja eksperimenta. Slično stoje stvari i sa nukleoproteidima, samo što se izjednačenje apsolutne radioaktivnosti njihovog fosfora sa aktivitetom neorganske frakcije postiže tek za 10—12 sati posle unošenja radiofosfora (vidi grafikon br. 5).

6) Praćenje krivulja radioaktivnosti pokazuje zanimljive rezultate. Upadljiva su tri tipa krivulja. Prvi tip nalazimo u neorganskoj frakciji. Po tome tipu kreću se i aktiviteti u grupi šećernih frakcija, labilnog i stabilnog fosfora iz ATP-a. Drugi tip krivulja nalazi se u fosforu iz adenilne kiseline i kofermenata. Treću grupu krivulja radioaktivnosti pokazuju nukleoproteidi i fosfolipoidi (uporedi grafikone br. 3, 4 i 5).

7) Procentna raspodela radioaktivnosti među razne frakcije u pojedinim vremenskim intervalima zavisi od trajanja eksperimenta, odnosno od toga da li su merenja vršena u ranijim ili kasnijim vremenskim intervalima posle unošenja radiofosfora. Sume relativnih (procentnih) veličina radioaktiviteta analizovanih frakcija rasla je do trenutka uspo-



U zajednički koordinativni sistem prenete su krivulje (samo generalne linije) svih frakcija iz grafikona br. 4. Dok se u grafikonu br. 4 mogu uočiti samo tipovi krivulja pojedinih frakcija, u grafikonu br. 5 su pristupačne analizi i proporcije raznih frakcija u pojedinim vremenskim periodima.

stavljanja ravnoteže. Posle toga zbir je do kraja eksperimenta ostao približno isti. Dok u prvim satima aktivitet neorganske frakcije premašuje i apsolutno i relativno sve aktivite organskih frakcija, dotle u kasnijim satima ovaj premasaj veličine radioaktivnosti neorganske frakcije biva sačuvan do kraja eksperimenta samo u odnosu na acidsolubilne organske frakcije. Naprotiv, u odnosu na fosfolipoide i nukleoproteide, stvari se obrću tako da ove frakcije u kasnijim vremenskim intervalima (fosfolipoidi počev od 6h, a nukleoproteidi počev od 12h) pokazuju i apsolutno i relativno veće aktivite od neorganskog fosfora jetre, što ostaje do kraja eksperimenta.

8) Posle uspostavljanja ravnoteže prenošenja fosfora, postiže se približno konstantna procentna raspodela aktiviteta među pojedine frakcije unutar svakog vremenskog intervala (sa manjim ili većim kolebanjima), tako da se aktiviteti frakcije održavaju do kraja eksperimenta u određenim međusobnim proporcijama (vidi tablicu br. 4/B).

9) Ravnoteža raspodele radiofosfora nastaje verovatno kada specifični aktiviteti date frakcije dostignu istu veličinu kao u neorganskoj frakciji (ova je u krajnjoj liniji služila kao sirovina za sintezu svih organskih fosfornih frakcija). Ravnoteža ne nastupa istovremeno u svim frakcijama. Najranije se postiže ravnoteža u frakciji šećera, labilnog i stabilnog fosfora ATP-a, nešto sporije u fosforu adenilne kiseline i kofermenata. Relativno mnogo sporije dolazi do ravnoteže u frakciji fosfolipida, a najsporije u frakciji nukleoproteida.

C) — ANALIZE OBIČNOG NEAKTIVNOG FOSFORA P^{31} U FRAKCIJAMA JETRE

Uporedo sa analizama radioaktivnosti izveli smo i hemijska kvantitativna merenja neaktivnog fosfora u fosforovim frakcijama (izuzev u propandiolfosfatu) u svim jetrama od devedeset i jednog pacova (kojima smo inače kao indikator za praćenje metabolizma prethodno bili dali radioaktivni P^{32}). Nalazi dobiveni ovim analizama izneti su u tablici br. 4. U nekim rubrikama tablice postoje praznine, koje su nastale kao posledica tehničke greške (prskanja epruveta u centrifugi, usled prevremenog bacanja neanalizovanog materijala omaškom laboranata, preturanjem posude s arastvorom i sl.) te sada nedostaju podaci za odgovarajuće frakcije u datim grupama iz nekih eksperimentalnih serija. Pošto je broj izvedenih analiza veliki, taj delimični nedostatak pokriva se vrednostima drugih serija za iste frakcije. Svaka cifra u priloženoj tablici predstavlja srednju vrednost dobivenu od po četiri pacova jedne grupe date serije, izuzev grupe A u prvoj seriji, gde je prilikom davanja izotopnog P^{32} jednom pacovu iscurio deo aktivnog fosfora iz sonde, te je životinja odmah eliminisana iz dalje analize (jer se nije moglo ustanoviti kolika je doza stvarno uneta u životinju). Pošto količine neaktivnog fosfora ne zavise od vremena proteklog između davanja radioaktivnog P^{32} i žrtvovanja pacova, u ovim tablicama ne postoje oznake eksperimentalnog vremena.

Pomoću kolorimetrijskih analiza utvrđeno je da količina neorganskog fosfora u jetri pacova najčešće iznosi između 20 i 30 mg. na 100 g sveže jetre. Međutim, ređe postoje i znatnija odstupanja prema višim i prema nižim vrednostima. Najveće odstupanje prema visokim vrednostima (38,5) nalazi se u grupi G, druge serije, dok je najmanja vrednost nađena u grupi S četvrte serije (8,05). Prosečna vrednost neorganskog fosfora iz analize jetara od devedeset i jednog pacova iznosi 25,69 mg na 100 g sveže jetre. Srednje aritmetičko odstupanje iznosi $\pm 6,14$, srednje kvadratno odstupanje $\pm 7,6$, a standardna devijacija $\pm 1,22$.

S obizrom da smo za izolovanje acidsolubilnih frakcija upotrebili tehniku po J. Sachs,u,animalo nas je da vidimo kako se naši rezultati za obični neaktivni fosfor slažu sa Sachsovima (16). Kod njegovih dveju rasa laboratorijskih pacova (Carworth i Sprague Dawley) neorganski fosfor u jetri iznosi skoro za jednu trećinu manje od našeg (18,5 i 19,2

Tablica br. 4
NEAKTIVNI P

Naziv frakcije	I Serija					II Serija						III Serija					IV Serija						V Serija	Srednja vrednost	
	A	B	C	D	E	F	G	I	K	J	H	E	F	G	H	I	J	S	R	K	L	M	A	%	Apsolutna
Neorganski P	25,67	30,6	21,47	35,2	37,6	28,76	38,57	27,28	28,0	21,77	28,8	35,0	—	17,9	19,9	13,7	19,0	8,05	25,12	20,60	27,0	35,0	26,2	100,—	25,69
Ukupni šećer. P	10,07	15,14	5,02	—	8,23	9,62	12,64	6,91	6,49	4,56	12,63	7,8	6,4	5,71	9,17	8,43	5,51	6,76	—	4,33	—	—	8,92	32,9	8,43
A. T. P. labilni — P	8,50	4,83	3,8	5,30	6,02	5,57	3,85	2,58	6,32	—	—	8,5	5,63	—	2,16	3,76	2,56	7,87	5,22	4,04	—	9,2	5,07	20,5	5,55
A. T. P. stabilni — P	5,75	2,57	3,48	3,09	4,90	2,7	3,8	1,7	1,6					—	—	8,35	1,8	4,29	3,89	2,4	—	7,7	7,3	16,1	4,34
P iz adenil. kis.	1,44	3,52	1,28	1,28	1,33	2,9	4,38	1,58	1,32		1,56	2,3	3,8	1,89	1,15	3,6	2,5	—	—	1,4	2,9	3,76	2,5	9,4	2,43
P iz kofermenata	1,169	2,13	1,75	1,154	1,43	1,64	1,345	1,832	1,404	0,895	2,53	3,1	5,3	1,99	8,4	3,8	4,5	4,9	1,9	1,6	—	2,9	4,62	10,3	2,64
P iz nukleoprot.	83,—	46,85	83,0	97,1	29,89	126,0	93,35	117,4	108,4	99,93	116,5	67,3	94,5	53,46	101,8	46,2	97,0	83,18	81,2	50,6	—	102,0	83,7	320,0	83,5
P iz fosfolipoida	59,23	81,93	30,56	32,23	115,7	103,2	138,0	141,8	130,0	144,0	153,8	81,6	57,3	57,0	59,6	95,—	262,0	128,1	46,2	121,5	32,7	29,7	92,35	356,0	94,81
<i>Ukupni P u jetri</i>	194,83	187,37	150,16	186,27	204,10	270,39	295,93	301,08	283,53	271,15	315,82	205,6		137,95	172,18	182,84	394,87	243,15	183,53	206,47		190,16	230,65		228,34

Količine običnog — neradioaktivnog — fosfora (P³¹) na 100 gr jetre pacova. Ispitano u 91 pacova (22 × 4 × 3).

mg⁰/₀), a i oscilacije su mu manje od naših (13,1 — 23,9 odnosno 14,4 — 26,4 mg⁰/₀). Dakle, u nas postoji niži minimum i viši maksimum nego u Sachsa, a srednja vrednost u našim pacovima je za 31⁰/₀ veća od njegove srednje vrednosti (16). Da li su to samo posledice tehničkih grešaka u našem radu, ili širih oscilacija usled većeg broja analizovanih pacova, teško je utvrditi. S obzirom na veći broj analiza (u nas analizovan 91 pacov, a u njega svega 38), bilo bi možda moguće da su u našem radu u analize došle i životinje sa većim individualnim odstupanjima. Dok u Sachsa individualne oscilacije iznose $\pm 29^0/0$, dotle u nas iznose $\pm 66,2^0/0$, dakle stepen relativne oscilacije oko srednje vrednosti dva puta je veći nego kod Sachsa (jer naš minimum ide niže, a maksimum više od njegovog).

Organske frakcije u našim analizama iskazane su nešto drugačije nego u Sachsa, prvo zato što smo vrednosti za grupu šećernih frakcija sabrali u jednu jedinstvenu cifru, i drugo, jer Sachs nije izneo podatke za sve organske frakcije u jetri, već samo za acidsolubilne. Prema tome, u našim nalazima neke frakcije nisu iskazane kao samostalne vrednosti (glikogenska, Cori-estar, itd.: triozofosfata), dok u Sachsa jesu. S druge strane, neke se frakcije kod nas nalaze u višku. Sastavljanje rezultata šećernih frakcija u zajedničku vrednost izvršili smo, jer trenutno kao pojedinačne frakcije nemaju neposrednog značaja za našu problematiku, pošto se u njima promene vrše, ne seobom fosforne kiseline, već transformacijom organskih radikala, ili premeštanjem fosforne kiseline unutar istog radikala. Za razliku od Sachsovih, naše analize obuhvatile su fosfolipoide i nukleoproteide, jer i ove frakcije nastaju u jetri spajanjem odgovarajućih radikala sa fosfornom kiselinom. Ako uporedimo samo one organske frakcije, koje su zajedničke u našoj i u Sachsovoj analizi, možemo ustanoviti da su prosečne količine naših organskih frakcija znatno manje od njegovih, tako da neslaganja naših sa Sachsovim rezultatima stoje u obrnutoj proporciji; dok je kod nas neorganska vrednost za oko 31⁰/₀ veća od njegove, dotle su njegove organske frakcije znatno veće od naših. To se najlepše može uočiti u tabeli u kojoj su uporedo prikazani Sachsovi i naši rezultati (vidi tablicu br. 5). Ako naše i Sachsove apsolutne vrednosti preračunamo u procentne veličine, tako da neorgansku frakciju uzmemo kao bazu za ekvivalenciju, tj. da našu i Sachsovu neorgansku frakciju označimo kao 100⁰/₀, vidimo da razlike ostaju i dalje upadljive. Razlog za postojanje ovako upadljivih razlika u suprotnim smerovima ne možemo naći ni u našim niti u njegovim analizama neaktivnog fosfora.

Osim sa Sachsovim, naše smo rezultate uporedili i sa nalazima drugih autora, ali nažalost postoji vrlo malo kompletnih radova u tom smeru. Hevesy daje (10) za neorganski fosfor u jetri pacova vrednosti od 19,4 do 30,6 te mu je srednja vrednost bliska našoj. Oscilacije oko srednje vrednosti kod Hevesyja iznose nešto preko $\pm 20^0/0$. Njegovi podaci za labilni P od ATP-a kod istih pacova kreću se između 5,7 i 22,3 mg⁰/₀. Od srednje aritmetičke vrednosti Hevesyjev labilni P pokazuje oscilacije u opsegu od oko $\pm 57^0/0$. Zasluga je Hevesyja što je ukazao na uzroke oscilacije. Hevesy je ustanovio napr. da dolazi do opadanja neorganske komponente kada se pacovima daje mnogo šećera sa hranom, dok istovremeno rastu organske. Minimalne vrednosti za neorgansku frakciju (19,4 mg⁰/₀) nalazio je kod pacova koji su imali maksimalne količine organski vezanog fo-

sfora (na pr. 22,3 mg⁰/o labilnog ATP-a). Maksimalni neorganski fosfor (30,6 mg⁰/o) našao je kod životinja hranjenih sa mnogo proteina, gde je ujedno ustanovljena i niska količina organski vezanog fosfora (na pr. 8,6 mg⁰/o labilnog P iz ATP-a) (10).

Prema ovim Hevesyjevim nalazima vezivanje fosfora za organske frakcije bilo bi proporcionalno sa porastom šećera u hrani, a možda i obrnuto proporcionalno sa količinom proteina u hrani (?), a verovatno nezavisno od viška masti u hrani (10).

Možda ne bi bilo bezrazložno na osnovu ovih Hevesyjevih nalaza pomisliti da su naši pacovi sa hranom uzimali malo šećera uz mnogo proteina. Što se tiče tipa hrane, naši su pacovi dobijali mleko AD LIBITUM (tj. u višku, te su jeli koliko su želeli). Doduše i zobi su imali AD LIBITUM, ali moguće bi bilo da su pacovi pretpostavljali mleko zrna-stoj hrani. Pošto u vreme izvođenja eksperimenata nismo imali na raspoloženju Hevesyjeve podatke, nismo ni znali za te činjenice. U budućim eksperimentima moraćemo voditi strogi režim dijete, uz redovnu registraciju utroška razne vrste hrane.

Ako u našim analizama uporedimo prosečne trednosti neaktivnog fosfora svake organske frakcije sa neorganskom, vidimo da proporcija šećernog fosfora prema neorganskom (u jetri) približno iznosi = 1:3, dok je proporcija labilnog fosfora u ATP prema neorganskom kao 1:5, odnosno stabilnog fosfora u ATP prema neorganskom približno kao 1:6, 25. Proporcija fosfora u adenilnoj kiselini prema neorganskom oko 1:11. Kod Sachsa proporcije fosfora organskih frakcija prema neorganskom fosforu sasvim su drugačije (vidi tablicu br. 5).

T A B L I C A b r. 5

	Naziv frakcije	Naši rezultati		Nalazi Jacoba Sachsa	
		Neaktivni P ³¹		Neaktivni P ³¹	
		Apsolutne vrednosti u mg%	%	%	Apsolutne vrednosti u mg%
1	2	3	4	5	6
1	Neorganski P	25,69	100,—	100,—	19,2
2	P iz grupe šećera	8,43	32,9	97,—	18,6
3	Labilni P iz ATP	5,55	20,5	86,5	16,6
4	Stabilni P iz ATP	4,34	16,1	34,4	6,6
5	P iz adenilne kiseline	2,43	9,4	21,3	4,1
6	P iz kofermenta	2,64	10,3	13,5	2,6
7	P iz nukleoproteida	83,5	320,—		
8	P iz fosfoliopoida	94,81	356,—		

Količine neaktivnog fosfora iz nukleoproteida i fosfolipoida u našim eksperimentima (Sachs ne daje podatke za ove materije) dva do tri puta premašuju vrednost neorganskog fosfora u jetri. Pošto Hevesy, kao ni Sachs, ne daje kompletne podatke o raspodeli neaktivnog fosfora među sve jetrine frakcije, teško je uporediti naše nalaze sa njihovim podacima, pa ni sa drugima iz literature. Jedini uporedivi podatak za ove dve frakcije našli smo u monografiji H. Bernarda i Gajdosa (2), gde se citiraju analize Javilliera i Allairea (11). Prema ovim podacima ukupna količina P^{31} u jetri pacova (na 100 g svežeg tkiva) iznosi 289 mg. Pri tome na fosfolipoide od toga otpada oko 114 mg^{0/0} a na nukleoproteide oko 53 mg^{0/0} fosfora. U poređenju sa ovim podacima, naši bi nalazi za ukupni fosfor jetre (prosečno oko 228 mg^{0/0}) bili niži od nalaza pomenutih autora. Međutim, kada uporedimo naše rezultate iz pojedinih eksperimentalnih serija i grupa, nalazimo da u naših pet grupa ukupni fosfor jetre iznosi više od njihovog proseka, dok je u tri grupe samo neznatno niži od njihove vrednosti. U ostalim grupama pacova naše vrednosti znatno su niže od njihovih. Za fosfolipoide jetre pacova naši su rezultati niži od nalaza tih autora (94,8 mg^{0/0} namesto njihovih 114 mg.) dok su za nukleoproteide viši (83,5 mg^{0/0} namesto njihovih 53 mg^{0/0}).

Ukupni acidoslubilni fosfor iz naših analiza znatno je niži od odgovarajućih vrednosti kod J. Sachsa i G. Hevesyja (16, 10). Količina fosfora u lipidima i nukleoproteidima ostaje (prema radovima Mayera i Schaefera) konstantna mada se u njima pojedine komponente neprekidno obnavljaju (13).

Iz gornjih izlaganja se vidi da se naši srednji rezultati, dobiveni analizom običnog neaktivnog fosfora P^{31} , ne poklapaju potpuno sa svim nalazima u literaturi. Oni su ipak bliski nalazima Hevesyja, kod koga je opseg oscilacije tako velik da u sebi obuhvata i nalaze J. Sachsa i naše, dajući uz to i objašnjenja za postojanje razlika.

D) — ODNOS IZMEĐU RASPODELE RADIOFOSFORA I RASPODELE OBIČNOG NEAKTIVNOG FOSFORA U ORGANSKIM SPOJEVIMA JETRE PACOVA

Dok smo u tablici br. 6 vrednosti za neaktivnu komponentu fosfora u raznim jetrinim frakcijama iz naših analiza uporedili samo sa nalazima J. Sachsa, dotle ćemo u sledećoj tablici naše rezultate za radioaktivnu komponentu P^{32} uporediti i sa našim sopstvenim vrednostima za obični neradioaktivni fosfor P^{31} . Za upoređivanje količine neaktivnog fosfora P^{31} bilo bi moguće koristiti kako apsolutne iznose izmerenih količina ove komponente (iz 100 g sveže pacovske jetre), tako i njihove procentne iznose. Naprotiv, nemoguće je za radiofosfor jednostavno upoređivati apsolutne veličine radioaktivnosti frakcija iz 100 g sveže jetre, jer su u sukcesivnim intervalima duž vremenske osovine veoma različite (vidi ranija poglavlja). Stoga smo čak i za međusobno upoređivanje raspodele samog radiofosfora među razne frakcije jetre u uzastopnim vremenskim intervalima, bili prisiljeni da koristimo isključivo procentne veličine. Upoređivanje radioaktivnog sa neaktivnim fosforom moguće je jedino na bazi procentnih vrednosti. U ranijem tekstu već je pokazano da je raspodela radiofosfora u grupi acidsolubilnih frakcija uravnotežena već posle četvrtog sata (računajući od trenutka unošenja u organizam),

dok se ravnoteža raspodele u frakciji fosfolipoida i nukleoproteida postiže znatno kasnije. Da bismo izvršili upoređenja između radioaktivnog i običnog fosfora, morali smo, prema tome, i sve količine neaktivnog fosfora frakcije preračunati u procentne po istome kriterijumu po kome je to već učinjeno za radiofosfor, tj. i za neaktivni fosfor kao 100% uzeta je količina neorganske frakcije.

Kada pak procentne veličine radioaktiviteta u frakcijama uporedimo sa procentnim količinama neaktivnog fosfora u njima, u obe vrste fosfora nalazimo veoma bliske vrednosti procentnih veličina za iste frakcije, mada su sama merenja vršena putem dva sasvim različita i tehnički nezavisna metoda rada. Kada se za obe vrste fosfora (za radioaktivni kao i za neradioaktivni) neorganska frakcija uzme kao osnova za 100%, tada šećerni fosfor u obe komponente čini oko 32% neorganske frakcije (razlika je 0,7). Labilni fosfor iz ATP u obe komponente kreće se između 20 i 22% (razlika = 2,2%). Najveća razlika između radioaktivne i neradioaktivne komponente u grupi acidsolubilnih frakcija nađena je u stabilnom fosforu iz ATP-a (razlika = 5,5%). U fosforu iz adenilne kiseline (razlika = 1,5%) nađena je manja, a u fosforu iz kofermenata veća razlika (razlika = 3,1%) nego u labilnom fosforu iz ATP-a. Mada su razlike između radioaktivne i neradioaktivne komponente fosfora iz fosfolipoida i nukleoproteida znatno veće od razlika u grupi acidsolubilnih frakcija, ipak su i one još u granicama fizioloških kolebanja, odnosno unutar analitičkih razlika nađenih pri merenju kod raznih eksperimentalnih grupa i serija (razlike između P^{32} i P^{31} = oko 18%). S obzirom na jedino moguću tehniku rada (za svaki vremenski interval rađeno na drugoj grupi životinja), možemo smatrati da su procentne količine dveju vrsta fosfora u nukleoproteidima i fosfolipoidima međusobno dovoljno bliske da bi se u daljem izlaganju mogle tretirati kao vrednosti istoga reda.

Činjenica da se primenom sasvim različitih metoda merenja (a pod inače teškim eksperimentalnim uslovima, jer je svaki vremenski interval ispitivan na drugoj grupi životinja) dobijaju vrlo podudarni rezultati za dve vrste fosfora, dozvoljava zaključak da postoji paralelnost između veličine prometa radiofosfora i običnog (neaktivnog) fosfora u jetri pacova. Dok se za radiofosfor (merenjem njegove radioaktivnosti u sukcesivnim vremenskim intervalima) može pratiti brzina njegovog ugrađivanja u organske frakcije jetre, kao i brzina izlaženja iz tih frakcija, dotle je to za obični — neaktivni fosfor veoma teško. Uporednost prometa obeju vrsta fosfora postiže se počev od trenutka kada se u svim frakcijama u jetri dostigne isti stepen specifične aktivnosti za njihov fosfor. Mi doduše nismo smatrali za potrebno da svaki put izračunavamo veličine specifične aktivnosti fosfora iz svake frakcije i u svakom intervalu, pošto nam to i nije bio eksperimentalni zadatak. Ipak, već je tablica br. 3/B pokazala da jednaka specifična aktivnost biva postignuta u svim frakcijama jetrinog fosfora u trenutku kada se proporcije raspodele radiofosfora među njima izjednače i pored razlika u veličinama aposlutnih aktiviteta fosfora frakcije u sukcesivnim vremenima. Posle dostignute ravnoteže, proporcije radioaktivnosti se zatim održavaju oko izvesne srednje veličine tokom čitavog eksperimenta, nezavisno od neprekidnog smanjivanja apsolutne veličine radioaktivnosti u frakcijama, i u čitavoj jetri. Prema tome, proučavanje radioaktivnosti fosfora u jetrinim frakcijama daje nam podatke koji doprinose lakšem uočavanju dinamike sin-

teza i razlaganja tih frakcija. Sagledavanje tih činjenica je osobito olakšano kada se uporede proporcije raspodele neaktivnog fosfora sa proporcijama radiofosfora među frakcijama pre uspostavljene i nakon postignute ravnoteže između sinteza i razlaganja frakcija. Ovo će nam sa svoje strane možda omogućiti da sa više izgleda na uspeh pokušamo prodreti u problem reakcionog poretka kojim radiofosfor protiče kroz sistem organskih jedinjenja u jetri pacova.

Podudarnost među raspodelama dveju vrsta fosfornih izotopa u jetri pacova dala nam je potstrek da pokušamo tražiti da li postoji slična podudarnost i sa nalazima drugih autora u pogledu raspodele fosfora u jetrinim frakcijama (kod pacova). Nažalost, izuzev podataka od J. Sachsa,

TABLICA br. 6

1	Naziv frakcije	Nalazi Jacoba Sachsa		Naši rezultati		
		% izračunat prema količini neorganskog P	3 × smanjeni procenti organskih frakcija	Neaktivni P ³¹ u %	Radioaktivni P ³² u %	Srednje vrednosti % između P ³¹ i P ³² iz naših analiza
2	3	4	5	6	7	
1	Neorganski P	100,—	—	100,—	100,—	100,—
2	P iz grupe šećer. fr.	97,—	32,4	32,9	32,2	32,55
3	Labilni P iz ATP-a	86,5	28,8	20,5	22,7	21,6
4	Stabilni P iz ATP-a	34,4	11,4	16,1	10,6	13,35
5	P iz adenilne kisel.	21,3	7,1	9,4	7,9	8,65
6	P iz kofermenta	13,5	4,5	10,3	7,2	8,75
7	P iz nukleoproteida			320,—	249,5	288,25
8	P iz fosfoliopida			356,—	305,7	330,—

druge kompletne analize ni o neaktivnom niti o radioaktivnom fosforu u frakcijama pacovske jetre nisu nam stajala na raspoloženju. Za Sachsove rezultate već smo ukazali da se veoma razlikuju od naših nalaza (vidi tablicu br. 6) kako u apsolutnim, tako i u procentnim iznosima.

Međutim, Hevesyjeva tvrdnja da se količina ugrađivanja fosfora u neorganske frakcije jetre povećava kod ishrane pacova obilnim količinama šećera dala nam je ideju da bi upoređivanje naših i Sachsovih rezultata možda trebalo postaviti na adekvatniju osnovu. Naime, umesto da nam kao osnova za upoređivanje služi samo neorganska sirovina fosfora, uzeli smo pored toga kao osnovu ekvivalentnosti još i količinu fosfora u grupi šećera: trebalo je videti kako će se ponašati procenti ostalih organskih frakcija kada izjednačimo procentne veličine za šećernu grupu. Odmah se pokazalo da je u Sachsovim nalazima šećerni

fosfor oko 3 puta veći od našeg (i apsolutno i procentno). Stoga smo sve procentne vrednosti za Sachsove nalaze iz tablice br. 5 (izuzev neorganske frakcije) podelili sa brojem 3, te smo za organske acidsolubilne frakcije dobili nove cifre, koje su izložene u koloni 4 tablice 6. Radi boljeg pregleda u krajnjoj levoj koloni — 3 — prenete su i prvobitne procentne veličine iz Sachsove tablice, gde je procenat sračunat neposredno prema neorganskoj frakciji kao 100%-oj. Kolona 4 pokazuje da je relativna raspodela količina — neaktivnog fosfora u grupi acidsolubilnih organskih frakcija u jetri pacova veoma bliska obema našim raspodelama (kada se šećerni fosfor u našim i Sachsovima nalazima uzme kao jednaka procentna vrednost). Zanimljivo je da se naši procenti za radioaktivni fosfor bolje slažu sa Sachsovima procentima za neaktivni fosfor nego sa našim sopstvenim procentima za neaktivnu vrstu fosfora. Neslaganje između naših i Sachsovih vrednosti za labilni fosfor u ATP-u očigledno dolazi od tehničke greške koja je nastala u našim i Sachsovima analizama. U našim analizama radioaktivnosti ove frakcije postoji neproporcionalno visoki labilni fosfor u odnosu na stabilni: labilni je za 2,14 puta veći od stabilnog, što je principijelno nemoguće, jer u ATP-u pored jednog ekvivalenta stabilnog fosfora može biti vezano maksimalno još dva ekvivalenta labilnog fosfora. Prema tome višak od 0,14 u labilnoj frakciji očigledno je greška u analizi. Slično je i u Sachsovima analizama, jer je kod njega proporcija nadmašena čak za 0,62 (tj. stabilna prema labilnoj frakciji odnosi se kao 1:2,62), što je principijelno nemoguće. U labilnom fosforu naše neaktivne komponente naprotiv proporcija je niža od maksimalne, tj. stabilni P odnosi se prema labilnom P kao 1:1,27, što je moguće, jer je vrednost za labilni P ispod granica maksimalnog zasićenja labilnog P-a u ATP-u. Međutim, ako iz naših dvaju rezultata (radioaktivnog i običnog P) uzmemo srednju vrednost, bićemo u granicama teorijske proporcije ovih dvaju frakcija. Prema tome, moraćemo i Sachsovu proporciju dovesti u sklad sa teorijskom proporcijom labilnog i stabilnog fosfora. U tom slučaju Sachsov redukovani procenat (tj. kod izjednačenih vrednosti za šećere) za stabilnu frakciju pokazuje idealno poklapanje sa našim radioaktivnim fosforom za tu frakciju, odnosno neznatno se razlikuje od naše srednje vrednosti dobivene iz dveju vrsta fosfora. Izuzev u frakciji kofermenata, Sachsove vrednosti se bolje slažu sa našim radioaktivnim procentima od naših sopstvenih rezultata za neaktivni fosfor. Dakle, ne samo u obe naše, već i u Sachsovoj analizi postoji slična proporcija procentne raspodele fosfora unutar organskih frakcija acidsolubilne grupe, nezavisno od sasvim različitih apsolutnih veličina tih frakcija. Istovremeno se u tablici br. 5 vidi da naša i Sachsova organska grupa (sa istom proporcijom raspodele fosfora unutar raznih organskih frakcija) ne pokazuju iste proporcije »vizavi« svojih neorganskih frakcija. Obe vrste našeg fosfora iz organskih frakcija slažu se podjednako sa svojom vrstom neorganskog fosfora.

Ova nova podudarnost između proporcija raspodele fosfora u našim i Sachsovima analizama organskog fosfora u jetri pacova veoma nas je impresionirala, jer je ustanovljena na Sachsovom materijalu, koji na prvi pogled tako upadljivo odstupa od naših vrednosti u apsolutnim veličinama. Gornje otkriće je utoliko značajnije, jer pokazuje da organske frakcije u jetri pacova reaguju sa neorganskim fosforom jetre kao jedinstveni sistem, tj. kao celovita grupa. To znači da ni porast niti smanjenje u ma

kojoj organskoj frakciji ne može nastupiti nezavisno od ostalih frakcija ovog jedinstvenog sistema. Neočekivani rezultat daje nov osnov da se, iz još jedne perspektive pokuša objasniti Hevesyjeva tvrdnja, jer nagoveštava zašto ukupna količina fosfora u jetrinim organskim frakcijama zavisi od količine šećera u hrani.

Ovaj nalaz pored toga nagoveštava još i nešto drugo: da među organskim frakcijama u jetri verovatno postoji određeni reakcioni poredak prenošenja fosfora. Pri tom izgleda da šećerna frakcija stoji na čelu odgovarajućeg prenosilačkog niza, dirigujući verovatno dinamiku prenošenja fosfora preko ostalih članova toga niza. Dakle, šećerna grupa morala bi igrati u neku ruku ulogu bilo DONATORA bilo energetskog AKTIVATORA fosfora za prenošenje na ostale članove niza. Moguće je da je šećer putem svoga intermedijernog metabolizma jedini sposoban za direktno vezivanje ili aktivisanje fosfora, dok to možda ne bi mogli činiti (?) ostali članovi toga niza. Ovu ideju trebalo bi svakako još proveravati kako sa teoretskog stanovišta, tako i pomoću novih eksperimenata na jetri pacova.

Iz dosad izloženih činjenica nužno sledi zaključak da organski spojevi jetre reaguju kao jedinstvena grupa sa njenim neorganskim fosforom. Dalje se može reći da je veoma verovatno da šećer stoji na čelu reakcionog niza koji prenosi fosfor. Međutim, izvan toga vrlo je malo činjenica poznato da bi se priroda i stepenice toga prenošenja mogle iz samog eksperimentalnog materijala neposredno objasniti. Stoga se kao prvi zadatak postavlja pitanje pronalaženja redosleda prenošenja fosfora u sistemu organskih jedinjenja u jetri, čime bi se stvorila osnova za ustanovljavanje reakcionog poretka toga sistema.

Jedan od koautora ove publikacije najpre je u drugom delu ovog rada prikazao metode i rezultate izračunavanja transporta, korišćenjem triju vrsta izvornih činjenica (porast radioaktiviteta u periodu njegovog uspona, vreme obnavljanja frakcija, jednačina Guldberg—Waagea). Zatim je, putem primene jednačina (koje je isti koautor u jednom ranijem saopštenju predložio vidi bibliografiju, br. 17) za izračunavanje specifične brzine sinteze i specifične brzine razlaganja, iz veličine transporta i koncentracije frakcija ustanovio konkretne veličine za specifične brzine (sinteze i razlaganja) u svim frakcijama.

Isti je koautor u trećem delu ove publikacije iz veličina transporta i reakcionih brzina najpre formulisao kriterijume koji su mu poslužili za rekonstrukciju reakcionog poretka frakcija ispitanih u ovom radu. Zatim je izvršio i samu rekonstrukciju. I kriterijumi i reakcioni poredak, koji proizlazi iz tih kriterijuma, grafički su prikazani u 2. poglavlju III dela. U trećem poglavlju autor je na primerima koncentracija i transporta frakcija iz ove publikacije, pokazao kakvi odnosi nastaju u reakcionom lancu ireverzibilnih procesa metabolizma između tih dveju vrsta veličina.

(Fiziološki institut Medicinskog fakulteta u Sarajevu)

A. SABOVLJEV, A. BEĆAREVIĆ, L. MICKOVIĆ & A. FAJGELJ, EXAMINATION OF PHOSPHORUS METABOLISM IN LIVER OF RATS BY RADIOPHOSPHORUS

SUMMARY

In the first (experimental) part of the paper, at the beginning, data are presented on the rate of excretion in 16 rats over a period of 18 days. The data are based on test for and measurements of radioactivity in 260 excreta of urine and feces respectively. The particular object of this measurements was to determine the balance of radiophosphorus exchange. Since each of the excreta of feces and urine was measured three times, the total number of measurements of radioactivity in excrements on rats was 1,560.

In a group of 87 rats the radioactivity of inorganic phosphorus in the liver was measured three times in each case, so the total number of measurements of activity in the inorganic fraction of the liver was 261.

The measuring of radioactivity in the blood of 20 rats was done 60 times.

Finally, the radioactivity was measured in twelve different organic fractions of the liver involving a group of 87 rats. Since in these cases each fraction was also measured three times, the total number of measured fractions was 3,132. If the above totals of the measurement of radioactivity in different components and samples obtained from the rats are all added up, the grand total amounts to 5,013, i. e. the number of measurements of radioactivity taken in experiments on rats.

A chemical quantitative analysis was also done in livers of the same group of rats, concerning the content of ordinary (not radioactive) phosphorus in organic and inorganic fractions. All together, the number of colorimetric measurements of ordinary phosphorus was 3, 393.

The results of these measurements formed the basis of experimental studies concerned with four different problems: 1) the balance of the turnover of radiophosphorus, 2) the distribution of radiophosphorus in several functional systems of the organism of rats, 3) the movement and distribution of radiophosphorus over the organic fractions — considered as a function of time — in the liver of rats, and 4) the distribution of ordinary phosphorus in liver fractions of rats.

1) The study of the radiophosphorus balance came first. The animals were each administered a dose of 10 microcuries of radiophosphorus in the stomach by means of a rubber tube. One 1,000 th part of the dose was kept, each time, as a standard gauge for the testing of momentary radioactivity by a Geiger counter (phosphorus standard gauge). This reference sample was kept until the end of the experiment, its activity being re-measured at certain fixed intervals. Every twenty-four hours the total quantities of the excreted radiophosphorus in the daily excreta were measured over a period of thirty-six days. During the first few days the measurement was concerned with a larger number of rats but the number of animals to be measured for radioactivity of the excreta gradually decreased (because one group after another had in turns to be sacrificed at fixed periods so that fractions of their livers could be used for an analysis of the content of radioactive and non-radioactive phosphorus). During the final days of the experiments the excrements on only four of the animals were collected, whereas in the first few days as many as 16 animals had been used for the purpose. The results established the fact

that the excretion rate was approximately 10 per cent in the course of the initial twenty-four hours; during the 2nd and 3rd days the rate was over 5 and 3 per cent respectively; then the rate of excretion gradually decreased to about 1 per cent. Around this intensity the radioactivity remained stationary for a longer period, at the same time continuing to decline steadily, though at a much slower rate than over the first few days. While the first 10 per cent became excreted during the first twenty-four hours, the following 10 per cent did so over the successive 3 days. It took another sixteen days before a third of the originally introduced dose was excreted. The excretion of one half of the amount of introduced radiophosphorus took over 50 days. The results of the experiments go to show that radiophosphorus stays in the organism for a long time, which as a rule allows of an effective tracing of its exchange in the organism.

2) The second set of problems studied in the experimental part was concerned with the distribution of inorganic radiophosphorus in particular functional systems of the organism of rats. The main object of the analysis was to establish what part of the retained phosphorus remains in the liver, or what the conditions are that affect the content of radiophosphorus in the liver during the experimental period, for the main theme of our paper is concerned with the exchange (the turnover) of radiophosphorus in the liver. Therefore, concurrently with estimations of radioactivity in the excreta, we also measured radioactivity in the blood, respectively in the liver itself. The measurement concerning the liver was done in all the series of experiment (all together four series of rats were used consisting of 20 to 24 animals each) while the radioactivity in the excreta was measured in the first series only, and that of the blood in the second.

Comparative measurements of radioactivity in blood, liver and excreta have shown that a constant rate of distribution of radioactivity soon establishes itself between blood, liver and excreta, which is maintained independently of continual changes in absolute rates of radioactivity in the systems concerned. Unavoidable technical errors (and possibly also the corresponding difference in the general speed of the process of metabolism in particular groups of rats), we can say that the experiments have abundantly demonstrated that in all blood (i. e. in a mass of 20 gr.) of one rat the radioactivity is maintained in the approximate proportion of from 1:1 to 1:1,3 in relation to the whole of the liver, while the radioactivity in all blood and the excreta is in the ratio of 1:7 — 1:10. These ratios are also borne out by the fact that the curve of decrease in radioactivity is very nearly identical in all three systems. Taking it all together, the absolute rate of radioactivity tends to decrease rapidly in all three systems, and the coefficient of radioactivity decrease in the blood during the 4 to 24-hour period is approximately 5,8:1, and in the liver during the 2 to 24-hour period it is 6,22:1, or 4,5:1 during 4 — 24 hours.

This group of experiments and the data obtained go to show — from the viewpoint of radiophosphorus distribution over the examined 3 functional areas — that the organism of rats behaves as a uniform (unione) reactive medium which, in a comparatively short time, establishes the balance of radiophosphorus distribution over the areas, retaining the same proportions until the end of experimental period. Accordingly the process of radiophosphorus exchange goes on in a correlative manner, the changes in one of the systems being made adequately manifest in the others.

3) The third and main set of problems dealt with in the paper was concerned with a study of the metabolism of radiophosphorus in the liver of rats and the rate of its distribution, considered as a function of time, in the organic compounds of the liver. This series of experiments was made upon a group of 87 rats. In aether narcosis, the livers were in each case taken out and placed without delay in liquid air. Extractions were then made in three stages, namely a) the excretion of acid-soluble fractions of phosphorus by J. Sachs's method, b) the excretion of lipid fractions by the partly modified G. Hevesy test, and c) finally, the residual phosphorus which had been bound in the nucleoprotein fraction was obtained from the remainder of the liver tissue. Liberation of this phosphorus from the tissue was done by the method of Kjeldahl in the first two series, and in the last two electric cradle was used.

Separate acid-soluble fractions were then detached (from the general acid-soluble extract) by the J. Sachs method. The phosphorus was finally liberated from these fractions by the technique used according to the directions of the method. From phospholipids the phosphorus was liberated by the same procedure as in the case of nucleoproteins (i. e. by the Kjeldahl method in the first 2 series, and by the use of the electric cradle in the last two). After being liberated from their organic connectives, all the phosphates (of organic as well as inorganic origin) were then left to settle in order to form a sediment as ammonium phosphomolybdates; they were used for the purpose of measuring the quantities of analytical (the ordinary, not radioactive) phosphorus contained in particular fractions, as well as for the counting of beta radiation of the radiophosphorus, which was always found intermixed and combined with the compounds of ordinary phosphorus. Non-active analytical phosphorus was determined by the quantitative-colorimetric method after Benedict. Beta rays were estimated by the use of the Geiger counter produced at the »Boris Kidrič« Institute for Nuclear Studies at Vinča. Colorimetric analyses were gauged by the Pulprich photometer with S-69 filter in the experiments concerned with the first 2 series, while all subsequent measurement was done by the use of Beckmann's spectrophotometer, model DU, by means of light and the wavelength of 750 millimicrons. The following were the fractions isolated from the liver: the inorganic, all sugar fractions (glycogen, glucose, and all intermediary products of its decomposition), the fraction of labile and stable phosphorus from ATP, adenilic acid and a fraction of coenzymes (viz. all acid-soluble fractions). The phospholipid fraction was not subdivided but analysed only as a whole, was also done in respect of the nucleoproteins.

The results of these analyses showed that motion of radioactivity of the organic fractions runs parallel to that of the inorganic ones, but only partly so, for the respective curves of radioactivity are different. The parallelism to inorganic phosphorus is shown by the sugar group and the labile as well as the stable fractions from ATP. The adenilic acid and coenzymes differ from all the acid-soluble fractions in that they are slow to reach the maximum of radioactivity of the phosphorus contained in the fractions, and also because of the slower rate of decrease in activity following the maximum. The greatest divergences from the inorganic fractions were found in the phospholipid and the nucleoprotein fractions, for they are the latest to reach the maximum while exceeding by far the activity-rate of the other fractions during the period of the decline of radioactivity. The comparisons of radioactivity between the liver fractions were made in accordance to two criteria. The first to be

compared were the absolute rates of radioactivity, and then the ratios of radiophosphorus distribution in the organic liver fractions were compared at particular successive intervals. It was shown that already after a two-hour interval (the time when the first rats were sacrificed) the distribution over the fractions having a motion of radioactivity parallel to that of the inorganic fraction proceeds in the same proportions as those of later periods. On the other hand, as regards the coenzymes and the adenilic acid the constancy of the rate of phosphorus distribution is realised only after an interval of two hours, that is to say, in the case of the adenilic and the coenzymes after 3 and 4.4 respectively. As regards the phospholipoids, the constant rate of radiophosphorus distribution is realised after 22.8 hours, while the nucleoproteids, the slowest of all, take as much as 30.7 hours. The constancy of the rates of radiophosphorus distribution goes to show by itself that the same specific phosphorus activity comes to be established in all liver fractions; however, this can only be determined directly on the basis of comparisons with the results of a quantitative analysis of ordinary (not radioactive) phosphorus.

4) The fourth series of analyses was concerned with the determination of quantities of ordinary phosphorus in the above liver fractions. The results of the analyses are shown in tabular form. As regards the conclusion, a special mention deserves the fact that the proportions of the ordinary phosphorus distribution in the liver fractions fully correspond with the proportions of their radioactivity. This fact only confirms the conclusion that follows from the constancy of percentual distribution of radioactivity after an interval of 30.7 hours. This shows that after the balance of distribution of radioactivity has been reached the specific phosphorus activity of all fractions actually becomes identical with the specific activity of inorganic fractions of the liver in a given time. The proportions of radioactivity for all time-periods after 30.7 hours being equal to the proportions of the ordinary (not radioactive) phosphorus, the specific activity of organic fractions cannot but decline corresponding to the decrease of specific activity of the inorganic fraction.

In comparing our results of the experiments relative to the ordinary non-active phosphorus with the findings of other authors in the field, we find that the averages of our organic phosphorus are lower and those of the inorganic phosphorus higher than those reported by, among others, J. Sachs, the increase in the percentage being approximately 30.0 and the decrease about 65.0 with reference to inorganic phosphorus and that of organic fractions respectively, as the result of experiments upon our rats and those of Sachs. The difference might be accounted for by the fact (established by Hevesy) that rats when given food rich in sugar tend to increase the organic and to decrease the inorganic fractions of the liver phosphorus. Hevesy's experimental rats who were given food containing large amounts of sugar showed a rats of phosphorus distribution in their liver fractions similar to that of Sachs's rats, whereas the rats with large amounts of protein and without sugar in their food showed a phosphorus-distribution rate similar to the one found in our animals.

Since it is sugar, as suggested by Hevesy, that determines the dynamics of the building-up of organic phosphorus compounds in the liver of rats, we decided to re-examine and compare once more our findings with those of Sachs on the basis of equivalency of saccharine phosphorus. We were much impressed on finding very similar proportions of phosphorus distribution within the organic group fractions by the side of totally different proportions of the whole group of organic fractions of our rats and those of Sachs, as

compared with the corresponding quantities of their inorganic phosphorus. It was this fact that suggested the idea of organic, as against the inorganic, liver fractions reacting as a uniform reactive system. The question soon arose whether it was possible to learn — from our experimental facts and data — the nature of the order of organic substances, that brings about this uniform reaction. Since the experimental facts failed to provide a direct answer, it became necessary to discover a method that should make such an attempt practicable. The method which suggested itself consisted in the application of Guldberg-Waage's law of the action of active masses upon the metabolism of phosphorus in the liver of rats. Since the experiments had pointed to the possibility of the reactive unity being brought about by the irreversible chain of metabolism, one of the co-authors of this paper first expounded the theory of the possibility in question (16), and in the second and third parts of this paper the same co-author applied the methods derived from his theoretical studies to the results of these experiments.

(The Institute of Physiology of the Faculty of Medicine,
Sarajevo University)

L I T E R A T U R A

1. Benedict, S. R. and Theis, R., — *Journ. Biol. Chem.*, — LXI, — 63, — (1924).
2. Bernard, H. et Čajdos, A., — *Les fonctions hépatiques*, — Paris, — (1952).
3. Bentalamffy, L., — *Theoretische Biologie*, — II bd., — Bern, — (1950).
4. Borsook, H., — *Biol. Rew.*, — 11, — 147, — (1936).
5. Brachet, J., — *Embriologie chimique*, — Paris, — (1949).
6. Chagraff, E. and Keston, A. S., — *J. Biol. Chem.*, — 134, — 515, — (1940).
7. Cohn, W. E. and Greenberg, D. M., — *J. Biol. Chem.*, — 123, — 185, — (1938).
8. De Groot, S. R., — *Thermodynamics of irreversible processes*, — Amsterdam, (1952).
9. Gaunt, W. E., Griffith, H. D. and Irving, J. T., — *J., Physiol.*, — 100, — 372, — (1941/2).
10. Hevesy, G., — *Radioactive indicators*, — New York-London, — (1948).
11. Javillier, M. et Allaire, H., — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, — 8, — 924, — (1926).
12. Keighley, G. L. and Borsook, H., — *Proc. Roy. Soc.*, — B — 119, — 488, — (1935).
13. Mayer, A. et Schaeffer, G., — *Journ. Pysiol. path. gén.*, — 15, — 773, — (1913).
14. Prigogine, I., — *Étude thermodynamique des processus irréversibles*, — Paris — Liège, — (1947).
15. Richet, C., — *Arch. physiol. norm. et path.*, — 26, — 232, — (1894).
16. Sachs, J., — *J. Biol. Chem.*, — 182/2, — 655, — (1949).
17. Sabovljević, A., — *ACTA Naučnog društva NR Bosne i Hercegovine*, — *Medic*, — VIII/4, — 55, — (1957).
18. Sabovljević, A., — *Ibid.*, — VIII/4, — 79, — (1957).
19. Sabovljević, A. i Perić, B., — *Ibid.*, — I — 179, — (1953).
20. Schoenheimer, R., — *The dynamic state of body constituents*, — Cambridge, — Massachusetts, — (1946).
21. Spiegelmann, S., and Kamen, M. D., — *Science*, — 104, — 581, — (1946).
22. Taylor, M. B. and Best, C. H., — *The physiological basis of medical practice*, — Baltimore, — (1945).
23. Tweedy, W. R. and Campbell, W. W., — *J. Biol. Chem.*, — 154, — 339, — (1944).

GRUJICA ŽARKOVIĆ

PRILOG METODOLOGIJI IZUČAVANJA EPIDEMIOLOŠKOG ZNAČAJA SOCIJALNE SREDINE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 11. VI. 1957 g.)

1. Socijalni faktori kao nerazdvojni dio multipne kauzalnosti bolesti

Između ljudi i njihove životne sredine postoji čvrsta uzajamna povezanost. Zdravlje ljudi u određenim socijalnim zajednicama ima određene i stalne karakteristike koje se mijenjaju samo utoliko ukoliko se mijenjaju životni uslovi. Izučavajući porijeklo bolesti, u većini slučajeva nalazimo da su one izraz niza različito kombiniranih upliva spoljašnjih faktora na ljudski organizam, čija opet reakcija na te uplive može biti različita prema starosti, spolu, imunitetu i ostalim urođenim i stečenim osobinama čovjeka.

Spoljnu sredinu grubo dijelimo na fizičku, biološku i socijalnu. Međutim, između fizičkih, bioloških i društvenih faktora koji uplivišu na zdravlje čovjeka postoji također uzajamna povezanost. Stanovanje kao takovo je dio fizikalne sredine, ali je ono ovisno o nizu socijalnih okolnosti. Postojanje i djelovanje komaraca, prenosilaca parazita malarije, biološka je pojava, ali je njihova rasprostranjenost danas, u eri savremenih insekticida, uslovljena određenim socijalnim faktorima.

U svim zbivanjima u univerzumu postoji uzajamna povezanost i uzajamno uplivisanje. Kad se radi o pitanjima zdravlja i bolesti pojedinaca, kao i ljudskih grupa, njih u cjelini možemo razumjeti samo ako ih posmatramo u procesu mnogostrukih uzajamnih uzroka i upliva čitave životne sredine na čovjeka.

Svi elementi životne sredine djeluju na ljude, ali i ljudi djeluju na sredinu i to, za razliku od životinjskih vrsta, ne uvijek na isti način, nego, zahvaljujući napretku tehnologije i ekonomike, na uvijek novi i snažniji način. U toj sposobnosti čovjeka da proizvodi svoja sredstva za život uvijek na novi i savršeniji način leži njegova snaga da mijenja slijepi tok prirodne nužnosti i postaje sve veći gospodar prirodnih i socijalnih zbivanja. Ta pojava, usavršavanjem i modificiranjem životnih uslova, dovodi do postepenog iščezavanja mnogih bolesti koje su u dosadašnjim historijskim epohama predstavljale glavni uzrok radne nesposobnosti, invalidnosti ili prerane smrtnosti ljudi.

Naučno objašnjavanje djelovanja socijalnih faktora na zdravlje i zdravlja naroda na socijalne uslove je moguće jedino ako se polazi od naučnog posmatranja ljudskog društva i zakona njegovog razvitka. Naučni metod za razumijevanje ljudskog društva su dali K. Marks i F. Engels u historijskom materijalizmu, koji pojave u društvu posmatraju sljedećim redoslijedom:

»Način proizvodnje materijalnog života uslovljava proces socijalnog, političkog i društvenog života uopće. Ne određuje svijest ljudi njihovo biće, već obrnuto, njihovo društveno biće određuje njihovu svijest« (K. Marks: Prilog kritici političke ekonomije, Kultura 1956, str. 8).

Zdravlje i bolest, život i smrt svakog pojedinca su biološki procesi, ali faktori spoljne sredine koji uslovljavaju te procese su u današnje doba determinirani pretežno socijalnim faktorima. Rodivši se, čovjek nezavisno od svoje volje dospijeva u određenu životnu sredinu koja odgovara datim uslovima proizvodnje, zasnovanim na određenom stupnju razvitka proizvodnih snaga. Na čovjekovo tjelesno i duhovno zdravlje utiče sve što se zbiva oko njega, pa prema tome i sve što se zbiva u ljudskom društvu. Prema tome, u ispitivanju upliva socijalne sredine na zdravlje je potrebno razmotriti uzajamnu povezanost između zdravlja i pojedinih vidova društvenog života i društvenih institucija.

Za razumijevanje upliva koje vrši ljudsko društvo na zdravlje ljudi potrebno je njihovu uzajamnu povezanost razmotriti makar u sljedećim pravcima:

1. Ekonomska struktura društva i zdravlje, a unutar toga naročito upliv proizvodnosti rada, tehnologije i odnosa vlasništva na zdravlje.
2. Značaj društvenih institucija za zdravlje, a naročito uloga države, društvenih i političkih organizacija i porodice.
3. Značaj kulturnih faktora, ideologije, obrazovanja i sistema društvenih vrijednosti kao elemenata koji uslovljavaju postanak bolesti, te olakšavaju ili otežavaju rad na unapređivanju zdravlja.

Zanemarivanje pojedinih socijalnih faktora ili njihovo nenaučno interpretiranje je najčešći uzrok jednostranosti ili grešaka u proučavanju uloge socijalne sredine kao medicinsko-ekološkog (epidemiološkog) faktora.

Nadalje, socijalne pojave treba posmatrati u procesu njihovog razvitka i međusobne povezanosti. Kad kažemo napr. da socijalna sredina djeluje na čovjekovo zdravlje, to zapravo znači da na zdravlje djeluju ekonomika, odnosi vlasništva, država, kultura i ideologija, tehnologija, zdravstvena služba itd. Svaka od tih komponenata društvene strukture djeluje na zdravlje ljudi direktno, ali i preko svog upliva na ostale socijalne pojave.

Razumijevanje socijalnih zbivanja je pretpostavka za razumijevanje zdravstvenih pojava u ljudskom društvu.

Problemi zdravlja međutim nisu u savremenoj medicinskoj nauci dovoljno objašnjeni u svijetu socijalnih zbivanja tako da nema ni približno jedinstvenog gledanja na to pitanje. Radi toga autori koji se bave socijalnom etiologijom bolesti ovaj problem tretiraju većinom jednostrano.

O tome da socijalne prilike igraju presudnu ulogu u epidemičkom procesu u ljudskom društvu, kao i u zdravlju pojedinaca, nema spora u nauci. No s tom polaznom točkom se i svršava jedinstvenost savremenih medicinskih autora u interpretiranju uloge socijalne sredine. U medicini se u najveće detalje izučava upliv svakog pojedinog mikroorganizma, otrova, fizikalnog faktora itd. na ljudsko zdravlje. Međutim, o socijalnoj sredini u cjelini i o pojedinim socijalnim faktorima, koji imaju mnogo veći značaj za ljudsko zdravlje, raspravlja se mnogo površnije. Socijalni faktori se većinom ne podvrgavaju detaljnim ispitivanjima kao ostali medicinsko-ekološki faktori. Iako se o važnosti socijalne sredine u medicini govori već oko stotinu godina, temeljitije studije o uplivu pojedinih socijalnih a naročito ekonomskih i kulturnih faktora se provode tek u novije vrijeme, a sinteze o povezanosti socijalne, biološke i fizičke sredine i njihovom sinergističkom i antagonističkom djelovanju u odnosu na zdravlje uopće nema. Uzrok tome nije u nedostatku objektivnog metoda za ispitivanje problema, jer su socijalne znanosti uopće, a tehnika socioloških ispitivanja posebno, napravili do danas već ogroman napredak. Demografija, statistika, sociologija, antropologija i socijalna antropologija, psihologija i socijalna psihologija, pravo i napokon ekonomske znanosti, jesu discipline koje su se u toku posljednjeg stoljeća razvile skoro do egzaktnih znanosti. Ove nauke, u kombinaciji sa savremenim znanjem o prirodi i kauzalitetu bolesti, omogućuju precizno ispitivanje uzajamnih upliva socijalne sredine i njezinih sastavnih elemenata, s jedne, i zdravlja ljudskih grupacija, s druge strane. Sporost i jednostranost u sprovođenju ovih odavno očekivanih i najavljenih studija i kontadiktarnost u interpretaciji uloge socijalne sredine u epidemiologiji masovnih bolesti ne proizlazi iz nevažnosti problema ili nedostatka pogodne tehnike ispitivanja, nego iz suprotnosti u savremenom svijetu. Objektivno ispitivanje i prikazivanje savremenog društva uveliko je otežano zbog postojanja suprotnih blokova među državama kao i zbog postojanja socijalnih klasa i suprotnih klasnih interesa u većem dijelu svijeta, ovo i nehotice navodi mnoge istraživače na pristranost i neobjektivnost u interpretaciji društvenih pojava, ili ih zbog »škakljivosti« teme odbija od istraživanja na ovom području, ili napokon uzrokuje ograničavanje njihovih studija samo na određene »nezabranjene« aspekte problema. Politika organizacije neprijateljskih blokova (»lagera«) među socijalističkim i kapitalističkim zemljama i podređivanje nauke momentalnim političkim interesima, te napokon unutarnja politička situacija u kapitalističkim, a i u nekim socijalističkim zemljama, još više u tim zemljama otežava i izvitoperuje objektivnu analizu socijalne sredine, kao najvažnijeg epidemiološkog faktora.

Međutim, izučavanje epidemiološke uloge socijalne sredine nema samo teoretski ili akademski karakter. Socijalne prilike djeluju na zdravlje, a nepovoljne zdravstvene prilike su teret za svako društvo i pretstavljaju kočnicu za njegov napredak. Poznavanje svih vidova djelovanja socijalne sredine na ljudsko zdravlje je neophodno, za svestrano dijalektičko upoznavanje epidemiologije masovnih bolesti, a još više za pravilno planiranje mjera za suzbijanje i smanjivanje smrtnosti, invalidnosti i obolijevanja u ljudskim zajednicama. Ilustracije radi navo-

dimo niz problema velikog praktičnog značaja koje je nemoguće naučno ispitati bez pravilne interpretacije socijalne sredine kao epidemiološkog faktora.

1. Kojim socijalnim faktorima se može objasniti zdravstveno stanje naroda u nekoj zemlji, a naročito s obzirom na razlike u obolijevanju, invalidnosti i smrtnosti unutar te zemlje ili u poređenju sa nekom drugom zemljom.

2. Uloga socijalne sredine i pojedinih socijalnih faktora kod pojedinih masovno raširenih bolesti.

3. Bolest, invalidnost i smrt kao ekonomski faktor, koji razara i uništava vrijednost ljudske radne snage, kao što korozija i kvarovi uništavaju strojeve. S obzirom da danas nauka pruža sredstva da se prevenira najveći dio bolesti i njihovih štetnih posljedica i s obzirom na to da u zaštitu zdravlja i zdravstvenu službu treba ulagati sretstva, postavlja se pitanje: koliko bi koštala primjena tekovina preventivne medicine, a kolike su štete što se one ne primjenjuju. Naći razumnu granicu ispod koje društveni standard i zdravstvena zaštita ne smiju da padnu, odn. razvijati ih u granicama rentabilnosti, jeste problem stvaranja naučnih osnova zdravstvene politike.

4. Problem visine i najracionalnije strukture lične potrošnje sa stanovišta zaštite i unapređenja zdravlja.

5. Problem strukture investicija za društveni standard sa stanovišta zaštite zdravlja.

6. Upliv tjelesnog i duševnog zdravlja na produktivnost rada i obrnuto.

7. Produktivnost i rentabilnost u radu zdravstvene službe. U kom pravcu razvijati zdravstvenu zaštitu, pa da se za utrošena sredstva dobiju najpovoljniji efekti (tj. koliko sredstava davati za preventivnu, a koliko za liječenje i rehabilitaciju.)

8. Problemi zdravstvene zaštite pri niskoj produktivnosti rada i malim prihodima stanovništva.

9. Teret bolesti, invalidnosti i smrtnosti na nacionalnom dohotku jedne zemlje.

10. Tehnologija i zdravlje — pojava novih bolesti u vezi s razvojem tehnologije i problem njihove pravovremene prevencije.

11. Zdravlje naroda i stanje zdravstvene službe kao faktor odbranbene gotovosti zemlje.

12. Uloga države u zdravstvenoj zaštiti.

13. U čemu se sastoje naučne osnove za vođenje zdravstvene politike?

14. Dobra i loša iskustva raznih zemalja u zdravstvenoj zaštiti.

15. Porodica kao epidemiološka jedinica.

16. Upliv visokog prirodnog priraštaja na zdravlje naroda i ekonomski razvitak zemlje.

17. Upliv raznih oblika porodica na tjelesno i duševno zdravlje naroda.

18. Upliv zaposlenosti majki na tjelesno i duhovno zdravlje djece.

19. Kako navesti ljude da počnu da se staraju za svoje zdravlje i učine za njega ono što je u granicama njihovih mogućnosti (problem kulture, sistema vrijednosti, običaja, vjerovanja i sl.)

20. Djelovanje religije na zdravlje i zdravstvenu zaštitu.

21. Problem modifikacije kulture, a naročito morala, u mentalnoj higijeni.

22. Sistem obrazovanja u odnosu na zdravlje naroda.

23. Šta mogu učiniti društvene organizacije u zaštiti zdravlja?

24. Sistem radničkog i društvenog upravljanja kao faktor unapređivanja zdravlja.

Ukratko: razmatranje djelovanja socijalnih faktora u pojedinim društvenim zajednicama i to pojedinačno i u cjelini njihovog djelovanja na sveukupno obolijevanje, invalidnost i smrtnost kao i na svaku pojedinu bolest za sebe — sve to traži naučno istraživanje i pruža široko polje za njega. Takav rad bi bio od velikog praktičnog značaja za zdravstvenu politiku svake zemlje.

Međutim, preduslov za uspješno studiranje ovih problema leži u naučnoj interpretaciji socijalne sredine, tj. u primjeni pravilne metodike ispitivanja. Biti naučan pri izučavanju epidemiološke uloge socijalnih faktora, to znači uzeti u obzir djelovanje svih socijalnih pojava na zdravlje, a ne graničiti se, za volju momentanih klasnih ili političkih interesa samo na neke pojave.

Svrha ovog rada je da pokaže koji socijalni faktori u savremenom društvu djeluju na ljudsko zdravlje i na koji način.

Metodiku, ilustriranu u ovom radu podacima iz objavljenih statistika i drugih izvora, može svaki istraživač koristiti u konkretnim epidemiološkim studijama određenih bolesti u određenim ljudskim zajednicama.

2. Razlika između životinjskih i ljudskih društava

Medicinari zbog svoga pretežno biološkog obrazovanja lako zapadaju u grešku da tumače zbivanja u ljudskom društvu biološkim umjesto socijalnim zakonima. Ljudi nisu jedina biološka vrsta u prirodi koja živi u zajednicama. Kod životinja, a naročito kod insekata, sretamo mnoge pojave koje nas potsjećaju na ljudsko društvo. Mravi i termiti se napr. bave poljoprivredom i baštovanstvom i imaju svoje krave. Oni vode ratove, imaju organiziranu odbranu, a među sobom razvijaju podjelu rada, imaju dječju zaštitu, sanitarnu službu, radnike i robove itd.

Ipak, između ljudskog društva, s jedne, i svih životinjskih zajednica, s druge strane, postoje bitne razlike. Socijalni organizam životinja funkcioniše na osnovu naslijeđenih impulsa, bez učešća svijesti i bez učenja. Zajednica insekata napr. ne pokazuje kao ljudsko društvo napretke ni promjene u svojoj organizaciji i djelatnosti iz generacije u generaciju. Teoretski, oplodena ženka bi mogla u slučaju propasti mravinjaka sama proizvesti, u toku nekoliko generacija, novo mravinje društvo koje će funkcionisati potpuno kao i staro. Kada bi, međutim, propali svi ljudi osim jednog para koji bi bio lišen znanja i iskustva svoje socijalne sredine trebalo bi da ponovo prožive mnoge hiljade generacija, pa da steku umijeća i znanja na kojima počiva savremeno društvo. Socijalni mehanizmi ljudskog društva se ne prenose kao kod insekata biološkim nasljedstvom, nego socijalnim nasljedstvom koje nazivamo kultura.

Socijalne zajednice među životinjama se znatno razlikuju, ali su njihovi socijalni tipovi strogo specifični i odgovaraju određenoj živo-



tinjskoj vrsti. Sve kolonije iste životinjske vrste imaju istu socijalnu organizaciju i to milionima godina unazad. Ljudske zajednice su, međutim, veoma plastične. Ljudsko društvo se neprestano mijenja i razvija, a unutar svake historijske epohe nalazimo hiljade zajednica sa različitom kulturom i socijalnom organizacijom.

U slučaju nepovoljnih uslova po život, životinjske zajednice uglavnom ne mijenjaju svoju sredinu, nego joj se prilagođavaju, ili propadaju. Da bi se u mravljim kolonijama izvršila podjela i organizacija rada, moralo je doći do promjene u tjelesnoj građi pojedinih članova kolonije. Čovjek se međutim malo prilagođava prirodi, nego on prirodu prilagođava sebi, stvarajući u tu svrhu sve moćnije oružje i koristeći se prirodnim silama. Sposobnost čovjeka da radi na mijenjanju i prilagođavanju prirode svojim potrebama pomogla mu je da se izdigne iz životinjskog svijeta, te postavši »čovjek roditelj« (homo faber), postane i gospodar prirode.

Pojavu rada u prirodi sretamo ne samo kod čovjeka nego i kod niza životinja. Prema Marksu (Kapital I—4), rad je proces između čovjeka i prirode u kome čovjek svojim vlastitim djelovanjem uslovljava, regulira i kontrolira svoju razmjenu materije s prirodom. Da bi iskoristio prirodu za svoje potrebe, čovjek, a isto tako i životinja, mora da obavi određeni posao. Razlika između ljudskog i životinjskog rada je u stepenu i snazi, u samostalnosti i mogućnosti njegovog daljeg razvijanja i usavršavanja. I životinje proizvode i djeluju kao prirodne sile prema prirodi, ali je »njihovo proizvodno djelovanje na prirodu koja ih okružuje jednako nuli u poređenju s prirodnim djelovanjem na njih. Samo je čovjek uspio da prirodi utisne svoj žig«. [Engels — (7)]

I kod najraznovrsnijih životinjskih zajednica podjela rada počiva uglavnom na razlikama njihove tjelesne građe, vezana je za njihovu tjelesnu strukturu, ne mijenja se i prema tome nije društvena, nego organska podjela rada. Kod ljudi se podjela rada zasniva na trajnim međusobnim odnosima biološki identičnih jedinki. Položaj u procesu rada odn. proizvodnje je glavni faktor koji određuje položaj pojedinaca u ljudskom društvu.

»U proizvodnji ljudi ne utječu samo na prirodu, nego i jedan na drugoga. Oni mogu da proizvode jedino radeći zajedno na određeni način i razmjenjujući svoje radove među sobom. Da bi proizvodili, oni stupaju u određene međusobne veze i odnose i samo u granicama ovih društvenih veza i odnosa vrši se njihov utjecaj na prirodu, obavlja se proizvodnja« [K. Marks (22)].

Zajednička proizvodnja povezuje ljude i stvara među njima nove odnose koji izlaze iz domena prirodnih sila. Javljaju se novi zakoni koji paralelno sa prirodnim silama uplivišu na vladanje i sudbinu ljudi: društveni zakoni. Ova činjenica pretstavlja polaznu tačku za izučavanje sociologije, historije, prava, kulture, pa i upliva socijalnih faktora na ljudsko zdravlje. Paralelno sa razvitkom načina proizvodnje materijalnih sredstava (uključivo razvitak tehnologije i odnose među ljudima s obzirom na vlasništvo sredstava proizvodnje), za ljudsko društvo sve manje važe slijepi biološki zakoni, a sve više društveni zakoni.

Ljudsko društvo nije statično, nego se neprestano mijenja iako se fizički tip čovjeka, biološki vrste *homo sapiens*, skoro nikako ne mijenja ili se to dešava samo u neznatnoj mjeri.

U historiji ljudskog društva, a i u savremenom društvu, ima mnogo ljudskih zajednica sa različitim uređenjem i načinom života. Ove se razlike uopće ne mogu objasniti biološkim razlikama među ljudima, pa čak ni različitim prirodnim uslovima, nego jedino društvenim zakonima. Život svake ljudske generacije se može objasniti i razumjeti izučavanjem uslova njezine materijalne osnove. Zato sa ovim činjenicama treba da započne svako izučavanje sociologije, historije, kulture, pa i epidemiologije bolesti i zdravlja.

3. Ekonomski faktori i zdravlje

Ekonomski faktori igraju neobično veliku ulogu u održavanju i širenju raznih bolesti u ljudskom društvu, i postavljaju ujedno čvrste okvire izvan kojih ne može da se razvija rad na zaštiti i unapređivanju zdravlja.

Ključ za razumijevanje uloge ekonomskih faktora u ljudskom društvu dali su Karl Marx i Friedrich Engels, u svom historijsko-materijalističkom metodu. Prema materijalističkom shvatanju historije »ekonomska struktura društva uvijek sačinjava realni temelj kojim se u krajnjoj instanci objašnjava cjelokupna zgrada pravnih i političkih ustanova, kao i religiozna, filozofska i svaka druga ideologija svakog historijskog perioda«. [Engels (6)].

Nezavisno od Marxa i Engelsa metod za materijalističko objašnjanje historije je otkrio L. Morgan u svojim studijama barbarskih društava (27).

U ljudskom društvu postoji međusobna povezanost ekonomskih, političkih, kulturnih i ostalih faktora koji uzajamno uplivišu jedne na druge. Među njima napredak tehnologije i korišćenje prirodnih sila za potrebe čovjeka pretstavljaju stalni elemenat napretka društva. Čovjek svojim radom proizvodi hranu i sva druga upotrebna dobra. Što više se čovjek u radu služi prirodnim izvorima energije i što ima šire tehničko znanje, on u jedinici vremena može proizvoditi veću količinu razne robe koja postaje tim jeftinija. Ekonomska vrijednost neke robe određuje se radom potrebnim za njezinu proizvodnju. To su otkrili i formuli-rali još klasični ekonomisti XVIII vijeka A. Smith i D. Ricardo. K. Marx je utvrdio sposobnost radnika, odn. ljudske radne snage da proizvodi veću vrijednost, nego što sama košta. Time se stvara višak vrijednosti. Objasnivši njegovo stvaranje, K. Marx je razgolitio prirodu kapitalističkog načina proizvodnje, odn. eksploataciju radnika putem prisvajanja neplaćenog rada. Stvaranje viška vrijednosti postoji u svakom društvu, samo što on u raznim društvenim formacijama pripada raznim klasama. U kapitalističkom društvu »vrijednosti što ih radnici proizvode ne pripadaju radnicima. One pripadaju vlasnicima sirovina, strojeva i alata i predujmljenih sredstava koji omogućuju ovim vlasnicima da kupuju radnu snagu radničke klase... od čitave mase proizvoda koji je proizvela radnička klasa dobiva natrag samo jedan dio... Onaj drugi dio koji kapitalistička klasa zadržava za sebe.. sa svakim je pronalaskom i otkrićem veći, dok onaj dio što pripada radničkoj klasi (računajući po broju glava) ili raste vrlo lagano i neznatno, ili nikako, a ponekad može čak i da pada«. (Engels: Uvod u »Najamni rad i kapital« K. Marxa).

Pri određenom životnom standardu radnika i na određenom stanju proizvodnje, radna snaga proizvodi veću vrijednost nego što sama košta. Da toga nema, proizvodnja bi bila neekonomična i ne bi se isplatila. Sa svakim novim naučnim otkrićem i sa svakim tehničkim pronalaskom raste višak dnevnog proizvoda radne snage preko njezinih dnevnih troškova, skraćuje se onaj dio radnog dana za koji radnik odradi svoju nadnicu, a produžuje se onaj dio radnog dana u kom on stvara višak vrijednosti. Posljedica toga može biti porast blagostanja čitavog društva, ili porast bogatstva klase vlasnika sredstava proizvodnje, što ovisi u krajnjoj konsekvenciji o socijalnim odnosima, odn. društvenom sistemu.

Ljudsko zdravlje mnogo ovisi o tome u kojoj mjeri i na kakav način ljudi zadovoljavaju svoje osnovne potrebe: šta i koliko jedu, gdje i kako stanuju, kako se odijevaju itd., odn. ukratko o životnom standardu. Životni standard je, kao što se vidi iz prednjeg izlaganja, proizvod produktivnosti rada i socijalnih, odn. ekonomskih odnosa među ljudima. Sigurno je da će u zemljama sa istom produktivnošću rada društveni standard biti veći kod stanovništva gdje nema eksploatacije čovjeka čovjekom ili gdje je ona manja.

Međutim, u savremenom svijetu nije moguće objasniti životni standard naroda samo razlikama u društvenom sistemu u kome ljudi žive, i to zato što se produktivnost rada u pojedinim zemljama zbog niza historijskih okolnosti razlikuje u tako velikoj mjeri da ponekad teško eksploatirani radnici nekih kapitalističkih zemalja sa visoko razvijenom proizvodnošću rada dobivaju za jedinicu svoga rada znatno veću količinu potrošnih dobara od radnika u nerazvijenim zemljama bez obzira na njihov društveni sistem, uključivši tu i neke socijalističke zemlje. Ova činjenica je od velikog značaja i za razumijevanje zdravstvenih prilika u raznim zemljama. U epidemiološkim studijama se zbog toga mora uzimati u obzir i proizvodnost rada.

Proizvodnost rada ovisi o nizu faktora, među kojima su najvažniji: tehnička oprema, potrošnja energije po radniku i stanovniku, kvalifikovanost radne snage, organizacija proizvodnje, režim održavanja strojeva, sistem nagrađivanja radnika, te ljudski odnosi u proizvodnji.

Uprkos poteškoća u izračunavanju produktivnosti rada, ekonomski statističari su našli načina da prave usporedbe među pojedinim zemljama. Kao zajednički nazivnici se koriste prirodni indeksi koji pokazuju koja je količina robe proizvedena u tonama, metrima itd. u jedinici vremena. Također se vrši i uspoređivanje narodnog dohotka (novostvorenih vrijednosti u proizvodnji) u stalnim cijenama i nekoj jedinstvenoj valuti.

Narodni dohodak po stanovniku u 70 zemalja prema procjeni Statističkog ureda Ujedinjenih Nacija (29) je prikazan (u SAD dolarima) na tab. 1. Podaci sa ove tabele u mnogome objašnjavaju i razlike u zdravstvenom stanju među tim zemljama. Tabela otkriva da se Jugoslavija nalazi među zemljama sa niskom produktivnošću rada i sa narodnim dohotkom od 100—200 SAD dolara po glavi stanovnika. Taj dohodak postavlja materijalne granice društvenom standardu, ishrani, stanovanju, prilikama u školama, zdravstvenoj zaštiti i svim drugim faktorima o čijem poboljšanju ovisi unapređivanje zdravlja. Preskakanje ovih ograničenja i prelaz u bolje uslove života moguć je samo putem podizanja produktivnosti rada.

Tabela 1.

Narodni dohodak po stanovniku u 70 zemalja (u SAD dolarima 1949 godine).

Dolara po stanovniku	zemlja
Ispod 50	Etiopija, Liberija, Burma, Kina, Indonezija, Južna Koreja, Filipini, Saud. Arabija, Tajland, Jemen
50—100	Avganistan, Cejlon, Indija, Iran, Irak, Pakistan, Dominikanska Republika, El. Salvador, Gvatemala, Honduras, Nikaragva, Bolivija, Paragvaj
100—200	Egipat, Južna Rodezija, Japan, Liban, Sirija, Turska, Grčka, Jugoslavija, Kostarika, Meksiko, Panama, Brazilija, Čile, Kolumbija, Peru
200—300	Južnoafrička Uniaj, Austrija, Mađarska, Italija, Portugalija, Kuba
300—400	Izrael, Čehoslovačka, Finska, Njemačka, Poljska, SSSR, Argentina, Urugvaj
400—600	Belgija, Francuska, Island, Irska, Luksemburg, Holandija, Norveška
600—900	Danska, Švedska, Švajcarska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Kanada, Australija, N. Zeland
Iznad 900	S. A. D.

Proizvodnost rada i narodni dohodak kod nas nisu ravnomjerni u svim republikama, a unutar njih ni u svim srezovima. Nejednakost u narodnom dohotku, a u vezi s tim i u potrošnji po glavi stanovnika, vidi se iz tab. 2. Podaci o smrtnosti dojenčadi u tim republikama pokazuju da postoji obrnuta proporcija između dohotka i smrtnosti dojenčadi, odnosno da porast narodnog dohotka vodi ka opadanju dječje smrtnosti (Crna Gora pretstavlja iznimku kako u neobičnoj visini potrošnje, tako i u niskoj dječjoj smrtnosti u odnosu na niski narodni dohodak).

Tabela 2.

Narodni dohodak i godišnja potrošnja po glavi stanovništva u Jugoslaviji po republikama u dinarima, u 1955 god.

Republika	Dohodak na 1 stanovnika 1955	Godišnja potrošnja na 1 stanovnika	Smrtnost dojenčadi na 1000 živorođene djece u periodu 1950-54
FNRJ	68.648	42.151	115.5
Slovenija	139.206	58.892	70.2
Hrvatska	80.484	49.220	110.8
Srbija	59.369	40.351	112.1
Bosna i Hercegovina	52.861	35.387	135.5
Makedonija	48.036	29.853	139.8
Crna Gora	37.581	32.810	89.0

Narodni dohodak unutar pojedinih republika također nije ravnomjeran, te se u 1955 g. kretao napr. u BiH po pojedinim srezovima u dinarima ovako: Livno (20.698), Zvornik (22.025), Brčko (22.912), Trebinje (22.912), Doboj (30.291), Banja Luka (33.476), Bihać (42.488), Prijedor (46.405), Goražde (48.308), Derventa (51.647), Mostar (54.584), Jajce (54.584), Tuzla (85.141), Zenica (98.808) i Sarajevo (113.095). Nadalje, unutar pojedinih srezova, pa čak i unutar opština postoje veoma velike razlike u prosječnom dohotku. Proizvodnost rada na selu je kod nas po pravilu mnogo manja negoli u industriji i rudarstvu. Narodni dohodak po glavi seoskog stanovništva u BiH u mnogim općinama ne iznosi ni 10.000.— din.!

S obzirom na to da je izračunavanje narodnog dohotka za međunarodno upoređivanje komplicirano različitom politikom cijena i različitim metodama izračunavanja, ekonomski statističari radije upoređuju produktivnost rada indirektno, kroz ukupnu potrošnju energije (iz uglja, nafte, elektriciteta) po stanovniku. Na tab. 3 je prikazana potrošnja ukupne energije izražena u tonama uslovnog kamenog uglja na raznim kontinentima, sa naznakom nekih zemalja sa najmanjom i najvećom potrošnjom energije (izvod iz mnogo kompletnije tabele u Statističkom godišnjaku FNRJ 1956). Iako se naša zemlja po potrošnji energije nalazi ispred zemalja Azije (izuzevši Japan i Izrael), i Afrike (izuzevši Južnoafričku Uniju), mi se nalazimo među posljednjim zemljama u Evropi i trošimo oko 16 puta manje energije po stanovniku negoli SAD. Bez elektrifikacije i mehanizacije radnih procesa neće biti napretka ni u našem narodnom zdravlju!

Produktivnost rada direktno upliviše na prosječni društveni standard u nekoj zemlji. Čovjek koji malo proizvodi ne može mnogo ni da kupi ukoliko ne eksploatira drugog ili ne krade i otima. Na tab. 4 je prikazano, prema pisanju časopisa Socijalna Politika (14), koliko minuta radnik mora da radi u pojedinim zemljama da bi kupio određene artikle ishrane. Kada bi cijeli proizvod rada pripao radniku, a to se ne dešava ni u socijalističkim, a kamoli u kapitalističkim zemljama, pri današnjem stanju produktivnosti rada našli bismo sljedeću zaradu kod radnika pojedinih privrednih grana: naš rudar bi zaradio 500 kg kamenog uglja dnevno, francuski i holandski 1.000 kg, a engleski i poljski 1.200 kg. Za 8 sati rada naš tekstilni radnik izradi prosječno 19 kg pamučnog prediva, zapadnoevropski 36 kg, a američki 60 kg. Naš radnik cementne industrije proizvede u toku 8 sati rada 850 kg cementa, japanski 1.9 tona, njemački 2—2.5 t., a američki 3.37 tona. Da se napravi približno ista spavaća soba u razvijenijim zemljama treba 50—90 sati, a naši zanatlije i drvna industrija troše 140—380 sati.

Tabela 3

Potrošnja ukupne energije po stanovniku u 1954 u tonama uslovnog uglja na pojedinim kontinentima i u nekim zemljama.

Cijeli svijet (bez Kine SSSR i Sjeverne Koreje)	1.45	Afrika	0.24
Evropa	2.31	Sjeverna Amerika	5.85
Azija	0.20	Južna Amerika	0.52

Australija	3.67	Austrija	0.04
Togoland	0.02	Zap. Njemačka	3.03
Sudan	0.04	Švedska	3.76
Indija	0.11	Vel. Britanija	4.78
Alžir	0.21	Norveška	5.02
Egipat	0.24	Kanada	6.88
Grčka	0.33	SAD	7.62
Jugoslavija	0.47		

Tabela 4.

Koliko je (u minutama) radnik 1955 god. morao da radi da bi mogao da kupi određene artikle prehrane, u kg, u nekim zemljama

Artikl	Jugoslavija	Z. Njemačka	Italija	Fran-cuska	Engle-ska	SAD
Kruh	42	22	39	25	12	11
Svinjsko meso	306	186	307	195	—	57
Maslac	606	227	401	261	102	49
Mlijeko (1 lit.)	43	14	28	16	12	13
Jaja (12 kom.)	240	96	144	96	66	19
Šećer	193	49	94	43	22	7

Otkako je Jugoslavija prešla na put socijalističke izgradnje, kod nas je mnogo učinjeno na podizanju produktivnosti rada putem elektrifikacije i industrijalizacije. Međutim produktivnost rada u poljoprivredi, tj. na selu, gdje živi većina našeg stanovništva, ostala je većinom veoma niska, što se vidi iz tab. 5 koja prikazuje, prema podacima koje iznosi D. Radunović (29), globalnu produktivnost rada za čitav poljoprivredni sektor, u hiljadama žitnih jedinica po osobi.

Pored ovisnosti o faktorima koji su ranije pomenuti, produktivnost rada u poljoprivredi ovisi još i o veličini zemljišnog posjeda. Visoko produktivna poljoprivredna proizvodnja pretpostavlja postojanje zemljišnih posjeda dovoljno velikih da bi upotreba mašina i savremene agrotehnike bila rentabilna. Zemljišni posjedi kod nas su međutim suviše sitni da bi bilo moguće na njima razvijati visoko produktivan rad. Od popisa stanovništva 1931 g. do danas procenat sitnih seljačkih gazdinstava (do 5 hektara) se povećao sa 28% na 34% (u 1955), a za isto vrijeme se broj srednjih gazdinstava (5—20 ha) smanjio sa 49.3% na 41.03%. Struktura poljoprivrednih posjeda sve više koči razvitak visoke produktivnosti rada u našoj poljoprivredi. Prema tome razvitak poljoprivrede pretpostavlja ne samo uvođenje savremene agrotehnike, nego i mijenjanje posjedovnih, odn. socijalnih odnosa na selu.

Činjenica da je produktivnost rada najniža na selu odgovara dobro poznatoj činjenici da su i zdravstvene prilike kod nas najlošije na selu. Za održavanje zdravlja su potrebni dobri uslovi stanovanja, zadovoljavajuća ishrana, dobro snabdijevanje vodom i bezopasno uklanjanje otpadnih tvari i još niz drugih materijalnih potreba koje može zadovoljiti

samo zemlja sa visokom i jeftinom proizvodnjom. Zdravlje je ovisno također o općem i tehničkom obrazovanju građana, a obrazovanje također traži velika materijalna sredstva. Za zaštitu zdravlja napokon trebaju zdravstvene institucije i zdravstveni radnici. Izgradnja zdravstvenih ustanova, obrazovanje zdravstvenih radnika kao i troškovi njihovog rada ograničeni su ekonomskim mogućnostima pojedine zemlje. Zdravstvena služba je važna stvar u zaštiti narodnog zdravlja, ali nije primarna i može se kretati samo unutar granica određenih ekonomskim prilikama. Postoje korelacije između ekonomskih uslova, zdravlja (izraženog u prosječnom trajanju života), ishrane i zdravstvene službe (izražene u broju liječnika na 100.000 stanovnika), u raznim zemljama u 1950 vidi se iz podataka (Tab 6) koje navodi Winslow (39).

Tabela 5.

Bruto poljoprivredna proizvodnja u 1953/1954 god. u hiljadama žitnih jedinica po osobi

Zemlja	Ukupno na stanovnika zemlje	Na poljoprivrednog stanovnika	Na poljoprivrednog proizvođača
Vel. Britanija	0.8	14.0	34.7
Francuska	1.7	7.2	12.7
Zap. Njemačka	1.2	7.9	17.0
Holandija	1.4	12.6	23.0
Danska	3.4	14.3	29.0
Italija	0.8	2.0	4.6
Jugoslavija	0.8	1.3	2.5
Grčka	0.9	1.7	4.6
Turska	0.8	1.2	2.2
Indija	0.3	0.4	1.5
Madarska	1.1	2.3	5.4
Čehoslovačka	0.9	3.4	5.2
Poljska	1.2	2.3	4.2
Švedska	1.5	6.3	16.5
Švajcarska	1.2	6.9	16.3
SAD	2.2	14.4	45.8
Kanada	2.4	10.7	33.4
Brazilija	1.1	1.7	5.5
Argentina	3.2	13.4	31.6
Australija	4.6	31.0	84.0
Novi Zeland	8.7	45.5	124.4

Ispitujući zdravstvene prilike u jednoj tipičnoj bosanskoj seoskoj opštini, Žarković sa saradnicima (40) je 1954 g. našao da je opća smrtnost kod srpskog stanovništva iznosila 9.85 na 1.000 stanovnika, a kod (nacionalno neopredjeljenih) muslimana 15.0. Isto tako je smrtnost dojenčadi kod Srba iznosila 97 na 1.000 živorođene djece, dok je kod muslimana iznosila 168. S obzirom na inače identične prirodne i klimatske uslove, kao glavni uzrok ove pojave je nađena ozbiljna razlika u veličini zemljišnog posjeda, a u vezi s tim u različitim uslovima ishrane i stanovanja kod ove dvije etničke grupe. Veličina zemljišnog posjeda je kod dvije izučavane grupe prikazana na tab. 7.

4. Upliv zdravstvenog stanja na ekonomiku

Iako je zdravstveno stanje svake ljudske grupe uslovljeno ekonomskim faktorima, ono također sa svoje strane djeluje na ekonomiku. Zdravlje stanovništva direktno upliviše na ekonomske prilike zato što upliviše na radnu sposobnost ljudi. K. Marx (20), govoreći o kupovini i prodaji radne snage, ukazao je na to da se vrijednost radne snage određuje količinom društveno potrebnog rada neophodnog da se proizvede radna snaga određenog kvaliteta. »Troškovi proizvodnje radne snage poklapaju se, prema tome, s troškovima proizvodnje radnika; što su ekonomisti zvali troškovima proizvodnje rada, to su troškovi proizvodnje radnika, a s tim i radne snage« (Engels, Predgovor Marxovom djelu: Najmanji rad i kapital). Na reprodukciju, podizanje, odgoj i izdržavanje svakog radnika društvo troši izvjesnu količinu društveno-potrebnog rada određenu prosječnim životnim standardom ili troškovima života u toj zajednici. Bolesti privremeno onesposobljavaju za rad, a invalidnost i smrtnost potpuno uništavaju radnu snagu i prema tome onemogućavaju čovjeku da stvara višak vrijednosti, pa čak i da amortizira i vrati društvu ono što je ono uložilo u njega.

Tabela 6.

Povezanost između ekonomskih uslova i zdravlja u raznim područjima svijeta u 1950 (39)

	Ekonomski razvijene zemlje	Srednje razvijene zemlje	Nedovoljno razvijene zemlje
Dio stanovništva svijeta koje živi u tim zemljama	jedna petina	manje od jedne šestine	dvije trećine
Godišnji narodni dohodak u SAD dolarima po stanovniku	461	154	41
Potrošnja hrane, kalorija dnevno	3.040	2.760	2.150
Liječnika na 100.000 stanovnika	106	78	17
Životni izgledi u času poroda (prosječno trajanje života), u godinama života	63	52	30

Tabela 7.

Veličina zemljišnog posjeda seoskih porodica u općini Trnovo, po etničkim grupama, 1954 g.

Veličina zemljišnog posjeda u ha	Postotak porodica koje žive na posjedu te veličine	
	Srbi	Muslimani
0 — 1	22.7	31.45
— 2	16.0	30.0
— 3	14.7	8.8
— 4	10.7	17.5
— 5	13.6	—
preko 5	22.3	12.3

Bolesti i njihove posljedice su ekonomski štetna pojava, jer vode brzom uništavanju radne snage. Uništavajući zdravlje i život radnika (ili potencijalnog radnika), bolesti uništavaju ne samo društveni proizvod određene vrijednosti nego i jedini instrumenat koji stvara višak vrijednosti.

Prema tome, zdravstvena služba koja se bavi zaštitom zdravlja, tj. čuvanjem ili oporavkom radne snage, ima direktan upliv na ekonomiku svake zemlje. Važnost zdravstvene zaštite postaje još očiglednija u zemljama sa zdravstvenim i socijalnim osiguranjem u kojima društvena zajednica preuzima na sebe teret izdržavanja lica nesposobnih za rad zbog bolesti.

U literaturi sretamo dosta pokušaja da se izradi metodika za izračunavanje ekonomskih tereta obolijevanja, tjelesne i duhovne invalidnosti i prerane smrtnosti. Dublin i Lotka (5) su pokušali da izračunaju prosječnu novčanu vrijednost čovjeka u SAD bazirajući se na prethodnim radovima ekonomista i statističara (W. Farra i I. Fichera, koji su uveli tehniku tablica života). Sličan postupak za izračunavanje ekonomske vrijednosti života upotrebljava i Hanlon (11) u analiziranju faktora koji ulaze u ekonomsku vrijednost ljudskog života. Istom se temom bavi i C. — E. A. Winslow u svojoj popularnoj knjizi napisanoj za Svjetsku zdravstvenu organizaciju. (39).

Hanlon, govoreći jezikom kapitalističke ekonomije, razlikuje u čovjeka investicije koje je društvo uložilo u njega kao dijete do časa poroda, zatim troškove u toku podizanja i odgoja, te koristi koje društvo može imati od prosječnog radnika (a koja se gubi u slučaju bolesti i prerane smrti), te napokon štete koje društvo ima u slučaju bolesti, invalidnosti ili prerane smrtnosti.

Prosječno koštanje djeteta u času rođenja u nekoj društvenoj zajednici se može izračunati zbrajanjem gubitaka radne sposobnosti majke u toku trudnoće, prosječne smrtnosti majki kod poroda, ozljeda porodilja i novorođenčadi u toku poroda, prosječne smrtnosti novorođenčadi, te neposrednih troškova oko poroda.

Prosječna ekonomska vrijednost odn. koštanje čovjeka u toku razvitka (do 18 godina, odn. kraće ili duže prema uslovima pojedine zemlje) može se izračunati ako se uzmu u obzir sljedeći elementi: 1. prosječno

koštanje stana, hrane i odjeće u toku 18 godina; 2. vrijednost radnog vremena koje su roditelji posvetili njezi djeteta; 3. koštanje školovanja i odgoja; 4. troškovi zdravstvene zaštite i liječenja; 5. odmor, transportni i ostali troškovi; 6. smrtnost ili invalidnost u toku prvih 18 god. života.

Ekonomska vrijednost čovjeka u onom periodu života kad je on sposoban za rad određena je njegovom zaradom i viškom vrijednosti koju proizvodi. Proizvodni potencijal i društvena vrijednost čovjeka opada zbog nesposobnosti, invaliditeta ili smrti uzrokovanih bolešću. Od prosječne vrijednosti koju bi čovjek mogao stvoriti valja odbiti troškove liječenja i izdržavanja bolesnika i njihovih porodica kao i troškove izdržavanja invalida, duševno bolesnih i loše adaptiranih, antisocijalnih osoba (kriminalaca), kao i organizacija za prevenciju bolesti i zbrinjavanje bolesnika, odn. organizacija (nar. milicije, zatvora itd.) potrebnih za zaštitu društva od antisocijalnih osoba.

Borba protiv prerane smrtnosti, invalidnosti i bolesti je u ekonomskom smislu borba za ostvarivanje punog proizvodnog potencijala radne snage, odn. za smanjivanje nepotrebnih gubitaka izazvanih bolestima.

U Jugoslaviji se izučavanjem ekonomskih posljedica bolesti bavi već više godina D. Anđelković (1). Ukupni ekonomski gubici zbog bolesti u 1953 i 1954 god. prema njegovoj procjeni su prikazani na tab. 8. Iz tih podataka proizlazi da je ekonomski teret bolesti kod nas iznosio 1953 g. približno 13%, a 1954 oko 15% od ostvarenog nacionalnog dohotka.

Koliko težak ekonomski teret predstavljaju bolesti, može se najlakše vidjeti iz podataka o privremenoj i trajnoj nesposobnosti za rad među radnicima u pojedinim granama privrede. U 1954 god. je u FNRJ prosječno dnevno odsustvovalo sa posla zbog bolesti 4,29% radnika, a ukupan gubitak radnih dana je iznosio (na 2.24 miliona aktivnih osiguranika) preko 30 miliona dana, ili 13.4 dana godišnje po osiguraniku. U 1955 g. u Jugoslaviji je bilo 327.730 korisnika raznih invalidnina kojima je društvena zajednica u toku te godine isplatila na ime raznih pomoći i otštete preko 10 i po milijardi dinara. Izračunavanje ekonomskih posljedica pojedinih bolesti je također moguće i od velikog je praktičnog značaja radi određivanja prioriteta kod planiranja raznih mjera zaštite zdravlja. V. N. Slee je (1947 g.) prema Hanlonu (11) dao metod za izračunavanje ekonomskih gubitaka zbog smrtnosti od pojedinih bolesti na taj način što je procijenio koliko bi se postotak smrtnosti od pojedine bolesti mogao smanjiti u SAD pri tadašnjem stanju medicinskih nauka. Po njemu se napr. za 100% može, od svih slučajeva smrti, smanjiti smrtnost kod sljedećih bolesti: tifus i paratifus, meningokokni meningitis, šarlah, pertusis, tuberkuloza, dizenterija, malarija, sifilis, ospice, pelagra, alkoholizam i tireotoksikoza. Smrtnost od raka se može smanjiti za 15%, akutne reumatske groznice za 10%, šećerne bolesti 10%, srčane bolesti 10%, leukopneumonije 50%, lobarna pneumonija 85%, influenza 85%, čir na stomaku i dvanaestopalačnom crijevu 50%, prolivi i entiritis 95%, apendicitis 100%, hernia i ileus 95%, žučni kamenci i nefritis 25%, bolesti prostate 50%, komplikacije trudnoće 87%, kongenitalne malformacije 5%, nedonoščad 70%, samoubojstva i ubojstva 50%, saobraćajne i ostale nesreće 95%, a ostali neoznačeni uzroci smrti prosječno 10%. Izučavanje ukupnih ekonomskih posljedica bolesti bi trebalo da postane sastavni dio privrednog planiranja. Zaštita zdravlja, a naročito rad na unapređivanju zdravlja i sprečavanju bolesti ima ne samo humanitarno nego i svoje ekonomsko

opravdanje. Zaštita ljudi od bolesti i od prerane smrti omogućuje pojedincima da prožive pun i sretan život, a društvenoj zajednici olakšava da pomoću zdravstvene zaštite može da postigne punu realizaciju ekonomskog potencijala svojih članova, odn. da može smanjiti besmisleno rasipanje radne snage i ljudskih života zbog bolesti koje se uz primjenu naučnih tekovina mogu spriječiti.

Tabela 8.

Ukupni ekonomski gubici zbog bolesti u 1953 i 1954 g. u Jugoslaviji (po procjeni Andelkovića)

Uzrok gubitka	Gubitak u 1953 god. u milionima din	u %	Gubitak u 1954 god. u milionima din	u %
Privremena nesposobnost za rad	51.292	38	56.309	33
Trajna nesposobnost za rad	48.865	36	71.646	43
Kraće trajanje života	17.000	12	17.100	10
Troškovi liječenja porodica osiguranih, penzionera i socijalno neosiguranog stanovništva	19.611	14	23.624	14
Ukupno	136.768	100	168.579	100

5. Tehnologija i zdravlje

Razvitak tehnologije ne djeluje na ljudsko zdravlje samo indirektno, preko ekonomskih uslova i socijalnih odnosa, nego i direktno.

Razvitak nauke i tehnike stvara uslove za napredak dijagnostike, liječenja, prevencije i rehabilitacije bolesti. Bez razvitka fizike i hemije ne bi moglo doći do razvitka mnogobrojnih dijagnostičkih sredstava niti do razvitka farmaceutske industrije.

Tehnologija kao takva nameće određene radne uslove i dovodi radnika u dodir sa određenim materijama i radnim procesima koji djeluju štetno na njihovo zdravlje. Razvitak industrije je stvorio novu patologiju — profesionalne bolesti, od kojih je većina nepoznata kod poljoprivrednog stanovništva. Bolesti izazvane abnormalnim pritiscima, ekstremnim termičkim uslovima, industrijskim kemikalijama, abnormalnim držanjem tijela ili bolesti zračenja u našoj atomskoj eri, — sve su to posljedice određene tehnologije. Prevencija ovih bolesti opet je u najvećoj mjeri ovisna o tehnologiji. Nova tehnička otkrića omogućavaju uvođenje novih bezopasnih procesa rada i savršenijih mjera zaštite.

Posebnu ulogu u epidemiologiji igra saobraćaj. Sve lakši transportni uslovi i sve veća brzina saobraćaja su danas definitivno povezali svijet u jednu epidemiološku cjelinu, što to nameće potrebu stvaranja međunarodne zdravstvene službe, a stvar zdravlja naroda u svakom dijelu svijeta pretvara u stvar čitavog čovječanstva.

Saobraćajna sretstva kao takva postaju sve značajniji uzrok smrtnosti i obolijevanja. Smrtnost od saobraćajnih nesreća stalno raste. U razvijenim zemljama saobraćajne nesreće su već postale glavni uzrok smrti mlađih odraslih osoba.

Ukratko: razvitak tehnologije neprestano stvara sve nove zdravstvene probleme, koje treba rješavati da bi se omogućilo korišćenje novih otkrića. Preventivna medicina u savremenom društvu postaje tako stalni i obavezni pratilac i zaštitnik čovječanstva u napretku nauke i tehnike.

6. Socijalni odnosi i zdravlje

Iako je produktivnost rada presudna za društveni dohodak i prosječnu ličnu potrošnju ljudi, pa i za zdravstvene prilike u određenoj društvenoj zajednici, ipak se isključivo pomoću tog faktora ne mogu objasniti veoma vidne razlike u zdravstvenom stanju ljudi unutar pojedinih zemalja. Da se te razlike razumiju, treba uzeti u račun i faktor socijalnih odnosa. U dosadašnjoj historiji ljudskog društva nije bilo slučajeva da bi svi članovi neke zajednice trošili podjednako prema svojim potrebama, pa čak ni proporcionalno prema proizvodnosti svoga rada. U svim društvenim formacijama koje su prethodile formiranju socijalističkog društva (sa izuzetkom prvobitnih zajednica) sretamo pojavu prisvajanja proizvoda neplaćenog rada većine od strane povlašćene manjine. S obzirom na položaj ljudi u proizvodnji, prema vlasništvu sredstava proizvodnje, razlikujemo podjelu društva u socijalne klase.

Klasna struktura društva upliviše na zdravstveno stanje u najmanju ruku na četiri načina:

1. omogućujući neravnomjernu raspodjelu dobara u društvu, dovodeći, u ime blagostanja i luksuza povlašćenih klasa, do izrabljivanja i bijede radnika i seljaka;
2. uništavajući društvena dobra i kočeći proizvodnost rada zbog periodičnih kriza i nesposobnosti kapitalističkog društva da planira i harmonično razvija privredu u nacionalnim i svjetskim razmjerama;
3. zbog klasnih sukoba, štrajkova, nacionalnog ugnjetavanja, kolonijalnog izrabljivanja i drugih socijalnih potresa;
4. zbog imperijalističkih ratova, i stalnog naoružavanja, koji proizlaze iz klasne strukture savremenog kapitalističkog svijeta.

S obzirom na to da su činjenice o uplivu klasne podjele društva na obolijevanje i smrtnost neugodne za buržoaziju kapitalističkog društva, one se rijetko istražuju i nerado publikuju. No uprkos toga i u starijoj i u savremenijoj literaturi ima dosta podataka o razlikama u smrtnosti među pripadnicima raznih klasa u pojedinim zemljama. O tome je još pisao Grotjahn u svojoj »Socijalnoj patologiji«, o tome je davala redovne podatke engleska demografska statistika (vidi Tab. 9), a o tome piše čitav niz savremenih autora u SAD (24), Engleskoj (16) i drugim zemljama.

Razlika u zdravstvenom stanju i stepenu zdravstvene zaštite su u prošlosti bile jedan od povoda klasnih sukoba. U programima sindikalnih i političkih organizacija mnogih zemalja javila su se i pitanja zdravstvene zaštite. Nakon oktobarske revolucije u SSSR (kao i u nizu socijalističkih zemalja iza II Svjetskog rata) došlo je do uvođenja opće besplatne zdravstvene službe u svrhu likvidacije teških zdravstvenih posljedica ranije klasne eksploatacije radnog naroda. Međutim i buržoazija je sa svoje strane učinila u toku ovog stoljeća velike napore za zaštitu zdravlja svih društvenih slojeva, kako bi na taj način otupila oštricu klasne borbe. Još je pruski ujedinitelj Njemačke, Bismarck, pokušao da uvođenjem zdravstvenog osiguranja, općeg prava glasa i drugih mjera zadobije pomoć pro-

letarijata u svojoj borbi za obuzdavanje političke djelatnosti buržoazije. Iza I svjetskog rata, u strahu pred proleterskom revolucijom, u skoro svim buržoaskim zemljama se stvara socijalno osiguranje i organiziraju se različite forme zdravstvene zaštite za »neimućne slojeve«. U Engleskoj 1946 g., nakon pobjede socijalizma u istočnoevropskim zemljama, uvode opće zdravstveno osiguranje i pružaju visokokvalitetnu zdravstvenu zaštitu svima koji je trebaju. U SAD danas mnoge velike kapitalističke kompanije pružaju i garantuju u kolektivnim ugovorima svojim radnicima i namještenicima besplatnu zdravstvenu zaštitu.

Ekonomske krize koje su pratile kapitalističku ekonomiku još od perioda »industrijske revolucije« pogađale su prije svega radnike i ostale trudbenike, srozavajući njihov standard i povećavajući njihovo obolijevanje i smrtnost. Velika svjetska ekonomska kriza u periodu 1929—1932 je dovela do značajnog pogoršanja zdravstvenih prilika u većini kapitalističkih i kolonijalnih zemalja.

I u današnje doba, uprkos mnogobrojnih napora buržoazije da raznim intervencijama države spriječi izbijanje novih ekonomskih kriza, opasnost nezaposlenosti predstavlja stalan problem za radnike tih zemalja.

Klasni sukobi su pojava od koje hronično trpi kapitalističko društvo. Oni se redovno manifestiraju u formi štrajkova koje vode radnici u cilju pritiska na poslodavce za poboljšanje svog položaja ili u formi političkih borbi i građanskih ratova.

Tabela 9.

Odnos smrtnosti među muškarcima raznih društvenih klasa u Engleskoj i Walesu 1930—2 prema prosječnoj smrtnosti (= 100) od pet raznih bolesti

Grupa	Plućna tuberkuloza	Ćir na stomaku	Pneumonia	Diabetes
Klasa I	61	55	71	122
Klasa II	70	76	80	125
Klasa III	100	99	91	95
Klasa IV	104	109	109	82
Klasa V	125	127	139	69

Primjedba: Engleska službena statistika je uračunala:

u soc. klasu I bogato stanovništvo, slobodne profesije, direktore preduzeća i banaka.

u klasu II stanovništvo između grupe I i III;

u klasu III kvalifikovane radnike;

u klasu IV stanovništvo između grupe III i V;

u klasu V nekvalifikovane radnike.

Prema podacima Međunarodnog ureda rada u Ženevi, u toku 7 godina, od 1949—1955 g., u 28 kapitalističkih zemalja je zbog štrajkova izgubljeno 500 miliona radnih dana. Prosječni godišnji gubitak radnih dana zbog štrajka u tim zemljama iznosi dakle preko 70 miliona radnih dana. Ovo, dakako, ozbiljno pogađa nacionalni dohodak tih zemalja i ukazuje na nesposobnost kapitalističkog društvenog sistema da racionalno koristi svoj privredni potencijal.

Nacionalno i rasno ugnjetavanje pretstavlja posebnu formu eksploatacije i izvire u suštini također iz antagonističkog karaktera savremenog kapitalističkog društva. Svima su poznati strahovita bijeda i uništavanje pojedinih naroda i »rasa« koje su provodili njemački fašisti širom Evrope u godinama II svjetskog rata. Postoji dosta statistika o razlikama u smrtnosti i obolijevanju među stanovništvom raznog porijekla i boje kože u raznim zemljama i kolonijama. Na Tab. 10—13 su prikazani podatci koje daje Leff (16) za Novi Zeland, SAD i Južnoafričku Uniju, tj. za zemlje koje su slavne zbog prevencije bolesti i smanjivanja dječje smrtnosti, a u kojima se rasna diskriminacija, koja ima svoj klasni karakter, itekako odražava u zdravstvenom stanju naroda.

Ratovi nisu slučajna pojava ni greška historije, nego zakonita pojava koja proizlazi iz ekonomskih i socijalnih odnosa pojedinih društava, kao što je to naročito jasno za imperijalističke ratove dokazao Lenjin (18). I prije II svjetskog rata ratovi su odnosili živote i zdravlje ne samo ranjenih i ubijenih vojnika na frontu nego i civilnog stanovništva koje je stradalo od gladi, raznovrsnih epidemija i psihičkih potresa. II svjetski rat se pretvorio u totalni rat usmjeren prije svega na slamanje ekonomske snage i ljudskog potencijala zaraćenih strana. II svjetski rat je na frontu i u pozadini pojedinih zaraćenih strana izazvao ogromne gubitke. U toku II svjetskog rata je ubijeno oko 17 miliona ljudi, ranjeno oko 29 miliona, nestalo preko 23 miliona, a zarobljeno oko 1 milion i 329 hiljada. Ukupan broj žrtava II svjetskog rata, bez onih koji su umrli ili se razboljeli kao žrtve gladi i otežanih uslova života, iznosi oko 72 miliona i 300 hiljada ljudi. Ratovi su uvijek bili uzrok ozbiljnog pogoršanja životnih uslova i u vezi s tim praćeni su ozbiljnim povećanjem smrtnosti, obolijevanja i invalidnosti, čije su se posljedice osjećale još godinama nakon svršetka rata.

I u mirno doba, tj. kad nema ratova, problem rata pretstavlja ozbiljan uzrok nezadovoljavajućih uslova života i nepovoljnih zdravstvenih prilika.

Danas nema nijedne zemlje u svijetu koja ne bi održavala izvjesne vojne snage i trošila sredstva za naoružanje. SAD su 1957 g. namijenile 61% federalnog budžeta za naoružanje. Rashodi za narodnu odbranu u društvenom planu Jugoslavije za 1957 g. iznose 162.5 milijarde dinara, odn. 75% od budžetskih rashoda, a 10.2% od nacionalnog dohotka. Održavanje vojske i trka u naoružanju su postali naročito teški ekonomski teret nakon II svjetskog rata zbog brzog razvitka ratne tehnike. Otkriće nuklearne energije, radiodirigovanih projektila, raketnih aviona i drugog oružja, fantastično je poskupilo naoružanje. Dok je još 1952 g. mlazni avion lovac koštao oko 250 hiljada dolara, novi modeli koštaju 3 puta više. Nosač aviona je krajem II svjetskog rata koštao 90 miliona dolara, a 1957 je premašio iznos od 200 miliona. Posljertna podmornica je koštala 5 miliona dol., a nova podmornica na nuklearni pogon košta 40 miliona dol. Samo SAD su već utrošile na eksperimente sa dirigovanim projektilima preko 200 mil. dolara. Smatra se da su u svijetu posljednjih godina samo za naoružanje godišnje izdaje najmanje 100 milijardi dolara, što premaša vrijednost cjelokupnog godišnjeg obima međunarodne trgovine. U to ne ulaze troškovi održavanja redovne vojske. Koliki je ovo iznos, može se procijeniti iz podatka da bi se za taj novac moglo svake godine izgraditi najmanje 10 miliona konfornih stanova za prosječno 50

miliona ljudi. Kad bi prestala trka u naoružanju, ljudski rod bi se pri današnjem stanju nauke i tehnike mogao brzo osloboditi stanbene bijede, gladi, neznanja i drugih uzroka smrtnosti i obolijevanja. Otuda proizlazi da je uklanjanje uzroka ratova i ograničavanje trke u naoružavanju stvar od vanrednog značaja za unapređenje zdravlja.

Tabela 10.

Smrtnost u SAD među bijelcima i crncima, 1945 g. (16)

Grupa	Opća smrtnost na 1.000	Dječja smrtnost na 1.000	Smrtnost od tuberkuloze na 100.000 muškaraca
Bijelci	9.2	31.8	37.0
Crnci	13.6	49.5	134.8
Crnci u procentualnom odnosu na bijelce	148	156	134

Tabela 11.

Smrtnost u južnoafričkim gradovima (16)

Durban 30 VI 1949	Stanovništvo broj	Smrtnost na 1.000 živorodne	Dječja smrtnost na 1.000 stanovnika
Bijelci	129.683	9.53	26.75
Azijati	123.165	14.63	82.23
Azijati u procentualnom odnosu na bijelce	95.0	153.52	309.64

Benoni 1948 — g.

Bijelci	25.025	6.83	41.66
Crnci	50.510	21.37	302.52
Crnci u procentualnom odnosu na bijelce	201.8	312.79	726.16

Tab. 12

Smrtnost u Novoj Zelandiji 1948—49 (16)

	Smrtnost na 1.000 stanovnika	Dječja smrtnost na 1.000 živorodenih	Smrtnost od tuberkuloze na 100.000 stanovnika	Materinska smrtnost na 1.000 živorođenih
Bijelci	9.13	21.93	27.1	1.26
Maori	13.4	76.76	250.1	1.82
Maori u procentualnom odnosu na bijelce	146.7	349.61	922.87	144.44

Tabela 13

Smrtnost u Cape Townu, Južna Afrika 1949 (16)

	Dječja smrtnost	Smrtnost od tuberkuloze na 100.000 stanovnika	Diarea i enteritis	Bronhitis i pneumoniu
Bijelci	37.49	84	0.19	0.41
Obojene rase	102.83	572	1.64	2.37
Obojene rase u procentualnom odnosu na bijelce	274.28	680.9	863.15	578.04

S obzirom na to da ratovi ne oštećuju samo živote i zdravlje vojnika na frontu, nego isto tako uzrokuju masovno ranjavanje, opekotine, infekcije i bolesti radijacija kod civilnog stanovništva, zdravstvena zaštita dobiva sve veći značaj u modernom ratu. Savremeni razvitak medicine, ratna hirurgija, transfuzija krvi, antibiotici i tekovine preventivne medicine su omogućili da se ne samo spasi životi velikog broja ozlijeđenih i da se oni vrate ponovo u stroj odn. privredu, nego i da se spriječi veliki broj epidemija koje su nekad izbijale u toku ratova. U armijama i među stanovništvom većine savezničkih snaga u II svjetskom ratu prvi put u svjetskoj historiji, zahvaljujući smišljenom sistemu preventivnih mjera, nije došlo do širenja epidemija raznih bolesti.

Socijalnu neravnopravnost u ekonomskom smislu sretamo zasad još i u socijalističkim zemljama, iako je u njima izvršena eksproprijacija sredstava za proizvodnju iz ruku kapitalističke klase. Kod nas, kao i u drugim socijalističkim zemljama, onemogućeno je izrabljivanje ljudi od strane kapitalista i uvedeno je načelo »za jednaku količinu rada jednaka količina proizvoda«, međutim ljudi u našim zemljama, zbog nedovoljne razvijenosti proizvodnih snaga, nejednako proizvode, te zauzimaju različit položaj u procesu rada, pa zato i nejednako zarađuju. Ta činjenica daje neminovno i svoj pečat zdravstvenom stanju stanovništva kod nas. Drugačije će biti u budućnosti. U višoj fazi komunističkog društva, kad nestane ropske podređenosti individuuma podjeli rada, a s njome i suprotnosti između intelektualnog i fizičkog rada; kad rad postane ne samo sredstvo za život, nego i prva životna potreba; kad sa svestranim razvitkom individuuma porastu i proizvodne snage i kad svi izvori društvenog bogatstva poteku obilnije, tada će i... društvo moći na svojoj zastavi napisati: »Svaki prema sposobnostima, svakome prema potrebama«! (Karl Marx: Kritika Gotskog programa). Razvijeno komunističko društvo će vjerovatno biti doba kada će sve tekovine nauke o zaštiti zdravlja naći punu primjenu i kada će svaki pojedinac biti svestrano obuhvaćen zdravstvenom zaštitom.

7. Socijalne institucije i zdravlje

D r ž a v a. Od svih socijalnih institucija koje sretamo u savremenom društvu, za zaštitu zdravlja je svakako najvažnija država. Država je proizvod društva i javlja se historijski onda kada su se paralelno sa ra-

zvitkom ekonomskih snaga već snažno razvile i klasne suprotnosti. Država je oružje u rukama vladajuće klase pomoću koga se održava određeni socijalni poredak i ravnoteža. Za razliku od starog rodovskog sistema koji je širom svijeta prethodio radanju države, ovu karakterizira teritorijalna podjela državljana i uspostavljanje javne vlasti, koja se sastoji od posebnih formacija naoružanih ljudi, vojske i policije, sudova, tamnica, organizacija za sakupljanje poreza i drugih sredstava prinude. Pored svoje osnovne funkcije u čuvanju određenog poretka, a često baš i radi toga, država preuzima brigu za razne društvene poslove: zdravlje, prosvjetu, saobraćaj, socijalno staranje, privredu itd. Uloga države kao regulatora socijalnih odnosa i javnih funkcija se razlikuje prema prilikama u pojedinoj zemlji. Danas nema zemlje na svijetu bez više ili manje razvijene državne vlasti.

Državna vlast danas vrši određene funkcije u zaštiti zdravlja koje još nisu u modernom društvu nigdje prevaziđene i zamijenjene nekim pogodnijim socijalnim mehanizmom. Provodeći zdravstvenu politiku vladajuće partije (a to znači i određene klase), moderna država upliviše u povoljnom ili nepovoljnom smislu na zaštitu zdravlja na sljedeći način:

1. sistemom zdravstvenog zakonodavstva koje određuje obavezne higijenske normative, kao i stepen i sistem zdravstvene zaštite;

2. određivanjem i obezbjeđenjem finansijskih sredstava za izgradnju zdravstvenih ustanova i njihovo funkcionisanje, kao i za sprovođenje raznih mjera zaštite zdravlja;

3. usmjeravanjem zdravstvene zaštite na određene ciljeve i zadatke, naročito na primjenu onih tekovina medicine koje se još ne koriste dovoljno u praksi;

4. obezbjeđivanjem sredstava za školovanje raznih profila zdravstvenih radnika, i

5. obezbjeđivanjem sredstava i potsticanjem medicinskog naučno-istraživačkog rada u svrhu rješavanja još nedovoljno istraženih zdravstvenih problema.

Nezavisno od njezine osnovne klasne funkcije, odnos države prema pitanjima zaštite zdravlja može biti veoma različit. Sprovodeći zdravstvenu politiku vladajuće partije i klase koja stoji iza nje, država može da preuzima potpunu ili djelomičnu odgovornost za pitanje zdravlja građana. U SSSR-u, Engleskoj, Bugarskoj i nekim drugim zemljama država obezbjeđuje svim građanima besplatnu zdravstvenu, odn. finansijski obezbjeđuje njezino djelovanje prikupljajući sredstva putem poreza, obaveznog zdravstvenog osiguranja i sl. Pritom država može da »socijalizira« zdravstvenu službu, tj. da kao u SSSR pretvori zdravstvene radnike u državne službenike koji su dužni da posluju po direktivama i pod rukovodstvom državnog aparata, ili da, kao u Engleskoj, čuva tradicionalne forme zdravstvene prakse i sklupa s liječnicima i zdravstvenim ustanovama odgovarajuće ugovore. U najvećem broju zemalja država preuzima samo djelomičnu odgovornost za zdravlje građana, ograničavajući se na organizaciju i kontrolu preventivne zdravstvene službe, te zdravstveno osiguranje i zaštitu samo nekih kategorija stanovništva. U današnje doba su rijetke zemlje u kojima država ne preuzima nikakvu odgovornost za narodno zdravlje. Česti su slučajevi da diktatorski režimi i kolonijalne vlasti posvećuju veliku pažnju zaštiti zdravlja u želji da na taj način dobiju podršku i simpatije naroda. Prema tome, iz razvijenosti zdrav-

stvene službe u nekoj zemlji se ne mogu izvlačiti zaključci o općim socijalnim karakteristikama i funkciji države u toj zemlji. Ekonomske mogućnosti neke zemlje su često važnija determinanta za stepen razvijenosti zdravstvene službe.

Obaranje vlasti kapitalističke klase i prelaz na izgradnju socijalizma je, već u prvih najtežih 10 godina, blagotvorno djelovao na razvitak zdravstvene zaštite u Jugoslaviji. U tom kratkom roku se napr. podvostručio broj liječnika, osnovana su još 3 nova medicinska fakulteta, broj bolničkih kreveta je porastao od 1939 do 1954 sa 23.524 na 64.006, a naročito je porastao broj raznih ambulanata, dispanzera i savjetovaništa. U istom periodu je prošireno zdravstveno osiguranje u okviru socijalnog osiguranja tako da je obuhvatilo oko 2,5 miliona aktivnih osiguranika i članove njihovih porodica, dakle u najmanju ruku $\frac{1}{3}$ stanovništva Jugoslavije. Razvijanje preventivne zdravstvene službe je išlo kod nas znatno sporije ne samo po porastu broja ustanova i kadrova u njima nego i u pogledu donošenja sanitarnog zakonodavstva. U Jugoslaviji se posljednjih godina osjećaju tendencije države da smanji svoje intervencije u rad zdravstvenih ustanova, a olakšava njihovo funkcioniranje kao javne službe, pod direktnim rukovodstvom društva. U tom cilju je uvedeno samostalno finansiranje zdravstvenih ustanova koje su skinute sa državnog budžeta. U svim zdravstvenim ustanovama je uvedeno »društveno upravljanje« od strane delegiranih građana, a poslovima zdravstvene zaštite u republikama i narodnim odborima rukovode savjeti za narodno zdravlje koji se sastoje od pretstavnika raznih društvenih organizacija i zdravstvenih ustanova, kao i od građana imenovanih od strane vlasti.

Društvene organizacije. Društvene organizacije su socijalne institucije zasnovane većinom na dobrovoljnom udruživanju stanovništva u svrhu postizanja određenih političkih, ekonomskih, kulturnih, zdravstvenih i drugih ciljeva. Društvene organizacije, a naročito političke, sindikalne, kulturne i vjerske su izraz i oružje pojedinih socijalnih grupa u klasnoj borbi. Podržavajući reakcionarne ili progresivne društvene snage, one mogu kočiti napredak društva, ili doprinosti njegovom napretku. S obzirom da je napredak zdravlja u osnovi ovisan o ekonomskom napretku zemlje, unapređivanju zdravlja mogu istinski doprinosti samo progresivne društvene organizacije. Međutim u kapitalističkim zemljama je čest slučaj da se zaštitom zdravlja bave razne vjerske i druge reakcionarne organizacije, koristeći zdravstvenu pomoć u »borbi za duše« odn. za upliv na narodne mase.

Političke stranke su društvene organizacije čiji se rad uglavnom svodi na borbu za državnu vlast u cilju ostvarivanja svog programa i interesa svojih pristalica, a u vezi s tim i na političko i ideološko vaspitanje masa. U biti političke partije zastupaju interese određenih socijalnih klasa, iako se, kao što se to često dešava u buržoaskim parlamentarnim državama, zastupnici jedne te iste klase mogu razbijati u političke klike i koterije.

Kod nas od političkih partija postoje samo Savez komunista i, kao mnogo šira društvena organizacija koja uključuje i SK — Socijalistički savez radnog naroda, koji okuplja najveći dio stanovništva naše zemlje na djelu izgradnje socijalizma. Za budući razvitak zdravstvene zaštite je od presudnog značaja kakav će stav ove organizacije zauzimati u naj-

važnijim pitanjima zdrav. politike, kao napr. u pitanju sanitarnog zakonodavstva, finansiranja izgradnje zdravstvenih ustanova i njihove djelatnosti, planiranja mjera za unapređivanje zdravlja i prevenciju bolesti itd. S obzirom na vanredni upliv naših političkih organizacija na rad državnog aparata, inicijativu za dalje unapređivanje zaštite zdravlja treba razvijati preko osnovnih organizacija ili viših foruma SK ili SSRN.

Sindikalne organizacije u kapitalističkim zemljama vode borbu za direktnu zaštitu ekonomskih interesa radnika i namještenika. U vezi s tim one vode borbu za poboljšanje nadnica, skraćenje radnog vremena, i poboljšanje radnih uslova, uključivo i zdravstvenu zaštitu. S obzirom da se neki od problema kojima se sindikati bave u kapitalističkim zemljama kod nas rješavaju društvenim planom, sindikati se kod nas više bave ideološkim i političkim vaspitanjem trudbenika, no preko njih se može vrlo mnogo učiniti i za zdravstveni odgoj radnika i poboljšanje higijenskih uslova na radnim mjestima.

Društvene organizacije sa isključivo ili pretežno zdravstvenim ciljevima igraju važnu ulogu u zdravstvenoj zaštiti. Takve organizacije u našoj zemlji su napr. Crveni krst, Društvo za vaspitanje i brigu o djeci, trezvenjačka društva, Udruženje žena, Udruženje za preventivnu medicinu, Udruženje nutricionista itd. U nekim zemljama, napr. u SAD, ima ogroman broj ovakvih društava koja se bore protiv određenih bolesti, ili rješavaju određena sanitarna pitanja. U kapitalističkim zemljama se rad ovih društava uglavnom svodi na sakupljanje materijalnih sredstava za rješavanje pojedinih zdravstvenih pitanja. Uloga dobrovoljnih zdravstvenih organizacija u našoj zemlji se međutim pretežno svodi na zdravstveni odgoj stanovništva.

Vjerske organizacije su u savremenom svijetu još uvijek dosta značajna socijalna institucija za stanovište zaštite zdravlja. Propovijedajući određenu religiju i moral, ove organizacije se često suprotstavljaju podizanju naučnog gledišta na pitanje zdravlja i bolesti, te mogu otežavati zdravstveni odgoj stanovništva. Još važniju ulogu igraju vjerske organizacije u etiologiji društvenih bolesti, jer otežavaju svojim sljedbenicima da dođu do jasnih pretstava o toku stvari u prirodi i društvu ili im nameću postupke koji su u konfliktu sa njihovim stvarnim psihološkim, fiziološkim ili socijalnim interesima.

U zdravstvenom radu uopće, a posebno u zdravstvenom odgoju, valja voditi računa o religioznim pretstavama i osjećanjima ljudi, a također o stavu i djelatnosti vjerskih organizacija u određenim pitanjima zaštite zdravlja.

Porodica Porodica je veoma plastična socijalna institucija koju doduše sretamo u svim društvima, ali čija se forma i funkcije mjenjaju u raznim socijalnim sredinama. Ovisnost oblika i funkcije porodice o razvitku privrednih snaga i o socijalnim odnosima je dokazao još pred 80 godina L. Morgan (27), a problem je specijalno razradio Engels u svom djelu »Porijeklo porodice, privatne svojine i države«.

Unutar svakog društva u porodici se odvijaju određene funkcije koje su značajne za fizičko i duševno zdravlje ljudi. U novije vreme porodica se u epidemiologiji i preventivnoj medicini tretira kao posebna jedinica sa određenim karakteristikama često presudnim za zdravlje

njezinih članova (25). Da se razumije način na koji porodica djeluje na društvo i tjelesno zdravlje, treba poznavati karakteristike porodica u određenim zajednicama.

Funkcije porodice s obzirom na zadovoljavanje ljudskih potreba i zaštitu zdravlja su sljedeće:

1) Biološke, i to u dvostrukom smislu. Porodica omogućuje seksualni život odraslih članova društva, ali ona također obezbjeđuje rađanje i podizanje djece. Seksualni odnosi unutar porodice, bez obzira koji je tip braka socijalno sankcionisan nailaze na odobravanje društva, dok se seksualni odnosi van porodice većinom, više ili manje oštro, osuđuju i kažnjavaju. Iako je stav društva prema seksualnom životu ljudi kod nas mnogo liberalniji nego ranije, ipak se seksualni odnosi van braka kriju i osuđuju, te se od ljudi, a naročito od omladine, traži da se od njih uzdržavaju. Ovo je važan epidemiološki faktor za razumijevanje poremećaja društvenog zdravlja, epidemiologije veneričkih bolesti itd. Naši zakoni obezbjeđuju ista prava vanbračnoj djeci kao i djeci rođenoj u braku, ali je materijalni i socijalni položaj vanbračne djece, zbog konzervativnosti ljudi, još uvijek objektivno nepovoljniji.

2. Ekonomske funkcije porodice su veoma različite. Izolirana seljačka porodica je proizvođačka grupa koja uglavnom proizvodi sve što joj treba za život i u kojoj postoji podjela rada. U našim gradskim porodicama uglavnom zarađuju jedan ili dva člana i izdržavaju ostale članove porodice. Zanimanje ekonomske odgovornosti roditelja dovodi do ozbiljnog pogoršavanja životnog standarda i zdravlja članova porodice.

3. Zaštitne funkcije porodice u našoj zemlji su veoma različite. Na selu se porodica smatra odgovornom za socijalnu zaštitu svih svojih članova. Čak su i širi članovi porodice obavezni da priteknu u pomoć oronulom ili upropašćenom članu. U nekim dijelovima Crne Gore i Kosova i Metohije sretamo čak i instituciju krvne osvete, tj. određene forme pravne i oružane zaštite porodičnih članova. U gradovima, paralelno sa sužavanjem porodice na roditelje i djecu, porodica u slučaju poremećenih odnosa, bolesti ili smrti hranioca, postaje mnogo ranjavija i treba pomoć društva.

4. Porodica, napokon, treba da vaspita svoje članove za život i učestvovanje u ljudskom društvu. Velike porodice sa mnogo djece i više generacija srodnika su bolje obavljale svoju funkciju, nego savremene porodice u kojima rade obadva roditelja, a imaju jedno ili dvoje djece. Kod ovakve djece su mnogo češći poremećaji ponašanja, i ona se teže adaptiraju društvu. Radi toga se danas nastoji da pretškolske ustanove, škola, te dječje i omladinske organizacije preuzmu makar dio ranije uloge porodice.

Promjene funkcija porodice u našoj zemlji. Dубoke socijalne promjene do kojih je dovela socijalna revolucija i brza industrijalizacija zemlje dovode i do znatnih promjena u obliku i funkciji naših porodica, kako u gradu, tako i na selu. Proizvodnja za tržište i povremena zaposlenost seljaka u socijalističkom sektoru naše privrede vodi brzom raspadanju naših tradicionalnih porodičnih zadruga. Porodice na selu postaju sve manje. Potreba za održavanjem posjeda u izvjesnim krajevima naše zemlje (Istočna Srbija, Slavonija) dovela je do ograničenja poroda na 1 ili 2 djeteta. Nepoznavanje tehnike kontracepcije u

planinskim krajevima Bosne i Hercegovine, Makedonije i Kosova i Mehtohije uslovljava visok natalitet, ali i visoku dječju smrtnost s jedne strane, a migraciju stanovništva s druge strane. U potrazi za zaposlenjem sa sela odlazi u gradove i industrijska i rudarska naselja sve veći broj seljačkih porodica, dolazeći većinom u najgore stanbene uslove i na najslabije plaćene poslove. Život u gradu, bez dovoljno znanja, bez uobičajenih izvora hrane i pod neuobičajenim uslovima života nosi u sebi mnogobrojne opasnosti za fizičko i društveno zdravlje, koje te porodice, bez pomoći društva, većinom ne mogu da savladaju. U ovakvim uslovima djeca i njihov život i zdravlje postaju mnogo ovisniji o roditeljima i stabilnosti njihova braka. Znatna dio porodica na selu traži izvor prihoda izvan poljoprivrede.

Institucija braka kakvu smo naslijedili iz prošlosti ne odgovara u svemu uslovima socijalističkog društva, jer nije uvijek zasnovana na ravnopravnosti spolova, na ljubavi ni na uzajamnom dopadanju i poštovanju, nego na ekonomskim interesima i potčinjenosti žene. Zbog toga, u novim uslovima, brak zasnovan na starim osnovama gubi svoju čvrstinu. Mi smo u prvim godinama rata imali tri puta više razvoda nego prije rata, a i danas je broj razvoda dvostruko veći nego prije rata. To samo po sebi nije loša pojava i dokazuje veću slobodu spolova, ali je loše za duhovno i fizičko zdravlje djece.

Nestajanje patrijarhalne porodice znači slabljenje autoriteta oca u očima žene i djece, što u slučajevima pogrešnog vaspitanja muškaraca može biti pogubno za odnose u porodici. Neravnopravnost spolova dovodi do otvorenih sukoba u porodici. U savremenoj porodici sve više opada i vlast roditelja nad djecom, a raste uticaj škole i društvenih organizacija. U patrijarhalnim porodicama i to može predstavljati uzrok poremećaja. U uskom krugu porodice djeca su s druge strane mnogo ovisnija o roditeljima i njihovoj ljubavi i brizi negoli u našim starim porodicama.

Relativno niski prihodi radnika i službenika stvaraju potrebu da i žene-majke također zarađuju izvan kuće. To je korisno za porodicu u materijalnom pogledu i to daje ženi bolje pozicije u braku, ali je to često opasno i štetno za tjelesno i duševno zdravlje i za vaspitanje djece. U porodicama gdje su obadva roditelja zaposlena, djeca su obično više zapuštena i lošije hranjena, uprkos većih prihoda. Prisustvo majke u porodici je iz mentalno-higijenskih razloga potrebno kod djece do 3 godine.

Poremećaji u porodicama od naročitog su značaja za zdravlje njezinih članova. U našoj zemlji, zbog ograničenog nacionalnog dohotka, društvena zajednica ne može još da pruži veliku pomoć roditeljima za odgoj djece, a ne može ni da podiže i izdržava širu mrežu dječjih obdaništa i drugih pretškolskih ustanova. Zbog toga su djeca dugo vremena za sve svoje fizičke i osjećane potrebe upućena uglavnom na roditelje. Svaki poremećaj u braku na taj način neminovno ostavlja štetne posljedice na čitavu porodicu, dovodi do njezinih potresa ili sloma, sa svim njegovim biološkim i psihološkim štetnim efektima na zdravlje članova te porodice, a naročito djece.

Glavni uzroci poremećaja i slomova u porodicama jesu:

1) Neslaganje među bračnim drugovima, zbog nesklada u seksualnom životu, uzajamnog nerazumijevanja, nedozrelosti supružnika i sl.

2) Ekonomski neuspjeh porodice, zbog neumješnosti njezinih članova da iz raspoloživih prihoda zadovolje bitne životne potrebe svih članova porodice, ili zbog izbjegavanja jednog roditelja da snosi odgovornost za svoju porodicu (napr. alkoholičari, lakoumnici koji razbacuju novac, majke pomodarke itd).

3) Neuspjeh porodice kao zaštitne organizacije. Bolest ili neodgovornost jednog ili obadva roditelja može da stvori kod djece osjećaj nesigurnosti. Sukobi i svađe među roditeljima, autoritativni odnos prema djeci, ili njihovo zlostavljanje još više pojačavaju nestabilnost porodice. Razvod braka ili smrt jednog ili oba roditelja sasvim uništavaju zaštitne funkcije porodice.

4) Pogrešno shvatanje o vaspitanju djece i nerazumijevanje roditeljske funkcije stvara mnogobrojne psihološke i pedagoške probleme kod djece (što će ih kasnije pratiti kroz školu i život).

Uloga savremene porodice. S obzirom na opisanu situaciju, porodica će još dugo vremena predstavljati najvažniju socijalnu instituciju za brigu o zdravlju i vaspitanju djece od rođenja pa do polaska u školu. Sa stanovišta zaštite zdravlja, društvo je zainteresirano da roditelji učine za svoje zdravlje i zdravlje svoje djece sve što im njihovi objektivni uslovi dozvoljavaju. Duhovni i seksualni sklad bračne veze treba da obezbijedi životno zadovoljstvo i toplu osjećajnu atmosferu koja je najprikladnija za razvitak djece. Razumno raspolaganje porodičnim prihodima, da bi se obezbijedile potrebe lične higijene, racionalne ishrane, odijevanja, stanovanja, rekreacija i odmora, vaspitanja i školovanja djece, preduslov je za normalno funkcionisanje porodice. Odnos roditelja prema djeci, čiji duhovni život, osjećaje i potrebe treba razumijevati i poštovati, preduslov su za stvaranje zadovoljavajuće emocionalne atmosfere. Ograničavanje poroda, putem kontracepcija, na broj djece koji odgovara stanbenim uslovima i ekonomskim mogućnostima danas je neophodno ako se žele izbjeći sukobi, krize i slomovi u porodicama, kao i nepotrebna dječja smrtnost ili slabo odgajanje i podizanje djece u nezdravim uslovima.

Socijalni i zdravstveni rad u porodicama. Zbog brzih i dubokih promjena u strukturi i funkcijama porodica kod nas, odnosi u mnogim porodicama su lošiji nego što bi mogli objektivno biti. Zbog toga se sve više podvlači potreba pružanja pomoći porodicama kako bi se one adaptirale novim uslovima i zadacima. Rad sa porodicama se vrši na razne načine. Prosvjetni organi organiziraju kurseve za roditelje. Socijalni organi zadužuju radnike da nadziru prilike u porodicama, a zdravstvene ustanove teže ka sprovođenju opće sestriinske patronažne službe u porodicama.

Zadaci patronažne sestre su pretežno zdravstveno-prosvjetne prirode. Ona treba da se bavi onim higijenskim problemima koji su najopasniji po zdravlje članova porodice, a mogu se ukloniti njezinim sredstvima. Da bi sestra uspjela u svom radu, ona treba da razumije odnose u porodici i poznaje tehniku razgovora, kao i tehniku psihološke prve pomoći potrebne za uklanjanje napetosti, rješavanje kriza i sprečavanje slomova koji bi mogli još više pogoršati tjelesno i duševno zdravlje djece i roditelja u takvim porodicama.

Porodica u općoj liječničkoj praksi. Savremeno shvatanje opće liječničke prakse se bazira na pretpostavci da će svaka porodica moći da bira svog kućnog, odn. porodičnog liječnika, a svaki liječnik opće prakse da će preuzimati na svestranu zdravstvenu zaštitu članove određenog broja porodica (do 3.000 osoba maksimum). Da bi mogao razumjeti etiologiju njihovih bolesti i zaštititi zdravlje svojih pacijenata, liječnik opće prakse treba da poznađe uslove života i odnosa u svakoj porodici pod svojom zaštitom.

8. Grupna pripadnost i zdravlje

Čovjek je socijalno biće. Iako svaki pojedinac ima određene želje i potrebe, čak su i njegove želje u najvećoj mjeri determinirane od strane društvene zajednice u kojoj živi i posebno od socijalne grupe kojoj pripada. Čovjek treba druge ljude radi proizvodnje i opstanka. Ali čovjek osjeća potrebu za društvom i simpatijama drugih ljudi i nezavisno od svog položaja u proizvodnji. Radi toga većina ljudi vodi računa o drugim osobama u svojoj sredini, nastoji da im se prilagodi i povodi se za njihovim standardima, javnim mišljenjem, moralom i drugim principima i ciljevima svoje grupe.

Zdravstveni radnik treba da poznaje socijalne podgrupe kojima njegov pacijent pripada, odn. u kojima se kreće, jer je to važno ne samo napr. u epidemiologiji zaraznih i duševnih bolesti, nego i zato što bez poznavanja čovjekove socijalne sredine ne može biti uspješnog zdravstvenog odgoja.

Grupacije u svakodnevnom životu. Ako se apstrahira upliv porodice na čovjeka, onda na njegovo ponašanje i socijalni lik (a i na njegov odnos prema zdravlju) najsnažnije uplivaju ljudi u čijoj se on sredini najviše kreće i prema kojima se u njemu razvija veći ili manji stepen lojalnosti.

Drugovi u igri. Već pretškolsko dijete izlazi izvan porodičnog kruga i traži svoje vršnjake radi igre. U porodici dijete uvijek ima izuzetan položaj. Tek u društvu sebi ravnih ono može da se uspoređuje sa drugima i da shvati da je za dobijanje potrebno davanje. Za razvijanje sposobnosti razumijevanja drugih, saradivanja i rukovođenja, dijete treba dodir i igru sa drugom djecom. Pravilno razvijanje odnosa među djecom je domena mentalne higijene, i, zajedno sa zaštitom dječjih grupa od zaraznih i ostalih bolesti, spada u područja školske higijene.

Drugovi u školi. Školska obaveza uvodi dijete u grupu vršnjaka i u širi kolektiv školske djece u kome ono ne može da kao u igri po svojoj volji bira drugove, nego mora da se, i protiv svoje volje prilagođava djeci različitoj od sebe. Promjene u našem društvenom životu traže da se mijenja i funkcija škole. Ona danas ne samo što treba da nauči dijete čitati, pisati i računati, nego treba da olakša njegovo osjećajno i socijalno sazrijevanje, da ga navikne životu u demokratskom društvu, demokratskom postupku s drugim ljudima, poštivanje tuđe ličnosti i sl.

Za vrijeme pohađanja škole dijete živi makar u tri grupe s kojima se identifikira i po čijoj pripadnosti se razlikuje od ostale djece. Svako dijete se priklanja nekoj grupici (»bandi«, »gangi«, »kliku«), s kojom se najviše druži unutar razreda. Ono zatim pripada svom razredu i napokon

svojoj školi. Postojanje različitih školskih ili omladinskih organizacija daje djetetu mogućnost da se priključi i drugim grupama. Raspoloženje i mišljenje grupe, naročito one najuže, snažno upliviše na sve postupke djeteta i mladih ljudi i ima velik mentalno-higijenski značaj.

Grupacija odraslih. I odrasle osobe pripadaju određenim socijalnim podgrupama. U našim selima ljudi uglavnom poznaju sve seljane, s njima se pozdravljaju, razgovaraju i druže. Na selu čovjek živi u grupi gdje svi poznaju sve. U psihološkom i mentalno-higijenskom pogledu to je vrlo važan faktor koji nedostaje u gradovima, gdje se uprkos veće gustine naseljenosti ljudi, čak i iz iste kuće često ne poznaju i ne pozdravljaju. To je razlog što savremeni urbanisti teže za razbijanjem gradskih naselja na »jedinice susjedstva« ili »stanbene zajednice« u kojima će pojedinci ponovo imati prilike da se poznaju sa svojim susjedima i uspostave kontakte sa neposrednom grupom ljudi u kojoj žive. Razvijanje ovakvih odnosa je veoma korisno za unapređivanje zdravlja, a naročito za zdravstveni odgoj.

U gradskim i industriskim naseljima u našoj zemlji se razvijanje kontakta sprovodi preko stanbenih zajednica, kućnih savjeta, zborova birača i organizacija Socijalističkog saveza. Međutim još uvijek se kod nas jače veze ljudi razvijaju na mjestu rada. Sindikalne organizacije okupljaju svoje članstvo u aktivnostima i razonodi razne vrste, a većina ljudi bira krug svojih prijatelja među ljudima s kojima dolazi najčešće u dodir na poslu.

Grupna dinamika. Jedan od čestih uzroka poremećaja duhovnog i tjelesnog zdravlja i ozljeda na poslu leži u poremećajima odnosa pojedinaca prema grupi kojoj pripadaju. Ponašanje čovjeka može da ide od potpune identifikacije pojedinaca sa grupom do najoštrijeg sukoba s njom. Forme koje mogu da zauzmu odnosi među ljudima su uglavnom prikazane na sljedećem dijagramu:



Asimilacija označava takav odnos među pojedincima i grupama kod koga postoji najveće jedinstvo interesa i akcije. Kod nas je u toku proces asimilacije stanovništva na bazi socijalističkog društvenog poretka. Na toj liniji su već jako smanjene nacionalne i vjerske razlike u suprotnosti koje su ranije dijelile radni narod. U socijalizmu se sve više poklapaju interesi pojedinaca sa interesima cjeline društva. Asimilacija u društvenu zajednicu ide kroz asimilaciju u primarnu ili osnovnu grupu. Otud proizlazi velika važnost njegovanja drugarstva, razumijevanja i poštovanja drugih ljudi na radnom mjestu i u naselju, te rješavanja što većeg broja sporova dogovorom.

U gradskim naseljima poseban problem pretstavlja asimilacija doseljenika sa sela. Srdačno prihvatanje pridošlica mnogo olakšava da oni prihvate gradsku kulturu i zdravstvene navike.

Akomodacija je manje savršena forma odnosa među ljudima. Ovim imenom nazivamo situaciju u kojoj se pojedinci i grupe privikavaju jedni na druge, ali zadržavaju vlastite navike i vjerovanja. Odnosi među raznim

slojevima našeg gradskog stanovništva ili među raznim nacionalnim i vjerskim grupama na selu nalaze se na stepenu akomodacije. U našim gradovima, izvan kontakta »po službenoj dužnosti« još uvijek nema mnogo dodira između intelektualaca i radnika. Zanatlije pretstavljaju odvojene grupe, a nekvalifikovani radnici sa sela su odvojeni od kvalifikovanih radnika.

Akomodacija pojedinaca ili neke grupe prema drugoj grupi se vrši popuštanjem, uzajamnim podnošenjem, a ponekad čak i suđenjem, gdje treća strana rješava eventualni spor.

Konkurencija je takmičenje ili borba među pojedincima ili grupama oko naročito vrijednih stvari kojih nema dovoljno. U buržoaskom društvu postoji vječita borba između proleterijata i buržoazije. Unutar redova buržoazije je konkurencija redovna pojava. Kod nas ima manje pojava konkurencije, iako je napr. tržište poljoprivrednih proizvoda područje na kome je potrebna stalna intervencija vlasti da se spriječi nepoželjna konkurencija između gradskog i seoskog stanovništva oko podjele nacionalnog dohotka.

Konkurencija je česta pojava među djecom u porodici ili učenicima u školi. Nju sretamo također među radnicima i službenicima. Takmičenje usmjereno u konstruktivnom pravcu može biti društveno korisno napr. u školama, sportu, poduzećima, zdravstvenom odgoju i sl.

Konflikt je takav poremećaj odnosa među pojedincima ili grupama kada pojedinac ili grupa pribjegava sili ili prijetnji silom, da bi postigli svoje ciljeve. Svakako najstrašnija forma konflikta su rat i hladni rat (naoružanje i prijetnje ratom), o kojima je već bilo govora. U buržoaskom društvu su klasni i nacionalni konflikti neizbježna pojava, zato što se radnička klasa, te potlačeni i kolonijalni narodi ne mogu pomiriti s tim da budu vječito izrabljivani i držani u bijedi i zaostalosti. Izmirivanje socijalnih konflikata, što je vrlo često zadatak »socijalnih radnika« i »socijalnih inženjera« u pojedinim buržoaskim zemljama uglavnom služi poslodavcima i osvajačima. U međunarodnim razmjerama je izbjegavanje ratnih konflikata, međutim postalo pitanje opstanka čovječanstva, koji bi u protivnom slučaju moglo biti savremenom ratnom tehnikom biološki istrijebljeno. Radi toga su načelo »koegzistencije« i nemiješanje u život i unutrašnje odnose drugih naroda postali parole oko kojih se okupljaju najprogresivniji dijelovi čovječanstva.

Socijalističko društvo postepeno uklanja objektivne uzroke za konflikte među ljudima. Konflikti među ljudima u socijalističkom društvu sve manje odražavaju objektivne društvene odnose i težnje, a pretstavljaju više izraz loše adaptacije ili poremećenog duševnog zdravlja. Radi toga mentalna higijena dobija sve veći značaj za prevenciju ili uklanjanje konflikata među ljudima u socijalističkom društvu.

9. Kultura i zdravlje

Funkcija kulture u ljudskom društvu. Kao što je slučaj sa fizičkom i biološkom sredinom, tako se čovjek rađa i u određenoj socijalnoj sredini koja vrši presudan upliv na njegovo tjelesno i duhovno zdravlje. Ljudski postupci i ponašanje savremenika upliveni su iskustvima i idejama bezbrojnih miliona ljudi koji su živjeli prije njih, kao i postupcima i mislima svojih savremenika koje pojedinac ne

mora uopće da poznaje. Medijum kroz koji čovjek nasljeđuje iskustva i ideje svojih preda i prenosi ih svojim potomcima nije biološki, nego socijalno-psihološki. To je kultura.

Izraz kultura je novijeg datuma. On označava razliku između čovjeka i životinje, odn. prirode i ljudskog društva (*n a t u r a v e r s u s c u l t u r a*). Prema E. B. Tyloru (1871) kultura je ona kompleksna cjelina koja uključuje znanje, vjerovanje, umjetnost, moral, zakone, običaje i sve druge sposobnosti i navike koje čovjek stiče kao član društva« (35).

M. Mead u jednoj studiji o uzajamnoj ovisnosti kulture i tehnoloških promjena (23) ovako definira taj izraz: »Kultura... je apstrakcija iz sume naučenog ponašanja koje grupa ljudi sa istom tradicijom prenosi u cjelini svojoj djeci, a djelomično i odraslim doseljenicima koji postanu dio (njihovog) društva. Izraz obuhvata ne samo umjetnost i znanosti, religije i filozofije na koje se u prošlosti uglavnom i primjenjivala riječ kultura, nego i tehnološki sistem, političku praksu, male intimne navike svakodnevnog života, kao napr. kako ljudi pripremaju i jedu hranu, kako umiruju djecu prije spavanja, kao i način biranja pretsjednika vlade ili mijenjanja ustava«.

Američki socijalni psiholozi tretiraju kulturu prije svega kao sistem vrijednosti, materijalnih ili socijalnih, koje se cijene u određenoj socijalnoj grupi. Za njih se kultura sastoji u standardiziranim, društveno prihvaćenim formama uobičajenog ponašanja. Cantril (4) ovako opisuje mehanizam djelovanja kulture:

»Svaki pojedinac u času poroda biva okružen, a ubrzo i potčinjen, nekom određenom sistemu norma. Te se norme prenose na njega u procesu učenja bilo preko drugih osoba, kao što su roditelji i učitelji, ili formama arhitekture i muzike, ili načinom saobraćaja, prometa, trgovine, novčanog poslovanja, načinom ishrane, načinom odijevanja, normama tačnosti, pravilima igre i još kroz hiljadu drugih utvrđenih standarda koji počinju da se nameću čovjeku na više ili manje prisilan način, kad on počne da se uklapa u društvo«.

Danas je jasno da ono što ljudi znadu ili misle o svijetu i o sebi proizlazi iz ukupnosti njihovih socijalnih i prirodnih uslova života. Ovu spoznaju je velikom jasnoćom formulirao još K. Marx (1859) u svom poznatom predgovoru djelu »Prilog kritici političke ekonomije«, gdje kaže:

»U društvenoj proizvodnji svoga života ljudi stupanju u određene, nužne odnose, nezavisne od njihove volje, u odnose proizvodnje koji odgovaraju određenom stupnju razvitka njihovih materijalnih proizvodnih snaga. Cjelokupnost tih odnosa proizvodnje sačinjava ekonomsku strukturu društva, realnu osnovu na kojoj se diže pravna i politička nadgradnja i kojoj odgovaraju određeni oblici društvene svijesti. Način proizvodnje materijalnog života uslovljava proces socijalnog, političkog i duhovnog života uopće. Ne određuje svijest ljudi njihovo društveno biće, već obrnuto, njihovo društveno biće određuje njihovu svijest. Na izvjesnom stupnju svog razvitka dolaze materijalne proizvodne snage društva u protivrječnost s postojećim odnosima proizvodnje, ili, što je samo pravni izraz za to, sa odnosima svojine u čijem su se okviru dotle kretale. Iz oblika razvijanja proizvodnih snaga ti se odnosi pretvaraju u njihove okove. Tada nastupa epoha socijalne revolucije. S promjenom ekonomske osnove vrši se sporije ili brže prevrat čitave ogromne nadgradnje. Pri posmatranju ovakvih prevrata mora se uvijek razlikovati materijalni

prevrat u ekonomskim uslovima proizvodnje koji se da konstatovati s tačnošću prirodnih nauka, od pravnih, političkih, religioznih, umjetničkih ili filozofskih, ukratko, ideoloških oblika u kojima ljudi postaju svjesni tog sukoba i borbom ga rješavaju. Kao god što neku individuu ne ocjenjujemo po onome što ona o sebi misli da jeste, tako ni o ovakvoj prevratnoj epohi ne možemo stvarati sud iz njezine svijesti, već naprotiv, moramo tu svijest da objašnjavamo iz protivrječnosti materijalnog života, iz postojećeg sukoba među društvenim proizvodnim snagama i odnosima proizvodnje«.

U ovom tekstu je sadržan metod historijskog materijalizma koji daje i ključ za razumijevanje ljudske kulture u svakodnevnom praktičnom radu na zaštiti zdravlja. Kao što se neprestano mijenjaju objektivni uslovi materijalnog života, tako se neprestano mijenja i kultura. Promjene kulture ponekad mogu prethoditi promjenama tehnologije, ekonomike i socijalnih odnosa, kao što se dešava sa naučnim otkrićima čije primjene mijenjaju društveni život, ili, kao što je naučno otkriće o ulozi proletarijata u socijalističkoj revoluciji prethodilo stvaranju socijalističkih društava. No, u svakodnevnom životu kulturne promjene zaostaju za brzim razvitkom materijalne kulture (proizvodnje itd.). To zaostajanje predstavlja ozbiljan problem i smetnju za uvođenje svih tehnoloških promjena, pa i moderne preventivne medicine.

E l e m e n t i k u l t u r e. Društvena svijest ili kultura ima svoj sadržaj i svoje forme (strukturu) koji su uzajamno povezani u određenu cjelinu. Kultura uključuje ne samo sistem znanja i pretstava nego i pravila života, te prema tome određuje ono što nazivamo »životnim nadzorima«. Kultura sadrži sistem vrijednosti, ciljeve za kojima ljudi idu i sredstva kojima se služe u ostvarivanju svojih težnja.

Kulturno uobličavanje čovjeka ovisi o formalnom i slučajnom učenju i životnim iskustvima, te o nesvjesnom učenju (kao što je imitiranje drugih i usvajanje postojećeg sistema životnih pravila, običaja i navika).

Š k o l s k a n a o b r a z b a. Svaki zdravstveni radnik zna da postoji dubok jaz između naučnog gledanja na pitanja zdravlja i bolesti i pretstava koje o tome imaju njegovi pacijenti. Neznanje i nedovoljna obaviještenost su uzrok krivih pretstava i pogrešnih postupaka ljudi ne samo u pitanjima zdravlja nego i u poljoprivredi, zanatstvu, industriji, odgoju djece, međusobnim odnosima ljudi itd. U savremenom društvu glavni mehanizam za prenošenje znanja predstavljaju škole.

Naša zemlja prije II svjetskog rata je imala veći dio nepismenog stanovništva, naročito na selu. Nepismen i neškolovan čovjek može prenositi svojem potomstvu samo kulturu koju je tradicijom primio od svojih predaka, a ta je vanredno zaostala za savremenim razvitkom nauke i tehnologije. Zato kod nas škole imaju izuzetno veliki značaj kao instrument za prenošenje naučnog gledanja na svijet i unapređivanje moderne tehnologije na svim područjima života. Kod nas je učinjen velik napredak u 10 prvih godina socijalističke izgradnje na osnivanju raznih škola i uključivanju mladeži u nju. Uprkos toga obrazovanje ogromnog dijela stanovništva još uvijek ne odgovara potrebama našeg društva i negativno djeluje na podizanje produktivnosti rada, a posebno na zdravstvenu praksu, zbog čega se zdravstveni odgoj i postavlja danas kao jedan od centralnih problema zdravstvene zaštite.

Nenaučne ideologije i sistemi gledanja na svijet. Stanovništvo naše zemlje je u toku svoje historije bilo izloženo različitim ideološkim uplivima. Preko hiljadu godina Južni Sloveni su izloženi ideološkom uplivu i vaspitanju od strane hrišćanstva i posljedica međusobne borbe između katoličke i pravoslavne crkve. Jedan dio našeg stanovništva je bio preko 500 godina podvrgnut uplivu islama. Sve religije su ostavile svog traga na sistemu vrijednosti, pa i u gledanju na život našeg stanovništva, bez obzira da li ono i danas gaji neke religiozne osjećaje. Među našim stanovništvom su se međutim zadržala i izvjesna vjerovanja i ubjeđenja koja su još starijeg porijekla od monoteističkih religioznih sistema.

Nedostatak znanja i pogrešne pretstave o toku stvari u prirodi i društvu djeluju na ljudsko ponašanje kao snažan epidemiološki faktor. U izračunavanju uzroka masovnih oboljenja potrebno je zbog toga izučavati i ove elemente. U tome nam mogu mnogo da pomognu etnolozi, antropolozi i socijalni psiholozi.

U svakom slučaju, zdravstveni radnik nikad ne treba da zaboravi da su ljudi različito obrazovani i da po svoj prilici ne znaju o pitanjima zdravlja onoliko koliko zna on. U praksi je vrlo korisno uvijek polaziti od pretpostavke da ljudi o pitanjima zdravlja misle drugačije nego mi. Prije nego zatražimo od njih da postupaju po našim savjetima, treba da se zapitamo šta ljudi o tom misle i osjećaju i zašto.

Društvena kontrola nad ljudima. Svaka ljudska zajednica nameće svojim članovima izvjesna pravila. Ta pravila mogu biti od većeg ili manjeg značaja za društvo, te zato i društvene sankcije prema njihovim prekršiteljima mogu biti različite.

»Dobro ponašanje« ili navike su pravila kojih se ljudi drže po tradiciji, iako nisu od vitalnog značaja za društvo. Prekršiocima ovih pravila se ne podvrgavaju oštrim sankcijama, ali su nam obično smiješni, a ponekad ih i osuđujemo. Svakodnevni život je pun raznih pravila. Njih postajemo većinom svjesni kad se ona krše, kad dolaze u međusobni konflikt ili kad sretnemo ljude s drugačijim navikama. Ti konflikti su kod nas vrlo česti zato što mi nemamo jedinstvenu kulturu, nego je naše stanovništvo stratificirano klasno, politički, religiozno, nacionalno itd, kao i podijeljeno teritorijalno na mnogobrojne kulture. Različiti način odijevanja, razlike u postupanju s djecom, u mjeri bolesnika itd, održavaju različite navike. Glasno podrigivanje je napr. vrlo nepristojna stvar u građanskim krugovima, dok se u mnogim selima smatra priznanjem od strane gosta da se dobro najeo.

Da bi imao uspjeha u svom radu sa stanovništvom, zdravstveni radnik mora da poštuje, ili u najmanju ruku da ne ismijava pravila ponašanja ljudi s kojima radi. Ukoliko su navike štetne po zdravlje, zdravstveni radnik treba da smišljeno i oprezno sugerira i populariše nova pravila, nastojeći da ona dođu u sukob sa cjelokupnom kulturom ljudi koji su u pitanju.

Ovo isto važi i za običaje. Običaji uključuju ona pravila društvenog života koja se smatraju ne samo »najispravniji« nego i »jedini« način postupanja. Način života u kući, ishrana, trudnoća i porod, njega djece, postupci u bolesti, sanitarna praksa u kući i oko nje, puni su običaja koje ljudi lako ne napuštaju. Svi postojeći običaji imaju za one koji

ih sprovode dublji smisao. Običaji se obično mijenjaju tek kad se izmijenila materijalna baza i kad su se stvorili uslovi za drugačije i svrsishodnije postupanje.

Moralni propisi su još strožija forma socijalne kontrole. Oni obuhvataju one mjere koje se odnose na to šta građanin mora, a šta ne smije da uradi. Moralna pravila su ispisana u raznim zakonima, statutima, pravilnicima ili vjerskim knjigama kao što su Biblija, Koran, Talmud i sl. Prekršaji ovakvih pravila se većinom kažnjavaju u modernom društvu od strane suda ili pomoću nekih drugih društvenih mehanizama, a nailaze i na oštru osudu od strane drugih ljudi. Većina moralnih pravila proizlaze iz potreba života i rada u zajednici, te uključivo odnose čovjeka prema čovjeku, prema članovima porodice, prema starješinama, vođama itd. U klasnom društvu vladajući moral neminovno ima klasni karakter, tj. nameće potlačenim klasama pravila života koja odgovaraju interesima vladajuće klase. Uloga crkve i škole u takvim društvima je da vaspitaju djecu u duhu vladajućeg morala. »Borba za duše« na taj način postaje isto toliko važno sredstvo klasne vladavine kao i održavanje policije, sudova i vojske. Zbog antagonističkog karaktera klasnih društava tamo su česte pojave sukoba dvaju morala ili postojanje dvostrukog morala, tj. jednog po kome ljudi stvarno postupaju i drugog koji priznaju na riječi. U epohama u kojima se odvija socijalni prevrat, s obzirom na zaostajanje kulture iza društvenih odnosa, česti su sukobi između starog morala koji se zadržao u glavama ljudi (preostataka svrgnutih klasa i lica pod njihovim uplivom) i morala koji odgovara novim odnosima. Klasni karakter morala će nestati tek u visoko razvijenim socijalističkom odn. komunističkom društvu kada će svi ljudi imati zajedničke interese.

Razlike između buržoaskog, feudalnog i robovlasničkog morala, s jedne strane, prema socijalističkom moralu, s druge strane, ogledaju se prije svega u pitanju stava prema izvorima sredstava za život. Za odrađeni i zdravog socijalističkog čovjeka je pravilo da živi od svoga rada a da se svojevoljno uzdržava od izrabljivanja drugog čovjeka. Moral klasnih društava dozvoljava i čuva ovaj ili onaj sistem izrabljivanja drugih ljudi, i, štaviše, nameće ljudima pravila za održanje tog sistema.

Izraz *t a b u* označava negativna moralna pravila, tj. zabrane koje, zavijene u mističko vjersko velo, predstavljaju prve početke klasnog morala u primitivnim zajednicama. Moralni sistem antagonističkih društava i konfliktuoze situacije koje oni stvaraju u ljudskim osjećajima i svijesti predstavljaju veoma značajan etiološki faktor u razvitku duševnih i psihosomatskih bolesti. Modifikacija kulture, a to znači prije svega nazora na svijet i odnose među ljudima, te morala kao ideološke refleksije interpersonalnih odnosa, predstavlja glavno područje mentalno-higienskog rada.

Upliv kulture na zdravlje i programe zdravstvene zaštite

Kultura kao sumarni izraz za znanje i odnos čovjeka prema ljudima i životu određuje prema tome i ono što ljudi znaju o zdravlju i kako se prema njemu odnose. Pretstave o zdravlju i odnos prema njemu nisu elemenat nezavisan od cjeline kulture, nego naprotiv pojava usko

povezana sa kulturom, te se ne mogu mijenjati, a da ne dođe do izmjene u čitavoj kulturi, kao što i njezine opće promjene mijenjaju i odnos prema zdravlju.

U socijalističkom društvu je moguća zdravstvena zaštita samo u slučaju da je narod sam želi. Pažljivo ispitivanje životnih uslova ljudi će otkriti da mogućnosti za unapređivanjem zdravlja pojedinaca, svake porodice ili stanovništva nekog sreza, općine ili mjesta znatno zaostaje iza njihovih objektivnih mogućnosti. To znači da bi kod nas bilo moguće postići velike rezultate u unapređivanju zdravlja, ako bismo prevladali duboki jaz koji postoji između ekonomskih mogućnosti pojedinaca, s jedne strane, i zdravstvene kulture, s druge strane. Od slične pretpostavke polazi teorija zdravstvenog odgoja u većini zemalja svijeta. Radi toga u preventivnoj medicini sve više raste interes za društvene znanosti, a naročito za kulturnu antropologiju, odn. socijalnu psihologiju, kako još nazivaju ovu znanost.

Poznavanje kulture stanovništva u pojedinim krajevima, pa i u pojedinim naseljima i njegovim grupacijama, ima veliki praktični značaj kod sprovođenja raznih akcija za unapređenje zdravlja i suzbijanje masovnih bolesti. Poznavanje životnih uslova stanovništva je danas isto toliko potrebno za zdravstveni rad na terenu koliko i poznavanje medicine i epidemiologije. Zdravstvena zaštita se ne može sprovoditi bez naroda ili protiv njega, nego samo u saradnji s njim. Onaj ko želi da pomogne narodu da unaprijedi svoje zdravlje treba da nauči misliti kao što narod misli.

Izučavanje uslova života i kulture su od naročitog značaja za zdravstveni rad na selu, jer su liječnici i drugi zdravstveni radnici većinom gradskog porijekla i ne poznaju seosko stanovništvo. Mnogi neuspjesi zdravstvenih akcija u našim selima se mogu objasniti jedino ignoriranjem kulture seoskog stanovništva. Razne nove zdravstvene mjere su bivale preporučavane u takovom obliku i na takav način da ih stanovništvo nije moglo prihvatiti.

Kompleksno izučavanje zdravstvenih prilika u svijetlu svih socijalnih uslova su kod nas nova pojava. Takav rad, različitom tehnikom, sprovodi se od 1954 g, u općini Trnovo u Bosni (40) i u selu Požarenje u Srbiji (34).

Nakon II svjetskog rata je u međunarodnim razmjerama porastao interes za izučavanje upliva kulture na zdravlje i zdravstvene programe. Djelovanje Svjetske zdravstvene organizacije i raznih međunarodnih programa tehničke pomoći je dovelo do organiziranja borbe protiv masovnih bolesti u nerazvijenim zemljama i do slanja u njih raznih specijalista koji nisu poznavali kulturu stanovništva među kojim su trebali raditi. Ovakve akcije su često izazivale neželjene posljedice, a često su se i slemale na otporu stanovništva čija je kultura bila ignorirana. B. Paul je 1955 g. objavio u knjizi »Zdravlje, kultura i zajednica« (28) zbirku od 16 studija o reakcijama stanovništva na razne zdravstvene programe ili zdravstvene pojave u raznim zemljama Azije i obadviju Amerika. Analizirajući iznesene slučajeve Paul kaže:

»Socijalna organizacija, njezini principi i modaliteti ponašanja koji predstavljaju socijalnu sredinu neke određene zajednice ne mogu se na-prosto pogoditi na daljinu niti otkriti nekom magičnom formulom. Ko hoće da ih razumije treba da ih studira«.

I nadalje:

»Programi koji idu za promjenom zdravstvenih postupaka i odnosa prema zdravlju predstavljaju napore za promjenu lokalne kulture: zdravstvene novotarije su podvrgnute selektivnom prihvatanju kao i sve druge novotarije koje se nude ili su pristupačne stanovništvu. Prihvatanje ili modifikacija nije slučajan proces, nego ovisi o tome kako potencijalni sljedbenici gledaju na novi predmet ili ideju, kako ona odgovara njihovim vrijednostima i očekivanjima i da li se ona slaže sa njihovim sistemom socijalnih odnosa. Ono također ovisi o socijalnom statusu inovatora i značaju tog statusa za pojedine segmente stanovništva«.

»Neki »otpor« (prema zdravstvenim programima) može se umanjiti izmjenom pristupa (stanovništvu), ili mijenjanjem organizacione forme od strane pokretača ili izvođača. Ali ponekad nijedna od tih taktika nije dovoljna da se savlada otpor. U takvim slučajevima može biti da se pokušane promjene sudaraju sa utvrđenim vjerovanjem i običajima koji su za stabilnost dotičnog socijalnog i kulturnog sistema važniji nego što izgleda na prvi pogled«.

Sličnim problemom se bavi djelo »Kulturni sistemi i tehničke promjene« (23) koju je za potrebe UNESCO-a izradila Svjetska federacija za duševno zdravlje. I tu je, uglavnom sa stanovišta duševnog zdravlja, prikazano kako funkcioniše kultura kod nekoliko naroda i kako se pojedine tehnološke promjene u poljoprivredi, ishrani, higijeni, njezi djece, odgoju i industrijalizaciji sukobljavaju sa elementima kulture, ili, ako se o njima ne vodi računa, razbijaju staru kuklturu, izazivajući daleko-sežne socijalne i psihološke posljedice.

Upliv zdravstvenih programa na kulturu

Dobro i uspješno izvedeni programi za unapređivanja zdravlja i suzbijanje i sprečavanje bolesti imaju velik značaj za kulturni napredak svakog, a naročito socijalističkog društva. Uspješni zdravstveni programi ostavljaju pozitivne rezultate i izvan sfere narodnog zdravlja. Unapređivanje higijenskih prilika na selu pretpostavlja napr. povećavanje pismenosti, planiranje mjera, organizaciju sela za zajedničku akciju, stvaranja sklonosti i prijemčivosti prema drugim novotarijama i krči put unapređivanju poljoprivrede, podiže vrijednost i poštovanje ljudskog života itd.

Usvajanje mjera industrijske higijene u poduzećima istovremeno znači bolje gazdovanje, veću brigu o ljudima, pažljivost i solidnost na poslu i saradnju među radnicima. Usvajanje načela mentalne higijene znači stvaranje sretnijeg života, manje sukoba među ljudima, manje kriminala i prestupa i bolje ljudske odnose.

Medicinska nauka i socijalne znanosti stoje tek na pragu studija o uzajamnim odnosima socijalne sredine, a posebno kulture i ljudskog zdravlja. Međutim, već ono što danas znademo opravdava tvrdnju da je napredak zdravstvene zaštite doduše ovisan o određenim socijalnim preduslovima, ali da su i zdravlje naroda i zdravstvena zaštita faktor koji može mnogo doprinijeti socijalnom progresu, a čije zanemarivanje može postati ozbiljna smetnja i kočnica daljem napretku ljudskog života.

10. Praktične koristi koje daje izučavanje socijalnih uslova za društvenu zajednicu na polju zaštite zdravlja.

Sistematsko izučavanje medicinsko-ekološke uloge socijalnih faktora pruža u zdravstvenoj zaštiti u najmanju ruku sljedeće praktične koristi:

1. daje mogućnost za svestranije objašnjavanje epidemiologije masovnih bolesti i otkriva kakvu društvenu akciju bi trebalo poduzeti u svrhu rješavanja nekog zdravstvenog problema;

2. pruža ekonomska i druga opravdanja za razvijanje djelatnosti na unapređivanju zdravlja i prevenciji bolesti u društvu i to makar do kritične tačke ekonomske rentabilnosti, polazeći od činjenice da oboljevanje, invalidnost i smrtnost predstavljaju ekonomski teret (uništavajući vrijednost radne snage i namećući razne troškove oko zbrinjavanja bolesnika i invalida) koji se može smanjiti primjenom preventivnih mjera;

3. za pojedine — naročito socijalističke zemlje, poznavanje socijalnih prilika daje ključ za razumijevanje razlika u zdravstvenom stanju stanovništva i ukazuje na neriješene probleme kojima treba da se zabavi zdravstvena služba;

4. studiranje socijalnih faktora omogućuje napokon da se otkriju uzroci postupka, shvatanja i običaja štetnih po zdravlje i da se pronađu takvi putevi zdravstvenog odgoja i organiziranja stanovništva koji će dovesti do toga da pojedinci i grupe postanu odgovorni za svoje zdravlje i učine za njegovu zaštitu i unapređivanje onoliko koliko im to njihovi objektivni uslovi života dozvoljavaju.

(Institut za preventivnu medicinu Medicinskog fakulteta u Sarajevu).

G. ŽARKOVIĆ, ON EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF SOCIAL ENVIROUMENT: CONTRIBUTION TO METHODOLOGY OF INVESTIGATION.

S U M M A R Y

In his review of methods and present interpretations of the part played by social factors in the epidemiology of mass diseases, the author points out that the processes of social change going on in a given period have their influence on the state of health of the people concerned and, conversely, that the conditions and standards of health have repercussions throughout the social fabric of the period, conditioning a future pattern of the social scene.

For an effective investigation of the social factors bearing upon epidemiology, it is suggested that the following three aspects of social life should form the basis of studies: 1) the economic structure — more especially productivity of labour, technology, and ownership of means of production — in its influence on the health of a people, and, conversely, the extent of influence of incidence-rates of morbidity, disability and mortality on the growth of economy and social processes, 2) public and social institutions — such as government, social and political organisations, character of families and size of households — and their significance and influence on the general conditions of health of the community, 3) the part played by cultural factors — such as the systems of values and education, habits and

customs, standard of morals — in conditioning the state and dynamics of health and in determining the setting-up or modifying of health programmes.

Dealing with the epidemiologic role of social factors in his medico-sociological studies, the author starts with an explanation of basic differences in social life between human and animal societies, the subsequent chapters being concerned with the relevant social factors. The chapter about the role of economic factors provides information regarding the influence of productivity of labour and ownership of the means of production on people's health in Yugoslavia and other countries. Furthermore, the economic importance of health standards is pointed out, followed by an examination of diseases, short-term and chronic disability, high death-rate as the underlying causes of a decline in the value of human labour force.

Consideration is given to technological development and its importance and influence on health. The importance to health of different systems of ownership of the means of production is presented in the light of unequal distribution of national resources and means of livelihood, of economic effects of class struggles, strikes, national and racial oppression, colonial exploitation and imperialistic wars.

Among social institutions that concern the health of a people most closely, the author specially notes and deals with the roles of government, social organisations and the family. The significance of group membership in the system of social values and in its bearing upon physical and mental health is given due consideration.

In the chapter dealing with the important part played by culture in conditioning health standards, attention is drawn to influences of education, ideology, morals, the system of values and habits of life. The importance of cultural factors comes to the fore in the setting up and carrying out of various programmes of health education and in drives against mass diseases or for improvement of sanitation.

Practical usefulness of a systematic investigation on the epidemiologic role of social factors is summarised as follows:

1) Without a knowledge of the social factors involved it is impossible to obtain a complete picture of multiple causation of any mass disease; nor is it possible to find out what kind of social action should be undertaken that would lead to a successful solution of a health problem;

2) In socialist countries, the research into social causation and the economic and social significance of a given health situation makes possible the dovetailing of national health service programmes into plans of general economic development, indicating as it does what proportion of national income should be allotted to health services if diseases, disablement and mortality are not to act as a brake on activities directed towards economic and social advancement;

3) A study and investigations of the social causation of diseases provides a reliable means of finding out what is most urgently needed in the way of health improvement, and how to plan and organise programmes for the protection of health of people in undeveloped parts of a country;

4) The knowledge of social conditions, and particularly of culture, is a key to understanding the behaviour of a people; such knowledge is necessary in the planning of all health programmes; it is indispensable for health education.

(Institute of Preventive Medicine, Medical School Sarajevo University)

L I T E R A T U R A

1. Anđelković D.: Ekonomske posljedice bolesti, Socijalna Politika 7—8, 1955.
2. Behring E. von: Gesammelte Abhandlung zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten, Georg Thieme, Leipzig 1893.
3. Britt S. H.: Social Psychology of Modern life, Rinehart et co, New York 1954.
4. Cantril H.: The Place of Personality in Social Psychology, The Journal of Psychology 24, 1947.
5. Dublin L. I. i Lotka A.: The Money value of a Man, New York 1947.
6. Engels F.: Anti — Dühring, Naprijed, Zagreb.
7. Engels F.: Dijalektika prirode, Kultura, Beograd 1951.
8. Engels F.: Poreklo porodice, privatne svojine i države, Izabrana dela, Kultura, Beograd 1950.
9. Galdston I.: The Meaning of Social Medicine, Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1954.
10. Grotjahn A.: Sociale Pathologie, A. Hirschwald, Berlin 1912.
11. Hanlon J. J.: Principles of Public Health Administration, V. Mosby Comp. St. Louis, 1955.
12. Konstantinović B.: Socijalna medicina, Scientia, Beograd 1932.
13. Koos L. S.: The Sociology of the Patient, Mc Graw-Hill, New York 1954.
14. Lazarević V. i Mitrović R.: Odnos standarda potrošnje radničke porodice prema radnom fondu, Socijalna Politika 11—12, 1955.
15. Leavell H. R.: Contribution of the Socijal Sciences to the solutions of Health Problems, New England Journal of Medicine, 247, 1952.
16. Leff. S.: Social Medicine, Routledge and Kegan Paul, London 1953.
17. Lenjin V. I.: Država i revolucija, Izabrana djela Tom II, Knj. I., Kultura 1950.
18. Lenjin V. I.: Imperijalizam kao najviši stadij kapitalizma, Biblioteka Marksizma-Lenjinizma, Beograd, 1945.
19. Lenjin V. I.: Materijalizam i empiriokriticizam, Kultura, Beograd 1948.
20. Marks K.: Kapital, Kultura, II izdanje.
21. Marks K.: Nadnica, cijena i profit, Izabrana djela, Kultura, Beograd, 1949.
22. Marks K.: Najamni rad i kapital, Izabrana djela I, Kultura Beograd, 1949.
23. Mead M.: Cultural Patterns and Technical Change, UNESCO, Paris 1954.
24. Milbank Memorial Fund: Backgrounds of Social Medicine, New York 1949.
25. Milbank Memorial Fund: Research in Public Health, New York, 1952.
26. Messe M. i Tugendreich: Krankheiten und Sociale Lage, Lehmans Verl. München 1913.
27. Morgan L. M.: Ancient Society, or Researches in The Lines of Human Progres from Savagery, trough Barbarism to Civilisation, McMillan and Co, London 1877.
28. Paul B. D. (Edition): Health, Culture and Community, Russel Sage Foundation, New York 1955.
29. Radunović D.: Nivo i dinamika produktivnosti rada u FNRJ, Socijalna Politika 1, 1957.
30. Richardson H. B.: Patients have families, The Commonwealth Fund, New York 1948.
31. Sand R.: Vers la medicine sociale, Bailliere et Fils, Paris 1948.
32. Statistički Godišnjak FNRJ, 1956.

33. Štampar A.: Higijena i socijalna medicina, Nar. Novine, Zagreb 1940.
34. Tomić B. i Rakić B.: Požaranje, Zaštita Zdravlja, Zagreb 1955.
35. Tylor E. B.: Primitive Culture, London 1871.
36. UNESCO: Les Sciences sociales dans l'enseignement superieur, Psychologie sociale et Anthropologie culturelle, Paris, 1954.
37. Vinogradov N. A.: O teoriji sovjetskogo zdravoohranjenja i jejo istokah, Medgiz, Moskva 1955.
38. Vinogradov N. A.: Osnovnie principi sovjetskogo zdravoohranjenja Medzig, Moskva 1954.
39. Winslow C. E. A.: The Cost of Sickness and the Price of Health, W. H. Organisation, Geneva 1951.
40. Žarković G., Radovanović M. i Levi M.: Zdravlje stanovništva u općini Trnovo, Naučno Društvo BiH, Sarajevo 1957.
41. Živković Lj.: Nauka o postanku čovjeka, Naučna Knjiga, Beograd 1956.

