Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXVII, knj. 21.

Huković, Seid

1982

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/2c9c963f-d255-49e6-b883-63b7b431f77b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU — ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 21.

ZBORNIK RADOVA

U SPOMEN AKADEMIKA

JOSIPA JEŽIĆA

SARAJEVO
1982.

YU — ISSN 0350-0071
AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 21.

ZBORNIK RADOVA

U SPOMEN AKADEMIKA

JOSIPA JEŽIĆA

ANU BiH АНУ БиХ

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

Tehnički urednik
ENES EKIĆ

SARAJEVO
1982.

YU-ISSN-0350-0071

ACADEMIE DES SCIENCES ET DAS ARTS DE BOSNIE-HERZEGOVINE

TRAVAUX

TOME LXVII

SECTION DES SCIENCES MEDICALES

Livre 21.

RECUEIL DES TRAVAUX

A LA MEMOIRE DE L'ACADEMICIEN

JOSIP JEŽIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Rédacteur en chef
SEID HUKOVIĆ,
membre de l'Académie des sciences et des arts
de Bosnie — Herzégovine

Rédacteur technique
ENES EKIĆ

SARAJEVO
1982.



Akademik JOSIP JEŽIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

ŽIVOT I DJELO
AKADEMIKA JOSIPA JEŽIĆA

Akademik Josip Ježić preminuo je 8. septembra 1981. godine nakon kraće i teške bolesti. Preminuo je na Institutu za transplantaciju organa Hirurške klinike, gdje je posljednjih godina bio angažovan u naučnoistraživačkom radu. Josip Ježić rođen je 1. aprila 1899. godine u Krmpotama, blizu Novog Vinodola. Školovao se u Senju, a studirao veterinu u Beču, gdje je diplomirao 1924. godine. Godina dana iza toga doktorirao je u Zagrebu. Specijalizirao je mikrobiologiju, imunologiju i epizootiologiju. Radio je u više mjesta u zemlji i inostranstvu — u Skoplju, Beogradu, Zagrebu, a najdulje u Sarajevu, gdje je živio od 1949. godine.

Profesor Ježić je pristupio narodnooslobodilačkom pokretu 1942. godine, od kada je aktivno angažovan u akciij snabdijevanja boraca lijekovima. Početkom 1944. godine odlazi na oslobođenu teritoriju, gdje organizuje proizvodnju i distribuciju lijekova i hrane. Demobilisan je 1945. godine u činu majora Jugoslovenske narodne armije.

Prof. Ježić je stručno i naučno radio do kraja svoga života. Penzionisan je nakon radnog staža od punih 45 godina, ali nije prestao da radi i istražuje. Tokom svoga života i rada dao je znatan doprinos zdravlju ljudi i životinja, a posebno u borbi protiv infektivnih i parazitarnih oboljenja. Njegov naučni rad obuhvata tri oblasti, odnosno tri plodna perioda aktivnosti. U prvo vrijeme se bavio opisom i definicijom pojedinih entiteta, do tada nedefinisanih, oboljenja kod životinja. U drugom periodu svoga naučnog rada bavio se imunobiološkom i farmakološkom modifikacijom zaraznih oboljenja i helmintijaza. U trećem periodu se bavio opštim temama. Među prvim vakcinama proizveo je vakcinu protiv boginja, slijedi vakcina protiv antraksa, prostrela u dvije verzije — za slabije prijemčive i za osjetljivije životinje. Poznata je njegova karbol-vakcina za cijepljenje životinja i prevenciju bjesnila. Veliki uspjeh akademika Ježića je bila adsorbat-vakcina protiv slinavke i šapa.

Vrlo plodan period rada akademika Ježića odnosi se na istraživanje djelovanja lijekova na razne vrste helmintijaze. Rezultat su novi lijekovi: »protumetilj za ovce« i »protumetilj za goveda«. Pomenuti preparati imali su veliku ulogu u liječenju helmintijaza. Vakcinama i lije-

kovima, direktnim pronalascima akademika Ježića, riješeno je nekoliko problema zdravstvene zaštite i likvidirano više epidemija i endemija zaraznih oboljenja.

Veći dio života i rada akademik Ježić je proveo u Sarajevu, gotovo 32 godine. U Sarajevu je objavio veći broj od svojih 250 naučnih i stručnih radova. U posljednjem periodu svoga života bavio se problemom zdravstvene zaštite ljudi, a posebno nekih masovnih oboljenja vezanih za određena endemska područja, kao što su, npr., endemska struma i endemska nefropatija. Mnogo je pisao o etiopatogenetskim korelacijama oboljenja ljudi i životinja, korelacijama između tla i oboljenja, problemima migracije ljudi i stoke i sličnim problemima. Pokojni akademik Ježić je iznalazio brojne argumente i podudarnosti između djejstva raznih glacijalnih perioda i oboljenja ljudi i životinja.

Profesor Ježić je sa osobitim uvažavanjem priman od strane naših terenskih veterinara i ostalih stručnjaka. Poštovali su ga kao naučnika i veterinarskog tribuna i radovali se svakom susretu s njim, jer on je znao da podstakne interes svakog pojedinca za jedan ili drugi problem. Svojim širokim obrazovanjem, kulturnom i idejama osvajao je ljude i u najzabitijim mjestima, unosio optimizam, razvijao smisao da zapaze i zabilježe interesantne slučajeve iz prakse te da to objelodane. U takvoj atmosferi i povezanosti nauke i prakse rađala se i stvarala koncepcija bosanskohercegovačkog časopisa »Veterinaria«, koji je pokrenut 1951. godine kao glasilo Veterinarskog fakulteta i Društva veterinara Bosne i Hercegovine. Profesor Ježić je prvi glavni urednik ovog glasila, koju je funkciju obavljao punih 12 godina. Pokretanje časopisa »Veterinaria« značajno je uticalo na razvoj kako veterinarske službe tako i Fakulteta. Oko ovog časopisa i u njemu okupljale su se sve naše stručne i naučne snage, a preko njegovih saradnika fundirana je idejno-stručna koncepcija razvojnih pravaca veterinarske djelatnosti i animalne proizvodnje u Republici i čitavoj zemlji.

Široko zasnovana djelatnost časopisa »Veterinaria«, koju je u velikoj mjeri nadahnjivao profesor Ježić svojim konceptom o shvatanju i tretmanu animalne proizvodnje, bila je istovremeno odraz pristupa istraživanjima koje je on sam otpočeo u oblasti animalne proizvodnje. Bilo sam ili sa saradnicima, objavio je preko 250 naučnih i stručnih radova koji zahvataju kako njegovo uže područje mikrobiologije, serologije i zaraznih bolesti, tako i šire područje privredne mikrobiologije. Da pomenemo samo neka, kao što su: organski otpadak ljudskih naselja i njegova obrada putem mikrobskih procesa humifikacije, zatim problem antropogene mikroerozije te mikrobska sinteza glavnih elemenata ishrane ljudi i životinja. Ove teme predstavljaju novu i dosta stranu istraživačku problematiku u veterinarskim radovima.

Za svoj rad akademik Ježić je dobio više odlikovanja i priznanja. Za člana Naučnog društva Bosne i Hercegovine izabran je 1956. godine. Član je Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine od njenog osnivanja. Član je Naučnog savjeta Internacionalnog društva za ishranu i bolesti civilizacije u Hanoveru.

Dobitnik je 27-julske nagrade i više odlikovanja.

Smrću akademika Josipa Ježića Odjeljenje medicinskih nauka je izgubilo i posljednjeg iz redova članova koji su birali sve dosadašnje članove Odjeljenja. Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine je izgubila jednog od najstarijih svojih članova, naučnika sa značajnim naučnim opusom.

SEID HUKOVIĆ

ANU BiH
АНУ БиХ

ANU
ВіН
АНУ
БиХ

BIBLIOGRAFIJA AKADEMIKA JOSIPA JEŽIĆA

1. Ježić, J.: *Tok bakteriemije kod eksperimentalne kolere peradi.* Disertacija, Jugoslovenski veterinarski glasnik V/1925, br. 4. str. 37—41.
2. Ježić, J.: *Reorganizacija civilne veterinarske službe.* Jugoslovenski veterinarski glasnik X/1930, br. 8, str. 215—222.
3. Ježić, J.: *Beitrag zur Immunisation der Schafe gegen Schafpocken mittels Kälberrohvakzine.* Zeitschrift für Immunitäts-forschung LXIX/ 1930/31, str. 443—448.
4. Ježić, J.: *Stanica za uzgoj ovaca u Tadmitu.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XI/1931, br. 12, str. 330—331.
5. Ježić, J.: *Institut Pasteur d'Algerie.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XI/1931, br. 12, str. 331—332.
6. Ježić, J.: *Mlijeko kao izvor zdravlja, snage i naradnog blagostanja.* Zagreb 1931 (2 izdanja).
7. Ježić, J.: *Pokušaji titracije virusa ovčijih boginja.* Veterinarski arhiv II/1932, str. 221—242.
8. Ježić, J.: *O djelovanju kaporita na virus ovčjih boginja.* Veterinarski arhiv II/1932, str. 505—511.
9. Ježić, J.: *Prvi rezultati primene tzv. alžirske metode imunizacije protiv ovčijih boginja kod nas.* Veterinarski arhiv II/1932, str. 512—547.
10. Ježić, J.: *O djelovanju formalina na virus ovčijih boginja.* Veterinarski arhiv II/1932, str. 548—552.
11. Ježić, J.: *Können durch Virusverdünnung die hauptsächtlichen Nachteile der Klavelisation vermieden Werden?* Zeitschrift für Immunitätsforschung LXXV/1932, br. 5/6, str. 456—468.
12. Ježić, J.: *Gibt es eine Pluralität des Schafpockenerrgegers?* Zeitschrift für Immunitätsforschung LXXV/1932, br. 5/6, str, 469/470.
13. Ježić, J.: *Imunizacija protiv ovčjih boginja.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XII/1932, br. 1, str. 2—13, br. 2, str. 41—54.
14. Ježić, J.: *Veterinarstvo u drugim zemljama.* Veterinarstvo u Bugarskoj. Jugoslovenski veterinarski glasnik XII/1932, br. 3, str. 96—100 i br. 4, str. 139—142.
15. Ježić, J.: *Veterinarstvo u drugim zemljama.* Veterinarstvo u Grčkoj. Jugoslovenski veterinarski glasnik XII/1932, br. 5, str. 175—176.

16. Ježić, J.: *Još o ovčijim boginjama* (Osvrt na članak inspektora g. dr Vukovića). Jugoslovenski veterinarski glasnik XII/1932, br. 5, str. 153—194.

17. Ježić, J.: *Stočne zaraze i Udruženje.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XII/1932, br. 5, str. 194—195.

18. Ježić, J.: *Projekat zakona o uređenju veterinarske službe.* 1932.

19. Ježić, J. *Izvještaj o ekskurziji apsolvenata Veterinarskog fakulteta u Zagrebu u god. 1931/1932.*

20. Ježić, J.: *Jesenski veliki sajam u Pragu.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XII/1932, br. 9, str. 370.

21. Ježić, J.: *Katastrofa ovčarstva u Alžiru.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XII/1932, br. 9, str. 370.

22. Ježić, J.: *L'Union ovine de France.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XII/1932, br. 9, str. 370.

23. Ježić, J. i Kodrnja, E.: *Prilog poznavanju pouzdanosti Ascolijeve reakcije za diagnozu antraksa.* Veterinarski arhiv III/1933.

24. Ježić, J.: *Prilog poznavanju laboratorijske diagnostike antraksa.* Veterinarski arhiv III/1933, str. 250—266.

25. Ježić, J.: *Einige Bemerkungen zur Arbeit A. Hassko: Experimentelle Untersuchungen über die Schafpocken-Immunisierung.* Tierärztliche Rundschau XXXIX/1933, br. 16, str. 257—258.

26. Ježić, J.: *Un breve saggio dell'uso del vaccino Carbozzo in Jugoslavia.* Del pari alcune osservazzioni sul vaccino glucoside in generale. La clinica veterinaria LVI/1933, br. 6, str. 448—449.

27. Ježić, J.: *Stočne zaraze i udruženje.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 2, str. 57—59.

28. Ježić, J.: *Noviji pogledi na epizootiologiju i profilaksu bedrenice.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 3, str. 72—77.

29. Ježsić, J.: *Jedan predlog za kontrolu cepiva protiv svinjske kuge.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 4, str. 138—139.

30. Ježić, J.: *Nekoliko napomena na Nacrt novog Pravilnika o kontroli cepiva dra I. Kende.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 5, str. 194.

31. Ježić, J.: *Predlog za kontrolu cepiva protiv ovčijih boginja* (Povodom rasprave pravilnika o kontroli). Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 5, str. 196—197.

32. Ježić, J.: *Predlog za kontrolu vakcine protiv antraksa.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 5, str. 197.

33. Ježić, J.: *Glukozidska vakcina — novo cepivo protiv antraksa.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 6, str. 211—215.

34. Ježić, J.: *O cijepljenju protiv svinjske kuge uz garanciju.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 10, str. 357—360.

35. Ježić, J.: *Kako ćemo razlikovati cijepni antraks od prirodnog?* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 11, str. 379—380.

36. Ježić, J.: *Za standardizaciju bioloških proizvoda i reakcija u veterinarskoj medicini.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIII/1933, br. 12, str. 423.

37. Ježić, J.: *O preventivnom cijepljenju pasa protiv bjesnoće.* Veterinarski arhiv IV/1934, str. 486—590.

38. Ježić, J.: *Über die Möglichkeit der gleichzeitigen Pocken — und Milzbrandimpfung bei Schafen.* Tierärztliche Rundschau XL/1934, br. 31, str. 533—555.

39. Ježić, J.: *Emil Roux. + Albert Calmette.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIV/1934, br. 1, str. 1—3.

40. Ježić, J. i Kodrnja, E.: *Prilog poznavanju imuniteta protiv antraksa stečenog jednokratnom vakcinacijom.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIV/1934, br. 4, str. 157—163.

41. Ježić, J.: *Za pouzdaniju diagnostiku parafita.* Ujedno osvrt na neke publikacije prof. dr Hupbauera. Jugoslovenski veterinarski glasnik XIV/1934, br. 8, str. 441—442.

42. Ježić, J.: *Malo odgovora na gornje primjedbe.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIV/1934, br. 10, str. 585—586.

43. Ježić, J.: *O cijepljenju protiv ovčjih boginja našom limfom.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIV/1934, br 11, str. 600—603.

44. Ježić, J.: *O mogućnosti istodobnog cijepljenja ovaca protiv boginja i bedrenice.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIV/1934, br. 12, str. 649—652.

45. Ježić, J. i Kodrnja, E.: *Essais d'immuno-prophyaxie de la rage des chiens en Yougoslavie.* Bulletin de l'Office internationl des epizooties IX/1935, str. 337—340.

46. Ježić, J.: *Prvi rezultati jednokratne vakcinacije protiv antraksa u praksi.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XV/1935, br. 2, str. 57—66.

47. Ježić, J.: *O antirabičnom cijepljenju pasa i svinja u srezu Jastrebarskom.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XV/1935, br. 5, str. 260—269.

48. Ježić, J.: *Za državnu proizvodnju bioloških i hemijskih farmaceutskih preparata za potrebe našeg stočarstva.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XV/ 1935, br. 9, str. 498.

49. Ježić, J.: *Kako propadaju milijuni narodne imovine?* Kalendar Crvenog križa, Zagreb, 1935.

50. Ježić, J.: *Veterinarstvo u Turskoj* (Dojmovi s kratkog boravka u Kemalovoj zemlji). Jugoslovenski veterinarski glasnik XVI/1936, br. 2, str. 67—77.

51. Ježić, J. i Kodrnja, E.: *Jednokratna vakcinacija protiv bedrenice do kraja 1935. godine.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVI/1936, br. 4, str. 167—203.

52. Ježić, J. i Pozajić, D.: *Za državnu ili privatnu proizvodnju cjepiva protiv stočne zaraze u Jugoslaviji.* Jugoslovenski veterinarski glanik XVI/1936, br. 5, str. 276—278.

53. Ježić, J.: *Kolektivno osiguranje protiv cjepnih nezgoda i prodora imuniteta pri cijepljenju protiv bedrenice.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVI/1936, br. 9, str. 492—495.
54. Ježić, J. i Kodrnja, E.: *Eksperimentalno dokazivanje trajnosti imuniteta stečenog jednokratnom bedreničnom vakcinom.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVI/1936, br. 6, str. 295—302.
55. Ježić, J. i Kodrnja, E.: *Prva terenska preventiva cijepljenja protiv bjesnoće u Jugoslaviji.* Veterinarski arhiv VII/1937, br. 1, str. 1—48.
56. Ježić, J.: *Pet godina primjene naše limfe protiv ovčjih boginja.* Veterinarski arhiv VII/1937, br. 6, str. 298—311.
57. Ježić, J.: *Grobnice za životinje mjesto strviništa.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVII/1937, br. 2, str. 53—57.
58. Ježić, J.: *Izvještaj o ekskurziji apsolvenata Veterinarskog fakulteta u Zagrebu u Č.S.R.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVII/1937, br. 2, str. 84—86.
59. Ježić, J.: *Državni diagnostički i seroterapeutski zavod u Ivanovićama (ČSR).* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVII/1937, br. 3, str. 112—115.
60. Ježić, J.: *Organizacija veter. službe i veterinara u ČSR.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVII/1937, br. 4, str. 160—162.
61. Ježić, J.: *VI konferencija za preventivnu medicinu u Janskim Laznima.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVII/1937, br. 5, str. 213—215.
62. Ježić, J.: *Pred triumfom jedne ideje.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVII/1937, br. 8, str. 332—333.
63. Ježić, J. i Kodrnja, E.: *Carboneum tetrachloratum kao lijek protiv metiljavosti ovaca i koza.* Arhiv Ministarstva poljoprivrede IV/1937, br. 6, str. 45—64.
64. Ježić, J. i Kodrnja, E.: *Postinfekcionalna cijepljenja protiv bjesnoće živim virus-fixe-om.* Arhiv Ministarstva poljoprivrede IV/1937, br. 7, str. 48—82.
65. Ježić, J.: *Nekoliko riječi o stočnim zarazama.* Kalendar Crvenog križa. Zagreb 1937.
66. Ježić J.: *La peste porcine est — elle transmissible aux Mautons?* Recueil de medecine veterinaire d'Alfort XXIV/1938, br. 11, str. 714—717.
67. Ježić, J.: *Nekoliko riječi o premuniciji.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVIII/1938, br. 5, str. 192—200.
68. Ježić, J.: *Koža kao imunitetski organ. Jugoslovenski veterinarski* glasnik XVIII/1938, br. 8, str. 327—339.
69. Ježić, J.: *Gubi li intrakutana protivbedrenična vakcinacija na terenu i na svome rezonu?* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVIII/1938, br. 9, str. 373—382.
70. Ježić, J.: *Komemoracija Viktora Babesa i internacionalna konferencija o bjesnoći u Bukureštu.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XVIII/1938, br. 9, str. 399—400.

71. Ježić, J., Kodrnja, E. i Mikić, F.: *Oko značenja kože u vakcinaciji protiv antraksa.* Eksperimentalno-biometrička studija na kunićima. Arhiv Ministarstva poljoprivrede V/1938, br. 12, str. 1—48.
72. Ježić, J.: *Oko Besredkine teorije imuniteta.* Arhiv Ministarstva poljoprivrede V/1938, br. 12, str. 52—57.
73. Ježić, J.: *Les fosses au lieu de l'enfouissement des cadavers.* Zagreb 1938.
74. Ježić, J.: *Odabrana poglavlja iz opće imunologije.* Skripta. Zagreb, 1938.
75. Ježić, J.: *Samo jednu primjedbu.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIX/1939, br. 2, str. 84.
76. Ježić, J.: *Izvještaj o radu 1930—1933—1938.* Veterinarski arhiv IX/1939, br. 4, str. 157—227.
77. Ježić, J. i Zavrnik, F.: *Hipermikroskop.* Sa malo razmatranja o današnjoj mikroskopiji uopće. Jugoslovenski veterinarski glasnik XIX/1939, br. 5, str. 203—208 i br. 6, str. 244—250.
78. Ježić, J. i Thaler, L.: *Jedna laboratorijska epidemija neobjašnjene etiologije.* Jugoslovenski veterinarski glasnik XIX/1939, br. 9, str. 396—399.
79. Ježić, J.: *Nekoliko smjernica za suzbijanje antraksa u našoj Republici.* Veterinaria 1/2, 120—130, 1951.
80. Ježić, J., Šmalcelj, I. i Ilančić, D.: *Kvasne gljivice kao hrana za svinje.* Veterinaria 3/4, 433—454, 1952.
81. Ježić, J.: *Naš postupak sušenja otpadaka za stočnu hranu.* Veterinaria 3/4, 347—356, 1952.
82. Ježić, J.: *Zašto tuberkuloza ljudi na zapadu jenjava.* Veterinaria 8—10, 829—840, 1952.
83. Ježić, J.: *Veterinarsko-higijenske radionice mjesto kafilerije.* Veterinarski glasnik 6, 426—438, 1952.
84. Ježić, J. i Zdanovski, N.: *Kako da postupimo sa mlijekom sa tuberkuloznih i bruceloznih izolatora.* Kongres pedijatara. Sarajevo 1952.
85. Ježić, J., Likar, I. i Talić, A.:*Za istovremeno suzbijanje tuberkuloze i bruceloze.* Veterinarski glasnik, 1952.
86. Ježić, J. i Zdanovski, N.: *Osvrt na proizvodnju i kvalitet mlijeka u NRBiH,* Kongres pedijatara, Ilidža, Veterinaria 4, 720—726, 1953.
87. Ježić, J. i Likar, I.: *Problem TBC i zaraznog pobačaja domaćih životinja u našoj republici.* Veterinaria 1, 121—149, 1953.
88. Ježić, J.: *Makro i mikrofizikalni fenomeni Kosmosa kao pokretači razvoja.* I kongres biologa. Zagreb 1953.
89. Ježić, J.: *Pokretačke snage evolucije.* I kongres biologa. Zagreb 1953.
90. Ježić, J.: *»Paraboła« staza kojom se kreće razvoj živog svijeta.* I kongres biologa. Zagreb 1953.
91. Ježić, J., i Janjatović, M.: *»Zaluživanje« pojava poremećene aklimatizacije.* Veterinaria 8/10, 703—714, 1952.

92. Ježić, J.: *Principi bipolarnosti i komplementarnosti neživog i živog svijeta u svjetlu dijalektičkog jedinstva suprotnosti.* I kongres biologa. Zagreb 1953.

93. Ježić, J.: *Zašto na zapadu tuberkuloza goveda raste a tuberkuloza ljudi jenjava.* Veterinaria 2, 363—390, 1953.

94. Ježić, J. i Likar, I.: *Pred akciju suzbijanja bruceloze u našoj republici.* Veterinaria 1, 424—449, 1953.

95. Ježić, J., Šmalcelj, I. i Ilančić, D.: *Djelovanje pivskog i pekarskog kvasca na stimuliranje tova starijih svinja.* Veterinaria 2, 288—299, 1953.

96. Ježić, J.: *Problem tuberkuloze i bruceloze u BiH.* Veterinaria 3, 580—587, 1953.

97. Ježić, J.: *Djelatnost veterinara u čuvanju ljudskog zdravlja.* Zbornik I kongresa veterinara FNRJ, Zagreb 1954.

98. Ježić, J.: *Organizaciona šema naših zavoda.* Zbornik I kongresa veterinara FNRJ. Zagreb 1954.

99. Ježić, J. i Čamo E.: *Za reformu visokoškolske veterinarske nastave.* Veterinaria, 2, 413—423, 1954.

100. Ježić, J., Likar, I. i Talić A.: *La lutte simultanée contre tuberculose et brucellose bovines.* Bull. Off. Intern. Epiz. 1954.

101. Ježić, J.: *Sistem samopročišćavanja i predobrane protiv tuberkuloze i bruceloze goveda uklopljen u općenito prihvatljivi postupak stočarenja.* Veterinaria 2/3, 229—250, 1955.

102. Ježić, J.: *Ein neuartiges Selbstentseuchungs-und Verhütungssystem gegen Tuberkulose und Brucellose eingeordnet in ein allgemein annehmbares Rinderaufzuchtverfahren.* Mnhft. Tiehlk, 1955.

103. Ježić, J.: *Die »Parabel« als Lauf-und Entwicklungsbahn der labenden Welt.* Soc. Biolog. Rhytm, Semmering 1957.

104. Ježić, J.: *Da li je moguć život bez mikroba.* Naši dani, 1957.

105. Ježić, J.: *Tri građevna poboljšanja jama-grobbnica.* Veterinarski glasnik 1957.

106. Ježić, J., Gall-Palla, V. i Palikovć, U.: *Biokemijski prilozi poznavanju mehanizma djelovanja verioloznih infekcija.* Prvo saopćenje. Veterinaria 1, 127—139, 1957.

107. Ježić, J.: *Razvojno kretanje u vremenu kao četvrtoj dimenziji treba da provejava teoriju i praksu biologije.* Veterinaria 3/4, 597—611, 1958.

108. Ježić, J.: *Principi bipolarnosti i komplementarnosti u Neživom i Živom svijetu u svjetlu dijalektičkog jedinstva suprotnosti.* Veterinaria 1, 147—161, 1959.

109. Ježić, J.: *Pođimo korak dalje u pravcu prirodnije sistematizacije mikroba.* Radovi Naučnog društva BiH, Sarajevo 1960.

110. Ježić, J.: *Mikrobski svijet kao zasebna taksonomijska samostalna kategorija živog svijeta.* Zbornik I konferencije mikrobiologa prehrane, Beograd 1960.

111. Ježić, J.: *Problem mikrobskog svijeta kao zasebne grupe u sistematizaciji.* Zbornik I savjetovanja mikrobiologa Jugoslavije, 1960.

112. Ježić, J., Mikić, F.: *Prilozi poznavanju endemičnosti ehinokokoze u Bosni i Hercegovini.* Radovi Naučnog društva BiH, 1960.

113. Ježić, J.: *Biološki problem parazitizma, retrogradne evolucije i filogenetski položaj mikroba.* Veterinaria 2, 365—381, 1960.

114. Ježić, J.: *Mikrobi anabolizma i mikrobi katabolizma organske materije — dva fiziološki jasno diferencirana i komplementarna ogranka mikrobskog svijeta.* Veterinaria 3, 517—521, 1960.

115. Ježić, J.: *Razvojna sistematizacija patogenih mikroba daje realnu osnovu za sistematizaciju zaraznih bolesti ljudi i životinja.* Veterinaria 3, 521—523, 1960.

116. Ježić, J.: *Antropogena mikroerozija — nedovoljno uočeni i stoga zanemareni proces živog svijeta.* I—IV saopćenje. Veterinaria 2, 341—388, 1961.

117. Ježić, J.: *Antropogene Mikroerosion entscheidet in dem Dillema: Fermantation oder Verbrennen der städtischen Abfëlle.* Stadthygiene, VI saopštenje, Hamburg 1961.

118. Ježić, J. i Ristanović, B.: *Testiranje nekoliko izolata iz sadržaja goveđeg buraga sa Escherichia coli 113—3.* Veterinaria 3/4, 479—483, 1961.

119. Ježić, J.: *Odrazi antropogene mikroerozije na zemljištu i biljnoj proizvodnji.* Veterinaria, Sarajevo 1961, II saopćenje.

120. Ježić, J.: *»Beogeokemijske provincije« sovjetskih istraživača — jedinstvena dokumentacija antropogene mikroerozije.* Odrazi mikroerozije na životinjama. Veterinaria, Sarajevo 1961. II saopćenje.

121. Ježić, J.: *Odrazi antropogene mikroerozije na čovjekovo zdravlje.* Nekoliko radnih hipoteza i naslućivanja. Veterinaria, Sarajevo 1961, IV saopćenje.

122. Ježić, J.: *Privredna mikrobiologija ima velike perspektive i u našoj Republici.* Bilten Savjeta za nauku NR BiH, 1961.

123. Ježić, J.: prevod s njemačkog: Stepp, W., *Nekoliko misli o kruhu kao osnovici čovjekove hrane.* Iz: Münchener Med. Wochenschrift 1961. Veterinaria, Sarajevo 1961. X saopćenje o antropogenoj mikroeroziji.

124. Ježić, J.: prevod s njemačkog: Vosin, A., *Da li su mineralna đubriva štetna za čovjekovo zdravlje i kad se pravilno primjenjuju?* Iz: Münchener Med. Wochenschrift 1961. Veterinaria, Sarajevo 1961. XI saopćenje o antropogenoj mikroeroziji.

125. Ježić, J., Ristanović, B. i Nevjestić, A.: *Pokušaj uporedne kultivacije Tortulla utilis i Propionibacterium freudenreichi S-60.* Veterinaria 3/4, 475—479, 1961.

126. Ježić, J.: *Kompleksna etiologija malignih novotorina iz aspekta jedne posve nove koncepcije.* Kongres kancerologa Jugoslavije. Beograd 1962.

127. Ježić, J.: *Nekoliko sugestija za predobranu malignih novotvorina.* Kongres kancerologa Jugoslavije. Beograd 1962.

128. Ježić, J.: *Kompostiranje kao postupak iskorištavanja organskog otpada naših naselja.* Materijali Savezne privredne komore. Beograd 1962.

129. Ježić, J.: *Novo shvatanje kompleksne etiologije raka.* Bilten Serum. zavoda Kalinovica, 1963.

130. Ježić, J.: *Noviji pogledi na etiologiju raka.* Bilten Republičkog zavoda za zaštitu zdravlja. Sarajevo 1963.

131. Ježić, J.: *Savremena urbanistička, funkcionalna i organizaciona lokacija kafilerija.* Tehn. mesa 9, 1963, 252—256.

132. Ježić, J.: *Za savremenu lokaciju kafilerije.* Veterinarski glasnik 10, 1963, 907—913.

133. Ježić, J. i Janjatović, M.: *Etiološki i patofiziološki pluralitet vezikalne hematurije.* Zbornik III kongresa, Sarajevo 1963.

134. Ježić, J. i Janjatović, M.: *Zašto pod jednakim uvjetima držanja i ishrane od hematurije obolijevaju samo goveda, a ne i druge vrste.* III kongres, Sarajevo 1963.

135. Ježić, J.: *Haematuria oancerogenes bovis-eine ausserordentlich aussichsvole Ergänzung der heutigen experimentellen Krebsforschung.* Inter. Konvent f. Ernährung und Zivilisationskrankheite. Trier 1964.

136. Ježić, J.: *Über die komplexe Krebsetiologie in einer neuen Konzeption.* Inter. J. Vitalstoffe Zivilsk. Hannover 1964.

137. Ježić, J.: *Fette bei Kardiovaskulären Störungen.* Kongres sur les Substances vitales. Salzburg 1965.

138. Ježić, J.: *Die ersten efolgreichen Versuche einer Therapie die cancerogenen Rinderhämaturie.* Intern. kon. sur les Substances vitales. Bad Reichenhall 1965.

139. Ježić, J., Šerstnev, E. i Janjatović, M.: *Uspješna eksperimentalna reprodukcija dezadaptacije »zajuživanja« ovaca.* Radovi Akademije, Sarajevo 1966.

140. Ježić, J.: *Nekoliko neuspjelih pokušaja terapije hematurije na osnovu literaturnih indikacija.* Inter. konvent za ishranu i bolesti civilizacije. 1967.

141. Ježić, J.: *Cancerogenic Haematuria as an Extraordinary suitable Supplement to the actuelly Cancer Research.* Referat Kongres Travemünde 1967.

142. Ježić, J., Begović, J. i Mahić, H.: *Radiometrijski prilog izučavanju etiologije i patogeneze hematuričnog sindroma goveda.* Radovi Akademije, Sarajevo 1967.

143. Ježić, J.: *Cancerogenic Hämaturia as an Extraordinary suitable Supplement to the Cancer Research.* Kongres Traveminde 1967.

144. Ježić, J., Šegota, T. i Pokrajčić B.: *Prilog poznavanju etioloških i epidemioloških odnosa čovjekove strume i hematurije goveda sa kvartarnom glacijacijom.* Referat 13. naučn. sasat. intern. Hrvatske, Slovenije, Austrije i Mađarske. Varaždin 1968.

145. Ježić, J., Šegota, T., Pokrajčić, B. i Potparić, M.: *Die Glazialerosion der primäre Faktor der Aetiologie und der Ende-*

mischen Uebereinstimmung zwischen der Struma bein Menschen und dem hämaturischen Sydrom bei Rindern. Opatija, Veter. simpozijum o bolestima goveda 1968.

146. Ježić, J., Šegota, T. i Pokrajčić, B.: *Glacijalna erozija — primarni faktor etiologije i endemične podudarnosti čovjekove strume i hematuričnog sindroma goveda.* Naučni sastanak internista Slovenije i Hrvatske. Varaždin 1968.

147. Ježić, J., Šegota, T., Pokrajčić, B. i Potparić, M.: *Glazialerosion der primäre Faktor der Aetiologie und der endemischen Uebereinstimmung zwischen der Struma bein Menschen und dem hämaturischen Syndrom bei Rindern.* Inter. Symp. Opatija 1968.

148. Ježić, J., Šegota, T. i Pokrajčić, B.: *Erosion glacio-fluviale dans le passé de notre planéte comme le facteur primaire dela Pandémie et de l'endemie des hypofunction tiréoide des hommes et des animaux.* Nouvelles contributions á l'etiologie et pathogénnese du goitre endémique de l'homme et de syndrome hématurique des bovins. Serbokrostisch mit franzeisischen Zusammenfassung. Radovi Akademije, Sarajevo 1969.

149. Begović, S., Ježić, J. i Tafro, A.: *Koagulocytogramme u. Haematograme bei der Rinderhaematurie.* Radovi Akad., Sarajevo 1969.

150. Ježić, J.: *Aetiopathogenetische Korrelation zwischen der Struma beim Menschen und der Haematurie bei Rindern.* »Ernährung u. Zivilissationskankheitn«, Hannover 1969.

151. Ježić, J.: *Radiomimetischer Einfluss gewisser Pflanzen als hauptsächlicher Faktor zur kanzerogenen Entwicklung der Rinderhämaturie.* »Ernährung u. Zivilisation«, Hannover 1970.

152. Nesterov, V. i Ježić, J.: *Uporedba botaničkih nalaza nekih hematuričnih rejona SSSR-a i SRBiH.* Radovi Akademije, 1970.

153. Nešić Ljubica i Ježić, J.: *Histološki prilozi patogenezi hematuričnog sindroma goveda.* Radovi Akademije XXXVIII, Sarajevo 1970.

154. Ježić, J., Šegota T. i Pokrajčić, B.: *Glaciofluvijalna erozija u prošlosti naše planete kao primarni faktor pandemičnosti i endemičnosti hipofunkcije tireoideje ljudi i životinja.* Radovi Akademije XXXVII, 1970, 82—105.

155. Nesterov, V. i Ježić, J.: *La comparaison entre les especes botaniques des regions hematuriques de l'URSS et de la SFRJ. Serbokroatisch mit franzesischen Zusammenfassung.* Acad. 1970.

156. Nešić, Lj. i Ježić, J.: *Contribution to the study of endokrine aspekt od hematurical syndrom of cattle.* (Summary). Acad. 1970.

157. Ježić, J.: *Durch Acelularitat hervogerufene Stoff-u. Energie. weschselbeschleinigung — wesentliches Charakteristikum der malignen Zelle.* Ref. Inter. Kongress, Montereux, 1971.

158. Ježić, J.: *Supplements to the pigmentation mechanism with endemic nephropathy.* Inter. symp. on the Balkan nephropathy. Sofia 1972.

159. Ježić, J. i Ibrović, M.: *Hemolitičko-uremički sindrom — ozbiljna teškoća uspješne terapije hematurije goveda.* Radovi Akad., Sarajevo 1972.

160. Ježić, J., Ibrović, M.: *Sedam negativnih pokušaja terapije vezikalne hematrije goveda.* Radovi Akad., Sarajevo 1972.

161. Ježić, J.: *Acelularnošću uzrokovano ubrzanje metabolizma — esencijalna karakteristika maligne stanice.* Radovi Akad., Sarajevo 1972.

162. Ježić, J. i Knežević, M.: *Drugi prilog izučavanju radioaktivnih zračenja u etiopatogenezi vezikalne hematurije goveda.* Radovi Akad., Sarajevo 1972.

163. Ježić, J.: *Dva naša susreta sa radiomimetskim pojavama.* Referat za Simpozijum o nefropatiji u Sofiji, 9—11. XI 1972.

164. Ježić, J.: *New aspects on the etiopathogenesis of Balkan endemic nephropathy and on the fundamental conditions of the therapy and prophylaxis.* Inter. Symposium on the Balkan nephropathy, Sofia 1972.

165. Ježić, J.: *Radiomimetics — a dominant factor in the endemic nephropathy etiopathogenesis.* Inter. Symp. on Balkan nephropathy, Sofia 1972.

166. Ježić, J.: *Ridiomimetischer Einfluss gewisser Pflanzen auf die Krebsentstehung bei Rinder-Hämaturie.* Protecito Vitae, Stuttgart 1971.

167. Ježić, J., Begović, J., Mahić, H. i Knežević, Z.: *Zwei Beitrage zur Erforschung d. radioaktiven Bestrahlungen in der etiopathogenese der vesicalen Rinderhaematurie.* Serbokroatische mit deutscher Zusammenfassung. Rad. Adak., Sarajevo 1972.

168. Ježić, J.: *Die endemische Balkan-Nephropathy im Lichte der vergleichenden Pathologie und Umweltforschung.* Kongres ishrane i bolesti civilizacije. Berlin 1972. Zusammenfassung »Protectio vitae«, Berlin 1972.

169. Ježić, J. i sar.: *Glacioffuviale Erosion der primäre etiopathogenetische Faktor der endemischen Struma u. der vesikalen Haematurie beim Rind.* Akad., Sarajevo 1973.

170. Ježić, J.: *Vezikalna hematurgija goveda — novi, dosad nekorišćeni model i supstrat za eksperimentalno proučavanje endemske nefropatije.* Veterinaria, Sarajevo 1974.

171. Ježić, J., Ibrović, M. i Bilenjki Desanka: *Neka razmatranja o etiopatogenezi endemske nefropatije kod ljudi i vezikalne hematurije kod goveda.* Radovi Akad., Sarajevo 1975.

172. Ježić, J.: *Ekološki aspekti etiopatogeneze balkanske nefropatije.* Veterinaria, Sarajevo 1975.

173. Ježić, J. i Bilenjki Desanka: *Hereditarnost možemo isključiti iz uzrokovanja balkanske nefropatije.* Socijalna medicina, Sarajevo 1975.

174. Ježić, J.: *Novi pogledi na uzrokovanje i razvoj balkanske nefropatije.* Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, Beograd 1975.

175. Ježić, J.: *Preorijentacija poljoprivredne radinosti na stočarsku proizvodnju kao izvanredno racionalna zaštita djece u domovima nefropatije.* Veterinaria 1975.

176. Ježić, J., Bilenjki Desanka i Aganović M.: *Eradikacija malarije — jedan od faktora eksplozivne pojave endemske nefropatije polovinom šeste decenije* (1956/57). Akad. BiH, knjiga 20, 1977.

177. Ježić, J.: *Stočarske mini farme, veoma racionalan a vrlo pouzdan sistem suzbijanja ljudske nefropatije.* Akad. BiH, knjiga 20, 1977.

RADOVI pod rukovodstvom prof. dra Ježića i publikacije terenskih veterinara koji su primjenjivali rezultate istraživanja prof. Ježića (Odnosi se na službovanje u Zagrebu — Zavod za mikrobiologiju i imunologiju Veter. fakulteta i Veter. eksperimentalne stanice Min. poljoprivrede u Zagrebu.)

178. Setinski, S.: *Krvna slika kod eksperimentalnih ovčjih boginja.* Svetosavska radnja, 1933.

179. Canić, R.: *Vezivanje komplemenata kod ovčjih boginja.* Svetosavska radnja, 1933.

180. Vuković, A.: *Još o ovčjim boginjama.* J. V. G. 1932, pp. 189—193.

181. Cek, F.: *Zaštitno cijepljenje ovaca u senjskom srezu protiv ovčjih boginja.* J. V. G. 1933, pp. 15—16.

182. Legac, J.: *Uspešno suzbijanje ovčjih boginja senzibilizovanom limfom.* J .V. G. 1933, pp. 127—128.

183. Kecman, Đ.: *Imunizacija ovaca po tz. alžirskoj metodi protiv ovčjih boginja u srezu Bos. Petrovac.* JVG 1933. pp 186—187.

184. Kondić, K.: *Suzbijanje ovčjih boginja u Vrbaskoj banovini.* Vrbaske novine, 1933. br. 84/85.

185. Tripković, A.: *Suzbijanje stočne zaraze ovčjih boginja.* Glasnik Min. poljoprivrede, 1936. i JVG, 1936.

186. Kodrnja, E.: *Opažanja o utjecaju starosti antraks. materijala na rezultat lab. pretrage.* Vet. arhiv, 1936.

187. Radojčević, M.: *Prilog poznavanju utjecaja pasaža na patogenost B. anthrac.* Disertacija 1937.

188. Kecman, Đ.: *Cijepljenje goveda i ovaca protiv antraksa vakcinom Eksperimentalne stanice u srezu Bos. Petrovac.* JVG, 1939, pp. 285—289.

189. Pisarić, G.: *Imunitarna profilaksa protiv antraksa.* JVG, 1935, pp. 368—369.

190. Mirković, M.: *Zapažanje o roku valjanosti jednokratne vakcine Eksperimentalne stanice.* JVG, 1936, pp. 106.

191. Butozan, V.: *Zaraza crnog prišta u Vrbaskoj banovini* 1935. JVG, 1936. p. 18.

192. Tončić, Stj.: *Zapažanja o imunitetu stečenom jednokratnom vakcinom protiv antraksa. JVG,* 1936, p. 19.

193. Kodrnja, E.: *Kritika publikacije g. dr Kende: Pokušaj suzbijanja besnila preventivnim cepljenjem pasa fenolizovanom etervakcinom.* JVG, 1938.

ANU BiH АНУ БиХ

194. Kodrnja, E.: *Kako dr Nikolić brani dr Kendu?* JVG, 1938.
195. Kodrnja, E.: *Problem bjesnoće u Jugoslaviji.* JVG, 1939.
196. Nikolić, M.: *Prilog raspravi o preventivnom cijepljenju pasa protiv bjesnoće.* Vet. arhiv, 1935.
197. Žuškin, J.: *Pojava i suzbijanje bjesnoće na području sreza Jastrebarskog u I polugodištu 1934. godine.* JVG, 1935.
198. Kucel, J.: *Suzbijanje bjesnoće na području sreza Kostajničkog.* JVG, 1935.
199. Nikolić, M.: *O antirabičkom cijepljenju pasa i svinja u srezu Jastrebarskom.* JVG, 1935.
200. Nikolić, M.: *Primjedba na članak g. prof. dr. Josipa Ježića:* »Malo odgovora g. dr. Nikoliću«. JVG, 1935.
201. Kodrnja, E.: *Ovčji protumetilj u praktičnoj primjeni.* (Naklada veterinarske eksp. stanice br. 1, 1938).
202. Nestl, Stj.: *O djelovanju natrijeve lužine na virus ovčjih boginja.* Dis. Zagreb, 1932.
203. Likar, J.: *Prilog poznavanju otpornosti spora B. anthracis prema toplini.* Svetosavska radnja, Zagreb 1934.
204. Kalikin, B.: *Prilog poznavanju baktericidnog djelovanja bijelog luka.* JVG, 1935, p. 101.
205. Katalinić, H.: *Prilozi poznavanju djelovanja yatrena na mikrobe.* JVG, 1936.
206. Knajtner, S.: *O djelovanju natrijeve lužine, kaporita i formalina na virus difterije i boginja peradi.* JVG, 1938, br. 2.
207. Katalinić, H.: *Traženje podesnog antiseptika za bakterije i gljivice.* JVG, 1938.
209. Krupić, A.: *Prilozi nalaženju visokotermorezistentnih mikroba u prirodi.* Dis. Zagreb, 1938.
210. Sabioncello, ing. P.: *O borbi protiv štakora.* JVG, br. 5, 1938.
211. Sabioncello, ing. P.: *O tamanjenju štakora otrovanim mekama* Arhiv. Min. poljoprivrede, 1939.
212. Canić, R.: *Uporedbe diagnostičke vrijednosti aglutinacije, vezivanja komplementa i Meinicke-ove reakcije kod bruceloze.* Dis. Zagreb 1936.
213. Zaharija, I.: *Prilog diagnostici buceloza.* Disertacija, Zagreb 1937.
214. Grgić, A.: *Prilog poznavanju bruceloze goveda kod nas.* Disertacija, Zagreb 1938.
215. Grmovšek, P.: *Pokušaj tipizacije nekoliko domaćih salmonela sojeva izolovanih iz životinja.* JVG, 1935, p. 453.
216. Budimir, D.: *Pokušaj nalaženja salmonela bakterija kod domaćih karnivora.* Dis. 1937.
217. Štern, H.: *Pokušaj nalaženja salmonela bakterija kod svinja zaklanih na zagrebačkoj klanici.* Dis. 1937.
218. Valenik, I. *Prilog poznavanju normalne crijevne flore s osobitim obzirom na B. coli.* Dis. 1937.
219. Kodrnja, E.: *Razjašnjenja jednom referatu o žuč-vakcini.* JVG, 1934. p. 71.

220. Kalikin, B.: *Eksperimentalni studij mehanizma infekcije i imuniteta kod kolere peradi.* JVG, 1934, p. 529.

221. Kalikin, B.: *Eksperimentalni studij mehanizma...* (dodatak prvom saopćenju), JVG, 1935, p. 373.

222. Kalikin, B.: *Klinički i patološko-anatomski prilozi poznavanju infekciozne anemije konja.* JVG, 1935.

223. Katić, R.: *Prilog poznavanju Tryp. melophagium i njene raširenosti kod nas.* Disertacija, 1938.

Miscellanea — prikazi knjiga — polemički članci — kazuistika manjeg značenja — prevodi i popularni članci, nekrolozi i sl.:

1.	Maleus kod čovjeka	Ježić J.	JVG 1926.
2.	Jedan slučaj spontanog skorbuta kod zamoraca	Ježić J.	JVG 1927.
3.	Diverticulum jejuni kod ovce	Ježić J.	JVG 1927.
4.	Rad Centralnog veterinarsko-bakteriološkog zavoda	Ježić J.	JVG 1927.
5.	Baranov N.: Ueber die serbischen Simuliiden. Berlin, 1926.	Ježić J.	JVG 1927.
6.	Enzootija antraksa u jednom cirkusu	Ježić J.	JVG 1929.
7.	»Igitol« kao lijek protiv metiljavosti ovaca	Ježić J. u saradnji s Milinac E.	JVG 1929.
8.	Reorganizacija civilne veter. službe	Ježić J.	JVG 1930.
9.	O valjanosti cjepiva u veter. bakteriologiji	Ježić J.	JVG 1929.
10.	Plasaj S.: Zarazne bolesti domaćih životinja	Ježić J.	JVG 1929.
11.	Mlijeko kao izvor zdravlja, snage narodnog blagostanja. Pop. brošura	Ježić J.	Hig. zavod, Zagreb 1929.
12.	Milosavljević: Bačijanje na Šar planini	Ježić J.	JVG 1930.
13.	Popović — Mišić: Naša domaća privreda	Ježić J.	JVG 1930.
14.	Vlajinac M.: Poljska privreda u narodnim poslovicama	Ježić J.	JVG 1930.
15.	Projekat pravilnika za kontrolu prometa mlijeka u Skoplju	Ježić J.	JVG 1930.
16.	Veterinarstvo u Bugarskoj	Ježić J.	JVG 1932.
17.	Veterinarstvo u Grčkoj	Ježić J.	JVG 1932.

ANU BiH АНУ БиХ

18.	Katastrofa ovčarstva u Alžiru	Ježić J.	JVG 1932.
19.	L'Union ovine de France	Ježić J.	JVG 1932.
20.	Pred triumfom jedne ideje	Ježić J.	JVG 1932.
21.	Šesta konferencija za preventivnu medicinu u Janskim Laznima	Ježić J.	JVG 1932.
22.	Stočne zaraze i udruženje	Ježić J.	JVG 1932.
23.	Stočne zaraze i udruženje	Ježić J.	JVG 1932.
24.	Donatien N.: Diagnostika piroplazmoza	Ježić J.	JVG 1932.
25.	Za pouzdaniju diagnostiku paratifa	Ježić J.	JVG 1934.
26.	Malo odgovora na gornje primjedbe	Ježić J.	JVG 1934.
27.	Emil Raux, Albert Calmette	Ježić J.	JVG 1934.
28.	Kako propadaju milioni narodne imovine? Kalendar Crvenog krsta	Ježić J.	Zagreb, 1934.
29.	Pozajić D.: Za državnu ili privatnu proizvodnju cjepiva protiv stočnih zaraza	Ježić J.	JVG 1936.
30.	Veterinarstvo u Turskoj	Ježić J.	JVG 1936.
31.	Cičmanova embriologija domaćih životinja na našem jeziku	Ježić J.	JVG 1937.
32.	Hetsch: Mikrobiologie und Immunitätslehre	Ježić J.	Vet. arhiv 1937.
33.	Izvještaj o ekskurziji apsolvenata vet. fakulteta u ČSR	Ježić J.	JVG 1937.
34.	Državni dijagnostički i seroterapeutski zavod u Ivanovicama	Ježić J.	JVG 1937.
35.	Schweizer: Ein fürung in die Kaltsterilizationsmethode	Ježić J.	Vet. arhiv 1938.
36.	Zoohigijena — kalendar Prosvete, Beograd	Ježić J.	Prosveta 1940.
37.	Dubić S.: Sociologija sela	Ježić J.	Vet. vjesnik 1942.
38.	Turina B.: Poljodjelstvo u Nezavisnoj državi Hrvatskoj	Ježić J.	Vet. vjesnik 1942.
39.	Organizacija vet. službe i staleška organizacija veterinara u ČSR	Ježić J.	JVG 1937
40.	Držanje i iskorišćavanje dom. životinja kao faktori njihove otpornosti	Ježić J.	Gospodarski glasnik 1934.
41.	Minac F.: Veterinarska mikrobiologija	Ježić J.	Veterinaria 1954.
42.	Šta je Stress? The Lancet 1953	Ježić J.	Veterinaria 1953.

43.	Pobegajlo I.: Opšta poljoprivreda i šumska mikrobiologija	Ježić J.	Veterinaria 1954.
44.	Ramon G.: Epizootija myxomatoze u Francuskoj	Ježić J. u saradnji sa K. Kurbegović	Veterinaria 1954.
45.	Premzl D.: Patergija kod tuberkulinizacije	Ježić J.	Veterinaria 1954.
46.	Roots E., Haupt H., Hartwigt H.: Veterinarska higijena	J. Ježić u saradnji s Čamo E.	Veterinaria 1955.
47.	Halloran O'Connor P.: A bibliography of wild mammals and birds	Ježić J.	Veterinaria 1956.
48.	Waksman A. S.: Budućnost i izgledi mikrobiologije	Ježić J.	Veterinaria 1956.
49.	Candau, Sen i dr.: Ishrana i ljudsko zdravlje	Ježić J.	Veterinaria 1957.
50.	Pyke M.: Nije li biologija u svojoj suštini samo kemija?	Ježić J.	Veterinaria 1958.
51.	Povijest i pogonski plan nastavne istraživačke ekonomije bečke Visoke škole	Ježić J.	Veterinaria 1958.
52.	Hrasnica F., Ilančić D., Pavlović S., Rako A., Šmalcelj I.: Specijalno stočarstvo	Ježić J.	Veterinaria 1958.
53.	Nikolić M.: Godišnji izvještaj Pasteurovog zavoda u Novom Sadu za 1955. godinu i Godišnji izvještaj Pasteurovog zavoda u Novom Sadu za 1956. godinu	Ježić J.	Veterinaria 1958.
54.	Toškov A.: Veterinarna mikrobiologija	Ježić J.	Veterinaria 1958.
55.	Izvještaj o radu Društva veterinara NRBiH u protekloj godini	Ježić J. u saradnji s Kambi S.	Veterinaria 1958.
56.	Prof. dr Andrija Štampar	Ježić J.	Veterinaria 1958.
57.	Aleksandar B. E.: Kako djelatnost veterinara reagira u ovom svijetu koji se mijenja?	Ježić J.	Veterinaria 1959.
58.	Despaul E. J.: Mikrobi — naš sutrašnji ručak	Ježić J.	Veterinaria 1959.
59.	Nichols E. R.: Da li su svi pojmovi oko mastitisa pročišćeni?	Ježić J.	Veterinaria 1959.
60.	Schoening W. H.: Nekoliko zapažanja o svinjskoj kugi i njenom suzbijanju u USA	Ježić J.	Veterinaria 1959.

ANU BiH АНУ БиХ

61.	Krüger W.: Iskorjenjivanje goveđe tuberkuloze	Ježić J.	Veterinaria 1959.
62.	Hutyra, Marek, Manninger, Mocsy: Specijalna patologija i terapija domaćih životinja	Ježić J.	Veterinaria 1960.
63.	Mc Kercher D. G., Biberstein E. L., Wada E. M.: Najnovija dostignuća u infektivnim bolestima ovaca	Ježić J.	Veterinaria 1960.
64.	Dr Ante Čičić	Ježić J. Popović Đ.	Veterinaria 1960.
65.	Džafer Dautbegović	Ježić J. Popović Đ.	Veterinaria 1960.
66.	Genev H., Popov A., Pophristov A.: Bolesti svinja	Ježić J.	Veterinaria 1960.
67.	Mekuli E.: Prilog poznavanju piroplazmoza domaćih životinja na Kosovu i Metohiji	Ježić J.	Veterinaria 1960.
68.	Pojava prvog života na zemlji	Ježić J.	Veterinaria 1960.

ANU BiH АНУ БиХ

A. NIKULIN i EDITA GMAZ-NIKULIN*

KORONARNA TROMBOZA I INFARKT MIOKARDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 23. XI. 1977, na osnovu recenzija prof. dra I. Brkića i prof. dra E. Sarajlića.)

Prije više od jednog stoljeća Virchow (1854) objasnio je nastanak infarkta miokarda kao posljedicu zapušenja lumena koronarnih arterija što remeti ishranu ugroženog područja srčanog mišića. Ovo učenje su učvrstili i razradili v. Recklinghausen (1883), Ribbert (1901) te Aschoff 1909), a u novije vrijeme posebno Laubry i Soulie (1950), Friedberg (1949—66), Schimert i sar. (1960) te Büchner u nizu radova i monografija u periodu 1932—1976.

Fatalna okluzija koronarnih arterija nastaje najčešće uslijed akutne tromboze (obično arteriosklerotične), ali i kao posljedica jače stenoze bez tromboze koronarnih arterija, što može biti arteriosklerotične, ali i druge geneze. Od posebnog značaja su akutna edemska nabreknuća intime u području ateroma (raspad lipofaga!), intimalna krvarenja i sl. Embolija koronarnih sudova kao uzročnik infarkta miokarda je vrlo rijetka.

Akutna srčana smrt nije, međutim, uvijek izazvana klasičnim infarktom. Statistike pokazuju čak suprotno: da u njenoj etiologiji prednjači netrombotična koronarna skleroza sa naglim pogoršanjem hemodinamike u miokardu, tzv. angina pektoris (Büchner, 1965). Pri tome je sasvim irelevantno da li je letalni deficit energije u miokardu posljedica naglo smanjenog protoka kroz koronarne arterije uslijed naglog nabreknuća intime (edem), krvarenja u intimu, jakog arterijskog spazma ili, pak, relativne koronarne insuficijencije zbog naglo pojačanog rada srčanog mišića, ako su koronarne arterije a priori sužene arteriosklerotičnim procesom. Očigledno je da patološko stanje miokarda, obično praćeno anginoznim bolom i karakterističnim kliničkim i laboratorijskim nalazima, što u praksi najčešće označavamo kao »infarkt miokarda«, po svojoj etiologiji i patogenezi nije jedinstven entitet. Ne čudi nas, stoga, da u posljednje vrijeme brojni au-

* Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

tori govore općenito o »koronarnoj bolesti« (lit. Robbins, 1968; 1974 i dr.) ili jednostavno o »ishemičnoj bolesti srca«, koji termin predlaže i nomenklatura Svjetske zdravstvene organizacije.

Po Robbinsu (1974), koronarna bolest danas predstavlja masu od gotovo 50% svih srčanih oboljenja sa 80% učešća u svim letalnim ishodima srčanog porijekla. Visoka incidencija ove bolesti i velika smrtnost od ove bolesti opravdavaju još uvijek intenzivna i neprestana izučavanja njene etiologije i patogeneze.

Za razliku od dosad vladajućih nazora o patogenezi infarkta miokarda, u posljednjih 15-ak godina se sve češće sreću radovi koji stavljaju pod znak pitanja bezrezervni patogenetski značaj koronarne tromboze u nastanku infarkta miokarda. Tako Spain i Bradess (1960) smatraju da je koronarna tromboza samo sekundarna komplikacija infarkta. Oni su u većem obdukcijskom materijalu pokazali da se tromboza koronarnih sudova osoba umrlih od akutnog infarkta miokarda unutar 1 sata od kliničke verifikacije javlja u svega 16%, između 1—24 sata u 37% a nakon 24 i više sati od postavljanja dijagnoze tromboza koronarnih sudova javlja se u 54% slučajeva.

Schoenmakers (1963) također umanjuje značaj koronarne tromboze u patogenezi srčanog infarkta, a to čini i Hauss (1963), koji tvrdi da je tromboza samo značajna komplikacija infarkta, koja može doprinijeti njegovom širenju. Jedan od najeminentnijih patologa današnjice W. Doerr (1970) postavlja pitanje: da li su koronarni trombi uzrok ili posljedica ishemije srčanog mišića? Isti autor 1974. god. u svom djelu »Organpathologie« postaje još određeniji i navodi da je kod osoba umrlih od srčanog infarkta u toku prvog dana bolesti koronarnu trombozu našao samo u 50% slučajeva, kod onih kod kojih je smrt nastupila nakon 2—4 dana u 70%, a nakon 10 dana čak u 90% obduciranih. To bi značilo da infarkt, tj. da ishemična nekroza miokarda biva uglavnom tek praćena, a ne uzrokovana trobozom dovodnih arterija. Baroldi (1971—72) također drži da je koronarna tromboza posljedica loše cirkulatorne situacije u koronarnom ogranku koji pripada nekrotičnom području miokarda. Po njemu, infarktna nerkoza srčanog mišića u velikom, a možda i pretežnom, broju slučajeva nije »koronarogena«. Naknadno nastali trombi imali bi ulogu jedino pri širenju infarkta.

Erhard, Lundman i Mellstedt (1973) pacijentima dopremljenim u koronarnu jedinicu sa kliničkim znacima infarkta miokarda ubrizgavali su fibrinogen markiran sa J_{135}. Kod umrlih su na obdukciji traženi eventualni koronarni trombi i ispitivani na sadržaj radioaktivnog J_{135}. Kod šest od sedmorice pacijenata tako ispitanih, cjelokupna masa tromba u koronarnim arterijama bila je radioaktivna, a samo u jednog umrlog središnji (stariji) dio tromba bio je bez radioaktivnosti, što govori da je u šest od sedam slučajeva tromb stvoren tek nakon verificiranog početka infarkta.

Ovakva i slična razmišljanja su, bez sumnje, podstaknuta eksperimentalnim istraživanjima Rona (1959—71), koji je sa svojim saradnicima pokazao da se kateholaminima (izoproterenol) na srčanom mišiću pokusnih životinja mogu izazvati kako žarišne tako i veće nekroze (»infarct-like lesions«), ovisno o dozi supstancije u pokusu. Fleckenstein (1971) potvrdio je pokuse Rona i sar. razvojem izoproterenolskih »infarctilike necrotic

areas«, pa ih ponegdje, čak direktno, naziva eksperimentalnim infarktom. Jedan od vodećih sovjetskih patologa Gorizontov (1961), ne odričući patogenetsku ulogu koronarne okluzije kod jednog broja srčanih infarkta, naglašava da nisu svi infarkti takve etiologije i da metabolički poremećaji u samom srčanom mišiću mogu uzrokovati nekroze i infarkte. Po Gorizontovu je adrenalin u stanjima simpatikotonusa odgovoran za povećanje potrebe za kisikom i smanjenje energetske efektivnosti miokarda, sužava sudove itd., što sve doprinosi stvaranju ireverzibilnog energetskog deficita u ćelijama srčanog mišića.

Između njihovih radova, koji zastupaju »metaboličnu« koncepciju patogeneze infarkta miokarda, spomenuli bismo i Ardenneove i Kernove (1971). Po njima je miokard, naročito lijeve komore, mjesto vrlo niskog pH i parcijalnog pritiska O_2. Svako dodatno dinamičko opterećenje srca može izazvati iscrpljenje rezerve kisika i prelazak od aerobne oksidacije na anaerobnu glikolizu. Kiseli produkti koji pri tome nastaju aktiviraju lizosomalne enzime u ćelijama miokarda, što naporedo sa hipoksidoznom alteracijom celularnih struktura dovodi do žarišnih nekroza — kao predstadija velikih infarkta. Prema Ardenneu i Kernu, oslobođeni i aktivirani lizosomalni enzimi mogu zahvatiti i susjedne ćelije (još vitalne) i nastaje tzv. »lizosomalna citolitička lančana reakcija«, čiji bi rezultat bio velika infarktna nekroza. Ovakav mehanizam nastanka infarkta miokarda bi, po njima, bio prilično neovisan o prohodnosti i stanju koronarnog sistema i oni stoga razlikuju tzv. »koronarogeni« od »miokardogenog« infarkta srčanog mišića. Ardenne i Kern drže da su koronarogeni infarkti, izazvani, npr., trombozom, embolijom i okluzijom koronarnih sudova bilo koje geneze kao primarnom noksom, vrlo rijetki, dok bi preko 90% svih infarkta bilo »miokardogenog« porijekla.

Konfrontacija ovih dviju koncepcija izazvala je u posljednje vrijeme niz oštrih polemika u literaturi i rezultirala pojavom većeg broja novih izvanredno dokumentovanih kliničko-patoloških korelacija posvećenih ovim pitanjima (Liebegott, 1966; Hort i sar., 1968; Haarhoff, 1969; Barmeyer i Reindell, 1970; Büchner, 1973—76).

VLASTITA ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je da se na osnovi opservacija vlastitog materijala pokuša zauzeti stav prema izloženoj problematici.

Pojavu tromboze u koronarnim arterijama srca i njihovim ograncima te njene korelacije sa infarktom miokarda, bilo nam je moguće proučiti na dvije serije obdukcijskog materijala Instituta za patologiju Med. fakulteta u Sarajevu što su sakupljene u toku proteklih godina.

Prvu seriju sačinjava 120 slučajeva obdukcija umrlih u šoku razne etiologije (također i kardiogenom) što su izabrani iz tekućeg materijala u toku pet godina. U ovom materijalu je, pored traganja za morfološkim ekvivalentima šoka (Gmaz-Nikulin, 1972), pojavom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC) i trombotičke okluzije sudova raznih organa

(Gmaz-Nikulin, 1974; Nikulin, Gmaz-Nikulin i Plamenac, 1977), posebna pažnja posvećena trombotičnim fenomenima u koronarnoj cirkulaciji.

Druga serija od 8023 obdukcije obavljene u desetogodišnjem periodu analizirana je prvobitno u cilju (još neobjavljene) korelacije akutne i recidivirajuće koronarne bolesti u kliničkom materijalu i na obdukcijskom stolu. Ona je, pak, u ovom radu poslužila da se prouči pojava tromboze u koronarnim sudovima srca u smislu navedenih diskusija u savremenoj literaturi.

Upoređenje ove dvije serije je posebno zanimljivo jer veliki broj pacijenata prilikom napada miokardne ishemije i infarkta doživljava i tzv. kardiogeni šok, pri čemu mogu nastati i metabolički poremećaji u samom srcu i krvotoku, te trombogene reperkusije u krvnim sudovima.

Kod 1014 umrlih iz ove posljednje serije (12,63%) nađene su promjene uvjetovane koronarnom arteriosklerotičnom bolešću. Od njih je 156 osoba imalo veliki svježi infarkt miokarda koji je već u prvom napadu završio letalno. Infarkt je bio klinički dijagnosticiran, a u miokardu tih osoba prilikom obdukcije nisu nađeni veći stari ožiljci kao tragovi eventualno već prije preživljenih infarkta. Kod ostalih 858 osoba su postojale različite promjene na srcu uvjetovane hroničnom arteriosklerotičnom koronarnom bolešću, uključivši i ožiljke poslije preživljenih epizoda infarkta miokarda. Kod 113 umrlih iz ove grupe na obdukciji je nađen i svježi infarkt miokarda, koji većinom klinički nije bio dijagnosticiran, a koji je u pretežnom broju slučajeva nastao u okružju ožiljaka prijašnjih infarkta.

Nešto detaljniji podaci o nalazima u podgrupi od 156 umrlih u toku prvog akutnog napada koronarne ishemije vide se u Tabeli I.

TABELA I

A) Akutni infarkt i koronarna tromboza

		Broj slučajeva	%
Ukupno obduciranih sa koronarnom bolešću		1014	(100)
Akutni smrtni infarkt miokarda (»nerecidivni«)		156	12,63
Koronarna tromboza u slučajevima akutnog infarkta (n = 156)	Prisutna	46	29,48
	Odsutna	110	70,51

B) Stanje opće i koronarne skleroze umrlih od akutnog »nerecidivnog« infarkta miokarda

	Opća arterioskleroza		Koronarna skleroza	
	Broj	%	Broj	%
Laka (+)	10	6,41	12	7,69
Srednja (++)	18	11,53	27	17,30
Teška (+++)	128	82,05	117	75,00
SVEGA	156	(100)	156	(100)

Stepen koronarne skleroze i stenoze lumena koronarnih arterija bio je u svih ovih bolesnika proporcionalan intenzitetu opće arterioskleroze, a broj infarkta je stajao u direktnoj relaciji sa težinom opće arterioskleroze i napose koronarne stenoze.

Kod 46 od ovih 156 pacijenata, tj. u 29,48%, uz teže sklerotične lezije na koronarnim sudovima bbila je morfološki identificirana i svježa obturirajuća tromboza koronarnih arterija. Kod ostalih 110 umrlih ove podgrupe, unatoč postojećem morfološki izraženom infarktu miokarda, nije nađena tromboza u koronarnim arterijama.

U Tabeli II su izneseni podaci o 858 umrlih od posljedica teške arte-

TABELA II

Stanje koronarnih arterija i srčanog mišića u 858 slučajeva hronične koronarne bolesti*

Stepen koronarne skleroze	Samo disperz. fibroza		Disp. fibroza + mali ožiljci		Veći ožiljci		INFARKT		Tromboza koronarki bez potpune obturacije i infarkta		Hipertrofija miokarda	
							Sa trom.	Bez trom.				
	n	%	n	%	n	%			n	%	n	%
Laka (+)	56	9,73	25	9,39	7	2,51	4 3,53%	1 0,88%	1	6,66	46	7,24
Srednja (++)	158	27,5	56	21	21	7,75	1 0,88%	2 1,76%	1	6,66	134	21,1
Teška (+++)	361	62,8	185	69,5	250	89,9	24 24,2%	81 71,7%	13	86,7	455	71,7
Ukupno	575	100	266	100	278	100	29 25,7%	84 74,3%	15	100	635	100
							113 (100%)					

* Od ovih 858 pacijenata 745 je umrlo uslijed srčane dekompenzacije, a 113 uslijed recidivnog infarkta miokarda.

rioskleroze, koji su klinički davali znake tzv. »cor arterioscleroticum decompensatum«, dobrim dijelom su imali hipertoniju a mnogi su umrli od apoplektičnog inzulta. Klinička zaživotna dijagnoza infarkta miokarda u ovoj grupi, međutim, nije postavljena.

Kod umrlih u ovoj grupi redovno je postojala opća arterioskleroza te, posebno, stenozirajuća skleroza koronarnih arterija, praćena morfološkim znacima hronične recidivirajuće koronarne insuficijencije.

U 841 slučaju je postojala disperzna fibroza miokarda, kod 266 umrlih praćena i pojavom malih vezivnih ožiljaka. U 278 slučajeva bili su prisutni veliki fibrozni ožiljci, koji su svjedočili o preživljenim većim infarktima miokarda. Većina opserviranih slučajeva ove grupe pokazivala je nakon preživljenih epizoda hipoksije miokarda znake popuštanja srčane radnje, što je u 635 slučajeva bilo praćeno hipertrofijom srčanog mišića (u kojoj je, svakako, kod jednog broja pacijenata uzimala učešća i hipertonija). U daljoj evoluciji koronarne bolesti postepenoj insuficijenciji hipertrofičnog, odnosno »sklerotičnog« srca podleglo je 745 pacijenata, dok je kod 113 osoba smrt nastala uslijed novog ishemičnog infarkta, nakalemljenog na prethodno »sklerotično« promijenjen miokard. Takav svježi infarkt bio je u 29 slučajeva (25,66%) praćen i pojavom svježe tromboze u ograncima koronarnih arterija, dok u 84 slučaja (74,33%) tromboza nije bila makromorfološki ustanovljena. I u ovoj grupi su opsežnost fibroznih i ožiljastih promjena te broj novih infarkta miokarda, nastalih u recidivu koronarne bolesti, bili proporcionalni intenzitetu koronarne skleroze i stenoze.

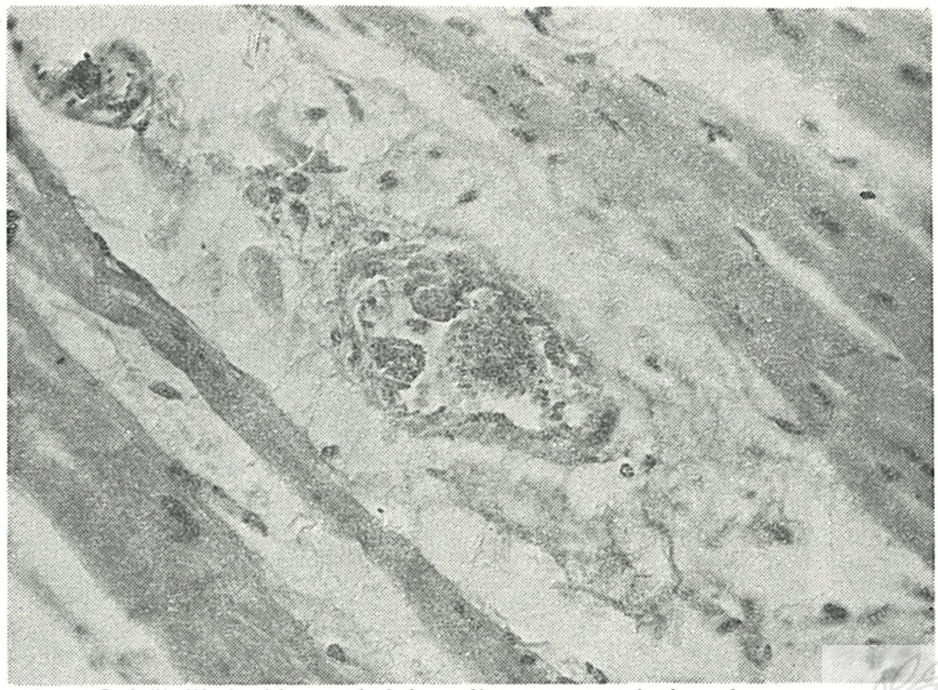
U seriji od 120 osoba umrlih u šoku razne etiologije, među kojima je bilo i više slučajeva kardiogenog šoka sa smrtnim ishodom, u okviru traganja za trombotičnim, odnosno mikrotrombotičnim okluzijama krvnih sudova raznih organa (što predstavlja jedan od značajnih morfoloških ekvivalenata šoka), pažnja je bila obraćena na pojavu tromboze u krvnim sudovima srca. Tu uzrok stvaranja tromba nije bio »koronarogeni«, nego ga treba tražiti u pogoršanju cirkulacije, kateholaminemiji te drugim »trombogenim« činiocima koji bivaju aktivirani u šoku.

U svim vrstama šoka, kako se vidi iz Tabele III, nađeni su u krvnim sudovima srca brojni, pretežno sitniji, ali često i gusto posijani trombovi

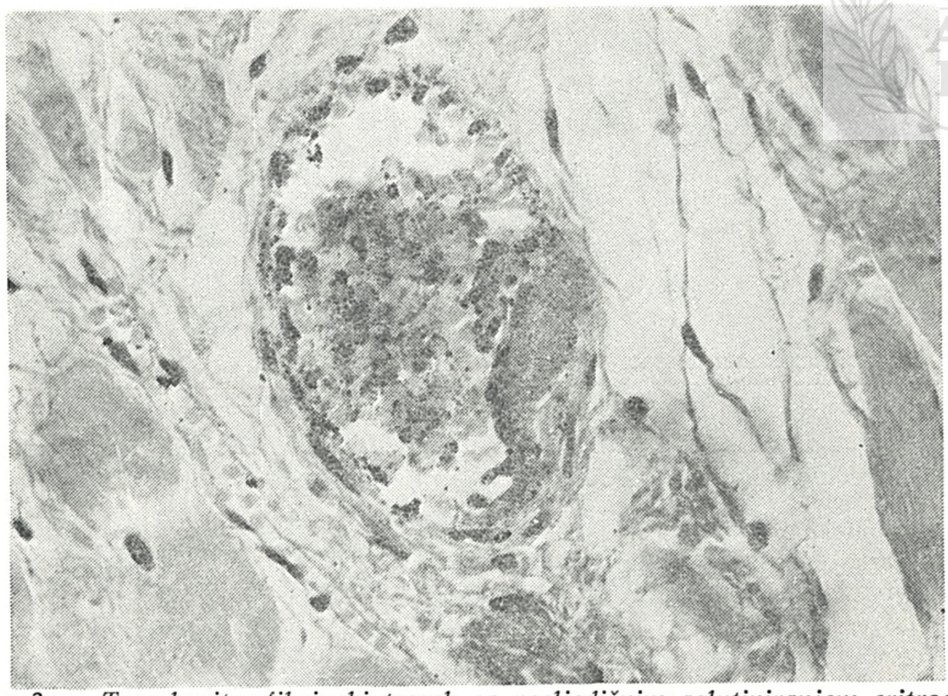
TABELA III

Trombotične manifestacije u krvnim sudovima srca u slučajevima šoka

Vrsta šoka	Broj slučajeva	Nalaz tromba
Traumatski	12	33,3%
Posthemoragični	36	33,0%
Septično-infekciozni	38	60,0%
Postoperativni	11	45,0%
Šok kod opekotina	6	66,6%
Šok kod nekroze pankreasa	5	60,0%
Kardiogeni	7	28,0%
Ostale vrste	5	20,0%
UKUPNO	120	41,7±15,3%

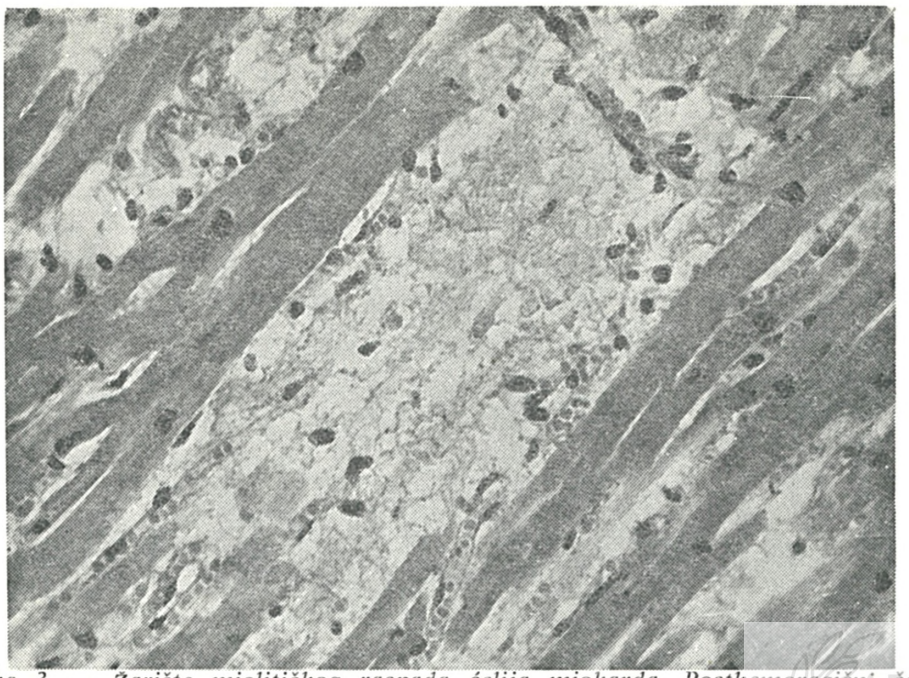


Slika 1. — Svježi fibrinski tromb lako adherentan uz intimu koronarnog ogranka, te dva žarišta insudacije fibrina u intimu. Fibrin u slici sivo-crn. Hemoragični šok. (61 god. ♂; Weigert, pov. 250)



Slika 2. — Trombocitno-fibrinski tromb sa posljedičnim aglutiniranjem eritrocita u venuli miokarda. Posthemoragični šok. (75 god.♀ ; HE, pov. 400)

NU ВіН АНУ БиХ



Slika 3. — Žarište miolitičkog raspada ćelija miokarda. Posthemoragični šok. (75 god. ♀, HE, pov. 250)



Slika 4. — Intimalni edem sa jastučastim odignućem u ogranku koronarne arterije. Posthemoragični šok. (68. god.♂, Ladewig, pov. 400)

ANU BiH АНУ БиХ

(slike 1 i 2). Oni su uzrokovali niz morfoloških posljedica na srčanom mišiću, počev od krvarenja, degenerativnih lezija, žarišnih i većih nekroza, područja miolize (slika 3), te ponekad (traumatski šok) i pojavu tzv. »mikroinfarkta«. Iako je u čistom kardiogenom šoku broj slučajeva sa šokovnom trombozom krvnih sudova srca, gledano u područjima sasvim udaljenim od infarkta, bio manji nego u šoku drugih etiologija (28%), taj broj posmatramo sa određenom rezervom zbog manjeg broja opserviranih slučajeva u ovoj podgrupi. Čest nalaz u gotovo svim vrstama šoka je bilo i jako nabreknuće intime intramiokardnih ogranaka koronarnih arterija i venula (slika 4). Opetovano su nađeni i rascjepi intime (diseciranje) gdje je krv iz lumena nalazila put da prodre i odigne prema lumenu dio intime, dovodeći do suženja lumena dotičnog ogranka. Vrlo često su trombotične okluzije nalažene i u venulama miokarda.

DISKUSIJA I ZAKLJUČCI

Kako se vidi iz rezultata istraživanja u ovom radu, opća učestalost arteriosklerotičnih lezija na srcu u našem materijalu (u odnosu na ukupan broj obduciranih) približno je slična nalazima drugih autora (Rissanen, 1972; Rissanen i Pyörälä, 1974; Rissanen, 1975; Büchner, 1973. i dr.). U našem materijalu je, međutim, u slučajevima smrti sa prethodno klinički verificiranim infarktom miokarda, tromboza koronarnih arterija i njihovih većih ogranaka na obdukciji nađena svega u 29,48%, a u slučajevima gdje je infarkt utvrđen tek na obdukciji u 25,66% slučajeva. Podaci koji navode u svojim publikacijama Liebegott (1966), Haarhof (1969), Barmeyer i Reindel (1970) te Büchner (1973) govore o nalazu tromboze kod akutnog smrtnog infarkta miokarda čak do 90% slučajeva. Mora se, međutim, napomenuti da je u materijalima citiranih autora i koronarna skleroza težeg stepena također nešto češća nego kod nas (79%), a srednje teška koronarna skleroza je, npr., u Büchnerovom materijalu bila izrazito češća (61%). Ovdje se mora, međutim, napomenuti da su prema ne sasvim kompletnim podacima u našem, a dijelom i u materijalu F. Büchnera (1973), umrli, u Büchnerovim serijama i u serijama drugih autora njemačke škole, od časa kliničke dijagnoze infarkta miokarda pa do smrti u prosjeku živjeli najmanje dva dana duže nego umrli iz naše serije. Respektujući Spainove i Bradessove nalaze (1960), koji su među prvima upozorili da su u svom materijalu od 1000 sekcija sa akutnom koronarnom smrću (od čega 200 sa infarktom morfološki definisanim) našli kod preživjelih preko 24 sata dva puta češće trombozu nego kod akutno umrlih (do 37%), čini nam se da su njihovi podaci ipak slični našim. Naročito značajno objašnjenje ovoj pojavi daje »eksperiment« na humanom materijalu koji publikuju Erhardt, Lundmann i Mellstedt (1973). Iako u pokusu nisu obradili više od 7 pacijenata sa infarktom miokarda, upotrebom fibrinogena označenog radioaktivnim J_{125} ustanovili su da je kod 6 pacijenata došlo do stvaranja tromba u koronarnim arterijama tek nakon kliničke dijagnoze infarkta. Naprijed su već spomenuti i radovi Gorizontova (1961), Baroldija (1971) i Ardennea sa Kernom (1971) o ulozi metaboličkih poremećaja u hipoksičnom miokardu prilikom stvaranja »circulus

vitiosus«, kojim u prethodno hiperacidnom miokardu otpočinje lizosomalna lančana reakcija te eventualna posljedična tromboza u koronarnim ograncima.

Na osnovi današnjih saznanja o nastanku tromboze, postoje određene razlike u patogenezi trombova u arterijama i venama. Arterijski trombovi koji počinju obično stvaranjem trombocitnih agregata, uzrokovani su pretežno oštećenjima endotela (npr., ateromi) i kontaktom trombocita sa subendotelnim strukturama, napose kolagenom (Chapman, 1965; Constantinides, 1966—69; Joergensen, 1970; Roberts i Buja, 1972, Kraytman, 1975. i dr.).

Bouvier i sar. (1967) te Bygdeman i Wels (1969) spominju da se kod bolesnika sa infarktom miokarda povećava adhezivnost trombocita. Oni smatraju da taj fenomen mogućno stoji u vezi sa stresom u kojem se nalaze pacijenti sa infarktom. Nalazi na krvnim sudovima miokarda kod ljudi umrlih u šoku razne etiologije (Gmaz — Nikulin, 1972) pokazuju postojanje endotelnih lezija kakve, prema današnjim spoznajama, mogu prethoditi trombozi. Slične lezije endotela krvnih sudova miokarda našli su i Nikulin (1964) i pluća Nikulin i Lapp (1965) u akutnom histaminskom šoku kunića, što je potvrđeno elektronskim mikroskopom. U području vakuolizacije i protruzije citoplazme endotelnih ćelija kroz rupturiranu citomembranu sakupljale su se grupice trombocita među kojima se vidjela početna polimerizacija fibrina. U šoku se, inače, aktivira niz mehanizama koji favorizuju sklonost ka trombozi, što u ireverzibilnoj fazi često kulminira sindromom diseminirane intravaskularne koagulacije.

Usporavanje krvotoka u šoku, sa svoje strane, također predstavlja jedan od patogenetskih činilaca u nastanku tromba, osobito u venama (Kraytman, 1975). U usporenoj krvnoj struji, vjerovatno zbog hipoksemije, povećava se također sklonost ka agregaciji i docnijoj degranulaciji trombocita (Sevitt, 1973; Thomas, 1972. i dr.). Pojava fibrina među njima konsolidiuje trombocitni agregat i pretvara ga u začetak tromba. Oslobađanje serotonina iz trombocita koji se raspadaju može, sa svoje strane, oštetiti endotel i zatvoriti jedan dalji »circulus vitiosus«.

Sve ove činjenice nam sugerišu da primarna tromboza na bazi arteriosklerotičnih oštećenja intime sigurno uvjetuje znatan postotak infarktnih nekroza miokarda, ali to nije univerzalni patogenetski faktor. Uloga isključivo »miokardogenih« faktora, u Ardenneovom i Kernovom smislu, bez sumnje je prisutna i, vjerovatno, u ekstremnim slučajevima može uzrokovati i nastanak većih nekroza. Teško je, međutim, zamisliti da bi aktiviranje lizosoma i početak citolitičke lančane reakcije nastupilo bez morfološki prisutnih elemenata celularne dekompozicije, barem na nivou ultrastrukturnih organela (npr., mitohondrija kod hipoksidoze). U početku bi dolazilo do pojave autofagosoma, a posljedično, u lošim metaboličkim uslovima ćelije (Letterer, 1962; Büchner, 1965), i do opsežnije citolize. Stanje ćelija u tom kritičnom periodu odgovaralo bi klasičnoj koncepciji nekrobioze. Prema novijim koncepcijama, djelovanje lizosoma nastupa tek nakon ireverzibilnog oštećenja energetskih centara ćelija. Mogućnost izlaska lizosomalnih enzima u ekstracelularni prostor, iako teorijski još neobjašnjena do kraja, moguća je i odigrava se kod nekih upalnih procesa, npr., reumatoidnog artritisa, po tipu egzocitoze.

Naši nalazi pokazuju da i vansrčani poremećaji opće cirkulacije, kao i aktiviranje prokoagulantnih mehanizama u situaciji stresa akutnog koronarnog inzulta, slično kako su to zapazili i Bouvier i sar. (1967) te Bygdeman sa Welsom (1963), stvaraju jedan dalji uslov za stvaranje (obično multiplih) trombova u sudovima prethodno ishemično ugroženog, odnosno oštećenog miokarda. Ovaj mehanizam može konkurentno učestvovati u sekundarnom razvoju tromboze u krvnim sudovima srca te, u izvjesnoj mjeri, sigurno doprinijeti i pogoršanju cirkulatorne situacije u samom srcu, pa čak uzrokovati i novi zamah, odnosno širenje primarne ishemične lezije.

NIKULIN, A., GMAZ-NIKULIN, EDITA

KORONARTHROMBOSE UND HERZINFARKT

ZUSAMMENFASSUNG

Angeregt von den heute im Schifttum wieder belebten Diskussionen über die Rolle der Koronarthrombose im Rahmen der Myokard-Infarkt Pathogenese, untersuchten wir am eigenem Sektionsgut:

a) Aus einem 10-jährigen Sektionsmaterial 8023 Fälle, von welchen 156 Patienten am akuten (primären) Myokardinfarkt starben, und weitere 858 an chronischer rezidivierender Koronarkrankheit litten, und davon endeten 113 nach Entstehen eines Rezidiv-Infarktes.

b) 120 Fälle aus einem 5-jährigen Sektionsgut ausgewählt, verstorben im Schock verschiedener Aetiologie.

In beiden Gruppen wurde die Thromboseentstehung in den Koronargefässen bzw. Aesten gesucht. Bei den 156 am »primären« Infarkt gestorbenen wurde zu 29,48%, bei den 113 Rezidiv-Infarkten zu 25,6% eine Koronarthrombose gefunden. Ein grösster Teil der restlichen cca 70% Infarktfälle der beiden Untergruppen wo keine Thrombose gefunden wurde, starb in einer Zeitspanne kürzer als 24 Std., was die verhälstnissmässig geringe Thrombose-Häufigkeit in unserem Material zu erklären vermag. Bei den Schockfällen, unter welchen auch kardiogener Schock vertreten war, wurden vorwiegend Mikrothrombi in 41,7% der Myokardgefässe gefunden.

Diese Befunde zeigen erstens, dass eine Koronarthrombose bei weitem nicht der ausschliessliche Primär-Faktor der Myokard-Infarkt Pathogenese ist, obwohl als solcher nicht zu unterschätzen. Gleichzzeitig wurde auf die wichtige Rolle der Thromben-Entstehung bei verschiedenen Schock- bzw. Stress-Situationen hingeniesen was zu metabolischen Schäden des Myokards im Sinne einiger neuer Konzeptionen führen kann.

Key Words — Schlüsselworte:
Koronarthrombose — Myokardinfarkt — DIC im Schock
Coronary thrombosis — myocardial infarction — DIC in Shock

LITERATURA

Ardenne, M. und B. Kern (1971), *Der Herzinfarkt als Folge der lysosomalen Zytolyse-Kettenreaktion,* Dtsch. Gesundheitswesen, 26, 1769—80.

Aschoff, L. (1909), *Pathologische Anatomie,* Fischer Verl. Jena.

Barmeyer, J. und H. Reindell (1970), *Herzinfarkt und Koronarthrombose,* Z. Kreislaufforsch, 59, 219—225.

Baroldi, G. (1971), *Functional Morphology of the Anastomotic Circulation in Human Cardiac Pathology,* Meth. Achievm. Exp. Path. 5, 438—473, Karger, Basel.

Baroldi, G. (1972), *Human Myocardial Intarction,* in: Rec. Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism. I, 399—413, Urban & Schwarzenberg, München.

Bouvier, C., P. Rosner, S. Berthoud, J. Ritshard, J. Scherer et E. Hausser (1967): *Anomalies du comportement plaquettaire dans l'infarctus du myocarde,* Cardiologia, 50, 232—47.

Büchner, F. (1932), *Ueber Angina pectoris,* Klin. Wschr. 1737—39.

Büchner, F. (1939), *Die Coronarinsuffizienz,* Steinkopff, Dresden.

Büchner, F. (1961), *Die Allgemeine Pathologie des Blutkreislaufes,* in: Hdbch. der allg. Pathol. Bd. IV/1, Springer, Berlin.

Büchner, F. (1966), *Allgemeine Pathologie,* 5. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München.

Büchner, F. (1973), *Herzinfarkt, Koronarthrombose und akuter Herztod,* Urban & Schwarzenberg, München.

Büchner, F. (1976), *Die Aetiologie der koronaren Herzkrankheiten,* in: Die koronare Herzkrankheit, Gödecke, Berlin.

Büchner, F. und S. Onishi, (1968), *Der Herzmuskel bei akuter Koronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild,* Urban & Schwarzenberg, München.

Büchner, F., A. Weber und B. Haager (1935), *Koronarinfarkt und Koronarinsuffizienz,* Thime Verl., Leipzig.

Bygdeman, S. and R. Wels (1969), *Studies on Platelet Adhesiveness, Blood Viscosity and Micro-Circulation,* J. Atheroscl. Res., 10, 33—45.

Chapman, J. (1965), *Morphogenesis of Occluding Coronary Artery Thrombosis,* AMA Arch. Pathol., 80, 256—67.

Chappel, C., G. Rona, T. Balasz and R. Gandry (1959), *An Infarct-like Myocardial Lesion by Isoproterenol in Kat,* Arch. Pathol., 67, 443—55.

Constantinides, P. (1965), *Experimental Atherosclerosis,* Elesevier Publ., Amsterdam.

Constantinides, P. (1966), *Plaque Fissures in Human Coronary Thrombosis,* J. Atheroscl. Res., 6, 1—12.

Constantinides, P. (1969), *Ultrastructural Injury of Arterial Endothelium,* Arch. Pathol., 88, 99—106.

Doerr, W. (1970), *Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufs,* in: Handb. Allg. Pathol. III/4, Springer, Berlin.

Doerr, W. (1974), *Herz und Gefässe,* in: Organpathologie I, Thieme Verl., Stuttgart.

Erhard, L., T. Lundman and H. Mellstedt (1973), *Incorporation of 125 J — Labelled fibrinogen into Coronary Arterial Thrombi in Acute Myocardial Infarction in Man,* Lancet, Tebr. 24, 387—90.

Fleckenstein, A. (1971), *Pathophysiologische Kausalfaktoren bei Myokardnekrose und Infarkt,* Wien. Z. inn. Med. 52, 133—43.

Friedberg, Ch., *(1966), Dieseases of the Heart,* Saunders, Philadelphia

Gmaz-Nikulin, E. (1972), *Mogućnosti morfološke dijagnostike šoka;* disertacija, Med. fak. Sarajevo.

Gmaz-Nikulin, E. (1974), *The Findings of Morphological Equivalents of Disseminated Intravascular Coagulation in People Died in Shock,* Folia med. Fac. med. Saraiev. 9, 75—96.

Gmaz-Nikulin, E. A. Nikulin, A, P. Plamenac (1977), *Značaj nalaza pojedinih vrsta mikrotromba u pato-anatomskoj dijagnostici šoka,* Folia med. Fac. med. Saraiev (u štampi).

Gorizontov, P. (1961), *Novyje aspekty patogeneza i etiologiji infarktov ili nekrozov miokarda,* Arh. Patol., 23, 3—18.

Haarhoff, K. (1969), *Koronarthrombose und Herzinfarkt,* Beitr. Path. Anat., 139, 170—186.

Hauss, W. (1963) *Pathogenese der Koronarsklerose und des Herzinfarktes,* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69, 554—73.

Hort, W., H. Just, K. Fischer und G. Lüth (1968), *Infarktmuster im menschlichen Herzen,* Virch. Arch. Path. Anat., 345, 46—60.

Joergensen, L. (1970), *Thrombosis and the Complications of Atherosclerosis,* in: Atherosclerosis, edit. by R. Jorges, Springer, New York.

Kraytmann, M. (1975), *Mecanismes de la thrombose arterielle et veineuse,* Acta clin. Belgica, 30, 167—73.

Laubry, G. et P. Soulie (1950), *Les maladies des coronaires,* L'infarctus dy myocarde, Masson, Paris.

Letterer, E. (1962), *Allgemeine Pathologie,* G. Thieme Verl., Stuttgart.

Liebegott, G. (1966), *Beitrag zur pathologischen Anatomie des Herzinfarktes,* Aerztl. Praxis, 18, 2430—35.

Nikulin, A. (1964), *O nekim morfološkim promjenama kod akutnog djelovanja histamina,* disertacija, Med. fak., Sarajevo.

Nikulin, A. und H. Lapp (1965), *Elektronenmikroskopische Befunde an der terminalen Lungenstrombahn des Kaninchens nach Histaminliberation,* Frankf. Z. Pathol., 74, 381—396.

Recklinghausen, F. (1883), *Pathologie des Kreislauf und der Eranährung,* Fischer, Stuttgart.

Ribbert, H. (1901), *Lehrbuch der allg. Pathologie und der pathol, Anat.* Thieme, Leipzig.

Rissanen, V. (1972), *Aortic and Coronary Atheroslerosis in a Finnish Population,* Autopsy series, Ann. Acad. Sci. fennicae. A. V. Medica, Helsinki.

Rissanen, V. (1975), *Coronary Atherosclerosis in Persons with Fatal Coronary Heart Disease,* Folia angiologica, 23, 442—453.

Rissanen, V. and K. Pyörälä (1974), *Aortic and Coronary Atherosclerosis in the Finnish Population,* Atherosclerosis, 19, 221—229.

Roberts, W. and L. Buja (1972), *The Frequency and Significance of Coronary Arterial Thrombi and Other Observations in Fatal Acute Myocardial Infarction,* Amer. J. Med., 52, 425—433.

Robbins, S. (1968), *Pathology,* Saunders, Philadelphia.

Robbins, S. (1974), *Pathologic Basis of Disease,* Saunders, Philadelphia.

Rona, G. (1966), *The Pathogenesis of Human Myocardial Infarction,* Canad. Med. Ass. J., 95, 1012—19.

Rona, G. (1971), *Cardiac Adaptation to Insult,* Symp. »Metabolism and Disease«, Ottawa, 10—11 Juni.

Sevitt, S. (1973), *Pathology and Pathogenesis of Deep Vein Throbosis,* in: Recent Advances in Thrombosis, Churchill & Livingstone, Edinburgh.

Spain, D. and V. Bradess (1960), *The Frequency of Coronary Thrombosis as Related to the Duration of Survival from the onset of Acute Fatal Episodes of Myocardial Ishaemia,* Circulation, 22, 272—681.

Schimert, G., W. Schimmlet, H. Schwalb und J. Eberl (1960), *Die Koronarerkrankungen,* Handb. inn. Med. Bd. 9/3, Springer Verl., Berlin.

Schoenmakers, I. (1963), *Die Koronararterien, Herzinfarkt*, in: Das Herz des Menschen II, Thieme Verl., Stuttgart.

Thomas, D. (1972), *The Platelet Contribution to Arterial and Venous Thrombosis*, Clin. Haematol., 1, 267—75.

Virchow, R. (1854), *Oertliche Störungen der Ernährung*, in: Handb. Spez. Pathol. und Therapie, I, Erlangen.

ANU BiH АНУ БиХ

HASNA MESIHOVIĆ*

POREMEĆAJI U KOAGULACIONOM STATUSU POD UTICAJEM TERAPIJE SALICILATIMA KOD BOLESNIKA SA REUMATSKOM BOLEŠĆU I JUVENILNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 23. III 1978, na osnovu recenzija prof. dra Dž. Rezakovića i prof. dra E. Sarajlića.)

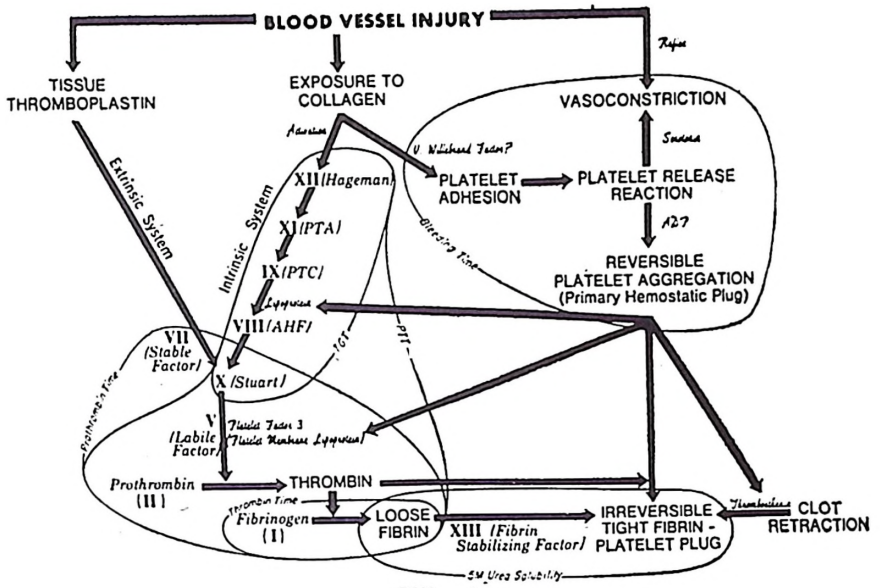
Inflamatorni mehanizmi u reumatskim oboljenjima su kompl..., dijelom i nepotpuno rasvijetljeni, a u svrhu njihovog kontrolisanja i liječenja upotrebljava se niz medikamenata. Salicilati imaju povoljan efekat na tok reumatske bolesti, mogu dovesti do zaustavljanja progresije oboljenja, u lakšim slučajevima i do potpunog izlječenja, npr. procesa na endokardu srčanih valvula. Sem antiinflamatornog djejstva, salicilati se upotrebljavaju i radi antidoloroznog i antipiretskog djelovanja.

U toku ovako ekstenzivne upotrebe salicilata, sem povoljnog efekta, zapažene su i uzgredne pojave: vomitus, anoreksija, apatija, cefalea, tinitus i dr. Sve ove pojave su prolaznog karaktera, nestaju nakon prestanka uzimanja lijeka. Međutim, salicilati imaju uticaj na koagulacioni mehanizam koji se manifestuje i nakon prestanka uzimanja lijeka i taj efekat salicilata je predmet interesovanja velikog broja istraživača (G i l c h r i s t, 1972).

Poremećaji koji nastaju u hemostatskom mehanizmu u toku terapije salicilatima, manifestuju se već na nivou primarne hemostaze (sl. 1).

Primarnu hemostazu čine: (1) vazokonstrikcija krvnog suda, (2) adhezija trombocita na kolagen, bazalnu membranu i interendotelijalni sloj u toku 1—3 sekunde, (3) primarna reverzibilna agregacija koja se odvija u toku 2 minuta u prisustvu ekstratrombicitnog ADP-a, (4) sekundarna agregacija za koju je potreban intratrombocitni ADP (D r e y f u s, 1971). Nakon adhezije i primarne agregacije u trombocitima nastaju promjene, njihov volumen se povećava, sve je pripremljeno za sekreciju moćnih medijatora

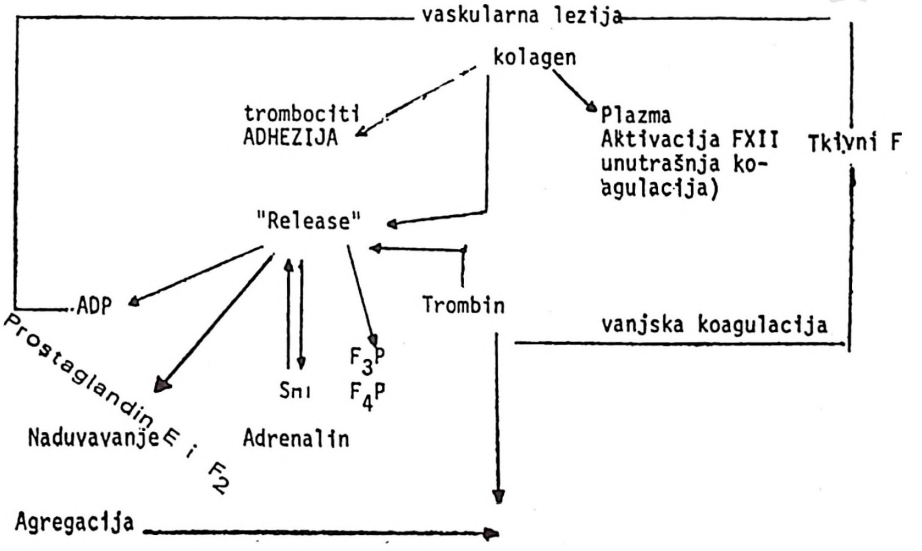
* UMC — OOUR Dječija klinika, Sarajevo



Slika 1.

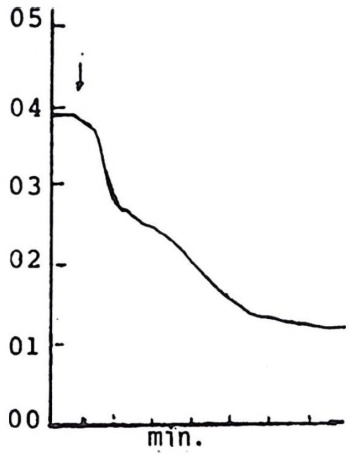
Šematski prikaz mehanizma koagulacije krvi. Zaokružena područja predstavljaju nivoe koagulacionog mehanizma dokazane različitim koagulacionim testovima (Schematie representation of the blood coagulation mechanism. The circled areas indicate portions of the coagulation mechanism that are tested by thevariour coagulation tests)

koagulacije i inflamacije: serotonina, histamina, adrenalina, noradrenalina, ADP, prostaglandina E i F2, trombocitnih faktora III i IV (Caen et al., 1970), što je predstavljeno na sl. 2 i 3.



Slika 2.

Šema hemostatskog čepa (Caen J. et Sultan J., 1972)



Slika 3.
Primarni i sekundarni val agregacije (Gilchrist, 1972)

Posljednjih godina detaljnije je objašnjena povezanost između inflamacije i trombocita (Silver et al., 1974; Zawilska et al., 1973). Važnu kariku u tom mehanizmu predstavljaju prostaglandini izlučeni iz trombocita (Silver et al., 1974). Inflamacija i koagulacija su i na drugim nivoima u međusobnoj vezi: ukoliko osnovni reumatski proces razori kolagen, izostat će trombocitna adhezija i primarna agregacija i niz drugih faza koje slijede: ukoliko je kolagen lediran, izostat će njegov uticaj na aktiviranje XII faktora koagulacije kojim započinje intrisikoidni put stvaranja tromboplastina. Acetilna skupina acidum acetilosalicilucum može da dospije submembranozno, stabilizira lizozomalne membrane, blokira pozitivne amino grupe kolagena za koje ima afinitet — što se sve skupa manifestuje hemostatskim poremećajima (Von Kaula, 1970).

Na Kardioreumatološkom odjeljenju Dječije klinike u Sarajevu posljednjih godina je bilo nekoliko bolesnika koji su i u toku terapije salicilatima imali enteralna krvavljenja. U korelaciji sa ranijim radovima o uticaju salicilnog jona na činioce koagulacije (Done, 1960; Kosorić et al., 1964; Bowie et al., 1969; Veltkamp. 1970; Hill, 1973; Gilchrist, 1972; Sarajlić, 1973; Asker et al., 1974; Bošković et al., 1974), mi smo poduzeli ovaj rad sa ciljem da ispitamo:

(1) uticaj salicilnog jona na faktore koagulacije, posebno adhezije i agregacije trombocita;

(2) na kom nivou hemostaze djeluje salicilni jon, posebno sa osvrtom na kumulativni efekat.

MATERIJAL I METOD

Ispitivanje je vršeno u periodu od 3 godine. Bolesnici su bili u dobi od 4—14 godina, svrstani u grupe:

I: kontrolna (nulta) grupa zdrave djece — nisu primala salicilate niti druge antireumatike (n = 10);

II: grupa bolesnika sa reumatskom bolesti i juvenilnim reumatoidnim artritisom — ispitivana prije započinjanja terapije salicilatima (n = 10);

III: bolesnici sa reumatskom bolesti i juvenilnim reumatoidnim artritisom — ispitivani 6 sedmica nakon započinjanja terapije salicilatima (n = 21) i

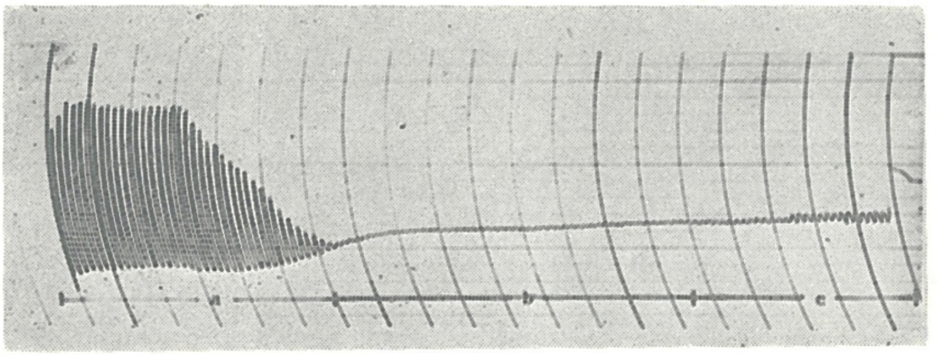
IV: bolesnici ispitivani 6 sedmica nakon završetka prethodno provedene terapije salicilatima (n = 11).

Na tabeli 1 prikazane su analize koagulacionih činilaca koje su iskorištene u radu.

Tabela 1.

Vrsta analize	Naziv metode	Normalne vrijednosti za djecu x
Vrijeme krvavljenja	(Duke)	1' 25"
Vrijeme koagulacije	(Leewhite)	6'40"
Howellovo vrijeme	(Howell)	86"
Retrakcija koaguluma	(Hayem)	++
Rumpel-Leedov test	(Rumpel-Leed)	neg.
Hessov test	(Hess)	neg.
Trombinsko vrijeme	(Hougie)	10,2"
Protrombinsko vrijeme	(Quick)	11 sek. (100%)
Faktor II	(Soulier)	23,40 sek.
Faktor V	(Owren)	21,45 sek.
Faktor VII	(Owren)	22,40 sek.
Vrijednost AHG-A	(-VIII Biggs)	32,10 sek.
Fibrinoliza	(Euglobulin)	3h 15'
Broj trombocita iz vene	(Brecher)	263.400
Broj trombocita iz uške	(Cronkite)	221.600
Adhezija trombocita	(Chandler)	dobra
Agregacija trombocita	(Chandler)	5'28"
Početak zgrušavanja	(Koagulografska krivulja)	2'50"
Kraj zgrušavanja	(Koagulografska krivulja)	7'
Gustina ugruška	(Koagulografska krivulja)	dobra
Početak retrakcije i fibrinoliza	(Koagulografska krivulja)	10—16 min.
Fibrinogen	(Gravimetrijski)	100—400 mg%

Iz ovog tabelarnog pregleda (nulta kontrolna grupa zdrave djece) vide se normalne vrijednosti hemostatskih činilaca i globalne hemostaze u dječijem uzrastu, koje služe kao početne vrijednosti za uporedna naknadna ispitivanja drugih grupa.



Slika 4.

Na slici 4 prikazane su koagulografske krivulje kojima se jasno može predstaviti odstupanje koagulacionog statusa u toku terapije acetilosalicilnom kiselinom:

(a) prvi dio krivulje sa visokim oscilacijama (koje su veće što su hemostatske vrijednosti niže) registruje stanje hemostaze prije nastupanja koagulacije;

(b) drugi dio krivulje smanjenjem oscilacija označava početak procesa zgrušavanja. Momenat formiranja ugruška se vidi kada oscilacije postanu minimalne;

(c) treći dio krivulje nastaje u momentu prelaza iz minimalnih oscilacija ili ravne linije u povećane oscilacije, što karakteriše nastanak normalne fibrinolize.

Terapija salicilatima je provođena u dozama 80—120 mg/kg/24 sata; salicilemija je iznosila 18—25 mg%, a salicilurija 60—300 mg% (određivane metodom D o m o n g h a O'B r e i n a, 1974).

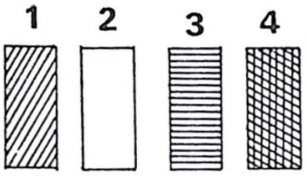
REZULTATI

U odnosu na odrasle osobe, djeca imaju niže vrijednosti hemostatskih činilaca, što se jasno uočava u kontrolnoj grupi djece koja nisu liječena salicilatima.

Kod bolesnika sa reumatskom bolesti i juvenilnim reumatoidnim artritisom primijećeno je niz promjena najvažnijih koagulacionih činilaca (sl. 5).

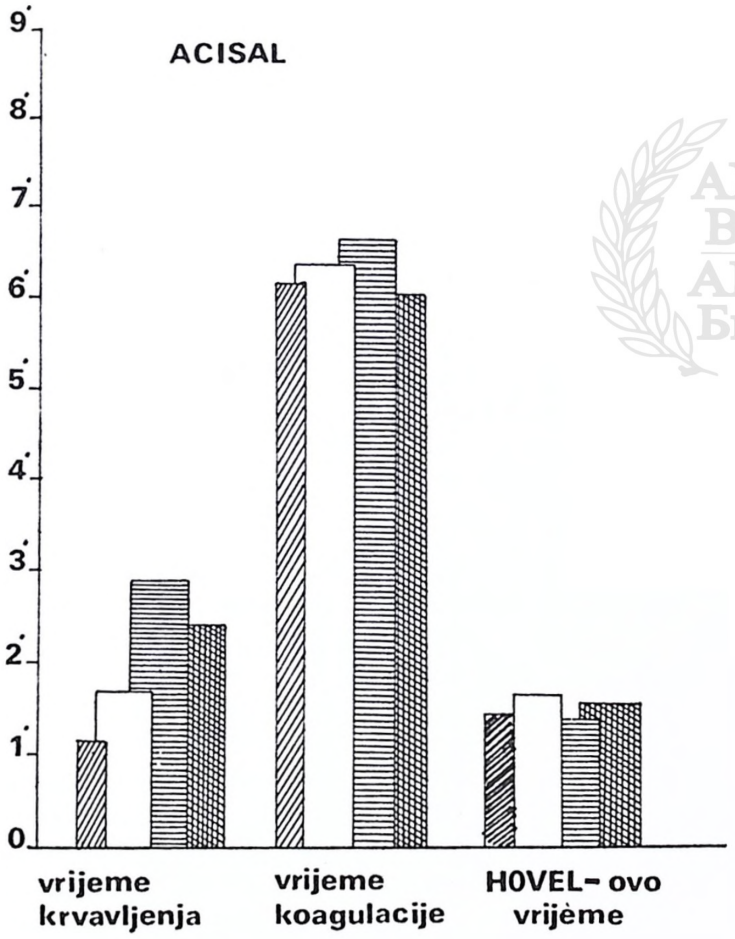
Na slici 6 prikazano je vrijeme krvavljenja, vrijeme koagulacije, Howellovo vrijeme u nultoj grupi, te u ostalim grupama. Opservirano je znatno produženje vremena krvavljenja i vremena koagulacije u toku salicilatne terapije, no ti poremećaji perzistiraju i 6 sedmica nakon završetka terapije.

Slično ovome, i protrombinsko vrijeme (mjereno u sekundama i procentima) znatno je produženo u toku terapije, 6 sedmica po završenoj terapiji, ali i prije započinjanja antireumatske terapije (sl. 6 i sl. 6a).



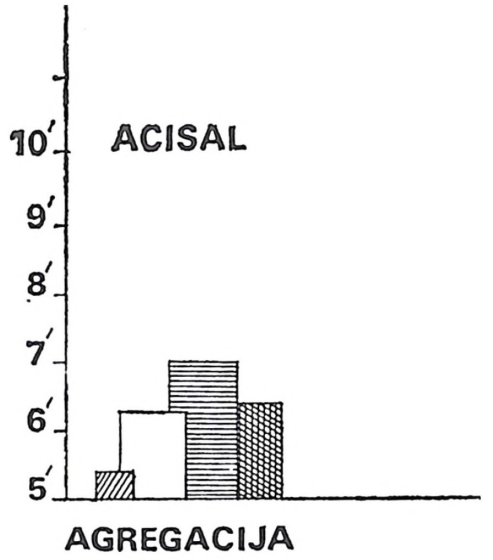
LEGENDA:

1 = nulta kontrolna grupa
2 = prije terapije
3 = u toku terapije
4 = 6 sekundi po završenoj terapiji

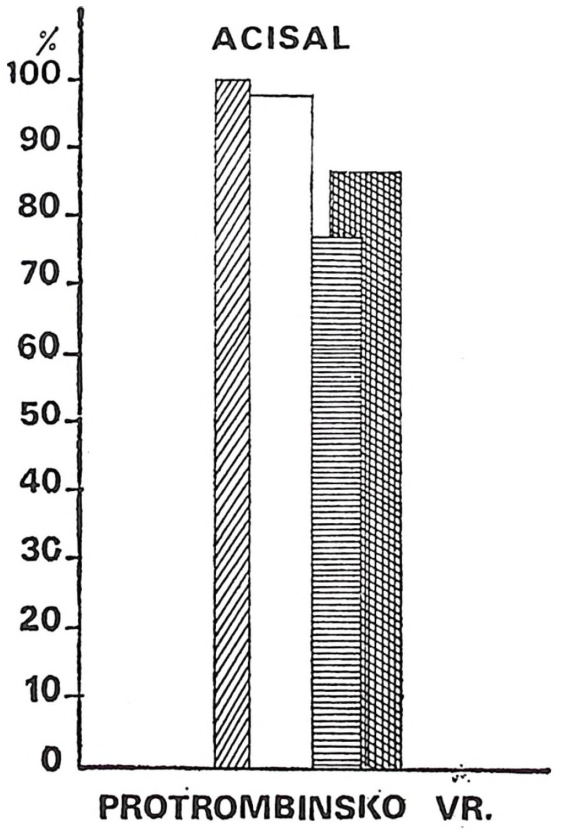


Slika 5.

ANU BiH АНУ БиХ



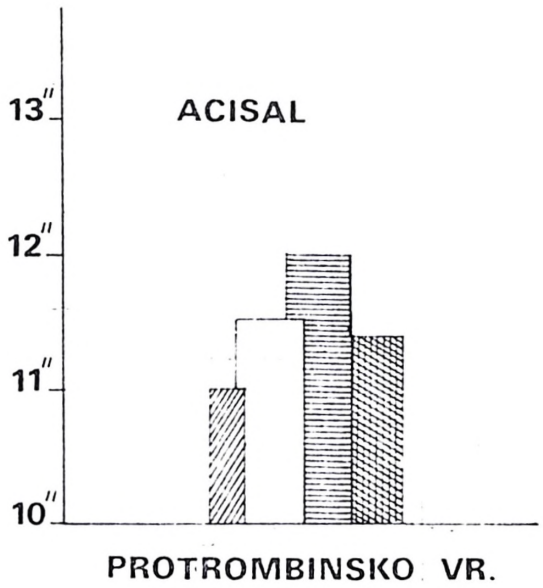
Slika 6.



Slika 6a.

ANU BiH АНУ БиХ

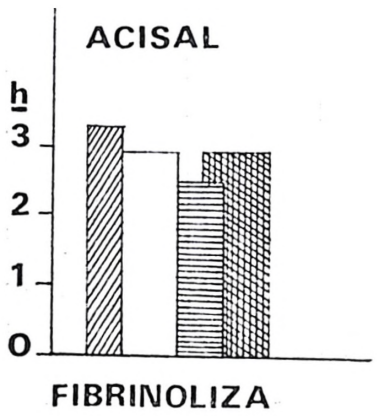
Agregacija trombocita predstavlja osnovu primarne hemostaze koja je u toku reumatske bolesti i prije započinjanja terapije salicilatima usporena, tj. odgođena, a prisutna je u toku terapije i 6 sedmica po okončanju terapije (sl. 7).



Slika 7.

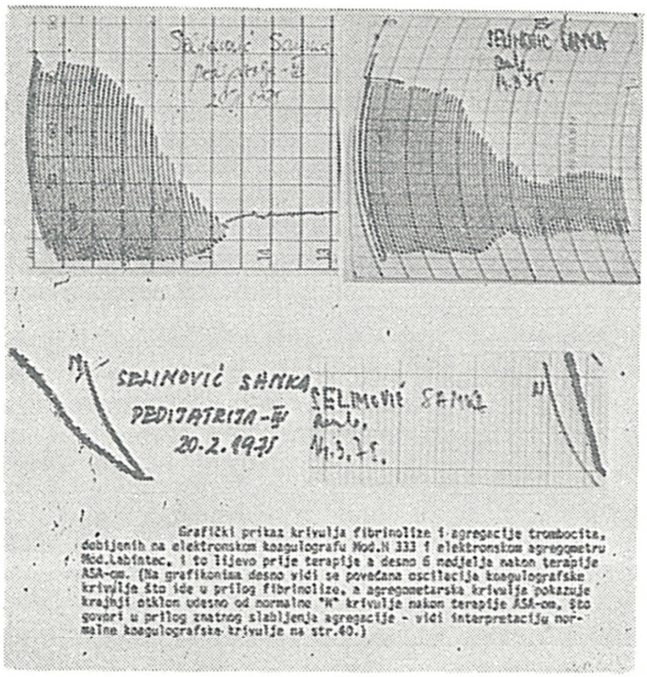
ANU BiH АНУ БиХ

I fibrinolitička aktivnost plazme pacijenata sa reumatskom bolesti je alterirana: fibrinoliza je ubrzana prije započinjanja terapije, a posebno je manifestna u toku i nakon završetka terapije salicilatima (sl. 8).



Slika 8.

Na slici 9 je prikazana koagulografska krivulja fibrinolize i agregacije prije i u toku terapije: oscilacije na desnoj strani krive su povišene nakon terapije acisalom, kao i agregometrijske vrijednosti agregacije trombocita, koja je znatno poremećena i prije terapije.



Grafički prikaz krivulja fibrinolize i agregacije trombocita, dobijenih na elektronskom koagulografu Mod.N 333 i elektronskom agregometru Mod.Labintec, i to lijevo prije terapije a desno 6 nedjelja nakon terapije ASA-om. (Na grafikonima desno vidi se povećana oscilacija koagulografske krivulje što ide u prilog fibrinolize, a agregometarska krivulja pokazuje krajnji otklon udesno od normalne "N" krivulje nakon terapije ASA-om, što govori u prilog znatnog slabljenja agregacije - vidi interpretaciju normalne koagulografske krivulje na str.40.)

Slika 9.

ANU BiH АНУ БиХ

DISKUSIJA

Naši rezultati ukazuju da u bolesnika sa reumatskom bolesti i JRA, posebno u toku i nakon završetka terapije salicilatima, postoji izraziti poremećaj koagulacionih činilaca. Centralni efekat salicilata je smanjenje ukupne količine trombina i inhibicija agregacije trombocita, ali je i fibrinolitički efekat acetilosalicilne kiseline opserviran kod svih pacijenata, posebno u toku provođenja terapije.

U toku terapije salicilatima smanjuje se količina protrombina i trombina (S e e g e r s, 1960); svi naši bolesnici su pokazivali taj efekat i u toku i nakon završetka terapije. Trombin je komponenta koja specifično mijenja protein membrane trombocita, utiče na reakciju otpuštanja ADP-a, adrenalina, serotonina, trombocitnog faktora IV, Ca jona, imunih kompleksa i dr. (L ü c h e r et al., 1973).

Nizak nivo trombina inhibira agregaciju trombocita, onemogućava otpuštanje važnih medijatora inflamacije i hemostaze, onemogućava stvaranje čvrstih ugrušaka — agregata trombocita (Haslam, 1964). Konsumpciona koagulopatija je usko povezana sa dozom salicilata i dužinom trajanja terapije, odnosno sa turiranošću tkiva salicilnim jonom (Pinedo, 1973). Svi naši bolesnici koji su u ispitivanom periodu imali profuznu hemoragiju imali su i produženu agregaciju trombocita. Nivo salicilemije, koji je bio od 18 do 24 mg%, ne korelira uvijek sa stvarnim prisustvom salicilnog jona u organizmu, odnosno sa intenzitetom njegovog negativnog djelovanja (Segar, 1971). Usporavanja agregacije je i posljedica acetilacije negativnih punjenja na površini trombocita (Heinrich et al., 1975).

Heinrich et al., (1975) primijetili su da acisal u dozi od 1,5 gr/24 sata u bolesnika sa centralnim i perifernim poremećajima proticanja krvi (angina pektoris, stanja poslije infarkta miokarda, stanja poslije tromboze dubokih karličnih vena) također smanjuje brzinu agregacije trombocita.

Fibrinolitički efekat acetilosalicilne kiseline bio je prisutan u svih naših bolesnika, posebno je bio manifestan u toku terapije. Aspirin se vjerovatno vezuje kompetitivno na iste receptore kao prirodni antifibrinolizini, sselektivno ih inhibira omogućavajući djelovanje plazmina na ugrušak (Von Kaula, 1970).

Acetilosalicilna kiselina inhibira i transport glukoze intracelularno, heksokinazno djelovanje i djelovanje glukozil-transferaze kolagena, što sve može usloviti ubrzanu fibrinolizu (Von Kaula, 1970; Iatridis, 1962; Menon, 1970; Ekheard et al., 1973).

ZAKLJUČAK

Reumatska bolest i kompleksni mehanizmi koji u njoj učestvuju utiču na hemostatske činioce, a terapija salicilatima potencira ove poremećaje. U grupi ispitivanih bolesnika ustanovili smo, prije započinjanja terapije, u toku liječenja i 6 sedmica nakon završetka liječenja, promjene hemostatskih činilaca, i to: vremena krvavljenja, protrombinskog vremena, agregacije trombocita i fibrinolize, te kao krajnji efekat pojačanu sklonost krvavljenju. Krvavljenja mogu biti manifestna i profuzna, od blagih izliva u kožu i sluzokožu do melene i hematemeze. Metoda izbbora u liječenju je supstitucija hemostatskih činilaca. Imajući u vidu moguće štetne efekte, provođenje terapije salicilatima u dječijoj dobi mora biti kontinuirano praćeno analizom koagulacionih činilaca, te blagovremenom profilaksom krvavljenja. Salicilemija ne bi trebalo da bude iznad 35 mg %, a potrebne su i kontrole glikemije, pH seruma, pH urina i elektrolita. Najefikasnije sredstvo u liječenju sklonosti krvavljenju u toku terapije salicilatima u dječijem uzrastu je supstitucija onih činilaca koji su u radu potencirani kao najugroženiji, tj. davanje svježih trombocita, fibrinogena i antifibrinolitika.

MESIHOVIĆ, HASNA

THE DISORDERS IN COAGULATION STATUS UNDER THE EFFECTS OF SALICYLATE TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE AND JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY

Rheumatic disease and various mechanisms accompaning it have multiple effects on haemostatic factors; the treatment with salicylates multiplies these harmful effects. In the group od patients with rheumatic disease we established before, in the course, and after the treatment with salicylates the disordes of haemostatic factors: bleeding time, protrombin time, aggregation of platelets and fibrinolysis. The effect was the bleeding tendency. Bleeding might be minimal or profuse.

The best method of treatment is substitution with haemostatic factors. In wiew of all these harmful effects, the treatment with salicylates in children treated with salicylates is the substitution with the factors which are and profilaxis of bleeding. The cencentration of salicylates in blood shoud not exceed 35 mg%, the values of blood sugar, acidobase status, elecrolites shoud be controled.

The method of choice in the treatment of bleeding tendencies in children treated with salicylates is the substitution with the factors which are the most affected ones, i. e. platelets, fibrinogen and antifibrinolytic drugs.

ANU БиХ

LITERATURA

Asker, A. F. et al. (1974): *J. of Pharmec,* Scienc. Accept. for publ .April 11, 1974.

Bošković, S. D., Mesihović, H., Sarajlić, E. i sarad. (1974): *Naša iskustva sa blokatorima agregacije trombocita,* II kongres hematologa i transfuziologa Jugoslavije, održan 29. V do 1. VI 1974. god.

Bowie, E. J. W. and Owen, Ch. A. (1969): *Aspirin, platelets and bleeding,* Circulation, vol. XI. 6:757.

Done, A. K. (1960): *The nature of the antirheumatic action of salicylates,* Clin. Pharmacol, Ther. I.: 141.

Dreyfus, D. Le Lang (1971): *Flammarion Medicine,* Paris.

Ekheard, E. H., Reimold, M. D. et al. (1973): *Salicilate intoxication,* Am J. Dis. Child. vol. 125.

Gilchrist, G. S. (1972): *Pediatr.* Clinics of North America, vol. 19. No. 4.

Haslam, R. J. (1964): *Nature,* 202:765.

Heinrich, D. Schmutzler (1975): *Med. Welt,* 2174—2177, 26/Helt 48.

Hill, J. G. (1973): *Effects of saltering blood Ph on salicilate distribution,* Pediatrics 47:4.

Von Kaulia, K. N. (1970): *Simpl test tubes arrangements for screening fibrinolytis activity of synthetic organic compouds,* J. medicinal Chem. 8:164.

Kosorić, D., Sarajlić, E. i sarad. (1964): *Vrijeme krvarenja, rezistencija kapilara i salicilati,* Zbornik V pedijatrijskih dana BiH, Zenica.

Lüscher, E. F. and Massini, P. (1973): *On the Mechanism os the Induction of the Platelet Release Reaction,* Acta Univers. Saroline, Monogr. LIII—IV, 69—75.

Menon, S. I. (1970): *Aspirin and blood fibrinolysis,* Lancet i : 364.

Pinedo, H. M. (1973): *LBA* Ann. rheum. Dis 32, 66.

Sarajlić, E. (1973): *Akutni salicilizam u djece,* Radovi XLVIII. Odjelj. med. nauka, Knjiga 17.

Segar, W. E. (1971): *Critically ill child: Salicilate intoxication,* Pediatrics, 3:44.

Seegers, W. H. (1960): *Chemistri of Protrombin and Trombin,* IV internacionalni kongres biohemičara, Beč.

Silver, M. H., Bryan Smith and Sarol, M. (1974): *Ingerman Agents and Actions,* Birkhanser Vergal, Basel vol. 4/4.

Veltkamp, J. J. (1970): *Aspirin and bleeders,* The New Eng. J. of Med. 283, 435.

Zawilska, K. and V. Izreal (1973): *Flaquetts et inflamations,* Path. Biol. 21, 771—780.

ANU BiH АНУ БиХ

N. MULABEGOVIĆ i S. HUKOVIĆ*

MODIFIKACIJA NEUROMIŠIĆNE TRANSMISIJE U ONTOGENEZI**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 8. V 1978, na osnovu recenzija prof. dra H. Hadžiselimovića i prof. dra J. Gaona.)

APSTRAKT: Ispitivana je osjetljivost izoliranih organa životinja razne starosti prema nervnoj stimulaciji. Uzeta su tri organa, i to: želudac, ezofagus i mokraćni mjehur kunića. Kunići su bili stari 1, 6 i 16 dana. Cilj je bio da se ustanove kvalitetne razlike u reakciji na nervnu stimulaciju. Ustanovljeno je da organi kvalitativno slično reaguju, bez obzira na starost. Izuzetak je mokraćni mjehur, kod kojega se starenjem povećava rezistencija na atropin.

Neuromišićna transmisija vegetativnih organa pokazuje strukturalne i funkcionalne razlike u različitim periodima života. Razlika se vidi u oba dijela sistema: adrenergičkom i holinergičkom. Buckly i Heather (1968) i Kuromi i Hasegawa (1975) mogli su pokazati da kod starijih životinja neki mišići dobro reaguju na adrenomimetske, a slabije na holinomimetske lijekove.

Mišići mladih životinja su podjednako osjetljivi na adrenomimetske i holinomimetike. Osjetljivost mišića je dobar indikator djelovanja fizioloških transmitora neurotransmisije, pa u raznim periodima života postoji različita osjetljivost na stimulaciju nerava koji im pripadaju. Smanjenje osjetljivosti tokom razvoja prema efektu stimulacije holinergičkih nerava, odnosno prema holinomimeticima, može se spriječiti hemijskom simpatektomijom (Kuromi i Hagihara, 1976).

Navedena ispitivanja izvršena su na piladima, a poznato je da je vegetativni sistem ptica pojedinih izoliranih funkcionalno različit u odnosu na sisare (Huković et al., 1968). U vezi sa ispitivanjem neuromišićne transmisije izoliranih inerviranih organa (Huković, 1978; Mulabegović, 1978) ispitivana je transmisija kod tek rođenih sisara: kunića, štakora i miševa i ustanovljene su razlike efekta stimulacije vegetativnih nerava u odnosu na kasnije periode razvoja.

* Institut za farmakologiju i toksikologiju UMC-a, Sarajevo

** Republičkoj zajednici za naučnoistraživački rad zahvaljujemo na materijelnoj pomoći.

Cilj ovoga rada je bio da se ispita efekat stimulacije autonomnih holinergičkih nerava izoliranog želuca, mokraćnog mjehura i ezofagusa kunića u tri rana perioda života i da se pokažu razlike efekta stimulacije nerava u raznim dobima života. Na taj način će se možda dobiti povoljniji model-sistemi za ispitivanja djelotvornosti različitih lijekova, jer će nervni sistem biti manje kompleksan.

METOD

Iskorišteni su kunići raznih doba starosti (od jednog dana, do 6 dana i do 16 dana). Životinja se dekapitira, laparatomira i fiksira. Preparacija ezofagusa se vrši na taj način što se uzima rr. oesophagei nervi vagi sa 3 cm ezofagusa, i to distalnog dijela, slično preparaciji ezofagusa na manjim eksperimentalnim životinjama (Huković und Stern, 1966). Želudac kunića se preparira sa rr. gastrici nervi vagi, i to na taj način što se uzme abdominalni dio ezofagusa i uvlači u prstenastu elektrodu. Prethodno se presiječe mišićni dio ezofagusa, slično preparaciji i izolaciji želuca miša (Huković, 1973). Mokraćni mjehur kunića se preparira sa pelvičkim nervom (Huković et al., 1965). Ispreparirani organ se suspenduje u posdu za izolirane organe, u kojoj se nalazi 20 ml Tyrodove otopine zagrijane na 32°C i aerirane karbogenom.

Mišićni dio organa se veže za izotonični transducer sa opterećenjem od 1 g. Nervi se uvlače u bipolarnu platinsku elektrodu, koja se fiksira u blizini organa (Burn and Rand, 1960). Organi se stimulišu električnim stimulusom, čiji se parametri (jačina, frekvencija, dužina impulsa, interval, broj impulsa u jednoj minuti) mijenjaju. Kada se vrše eksperimenti sa dodavanjem supstanci (acetilholin-hidrohlorid, fiziostigmin sulfat i atropin-sulfat), onda je stimulus 10 mA, 1 mSec, 20 Hz svake minute u trajanju od 1 sec, izuzev kod želuca gdje je trend impulsa davan svake 2 minute u trajanju od 5 sec. Posuda se ispira najmanje svakih 10 minuta, ukoliko se ne ispira nakon dodavanja supstance. Efekt stimulacije se prosuđuje prema promjenama izazvanih kontrakcija i tonusa. Promjena kontrakcija može biti relativna i apsolutna. Apsolutna promjena visine se računa od kontrolne bazne linije, dok se relativna računa od promijenjene bazalne linije.

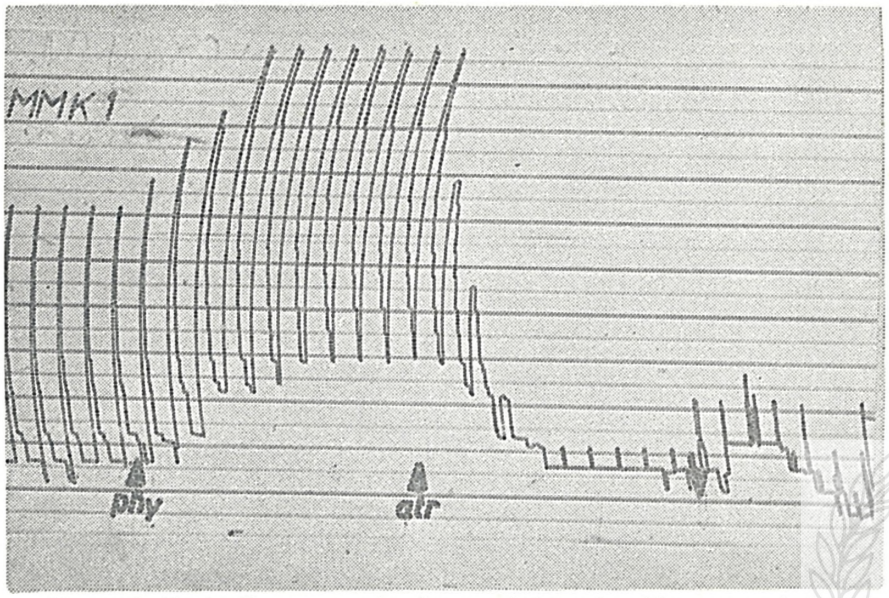
REZULTATI

Stimulacija holinergičkih nerava izaziva kontrakcije svih ispitivanih organa mladih. Visina izazvanih kontrakcija zavisi od jačine stimulusa. Konstantni električni stimulusi izazivaju nešto manje ravnomjerne kontrakcije. Organi mladih životinja bolje preživljavaju u uslovima in vitro nego organi starih životinja i manje su osjetljivi na hipoksiju.

1. 1. Efekat stimulacije holinergičkih nerava kunića starog do jednog dana — in vitro

Želudac tek rođenog kunića se kontrahira pod uticajem stimulacije nerava. Kontrakcije su sporije i nešto niže, a relaksacija je također spora. Ravnomjernost visine kontrakcija je nešto manja. Varijacija je oko 10%.

Mokraćni mjehur kunića starog do jednog dana stimulacijom pelvičkih nerava pokazuje snažnu mikcionu kontrakciju. Organ se dosta sporo relaksira, pa do potpune relaksacije prođe 30 sec. (sl. 1).



Sl. 1. — Kontrakcije izoliranog *mokraćnog mjehura* kunića starog jedan dan izazvane električnom stimulacijom pelvičkog nerva. Kod ▲1 dodan je fizostigmin 1 μg/ml. Kod znaka ▲2 dodan je atropin 0,1 μg/ml.. Kod znaka ▼3 ispiranje.

Ezofagus, stimulacijom ezofagealnih nerava, daje dvije kontrakcije: brzu kontrakciju i relaksaciju, nakon čega slijedi spora kontrakcija i relaksacija.

1. 2. Djelovanje fizostigmina i atropina na izazvane kontrakcije izoliranih organa kunića starog do jednog dana

Želudac, tretiran fizostigminom, kao posljedicu stimulacije nerava pokazuje povećane kontrakcije i tonus. Atropin blokira kontrakcije, smanjujući ujedno tonus želuca.

Mokraćni mjehur, tretiran fizostigminom (1 μg/ml), pokazuje povećan efekat stimulacije pelvičkih nerava i tonusa glatkog mišića. Nakon fizostigmina mikciona kontrakcija postaje dvofazna: prvo nastupi brza kontrakcija, iza koje dođe do brze relaksacije, a na nju se sada nadovezuje spora kontrakcija. Atropin, u dozi 0,1 μg/ml, smanjuje efekat stimulacije i povećani tonus. Mikcione kontrakcije gotovo potpuno iščezavaju, a tonus ostaje na nivou kontrolnog tonusa. Nakon ispiranja kontrakcije se veoma teško vraćaju prema kontrolnim.

Ezofagus, tretiran fizostigminom u koncentraciji 1 μg/ml, reaguje jako povećanom sporom kontrakcijom, dok je brza kontrakcija nešto sma-

njena. Spora kontrakcija je povećana, relaksacija je usporena. Atropin potpuno inhibira spore kontrakcije, dok su brze kontrakcije nepromijenjene.

2. 1. Efekat stimulacije holinergičkih nerava kunića starog do 6 dana — in vitro

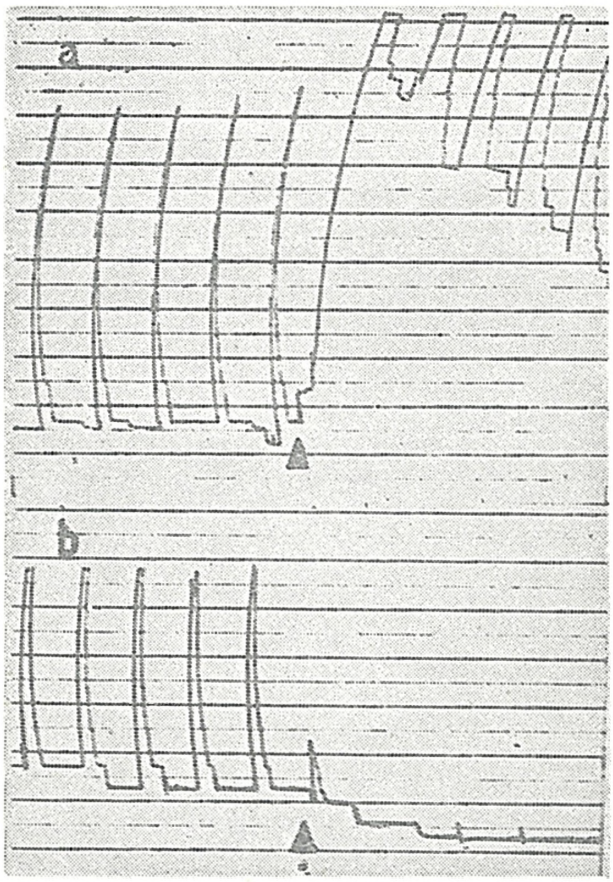
Želudac kao posljedicu stimulacije nerava daje kontrakciju. Kontrakcije su brže, ravnomjernije i mogu se ponavljati svake dvije minute. Postoje lagane spontane kontrakcije između dva stimulusa.

Mikcione kontrakcije mokraćnog mjehura se mogu izazvati stimulacijom pelvičkih nerava. Kontrakcije su ravnomjerne; do potpune relaksacije dolazi pola minute nakon stimulacije.

Ezofagus kao posljedicu stimulacije ima dvofaznu kontrakciju, i to: prvo, brzu, nakon čega slijedi brza relaksacija, a onda dolazi do spore kontrakcije, koja traje 10 sekundi. Kontrakcije su ravnomjerne.

2. 2. Djelovanje fizostigmina i atropina na izazvane kontrakcije izoliranih organa kunića starog do 6 dana

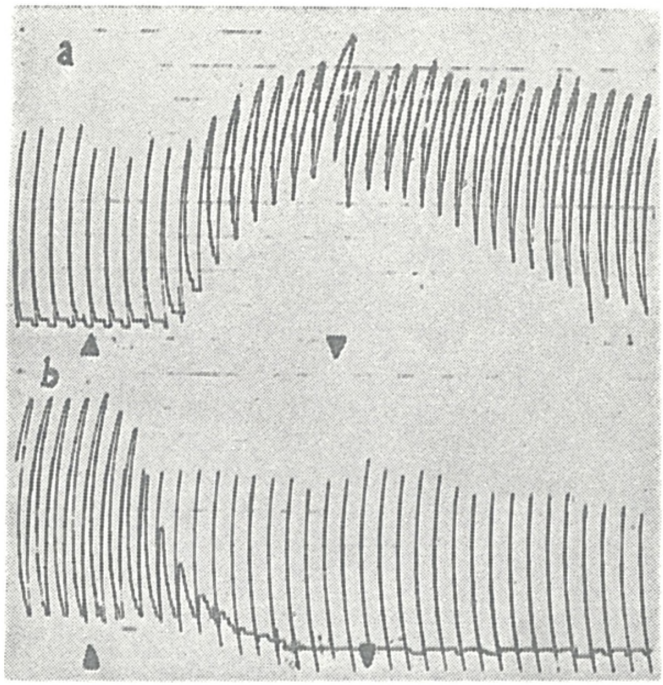
Želudac, tretiran fizostigminom u koncentraciji 1 μg/ml, ima povećane kontrakcije i tonus. U manjem broju slučajeva (1 trećina), poslije davanja



Sl. 2. — Kontrakcije izoliranog *želuca* kunića starog 6 dana izazvane električnom stimulacijom vagusa. Kod znaka ▲ dodana je supstanca. a) fizostigmin 1 μg/ml, b) atropin 0,1 μg/ml.

ANU BiH АНУ БиХ

fizostigmina mogu se primijetiti brze kontrakcije, kojih inače nije bilo bez prisustva fizostigmina. Atropin (0,1 μg/ml) smanjuje efekat stimulacije nerava do potpunog prestanka reakcije (sl. 2). U manjem broju slučajeva ostane jedan dio rezistentan na atropin. Rezistentni dio je na račun brzih kontrakcija.



Sl. 3. — Kontrakcije izoliranog *ezofagusa* kunića starog 6 dana izazvane električnom stimulacijom nerva. Kod znaka ▲ supstanca je dodana, a kod znaka ▼ posuda je isprana. a) fizostigmin 1 μg/ml, b) atropin 0,1 μg/ml. Primjetna je dvofazna kontrakcija (spora) koju potpuno inhibira atropin.

Mokraćni mjehur, tretiran fizostigminom (1 μg/ml), ima jako povećan tonus. Atropin (0,1 μg/ml) smanjuje mikcione kontrakcije i tonus. Nakon ispiranja efekat stimulacije se postepeno vraća ka kontrolnim vrijednostima.

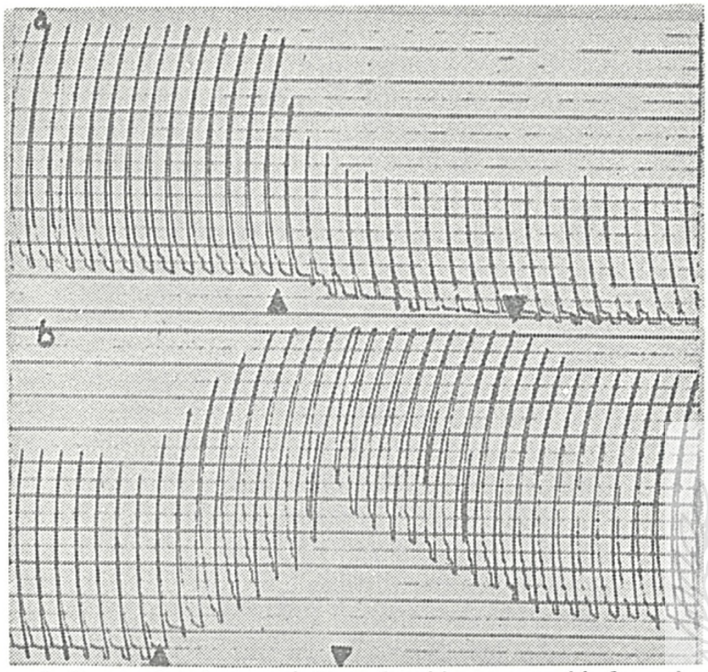
Ezofagus, tretiran fizostigminom u koncentraciji 1 μg/ml, povećava kontrakcije i tonus. Povećane su spore kontrakcije, a smanjena je brza kontrakcija. Nakon ispiranja efekat stimulacije se postepeno vraća na početne vrijednosti. Atropin (0,1 μg/ml) potpuno blokira efekat stimulacije na spore kontrakcije, dok brze kontrakcije ostaju nepromijenjene (sl. 3).

3. 1. Efekat stimulacije holinergičkih nerava kunića starog do 16 dana

Želudac, stimulisan preko nerava, ima ravnomjerne kontrakcije. Kontrakcije su spore, a relaksacija još sporija i traje gotovo 40 sekundi.

Mokraćni mjehur (sl. 4) kontrahuje se stimulacijom pelvičkih nerava. Kontrakcije su ravnomjerne, relaksacija nije brza i traje gotovo 30 sekundi.

Ezofagus, stimuliran preko nerava koji mu pripadaju, daje kontrakcije kod kojih se mogu razlikovati brza i spora faza. Spora faza je kraća nego kod ezofagusa mlađih životinja.



Sl. 4. — Kontrakcije *mokraćnog mjehura* kunića starog 16 dana izazvane električnom stimulacijom pelvičkog nerva. Kod znaka ▲ dodana je supstanca. Kod znaka ▼ posuda je isprana. a) atropin 0,1 μg/ml, b) fizostigmin 1 μg/ml. Primjetna je rezistencija na atropin.

3. 2. Djelovanje fizostigmina i atropina na izazvane kontrakcije izoliranih organa kunića starog do 16 dana

Želudac, tretiran fizostigminom u koncentraciji 1 μg/ml, reaguje snažnim povećanjem tonusa i izazvanih kontrakcija. Atropin (0,1 μg/ml) potpuno blokira efekat stimulacije nerava.

Mokraćni mjehur pod uticajem fizostigmina povećava tonus i izazvane mikcione kontrakcije. Nakon ispiranja tonus se postepeno vraća na kontrolne vrijednosti, a kontrakcije ostaju povećane. Atropin smanjuje izazvane kontrakcije do, po prilici, na polovicu (sl. 4). Pojavljuje se rezistencija na atropin.

Ezofagus, tretiran fizostigminom u koncentraciji 1 μg/ml, reaguje povećanjem tonusa i izazvanih kontrakcija. Atropin (0,1 μg/ml) smanjuje efekat stimulacije ezofagealnih nerava, i to sporu kontrakciju, dok je brza kontrakcija rezistentna na atropin.

DISKUSIJA

Izolirani želudac kunića in vitro se kontrahira pod uticajem stimulacije ezofagealnih nerava. Kontrakcije idu na račun fundusa. Ne postoji kvalitativna razlika s obzirom na tri starosne grupe, jer ni za jednu grupu nije potrebna veća energija da se izazovu kontrakcije. Jedina razlika je što postoji više spontanih kontrakcija kod želudaca uzetih od mlađih životinja. Postoji, međutim, kvantitavna razlika: kontrakcije želuca uzetog od starijih životinja su snažnije i ravnomjernije. Reakcija na fizostigmin i atropin je kvalitativno slična kod svih grupa. Fizestigmin povećava tonus izazvane kontrakcije, atropin potpuno blokira efekat stimulacije i smanjuje tonus. Nije signifikantan nalaz po kome u manjem broju slučajeva (1 trećina) sasvim mladih životinja dolazi do rezistencije na atropin.

Starenjem životanja reakcija mokraćnog mjehura in vitro ne mijenja se kvalitativno. Mikcione kontrakcije su ravnomjerne, nešto su snažnije kod starijih organa i relaksacija im je brža. Isto tako, nema kvalitativne razlike u reakciji na fizostigmin. Kvalitativna razlika se pojavljuje u reakciji na atropin. Dok je mokraćni mjehur životinja starih svega jedan dan veoma osjetljiv na atropin, jer atropin može izazvati potpunu blokadu, dotle se kod životinja starih 16 dana registruje rezistencija na atropin.

Ezofagus, uzet od životinja u raznim periodima razvoja i starosti (1 dan, 6 dana, 16 dana), kontrahira se pod uticajem električne stimulacije nerava. Mogu se jasno razlikovati brza kontrakcija, koja nastaje kao rezultat kontrakcije poprečnoprugastih mišića, i spora kontrakcija, koja nastaje kao rezultat kontrakcije glatkih mišića (Huković, 1965). Fizostigmin povećava spore kontrakcije, a smanjuje brze. Atropin ukida efekat sporih kontrakcija. Nisu konstatovane kvalitativne razlike u reakciji ezofagusa, bez obzira na starost životinja. Kvantitativno postoji razlika u jačini reakcija.

Model-sistemi koji se upotrebljavaju za ispitivanje lijekova, a uzeti su od odraslih životinja, pokazuju utvrđene reakcije, od kojih su najvažnije rezistencija na atropin, reakcija na egzogene amine itd. U ovom radu je moglo biti pokazano da se rezistencija na atropin mokraćnog mjehura pojavljuje tokom rasta životinje i da je najizraženija u trećoj grupi. Organi tek rođenih i mladih životinja (starih 1, 6, 16 dana) lako se prepariraju i bolje preživljavaju u uslovima in vitro.

MULABEGOVIĆ, N. and HUKOVIĆ, S.

THE MODIFICATION OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION IN ONTOGENESIS

SUMMARY

The sensitivity to the effect of nerve stimulation of isolated organs were investigeted in rabbits just born. The organs were taken from rabbits

one, six and sixteen days old. The isolated organs were prepared with their cholinergic motore nerves. Stomach, eosophagus and urinary bladder were taken out. The aim was to find out qualitative and quantitative differences of the response to the nerve stimulation in different period of development. The physiostigmine and atropine were added, too. The organs' response was qualitatively similar regadless of the age. The responses to the nerve stimulation were weaker in younger animals. The exceptions was urinary bladder, where resistance to atropine increased during development.

LITERATURA

Buckley, G. A. and Wheater, L. E. (1968): *The isolated expansor secundariorum a smooth muscle preparation from the wing of the domestic fowl,* J. Pharm. Pharmacol 20 suppl. 114 s.

Huković, S., Rand, M. J. and Vanov, S. (1965): *Observations on an isolated innervated preparation of rat urinary bladder,* Brit. J. Pharmacol. 24, 178—188.

Huković, S. und Stern, P. (1966): *Prüfung der Botulinustoxinwirkung am in vivo vergifteten isolierten innervierten Oesophagus der Maus,* Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 254, 401—405.

Huković, S. (1968): *Oesophagus of rat, rabbit, guinea-pig and mouse isolated with its motor nerve supply as pharmacological test preparation,* IV. Conferentia Hungarica pro therapia et investigatione in pharmacologia. 503 s., Budapest.

Huković, S., Brankov, K. and Igić, R. (1968): *The Eeffect of Adrenergic Agents on the Isolated Innervated Trachea,* Iugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta *4,* 129—132.

Huković, S. (1974): *Uticaj digestanata i autokoida na motilitet želuca (ispitivanje in vitro),* Radovi Akademije nauka i umjetnosti BiH 18, 5—13.

Huković, S. (1977): *The influence of endogenic active substances and prostaglandins on the effect of extrinsic nerve stimulation of isolated organs,* Proc. of Sixth Congress of the Polish Pharmacological Society. s. 30, Katowice.

Kuromi, H. and Hagihara, Y. (1976): *Influence of sympathetic nervs on development of responsiveness of the chick smooth muscle to drugs, European* J. Pharmacol. 36, 55—60.

Kuromi, H. and Hasegawa (1975): *Changes in acetylcoline and noradrenaline sensitivity of chick smooth muscle wholly innervated by sympathetic nerve during development,* European J. Pharmacol. 33, 41—46.

Mulabegović, N. (1978): *Unapređenje metoda za istraživanje lijekova korištenjem model-sistema iz mladih organizama* (u štampi).

J. A. GAON

LONGITUDINALNA ISPITIVANJA REZISTENCIJE UŠIJU TIJELA (PEDICULUS HUMANUS) NA INSEKTICIDE U BOSNI I HERCEGOVINI*

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 14. VI 1978, na osnovu recenzija prof. dra E. Sarajlića i prof. dra M. Ciglara.)

U julu 1956. godine Komitet eksperata Svjetske zdravstvene organizacije izjavio je da se rezistencija insekata na insekticide daleko brže razvija nego što se očekivalo i da su stoga potrebna intenzivna proučavanja ovoga problema.

Već tada je utvrđeno da su uši tijela u nekim zemljama, što je vrlo značajno i za našu zemlju, rezistentne na BHC i DDT (1).

Ispitivanja vršena 1958. godine u Bosni i Hercegovini na područjima opština Banja Luka, Goražde, Doboj i Zvornik i u AP Kosovo na području Peći i u drugim seoskim naseljima, pokazala su da 100% ušiju tijela ugiba u toku 24 sata kada su izložene insekticidima u vidu praška, kao što su 5% DDT, 0,1% BHC i 0,4% piretin (3,4).

Ispitivanje rezistencije posljednjih dvadeset godina pokazuje da se utvrdila rezistencija kod 108 raznih vrsta artropoda i da i dalje raste. Rezistencija je utvrđena ne samo na organske insekticide nego i na organofosforna i karbomatska jedinjenja, koja se danas upotrebljavaju u borbi protiv ušiju, komaraca i mnogih drugih insekata vektora oboljenja (5).

Ušljivost tijela je veliki higijensko-epidemiološki problem, jer uši tijela igraju glavnu ulogu u prenošenju pjegavog tifusa, povratnog tifusa i rovovske groznice.

Kod nas postoje još slučajevi *Brill-Zinsserove bolesti*, koji u prisustvu ušiju tijela mogu da igraju ulogu rezervoara pjegavca (6,7). U borbi protiv ušljivosti kod nas će se još duže vremena, pored higijenskih mjera, primjenjivati hemijski insekticidi. Zato ispitivanja osjetljivosti ušiju tijela na nama raspoložive insekticide igraju značajnu zdravstvenu ulogu u našoj zemlji (8). Pad stope ušljivosti u Bosni i Hercegovini, kao rezultat borbe higijenskim mjerama, ali i upotrebe insekticida, vidi se u tabeli 1.

* Ovaj rad djelomično je finansiran sredstvima Republičke zajednice za naučni rad Bosne i Hercegovine.

Tabela 1.

KRETANJE STOPE DOMAĆINSTAVA BiH INFESTIRANOSTI UŠIMA TIJELA

REGION	1971. godina		1976. godina
	Ušljivost tijela u %	Ušljivost glave u %	Ušljivost tijela u %
BANJA LUKA	3,0	6,4	0,004
BIHAĆ	12,9	58,9	0,07
DOBOJ	1,3	5,9	0,003
FOČA	2,5	8,9	0,07
MOSTAR	0,5	1,2	0,001
SARAJEVO	3,8	8,3	0,103
ZENICA	1,6	7,5	0,03
UKUPNO:	4,4	13,3	0,07

Od 1973. godine do, zaključno, 1977. godine vršena su svake godine na području druge opštine (Travnik i Bugojno; Jajce i Velika Kladuša; Živinice, Prozor i Vlasenica) testiranja rezistencije ušiju tijela na pojedine insekticide.

Ispitivani su sljedeći insekticidi u obliku praška:

DDT — 0,4%; 0,2%; 2,5% i 5,0%
Gamma — HCH 0,02%; 0,1%; 2,5%
Pyrethrum 0,0016%; 0,008%; 0,04% i 0,2%
Maltox (Malathion) 5% prašak i 0,5% emulzija

Kao kontrolne uši osjetljive na insekticide upotrijebljene su laboratorijske uši, tzv. uši tijela »Hamburg«.*

U 1977. godini na području opštine Vlasenica vršena su ispitivanja »Plivinim« sintetičnim insekticidom pitroidom.

Pri svakom izlasku na teren u jednoj od opštinskih zdravstvenih ustanova montirana je laboratorija. Uši su skupljane tri puta u toku 3 dana na terenu sa školske djece. Odmah poslije skupljanja po deset do dvadeset ušiju stavljano je na pamučne tkanine (površina 90 cm²), prethodno razapete čavlima na lesonit-ploče. Na svaku je špatulom rasprostrto po 0,5 g jedne od navedenih koncentracija DDT-a, HCH-a ili piretruma. Na kontrolnu tkaninu nije stavljan insekticid. Poslije postavljanja tkanine uši su poklopljene poklopcem od petri-ploče, koja je fiksirana sa dvije gumene trake. Svi testovi rađeni su na temperaturi od 30°C i na relativnoj vlazi između 75—78%. U jedan su stavljene ploče sa DDT-om, piretrumom i kontrola, a u drugoj sa BHC-om, pošto je on isparljiv insekticid. Poslije 24 sata čitani su rezultati, odnosno bilježen je broj mrtvih (nepokretnih), paralisanih (nesposobnih da koordinišu pokret) i normalnih ušiju (normalna koordinacija pokreta). Paralizovane i normalne uši čitane su kao žive.

* Uši donesene iz Instituta za tropske bolesti (Zap. Njemačka) 1950. god. i od tada odgajane u laboratoriji za pjegavac Epidemiološkog instituta Medicinskog fakulteta u Sarajevu.

Tabela 2.

TRAVNIK (OPŠTINA VITEZ); BUGOJNO (OPŠTINA BUGOJNO); N. TRAVNIK (OPŠTINA N. TRAVNIK)

Vrste insekticida i koncentracije u %	STANJE UŠIJU POSLIJE 24-ČASOVNOG IZLAGANJA						UKUPNO		Kontrolne uši tijela — soj »Hamburg«	
	Prvo izlaganje 6. XI 1973.		Drugo izlaganje 7. XI 1973.		Treće izlaganje 8. XI 1973.					
	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih
DDT										
prašak: 0,04	20	19	20	19	10	10	50	48(96,0)	20	20
0,2	10	10	10	10	10	8	30	28(93,3)	20	20
2,5	10	10	10	10	10	10	30	30(100,0)	20	20
5,0	10	10	10	10	10	10	30	30(100,0)	20	20
GAMMA-HCH										
prašak: 0,2	20	19	10	10	10	9	40	38(95,0)	20	20
0,1	10	9	10	10	10	10	30	29(96,66)	20	19
0,5	10	10	10	10	10	10	30	30(100,0)	20	20
2,5	10	10	10	10	10	10	10	30(100,0)	20	20
PYRETHRUM										
prašak: 0,0016	20	19	10	9	10	9	40	37(92,5)	20	19
0,008	10	10	10	9	10	9	30	28(93,33)	20	20
0,04	10	10	10	10	10	10	30	30(100,0)	20	20
0,2	10	10	10	10	10	10	30	30(100,0)	20	20
MALTOX										
prašak: 5,0	10	10	10	10	10	10	30	30(100,0)	20	20
MALTOX emul-										
zija: 0,5	10	10	10	10	10	10	30	30(100,0)	20	20
KONTROLNE UŠI TIJELA										
bez izla-										
ganja insekti-										
cidima:	20	Ø	10	1	10	Ø	40	1(2,5)	20	Ø

Tabela 3.

G. VIŠČA, PODGAJEVI, STUPARI, TAREVO (OPŠTINA ŽIVINICE)

Vrste insekticida i koncentracije u %	STANJE UŠIJU POSLIJE 2%-ČASOVNOG IZLAGANJA						UKUPNO		Kontrolne uši tijela — soj »Hamburg«	
	Prvo izlaganje 9. X 1974.		Drugo izlaganje 10. X 1974.		Treće izlaganje 11. X 1974.					
	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih
DDT										
prašak: 0,04	20	19	20	20	20	19	60	58(96,66)	20	19
0,20	20	19	20	20	20	20	60	59(98,33)	20	20
2,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
5,0	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
GAMMA-HCH										
prašak: 0,02	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
0,1	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
0,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
2,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
PYRETHRIN										
prašak: 0,0016	20	19	20	18	20	19	20	56(93,33)	18	18
0,008	20	20	20	19	20	19	60	58(96,66)	20	20
0,04	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
0,2	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
MALTOX prašak: 5,0 (Malathion)	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
MALTOX (emulzija) (Malathion) 0,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
Kontrolne uši tijela bez izlaganja insekticidima	20	Ø	20	Ø	20	Ø	60	Ø(0,0)	20	Ø

Tabela 4.

JAJCE (SELA SENDIĆI I RIKA); VELIKA KLADUŠA (V. KLADUŠA, ZBORIŠTE)

Vrste insekticida i koncentracije u %	STANJE UŠIJU POSLIJE 24-ČASOVNOG IZLAGANJA						UKUPNO:		Kontrolne uši tijela — soj »Hamburg«	
	Prvo izlaganje 8. XII 1975.		Drugo izlaganje 9. XII 1975.		Treće izlaganje 10. XII 1975.					
	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih
DDT										
prašak: 0,04	25	24	19	19	20	19	64	62(96,87)	20	20
0,2	25	23	30	29	20	19	75	71(94,66)	20	20
0,5	25	25	30	30	18	18	73	73(100,0)	20	20
5,0	25	25	30	30	20	20	75	75(100,0)	20	20
GAMMA-HCH										
prašak: 0,02	25	23	30	28	25	24	80	75(93,75)	20	19
0,1	23	23	30	30	20	20	73	73(100,0)	20	20
0,5	20	20	30	30	20	20	70	70(100,0)	20	20
2,5	15	15	30	30	25	25	70	70(100,0)	20	20
MALTOX										
prašak: 5,0	23	23	26	26	20	20	69	60(100,0)	20	20
MALTOX emulzija:										
0,5	25	25	20	20	20	20	75	75(100,0)	20	20
Kontrolne uši tijela bez izlaganja insekticidima:										
	20	Ø	20	Ø	20	1	60	1(1,66)	20	Ø

* Prvo uzimanje 8. XII u opštini Jajce

Tabela 5.
PROZOR (SELA KOČEVO, ORAŠAC, RUMBOCI, GRAČAC)

Vrste insekticida i koncentracije u %	STANJE UŠIJU POSLIJE 24-ČASOVNOG IZLAGANJA						UKUPNO:		Kontrolne uši tijela — soj »Hamburg«	
	Prvo izlaganje 10. I 1977.		Drugo izlaganje 11. I 1977.		Treće izlaganje 12. I 1977.					
	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih
DDT										
prašak: 0,04	20	17	20	17	20	18	60	52(86,66)	20	20
0,2	18	17	20	20	20	18	58	55(94,82)	20	20
2,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
5,0	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
GAMA-HCH										
prašak: 0,02	20	20	20	19	20	19	60	58(96,66)	20	20
0,1	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
0,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
3,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
PYRETRHRIN										
prašak: 0,02	20	20	20	20	20	19	60	59(98,33)	20	20
0,1	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
0,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
MALTOX prašak: 5%	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
MALTOX emulzija: 0,5%	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
Kontrolne uši tijela bez izlaganja insekticidima	20	Ø	20	Ø	20	Ø	60	Ø(0,0)	20	1

Tabela 6.

VLASENICA (SEOSKA NASELJA ZAKLOPAČA I CERSKA)

Vrste insekticida i koncentracije u %	STANJE UŠIJU POSLIJE 24-ČASOVNOG IZLAGANJA						UKUPNO:		Kontrolne uši tijela — soj »Hamburg«	
	Prvo izlaganje 18. XI 1977.		Drugo izlaganje 19. XI 1977.		Treće izlaganje 20. XI 1977					
	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih	Broj izlož.	Broj mrtvih
DDT										
prašak: 0,04	20	19	20	18	—	—	40	37(92,5)	20	20
0,2	20	19	20	19	20	18	60	56(93,33)	20	19
2,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
5,0	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
GAMMA-HCH										
prašak: 0,02	20	20	—	—	—	—	20	20(100,0)	20	20
0,1	20	20	20	20	20	19	60	59(98,33)	20	20
0,5	20	20	—	—	20	20	40	40(100,0)	20	20
2,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
MALTOX										
prašak: 5,0	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
Maltox emulzija:										
0,5	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
PATROID »PLIVA«										
konc. iz pakovanja*	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
1:10	20	20	20	20	20	20	60	60(100,0)	20	20
1:20	20	19	20	19	20	18	60	56(93,33)	20	20
Kontrolne uši tijela bez izlaganja insekticidima	20	Ø	20	1	20	Ø	60	1(99,33)	20	20

* Koncentracija u originalnom pakovanju »Pliva« 1 : 10 i 1 : 20 razrijeđena zinkovim oksidom.

REZULTATI

Za određivanje rezistencije ušiju, prema instrukcijama Svjetske zdravstvene organizacije, najbolje je kao kriterijum uzeti djelovanje 5% DDT-praška i 0,5% Gamma-HCH-a, koji daju 100% mortalitet ušiju, ako se one izlože njihovom djelovanju 24 sata na temperaturi između 20°C i na relativnoj vlazi iznad 25% (9).

Prema tome kriterijumu uši tijela sabirane na području svih šest opštinskih područja i testirane od 1973. godine i kasnije, dale su 100% mortalitet kada su bile izložene gore navedenim koncentracijama ta dva insekticida.

Iz tabela 2, 3, 4 i 5 vidi se da mortalitet ušiju izloženih djelovanju 0,04% i 0,2% DDT- praška iznosi između 93 i 96%. Na području opštine Vlasenica koncentracija od 0,04% DDT-a daje 92,5% mortalitet, a u Prozoru ista koncentracija DDT-praška 86,66% mortalitet. Veće koncentracije DDT-praška u svim opštinskim područjima dale su 100% mortalitet.

Slično kao i kad se radilo o DDT-prašku, uši izložene 0,02% i 0,1% Gamma-HCH-u pokazivale su mortalitet od 100%, ili nešto niži, u većini opština, a 95% i 96% na području opštine Travnik; mortalitet od 93,75% prema 0,02% gamma-HCH na području opštine Jajce i 96,6% prema istoj koncentraciji istoga insekticida na području opštine Prozor.

Mortalitet ušiju izloženih insekticidima većih koncentracija bio je 100%.

Koncentracije piretrina od 0,04% i 0,2% u svim opštinskim područjima dale su 100% mortalitet ušiju. Ispod 100% mortalitet bio je kad je i koncentracija piretrina bila manja (0,008; 0,02%), i to na području opštine Travnik između 92,5, 93,3 i 96,6%; na području opštine Prozor 98,33% prema 0,02% piretrina.

5% maltox-prašak i 0,5% maltox-emulzija, koji se u našoj zemlji poslije prestanka proizvodnje DDT-a najviše upotrebljavaju u borbi protiv ušljivosti, dali su 100% mortalitet svih izloženih ušiju.

Pitroid »Pliva«, u koncentraciji koja se prodaje u originalnom pakovanju za upotrebu na terenu, dao je 100% mortalitet svih izloženih ušiju.

Kontrolne uši, laboratorijski soj »Hamburg, izlaganjem djelovanju svih koncentracija DDT-a, Gamma-HCH-a, piretrina i maltoxa dale su 100% mortalitet. Samo u rijetkim slučajevima od 20 izloženih ušiju jedna je ostajala živa: jedanput izložena 0,02% Gamma-HCH-u i jedanput 0,2% DDT-prašku.

DISKUSIJA

Upoređivanjem rezultata ispitivanja osjetljivosti tjelesnih ušiju na DDT i na druge insekticide, vršenih između 1954. i 1957. godine na području bivših srezova Doboj, Banja Luka, Goražde, Zvornik i može se zaključiti da je mortalitet ušiju izloženih djelovanju istih insekticida bio nešto niži. U tadašnjim ispitivanjima paralizovane uši (sa nekoordiniranim pokretima) odvojene su u posebnu grupu, pored normalnih i mrtvih, dok su u ovom testu Svjetske zdravstvene organizacije paralizovane uši čitane kao žive (4).

Zato su tada stope mortaliteta bile niže. Uzevši to u obzir, može se slobodno reći da nema nikakve značajnije promjene u nivou osjetljivosti ušiju na razne insekticide, koja bi nastala u vremenskom periodu od 1970. godine do danas.

Rezultati sadašnjeg ispitivanja govore da nema signifikantne razlike u osjetljivosti ušiju tijela ne samo na razne insekticide nego i između raznih lokaliteta u pojedinim opštinskim područjima, kao ni između pojedinih godina ispitivanja.

Uši izložene najmanjim koncentracijama DDT-a, Gamma-HCH i piretrina, u poređenju sa stopom mortaliteta laboratorijskog soja »Hamburg«, pokazuju rezistenciju većinom između 4 i 7%, dok je soj »Hamburg« gotovo uvijek pokazivao 100% mortalitet.

Prema većim koncentracijama insekticida mortalitet je bio 100%, što odgovara ponašanju kontrolnog laboratorijskog soja »Hamburg«. Prema tome, i dalje važi zaključak da postoji naznačena rezistencija na niske koncentracije DDT-praška (0,04% i 0,2%; Gamma-HCH (0,02% i 0,1%) i piretrina (0,0014% i 0,08%).

Veće koncentracije ovih insekticida, zatim maltox-prašak u koncentracijama od 5% i 0,5% maltox-emulzija i pitroid »Pliva« u koncentracijama kakve se nalaze u prodaje, davali su mortalitet od 100%.

Poznato je da pojava rezistencije na jedan insekticid ima za posljedicu bržu pojavu rezistencije na drugu vrstu insekticida. Zbog toga je u našoj zemlji potrebno nastaviti sa testiranjem rezistencije ušiju tijela i glave na razne insekticide u područjima gdje još vlada ušljivost tijela i glave.

ZAKLJUČAK

Od 1973. do 1977. godine svake godine ispitivana je na području druge opštine (Travnik i Bugojno; Jajce i V. Kladuša; Živinice, Prozor i Vlasenica) rezistencija ušiju tijela na razne koncentracije DDT-a, Gamma-HCH, piretrina i malationa.

Ukupno su, primjenom metode Svjetske zdravstvene organizacije, testirane 4.833 uši tijela.

Između 4 i 7% ušiju izloženih najnižim koncentracijama DDT-a (0,04% i 0,2%); Gamma-HCH (0,02% i 0,1%) i piretrina (0,0014% i 0,08%) ostale su žive, dok je kontrolni laboratorijski soj »Hamburg« davao uvjek 100% mortalitet.

Veće koncentracije ovih insekticida, kao i malation (prašak 5%; emulzija 0,5%) i pitroid »Pliva« u koncentraciji kakva se nalazi u prodaji, davali su mortalitet od 100%.

Nije utvrđena signifikantna razlika u mortalitetu izloženih ušiju sakupljenih na raznim lokalitetima i u raznim godinama ispitivanja.

LONGITUDINAL INVESTIGATIONS OF THE RESISTANCE OF THE BODY LICE (PEDICULUS HUMANUS) TO INSECTICIDES IN BOSNIA AND HERZEGOVINA

SUMMARY

Body lice collected every year from 1973 to 1977 in several districts of Bosnia and Herzegovina were exposed to various concentrations of insecticides DDT (0,04%, 0,2%, 2,5%, 5,0%); Gamma-HCH (0,02%, 0,1% and 2,5%); Pyrethrum (0,0016%, 0,008%, 0,04%, 0,2%) and Malathion (5% powder or 0,5% emulsion). A total of 4.833 body lice were tested using the method of W. H. O.

Between 4% and 7% of lice exposed to the lowest concentrations of DDT (0,04% and 0,2%); Gamma-HCH (0,02% and 0,1%) and pyrethrum (0,0014% and 0,08%) showed a distinct resistance. The control laboratory strain of body lice »Hamburg« gave 100% mortality. The lice exposed to higher concentration as well as to malathion (5% powder or 0,5% emulsion) and to pitroid »Pliva« showed 100% mortality.

No significant difference in mortality rate has been found between lice exposed to insecticides in different localities and in several years of testing.

BIBLIOGRAFIJA

Brown, S. V. A.: *The insecticide-resistance problem* (A Review of Developments in 1956 and 1957), Bull. Wld. Hlth. Org., 18 : 309—321, 1958.

Wright J. W, Brown, A. W. A.: *Survey of possible insecticide resistance in body lice,* Bull. Wld. Hlth. Org., 16 : 9—31, 1957.

Vukosović, P., Borjanović, S., Martinović, A.: *Četverogodišnji rezultati ispitivanja rezistencije pediculus humanus corporis prema insekticidima na endemoepidemijskim terenima pjegavca u NRS,* Higijena, 1 : 35—41, 1958.

Gaon, J., Darvaš, A.:*Rezultati ispitivanja osjetljivosti tjelesnih ušiju na DDT i druge insekticide u NRBiH,* 6 : 45—54, 1959.

Ecology and Control of Vectros in Public Health, Techa. Rep. Ser. 561, WHO Exp. Comm. in Insect., Geneva, 1975.

Murray, E., Gaon, J.: *Louse-borne typhus major categories of control problems,* The control of lice and louse-borne disease. Pan. Amer. Hlth. Organ., 1 : 270—273, Washington, 1973.

Gaon, J., Murray, E.: *The Natural History of Recrudescent Typhus (Brill—Zinsser Disease) in Bosnia,* Bull. Wld. Hlth, Org., 2 : 133—141, 1966.

Gaon, J.: *Louse eradication programs in Yugoslavia,* The control of lice and losse-borne disease, Pan. Amer. Health Organization World Health Organization, Washington, B. C., 1 : 32—40, 1973.

* * * *Instructions for determining the susceptiblity or resistence of body lice to insecticide,* Wld. Hlth. Organ: Techn. Rep. Ser. No. 443 Geneva, 1970.

I. BRKIĆ, S. BRKIĆ, H. KULENOVIĆ, M. TOMAŠEVIĆ i H. AGANOVIĆ

PROMJENE U PREEJEKCIONOM PERIODU KAROTIDOGRAMA BOLESNIKA SA PREBOLJELIM INFARKTOM MIOKARDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 18. IX 1978, na osnovu recenzija prof. dra E. Sarajlića i prof. dra Dž. Rezakovića.)

APSTRAKT: Simultano snimanje elektrokardiograma, fonokardiograma i karotis-sfigmograma bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda prije 1—3 godine vršeno je prije i poslije submaksimalnog opterećenja na bicikl-ergometru i utvrđeno je signifikantno produženje preejekcionog perioda u karotidogramu u odnosu na kontrolnu grupu.

Razlika u trajanju komorne ejekcije kod bolesnika i kod osoba u kontrolnoj grupi nije bila signifikantna.

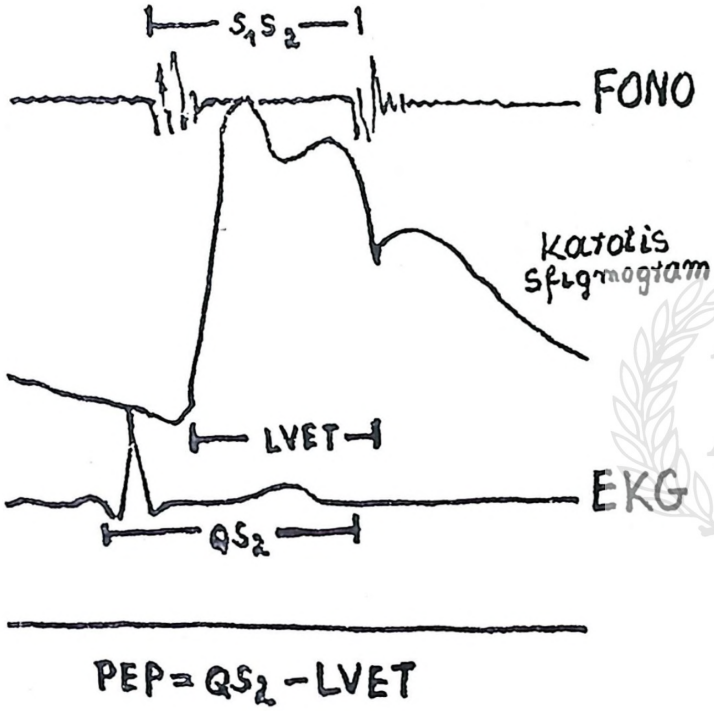
Produženje preejekcionog perioda u karotidogramu označuje se kao znak funkcionalne kontrakcione slabosti miokarda lijeve komore.

U V O D

U cilju evaluacije funkcionalne sposobnosti miokarda, pored utvrđivanja depresije ST segmenta u elektrokardiogramu, P a r k e r et al. (1969) vršili su kateterizaciju srca bolesnikâ sa anginom pektoris u naporu i utvrdili porast dijastolnog pritiska u lijevoj komori kao odraz akutne prolazne insuficijencije lijeve komore.

W e i s s l e r et al. (1969) za ispitivanje funkcionalne sposobnosti miokarda koristili su neinvazivne metode — elektrokardiogram, fonokardiogram i karotis-sfigmogram — i utvrdili signifikantno produženje preejekcionog perioda, simultanim snimanjem elektrokardiograma, fonokardiograma i karotis-sfigmograma, kod bolesnika sa kardijalnom insuficijencijom. W e i s s l e r et al. (1968) upoređivali su nalaze preejekcionog perioda (PEP), vrijeme izovolemične kontrakcije (ICT) i vrijeme komorne ejekcije lijeve komore (LVET) u karotidogramu 121 normalne osobe i 27 bolesnika sa kardijalnom insuficijencijom i utvrdili signifikantno produženje preejekcionog perioda i skraćenje ventrikularne ejekcije lijeve komore u karotidogramu.

Holldak (1951) istakao je značaj produženja preejekcionog perioda (izovolemične kontrakcije ICT Druckanstiegzeit) u ocjeni funkcionalne sposobnosti miokarda. Holldak et al. (1962) produženje preejekcionog perioda (Umformungszeit i Druckanstiegzeit) označili su kao odraz slabosti miokarda lijeve komore. Wikstrand et al. (1978) kod bolesnika sa preboljelim infarktom miokarda utvrdili su produženje preejekcionog perioda (PEP) u polikardiogramu simultanim snimanjem elektrokardiograma, fonokardiograma, karotis-sfigmograma i apikokardiograma. Gottschalk et al. (1978) utvrdili su kod sportiste nakon 100 km trčanja produženje preejekcionog perioda (PEP) kao znak zamaranja miokarda.



Mi smo vršili simultano snimanje elektrokardiograma, fonokardiograma i karotis-sfigmograma 19 bolesnika koji su prije 1—3 godine preboljeli akutni infarkt miokarda i 12 zdravih osoba iste starosti i određivali trajanje preejekcionog perioda (PEP) i trajanje komorne ejekcije (LVET) prije i poslije submaksimalnog opterećenja, na bicikl-ergometru.

METOD

1. Određivanje preejekcionog perioda i vremena ventrikularne ejekcije u karotidogramu vršeno je po Weisslеru (1969). Preejekcioni period predstavlja vrijeme trajanja elektromehaničke sistole (QS_2) minus vrijeme ventrikularne ejekcije (LVET). Elektromehanička sistola u karotidogramu

je vremenski razmak od početka QRS kompleksa u elektrokardiogramu do početka drugoga tona u fonokardiogramu. Vrijeme ventrikularne ejekcije u karotis-sfigmogramu je trajanje od početka uspona krivulje u karotis-sfigmogramu do incsure (slika 1). Snimanje je vršeno u ležećem položaju bolesnika i zdravih iz kontrolne grupe.

2. Opterećenje ispitanika vršeno je na bicikl-ergometru firme »G o d a r t« sa postupnim povećanjem opterećenja od 50—75—125 Watta u toku od 5—6 minuta.

3. Simultano snimanje elektrokardiograma, fonokardiograma i karotis--sfigmograma vršeno je na trokanalnom aparatu tipa »H e l l i g e«, i to prije i poslije submaksimalnog opterećenja.

4. Statistička obrada dobivenih rezultata vršena je po F i s c h e r-Y a t e s u (1948).

REZULTATI

Rezultati istraživanja izneseni su u tabelama. Iz tabele 1. moglo se zapaziti da se korigovano vrijeme komorne ejekcije u karotidogramu (LVET) mnogo ne razlikuje kod bolesnika i kod zdravih u kontrolnoj grupi. Iako je utvrđena izvjesna razlika u vremenu komorne ejekcije (LVET) prije i poslije opterećenja, statistička analiza je pokazala beznačajnost razlike između grupe bolesnika i kontrolne grupe, i to kako prije tako i poslije opterećenja.

Tabela 1.

KORIGOVANO VRIJEME VENTRIKULARNE EJEKCIJE (LVET) U KAROTIDOGRAMU U STOTIM DIJELOVIMA SEKUNDE

	Bolesnici		Kontrolna grupa	
	(A)	(B)	(A)	(B)
n =	19	11	12	12
LVET	30,81	31,53	30,75	31,23
	p>0,5		p>0,5	

A = prije opterećenja, B = poslije opterećenja.

Iz rezultata prikazanih u tabeli 2. vidi se jasna razlika u ponašanju preejekcionog perioda (PEP) u karotidogramu bolesnika i zdravih u kontrolnoj grupi. Analiza rezultata pokazuje signifikantnu razliku u trajanju preejekcionog pperioda (PEP) u bolesnika, kako prije tako poslje opterećenja, u odnosu na kontrolnu grupu.

Produženje preejekcionog perioda (PEP) poslije opterećenja, kako bolesnika tako i zdravih u kontrolnoj grupi, u odnosu na utvrđene vrijednosti prije opterećenja, nije signifikantno.

Tabela 2.

KORIGOVANO VRIJEME PREEJEKCIONOG PERIODA (PEP) U KAROTIDOGRAMU U HILJADITIM DIJELOVIMA SEKUNDE

	(A)		(B)	
	Kontrolna grupa	Bolesnici	Kontrolna grupa	Bolesnici
n =	12	17	12	9
PEP	87 ± 4,76	137 ± 10,68	98 ± 6,97	144 ± 11,32
	$p<0,001$		$p<0,001$	

DISKUSIJA

Prema dobivenim rezultatima prije i poslije opterećenja bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda i zdravih osoba u kontrolnoj grupi, očigledno je da postoje razlike u trajanju preejekcionog perioda (PEP) u karotidogramu između ispitivanih bolesnika i osoba u kontrolnoj grupi. Produženje preejekcionog perioda (PEP) u karotidogramu, po Weissleru (1969) i Holldaku (1951), smatra se znakom funkcionalne slabosti miokarda lijeve komore, što je utvrđeno i kod naših bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda i što, dalje, ukazuje na funkcionalnu slabost miokarda lijeve komore.

Mala razlika u trajanju preejekcionog perioda (PEP) u bolesnika i zdravih u kontrolnoj grupi poslije opterećenja, ukazuje da sam napor izvršen u toku submaksimalnog opterećenja utiče i na dalje produženje preejekcionog perioda u karotidogramu, ali da to produženje nije signifikantno.

Slični nalazi, koje je utvrdio Wikstrand (1978) kod bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda, potvrđuju da se kod bolesnika u periodu readaptacije i poslije 1—3 godine zadržava funkcionalna slabost miokarda, što je od značaja za prognozu i dalji tretman tih bolesnika. Nalazi koje je dobio Gottschalk (1978) kod sportista poslije dugotrajnog trčanja, pokazuju da prilikom izvanrednog i dugotrajnog zamora srca nastaje funkcionalna slabost miokarda i inače zdravog srca.

ZAKLJUČAK

Simultanim snimanjem elektrokardiograma, fonokardiograma i karotis-sfigmograma bolesnika koji su prije 1—3 godine preboljeli akutni infarkt miokarda utvrđeno je signifikantno produženje preejekcionog perioda (PEP) u karotidogramu, koje se po opterećenju još produžava, ali ovo produžavanje nije signifikantno.

Produženje preejekcionog perioda u karotidogramu označava se kao znak funkcionalne kontraktilne slabosti miokarda lijeve komore.

BRKIĆ, I., BRKIĆ, S., KULENOVIĆ, H., TOMAŠEVIĆ, M.
und AGANOVIĆ, H.

DIE VELÄNDERUNGEN DER PRE-EJEKTIONSPERIODE IM KAROTIDOGRAMM BEI KRANKEN NACH DEM MYOKARDINFARKT

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Kranken die vor 1—3 Jahren einen Myokardinfarkt erlitten hatten, wurde nach Weissler die simultane Abbildung Elektrokardiogramm, Fonokardiogramm und Karotis-sfigmogramm gemacht und eine signifikante Verlängerung der Pre-ejektionsperiode im Karotidogramm festgestellt.

Nach der Belastung verlängert sich die Pre-ejektionsperiode noch wieder, aber diese Verlängerung ist nicht signifikant.

Diese Verlängerung wird als ein Zeichen der funktionellen Kontraktionsschwäche des Myokards beurteilt.

LITERATURA

Fischer, R. A., Yates, F. (1948): *Statistical Tables for Biological Agricultural and Medical Research,* Edinburgh.

Gottschalk, K., Buhl, H., Neumann, G. (1978): *Das Verhalten polykardiographischer Herzzeitintervale (Der extreme Dauerlauf —24 Stunden 100 km. Laufes),* Medizin und Sport, 12, 359-365.

Holldak, K. (1951): *Die Bedeutung der Umformungs — und Druckansliegs Zeit für Die Herzdynamik,* Dt. Archiv Klin. Med. 198, 39.

Holldak, K., Wolf, D. (1963): *Herzschall-Fibel,* Thime Verlag p. 11.

Parker, J. O., Ledwich, J. R., West, P. O. and Case, R. B. (1969): *Reversibile Cardiac Failure During Angina Pectoris, Hemodynamics Effekts or Atrial Pacing in Coronary Disease,* Circulation, 6, 745.

Weissler, A. M., Haris, W. S., Schoenfeld, C. D. (1969): *Bedside Technics for the Evaluation of Ventricular Function in Man,* Amer. J. Cardiol. 23, 577.

Weissler, A. M., Haris, W. S. and Schoenfeld, C, D. (1968): *Systolic Time Intervals in Heart Failure in Man,* Circulation, 2, 149-159.

Wikstrand, J., Berglund, G., Wilhelmsen, L. and Wallentin, J. (1978): *Value of Systolic and Diastolic Time Intervals Studies in Normotensive and Hypertensive 50-year-old Men and Patients after Myokardial Infarction,* Britsch Heart J. 40, 256—267.

ANU BiH АНУ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

R. DOBARDŽIĆ, H. SERDAREVIĆ, AZRA MAHMUTĆEHAJIĆ i EDITA SUĆIĆ

INTERPRETACIJA NALAZA FLUORESCIRAJUĆIH BACILA U SPUTUMU PRI APLIKACIJI AURAMINSKE MIKROSKOPSKE METODE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 18. IX 1978, na osnovu recenzije prof. dra E. Grina.)

Da bi se ustanovila tuberkulozna etiologija anomalija otkrivenih rendgenskim pregledom toraksa, neophodno je napraviti bakteriološki pregled sputuma. Naročito u toku liječenja antituberkuloticima, a i za praćenje bolesnika, bakteriološki pregled je znatno važniji od rendgenološkog pregleda, gdje negativizacija sputuma prije daje pravo da se govori o sanaciji bolesti, odnosno o izlječenju bolesnika, nego rendgenogramski nalaz.

Komitet eksperata za tuberkulozu SZO (1974) rangira po značaju bakteriološke metode u programu suzbijanja tuberkuloze na sljedeći način: 1. pregled razmaza, 2. kultivacija i 3. test rezistencije (antibiogram).

Za mikroskopski pregled razmaz sputuma se boji anilinskim bojama po metodi Ziehl-Neelsona (skraćeno: ZN). Razmaz se može bojiti i auraminom, koji pokazuje specifičan afinitet za acidorezistentne bakterije. U posljednjem slučaju razmaz se mikroskopira pod fluorescentnim mikroskopom, pa se metoda naziva auraminska ili fluorescentna metoda (skraćeno: Fl). Fl metoda je osjetljivija od ZN metode, po nekim autorima čak i od metode kultivacije (skraćeno: K) (Ippen, 1968; Richter i Halova, 1968; Winbland i Duchek, 1973). Fl metodu preporučju za rutinsku dijagnostiku u specijaliziranim laboratorijama za dijagnostiku tuberkuloze sa većim brojem uzoraka — Komitet eksperata za tuberkulozu SZO (1974), kao i mikrobiološki praktikumi u SAD-u (Vestal, 1973) i SSSR-u (Jascenko i Meceva, 1973) itd.

Relativno visoka cijena fluorescentnih mikroskopa negativno utiče na aplikabilnost Fl metode. Ne manji značaj u ovom smislu ima problem interpretacije oligobacilarnih nalaza prilikom Fl mikroskopskog pregleda. Ovi,

kao i neki drugi elementi, uticali su na to da se Fl metoda nije još odomaćila u Jugoslaviji kao dijagnostička metoda. U ovom radu mi smo evaluirali Fl metodu pomoću metode kultivacije na oko hiljadu kliničkih uzoraka; pri tome smo, shodno preporukama Golubeeva et al. (1969), odnosno Bucka i Garta (1966), vodili računa o poklapanju pozitivnih i negativnih rezultata, dobijenih ovim dvjema metodama, i odredili osjetljivost i specifičnost Fl metode pri raznim kriterijima pozitivnosti Fl-nalaza. Podaci o Fl metodi u ovom smislu su vrlo oskudni u stručnoj literaturi.

MATERIJAL I METOD

Oko hiljadu rutinskih uzoraka (sputuma) iz Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu Univerzitetsko-medicinskog centra u Sarajevu obrađeni su metodom homogenizacije sa 4% NaOH na standardan način, prije njihovog zasijavanja na po dvije Loewenstein-Jensenove hranjive podloge, i napravljena su po dva »paralelna« razmaza, od kojih je jedan bojen po Ziehl-Neelsenu, a drugi auraminom.

Bojenje auraminom (kao i odbojavanje kiselim alkoholom i kontrastno bojenje tijazinom) vršili smo prema Ticquetu i Tisonu (1973). Ovako obojene razmaze promatrali smo pomoću fluorescentnog mikroskopa »Dialux« firme Leitz, opremljenog živinom lampom Osram HBO 200W, ekscitacionim UGl i stop-filterom K530, imerzionim kondenzorom sa tamnim poljem (D 1,20), na koji smo nakapavali glicerinski fosfatni pufer (9,1) pH 8—9, suhim o bjektivom NPL 16 i okularom »Periplan GF« 10x.

Elemente razmaza pronalazili smo pomoću običnog svjetla, a zatim smo »automatski« prelazili na UV-rasvjetu, pod kojom Mycobacterium tuberculosis, nakon bojenja auraminom, fluorescira u intenzivno žućkasto-bjelasto. Objektivom 16x mogu se uočiti bacili M. tuberculosis, a u nejasnim slučajevima objektivi 25x ili 54x omogućavaju da se forma bacila još bolje vidi. Ostali elementi razmaza obojeni su intezivno crveno kontrastnom bojom tijazinom. Mikroskopiranje fluorescentnim mikroskopom vršili smo u zamračenoj prostoriji. Sistematski smo pretraživali 10—15 polja po preparatu, koja su vrlo široka pod objektivom 16x, odnosno preparat je mikroskopiran približno jednu minutu. Ako je preparat obilovao bacilima, rezultat smo označili brojem bacila po vidnom polju ili, skraćeno, »v«; npr. 2 bacila po jednom vidnom polju označili smo sa 2/v. Oligobacilarne uzorke, odnosno ukupan broj nađenih bacila u svim pregledanim vidnim poljima, npr. 7 bacila označili bismo sa 7/r (r = za razmaz). Skraćenice »v« i »r« uveli smo da bi tabele bile manje glomazne, odnosno da bi bile preglednije.

REZULTATI

Rezultati simultanog ispitivanja 943 uzorka na M. tuberculosis pomoću K, Fl i ZN metode prikazani su u tabelama 1, 2. i 3. U tabeli 1. su Fl+K + (dakle simultano pozitivni po Fl i K metodi) uzroci su gruppirani prema broju nađenih bacila Fl metodama, a grupni su i njihovi K i ZN rezul-

Tabela 1.

FL+K+ UZORCI 943 RUTINSKA KLINIČKA UZORKA TESTIRANA NA M. TUBERCULOSIS, GRUPIRANI PREMA INTENZITETU Fl NALAZA, BROJU PORASLIH KOLONIJA I NJIHOV ODNOS PREMA ZN REZULTATIMA

Broj Fl bacila	Broj uzoraka							
Po razmazu (r) ili vidnom polju (v)	50c	K+ZN+ 100c	200c	konfl. r	50c	100c	K+ZN— 200c	konfl. r.*
3—9/r	3**					1**	3**	
10—19/r		1	1		2	1	2	
20—25/r ili 1—3/v		2	5		2	4	2	
4—5/v	2	3	3		2	4		
6—19/v		2	5	1		2	2	1
20—39/v		1	2	1				
40—250/v		2	2	2				
masa/v	1	2	1	1	1		1	

* 50c označava broj poraslih kolonija 1—79, 100c 80—149, 200c 150—250, dok konfl. r. označava još obilniji rast (konfluirajući rast).

** Kultura porasla na po samo jednoj od dvije zasađene podloge kod po dva K+ZN+ i K+ZN— uzorka.

tati. Iz ove tabele se vidi da postoji izvjestan paralelizam u intenzitetu K+ i Fl+ rezultata, npr. konfluirajući rast bakterijske kulture se sreće samo kod jače pozitivnih (6/v i više) uzoraka po Fl metodi.

Iz tabbele 2, gdje su grupirani Fl+ uzroci kao i njihovi grupirani K i ZN rezultati, vidi se da se u uzrocima u kojima je Fl pregled otkrio manji broj bacila češće sreću kombinacije K+ZN— nego K+ZN+, dok se u jače

Tabela 2.

UKUPNI Fl+ REZULTATI DOBIVENI TESTIRANJEM 943 UZORKA NA M. TUBERCULOSIS, GRUPIRANI PREMA BROJU NAĐENIH BACILA, KAO I GRUPIRANI KORESPONDIRAJUĆI K i ZN REZULTATI

Broj bacila kod Fl testa	Broj uzoraka sa sljedećim kombinacijama:			
	K+ZN+	K+ZN—	K—ZN—	K—ZN+
3—9/r	3	4	81	
10—19/r	2	5	27	
20—25/r i 1—3/v	7	8	7	
4—5/v	8	6	2	
6—19/v	8	5		1
20—39/v	4			
40—250/v	6			
masa/v	5	2		

pozitivnim uzrocima po Fl metodi (4—5/v i više) češće sreću K+ZN+ nego K+ZN—. Iz iste tabele se vidi da su K—ZN— rezultati nađeni samo u uzorcima koji su slabo pozitivni po Fl metodi, te da njihov broj naglo pada u grupama sa većim brojem bacila (u Fl+ grupi sa 4—5/v, broj K—ZN— kombinacija iznosi samo 2).

Tabela 3.

KOMBINACIJE REZULTATA* (POZITIVNIH I NEGATIVNIH) DOBIVENIH TESTIRANJEM 943 UZORKA Fl, K I ZN METODOM, PRI RAZNIM KRITERIJIMA POZITIVNOSTI Fl TESTA (3/r, 10/r itd.)

	Broj kombinacija kod raznih kriterija pozitivnosti							
	3/r	10/r	20/r	4/v	6/v	20/v	40/v	masa/v
Fl+K+ZN+	43	40	38	31	23	15	11	5
Fl—K+ZN+	0	3	5	12	20	28	38	43
Fl+K+ZN—	30	26	21	13	7	2	2	2
Fl+K—ZN—	117	36	9	2	0	0	0	0
Fl+K—ZN+	0	0	0	0	1	1	1	1
Fl+	191	103	69	47	31	17	13	7

* Broj K+ (102) i ZN+ (45) uzoraka, kao i kombinacija Fl—K—ZN (1) je konstantan.

U tabeli 3. dati su zbrojevi uzoraka sa raznim kombinacijama pozitivnih inegativnih rezultata dobijenih po Fl, K i ZN metodi pri različitim kriterijima pozitivnosti Fl nalaza. Ako bismo akceptirali nalaz od 3 bacila po fluorescentnoj metodi kao pozitivan nalaz, iz tabele 3. se vidi da bismo imali 191 uzorak pozitivan na M. tuberculosis ili gotovo 2x više nego po metodi kultivacije. Primjenom sljedeća dva restriktnija kriterija za pozitivnost nalaza po Fl metodi (10/r i 20/r) broj Fl+ uzroka naglo pada na 103, odnosno 69. Primjenom sljedećih još restriktnijih kriterija pad broja Fl+ uzoraka je daleko blaži i liči na pad kombinacija Fl+K+ZN+ ili Fl+K+ZN—

S obzirom na brojnost oligobacilarnih nalaza što smo ih dobili Fl metodom, te na oskudne podatke u literaturi o kriteriju pozitivnih Fl nalaza, u sljedećem poglavlju ćemo se opširnije pozabaviti problemom interpretacije fluorescentnih nalaza, specijalno onih sa malim brojem bacila.

DISKUSIJA

Za evaluciju nove fluorescentne mikroskopske metode iskoristili smo, kao referentnu metodu, metodu kultivacije i preporuke po Gloubeevu et al. (1969), odnosno Bucku et al. (1966). Osjetljivost Fl metode izračunavali smo dijeljenjem ukupnog broja uzoraka pozitivnih po dvjema metodama ukupnim brojem uzoraka pozitivnih po K metodi, dakle $\frac{Fl+K+}{K+}$; specifičnost metode izračunavali smo dijeljenjem ukupnog broja uzoraka

Tabela 4.

ODREĐIVANJE OSJETLJIVOSTI I SPECIFIČNOSTI Fl METODE POMOĆU REFERENTNE K METODE PRI 3/r, 10/r, KAO I DRUGIM KRITERIJIMA POZITIVNOSTI F1 TESTA — UKUPNO TESTIRANA 943 UZROKA

	3/r		10/r		20/r		4/v		6/v		20/v		40/v		masa/v	
	Fl+	Fl—	Fl+	Fl—	Fl+	Fl—	Fl+	Fl—	Fl+	Fl—	Fl+	Fl—	Fl+	Fl—	Fl+	Fl—
K+	73	29	66	36	59	43	44	58	30	72	17	85	13	89	7	95
K—	118	723	37	804	10	831	3	838	1	840	0	841	0	841	0	841
Ukupno:	191	752	103	840	69	874	47	896	31	912	17	926	13	930	7	936
POZITIVAN Fl NALAZ (%)	20		11		7		5		3		2		1		1	
OSJETLJIVOST Fl METODE (%)	72		65		58		43		29		17		13		7	
SPECIFIČNOST F1 METODE (%)	86		96		99		100		100		100		100		100	
OPŠTE POKLAPANJE K i Fl NALAZA (%)	84		92		94		93		92		91		91		90	

ANU BiH АНУ БиХ

negativnih po dvjema metodama sa ukupnim brojem uzoraka negativnih po K metodi, dakle $\frac{Fl-K-}{K-}$. Opštu količinu poklapanja rezultata izračunavali smo dijeljenjem zbira uzoraka pozitivnih i negativnih po dvjema metodama sa ukupnim brojem testiranih uzoraka, dakle $\frac{(Fl+K+)+(Fl-K-)}{943}$. Sva ova tri parametra izračunali smo posebno za svaku Fl+ grupu uzoraka, kako bismo preko toga došli do najprikladnijeg kriterija pozitivnosti za Fl metodu (tabela 4). Tako, ako bismo uvažili nalaz od bar 10/r, osjetljivost Fl metode iznosila bi 65%, specifičnost 96%, a opšta količina poklapanja rezultata po dvjema metodama iznosila bi 92%, što je za samo 2% manje od vrijednosti koja odgovara susjednoj višoj grupi od 20/r, odnosno za 8% više od vrijednosti koja odgovara susjednoj nižoj grupi od 3/r.

Glebović et al. (1974), također su za kriterij pozitivnosti Fl pregleda odabrali nalaz od bar 10/r (na žalost, oni ne daju nikakvo objašnjenje za ovakav izbor). U našem materijalu, na bazi gornjih proračuna (tabela 4) izbor za kriterij pozitivnosti bio bi, dakle, nalaz od bar 20/r, ako ne bismo vodili računa o fenomenu avijabilnih bacila. Međutim, teško je apstrahirati značaj avijabilnih bacila prilikom određivanja kriterija pozitivnosti, s obzirom na kliničko porijeklo naših uzoraka i na podatke u literaturi o učestalosti avijabilnih bacila u uzorcima bolesnika tretiranih antituberkuloticima. Parrot et al. (1967) našli su da 21% bolesnika liječenih u njihovoj ustanovi ekspektorira avijabilne M. tuberculosis duže od jednog mjeseca (6% čak duže od tri mjeseca) nakon negativizacije sputuma po metodi kultivacije.

Bennedsen et al. (1966), u jednoj studiji u kojoj su se koristili razmazima uzoraka pozitivnih po K metodi, dobili su 192 pozitivna rezultata, računajući za pozitivan rezultat nalaz od bar 10 fluorescirajućih bacila, i 249 pozitivnih rezultata prilikom akceptiranja nalaza od bar jednog fluorescentnog bacila.Osjetljivost Fl metode (65%), što smo je dobili pri kriteriju pozitivnosti od 10/r, veoma je slična onoj kod Fusilla et al., 1968. (60%), Strahova et al., 1973. (61%) i nekih drugih autora navedenih u jednom našem ranijem radu (Dobardžić et al., 1976).

U novije vrijeme (nakon uvođenja kontrastnog bojenja i nekih »sitnih« poboljšanja na fluorescentnom mikroskopu) pojavilo se nekoliko radova u kojima se Fl metoda pokazala čak osjetljivijom od K metode. Tako su Ippen (1968), koristeći se uzorcima od bolesnika sa koštanom tuberkulozom, i Winblad et al. (1973), istražujući eksperimentalnu tuberkulozu, dobili gotovo 2x više pozitivnih rezultata Fl nego K metodom.

ZAKLJUČAK

Na bazi rezultata dobivenih simultanim testiranjem trima metodama 943 klinička uzorka na M. tuberculosis, možemo zaključiti:

1. Fl metoda je znatno osjetljivija od ZN metode.

2. S obzirom na podatke u literaturi o velikoj učestalosti avijabilnih formi M. tuberculosis kod efikasno tretiranih tuberkuloznih bolesnika, te na

kliničko porijeklo naših uzoraka, trebalo bi uvažiti i nalaze od samo 10 fluorescirajućih bacila po preparatu. Primjenom ovog kriterija pozitivnosti, osjetljivost i specifičnost Fl metode, u odnosu na referentnu K metodu, iznose 65% i 96%.

3. Na bazi rezultata ovoga rada teško je sa sigurnošću interpretirati Fl+K— nalaze u kojima je nađeno manje od 10 bacila po preparatu. Vjerovatno bi u ovom smislu pomogla jedna dopunska studija u kojoj bi se retrospektivno pratili Fl+K— uzorci, kod čega bi se eventualno moglo utvrditi da su korespondirajući uzorci (od istih bolesnika) prije tretmana i neko vrijeme u toku tretmana bili pozitivni po K metodi, kao i komparacija Fl+K— nalaza sa korespondirajućim kliničko-rendgenološkim nalazima.

DOBARDŽIĆ, R., SERDAREVIĆ, H., MAHMUTĆEHAJIĆ AZRA
i SUČIĆ EDITA

INTERPRETATION OF THE FIND OF FLUORESCENT BACILLI IN SPUTUM USING THE AURAMINE MICROSCOPIC METHOD

SUMMARY

We tested about 1.000 clinical specimens of M. tuberculosis by culture, Ziehl-Neelsen and new fluorescent microscopic method which use for staining the fluorochrome auramine. Our results, like all other recent studies of other authors, show that the new fluorescent microscopic method is more sensitive than classical Ziehl-Neelsen method.

Using the method of Buck and Gart we determined, when as criterion for a positive result we take the finding of minimum 10 rods, that the senstivity of Fl method is 65%, its specificity 96% (in relation to reference culture method) and general agreement of positive and negative results by both methods is 92%.

When for positive result less than 10 rods are required, the number of positive specimens is greater. Concerning literature data about very high frequency of aviable form of M. tuberkulosis found in specimens of well treated patients with pulmonary tuberculosis, and concerning the clinical origin of the specimens we studied, it can be supposed that some of our oligobacillary specimens which are positive by fluorescent microscopic method and negative by culture contain just aviable form of M. tuberculosis, which could speak in favor of still greater specificity and sensitivity of the new fluorescent microscopic method for diagnostics of M. tuberculosis.

Key Words: Mycobacterium tuberculosis
Fluorescent microscopy
Auramin

LITERATURA

Bennedsen, J. and Larsen, S. O. (1966): *Examination for tubercle bacilli by fluorescence microscopy,* Scand. J. Resp. Dis. 47:114—120.

Buck, A. A. and Gart, J. (1966): *Comparaison of a screening test and a reference test in epidemiologic studies,* Am. J. Epidemiol. 83:586—592.

Dobardžić, R. et al. (1976): *Faktor vrijeme kod auraminske dijagnostičke metode tuberkuloze,* Radovi XVIII, Naučni sastanak mikrobiologa i epidemiologa Jugoslavije (Pula), str. 745—748.

Fusillo, M. N. and Burns, H. D. (1968): *Simultaneous auramine and Kinyoun stain for screaning smears for acid-fast bacilli,* Am. J. Clin. Path., 49:753—754.

Glebović, O. B. et al. (1974): *Luminescentnaia mikroskopiia BK v diagnostike tuberkuleza legkih,* Voen. Med. Zh., 2:41—45.

Golubeev, D. B. et. al. (1969): *Teoriia i praktika ekspres diagnostiki gripa i ostrih respiratornih virusnih zabolevanii metodom imunofluorescencii,* izd. Ministarstvo zdravoohraneniia, Leningrad, str. 78—104.

Ippen, G. B. (1968): *Sravnitelnaia ocenka nekotorih metodov viavleniia M. tuberkuleza pri specificnom porazenii kostei i sustavov,* Probl. tuberkul., 46:78—80.

Jascenko, T. N. i Meceva, I. S. (1973): *Rukovodstvo po laboratornim isledovaniam pri tuberkuleze,* izd. Medicina, Moskva.

Parrot, R. et al. (1967): *La microscopie en fluorescence du bacille tuberculeux,* Rev. Tuberc. et Pneumol., 31:511—516.

Richter, J. and Halova, R. (1968): *Quantitative comparaison between microscopical demonstration of tubercle bacilli by fluorescence method and the classical staining technique after Ziehl-Neelsen and with cultivation on liquid and solid media,* Rozhl. Tuberk., 28:440—444.

Strahov, N. S. et al. (1973): *Znacenie luminescentnoi mikroskopii v svoevremenoi diagnostike tuberkuleza,* Probl. tuberkul., 4:69—71.

Tacquet, A. et Tison, F. (1973): *Mycobactéries, u »Techniques en bactériologie«,* 2:131—133. Flammarion, Paris.

Vestal, A. L. (1973): *Procedures for the isolation and identification of Mycobacteria,* izd. USA Deprtment HEW-PHS, Atlanta.

Winblad, B. and Duchek, M. (1973): *Comparaison between microscopical methods and cultivation for demonstration of BK in experimental tuberculous infection,* Acta Path. Microbiol. Scand. A81:824—830.

*** Comité OMS d'experts de la tuberculose, 9e rapport (1974).

VESNA HADŽIOMEROVIĆ i M. MACANOVI

PROGNOSTIČKE VRIJEDNOSTI DNCB-TESTA KOD KARCINOM.. LARINKSA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 15. IX 1978, na osnovu recenzija prof. dra A. Nikulina i prof. dra L. Ožegovića.)

U nauci je dokazana srodnost imuniteta i maligne celularne transformacije. Pretpostavlja se da malignitet i celularni imunitet stoje u proporcionalnoj ovisnosti. Reaktivitet celularnog imuniteta moguće je pokazati različitim testovima.

DNCB-test zakasnjelog hipersenzitiviteta nastalog indukcijom kožne reakcije kemijskim agensom upotrijebljen je kao potencijalna vrijednost u prognozi odgovora domaćina na primjenu terapije.

MATERIJAL I METOD

Izvršena je selekcija pacijenata koji su bili liječeni od karcinoma laringo-farinksa u posljednje četiri godine, njih 116, bez osvrta na godine starosti, pol i histološki tip maligniteta. Iz studija su isključeni bolesnici koji su samovoljno napustili liječenje, oni koji su izgubljeni iz vida zbog nedolaženja na kontrole i pacijenti sa verificiranim recidivom, njih 16.

Svi pacijenti su bili praćeni četiri, tri, dvije i jednu godinu nakon završene terapije. Planirano liječenje za svakoga pacijenta je u potpunosti provedeno, bez obzira na prethodno dobijene nalaze.

Imunološki test zakasnjelog hipersenzitiviteta, induciran kožnom reakcijom nakon lokalne aplikacije kemijskog agensa je standardiziran. 2% rastvor 1-nitro, 2,4, dichlorbenzena u acetonu aplicira se na kožu nadlaktice desne ruke, površine 2 cm². Nakon što aceton ishlapi, premazana površina se prekrije filter-papirom preko kojeg se stavi pergament-papir pa flaster. Četrnaesti dan na volarnu stranu podlaktice iste ruke na površini od 2 cm² nanese se rastvor 0,1% DNCB i ostavi 48 sati. Radi jednostavnije obrade podataka, rezultati senzibilizacije su označeni kao pozitivni ukoliko je postojao

* Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

eritem, induracija ili vesikula, a negativni ako je promjena izostala. Negativni su bili oni bolesnici koji i nakon tri ponovljene aplikacije podražajne doze nisu razvili reakciju.

REZULTATI

Serija uključuje 116 bolesnika sa histološki verificiranim planocelularnim karcinomom laringo-farinksa. Od 116 pacijenata njih 71 su bili DNCB-pozitivni (u daljem tekstu: reaktori), 61,21%, dok smo u 45 slučajeva, 38,79%, imali DNCB-negativne (u daljem tekstu: nereaktori). Razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe prema broju pacijenata sa pozitivnom, odnosno negativnom reakcijom statistički je visoko signifikantna, H_i^2 — 6.068.

Tabela 1.
PACIJENTI U EKSPERIMENTALNOJ I KONTROLNOJ GRUPI PREMA REAKCIJI

Grupa	Broj pacijenata		
	Ukupno	Pozitivna reakcija	Negativna reakcija
Ukupno	156	104	52
Eksperimentalna	116	71	45
Kontrolna	40	33	7
	Struktura u %		
Ukupno	100,00	66,67	33,33
Eksperimentalna	100,00	61,21	38,79
Kontrolna	100,00	82,00	18,00

Razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe prema broju pacijenata sa pozitivnom, odnosno negativnom reakcijom statistički su visoko signifikantne. Vrijednost H_i^2 testa iznosi: H_i^2 — 6,068, broj stepeni slobode — 1, nivo pouzdanosti P — 0,01.

U strukturi postotka reaktori imaju 76,06% incidenciju preživljavanja, nasuprot nereaktorima, čije vrijednosti padaju na 68,89%. Statistički izraženo H_i^2 testom — 0,723 nema značajne signifikantnosti.

U nastavku smo našu seriju podijelili u podgrupe kliničkih stadija, prema klasifikaciji UICC, i izvršili korelaciju kliničkih stadija sa našim rezultatima DNCB-testa.

Korelacija reaktora u grupi T_1 i T_2 i grupi T_3 i T_4 prema ishodu oboljenja nije statistički značajna, na što ukazuje H_i^2 — 2,617. Od značaja je napomena da se ova vrijednost približava granici značajnosti i postoji vjerovatnoća da je nepostojanje signifikantnih razlika rezultat nedovoljno velikog uzorka.

Razlike između pacijenata reaktora i nereaktora prema ishodu liječenja u T_1 i T_2 grupi nisu značajne, H_i^2 — 0,0565, kao ni razlike reaktora i nereaktora prema ishodu liječenja u T_3 i T_4 grupi, H_i^2 — 0,1114.

Tabela 2.
PACIJENTI PREMA VRSTI REAKCIJE I »SURVIVAL TIME«

Reakcija	Broj pacijenata		
	Ukupno	Živih	Umrlih
Ukupno	116	85	31
DNCB —	71	54	17
DNCB —	45	31	14
	Struktura u %		
Ukupno	100,0	73,28	26,72
DNCB —	100,0	76,06	23,94
DNCB —	100,0	68,89	31,11

Razlike između pacijenata sa DNCB-pozitivnom i DNCB-negativnom reakcijom prema »survival time« nije statistički značajna. Vrijednost H_i^2 testa iznosi: H_i^2 — 0,723, broj stepeni slobode — 1, nivo pouzdanosti p — 0,05.

Sve radnje i njihovi rezultati bili su poduzeti u cilju dobijanja odgovora kakav je odnos reaktora i nereaktora kod domaćina tumora, te kakav je utjecaj ovih nalaza na »survival time«. Ispitivanja su pokazala kakve su relativne mogućnosti korišćenja ovih kliničkih i laboratorijskih testova imunološkog statusa kod pacijenta.

DISKUSIJA

Razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe sa pozitivnom, odnosno negativnom DNCB-reakcijom u strukturi postotka 61,21:38,79 i 82,00:18,00 vrlo su uočljive. Statistička obrada ukazuje da su razlike visoko signifikantne, H_i^2 — 6,068. Prema radovima Eilbera i Mortona (1970), Maisela (1973), Catalona (1973), Jessyja (1974) i Parkera (1975), pacijenti sa tumorima laringo-farinksa imaju smanjenu imunološku sposobnost, koja se ogleda u izmjenama zakasnjelog hipersenzitiviteta u DNCB-testu. Naša ispitivanja i prikupljeni materijal dali su iste rezultate.

Cilj naše studije jeste pokušaj odgovora na pitanje postoji li mogućnost uzajamnog povezivanja prognoze i »imunokompetentnosti« pacijenta izražene vrijednostima ovoga kožnog testa. Rezultati ukazuju da u strukturi postotka postoje razlike između pacijenata reaktora i nereaktora, s obzirom na »survival time« (76,06:23,94 DNCB-pozitivnih, odnosno 68,89:31,11 DNCB-negativnih). One nisu statistički značajne. H_i^2 — 0,723. Do ovoga rezultata došli smo promatrajući ukupan broj pacijenata obuhvaćen serijom u vremenu od četiri godine. Ako ostavimo po strani strukturu postotka, signifikantne razlike nema između grupe reaktora i nereaktora, kako pokazuje naše ispitivanje. Zapravo, najveći broj dosadašnjih serija ograničio se na manji broj pacijenata koji su promatrani najduže dvije godine i uočena razlika je najvećim dijelom izražavana postocima (Maisel, 1973; Jassy, 1974; Parker, 1975).

Tabela 3.

PACIJENTI SA POZITIVNOM DNCB-REAKCIJOM PREMA ISHODU LIJEČENJA

Grupa	Broj pacijenata		
	Ukupno	Bez tumora	Exitus
Ukupno	71	54	17
T_1—T_2	33	28	5
T_3—T_4	38	26	12
	Struktura u %		
Ukupno	100,0	76,06	23,94
T_1—T_2	100,0	84,85	15,15
T_3—T_4	100,0	68,42	31,58

Razlike između pacijenata u grupi T_1—T_2 i T_3—T_4 prema ishodu oboljenja nisu statistički značajne. Vrijednost H_i^2 testa iznosi: H_i^2 — 2,617, broj stepeni slobode — 1, nivo pouzdanosti p — 0,05.

Tabela 4.

PACIJENTI SA NEGATIVNOM DNCB-REAKCIJOM PREMA ISHODU LIJEČENJA

Grupa	Broj pacijenata		
	Ukupno	Bez tumora	Exitus
Ukupno	45	31	14
T_1—T_2	11	9	2
T_3—T_4	34	22	12
	Struktura u %		
Ukupno	100,0	68,89	31,11
T_1—T_2	100,0	81,82	18,18
T_3—T_4	100,0	64,71	35,29

Razlike između pacijenata u grupi T_1—T_2 i T_3—T_4 nisu statistički značajne. Vrijednost H_i^2 testa iznosi: H_i^2 — 1,136, broj stepeni slobode — 1, nivo pouzdanosti p — 0,05.

Upoređivanje reaktora sa lokaliziranim ili proširenim oboljenjem prema »survival time« je u strukturi postotka neznatno značajno (76,06:23,94, nasuprot 68,42:31,58); statistička obrada sada ne upućuje na signifikantnu razliku, H_i^2 — 2,617, što može biti rezultat nedovoljno velikog uzorka. Izvršena obrada kod nereaktora također pokazuje nepostojanje signifikantnosti, H_i^2 — 1,136. Obadva rezultata nam dozvoljavaju zaključak da je raširenost procesa bitna za prognozu.

Proširenost procesa stvara veći broj nereaktora, što se uklapa u dosadašnje rezultate svjetske literature.

Pacijenti, reaktori i nereaktori, kada je patološki proces lokaliziran ili proširen u odnosu na »survival time«, ne pokazuje značajnijih razlika.

Tabela 5.

PACIJENTI (T_1—T_2) PREMA VRSTI REAKCIJE I ISHODU LIJEČENJA

Reakcija	Broj pacijenata		
	Ukupno	Bez tumora	Exitus
Ukupno	44	37	7
DNCB —	33	28	5
DNCB —	11	9	2
	Struktura u %		
Ukupno	100,0	84,09	15,91
DNCB —	100,0	84,85	15,15
DNCB —	100,0	81,82	18,18

Razlike između pacijenata sa DNCB-pozitivnom i DNCB-negativnom reakcijom prema ishodu liječenja nisu statistički značajne. Vrijednost H_t^2 testa iznosi: H_t^2 — 0,0565, broj stepeni slobode — 1, nivo pouzdanosti p — 0,05.

Tabela 6.

PACIJENTI (T_3—T_4) PREMA VRSTI REAKCIJE I ISHODU LIJEČENJA

Reakcija	Broj pacijenata		
	Ukupno	Bez tumora	Exitus
Ukupno	72	48	24
DNCB —	38	26	12
DNCB —	34	22	12
	Struktura u %		
Ukupno	100,0	66,67	33,33
DNCB —	100,0	68,42	31,58
DNCB —	100,0	64,71	35,29

Razlike između pacijenata sa DNCB-pozitivnom i DNCB-negativnom reakcijom prema ishodu liječenja nisu statistički značajne. Vrijednost H_t^2 testa iznosi: H_t^2 — 0,1114.

Imunološka kompetencija pacijenata sa solidnim tumorima nije bila često ispitivana, posebno tumora glave i vrata. Prisustvo celularnog imuniteta, izraženo rezultatima drugih i ove serije, indicira neophodnu potrebu izmjene dimenzija dosadašnjih tretmana karcinoma, koji su postali rutinska praksa. Naglašavamo neophodnu potrebu unošenja drugih objektivnih mjerila vrijednosti celularnog imuniteta u ovakve studije, jer nam jednostranost onemogućava odgovarajuće upoređenje dobijenog imunološkog odgovora i kursa oboljenja.

ZAKLJUČAK

Studija pokušava odgovoriti na pitanje postoji li mogućnost uzajamnog odnosa prognoze i imunokompetentnosti pacijenta sa karcinomom laringo-farinksa koja je izražena vrijednostima objektivnih pokazatelja.

Oslabljeni imunitet je bio dokazan DNCB-testom zakasnjelog hipersenzitiviteta kod 116 bolesnika sa karcinomom laringo-farinksa. Analizom rezultata preživljavanja pacijenti su podijeljeni u dvije grupe, DNCB-pozitivne — reaktore i DNCB-negativne — nereaktore, te u podgrupe kliničkih stadija prema klasifikaciji UICC.

Rezultati statističke obrade dozvoljavaju zaključak da je za prognozu od izuzetne važnosti raširenost procesa. Uključivanje drugih objektivnih mjerila celularnog imuniteta u analizu, dalo bi, neosporno, potpunije rezultate.

Zahvala: Autori se zahvaljuju medicinskoj sestri Šemsi Beganović na tehničkoj pomoći pri izvođenju kožnih reakcija.

HADŽIOMEROVIĆ, VESNA and MACANOVIĆ, M.

THE PROGNOSTIC VALUES OF THE DNCB-TEST IN THE LARYNX

ANU BiH
АНУ БиХ

SUMMARY

The intention of this study is to try to answer the question of whether there is a possibility of correlation between the prognosis and the immunocompetence of patients with a cancer of larynngo-pharynx, expressed in the values of objective indicators.

Weakened immunity has been proved by the DNCB-test of belated hypersenzitivity in 116 patents with a cancer of laryngo-pharynx. Analysis of the results of survival places patients in two groups: DNCB-positive — reactors, and DNCB-negative — nonreactors: also in subgroups of the clinical stadia according to the classification UICC.

The results of the statistical elaboration permit us to conclude that the expansion of the process is essential for the prognosis. Employing the other objective measures in analysing cellular immunity would give, undoubtably, more complete results.

LITERATURA

Amino, N., Pysher, T., Cohen, E., Degroot, L. (1975): *Cancer,* 36:973.

Byers, V., Levin, A., Hackett, A., Fudenberg, H. (1975): *J. Clin. Investigation,* 55:500.

Fossati, G., Canivari, S., Della Porta, G., Balzarini, G., Veronesi, U. (1972): *Int. J. Cancer,* 10:391.

Hellstrom, I., Hellstrom, K., Sjogren, E., Warner, G. (1971): *Int. J. Cancer,* 7:1.

Krant, M., Manskopf, G., Brandrup, C., Madoff, M. (1968): *Cancer,* 21:623.

Morton, D., Eilber, F., Malmoren, R. (1971): *Progr. Exp. Tumor Res.,* 14:25.

Mc Khann, Ch., Yarlott, M. (1975): *Tumor immunology,* American Cancer Society.

Maisel, R., Ogura, J. (1973): *Laryngoscope,* 83:2012.

Neel, B., Ritts, R. (1973): *Annals Otol.,* 82:323.

Nemoto, Tatuma, Tin Han, Jun Minowada, Chamberlain, Dao, T. (1974): *J. Nat. Cancer Institute,* 53:641.

Parker, R., Alexander, S., Shaheen, O. (1975): *J. Laryng. Otol.* 89:687.

Penn, I. (1975): *Arch. Otolaryng.* 101:667.

Rice, H., Gill, G. (1976): *Arch. Otolaryngology,* 102:99.

Solowey, A., Rapaport, F. (1965): *Surg. gynecol. Obstet.,* 121:756.

Takasuki, M., Mickey, M., Terasaki, P. (1974): *J. Nat. Cancer Institute,* 53:1527.

Tarpley, J., Potvin, C., Cheretien, P. (1975): *Cancer,* 35:638.

Thornes, R. (1975): *Cancer,* 35:91.

Vose, B., Moore, M., Jack, G. (1975): *Int. J. Cancer,* 15:308.

Wara, W., Wara, D., Phillips, T. L., Ammann, A. (1975): *Cancer,* 35:1313.

АНУ ВіН АНУ ВиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

SILVA PETRONIJEVIĆ i S. HUKOVIĆ*

ODREĐIVANJE PROSTAGLANDINA U TKIVU UPALJENE GINGIVE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 27. V 1980, na osnovu recenzije prof. dra Dž. Rezakovića i prof. dra A. Nikulina.)

UVOD

Prostaglandini u normalnoj i inflamatornoj gingivi bili su predmet istraživanja više autora (Goodson, 1974; Flatter, 1976; Harris, 1973; Eakins, 1973; Bennet, 1971; Wong, 1977). Iskustva sakupljena posljednjih godina ukazuju na učešće prostaglandina u patogenezi inflamatornog procesa parodontalnog oboljenja. Nađene su vrijednosti prostaglandina u normalnoj gingivi i one iznose između 23—50 ng/g tkiva (Goodson, 1974). Isto tako je utvrđeno da su prostaglandini u povećanoj koncentraciji u inflamiranom tkivu gingive, kao i u periodontalnom eksudatu. Goodson i saradnici (1974) utvrdili su vrijednost prostaglandina od 230 ng/g tkiva kod gingivitis necroticans, dok je u eksudatu iz periodontalnog apscesa ustanovljena vrijednost od 400 ng/g tkiva. Iz prakse je poznato da acetisal ordiniran u terapiji gingivitisa ima pozitivan učinak na inflamatornu komponentu gingivalnog tkiva. Zna se, također, da je inhibicija sinteze prostaglandina mehanizam putem koga ispoljavaju svoju antiinflamatorno djelovanje neki analgetici (acetisal). Prostaglandini ubrizgani supkutano izazivaju hiperalgeziju. Njihovo djelovanje potencira efekte histamina i bradikinina. Metabolizam prostaglandina je brz, a na sintezu prostaglandina djeluju brojni faktori (hemijski, fizički, hormonalni) te je zato određivanje koncentracije prostaglandina u tkivu prilično težak posao.

IZOLIRANI INERVIRANI ORGANI

Izolirani inervirani organi daju dvije mogućnosti:

1. da se analizira djelovanje na neuromišićnu transmisiju i tonus, gdje se promjene neuromišićne transmisije manifestuju u promjeni visine kon-

* Institut za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu

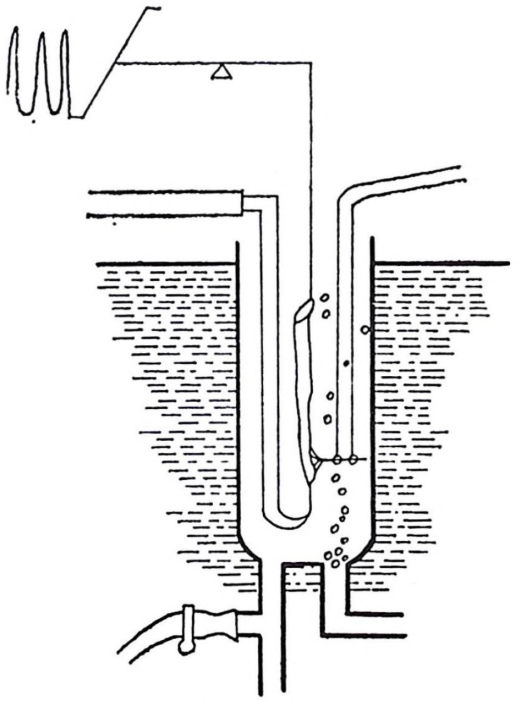
trakcije, dok promjene tonusa mogu biti nezavisne od neuromišićnih transmisija;

2. da se upotrijebi za esej prostaglandina, pri čemu davanje prostaglandina može modifikovati jednu ili drugu komponentu motiliteta pa se tako mogu iskoristiti za esej.

Cilj ovog rada je bio da se unaprijedi bioesej i da se ustanovi količina prostaglandina u raznim zapaljenskim procesima u gingivi.

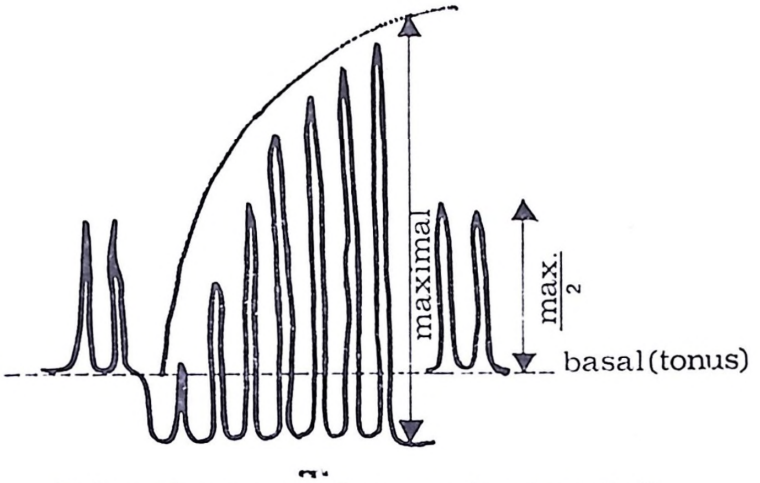
METODE ISTRAŽIVANJA

1. Korišteni su izolirani organi sa pripadajućim nervima iz probavnog i urinarnog trakta, kao i iris govečeta. Želudac je izoliran sa rami gastrici anteriores nervi vagi, mokraćni mjehur sa holinergičnim pelvičnim nervom, dok je iris izoliran sa cilijarnim nervom.



Sl. 1. — Posuda za izolirane organe

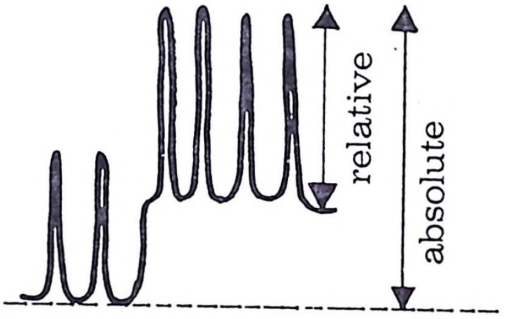
Izolirani inervirani organi adaptiraju se u Thyrodovoj otopini u posudici za izolirane organe (sl. 1), u kojoj je temperatura 32° ± 0,5°C, a aerizacija je obezbijeđena sa karbogenom (95% 0_2 i 5% CO_2). Isprepарirani i zavezani nerv se provlači kroz platinske prstenove staklene elektrode (B u r n and R a n d, 1959). Stimulacija organa se vrši pojedinačnim kvadratičnim impulsima, koji se ritmički ponavljaju. Mijenjanje parametara impulsa obezbjeđuje aparat za stimulaciju Hugo Sash electronic. Kontrakcije se registruju pomoću izometričnog transducera sa mikrodinamometrom i bilježe na po-



Sl. 2. — Shema za procjenu promjene kontrakcija

kretnoj papirnoj traci pisača Ugo Basile. Nakon kontrolnih kontrakcija, koje su u pravilu polovina maksimalne (sl. 2), u posudu za izolirane organe aplikuju se ispitivane supstancije. Prate se nastupajuće stimulacije nerava, to jest efekti uvjetovani prisustvom aplikovane supstancije. Potom slijedi izapiranje, tj. zamjena Thyrodovog rastvora u posudici za izolirane organe. Stimulacija organa sa pripadajućim nervima izvodi se pojedinačnim kvadratičnim impulsima određenih karakteristika, a ponavljanje električnih impulsa se vrši u tačno određenim vremenskim intervalima, zavisno od organa koji se nalazi u posudici za izolirane organe.

U eksperimentima se mjeri visina koncentracije i promjena tonusa (sl. 3). Razlikujemo apsulutno i relativno povećanje, odnosno smanjenje,



Sl. 3. — Shema za procjenu promjene kontrakcija

kontrakcije. Apsolutno povećanje, odnosno smanjenje, mjeri se od bazne linije, a relativno povećanje ili smanjenje od nove bazne linije. Kontrakcije se numerički procjenjuju u odnosu na visinu kontrolnih.

2. Esej je rađen sa prostaglandinima koji su dobijeni od firme The Uphon Co, U.S.A., i to PGA_1, PGB_1, $PGF_1\alpha$, $PGF_2\alpha$, PGE_1, PGE_2. Upotrijeblje-

ne supstancije injicirane su u koncentraciji 0,5, 1, 1,5, 2 ng/ml. Efekat supstancije se procjenjuje tako što se posmatraju promjena tonusa, tj. bazalne linije, i promjene izazvanih kantrakcija.

Upotrijebljeni izolirani inervirani organi u eseju su želudac miša, mokraćni mjehur miša i iris govečeta. Da bi se izolirani organi ravnomjerno kontrahovali, njihovi nervi se stimuliraju konstantnim stimulansima u konstantnim intervalima. Stimulacija izoliranog inerviranog želuca ima sljedeće karakteristike: 2 mA, 1 mS, 10 Hz, a impuls je svake dvije minute u trajanju od dvije sekunde. Stimulacija izoliranog inerviranog mokraćnog mjehura ima sljedeće karakteristike: 5 mA, 1 mS, 20 Hz, a impuls je svake minute u trajanju od jedne sekunde. Stimulacija izoliranog inerviranog irisa ima parametre: 2 mA, 1 mS, 10 Hz, i minut u trajanju od jedne sekunde.

3. U eksperimentalnom radu korištena je inflamirana gingiva štakora i inflamirana humana gingiva. Upotrijebljeni su bijeli muški štakori težine od 250 do 300 mg. Model upale gingive kod štakora ostvaren je mehaničkom iritacijom gingive žicom debljine 1,5 mm koja je u obliku prstenova potisnuta 2—3 mm ispod gingive. Iritacija je trajala 5 dana, nakon čega su štakori žrtvovani a uzroci tkiva obrađivani.

Humano inflamirano tkivo diferencirano je na stepene upale po C o w e l u (1975), a uzimamo je pri operativnom zahvatu gingivektomije i operacije režanj.

4. U cilju ekstrakcije i identifikacije prostaglandina iz gingive korištene su sljedeće metode:

a) Uzimanje isječka tkiva i priprema ekstrakta po A m b a c h o v o j (1963), metodi. Uzeti uzroci potapaju se u dejonizovanu vodu (pH 8), homogeniziraju se i centrifugiraju 5 minuta na 3.000 obrta/min. Supernatantu se dodaje ista količina etera, nakon čega se eterska faza odbacuje. Slijedi zakiseljavanje 0,1 N rastvorom HCl. Zatim se dodaje eter i izdvojena eterska faza se isparava do suhog ostatka.

b) Tankoslojna hromatografija po H o r t o n o v o j i T h o m p s o n o v o j (1966) metodi. Iz suhog ostatka, pomoću tankoslojne hromatografije na staklenim pločama 20×20 cm koje su prevučene silicalgelom (Merck) debljine 250 μm, identifikuju se prostaglandini E i F grupe. Suhi ostatak se rastvara u rastvoru metanol i kloroform 1:1 i dodaje u koncentraciji 0,2 ml na ploču. Rastvori standardne otopine prostaglandina se nanose na istu ploču na određenim udaljenostima u koncentraciji 0,1 mg u 0,2 ml. Suhe ploče se potapaju u kupatilo sa razvijačem (dietil eter 50 ml, petroleum eter 40 ml, ledena sirćetna 5 ml i metanol 5 ml). Ploče ostaju u rastvaraču dok razvijač ne dosegne visinu 10 cm od donje ivice ploče. Da bi se utvrdile mrlje izdvojenih supstancija, osušena ploča se stavlja u kupatilo sa jodnim parama. Prostaglandini E grupe se odvajaju na visini od 3 cm, a F grupe na visini od 7 cm od mjesta njihovog nanošenja. Mrlje na pločama se skidaju sa silikagelom i dva puta centrifugiraju sa 0,4 ml metanola. Metanol se otpari do suhog ostatka. Suhi ekstrakti se rastvaraju u 4 ml destilovane vode i služe za biološko testiranje.

REZULTATI

Uticaj električne stimulacije nerava

Izolirani inervirani organi se kontrahuju kada su njihovi nervi stimulirani konstantnim stimulusima u jednakim vremenskim intervalima. Kontrakcije želuca su ravnomjerne i efekat stimulacije u dvije susjedne kontrakcije opada manje od 1%. Ovo omogućava da se uoče promjene visine izazvanih kontrakcija ili tonusa pod uticajem prostaglandina.

Bioesej sa prostaglandinima je rađen sa koncentracijom prostaglandina 10^{-9} ng/ml, i to 0,5; 1; 1,5; i 2 ng/ml kupatila. Želudac miša pokazuje povećanu osjetljivost na ove koncentracije. Dolazi do povećanja visine kontrakcije, kao i tonusa. Želudac je izrazito osjetljiv na PGE_1, PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$. Ove grupe prostaglandina u pomenutim koncentracijama dovode do porasta visine kontrakcije, dok PGA_1, PGB_1 izazivaju smanjenje visine kontrakcije želuca. Dalje smo našli da PGE_1, PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ u malim dozama (0,5 ng/ml i 1 ng/ml) potenciraju efekat stimulacije izoliranog inerviranog želuca miša (sl. 4).

Ekstrakcija prostaglandina iz inflamirane humane i animalne gingive ukazuje na veću koncentraciju prostaglandina u ovim strukturama u poređenju sa zdravim tkivom (tabela 1).

Inflamirano tkivo je diferencirano po utvrđenom indeksu inflamacije (Cowell, Saxton, 1975). U našim ispitivanjima određen je indeks inflamacije prvog stepena.

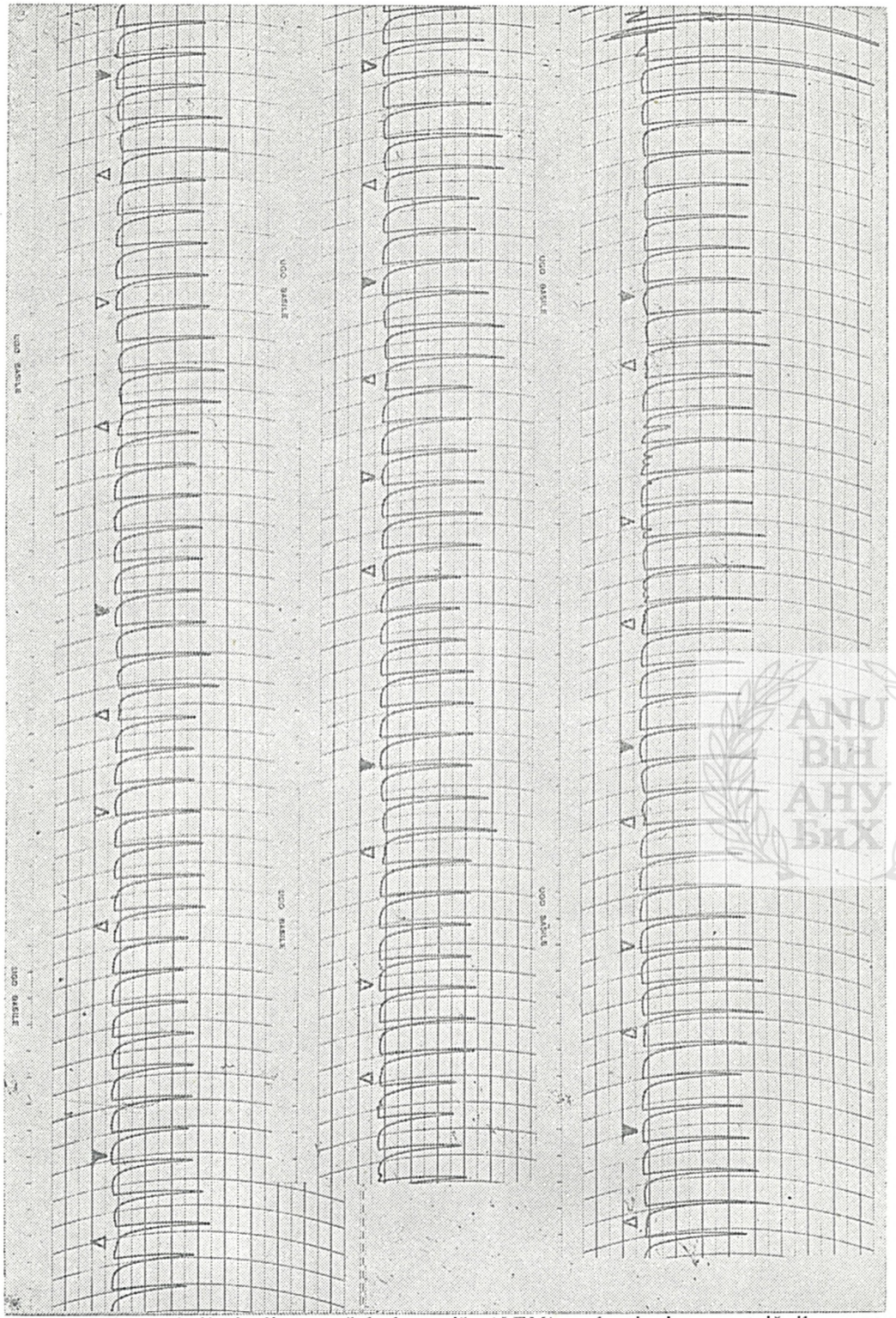
U tabeli 1. dat je prikaz dobivenih vrijednosti prostaglandina nakon ekstrakcije, izražen u ng/g tkiva.

Tabela 1.
KONCENTRACIJA PG-a U ng/ml U GINGIVI

Prostaglandin	Humana gingiva zdrava	upalna	Animalna gingiva zdrava	upalna
PGE_1	51,54 (±1,172)	110,20 (±1,022)	20,40 (±0,712)	65,50 (±0,680)
PGE_2	58,60 (±0,737)	120,18 (±1,089)	21,45 (±0,890)	70,33 (±0,954)
$PGF_{2\alpha}$	46,08 (±0,953)	98,63 (±0,648)	20,33 (±0,622)	60,40 (±0,636)

Vrijednosti označavaju aritmetičku sredinu distribucije od 10 eksperimenata ± SE (n—1) $p<0,001$.

Izrazit je porast koncentracije PGE_2 u inflamiranoj humanoj gingivi. Vrijednost od 120,18 ng/g je relativno mala u odnosu na rezultate Goodsona i saradnika (1974), ali se dobivene niže vrijednosti mogu objasniti stepenom inflamacije tkiva. Opisane vrijednosti kod navedenih autora su nađene kod gingivitis necroticans.



Sl. 4. — Kontrakcije izoliranog želudca miša (ŽEM) pod uticajem gastričnih nerava (2mA, 10 Hz, 1mS, 2 min., 2 sec.). Kod znaka ▼ dodana je standardna otopina PGS_2 1 ng/ml. Kod znaka ▽ posuda je izaprana. Kod znaka △ dodan je ekstrakt PGE_2 0,5 ml.

ZAKLJUČAK

Prostaglandini mogu stimulirati ili inhibirati efekte stimulacije nerava izoliranih organa.

Želudac miša sa pripadajućim holinergičnim nervima pokazuje veliku osjetljivost na prostaglandine.

Količina ekstrahovanih prostaglandina određena je biološki na izoliranom želucu miša.

Ekstrakcija prostaglandina iz inflamirane humane i animalne gingive ukazuje na povećanje koncentracije prostaglandina u upalnom tkivu.

PETRONIJEVIĆ, SILVA and HUKOVIĆ, S.

ASSAY OF PROSTAGLANDINES IN A INFLAMED TISSUE OF THE GUMS

SUMMARY

PG's can stimulate or inhibit effects of electrical stimulation of isolated innervated organs. Mice stomach showed a high sensitivity to PG's.

Extracted quantities of PG's were examined biologically on isolated innervated mice stomach.

Prostaglandines extraction from inflamed human and animal gums has pointed to a significant increase of their concentration in inflamed tissues.

LITERATURA

Ambache, N. and al. (1963): *I Investigation of an active lipid in aquerous extracts of rabbit brain, and of some further hydroxy — acides.* Y. physiol., 1966, 251—283.

Bennet, A. and Gleshler, B. (1971): *Prostaglandins and the gastrointestinal tract.* Gastroenterology, 59, 790.

Burn, J. H. and Rand, M. J. (1959): *Sympathic adrenergic mechanism.* Nature, 184, 169.

Cowell, C. R. et al. (1975): *Testing therapeutic measures of controlling chronic gingivitis in man.* A suggested protocol. J. Clin. Periodont., 2, 231.

Eakins, K. E., Whitelocke, R. et al. (1973): *Prostaglandin-like Activity in Ocular Inflammation.* Brit. Med. J., 3, 452.

Ellatar, T. (1976): *Prostaglandins* 11, 331—341.

Harris, M. (1973): *PG production an bone resorbtion by dental cysts.* Nature, 245, 213.

Horton, E. W. (1966): *The indentification of prostaglandins in central nervueus system of the cat and the chick.* Y. physiol., 185, 36—37.

Goodson, J. M. and al. (1974): *Prostaglandin E_2 levels and human periodontal disease.* Prostiglandins., 6, 1, 81—85.

Wong, P., Ross, Y. R. and al. (1980): *Metabolish of arachidonic acid in inflamed human gingivae (I): Formation of 6-keto prostaglandin F_1 alfa.* Prostaglandins (in press).

ANU BiH АНУ БиХ

L. AJELLO[1] and L. OŽEGOVIĆ[2]

DERMATOPHYTES AND KERATINOPHILOUS FUNGI ISOLATED FROM THE SOIL IN REGIONS OF ENDEMIC DERMATOPHYTOSES IN BOSNIA*

(Accepted by the Department of Medical Sciences at the Session on June 24. 1980 according to the reviews of Prof. dr J. A. Gaon and Prof. dr A. Nikulin.)

There are few reports from Yougoslavia on the dermatophytes reservoir in the soil (7, 9, 10, 11, 14, 15). One of the reasons could be the observation that anthropophilic dermatophytes causing endemic dermatophytoses, as welll as the zoophilic ones causing enzootics in animals, are so adapted to parasitized organisms that they are no more able to survive in unsterile soil, but are attacked and decomposed by micropopulation of the soil (5, 6, 8, 12, 13).

However, some of the dermatophytes from the transitory group (Ajello, 1953), e. g. T. mentagrophytes, are in some parts of the world very important as the agents of dermatophytoses in men and animals, and some others from the geophilic group are becaming more and more pathogenic *(M. grypseum, M. coockei, T. ajelloi)*, Georg (1956), Georg and al. (1959).

Therefore, it was decided to elucidate the situation of the dermatophytes from the soil in Bosnia and Herzegovina from the standpoint of coexisting endemic dermatophytoses, from the one side, and from the regions with enzootic cattle trichophytosis and latent infections in small rodents from the forest, from the other side. Investigated soil specimens came from house-yards in infected houses with anthropophilic dermatophytes in endemic regions, from cattle-sheds infected with trichophytoses and from the forest where small mammals were abundant and horses were used as working animals.

The *method* used was the hair-baiting method (Vanbreuseghem 1952), using as the baits sterilized horse's hairs. The size of incolutated soil,

---

[1] L. Ajello, Ph. D., Mycology Division Director.

[2] L. Ožegović, Prof. Veterinary Faculty, Sarajevo.

* This work was done as a part of collaborative investigation between USA (Mycology Division, CDC, Atlanta) and Yougoslavia (Dermatovenerological Institute »Dr. S. Milošević«, Sarajevo), PL 480.

the methods of collecting specimens and the method of »culturing« were for all specimens the same. Usually the specimens were looked upon the derma tophytes within 3 weeks and then discarded if negative. The results do not mention isolated moulds.

A total of 1.347 soil specimens were examined.

RESULTS AND DISCUSSION

The results are presented in the Table and it can be seen that there exist some differences in respect to the origin of different specimens.

Table

Specis	Cattle-shed	forest	human habitations	total
Chrysosporium sp.	93 (43,8%)	137 (44,3%)	254 (54,4%)	384 (43,2%)
M. gypseum	67 (31,6%)	57 (18,4%)	146 (31,2%)	270 (30,4%)
T. ajelloi	31 (14,6%)	54 (17,5%)	40 (8,6%)	125 (14,1%)
T. terrestre	18 (8,5%)	51 (16,5%)	20 (4,3%)	89 (10 %)
T. mentagrophytes	2 (0,9%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)	4 (0,4%)
M. coockei	1 (0,5%)	5 (1,6%)	0	6 (0,7%)
Ct. serratus	0	4 (1,3%)	2 (0,4%)	6 (0,7%)
T. vanbreuseghemi	0	0	2 (0,4%)	2 (0,2%)
Dicheterospora cal.	0	0	2 (0,4%)	2 (0,2%)

It seems evident from the table that *Chrysosporium sp* (Chry. keratinophilum, Chry. tropicum, Chry. tuberculatum) are present in about the same frequency in all habitats. *M. gypseum* was not found with the same frequency: it seems that more enriched soil in the cattle-sheds and in human gardens has offered better conditions for this dermatophyte than soil in the forest. The situation is quite opposite for *T. ajelloi:* the difference between the number of isolations from cattle-sheds and forest's soil is not big, but it exists between those and the soil from human habitations. In the case of *T. terrestre* and *M. coockei* the highest number of isolations came from the forest's soil, presumably rich in some attractive organic constituent. As only Stefanović (1969) investigated the soil in some part of Yougoslavia (Serbia), her results could be compared with ours, but the differences are too great (M. gypseum 57%, Chr. keratinophilum 6,35%, M. fulvum 6,25%, T. ajelloi 3,9%, Arthr. quadrifidum 2,3%, T. evolceani 1,73% to make any real comparison.

T. mentagrophytes, isolated in a limited number of specimens from the soil, could hardly be compared with our previous isolates from the mice (Grin-Ožegović, 1960) with the positive 3% of investigated plucked mouse-hairs, but with the results of Janković and al. (1972, 1974) (3,7% of soil isolates). It is obvious and without any doubt, that T. mentagrophytes in our conutry is also connected with the small mammals, and these with the feed around the animals and people. Human habitations in our investigations means rural habitations with the garden all around the house or directly lying on the agricultural field.

As expected, there were not isolated in any soil specimen dermatophytes causing endemic dermatophytoses or cattle trichophytosis, which con-

firms the results of our previous investigations (1957, 1959, 1963) that the soil does not represent an important reservoir neither for endemic dermatophytoses nor for cattle-trichophytosis. In case of human infections the source of the infection should be looked in infected people, in for most cases in an infected family member (presumably mother or grand-mother), and in the case of cattle trichophytosis on the infected cattle, or rare by on infected hairs deposed on wooden parts in cattle-sheds not exposed the the antagonistic micropopulations from the soil.

There is a good correlation between the results of these investigations with our previos ones on the influence of the soil on dermatophytes (1963, 1964) that the soil with its micropopulation of antagonistic microbes acts antagonistically on the anthropophilic and some zoophilic dermatophytes, highly adapted to parasitized life on men and animals. From the conclusions elaborated, then there was proposed an evolutionary trend of development of dermatophytes (1957), according to which the transitory group could include same dermatophytes not highly adapted to parasitic life on men and animals, between them especially T. mentagrophytes. As for T. ajelloi, M. coockei and M. gypseum, it seems that they would become more and more pathogenic, as is already the case with. M. gypseum for animals in the United States (3). Till now, there has appeared no report of isolations of these dermatophytes either from the people or from the animals from our country. T. mentagrophytes (granular type) have some significance as the agent of epidemics in people and in animals in sporadic singular cases (dog, horse), or as epizootic in the rabbit.

ANU BiH АНУ БиХ

CONCLUSION

Isolated dermatophytes from the soil in Bosnia and Herzegovina do not represent mycoflora of anthropophilic dermatophytes causing endemic dermatophytoses. They are geophilic ones and dermatophytes from transitory group. Of these only T. mentagrophytes has some significance for men and animals.

AJELLO, L., i OŽEGOVIĆ, L.

DERMATOFITI I KERATINOFILNE GLJIVE IZOLIRANE IZ ZEMLJE U PODRUČJIMA ENDEMSKIH DERMATOFITIJA U BOSNI

KRATAK SADRŽAJ

Autori su istraživali dermatofite i keratinofile (metoda dlake-mamca) u 1.347 uzorka zemlje iz Bosne i Hercegovine i tom prilikom uporedili rezul-

tate izoliranja prema porijeklu zemlje-uzorka (dvorišta kuća oboljelih ljudi, staje goveda bolesnih od trihofitije, šumsko zemljište).

Izolati prikazani na tabeli ukazuju na neke razlike u frekvenciji pojedinih izolata s obzirom na porijeklo uzorka. Ni u jednom slučaju nisu utvrđeni dermatofiti koji uzrokuju endemske dermatofitije (T. violaceum, T. tonsurans, T. schoenleini), kao ni uzročnik trihofitije goveda (T. verrucosum). U malom broju uzoraka izoliran je T. mentagrophytes. Geofilni dermatofiti *(M. gypseum, T. ajelloi. M. cockei)* često su izolirani, ali, za sada, nisu od većeg epidemiološkog i epizotiološkog značaja za dermatofitije ljudi i životinja.

LITERATURA

Ajello, L. (1956): *Soil as a reservoir for human fungi.* Science 128, 876.

Ajello, L. (1953): *Dermatophyte M. gypseum, as a saprophyte and parasite.* J. Invest. Dermatology 21, 3.

Georg, K. Lucille (1956): *Role of animals as vectors for human fungus diseases.* Tran. N. Y. Acad. Sci. II, 18, 7, 639—747.

Georg, K. Lucille, W. Kaplan, L. Ajello, W. Williamson, Tilden Evelyn (1959): *The parasitic nature of the soil fungus K. ajelloi.* J. Invest. Dermatology 32, 4, 539—544.

Grin, E. I. (1959): *Influence of the soil and its micropopulation on pathogenic dermatophytes.* Naučno društvo BiH, Radovi XII, 6, 5—22.

Grin, E. I., Ožegović, L. (1957): *M. gypseum as parasite and saprophyte isolated from the soil.* Naučno društvo BiH, Radovi VIII, Knjiga 4, 5—14.

Grin, E. I., Ožegović, L. (1960): *Dermatofitije ljudi i životinja.* Medicinska knjiga, Beograd—Zagreb.

Grin, E. I., Ožegović, L. (1963): *Influence of the soil on certain dermatophytes and their evolutionary trend.* Mycopath. Mycologia applicata XXI, 1, 23—28.

Janković-Brmbolić, A., Sretenović, M., Šćepan, Lj. (1972): *Isolement du T. mentagrophytes à partir du sol.* Annals Institut Pasteur Tunis 49 (3) 235—238.

Janković-Brmbolić, A., Sretenović, M., Šćepan, Lj. (1974): *T. mentagrophytes isolated from the soil as the agent of infection in people.* Med. pregled (Beograd) 27, 7—8, 305—307.

Kahrimanović, A. (1974): *Dermatofiti i keratinofili u nastambama konja i njihova dinamika i frekvencija i epidemiološko i epizootiološko značenje.* Veterinaria (Sarajevo) 26, 2—3, 319—334.

Ožegović, L. (1966): *Utjecaj faktora zemlje na neke dermatofite.* Zbornik Kongresa dermatovenerologa SFRJ, 295—301, Sarajevo.

Ožegović, L. (1964): *Erfahrungen mit der Rindertrichophytie in Yougoslawien.* Deut. tierärtzl. Wschr. 71, 2, 34—38.

Ožegović, L. (1975): *Dinamika i frekvencija dermatofita sa vlasišta i kože u periodu 1964—1974.* Acta DV Jug. 2, 221—226.

Stefanović, Marija (1969): *Dermatophytes and other fungi isolated from soil in Serbia.* Mykosen 12 (4) 231—232.

Vanbreuseghem, R. (1952): *Technique biologique pour l'isolement des dermatophytes du sol.* Ann. Soc. Belge Med. Trop. 32, 173.

J. A. GAON i B. S. TELEBAK

PREVALENCIJA C. F. ANTITIJELA ZA R. PROWAZEKI U SEOSKOM STANOVNIŠTVU REGIONA SARAJEVO*
(vremenski period 1975—1979. godine)

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 28. X 1981, na osnovu recenzije prof. dra L. Ožegovića.)

APSTRAKT: Posljednjih pet godina uzeto je svake godine po 260 do 560 uzoraka krvi ljudi iz 21 opštine sarajevskog regiona radi testiranja na C. F. antitijela protiv. R. prowazeki.

Utvrđeno je da je opšta stopa prevalencije C. F. antitijela od 26,29% u 1975. godini pala na 16,04% u 1979. godini.

Nije utvrđena nikakva statistička razlika u visini stope prevalencije između muških i ženskih lica.

Među djecom do 10 godina starosti nije utvrđeno nijedno C. F. pozitivno lice i vrlo malo između 11 i 20 godina starosti.

Od 561 testiranih ljudskih seruma 9,80% bili su pozitivni u razređenju 1 : 5; 3,92% u razređenju 1 : 10 i 2,31% u razređenju 1 : 20, a nijedan u razređenju 1 : 80 ili više.

Zahvaljujući vrlo niskoj infestaciji seoskog stanovništva SRBiH ušima tijela (ispod 1%), i pored javljanja *Brill-Zinsserove* bolesti za sada nema opasnosti od pojave pjegavog tifusa.

U V O D

Poznato je da se komplement fiksirajuća antitijela (C. F.) mogu održavati poslije preležanog pjegavog tifusa (1,2).

Na taj način moguće je po visini titrova postaviti retrospektivnu dijagnozu *Brill-Zinserove* bolesti ili primarnog klasičnog pjegavog tifusa u zemljama gdje on vlada. To je vrlo važno jer se u prisustvu visoke ušljivosti, akutnog slučaja recidiva pjegavca i na pjegavi tifus osjetljivih lica, naročito djece, može desiti pojava jednog ili više slučajeva pjegavog tifusa. To bi,

* Ovaj je rad finansirao SIZ nauke BiH.

u iznimnim slučajevima, moglo nastati i kod nas u nekom higijenski zaostalom seoskom domaćinstvu u SRBiH (3, 4, 5).

Radi toga longtiudinala studija kretanja prevalencije C. F. antitijela za R. prowazeki može pokazati stepen prokuženosti i prokuživanja stanovništva prouzrokovačem pjegavog tifusa (6, 7).

CILJ RADA

Od 1970. godine u SR Bosni i Hercegovini se sprovodi Republički program likvidacije pjegavca i ušljivosti. Posljednji slučaj pjegavog tifusa u SFRJ bio je na području SRBiH 1971. godine. Ušljivost je posljednje dvije godine pala na ispod 1% infestiranog stanovništva ušima tijela. Vrlo su rijetki slučajevi među pojedinim licima ili u pojedinim domaćinstvima u kojima ušljivost može da bude u preko 5% infestiranih lica.

Na osnovu proučavanja dovoljno velikog i reprezentativnog uzorka krvi uzete na području seoskih naselja regiona Sarajevo, u ovom radu se traži odgovor na sljedeća pitanja:

— da li ima infekcija prouzrokovačem klasičnog pjegavca kod djece i omladine u SRBiH?

— da li stopa prevalencije C. F. antitijela opada i koliko brzo?

— da li ima razlike u stopi prokuženosti stanovništva pojedinih opštinskih područja?

— kako se kreće nivo prevalencije, s obzirom na dobb i spol lica čija je krv pregledana?

METOD RADA I MATERIJAL

U toku posljednjih pet godina (1975—1979) svake je godine uzeto oko 260 do 560 uzoraka krvi iz 21 opštine regiona Sarajevo, ili iz svakog opštinskog područja prosječno oko 20 uzoraka. Krv je uzeta iz raznih sela, bez obzira da li su to bivša žarišta klasičnog pjegavca ili nisu. U navedenom petogodišnjem periodu pregledano je 2.008 uzoraka.

U ovom regionu živi 625.931 stanovnik.

Od toga broja uzoraka krvi 312 je pripadalo djeci do 10 godina starosti, 954 omladini između 11. i 20. godine života, a 742 uzorka osobama starijim od 20 godina.

Pregledana su 1032 uzorka krvi muških i 976 uzoraka krvi ženskih lica.

Istoga dana kada su uzorci stigli u našu laboratoriju odvojeni su serumi i držani najduže 8 dana do pregleda.

Za utvrđivanje rezidualnih titrova za klasični pjegavac upotrijebljen je C. F. test, uz malu modifikaciju po metodu koji je opisao Murray (1, 2).

U C. F. testu upotrijebljen je solubni antigen izrađen u našoj laboratoriji od suspenzije domaćeg soja klasičnog pjegavca R. prowazeki — soj Rogatica.

Svakom serumu je, u količini od 0,2 cc inaktiviranog seruma na 56°C u raznim razređenjima, dodato po 0,2 cc antigena (2 jedinice), 0,2 cc komplementa (2 jedinice) i po 0,4 cc fiziološkog rastvora. Pošto je ta mješavina ostala preko noći u frižideru na + 4°C, sjedeće jutro dodato je po 0,4 cc hemolitičkog sistema (0,2 cc 2% eritrocita ovce i 0,2 cc hemolizina).

Pošto su epruvete sa ingredijencijama stavljene u vodeno kupatilo na 37°C, rezultati su čitani u roku trideset minuta.

Razređenja seruma koja su pokazala potpunu inhibiciju hemolize (++++) ili približno tome (+++), smatrana su posljednjim pozitivnim titrom.

Uz svaki set pregledanih krvi dodata je pozitivna i negativna kontrola seruma, kontrola komplementa sa 2, 1, 1/2 i 1/4 jedinica, kontrola antitijela i kontrola senzibiliziranih crvenih krvnih zrnaca ovce.

Antikomplementarne krvi nisu uzete u obzir među brojčanim podacima unijetim u tabele.

REZULTATI

Iz tabele 1. se vidi da je prevalencija C. F. pozitivnih titrova krvi pregledanog stanovišta regiona Sarajevo od 26,29% prokuženog stanovništva, na osnovu pregleda krvi uzete u toku 1975. godine, pala na 16,04% u 1979. godini ($P = < 0,01$).

Iz tabele se vidi da je trend opadanja nivoa stope prevalencije pozitivnih reaktora spor, naročito u posljednje tri godine.

Tabela 1.
C. F. POZITIVNA LICA OD 1 : 10 i DALJE OD 1975. DO1979. GODINE
(stanovništvo regiona Sarajevo)

Godina	Pregledano stanov. (muško/žensko)	Broj pozitiv. (muško/žensko)	% pozitivnih svih pregledan.
1975.	270 (138/132)	71 (36/35)	26,29%
1976.	295 (162/133)	64 (36/28)	21,69%
1977.	405 (213/192)	71 (38/33)	17,53%
1978.	477 (249/228)	80 (42/38)	16,77%
1979.	561 (269/292)	90 (42/48)	16,04%

Tabela 2. pokazuje da prevalencija C. F. antitijela za R. prowazeki između muških i ženskih lica varira najviše za oko 1%, što ne predstavlja signifikantnu statističku razliku ($P = > 0,05$).

Prevalencija C. F. titrova raste uporedo sa rastom starosti pregledanog stanovništva, s tim što nijedno lice staro do 10 godina nije utvrđeno kao pozitivni C. F. reaktor za R. prowazeki i relativno vrlo mali broj starih do 20 godina. To govori da je kod ovih lica u doba rođenja ili nešto kasnije još bilo cirkulizirajućih rikecija.

Tabela 2.

KRETANJE C. F. POZITIVNIH TITROVA PO POLU I STAROSTI OD 1 : 10 I VIŠE OD 1975. DO 1979. G.
(stanovništvo regiona Sarajevo)

Godina	Pol	Godine starosti								UKUPNO	
		0—10		11—20		21—50		51 i više			
		preg.	poz.	preg.	poz.	preg.	poz.	preg.	poz.	preg.	pozit. u %
1975.	m.	30	—	43	2	24	8	41	26	138	36 (26,01%)
	ž.	22	—	42	1	28	3	40	31	132	35 (26,51%)
1976.	m.	36	—	46	3	21	6	60	27	162	36 (22,08%)
	ž.	22	—	36	1	32	5	42	22	133	28 (21,21%)
1977.	m.	42	—	52	3	38	6	81	29	213	38 (17,84%)
	ž.	40	—	40	4	42	7	64	12	192	33 (17,19%)
1978.	m.	45	—	57	6	52	3	95	33	249	42 (16,87%)
	ž.	44	—	56	5	46	4	82	29	228	38 (16,66%)
1979.	m.	48	—	43	6	130	8	48	29	269	42 (15,61%)
	ž.	54	—	33	7	143	8	62	33	292	48 (16,44%)

Tabela 3.

KRETANJE BRILL-ZINSSEROVE BOLESTI U JUGOSLAVIJI I BOSNI I HERCEGOVINI

Godina	Epidemični klasični pjegavac		Recidiv pjegavca	
	SFRJ	BiH	SFRJ	BiH
1961.	206	171	—	—
1962.	70	48	—	—
1963.	113	66	—	—
1964.	84	78	64	52
1965.	61	73	49	40
1966.	39	36	79	69
1967.	35	33	93	78
1968.	22	21	89	72
1969.	8	7	71	54
1970.	12	12	73	53
1971.	1	1	63	43
1972.	—	—	71	42
1973.	—	—	67	50
1974.	—	—	51	36
1975.	—	—	47	33
1976.	—	—	61	45
1977.	—	—	46	42
1978.	—	—	40	38
1979.	—	—	—	30

Tabela 3. govori da je pjegavog tifusa u SRBiH bilo do 1971. godine i da je *Bril-Zinsserova* bolest posljednjih godina u postepenom padu.

Iz tabele 4. vidi se da je nivo C. F. titrova najviši u razblaženju seruma 1 : 5, sa minimumom od 7,41% pregledanih seruma u 1977. godini i sa maksimumom od 12,95% pregledanih seruma u 1975. godini. U razređenju

seruma od 1 : 10 pozitivno je bilo između 3 i 7% pregledanih seruma, u razređenju 1 : 20 između 2 i 4%, dok je u razređenju 1 : 40 bilo pozitivno oko 1% pregledanih lica, a najčešće ispod toga.

Ova tabela jasno pokazuje da C. F. titrovi u razređenju 1 : 80 ili više govore o svježim slučajevima *Brill-Zinsserove* bolesti ili pjegavog tifusa gdje ovaj vlada ili gdje se može javiti.

Tabela 4.

NIVO C. F. TITROVA PREMA POLU I POSTOTAK POZITIVNIH TITROVA PREMA POJEDINIM RAZREĐENJIMA SERUMA

God.	pol	Broj pregl.	Razređenje seruma 1 : 5	1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 80 i više	Ukupno pozit. u %
	m.	138	21	9	4	2	—	36
1975.	ž.	132	14	12	8	1	—	35
Ukupno		270	35 (12,96%)	21 (7,77%)	12 (4,44%)	3 (1,11%)	—	71 (26,29%)
	m.	162	17	10	8	1	—	36
1976.	ž.	133	13	8	4	3	—	28
Ukupno		295	30 (10,17%)	18 (6,10%)	12 (4,07%)	4 (1,34%)	—	64 (21,69%)
	m.	213	14	12	10	2	—	38
1977.	ž.	192	16	14	2	1	—	33
Ukupno		405	30 (7,41%)	26 (6,42%)	12 (2,96%)	3 (0,74%)	—	71 (17,53%)
	m.	249	21	9	11	1	—	42
1978.	ž.	228	16	10	12	—	—	38
Ukupno		477	37 (7,77%)	19 (3,98%)	23 (4,82%)	1 (0,21%)	—	80 (16,77%)
	m.	269	25	10	7	—	—	42
1979.	ž.	392	30	12	6	—	—	48
Ukupno		561	55 (9,80%)	22 (3,92%)	13 (2,31%)	(0,00%)	—	90 (16,04%)

Tabela 5. pokazuje da postoji razlika u frekvenciji C. F. pozitivnih rektora između pojedinih opštinskih područja i da se te razlike javljaju u toku svake od 5 posljednjih godina. Iako nema opštinskog područja sarajevskog regiona u kojem nije bilo ognjišta pjegavog tifusa, ipak je najviša prevalencija C. F. pozitivnih reaktora u opštinskim područjima Višegrada, Rogatice, Sokolca, Pala, Trnova, Kalinovika i Visokog.

Prema visini stope prevalencije C. F. pozitivnih reaktora utvrđenih 1979. godine u sarajevskom regionu, najveći nivo vlada na područjima opština Trnovo (47,36%), Sarajevo — Novi grad (29,16%), Breza (27,74%), Sokolac (26,09%), Kalinovik (25,0%), Pale (25,92%), Višegrad (23,08%) i Ilidža (21,05%). Opštinska područja Kiseljaka, Kreševa, Olova, Vogošće, Ilijaša, Vareša, Visokog imaju stopu prevalencije C. F. antitijela *ispod 10%, a manje od 20%*, dok je u ostalih šest opštinskih područja stopa prevalencije između 5 i 10%.

Tabela 5.

BROJ PREGLEDANIH KRVI I BROJ POZITIVNIH C. F. TITROVA PO OPŠTINAMA

Opštinsko podr.	1975.	1976.	1977.	1978.	1979.
1. Breza	14 (4)*	13 (3)	20 (4)	21 (4)	23 (5)
2. Kiseljak	15 (4)	12 (2)	22 (3)	21 (2)	28 (4)
3. Vareš	16 (3)	16 (2)	18 (3)	20 (4)	24 (4)
4. Han-Pijesak	18 (6)	12 (4)	21 (4)	20 (5)	26 (6)
5. Ilijaš	15 (3)	12 (2)	19 (3)	18 (5)	28 (2)
6 Visoko	16 (4)	14 (4)	25 (2)	26 (5)	37 (4)
7. Fojnica	12 (2)	12 (3)	20 (3)	28 (3)	35 (3)
8. Rogatica	16 (6)	18 (5)	18 (4)	30 (5)	25 (5)
9. Sokolac	18 (6)	16 (6)	19 (5)	26 (5)	23 (6)
10. Pale	12 (3)	17 (3)	21 (4)	24 (4)	26 (7)
11. Hadžići	14 (3)	13 (4)	18 (5)	25 (2)	23 (2)
12. Kreševo	12 (2)	12 (1)	20 (4)	27 (1)	26 (3)
13. Sarajevo-cent.	20 (4)	21 (3)	22 (2)	28 (1)	25 (2)
14. Olovo	14 (2)	18 (2)	21 (3)	30 (4)	27 (4)
15. Vogošća	12 (4)	14 (4)	19 (3)	27 (3)	28 (3)
16. Sarajevo — Stari grad	13 (2)	12 (2)	17 (2)	21 (2)	39 (2)
17. Novo Sarajevo	10 (2)	12 (2)	18 (4)	20 (3)	29 (3)
18. Ilidža	8 (3)	11 (3)	14 (3)	17 (4)	19 (4)
19. Sarajevo N. grad	7 (3)	10 (2)	16 (2)	16 (4)	14 (7)
20. Trnovo	9 (2)	13 (3)	19 (3)	15 (8)	19 (9)
21.Kalinovik	5 (3)	10 (1)	18 (5)	22 (6)	26 (5)
Ukup. pregledano	270	295	405	477	561
Broj pozitivnih	71	64	71	80	90
% pozitivnih	26,29%	21,69%	17,52%	16,77%	16,04%

* broj pregledanih (broj pozitivnih)

DISKUSIJA

Terzin i Gaon su 1954. godine ispitali 115 ljudskih seruma iz sela u kojima se je nekada javljao pjegavi tifus, većinom u vidu epidemija. Oni su tada ustanovili stopu prevalencije C. F. antitijela protiv pjegavca u visini od 40,9%, računajući pozitivne serume koji su davali potpunu ili približno potpunu (++++ ili +++) inhibiciju hemolize u razblaženju 1 : 8 ili više (6).

U 1968. godine ispitano je u SRBiH 1041 ljudskih seruma uzetih u selima u kojima su se nekada javljale epidemije ili pojedinačni slučajevi pjegavog tifusa. Tada je utvrđena stopa prevalencije u visini od 14,67%, bez statističke razlike između stope prevalencije muslimanskog stanovništva (14,74%) i stope prevalencije nemuslimanskog stanovništva (14,40%) (8).

U ovom radu ispitani su ljudski serumi uzeti iz 21 opštine regiona Sarajevo, i to iz seoskih naselja, bez obzira da li su to bila nekada endemska žarišta pjegavog tifusa. Utvrđena C. F. prevalencija pozitivnih reaktora na R. prowazeki 1975. godine bila je 26,29%; 1976. godine 21,69%, da bi posljednje tri godine pad bio spor, krečući se od 17,53% 1977. godine na 16,04% 1979. godine.

Ovo govori, kao što se i očekivalo, da prokuženost stanovništva klasičnim pjegavcem, što je slučaj i sa svakom drugom akutnom zaraznom bolešću, treba određivati za što manje geografsko područje i što češće.

Nije utvrđena statistička razlika u stopi prevalencije muških i ženskih lica, niti je bilo pozitivnih reaktora među djecom do deset godna života i vrlo malo između 10. i 20. godine života. To nije iznenađujuće, jer je u SRBiH prije 20 godina registrovano preko 150 slučajeva pjegavog tifusa godišnje, sa naglim padom u budućim godinama i posljednjim utvrđenim slučajem primarnog klasičnog pjegavca u SFRJ i u SRBiH 1971. godine.

Treba napomenuti da je uvijek bilo neotkrivenih i neregistrovanih slučajeva pjegavca, naročito među malom djecom.

Geografska raspodjela visine stope prevalencije C. F. pozitivnih reaktora pokazuje da između pojedinih opštinskih područja ima značajne statističke razlike, što se je i očekivalo. Od 21 opštinskog područja najviša stopa C. F. pozitivnog stanovništva utvrđena je u Trnovu (47,36%), zatim slijede Sarajevo — Novi grad (29,16%), Breza 27,47%), Sokolac (26,09%), Kalinovik (25,0%), opština Pale (25,92%), Han-Pijesak (23,08%) i opština Ilidža (21,05%).

U ostalim opštinskim područjima ustanovljena je stopa prevalencije C. F. pozitivnih reaktora između 10 i 20%, u 7 opština, i u 6 opština između 5 i 10%.

Ova studija pokazuje da je preko 80% stanovništva SRBiH osjetljivo na infekciju pjegavcem.

Još uvijek se u SRBiH otkriva oko 30 do 50 slučajeva *Brill-Zinsserove* bolesti. Vjerovatno je da je taj broj veći na terenu, jer se recidiv pjegavca može dijagnosticirati samo u posebnim referens-laboratorijama za rikecioze.

Pored navedena dva faktora, za pojavu klasičnog pjegavca koji potiče od bolesnika koji boluje od recidiva pjegavca potreban je i treći faktor, tj. visoka infestacija i individualna gustoća ušiju tijela.

Zahvaljujući dugogodišnjem republičkom programu borbe za likvidaciju pjegavca i ušljivosti, pjegavi tifus nije dijagnosticiran od 1971. godine, a ušljivost tijela stanovništva SRBiH je opala na ispod 1%.

Iz ovoga proističe da je pojava klasičnog pjegavca kod nas moguća, ali u vrlo rijetkim prilikama. To može nastati u slučaju istovremene koincidencije sva tri faktora u istom domaćinstvu. To su akutna pojava *Brill-Zinsserove* bolesti, velika ušljivost i bliski kontakt lica osjetljivih na infekciju pjegavcem sa oboljelim licem.

ZAKLJUČAK

1. Svake je godine, od 1975. godine nadalje, sa područja 21 opštine regiona Sarajevo ispitano od 270 do 561 seruma krvi zdravih ljudi na C. F. antitijela protiv R. Prowazeki.

Stopa prevalencije pozitivnih C. F. reaktora pala je od 26,29% u 1975. godini na 16,04% u 1979. godini.

Nije utvrđena sstatistički signifakantna razlika između muških i ženskih lica u visini stope prokuženosti prouzrokovačem klasičnog pjegavca.

Antitijela za R. prowazeki nisu utvrđena kod lica do 10 godina starosti i samo kod 12,7% lica starih od 11 do 20 godina.

Ustanovljeno je da se rađenim metodom C. F. testa rezidualni titrovi zdravih lica kreću u razblaženju do 1 : 40 testiranog seruma.

2. Geografska raširenost C. F. pozitivnih reaktora na R. prowazeki na području sarajevskog regiona je difuzna, ali pojedine opštine pokazuju značajno veće nivoe stopa prevalencije, naročito Fojnica, Breza, Sarajevo — Novi grad, Sokolac, Kalinovik, Pale, Višegrad i Ilidža. Sva ta opštinska područja imaju stopu prevalencije iznad 20,0% i zbog toga u tim naseljima treba očekivati nove slučajeve *Brill-Zinsserove* bolesti.

3. Odsustvo ušljivosti tijela stanovništva SRBiH u većem stepenu infestiranosti, za sada onemogućuje pojavu epidemija klasičnog pjegavca, osim, u rijetkim slučajevima, pojave pojedinih manjih kućnih epidemija.

4. Provedeno istraživanje govori da je u SRBiH potrebno, pored mjera nadzora ušljivosti i *Brill-Zinsserove* bolesti, kao i spečavanja iznenadnih pojava kućnih epidemija klasičnog pjegavca, nastaviti dugogodišnje sero-epidemiološko ispitivanje krvi zdravih ljudi i febrilnih bolesnika nepoznate etiologije.

ANU BiH АНУ БиХ

GAON, A. J. and TELEBAK, S. B.

THE PREVALENCE RATE OF C. F. ANTIBODIES AGAINST R. PROWAZEKI IN RURAL POPULATION OF SARAJEVO DISTRICT
(period 1975 to 1979)

SUMMARY

In the last five years, from 21 communities of the regionor Sarajevo, 260 to 560 human blood samples were taken, in order to determine C. F. antibodies by age and sex.

It was found that 26,29% of, in order to population had C. F. antibodies against R prowazeki in 1975 and 16,04% in 1979.

No statistical difference in C. F. prevalence rate between males and females was found.

No C. F. titers in children up to 10 years of age and only few between 11 and 20 years of age were found.

Out of 561 tested human blood samples most of C. F. pozitives had titers 1 : 5 (9,80%); 1 : 10 (3,92%); 1 : 20 (2,31%) and none 1 : 80 or more.

Due to a very low level of body lice (under 1,0%) and a very rare cases of *Brill-Zinsser's* disease the authors conclude that there is no danger of typhus fever occurrence.

LITERATURA

(1) Murray, E. S., Gaon, A. J., O'Cannor, M. J., Mulaosmanović, M.: *Serologic studies of primary epidemic typhus and recrudescent typhus (Brill-Zinsser disease).* The Yourn. of Immun. 5: 723—733, 1965.

(2) Murray, E. S., O'Connor, M. J., Gaon, A. J.: *Differentiation of 19S and 7S Complement fxing antibodies in primary versus recrudescent typhus by either ethanethiol of heat.* Proceed. of the Lociety for Exper. Biol. and Medic. 119: 291—197, 1965.

(3) Gaon, A. J: *Ispitivanje uloge mogućih rezervoara klasičnog pjegavca značajnih za eradikaciju ove bolesti u SRBiH.* Radovi Akademije nauka i umjetnosti BiH XXXIV, knjiga 13: 49—66, 1967.

(4) Gaon, A. J.: *Baterija seroloških testova za laboratorijsko diferenciranje primarnog pjegavca od njegovog recidiva (Brill-Zinsserove bolesti) i njihova rašire-nost u Bosni i Hercegovini.* Radovi XXXI, knjiga 12: 75—81, Sarajevo, 1966.

(5) Gaon, A. J.: *Značaj Brill-Zinsserove bolesti u epidemiologiji klasičnog pjegavca i mogućnost serološke dijagnostike.* Simp. iz prev. medicine Vojna medic. akad. 1: 167—175, 1969.

(6) Terzin, A., Gaon, A. J.: *Some viral and rickettsial infections in Bosnia and Herzegovina.* Bull. Wld. Org. 15: 299—316, 1956.

(7) Gaon, A. J., Đorđević, B.: *Sero-epidemiological study of typhus fever in Bosnia.* V kong. f. infektionskrank. Wien, 3 : 95—102, 1970.

(8) Gaon, A.J.: *Ispitivanje stope prokuženosti stanovništva Bosne i Hercegovine prouzrokovačem klasičnog pjegavca.* Radovi XLIV, knjiga 16: 49—56, 1972.

ANU BiH АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

S. HUKOVIĆ* i JELA GRUJIĆ-VASIĆ**

PRILOG FARMAKOLOŠKOJ ANALIZI SAPONOZIDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 9. VI 1980, na osnovu recenzija prof. dra A. Nikulina i prof. dra S. Brkića.)

APSTRAKT: Analiziran je uticaj četiri saponozida (saponina) na izoliranim inerviranim organima. Upotrijebljeni organi izolirani su zajedno sa pripadajućim nervima, i to: želudac, ezofagus, mokraćni mjehur i duktus deferens. Ispitivan je uticaj saponozida na efekt stimulacije nerva (indirektni) i njihov uticaj na mišić (direktni). Ustanovljeno je da saponozidi mijenjaju efekt stimulacije, i to kod želuca i mokraćnog mjehura povećavaju snagu i motilitet, dok kod ezofagusa i duktus deferensa inhibiraju efekt stimulacije, ali izazivaju spastičke reakcije.

Ispitivani su ovi saponini: saponini izolirani iz podanka jagorčevine *(Primula vulgaris Huds.)*, krtole ciklame *(Cyclamen europaeum L.)*, korijena saponarije *(Saponaria officinalis L.)* i bjeli saponin »Kemika«.

UVOD

Saponozidi (saponini) spadaju u biljne lijekove. Do sada je opisano i hemijski karakterisano 446 saponozida iz desetak biljnih porodica i više stotina biljnih vrsta (Tschesche und Wulff, 1973). Nije dovoljno ispitano farmakološko, toksikološko i terapijsko djelovanje saponozidnih droga, pa su predmet raznih istraživanja (Grujić-Vasić i Huković, 1981). Zna se da saponozidi pjene jer smanjuju površinsku napetost, da djeluju hemolitički oštećujući membranu eritrocita, da djeluju spermatocidno (Elbary and Nour, 1979), te toksički na hladnokrvne životinje i insekte.

Biljni lijekovi u posljednje vrijeme imaju sve veći značaj u farmakoterapiji i pobuđuju sve veći interes (Lewis et al., 1977; Tucakov, 1980; Petričić i Kalođera, 1981). Neki saponozidi se danas upotrebljavaju u farmakoterapiji u nekoliko indikacija i pod raznim imenima.

Neki se spominju kao nepoželjni pratioci ekstrakata lijekova biljnog porijekla, kao, npr., digitonin (Kuschinsky und Lüllmann, 1974).

* Institut za farmakologiju, UMC, Sarajevo; ** Institut za farmaciju i medicinsku hemiju, UMC, Sarajevo

Saponozidi su potencijalni antiinflamatorni lijekovi, diuretici, virusocidi i insekticidi. Dijele se u dvije velike grupe: steroidni i triterppenski saponozidi. Dijele se, zatim, prema šećernom dijelu na mono- i bisdesmozide. Posebna grupa su životinjski saponozidi sa fungicidnim djelovanjem. Da bi se iskoristila pomenuta velika grupa lijekova, saponozide treba farmakološki ispitivati. Pretpostavka je da saponozidi imaju efekat na motilitet i snagu mišićnih organa zbog svog destabilizirajućeg efekta na membranama.

Cilj ovoga rada je da se opiše djelovanje četiri saponozida na četiri organa, i to saponozida podanka jagorčevine *(Primula vulgaris)*, krtole ciklame *(Cyclamen europaeum)*, korijena saponarije *(Saponaria officinalis)* i bijelog saponina »Kemika« Zagreb. Djelovanje pomenutih saponozida ispitivaće se na četiri izolirana organa sa pripadajućim nervima, i to: želudac, ezofagus, mokraćni mjehur i duktus deferens. Registruje se efekt stimulacije nerava i uticaj saponozida na rezultat nervne stimulacije, tj. izazvanu kontrakciju i direktni uticaj saponozida na tonus mišićnih organa. Registruje se izometrijski (mjerenje snage) i izotonički (mjerenje motiliteta). Na osnovu pomenutih registracija izvodiće se zaključci o vrsti i mehanizmu djelovanja.

MATERIJAL I METOD

Saponozidi su dobiveni i hromatografski ispitani na ranije opisani način (Grujić-Vasić i Kovač, 1980; Grujić-Vasić et al., 1979, 1980. i 1981). Za ispitivanje su korišteni saponimi izolirani iz podanka i korijena jagorčevine *(Primula vulgaris Huds)*, iz korijena sapunjače (Saponaria officinalis L.), iz krtole ciklame *(Cyclamen europaeum L.)* i bijeli saponin »Kemika« Zagreb. Biljni materijal koji je korišten za izolaciju ubiran je na terenima Bosne i Hercegovine, osušen i pulveriziran. Pulverizacija biljnog materijala vršena je neposredno prije izolacije. Bijeli saponin »Kemika« nabavljen je iz trgovačke mreže. Izolirani saponozidi ispitani su metodom hromatografije na tankom sloju i dali su mrlje hemolitičkog djelovanja. Razvijanje hromatograma vršeno je korištenjem sistema n-butanol-voda-mravlja kiselina, 57,5 + 40 + 2,5, adsorbensa silikagela i ploča F-254. Vizualizacija je vršena reagensom anisaldehid — sulfatna kiselina, a homolitički efekt ispitan je na sloju krvne želatine*.

Prije aplikacije saponozidi se rastvaraju u Tyrodeovoj otopini.

Kao eksperimentalne životinje od kojih su uzimani organi sa nervima korišteni su mladi Wistar štakori, muškog pola, teški 60—80 g i hranjeni standardnom dijetom. Od njih se uzima izolirani ezofagus sa ezofagealnim nervima. To je preparacija somatski nervi i poprečnoprugasta muskulatura. Uzima se, zatim, želudac sa gastričkim nervima. Radi se o preparaciji glatki mišić i autonomni postganglionarni holinergični nerv. Mokraćni mjehur se uzima sa postganglionarnim holinergičnim nervom. Radi se o preparaciji glatki mišić i atropinrezistentni holinergični nerv. Duktus deferens je također glatkomišićna preparacija sa adrenergičnim postganlionarnim nervima (Huković, 1980).

Organi se suspendiraju u posudu za izolirane organe volumena 20 ml. Organi se, zajedno sa nervom i elektrodom, nalaze u aeriranoj i zagrijanoj

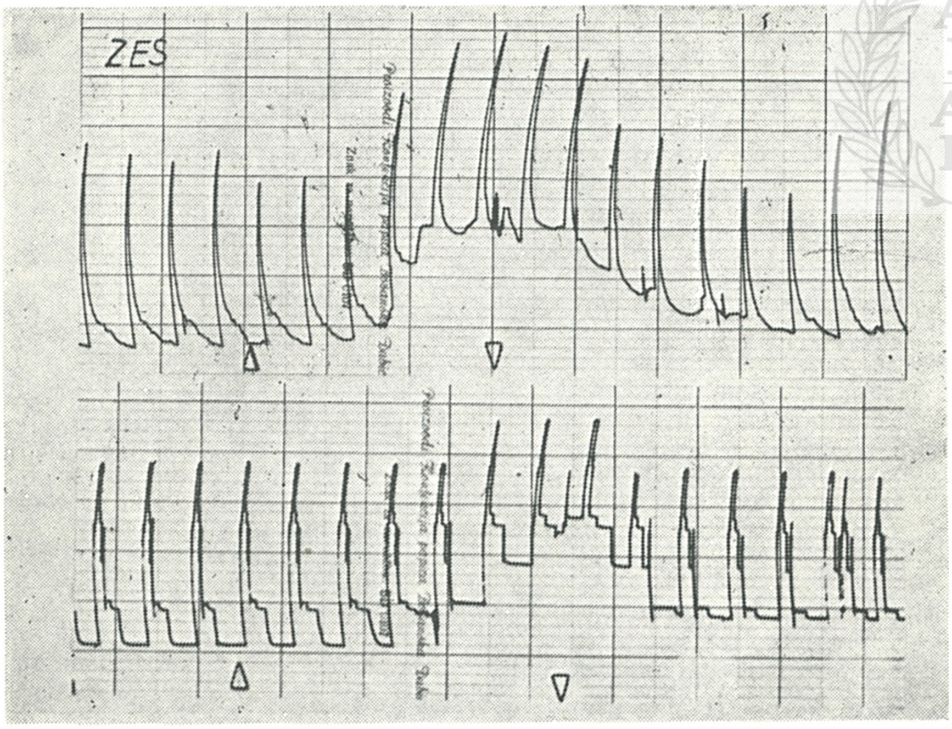
* Izolaciju i ispitivanje saponozida izvršila je drugarica dipl. pharm. Elvira Kovač, na čemu joj se na ovome mjestu zahvaljujemo.

(32°C) Tyrodeovoj otopini. Nervi su provučeni kroz elektrodu, a mišićni dio je vezan za izometrijski ili izotonički transducer. Organi se stimulišu svake minute u trajanju od 1 sek. Parametri električnog stimulusa su 10 mA, 1 mS, 10 Hz. Izuzetak je želudac, koji se stimulira svake 2 minute. Registruju se izometrijske i izotoničke kontrakcije. Kontrakcije polaze sa bazalne linije, čija se visina mijenja pod uticajem saponozida. U prvom slučaju se govori o promjeni visine izazvanih kontrakcija, a u drugom slučaju o promjeni tonusa. Izometrijski se registruju snaga mišićnog organa, bez promjene veličine; izotonički se registruje motilitet i skraćivanje organa, također bez promjene snage mišićnog organa.

Saponozidi se apliciraju u posudu za izolirane organe u koncentracijama od 5 mg/l do 100 mg/l. Pokušava se naći odnos između doze i reakcije. Nakon reakcije, tj. promjene visine kontrakcije i tonusa, posuda se ispire nekoliko puta i registruju se kontrakcije nakon ispiranja. Svi saponozidi su davani po četiri puta na četiri organa i na dva tipa registracija, ukupno 124 eksperimenta.

REZULTATI

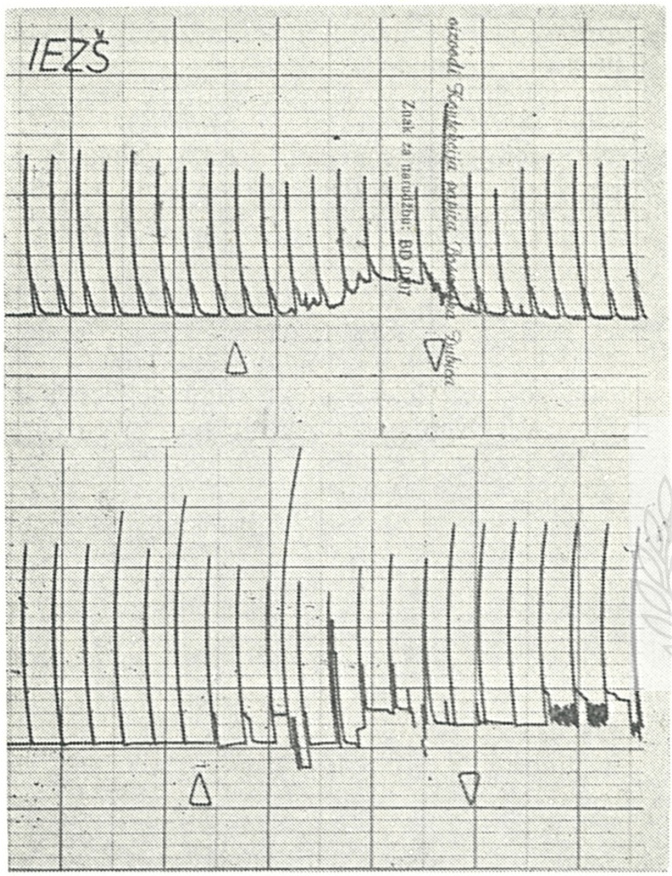
Svi saponozidi su modificirali efekt stimulacije nerva i tonus ispitivanih organa. Njihova djelovanja se razlikuju po pravcu i intenzitetu. Sapo-



Sl. 1. — Kontrakcije izoliranog želuca štakora izazvane električnom stimulacijom pripadajućih nerava. Kod znaka △ dodan je saponozid jagorčevine 25 mg/l. Kod znaka ▷ posuda je isprana. Gore izometrijska, a dolje izotonička registracija. Primijetiti povećanje tonusa, kontrakcija, snage i motiliteta.

ANU BiH АНУ БиХ

nozidi smanjuju snagu i motilitet ezofagusa i duktus deferensa štakora. Nasuprot tome, pojačavaju motilitet i tonus želuca i mokraćnog mjehura. Najosjetljiviji organ na saponozide je želudac, pa ezofagus; manje osjetljivi su mokraćni mjehur i duktus deferens. Najjače djeluje saponozid izoliran iz saponarije, slijedi ga bijeli saponin, dok su manje djelotvorni saponozidi izolirani iz ciklame i jagorčevine.



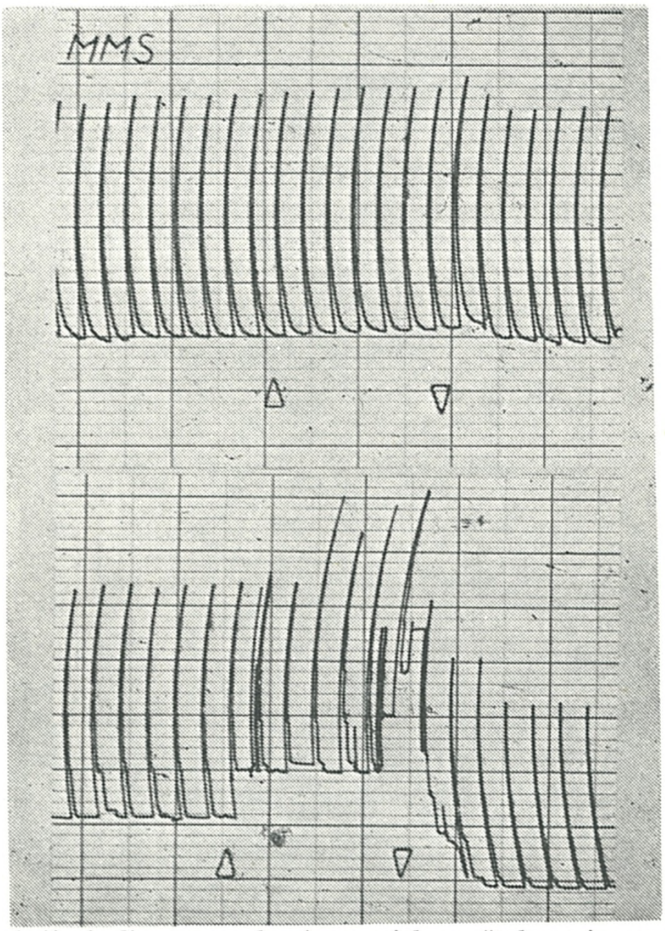
Sl. 2. — Kontrakcije izoliranog ezofagusa štakora izazvane električkom stimulacijom pripadajućih nerava. Kod znaka △ dodan je saponozid ciklame 100 mg/l. Kod znaka ▽ posuda je isprana. Gore izometrijska, a dolje izotonička registracija. Primijetiti povećanje bazalne linije i spazma, a smanjenje izazvanih kontrakcija, snage i motiliteta.

Uticaj saponozida izoliranog iz jagorčevine (1)

Signifikantno djelovanje saponozida jagorčevine registruje se u koncentraciji 50 mg/l. Djelovanje mu se sastoji u povećanju visine kontrakcija i tonusa želuca i mokraćnog mjehura. Pomenuto povećanje se može vidjeti pri izometrijskoj i izotoničkoj registraciji (sl. 1). Smanjuje snagu izazvanih kontrakcija ezofagusa i duktus deferensa. Povećava motilitet pomenutih organa (vidjeti tab. 1).

Uticaj saponozida izoliranog iz ciklame (2)

Signifakantno djelovanje saponozida iz ciklame registruje se u koncentraciji 100 mg/l. Djelovanje mu se sastoji u povećanju visine kontrakcija i tonusa želuca i mokraćnog mjehura. Pomenuto povećanje se može registrovati u izometrijskim i izotoničkim uslovima. Ovaj saponozid smanjuje visinu kontrakcija ezofagusa (sl. 2) i duktus deferensa.



Sl. 3. — Kontrakcije izoliranog mokraćnog mjehura štakora izazvane električnom stimulacijom pelvičkog nerva. Kod znaka △ dodan je saponizid saponarije 5 mg/l. Kod znaka ▽ posuda je isprana. Gore izometrijska, a dolje izotonička registracija. Primijetiti povećanje motiliteta.

Uticaj saponozida izoliranog iz saponarije (3)

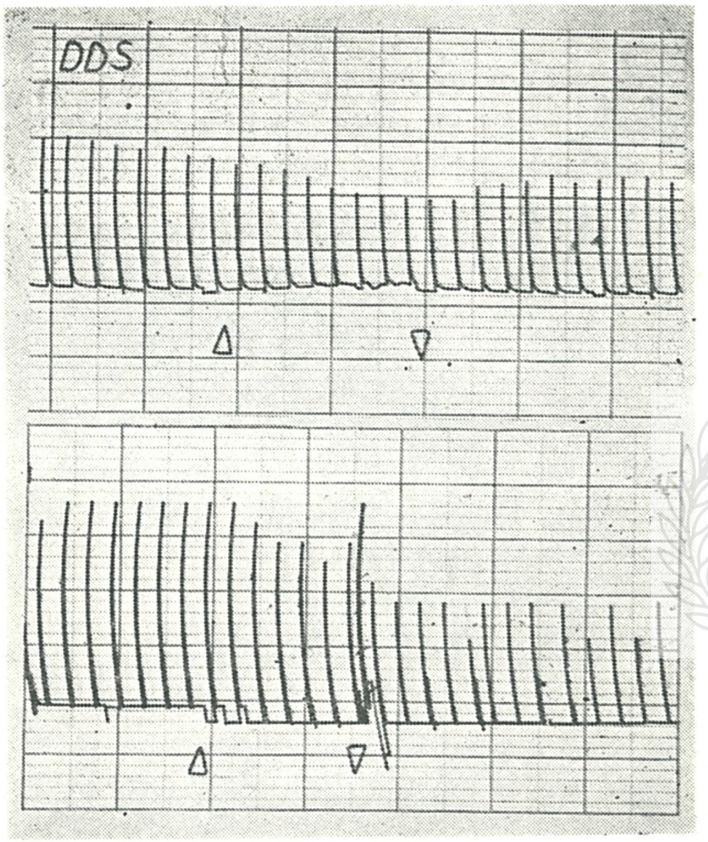
Saponozid iz saponarije djeluje u najmanjim koncentracijama u odnosu na druge ispitivane saponozide. Signifikantan efekat registruje se u koncentracijama 5 mg/l. Djelovanje mu se sastoji u povećanju izazvanih kontrakcija i tonusa svih ispitivanih organa. U manjim dozama ne inhibira kontrakcije ezofagusa i duktus deferensa, dok se u većim koncentracijama registruje inhibicija izazvanih kontrakcija. Najjače djeluje na mokraćni mje-

ANU BiH АНУ БиХ

hur (sl. 3), povećavajući snagu i motilitet. Pomenuto povećanje se može vidjeti pri izometrijskoj i izotoničkoj registraciji.

Uticaj bijelog saponina »Kemika« (4)

Bijeli saponin davan je u koncentraciji 100 mg/l. Djelovanje mu se sastoji u povećanju kontrakcije i tonusa želuca i mokraćnog mjehura. Smanjuje visinu izazvanih kontrakcija ezofagusa i duktus deferensa (sl. 4). Pomenuti efekt se može vidjeti pri izometrijskoj i izotoničkoj registraciji.



Sl. 4. — Kontrakcije izoliranog duktus deferensa štakora izazvane električnom stimulacijom pripadajućih nerava. Kod znaka Δ dodan je bijeli saponin 100 mg/l. Kod znaka ∇ posuda je isprana. Gore izometrijska, a dolje izotonička registracija. Primijetiti smanjenje izazvanih kontrakcija, snage i motiliteta.

DISKUSIJA

Saponozidi (saponini), biljni lijekovi, veoma su aktivni na izoliranim inerviranim organima. Djeluju na dva načina: direktno na mišiće i indirektno preko nervno-mišićne veze. Najjače su djelovali na želudac, izazivajući spazam i povećanje motiliteta. Slično su djelovali na mokraćni mjehur. Inhibitorno djeluju na neuromišićnu stimulaciju ezofagusa i duktus deferensa. Premda inhibiraju efekt nervne stimulacije (indirektno djelovanje), izazi-

ANU BiH АНУ БиХ

Tabela 1.

UTICAJ SAPONINA NA VISINU IZAZVANIH KONTRAKCIJA I TONUS IZOLIRANIH ORGANA

Oznaka		Ezofagus		Želudac		Mokraćni mjehur		Duktus deferens	
		Kontrakcija	Tonus	Kontrakcija	Tonus	Kontrakcija	Tonus	Kontrakcija	Tonus
Saponin jagorčevine	snaga	——	+	++	+++	+	++	——	+
	motilitet	—	++	+	+++	0	++	+	++
Saponin ciklame	snaga	—	++	+	+	+	0	—	+
	motilitet	—	++	0	++	0	+	0	0
Saponin saponarije	snaga	—	0	—	0	+	+	+	0
	motilitet	+	+	++	+++	+++	+++	0	0
Bijeli saponin	snaga	—	+	++	+++	0	++	—	—
	motilitet	+	++	+	++	+	++	—	—

0 = nepromijenjen efekt; — znači vidljivo smanjenje; —— znači izrazito smanjenje; + znači vidljivo povećanje; ++ znači izrazito povećanje; +++ znači vrlo jako povećanje

ANU BiH AHV БиХ

vaju spazam poprečnoprugaste muskulature ezofagusa i glatke maskulature duktus deferensa. Najosjetljiviji na saponozide su želudac i mokraćni mjehur. Manje osjetljivi su ezofagus i duktus deferens. Najdjelotvorniji među saponozidima su saponozidi iz saponarije, pa bijeli saponin, a najmanje su djelotvorni saponozidi iz jagorčevine i ciklame (tab. 1).

Saponozidi su veoma diferentni lijekovi, posebno ako se daju parenteralno. Akutna LD_{50} je 50—100 mg/kg parenteralno. Saponozidi su toksični za životinje koje žive u vodi, npr., vodozemce i ribe, ali nisu toksični za sisare ako se uzimaju per os. Prema Vogelu (1963), toksicitet saponozida počiva na povećanju permeabiliteta, nakon čega uslijedi gubitak elektrolita iz stanice. Toksično djeluju u dozi 1/200.000 u vodi. Što se tiče toksiciteta na toplokrvnim životinjama, razlikuju se opšti i specijalni toksicitet. Neki saponozidi iz Phytolacca americana pokazuju jaki toksicitet (Stout et al., 1964), dok je većina saponozida netoksična ako se uzimaju per os. U vezi sa toksicitetom saponozida i njihovim spermicidnim djelovanjem interesantno je napomenuti da neki saponozidi mogu djelovati teratogeno (Bowmann and Rand, 1980).

Kako je pokazano u ovom radu, saponozidi aplicirani na seroznu stranu izoliranih inerviranih organa imaju veoma jake efekte, indirektno preko neuromišićne transmisije i direktno na glatke mišiće organa. Vrlo je vjerovatno da dio toksikologije saponozida ima za osnovu spastičko, paralistično ili stimulatorno djelovanje pomenutih biljnih droga.

Farmakološka istraživanja saponozida vršena su u vezi sa njihovim ekspektorirajućim djelovanjem. Spominju se saponini iz Radix Senegae, Radix Primulae, Radix Liquiritiae i dr. Navodi se, također, da saponini povećavaju ili smanjuju resorpciju raznih supstanci i lijekova. Što se tiče ostalih efekata, ustanovljeno je da neki saponini djeluju dezinficijentno, citostatički, antiflogistički, kao i bazoaktivno. Posebno se mnogo primjenjuje tzv. asiaticosid, naročito u Francuskoj. S obzirom na veliki broj efekata saponozida i njihov izgled za farmakoterapiju, bilo bi potrebno vršiti druga farmakološka istraživanja.

Saponozidi analizirani u ovom radu imaju snažan farmakološki efekt. Djeluju indirektno preko neuromišićne transmisije i direktno na mišiće izoliranih organa. Posebno su osjetljivi oni organi koji imaju glatke mišiće i postganglionarnu holinergičnu transmisiju.

Početna istraživanja koja su izvršena ukazuju da su među saponozidima vrlo važni modifikatori funkcija najvažnijih organa.

HUKOVIĆ, S. und GRUJIĆ-VASIĆ JELA

EIN BEITRAG ZUR PHARMAKOLOGISCHEN ANALYSE DER SAPONIEN

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss von vier Saponosiden (Saponinen) (Schlüsselblumen, Zyklamen, Saponarien, Weisses Saponin) wurde an isolierten, inner-

vierten Organen analysiert. Die benutzten Organe wurden zusammen mit den zugehörigen Nerven isoliert und zwar der Magen, der Eosophagus, die Harnblase und der Duktus deferens. Geprüft wurde der Einfluss der Saponosiden auf den Effekt der Nervenstimulation (indirekt) und auf die Muskeln (direkt). Es wurde festgestellt, dass Saponoside den Effekt der Stimulation ändern, und zwar beim Magen und bei der Harnblase die Kraft und Motilität vergrössern, jedoch beim Oesophagus und Duktus deferens den Effekt der Stimulation inhibieren, aber dabei spastische Reaktionen hervorrufen.

Man untersuchte folgende Saponine: Saponine isoliert aus Wurzelstöcken der Schlüsselblumen *(Primula vulgaris Huds)*, Knollen der Zyklamen *(Cyclamen europaeum L.)*, Wurzeln der Saponarien und Weissem Saponin »Kemika«.

LITERATURA

Bowmann, W. C. and Rand, M. J. (1980): *Texbook of pharmacology*, Blackwell, Oxford.

Elbary, A. A. and Nour, S. A. (1979): *Correlation between the spermicidal activity and the haemolytic index of certain plant saponins*, Pharmazie 34, 560—561.

Grujić-Vasić, J., Ramić, S., Minić, T. i Kovač, E. (1979): *Prilog poznavanju saponina: ispitivanje saponina jagorčevine — Primula acaulis (L.) Grufb*, Glasnik hemičara i tehnologa BiH 26, 13—17.

Grujić-Vasić, J. and Kovač, E. E. (1980): *Phytochemical investigation of various specis of primulae*, Folia medica 15, 85—94.

Grujić-Vasić, J. i Huković, S. (1981): *Mjere zaštite pri ubiranju ljekovitog bilja — Biljke sa saponozidima* (u štampi).

J. Grujić-Vasić, E. E. Kovač i S. Ramić (1981): *Prilog poznavanju saponinskih droga Bosne i Hercegovine*, Folia medica 16 (u štampi).

Huković, S. (1980): *Izolirani inervirani organi (IIO) kao poseban metod u farmakologiji.* ANUBiH, Odjeljenje medicinskih nauka 19, 11—29.

Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1974): *Pharmakologie*, G. Thieme, Stuttgard.

Lewis, W. H. and Elvin-Lewis, P. F. (1977): *Medical Botany.* John Wilea, New York.

Petričić, J. i Kalođera, Z. (1981): *Upotreba i zloupotreba ljekovitog bilja*, Farmaceutski glasnik 37, 39—46.

Stout, G. H., Malofski, B. M. and Stout, V. F. (1964): *Phytolaccagenin*, J. Amer. Chem. Soc. 86, 957—967.

Tucakov, J. (1980): *Biološka, farmakomedicinska i farmakoekonomska važnost zaštite lekovitog i srodnog bilja u prirodi*, SANU, Glas. Odeljenja medicinskih nauka 32, 19—56.

Tschesche, R. und Wulff, G. (1973): *Chemie und Biologie der Saponine Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, 30, 461—606, (Springer).

Vogel, G. (1963): *Die Pharmakologie der Saponine*, Plante Med. 11, 362—367.

ANU
BiH
АНУ
БиХ

L. OŽEGOVIĆ[1], E. I. GRIN and L. AJELLO[2]

NATURAL COURSE OF ENDEMIC DERMATOPHYTOSES IN BOSNIA AND HERZEGOVINA

III. Family incidence and distribution

(Acepted by the Department of Medical Sciences at the Session on June 9 1981. according to the reviews of Prof. dr J. A. Gaon and Prof. dr H. Serdarević.)

ABSTRACT: The authors present and discuss family incidence and distribution of endemic dermatophytoses (trichophytosis—T. violaceum, favus—T. schoenleini) in a group of well controlled villages in the course of investigations lasting 3—15 years. On the presented household-lists representing relationship between family members, the authors document existence and persistence of infections in families and individual family members and dynamics of the disease without an influence and of that influenced by appropriate treatment (griseofulvin). The predominant significance is streesed of female (mothers and grand mothers) patients, as the most important source of infection in the family, although some other source's (possibly the school) could not be excluded.

INTRODUCTION

In our previous publications we reported on the investigations of the significance of the soil's dermatophytes and keratinophilous fungi for the epidemiology of endemic dermatophytoses in Bosnia and Herzegovina (1981), as well as the general morbidity and dynamics of endemic dermatophytoses through several years after the systematic examinations of all population, based on census lists of these regions. Some regions were investigated several times in the course of the period of investigation lasting from 3 to 15 years.

Summarizing the previous results of our investigations, we have established that systematic examinations of all population are very important

---

These result are a part of investigations carried out at the [1]Institute for Dermatovenerology »Dr S. Milošević« — Sarajevo, as joint investigation with [2] Mycology Division, C D C, Atlanta, Georgia, PL 480, No. 02-3352Z-178.

as well as the control of the disease in families, and that the endemic dermatophytoses should be treated as familial infections (Grin—Ožegović, 1960).

In this investigation, we used the same method of investigation of all population in respective village-regions, based on census lists and the households list. In the course of these investigations 25.908 persons were examined from 1960 to 1976. However, it should be mentiond that in the last year of the investigation only the infected persons and households were controlled.

All specimens of hair obtained from the examined people in investigated areas were controlled in the Mycological Laboratory in the Institute microscopically and by cultures, and the field examinations were carried out by skilled personnel, by physicians and technicians. As positive findings were regarded exclusively the ones established as positive clinically, microscopically and by culture.

Isolated dermatophytes in these investigations were as a rule related to *T. violaceum,* as an agent of the superficial trichophytosis, and *T. schonleini* as the agent of favic lesions. On the significance of other dermatophytes we have already reported extensively (Grin-Ožegović, 1960; Grin-Ožegović-Šimić, 1972; Ožegović, 1975).

RESULTS AND DISCUSSION

These results are presented in lists. It should be report and investigation we left the intentionally grouped villages their natural course of endemic dermatophytoses (Kopice, Ravne, Krivajevići) without any treatment, in contrast to those treated with griseofulvin in the course of a pilot study (Grin, 1962), such as Rastuša. Althcugh in our investigations we had the same experience in many other villages, we do not present them here.

In the village of Kopice there were few or no changes in the course of the period 1967—1976: the number of infected persons was bigger (from 22 to 28), but the number of the carriers of the infection (infected persons) elder than 20 remained the same (lists 1, 2, 3, 11, 12, 16). As a rule these are the females from 26 to 40 years old (lists 2, 12, 16), and also older than 60 (lists 1, 3, 12, 13). In these families we have regarded the endemic dermatophytoses as familial infections, but at the same time it should be remembered that for a small number of infections we were not able to discover the source of infection in family of infected persons (lists 3, 7, 8, in part 11, 13), and that other sources of infection could not be excluded (school, neighborhood).

It is interesting that in one person (femlae) the spontaneous cure of infection was noted (list 16, number 9), whereas all other carriers of infections remained the same. For the males from the lists 11 and 12 it should

supposed that they vere cured, but they were not examined at that time, and and this hypothesis is not too valid.

Also, in the village of Ravne it could be seen that in the course of the investigations (1967—1972) the infections were stable and that the carriers of the infections as a rule remained the same persons. There were double infections, favus and trichophytosis (list 1), and trichophytosis only.

On list 1 the course of infection from the mother could be clearly demonstrated, but when favus appeared in the children, the source of infection remained obscure. As the father was not investigated, it could be supposed that he was this possible source of infection. From the same list it could be seen how the traces of young infected women are lost when they get married and moved to other families, where they become a (new?) source of infection, especially for children. Epidemiologically important is the infection of the woman from List 4: from that infected person there was no spreading of the infection, because she was treated in the course of our investigations.

The village of Krivajevići was controlled three years only, but the previous statements could be generally applied to this village too. The stability of the infection in families is related to the source of infection, as a rule to the female persons (mother, lists 7 and 10) or to some not quite clear sources of infection in favic patients, although from the status of the father it could be concluded that the father was the source of infection (list 2). However, the significance of the mother in this family could not be neglected. In this village there were also individual cases which remained the only infected members in the family (list 4), the »independent« cases of infection for which we could not find a source of infection in the family (list 1 and 9).

The village of Rastuša represents another group, vhich in 1960 was treated by griseofulvin, and the control examinations were carried out three times in 1960 in six months intervals, after the end of the therapy, and in 1972 and 1975, as new control examinations of all treated houses and people.

Rastuša represents a village with a very high morbidity rate (156 infected with an average morbidity of 12,9%) which is exceptional in our conditions. The total number of infected people were distributed in 73 families, from which there follows that in each family more than 2 persons were infected. This statistical way of interpretation is not fully correct, but in such a large group it is easier to see the regularities. The table represents the distribution of the persons infected in familis.

Table 1.

1 member infected in family	44,73%
2 members infected in family	23,48%
3 members infected in family	15,78%
4 members infected in family	10,52%
5 members infected in family	3,94%
6 members infected in family	1,31%

Table 2.

Sex and age distribution of patients in endemic dermatophytoses in Bosnia and Herzegovina

Village	Kopice		Ravne		Krivajevići		Rastuša		All		All
	male	female	male	female	male	female	male	female	male	female	
age											
0— 5	2	1	2	2	0	3	5	5	9	11	20 (9,04%)
6—11	7	6	1	1	0	4	19	24	27	35	62 (28,05%)
11—15	2	1	1	3	0	4	13	16	16	24	40 (18,09%)
16—20	2	1	2	3	2	1	8	16	14	21	35 (15,83%)
21—30	0	1	0	2	0	1	4	25	4	29	33 (14,93%)
31—40	0	0	0	0	0	0	0	8	0	8	8 (3,61%)
41 and more	0	2	0	3	0	3	0	13	0	23	23 (10,40%)
	13	12	6	14	2	16	49	107	70 (31,67%)		151 (68,32%)

From this, there follows a very important distribution of individual infections, for which it is much easier to find an explanation if it is an elderly untreated patient, presumably woman (list 11, 12, 13, 14, 20), but not so easy when the patients are children for whose parents or relatives living with them we were not able to prove that they were infected (lists 2, 3, 4, 6, 7, 15). Typical examples of familial infections are also in Rastuša (lists 8, 10, 16, 29, 33, 35, 38, 45, 50), as well as the not fully discerned cases of individual infections in families. We should suppose that the infections spread easily in the exposed and receptive, but although all the inhabitants are more or less exposed, they are not all infected. When all or the most of individuals in a household are infected, the reason for that should be sought in the inner nature of the infected. In the same manner, in the uncured patients after the puberty the basic cause is in the diminished secretion of 17-ketosteroids, based presumably on the same dysfunction of the neuroendocrine system Grin-Zec-Štern, (1958). That is the very reason for the uneven sex and age distribution of the infected. In Rastuša, it could be seen that the greatest number of infected were in the age from 6 to 10 (27,56%, and 18,58% resp.) and that the infections up to the age of 30 were established in similar numbers (18,58% — 15 year, 15,38%—20 year, 18,58%—30 year), but thereafter there was a sharp decline of infections. However, in these age groups, the number of the infected by the sex and age distribution was not the same. After the loth year of life in male patients the number of infections declined sharply and after the 30th year there was not observed any single case of infection in men, while in women this number of infected was on the same level, but also on a higher level in the age group betwen 21 and 30. A significant number of infected women were found in higher age groups, where they were the only infected persons. In fact, from all infected persons, after their 15th year, males were infected in 7,68% of cases, while in women after their 15 th year there were 39,72% infected.

It can be concluded from our results, that these patients play a very important role as a reservoir of infection in maintaining and spreading the infections of endemic dermatophytoses.

CONCLUSIONS

Endemic dermatophytoses in their natural course represent very stable infections, which without intervention, especially the appropriate therapy, do not change or do not change significantly. Although the greatest part of these infections in restricted to the individual family member, still of greatest significance for maintainning and spreading of these infections are infections in the family, especially from elder female persons. The prevalence of female patients after the puberty is one of the prominent parts of epidemiology in endemic dermatophytoses.

OŽEGOVIĆ, L., GRIN, I. E. i AJELLO, L.

PRIRODNI RAZVOJ ENDEMSKIH DERMATOFITIJA U BOSNI I HERCEGOVINI

KRATAK SADRŽAJ

Autori su istraživali dinamiku endemskih dermatofitija na području Bosne i Hercegovine. Kao objekat istraživanja promatrana su, u periodu od 2—12 godina, sela na području endemskih dermatofitija, koja su podijeljena na ona u kojima je vršena klasična terapija grizeofulvinom i takva u kojima nije bilo nikakve terapije. Ukupno je pregledano više od 25.000 stanovnika. Na osnovu istraživanja koja su vršena po kućnim listama i pregledom svog stanovništva, autori dolaze do zaključka da su endemske dermatofitije veoma stabilne infekcije koje se bez odgovarajuće intenzivne terapije mijenjaju slabo ili nikako. Jedino je terapija griezofulvinom pokazala drastičan pad broja oboljelih i eliminirala izvore infekcije. Porast standarda i zdravstveno prosvećivanje imaju utjecaja, ali je taj utjecaj spor i slab.

Autori i ovog puta ističu ulogu oboljelih žena u održavanju i širenju infekcije, koje nakon navršene 20. godine života predstavljaju jedini ili gotovo jedni izvor infekcije. Autori smatraju da se endemske dermatofitije moraju tretirati, u prvom redu, kao porodične infekcije.

(Prilog: Household — liste, 14.)

LITERATURA

Ajello, I. and L. Ožegović, (1981): Radovi ANUBiH. in press.
Grin, E. I. and L. Ožegović, (1960): *Dermatofije ljudi i životinja,* Med. knjiga, Zagreb—Beograd.
Grin, E. I., Lj. Šimić, and L. Ožegović, (1972): Radovi V kongresa dermatovenerologa, 231—237, Opatija.
Grin, E. I., (1962): Bull. WHO 26, 797—821.
Grin, E. I., Zec, N. and P. Stern, (1958): Naučno društvo BiH, Radovi IX, 5.
Ožegović, L., (1975): Acta Dermatoven. Iugosl. 2, 221—226.

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 1

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

	Relationship	to	age	Examinations			Remarks
				1967	1972	1976	
1.	head of household		1934				
2.	wife	1	1937	—	—	—	
3.	daughter	1/2	1959	+T	+T	+T	
4.	daughter	1/2	1962	+T	—	—	
5.	daughter	1/2	1963	—	+T	+T	
6.	daughter	1/2	1967	—	—	—	
7.	son	1/2	1968		—	—	
8.	son	1/2	1970		—	—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 2

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

	Relationship	to	age	Examinations			Remarks
				1967	1972	1976	
1.	head of household		1902	—	—	—	
2.	wife	1	1904	+T	+T	+T	
3.	daughter	1/2	1947	—			married
4.	son	1/2	1950				
5.	granddaughter	1/2	1956	—			
6.	wife	4	1953		—		
7.	son	4	1971		—		

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 3

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

	Relationship	to	age	Examinations			Remarks
				1967	1972	1976	
1.	head of household		1929				
2.	wife	1	1934	—	—		
3.	son	1/2	1953				
4.	daughter	1/2	1958	+T	+T	+T	
5.	son	1/2	1961	+T	+T	+T	
6.	daughter	1/2	1965	—	—	—	
7.	son	1/2	1967		—	+T	
8.	daughter	1/2	1970		—	—	
9.	son	1/2	1975			—	

АНУ ВиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 7

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

Relationship	to	age	Examinations 1967	1972	1976	Remarks
1. head of household		1923	—	—		
2. wife	1	1923	—	—		
3. daughter	1/2	1949	—	—		
4. son	1/2	1952	—	—		
5. daughter	1/2	1955	—	—		
6. son	1/2	1958	+T	+T		
7. son	1/2	1960	+T	+T		
8. daughter	1/2	1963	—	—		
9. son	1/2	1967	—	—		
10. daughter	1/2	1968		+T		

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 8

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

Relationship	to	age	Examinations 1967	1972	1976	Remarks
1. head of household		1948	—			
2. wife	1	1948		—	—	
3. son	1/2	1970		+T	+T	

ANU BiH АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 11

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

Relationship	to	age	Examinations 1967	1972	1976	Remarks
1. head of household		1935	—	—	—	
2. wife	1	1934	—	—	—	
3. son	1/2	1953	+T			
4. son	1/2	1958	—	—		
5. daughter	1/2	1957	—			
6. son	1/2	1963	+T	+T	+T	
7. daughter	1/2	1961	—	+T	+T	
8. son	1/2	1965	—	—		
9. son	1/2	1967		+T	+T	
10. daughter	1/2	1971		—	—	

T = Trichophytosis
F = Favus

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 12

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

	Relationship	to	age	Examinations			Remarks
				1967	1972	1976	
1.	head of household		1917	—	—	—	
2.	wife	1	1923	+T			
3.	son	1/2	1946				
4.	wife	3	1946	—	—	—	
5.	dahghter	3/4	1966	—	+T	+T	
6.	son	1	1951	+T			
7.	daughter	1/2	1953	+T			married, moved
8.	daughter	1/2	1957	—			married, moved
9.	daughter	1/1	1960	+T	+T	+T	
10.	daughter	1/2	1963	—	+T	+T	
11.	daughter	3/4	1968		+T	+T	
12.	daughter	3/4	1972		—	+T	
13.	wife	6	1950		—	—	
14.	daughter	6/13	1970		—	+T	
15.	son	3/4	1973			+T	
16.	daughter	6/13	1975			—	

ANU ВіН АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 13

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

	Relationship	to	age	Examinations			Remarks
				1967	1972	1976	
1.	head of household		1917	—	—	—	
2.	wife	1	1916	—	—	—	
3.	son	1/2	1947				
4.	wife	3	1948	—	—	—	
5.	daughter	3/4	1965	—	+T	+T	
6.	son	3/4	1969		—	+T	
7.	son	1/2	1953	—	—	—	
8.	son	3/4	1974			—	
9.	daughter	3/4	1976				
10.	son	1/2	1949	—			

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 16

Community: MAGLAJ
Village: Kopice

	Relationship	to	age	Examinations			Remarks
				1967	1972	1976	
1.	head of household		1923	—			
2.	wife	1	1923	+T	+T	+T	
3.	daughter	1/2	1947	—	—		
4.	son	1/2	1949				
5.	daughter	1/2	1951	—	—		
6.	son	1/2	1956	+T	—		
7.	son	1/2	1964	—	+T	+T	
8.	daughter	1/2	1966	—	+T	+T	
9.	daughter	1/2	1950	+T	—		

ANU BiH АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOSELTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 1

Community: MAGLAJ
Village: Ravne

	Relationship	to	age	Examinations			Remarks
				1967	1972	1976	
1.	head of household		1923	—	—	—	
2.	wife	1	1922	+T	+T		
3.	son	1/2	1947	+T	—		treated
4.	daughter	1/2	1949	F+T			married, moved
5.	daughter	1/2	1949	F+T			married, moved
6.	daughter	1/2	1953	F+T	F+T		
7.	daughter	1/2	1958	+F	—		
8.	son	1/2	1960	+F	+T	+T	
9.	son	1/2	1962	—	F+T		
10.	daughter	3	1972		—	—	
11.	wife	3	1942		—		
12.	son	3/11	1971		—	—	
13.	son	3/11	1962		—		
14.	daughter	3/11	1959		—	—	
15.	daughter	3/11	1966		—	—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOSELTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 2

Community: MAGLAJ
Village: Ravne

Relationship	to	age	Examinations			Remarks
			1967	1972	1976	
1. head of household		1933	—	—	—	
2. wife	1	1936	—	—	—	
3. daughter	1/2	1955	+T			married, moved
4. daughter	1/2	1959	+T	+T	+T	
5. daughter	1/2	1961	+T	+T	+T	
6. son	1/2	1964	+T	+T	+T	
7. son	1/2	1966	—	—	—	
8. mother	1	1887	+T		—	died 1970.
9. relative female	1	1950	+T			married, moved
10. daughter	1/2	1968		+T	+T	
11. daughter	1/2	1968		+T	+T	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOSELTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 4

Community: MAGLAJ
Village: Ravne

Relationship	to	age	Examinations			Remarks
			1967	1972	1976	
1. head of household		1923	—	—		
2. wife	1	1920	+T	—		
3. son	1/2	1946				
4. daughter	1/2	1948	—	—		
5. relative, male	1	1959	—			
6. wife	3	1950	—			
7. son	3/6	1968		—		
8. daughter	3/6	1970		—		

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOSELTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 1

Community: KLADANJ
Village: Krivajevići

Relationship	to	age	Examinations		Remarks
			1973	1975	
1. head of household		1914	—	—	
2. wife	1	1921	—	—	
3. daughter	1/2	1958	+F	+F	
4. son	1/2	1960	—	—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 2

Community: KLADANJ
Village: Krivajevići

Relationship	to	age	Examinations 1973	Examinations 1975	Remarks
1. head of household		1927	—		
2. wife	1	1931	—	—	
3. son	1/2	1952	—	—	
4. daughter	1/2	1955	+F	+F	
5. daughter	1/2	1958	+F	+F	
6. daughter	1/2	1961	+F	+F	
7. daughter	1/2	1964	+F	+F	
8. daughter	1/2	1967	—	+F	
9. daughter	1/2	1971	+F	+F	
10. wife	3	1954		—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 3

Community: KLADANJ
Village: Krivajevići

Relationship	to	age	Examinations 1973	Examinations 1973	Examinations 1975	Remarks
1. head of household		1920	—	—	—	
2. wife	3	1946	—	—	—	
3. son	1	1947				
4. daughter	2/3	1967	+F			
5. son	2/3	1969	+F		—	
6. daughter	1	1958	—	—	—	
7. son	1	1961	+F		—	
8. daughter	2/3	1974			—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 4

Community: KLADANJ
Village: Krivajevići

Relationship	to	age	Examinations 1973	Examinations 1975	Remarks
1. head of household		1902			
2. wife	1	1908	+F	+F	
3. son	1	1953	—	—	Status post favus treated
4. son	1	1949			
5. wife	3	1955		—	
6. daughter	3	1975		—	

ANU BiH АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 7

Community: KLADANJ
Village: Krivajevići

Relationship	to	age	Examinations			Remarks
			1973	1973	1975	
1. head of household		1927				
2. wife	1	1926	—	+T	+T	
3. son	1/2	1955	+T			
4. daughter	1/2	1960	+T		+T	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 9

Community: KLADANJ
Village: Krivajevići

Relationship	to	age	Examinations		Remarks
			1973	1975	
1. head of househol		1911			
2. wife	1	1918		—	
3. son	1/2	1945			
4. wife	3	1948	—	—	
5. son	1/2	1957	+F		moved-school
6. son	3/4	1970	—	—	
7. son	3/4	1974		—	

ANU BiH АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

HOUSEHOLD — LIST 10

Community: KLADANJ
Village: Krivajevići

Relationship	to	age	Examinations		Remarks
			1973	1975	
1. head of household		1942		—	
2. wife		1943	+T	+T	
3. daughter	1/2	1962	+FT	+FT	
4. daughter	1/2	1965	+FT	+FT	
5. daughter	1/2	1967	+FT	+FT	
6. daughter	1/2	1969	+T	+T	
7. daughter	1/2	1971	+T	+T	
8. son	1/2	1975		—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 2

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of hosehold		1907	—				—	
2.	wife	1	1908	—				—	
3.	son	1/2	1944	+T	—		—	—	
4.	son	1/2	1942	—	—		—		
5.	son	1/2	1949	—	—		—		
6.	daughter	1/2	1953	—	—		—	—	
7.	wife	3	1941				—	—	
8.	wife	4	1946					—	
9.	son	3/7	1962					—	—
10.	daughter	3/7	1963					—	—

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 3

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household		1912	—	—	—	—	—	
2.	son	1	1940						
3.	daughter	1	1943	+T	—	—	—	—	
4.	son	1	1947	+T	—	—	—	—	
5.	daughter	1	1950	+T	—	—	—	—	
6.	wife	4	1948					—	
7.	son	4/6	1971					—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 4

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household		1927	—				—	
2.	wife	1	1929	—	—			—	
3.	son	1/2	1949	+T	—		—	—	
4.	son	1/2	1952	—	—		—	—	
5.	son	1/2	1953	—	—		—	—	
6.	son	1/2	1955	+T	—		—	—	
7.	son	1/2	1957	+T	—		—	—	
8.	wife	3	1951					—	
9.	daughter	3/8	1971					—	

ANU BiH АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO *Treated 1960*

HOUSEHOLD — LIST 6

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household			1924					
2.	wife		1	1924	—	—	—	—	
3.	son		1/2	1946	—	—	—	—	
4.	son		1/2	1951	+T	—	—	—	
5.	daughter		1/2	1955	—	—	—	—	
6.	wife		3	1943	—			—	
7.	wife		5	1953				—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO *Treated 1960*

HOUSEHOLD — LIST 7

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household			1912	—	—	—	—	
2.	wife		1	1912	—	—	—	—	
3.	son		1/2	1940	—			—	
4.	wife		3	1936	—	—	—	—	
5.	son		1/2	1942	—	—	—	—	
6.	wife		5	1939	—	—	—	—	
7.	son		1/2	1947	+T	—	—	—	
8.	daughter		3/4	1958	—	—	—	—	
9.	wife		7	1942					
10.	daughter		7/9	1968				—	—
11.	daughter		7/9	1971				—	
12.	son		3/4	1960				—	—
13.	daughter		3/4	1969				—	—

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO *Treated 1960*

HOUSEHOLD — LIST 8

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household			1927	—				
2.	wife		1	1930	+T	—	—	—	
3.	son		1/2	1944	—	—	—	—	
4.	daughter		1/2	1947	+T	—	—	—	
5.	daughter		1/2	1951	—	—	—	—	
6.	daughter		1/2	1953	—	—	—	—	
7.	daughter		1/2	1957	—	—	—	—	
8.	daughter		1/2	1960				—	
9.	son		1/2	1963				—	
10.	daughter		1/2	1966				—	—
11.	daughter		1/2	1970				—	

ANU BiH АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 10

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

Relationship	to	age	Examinations 1960	1960	1960	1972	1975	Remarks
1. head of household		1903	—	—	—			
2. wife	1	1904	+T	—	—	+T	+T	
3. daughter	1/2	1935	+T	—	—	—		
4. daughter	1/2	1937	—	—	—			treated in
5. son	1/2	1939						Sarajevo
6. son	1/2	1945	+FT	+F	+F			moved
7. son	1/2	1950	+T	—	—	—		Australia
8. wife	5	1939				—		
9. wife	7	1950						
10. daughter	7/9	1975					—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 11

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

Relationship	to	age	Examinations 1960	1960	1960	1972	1975	Remarks
1. head of household		1909	—			—		
2. wife	1	1922	—	—		—	—	
3. daughter	1/2	1943	+T	—		—	—	
4. son	1/2	1945	—	—		—		
5. son	1/2	1947	—	—		—	—	
6. son	1/2	1950	—	—		—		
7. son	1/2	1953	—	—		—		
8. daughter	1/2	1955	—	—		—	—	
9. daughter	1/2	1957	—	—		—	—	
10. wife	6	1954					—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 12

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

Relationship	to	age	Examinations 1960	1960	1960	1972	1975	Remarks
1. head of household-wife		1924	—	—		—	—	
2. daughter	1	1942	—	—		—	—	
3. son	1	1947	+T	—		—	—	
4. daughter	1	1954	—	—		—	—	
5. daughter	1	1957	—	—		—	—	
6. wife	3	1947					—	
7. son	3/6	1969					—	
8. daughter	3/6	1972					—	—

ANU ВіН АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 13

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household		1930	—			—		
2.	wife	1	1937	+T	—	—	—		
3.	mother	1	1890	—		—			died
4.	son	1/2	1961				—	—	
5.	daughter	1/2	1963				—	—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 14

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household		1932	—				—	
2.	wfie	1	1935	+T	—	—		—	
3.	daughter	1/2	1959	—	—	—		—	
4.	daughter	1/2	1965					—	—

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 15

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household		1908	—	—	—	—		
2.	wife	1	1918	—	—	—	—		
3.	son	1/2	1940	+T	—	—	—		
4.	daughter	1/2	1944	—	—	—			
5.	son	1/2	1950	+T	—	—	—		
6.	wife	3	1940			—	—		
7.	daughter	3/6	1961					—	—
8.	daughter	3/6	1964					—	—
9.	son	3/6	1966					—	—
10.	daughter	3/6	1971					—	—

АНУ ВіН АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 16

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

Relationship	to	age	Examinations					Remarks
			1960	1960	1960	1972	1975	
1. head of household		1925	—					
2. wife	1	1932	+T	—	—	—		
3. daughter	1/2	1953	+T	—	—	—		
4. son	1/2	1956	—	—	—			
5. son	1/2	1963				—	—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 20

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

Relationship	to	age	Examinations					Remarks
			1960	1960	1960	1972	1975	
1. head of household		1929						
2. wife	1	1936	+T	—	—	—		
3. son	1/2	1959	—	—	—	—		
4. san	1/2	1961				—		
5. son	1/2	1963				—	—	
6. daughter	1/2	1964				—	—	
7. daughter	1/2	1969				—	—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 29

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

Relationship	to	age	Examinations					Remarks
			1960	1960	1960	1972	1975	
1. head of household		1919	—		—	—		
2. wife	1	1922	+T	—	—	—		
3. daughter	1/2	1944	—	—	—	—		
4. daughter	1/2	1946	+T	—	—	—		
5. son	1/2	1950	—	—	—			
6. son	1/2	1954	—	—	—	—		
7. son	1/2	1958	—	—	—	—		
8. daughter	1/2	1948	—	—	—	—		

ANU BiH АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 31

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household — wife		1917	—	—	—	—		
2.	son	1	1937	—					
3.	son	1	1940	—		—			
4.	son	1	1943	—		—	—		
5.	son	1	1946	+T		+T			
6.	son	1	1950	—	—	—			
7.	son	1	1952	+T	—	+T	+T		
8.	wife	3	1940	—	—	—	—		

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 33

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household		1932			—			
2.	wife	1	1936	+T	—	—	—		
3.	daughter	1/2	1955	+T	—	—	—		
4.	daughter	1/2	1957	+T	—	—	—		
5.	son	1/2	1962				—	—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 35

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations					Remarks
				1960	1960	1960	1972	1975	
1.	head of household — wife		1905	+T	—	—			died
2.	son	1	1943	+T	—	—	—		
3.	daughter	1	1942	+T	—	—			
4.	daughter	1	1950	+T	—	—	—		
5.	son	1	1934						
6.	wife	5	1942			—	—		
7.	wife	2	1939				—		
8.	son	2/7	1965				—	—	
9.	daughter	2/7	1968				—	—	
10.	son	2/7	1969				—	—	
11.	daughter	2/7	1969				—	—	
12.	son	5/6	1969				—	—	

АНУ ВиН АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 38

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations 1960	1960	1960	1972	1975	Remarks
1.	head of household		1925						
2.	wife	1	1927	+T	—	—	—	—	
3.	daughter	1/2	1951	+T	—	—	—	—	
4.	daughter	1/2	1953	+T	—	—	—	—	
5.	son	1/2	1955	—	—	—	—	—	
6.	daughter	1/2	1957	—	—	—	—	—	
7.	aunt	1	1904	—	—	—	—	—	

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 45

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations 1960	1960	1960	1972	1975	Remarks
1.	head of household		1908	+T			+T	+T	
2.	son	1	1927	—		—	—	—	
3.	wife	2	1927	—	—	—	—	—	
4.	son	1	1938	—	—	—	—	—	
5.	wife	4	1938	—	—	—	—	—	
6.	son	1	1942	—					
7.	son	1	1945	+T	—	—	—	—	
8.	son	4/5	1956	—	—	—	—	—	
9.	daughter	4/5	1960	—	—	—	—	—	
10.	son	4/5	1958	—	—	—	—	—	
	and to 21 in age from		1942	to 1971 all negatives					

ANU BiH АНУ БиХ

ZAVOD ZA KOŽNE I VENERIČNE BOLESTI
»Dr S. MILOŠEVIĆ« — SARAJEVO

Treated 1960

HOUSEHOLD — LIST 50

Community: TESLIĆ
Village: Rastuša

	Relationship	to	age	Examinations 1960	1960	1960	1972	1975	Remarks
1.	head of household		1920	+T	—	—	—	—	
2.	son	1/6	1944	+T	—	—	—	—	
3.	daughter	1/6	1949	+T	—	—	—	—	
4.	son	1/6	1952	+T	—	—	—	—	
5.	daughter	1/6	1953	+T	—	—	—	—	
6.	wife	1	1943				—	—	
7.	daughter	2	1960				—	—	
8.	son	2	1968				—	—	
9.	wife	4	1952				—	—	

ANU
BiH
АНУ
БиХ

H. HADŽISELIMOVIĆ

BIOMEDICINSKI ASPEKT ISTRAŽIVANJA U MEDICINSKIM NAUKAMA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 18. V 1981, na osnovu recenzije prof. dra A. Nikulina.)

APSTRAKT: Posljednjih godina, iz različitih pobuda, pojavio se izraz biomedicina, čija definicija nije tako precizna, kako se inače događa sa novim pojmovima. Istraživanja u medicinskim naukama sa aspekta biomedicine iziskuju od medicinskih naučnih radnika bolje poznavanje prirodnih nauka i savremenih metoda istraživanja.

Ovakva istraživanja zahtijevaju bolje poznavanje biofizike, genetike, ekologije i biomedicinske tehnike. Preko biomedicinskih metoda danas se rješavaju mnogi medicinski projekti u integrisanom procesu.

Podjela medicinskih nauka na pretkliničke i kliničke više odgovara rasporedu zgrada (instituti i klinike) ili rasporedu predmeta u nastavnom planu medicinskog studija negoli stvarnom stanju ovih nauka. Isto tako, podjela na bazične, eksperimentalne, stomatološke, preventivno-medicinske i kliničke nauke je više ili manje vještački napravljena. Takođe, podjeli na teoretske, osnovne i aplikativne, naročito kliničke, discipline treba se odlučno suprotstaviti.

Danas, u vijeku naučno-tehničkog napretka, neobičnog i uspješnog razvitka nauka i biomedicinske tehnike, stvaranjem mnogih savremenih pomagala za istraživanja u medicinskim naukama, sve smo više orijentisani ka integrisanim medicinskim istraživanjima sa aspekta b i o m e d i c i n e. Odnos prema prirodnim naukama se ispoljava u biomedicinskom shvatanju istraživanja u medicinskim naukama. To se najbolje ogleda u upotrebi savremenih metoda istraživanja, kao što su:

— analiza bioelektričnih signala,
— biomedicinska instrumentacija,
— sistem intenzivne njege,
— biotelemetrija i stimulacija,
— primjena ultrazvuka,

— nuklearna medicina,
— radiologija,
— biomehanika i vještački organi,
— citofizika,
— citogenetika,
— histohemija i biohemijska genetika,
— rekonstruktivne i fluorescentne metode,
— autoradiografija,
— aksijalna kompjuterizovana tomografija i
— elektronska mikroskopija.

Primjenom biomedicinske tehnike mi povezujemo ljekara istraživača sa istraživačima u prirodnim i tehničkim naukama. Takva istraživanja pokazuju jedan novi pristup u medicinskim naukama, ne više u smislu cijepanja medicine u sektore nego u povezivanju medicinskih nauka sa stanovišta unitarne biomedicine.

Posljednjih godina, iz različitih pobuda, pojavio se izraz biomedicina, čija definicija nije tako precizna, kako se inače događa sa novim pojmovima. Istraživanja u medicinskim naukama sa aspekta biomedicine iziskuju od medicinskih naučnih radnika bolje poznavanje prirodnih nauka i savremenih metoda istraživanja. Ovakva istraživanja zahtijevaju bolje poznavanje biofizike, genetike, ekologije i biomedicinske tehnike. Preko biomedicinskih metoda danas se rješavaju mnogi medicinski projekti u integrisanom procesu. Dosadašnja skupa rascjepkanost u naučnim istraživanjima dovela je nordijske škole do takve situacije da su oni krenuli u multidisciplinarna istraživanja sa aspekta biomedicine, naročito u strategijskim pitanjima, ostavljajući mogućnost da se u taktičkim pitanjima može doći do rezultata radeći individualno u jednoj disciplini.

Dozvolite da navedem neke savremene poglede na biomedicinu. Naš istaknuti stručnjak iz oblasti dermatovenerologije, akademik Franjo Kogoj*, na Prvom simpozijumu medicinskih odjeljenja jugoslovenskih akademija nauka 1975. u Titogradu, između ostalog je rekao:

> »Tendencija da se osnovne, fundamentalne (neispravno teoretske) medicinske znanosti odmaknu od primijenjene, aplicirane medicine, imala je i još ima svoje zagovornike. Tu se ne radi samo o razlikama između inverznog i tzv. integriranog i isključivo kliničkog studija medicine, tu je u pitanju mnogo više: u pitanju je spoznaja da razvoj prirodnih znanosti — a medicina svakim danom to sve više postaje — neminovno traži globalne, a ne partikularne koncepcije. Takvu unitarnu medicinu u kojoj se sve spoznaje fundamentalne i aplicirane medicine isprepliću kao raznobojna vlakna u nerazmrsivom klupku, smatramo kao sine qua non za njezin daljnji uspješan razvitak. Dermatologiju možemo znanstveno obuhvatiti samo na unitarno-medicinskoj bazi, jer treba — doduše neophodno potreban — morfološki, statički temelj nadopuniti funkcionalno dinamičkom nadgradnjom. A to je opet moguće samo biomedicinski, to jest svodeći sva normalna i patološka zbivanja na zajedničku općebiološku podlogu. Unitarna biomedicina se mora, dakako, služiti i najkompliciranijim metodama istraživanja te osim toga traži od kliničkog nastavnika velike dodatne napore. Služeći se takvim najkompliciranijim i najsuptilnijim metodama klinička medicina, bez vitalističkih i drugih metafizičkih primjesa, prikazuje patološku situaciju u potpunom skladu s općim biološkim saznanjima i normama uključivo molekularnu biologiju.«

---

* F. Kogoj: *Reforma studija medicine s gledišta dermatologa*, Prvi simpozijum MOKO medicinskih odjeljenja jugoslovenskih akademija, Titograd 1975.

Naš istaknuti anatomo-patolog, prof. dr Ante Zimolo, na simpozijumu »Savremena medicina u nas«, koji je održan u Zagrebu 1976. godine, u svom predavanju »Novi smjerovi patologijske djelatnosti«, između ostalog je naveo:

> »Prodor savremene biologijske znanosti u molekularnu razinu snažno se odrazio i na razvoj patologije koja danas uspijeva otkriti do sada nepoznate ultrastrukturne supstrate patoloških procesa, rane promjene funkcije i energetike stanica, tkiva i organa životinjskog i ljudskog organizma. Patologijsku dijagnostiku u tom sve više oblikuju nova moćna tehnička dostignuća, metode histokemije, naročito enzimologijske i kvantitativne metode elektronske mikroskopije, autoradiografije, fluorescentne mikroskopije, metode imunohistohemije, citogenetike i dr.«

Biomedicinska tehnika je omogućila nova znanja iz oblasti nervnog sistema. Otkriveni su novi moždani putevi, omogućeno je ispitivanje mozga na bazi neuronskih krugova i funkcionalnih sistema senzomotorike. Danas mozak sve više promatramo kao žlijezdu koja luči hormone i antitijela i na bazi tih rezultata razvile su se i nove nauke neuroendokrinologija i neuroimunologija.

Pokojni profesor Grin osposobio je svoj institut savremenim laboratorijama (za svjetlosnu i elektronsku mikroskopiju, histohemiju, biohemiju, fluorescentne i imunofluorescentne metode). On je vrlo korisno povezao rješavanje zdravstvenih i naučno-nastavnih problema u jednoj ustanovi na savremen način i sa stanovišta unitarne biomedicine.

Mi smo, također, registrovali institut za medicinska istraživanja. Sticajem raznih okolnosti nismo uspjeli da ga razvijemo, ali su zato kolege iz Slovenije, koristeći se i našim idejama, napravile vrlo lijep i moderan institut za eksperimentalna medicinska istraživanja u sklopu njihovog fakulteta. Također su organizovali Institut za biomedicinsko informatiko, koji je kompjuterizovan i uključen u evropski Medlars sistem. Ovaj institut je u sastavu Medicinskog fakulteta.

S obzirom na razvoj medicinskih nauka, a naročito s obzirom na izobrazbu mlađeg naučnog kadra u medicini, kao i izbor i valorizaciju projekata, mislim da bi se medicinskim naukama mnogo pomoglo ako bi se izdvojile u posebnu grupu — biomedicinu. Ova grupa bi obuhvatila, pored medicinskih nauka, još i biofiziku, cito- i biohemijsku genetiku, biomedicinsku tehniku, te možda i jednim dijelom ekologiju. U svijetu već postoje i časopisi za biomedicinu koji tretiraju problematiku medicinskih nauka i nekih prirodnih nauka. Grupa biomedicina bi mogla naročito da vodi brigu o razvoju i usavršavanju naučnog kadra, da izabira i valorizuje naučne projekte, slično onom što postoji u svijetu kao »Research medical council«. Ova grupa bi, mislim, pravilno riješila odnos medicinskih nauka prema zdravstvu, koje dobrim dijelom predstavlja našu interesnu zajednicu, i tu bi pravilno rješavanje naučne problematike u zdravstvu sa aspekta biomedicine omogućilo brži razvitak savremene medicine u nas.

Bolje poznavanje narodne medicine iziskuje od nas da naučno proučimo ta narodna iskustva i da ono što je dobro i korisno primijenimo i u naučnoj medicini. U Kini postoje dvije medicine: naučna narodna, koje se međusobno dopunjuju i koriste u dijagnostici, liječenju i naučnom istraživanju. Amerikanci su preko svojih instituta krenuli u intenzivno ispitivanje afričke narodne medicine (liječenje hipnozom i sugestijom, muzikom, snom

i specijalnim banjskim procedurama i amfiteatrima u prirodi). Sovjetski Savez preko posebnih medicinskih grupa ispituje trave koje se koriste u narodnoj medicini, kao i njihovu ljekovistost. Biomedicina, koja povezuje medicinske nauke i neke prirodne nauke, mogla bi nam veoma mnogo pomoći u pravilnom rješavanju rezultata konzervativne medicine (starije metode liječenja) kojoj ćemo se morati vratiti bar jednim dijelom, iz finansijskih razloga. Sedma funkcionalna grupa, u kojoj se sada nalazimo, sa istorijskog stanovišta (Aristotel, Platon i savremenici, kao i doba do renesanse), ne predstavlja heterogenu grupu, ali gledano iz XX vijeka i s obzirom na izdiferenciranost nauka u našem vijeku, ova grupa je veoma heterogena. Ako se ide za tim da se naukama pomogne da rade na savremen način, onda mislim da bi bilo svrsishodno izdvojiti medicinske nauke u posebnu grupu — biomedicinu.

HADŽISELIMOVIĆ, H.

BIOMEDICAL ASPECT OF THE INVESTIGATIONS IN MEDICAL SCIENCES

SUMMARY

In recent years, from various motives, there has appeared the term — biomedicine — whose definition is not very precise, which usually happens with new concepts. Investigations in medical sciences, from the aspect of biomedicine, require a better knowledge of natural sciences and modern methods of research.

These investigations require a better knowledge of biophysics, genetics, ecology and biomedical techniques. Many medical projects in an integrated process are solved by biomedical methods nowadays.

LITERATURA

Kuprijanov, V. V.: *Morfologičeskije nauki v SSSR i naučno-tehničkij progress.* Tipografija Metrosnaba. Pervij Moskovskij ordena Lenina i ordena krasnogo znamenii, Medicinski institut J. M. Sečenova, Moskva 1974.

Hadžiselimović, H.: *Završeni istraživački radovi iz oblasti medicinskih nauka.* Republička zajednica za naučni rad, 1—3 (1974), Sarajevo.

Towards more effective biomedical research. W. H. O. Chronicle, Vol. 30, № 9: 357—379 (1976), Geneva.

Zimalo, A.: *Novi smjerovi patologijske djelatnosti.* Simpozij suvremena medicina u nas, Zagreb, 13—14 (1976).

Kogoj, F.: *Reforma studija medicine s gledišta dermatologa.* Prvi simpozijum međuakademijskog koordinacionog odbora medicinskih odjeljenja jugoslo-

slovenskih akademija. Crnogorska akademija nauka i umjetnosti, str. 7—12 (1977).

Hadžiselimović, H.: *Istraživački radovi u medicinskim naukama.* Akademija nauka i umjetnosti BiH, Posebna izdanja, knjiga XXXIII, str. 107—112 (1977).

Savjetovanje: *Položaj i uloga Akademije nauka i umjetnosti u našem samoupravnom socijalističkom društvu.* Posebna izdanja, knjiga XLV, Sarajevo 1979.

Hadžiselimović, H.: *Problemi uzdizanja naučnih kadrova u Bosni i Hercegovini.* Savjetovanje u Akademiji nauka i umjetnosti BiH, 17. novembar 1979 (u štampi).

ANU BiH
АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ

S A D R Ž A J

Strana

ŽIVOT I DJELO AKADEMIKA JOSIPA JEŽIĆA 3

BIBLIOGRAFIJA AKADEMIKA JOSIPA JEŽIĆA 7

RADOVI:

1. *A. Nikulin i Edita Gmaz- Nikulin:*
   Konorarna tromboza i infarkt miokarda — Koronarthrombose und Herzinfarkt 23
2. *Hasna Mesihović:*
   Poremećaji u koagulacionom statusu pod uticajem terapije salicilatima kod bolesnika sa reumatskom bolešću i juvenilnim reumatoidnim artritisom — The Disorders in Coagulation Status under the Effects of Salicylate Treatment in Patients with Rheumatic Disease and Juvenile Arthritis 37
3. *N. Mulabegović i S. Huković:*
   Modifikacija neuromišićne transmisije u ontogenezi — The Modification of Neuromuscular Transmission in Ontogenesis 49
4. *J. A. Gaon:*
   Longitudinalna ispitivanja rezistencije ušiju tijela *(Peduculus humanus)* na insekticide u Bosni i Hercegovini — Longitudinal Investigations of the Resistance of the Body Lice *(Peduculus humanus)* to Insecticides in Bosnia and Herzegovina 57
5. *I. Brkić, S. Brkić, H. Kulenović, M. Tomašević i H. Aganović:*
   Promjene u preejekcionom periodu karotidograma bolesnika sa preboljelim infarktom miokarda — Die Veränderungen der pre-ejektionsperiode im Karotidogramm bei Kranken nach dem Myokardinfarkt 67
6. *R. Dobardžić, H. Serdarević, Azra Mahmutćehajić i Edita Sučić:*
   Interpretacija nalaza fluorescirajućih bacila u sputumu pri aplikaciji auraminske mikroskopske metode — Interpretation of the Find of Flourescent Bacilli in Sputum using the Auramine Microscopic Method . . 73
7. *Vesna Hadžiomerović i M. Macanović:*
   Prognostičke vrijednosti DNCB-testa kod karcinoma Larinksa — The Prognostic Values of the DNCB-Test in the Larynx 81
8. *Silva Petronijević i S. Huković:*
   Određivanje prostaglandina u tkivu upaljene gingive — Assay of Prostaglandines in a Inflamed Tissue of the Gums 89
9. *L. Ajello and L. Ožegović:*
   Dermatophytes and Keratinophilous Fungi Isolated from the Soil in Regions of Endemic Dermatophytoses in Bosnia — Dermatofiti i keratinofilne gljive izolirane iz zemlje u područjima endemskih dermatofitija u Bosni 97
10. *J. A. Gaon i B. S. Telebak:*
    Prevalencija C. F. antitijela za R. Prowazeki u seoskom stanovništvu regiona Sarajevo — The Prevalence Rate of C. F. Antibodies Against R. Prowazeki in Rural Population of Sarajevo District 101
11. *S. Huković i Jela Vasić-Grujić:*
    Prilog farmakološkoj analizi saponizida — Ein Beitrag zur Pharmakologischen Analyse der Saponinen 111
12. *L. Ožegović, E. I. Grin and L. Ajello:*
    Natural Course ef Endemic Dermatophytoses in Bosnia and Herzegovina — Prirodni razvoj endemskih dermatofitija u Bosni i Hercegovini . . 121
13. *H. Hadžiselimović:*
    Biomedicinski aspekt istraživanja u medicinskim naukama — Biomedical Aspect of the Investigation in Medical Sciences 141

ANU
BiH
АНУ
БиХ

Štampa: Štamparija »DES« — Sarajevo
Za štampariju: Sulejman Fejzagić, graf. inž.
Tiraž 800