

**Dr sc. med. PUNIŠA BELIĆ,**  
specijalista dečije hirurgije i hiperbarične medicine, docent na  
medicinskom fakultetu na predmetu hirurgija sa ratnom hirurgijom

**Dr sc. med. ĐORĐE MAČVANIN,**  
specijalista anestezije, naučni saradnik ECPD, docent,  
direktor Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine u Novom Sadu

**Dr med. DRAGAN ŠARAC,**  
lekar na specijalizaciji iz dečije hirurgije

## NOVA KOŽA

*Recenzenti:*

Prof. Dr sci. Miroslava Dokmanović-Đorđević  
Prof. Univ. Dr sci. med. Sava Perović

*Izdavač:*

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine  
Novi Sad

*Šef izdavačke delatnosti:*  
Nada Malenčić, dipl. oec.

*Lektor:*

Gordana Sušnjar, profesor

*Štampa i realizacija:*  
INTERCOM, Novi Sad

CIP-Katalogizacija u publikaciji  
Biblioteka Matice srpske, Novi Sad

616.5:618.46

БЕЛИЋ, Пуниша

Nova koža / Puniša Belić, Đorđe Mačvanin, Dragan Šarac. – Novi Sad :  
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine, 2000 (Novi Sad : Intercom). – 88, 80  
str., [11] str. s ilustr. ; 24 cm

Nasl. str. prištampanog prevoda: New skin / prevodilac Aleksandra Popović. – Izvorni tekst i  
prevod štampani u obrnutim smerovima. – Tiraž 500. – Bibliografija uz poglavlja.

1. Мацванин Ђорђе 2. Шарац Драган  
а) Кожа – Лечење – Амнионска мембрана б) Дерматологија – Амнионска  
мембрана

PUNIŠA BELIĆ

ĐORĐE MAČVANIN

DRAGAN ŠARAC

# NOVA KOŽA

NOVI SAD, 2000

### *O knjizi:*

NOVA KOŽA je monografija koja je plod dugogodišnjeg rada, ličnog iskustva i kliničkog zapažanja autora, ali isto tako i sistematskog praćenja stručne literature, stručnih i naučnih dostignuća ostvarenih u savremenoj medicini.

Dr Belić i koautori su prišli ovom zadatku veoma ozbiljno, stručno i kompetentno i sa puno znanja i odgovornosti upoznaju čitaoce sa relevantnim činjenicama i podacima.

U delovima u kojima su vrlo kompetentni poznavaoi problema, autori su dosledno ostali na svojim stanovištima kao istaknuti istraživači i najbolji poznavaoi svoje oblasti.

Prof. Dr Miroslava Dokmanović-Đorđević

U svom radu hirurg otvara, rasčlanjuje do sitnica, ispravlja, premešta, odstranjuje, a na kraju zatvara. U ovom u celosti posebnom radu, autori odlaze i dalje. U tekstu kažu: "Nastojali smo da prodremo do najvećih dubina..." Odlaze do same ćelije. Tako daleko, ali ne do kraja. Potom otklanjaju još jedan veo i prezentuju zbivanja na nivou ćelijskih organela. Od tog nivoa se formiraju lestvice koje vode ka površini. Na njoj nema više praznine, jer se tamo nalazi NOVA KOŽA.

Hirurg je strpljivo povezivao atome i molekule kiseonika sa mnogim drugim. Preko transformacije energije iz jednog vida u drugi, pod određenim uslovima, došao je do nečeg novog. Egzaktnost elektronske mikroskopije je jedan nevidljiv svet, preko fotografije, dovela u naše društvo i učinila ga onim što jeste: prirodnim i jasnim. Autori sve vreme zadržavaju svoju aktuelnost. Nekad su makar i jedan korak, ispred. Prepoznatljivom lakoćom inkorporiraju istraživanje marketinga u zdravstvu i menadžment u njemu.

Celovitost analiza i jasnost u zaključivanju ukazuju na stalnu prisutnost neophodne stručnosti. Zaokruživanjem multidisciplinarnosti u prilazu jednoj materiji koja se nalazila u dubokoj senci, ona izlazi na svetlo dana, postaje jasna i lepa u svojoj osobnosti.

Prof. Univ. Dr sci. Sava Perović

## SADRŽAJ

Predgovor 1 -----	7
Predgovor 2 -----	9
Uvod (embriologija) -----	11
Elektronska mikroskopija i histofiziologija -----	21
O amnionskoj tečnosti -----	31
O kiseoniku, drugim gasovima i tečnostima -----	34
Biohemija i fiziologija (kiseonik u životu ćelija) -----	42
Alergološko – imunološke reakcije -----	49
Okidač -----	56
Koža -----	59
Istraživanje marketinga u zdravstvu -----	66
Rezultati -----	82

## PREDGOVOR 1

Moj prvi susret sa amnionskim membranama dogodio se u Kliničko-bolničkom centru u Zemunu.

U to vreme sam pravio prve korake u novijoj medicinskoj grani, poznatoj kao hiperbarična medicina. Potom sam, iz navedenog područja, odbranio i doktorsku disertaciju.

Amnionske membrane su tada bile ono što je u medicinskom žargonu poznato kao "uzgredan nalaz". Neko to zove sudbinom, neko pukim slučajem. Neka budu oba zajedno, jer tada nastaje infekcija u vezi sa ovom problematikom. Ona prodire duboko, jako duboko u razmišljanja i ostavlja neizbrisiv ožiljak. Možda je baš zato, kasnije, jedan vid našeg lečenja bio i borba protiv ožiljaka, ali na koži.

Mnoga razmišljanja iz vremena ginekološkog internata tada su bila materijalizovana. Mogao sam da ih gledam (amnionske membrane), čak i da ih dodirnem.

"Uzgredan nalaz" je morao da ide na sporedan kolosek, ali nije nikad zaboravljan.

Teza je davno odbranjena.

Sticajem okolnosti, koje uvek imaju samo jednog pravog režisera, a njegovo ime je život, sporedni kolosek je prestao to da bude. Njime će proći mnogi vozovi: lepi i ružni, prijatni i neprijatni, a svi oni su kloparali ka ovoj knjizi.

Kao što sam napisao i u doktorskoj disertaciji, i ovde izražavam neizmernu zahvalnost mom poznatom učitelju – doktoru Deklevi, čuvenom »čika-Nikoji«, jer mi je odškrinuo vrata iz ove oblasti. Ukazao mi je na mnoga tamna mesta u njoj, koja bi, po njemu, vredelo »čačkati«.

Jedan od autora.

## PREDGOVOR 2

Tim koji je mnogo, mnogo radio na rešavanju ove problematike čine ljudi različitih stručnih profila medicine. Uglavnom su doktori medicinskih nauka. Neki imaju i dve specijalizacije.

Ne koristeći paravan ma kakve vrste skromnosti, ističemo da se radi o nejmerodavnijim osobama u njihovm sferama interesovanja i rada.

Da bi svi delovi ovog saopštenja imali identičan nivo, logično je da smo morali da tražimo pomoć od drugih, takođe stručnih osoba... Neki od njih su bili, i još uvek jesu, pravi genijalci.

Sada im izražavamo ogromnu zahvalnost za sve vreme provedeno sa nama i zbog nas. Za strpljenje (verovatno ih je držalo: stpljen-spašen). Hvala im za utrošene energije: fizičke, psihičke, električne i sve druge. Za aparate i sprave. Za nove, zbog nas konstruisane naprave.

Izvinjavamo se ako smo bili daveži.

Zahvaljujemo se svim onima koji su nas i indirektno podržavali. Zahvalni smo i onima koji su nas omalovažavali i smetali. Oni su bili najveći podstrek da istrajemo.

Svi autori

## UVOD (EMBRIOLOGIJA)

Kraj oplodnje jeste početak života. Mnogi smatraju da, kako sa biološkog, tako i sa filozofskog aspekta, život još nije suštinski definisan.

S druge strane, definicija oplodnje je jasna: "Oplodnja predstavlja spajanje ženskog i muškog gameta". U humanoj populaciji ovo spajanje se događa u ampularnom delu jajovoda.

Zašto ima toliko spermatozoida, a samo jedan oplodi žensku jajnu ćeliju?

Dosta je vremena proteklo dok nije dobijen definitivni odgovor na ovo pitanje. Savremena molekularna biologija i biohemija dale su, smatra se, pravi odgovor, koji se bazira na nedvojbenim eksperimentalnim nalazima.

Spermatozoidi se kreću ka jajnoj ćeliji, a da ih niko i ništa ne "vuče" ili "vodi". Susret s njom je slučajni. Kako je slučaj čest, naučnici je dosta puta pomogao da iznađe i pravi put i smer. Merenjima na nivou angstrema utvrđeno je da je ženska polna ćelija jako velika, a da je broj manjih, muških polnih ćelija više nego znatan. Priroda je ovde pomogla slučaju brojem spermatozoida. Zato se susret događa. Zato postoji život.

Sa sigurnošću se može reći da čitav niz hemijskih faktora, koji se globalno mogu nazvati - *medijatorima*, predstavlja važan teren koji pogoduje navedenom susretu. Mnogobrojni eksperimentalni radovi su izdiferencirali dve najbitnije materije u ovom, relativno kratkom, a za život tako važnom susretu. Na jednoj strani je *fertilizin*. Po svom hemijskom sastavu nalazi se na sredini između mukopolisaharida i glikoproteina, a molekularna težina mu je 10 000. Dokazano je da je najveće njegovo prisustvo na površini spermatozoida. Neposredno pred oplodnju dolazi do reakcije *fertilizin-antifertilizin*, čiji je osnovni cilj da u prvom momentu znatno smanji broj muških polnih ćelija oko ženske polne ćelije, a potom da omogući spajanje samo jednog spermatozoida sa jajnom ćelijom, odnosno ulazak samo jednog muškog gameta u ženski. Samo prodiranje muške polne ćelije ne znači istovremeno i oplodnju. Spermatozoid, koji je doživeo penetraciju i zadržao sva karakteristična svojstva, podleže dodatnim promenama, koje prethode oplodnji. Prva od onih koje slede poznata je pod imenom

– *kapacitacija*, a podrazumeva biološko-biohemijsku pripremu muškog zigota za oplodnju.

Biološki deo uokviruje zadržavanje svih polnih karakteristika, koje su genetski određene. Biohemijske promene su strukturalno znatno uočljivije. U ovom delu pripreme za oplodnju, muška polna ćelija gubi glikoproteinski deo svoje membrane. Posle ovog gubitka membrana spermatozoida, stvoreni su uslovi za nastanak događaja koji su poznati pod nazivom – *akrosomska reakcija*. Najznačajnije promene događaju se u omotaču akrosoma, a sve sa ciljem da muška polna ćelija lakše proдре u žensku. U trasiranju navedenog puta, najznačajniju ulogu imaju sledeći enzimi:

1. *hijaluronidaza*
2. Dva enzima koja su po svom hemijskom sastavu vrlo slična *tripsinu*
3. *lizin*

U rastvaranju *pelucidne zone (zona pellucida)*, najveći deo reakcije na sebe preuzima lizin. Hijaluronidaza i sluznica jajovoda pomažu pokretnoj muškoj polnoj ćeliji da savlada barijeru koju predstavlja korona radijata (corona radiata). Napredak tehnologije, posebno nekih grana (elektronska mikroskopija i novije biohemijske tehnike) omogućilo je autorima (1), (9) da dođu do novijih podataka, o kojima se ranije samo razmišljalo, a oni ukazuju na to da akrosomsku reakciju najviše podstiču i usmeravaju *adrenalin i noradrenalin*. Prednosti navedenih tehnika otvaraju još više vrata i unose nova svetla i saznanja. Postiže se i poimanje kontinuiteta u smislu hronoloških zbivanja u procesu oplodnje (12). Prevažodno u odnosu na zbivanja vezana za vreme, jasno se mogu izdvojiti tri dela, ali uvek povezana u celinu koja je neophodna za uspešnu oplodnju i nastanak novog života. Istovremeno, uz poštovanje hronologije, insistira se i na anatomsko-fiziološkim promenama koje su karakteristične za svaku fazu.

Prvi deo:

prodiranje spermatozoida kroz koronu radijatu

Drugi deo:

prolazak muške polne ćelije kroz zonu pelucidu

Treći deo:

spajanje membrana ovocite i spermatozoida

Početak prve faze označen je oslobađanjem hijaluronidaze iz akrosomskog dela spermatozoida. Po oslobađanju, ovaj ferment odmah počinje da ispoljava svoje osnovno dejstvo. Ono se ogleda u aktivnom, mikroskopski jasno vidljivom razdvajanju ćelija korone radijate. Hijaluronidaza je uspešno rastvara, tako da ona gubi kompaktnost koja je do tada postojala. Time se ruši jedna prepreka i stvara se prostor kroz koji prolazi muška polna ćelija. Ostvaren je još jedan pomak napred, ali nikako nije završen ceo put. U povezanom lancu zbivanja postoji još barijera, u čijem otklanjanju, ako izostane samo jedan faktor, proces može biti zaustavljen. Neki radovi (11) iz ove oblasti ukazuju da u procesu razdvajanja ćelija korone radijate hijaluronidazi dosta pomažu enzimi koje luči sluzokoža jajovoda. Razdvajanjem navedenih ćelija i prolaskom spermatozoida kroz njih, pređena je samo jedna trećina predstojećeg puta. Prirodom postavljen, zadatak se nastavlja i ulazi u drugu fazu.

Prolazak muške polne ćelije kroz zonu pelucidu:

Ova zona je još jedna od prepreka na putu oplodnje. Nije ni manje ni više važna od drugih, ali nosi određenu specifičnost. Smatra se da ako spermatozoid prođe ovaj deo puta, onda je ušao u ovocitu. Detaljnije hemijsko-biohemijske analize (3) na ovom nivou ukazale su na postojanje jedne belančevine, čija se uloga ogleda u tome da predstavlja specifičan receptor za spermatozoide. Proces prolaska muške polne ćelije kroz ovaj sloj takođe je udružen sa važnim biohemijskim reakcijama, sve sa ciljem da se proces što uspešnije dovede do kraja. Odvijanje ovih reakcija je hronološki vrlo precizno određeno, a one su usmerene potrebnim brojem katalizatora. Značaj pojedinih materija u ovim procesima dugo je bio diskutabilan. Noviji radovi ukazuju (1) da se, ipak, jedna materija može izdvojiti kao značajnija, u smislu odvijanja udarnih funkcija na putu koji stoji između ženske i muške polne ćelije. To je *akrosin*. Kad su ispunjeni svi uslovi koji su prirodom predviđeni, onda prolazak spermatozoida kroz ovu barijeru traje relativno kratko. U istom vremenskom intervalu, na

spoljnom delu membrane događaju se promene za koje se može reći da se kreću u suprotnom smeru. Svi raspoloživi mehanizmi na navedenom delu muške polne ćelije, sada su usmereni ka onemogućavanju prodora bilo kojeg drugog spermatozoida. Neumoljivost i nepogrešivost ovog procesa ogleda se u tome što samo jedan spermatozoid može da oplodi žensku polnu ćeliju. Ovo je potvrda da samo pokretljivost, koja je kod spermatozoida izuzetna, bez određenih biološko-biohemijskih reakcija, nije dovoljna za oplodnju ženske polne ćelije. Ako se ipak dogodi da dva spermatozoida oplode jednu ovocitu? Izuzetne retkosti potvrđuju da se i ovako nešto može dogoditi. Toliko predostrožnosti, toliko fizičkih i hemijskih barijera, ali se ipak desi. No priroda i za ovakve slučajeve ima rezervne varijante za svodenje situacije u normalne okvire. Ovakvi događaji dovode do takve hromozomske kombinacije koja je inkompatibilna sa životom ploda. Još je veća retkost da i u ovakvoj situaciji dođe do rođenja. Sledeća rezervna varijanta jeste da priroda takvo novorođenče osuđuje na neživljenje. Zato se komotno može reći da je normalna oplodnja jedan od preduslova da bi se ostvario život.

Spajanje membrane ovocite i spermatozoida

Po odvijanju akrosomske reakcije, spermatozoid, jednog momenta, dolazi u položaj u kome mu je prednji deo glave prekriven samo unutrašnjom akrosomskom membranom. U toj situaciji dolazi do laganog spajanja plazmolema obeju jajnih ćelija. Ovaj proces, donekle, može da deluje kao spor, ali je sa fiziološkog aspekta vrlo upečatljiv. **Po prvi put u procesu oplodnje, sjedinjuju se dva dela, dve ćelije, i čine novi kvalitet.**

U delu koji se nastavlja iza akrosoma, plazmolema spermatozoida se spaja sa mikrovilima ovocite.

U humanoj populaciji, kada dođe do ulaska muške polne ćelije u žensku, dolazi do nekoliko reakcija, koje se odvijaju sledećim redosledom:

1. kortikalna reakcija
2. zonska reakcija
3. nastavak druge mejotske deobe
4. metabolijska aktivacija jajne ćelije

Sve što dalje sledi ima samo jedan zadatak – da više ni jedan spermatozoid ne proдре u jajnu ćeliju. Ako se posmatra sa stanovišta broja muških polnih ćelija i njihove pokretljivosti, onda je jasno da je u lancu događaja svaka karika važna.

#### ***Kortikalna reakcija***

Kortikalni deo jajne ćelije izlučuje specijalna zrnca, čije delovanje na membranu iste prestrojava njena svojstva tako da ona postaje nepropustljiva za druge spermatozoide.

#### ***Zonska reakcija***

Spomenuto je da se pre oplodnje, na posebnim mestima na ženskoj jajnoj ćeliji nalaze specijalni receptori za spermatozoide. Ova reakcija ima zadatak da u potpunosti ukloni ove receptore.

#### ***Nastavak druge mejotske deobe***

Nastavak i završetak druge mejotske deobe ogleda se u formiranju definitivne ovocite. Jedna od najvažnijih karakteristika definitivne ovocite jeste haploidan broj hromozoma.

#### ***Metabolijska aktivacija jajne ćelije***

S pozicija današnjih saznanja, stoji se na stanovištu da spermatozoid nosi u sebi faktor koji je pokretač značajnih metabolijskih zbivanja (3). Na prvom mestu dolazi do enormnog povećanja oksidativnih reakcija. **Mikromerenja su pokazala da se potrošnja kiseonika povećava čitavih šest stotina puta!** Podatak je više nego impresivan. Teško je ostati ravnodušan. Od ovog momenta, razmišljanja o kiseoniku ne prestaju. »Pelcovanje« je početno, a imunitet je doživotan.

Promene na nivou elektrolita su takođe značajne. Pri tome se misli na promene koncentracije pojedinih elektrolita, kako u jajnoj ćeliji, tako i u njenoj okolini. Izmene u jonskoj koncentraciji utiču i na promenu njenog oblika. Smanjuje joj se volumen i ona se skvrčava. Najizraženije su promene koncentracija jona K, a oko nje jona Ca. Povećanje broja ribozoma ukazuje na znatniju sintezu belančevinskih materija. Sve ovo liči na jednu pravu, kompleksnu borbu da nastane život. Ona ga neće napuštati sve do njenog kraja.

Držeći se maksime »Si quid agis confice« – nastavljamo u istom smeru.

Redosled zbivanja posle spajanja ženskog i muškog gameta

Posle spajanja ženskog i muškog gameta u delu razvijenog i zdravog ženskog tela, dolazi do početka nastanka novog organizma. Stvorio se novi život. Novi organizam će u svom daljem razvoju i rastu nositi karakteristike obe polne ćelije od kojih je nastao. Jedna od novih karakteristika jeste **diploidan broj hromozoma.**

Sledeći stadijum u razvoju poznat je kao – **mitotička deoba.**



Njene karakteristike su: prvo nastaju dve nove ćelije, zatim četiri i tako dalje, dok se u potpunosti ne oformi novi organizam sa svojim karakteristikama. Prve ćelije koje će nastati pomenutom deobom nazivaju se – *blastomere*. Pri nastavku deljenja, veći broj ćelija se grupiše u formaciju koja izgledom podseća na plod dudu, pa je odatle i dobila ime – *morula* (Sl. 1). Od momenta oplodnje, stvaranje novih ćelija i njihovo grupisanje do oblika morule u humanoj populaciji odvija se u vremenskom periodu od tri dana. U odnosu na dalji tok, novi oblik života sada zauzima svoj početni položaj. Morula se nalazi ispred ulaza u uterus. Od ovog stadijuma deoba se i dalje nastavlja. Daljim povećanjem broja ćelija dolazi do njihovog pregrupisanja u smislu promene mesta i neke vrste razdvajanja, što će kasnije biti sve upadljivije. Jedan deo ćelija se postavlja više unutar tvorevine, čineći tzv. – *unutrašnju ćelijsku masu*. Druga grupa ćelija se postavlja više na periferiju, obrazujući – *spoljni ćelijski sloj*. Novostvorene i pregrupisane ćelije još uvek zadržavaju oko sebe sloj zone pelucide. Deljenjem i razvojem koji sledi dolazi do novih, sasvim jasnih diferencijacija. Od ćelija koje su grupisane više ka unutrašnjem delu nastaje embrion. Spoljne ćelije prvo formiraju – *trofoblast*, a daljim razvojem on će ući u sastav placente. Novije tehnike u istraživanju promena posle oplodnje utvrdile su jednu interesantnu pojavu (7). Svakom daljom deobom ćelije se smanjuju, tako da jednom stvorena morula više ne menja svoju veličinu. Ali ne miruje. Putuje dalje. Ulazi u matericu. Od tada se ona menja. Najizraženije promene se dešavaju na membrani pelucidi, a ogledaju se u sledećem: rastresitost njenih ćelija se povećava u dovoljnoj meri da omogući ulazak tečnosti iz okoline u njenu unutrašnjost. Prodor tečnosti uslovljava stvaranje šupljine unutar morule, čiji je sadržaj ista tečnost. Tako je nastao novi oblik koji se naziva – *blastocela*. Deo ćelija koji se nalazi unutar duplje grupiše se i gradi – embrionalni čvorić. Postojeća tečnost s vremenom potiskuje ovu grupu ćelija do samog pola tvorevine. Time se stvara nova struktura, koja se karakteriše prisustvom šupljine ispunjene tečnošću i delom ćelija koje su grupisane u predelu pola. Njeno ime je *blastula*.

Radi još veće diferencijacije, kada se ističe vremenska razlika u razvoju, neki autori koriste i naziv – *rana blastula* (2) (Sl. 2). Omotač ovog stadijuma u razvoju oplodene ćelije sa diploidnim brojem hromozoma čine ćelije čije ime je – *trofoblast*. Još jedna karakteristika rane blastule jeste da se gubi zona pelucida. Njenim nestankom

stvoreni su znatno povoljniji uslovi za dejstva enzima ćelija trofoblasta. Za korak u razvoju koji predstoji, ovi enzimi imaju i pomoć od ćelija endometrijuma. Ako se razvoj oplodene ćelije i dalje odvija u fiziološkim uslovima, onda, negde oko šestog dana od oplodnje, ćelije trofoblasta počinju da prodiru i da se smeštaju između ćelija gornjeg sloja epitela uterusa. Kada se ovo događa, stadium nosi ime – *kasnija blastocela* (Sl. 3). Ovaj važan stepenik u daljem opstanku i razvoju zigota poznat je kao – *nidacija*. Analizom dobijenih podataka nađeno je da čak tridesetak procenata oplodjenih jajnih ćelija ne nastavlja dalji razvoj. Kod takvih slučajeva, sve se završava u toku prve nedelje kao jedna vrsta abortusa, koji makroskopski ostaje neprimećen. Razlozi za zaustavljanje daljeg razvoja oplodene ćelije mogu biti mnogostruki: od nepravilne penetracije spermatozoida, do nemogućnosti pravilne implantacije. U drugoj nedelji razvoja, zahvaljujući sve izraženijoj invazivnosti ćelija trofoblasta, dolazi do intimnije veze između embriona i majke. Od momenta kada se blastocela prvo uvlači, a zatim postaje sastavni deo endometrijuma, u području trofoblasta počinju da se diferenciraju dva sloja: spoljni, zvani – *sinciotrofoblast*, i unutrašnji ili *citotrofoblast*. Od momenta svog nastanka, sinciotrofoblast je zadužen za ishranu ploda. Istovremeno, u predelu embrionalnog pola, između trofoblasta i embrionalnog čvorića, javljaju se prve pukotine. One se s vremenom udružuju u jedinstvenu šupljinu – *amnionski prostor*, koji je oivičen praćelijama amniona, budućim *amnionskim ćelijama*. Ovo je prvi zvaničan susret sa ovim ćelijama. Odavde počinje ushićenje. Javlja se okupacija nečim, koja prelazi u preokupaciju i trasira jedan deo životnog puta, koji će, sigurno, trajati i posle života. Nastaviće to neko, možda mnogi?. »Preokupacija« je adekvatan izraz, jer to znači da je dosegnuto »ono« što više ne napušta, i podstiče na sve vrste radova: eksperimentisanje, lečenje, snimanje, pisanje i razmišljanje. Ovo poslednje liči na Raskolnjikova... ali ne smeta. Što se kraja priče tiče, o njemu ne znam mnogo. Mislim da će preživeti mnoge druge krajeve.

U daljem razvoju, ćelije embrioblasta se diferenciraju u dva jasno različita sloja. Deo sastavljen od visokocilindričnih ćelija čini *epiblast*. Nešto niže postavljene, ćelije kuboidnog oblika grade *hipoblast*. Oba ova sloja, iako su sastavljena od različitih ćelija, ulaze u sastav *embrionalnog štita*. Uz procese diferencijacije ćelija, nastavlja se implantacija blastule sve dublje u ćelije uterusa. Oko desetog dana od oplodnje, defekt koji nastaje ugnjezdavanjem blastule u endometrijum

biva prekriven fibrinskim naslagama. U samom sinciciotrofoblastu, u predelu embrionalnog pola, pojavljuju se *lakune*. One se vrlo brzo ispunjavaju krvlju majke. Krv potiče iz razorenih kapilara endometrijuma i od sada hrani i plod. Ove lakune hrane i embrionalni štit. Razmena materija se, najvećim delom, obavlja putem difuzije. Zbog svoje važnosti za ishranu, lakune se brzo uvećavaju. Posmatranjem ovog stadijuma uočava se da dominiraju lakune, te se on naziva – *lakunarni stadijum* (Sl. 4).

L – upadljivo uvećan broj lakuna.

AŠ – svojim uvećanjem, amnionska pukotina prestaje to da bude, i sada nosi naziv – *amnionska šupljina*.

ŽK – prvo pojavljivanje žumančane kese.

Ako se hronološki posmatra, može se zaključiti da je najraniji period bitisanja ploda ispunjen značajnim promenama. Po nekoliko novih karakteristika pojavljuje se u toku pola dana. Na osnovu dosadašnjeg poznavanja ovih procesa, kada se sumiraju rezultati koji su proizvod promena iz sata u sat – ako se ne prati razvojni period od samo četrdeset i osam sati, javlja se »velika crna mrlja«, koja je za mnoge vrlo teško premostiva. Stvaraju se istovremeno i novi slojevi i nove šupljine, a sve je to pra- od nečeg što će nastati u daljem razvoju.

Globalni pogled na situaciju daje sledeću sliku: razvoj oplodene jajne ćelije je vrlo intenzivan. Posle nidacije nalazi se ispod endometrijuma. prekriva je krvni koagulum pomešan sa raspadnutim ćelijama i fibrinskim trakama. Intenzivnost procesa razvoja ogleda se i u tome što već sledećeg dana (jedanaesti) mesto gde je implantirana blastocela biva prekriveno novoformljenim, jasno diferenciranim epitelom. U istom vremenskom periodu, promene embrionalnog pola se nastavljaju. Lakune se proširuju. To je pozitivno, ali je manje značajno u odnosu na njihovo spajanje, kojim se postiže znatno uvećanje njihovih zapremina (Sl. 5).

UV – uvećane lakune znatno povećanih zapremina

AŠ – amnionska šupljina

ŽK – žumančana kesa

Oformljuje se čitava mreža lakuna, koje po svojoj gradnji i funkciji čine početak pojave – *interviloznih prostora*. Kapilari endometrijuma se proširuju i znatno obogaćuju krvlju, tako da poprimaju sinusoidne oblike. Na ovom nivou progressa kojim grabi oplodena jajna ćelija, ćelije sinciciotrofoblasta ponovo ispoljavaju agresivnost, koja je, ovog puta, usmerena prema zidovima kapilara,

koji su znatno prošireni i koji su dobili spomenute sinusoidne oblike. Narušavanjem integriteta ovih krvnih sudova dolazi do prodiranja krvi majke u lakunarnu mrežu ploda. Tako se stvaraju prvi prostori za nastanak placentarne cirkulacije. U predelu embrionalnog štita i trofoblasta, koji su jasno izdiferencirani, javljaju se nove ćelije. Na osnovu mikroskopskih nalaza, zaključeno je da su njihove karakteristike najbliže ćelijama mezenhima. Intenzitet u razvoju ćelija, kao i pojava njihovog polimorfizma, nastavljaju se. Sve više se težište premešta na raznolikost, kako ćelija, tako i novih formacija koje one stvaraju.

Vremenski gledano, razvoj oplodene jajne ćelije je stigao do druge nedelje. Nastavljaju se ćelijske deobe i njihova grupisanja u posebna tkiva, a potom i organe. Embriion živi i razvija se.

## LITERATURA

1. Anderson E: Analysis on the cleaving human embryo, 1978, Research in Reproduction, Vol. 11, N 4:2-3
2. Aplin JD: Implantation, Trophoblast differentiation and haemochorial placentation. J. Cell Sci., 99-681, 1991
3. Balinsky BI: An Introduction to Embryology, 1975, ed. Saunders com. Philad. London
4. Benirschke K: Implantation and placental development. Philad. WB Saund. 1992
5. Blandary RJ: The Female reproductive system. Leon-Weiss-Ray O Greep Histology, 1987, Mc Graw-Hill Book com.
6. Carlson BM: Human Embryology and Development Biology. St Luis, Mosby 1994
7. Fox H: Trophoblastic pathology, Placenta, 12:479, 1991
8. Fox H: The placental membranes and Umbilical cord. Churchill-Living., 1995
9. Krstić R: Illustrated Encyclopedia of human Histology, 1984, Sprin.-Berlin Heidelberg.-Tokio
10. Kurjak A. i sar.: Ginekologija i perinatologija, Zagreb, 1989
11. Lichnovsky V, Vajda Z: Histochemistry of some Enzymes in human embryo and fetal placenta. Acta Univ. Palacki Olomunc Fac. Med, 126:11, 1990
12. Moore KL: The Developing-Clinically oriented Embryology, 1977 1<sup>st</sup> Ed. Saunders comp.
13. Sadler TW: Langmans Medical Embryology, 1985, Williams-Wilkins 5<sup>th</sup> edi. Baltim.
14. Starck D: Embryologie, 1975, G.Thieme, Stuttgart.

## ELEKTRONSKA MIKROSKOPIJA I HISTOFIZIOLOGIJA

Želeći da pratimo i registrujemo prve pojave, same začetke, amnionskih ćelija, krenuli smo od samog početka u pravom smislu – od oplodnje. Registrovana je sama oplodnja kroz prizmu najvažnijih događaja koji joj omogućuju prirodan tok. Sa druge strane je istaknuto i to da ako samo jedna karika izostane, sve se nepovratno zaustavlja, odnosno ne završava se dobro. Ukazano je i na pojavu prvih znakova nečega, iz čega će se razviti nešto sasvim određeno. Sledeći hronologiju zbivanja, došli smo do druge nedelje posle oplodnje. Smatrali smo da je logično da se i nastavi u tom smeru. Tako smo i uradili, s tim što je sada fokus bio znatno određeniji – amnionske ćelije. One, i sve što je u najbližoj vezi sa njima – gledano kroz faktor vreme – biće centar zbivanja.

Za ovaj deo našeg rada karakteristično je da nam je oduzeo izuzetno mnogo vremena. Često smo imali utisak da je prošla čitava večnost a da nismo mogli da uklopimo deo koji nam nedostaje u zadati mozaik. Bilo je i trenutaka kada su nam događaji išli na ruku, ali, iskreno, vrlo retko. Zato je ovaj deo posla bio kršten kao treća faza. Jednostavno, do uzorka prekida trudnoće iz određenog vremenskog perioda nismo mogli da dođemo. Uverili smo se da je »strpljen, spašen«, ali da je i stariji. Nekad, prilično. Prateći ih kako »odrastaju« (amnionske ćelije), želeli smo da ih do tančina upoznamo. Da im vidimo i »leđa«. Smatrali smo da će upoznavanje sa kompletnom histološkom arhitektonikom i »vidljivim« fiziološkim zbivanjima dati više svetla za bolje razumevanje reakcija o kojima će, detaljnije, tek biti reči. Nastojali smo da prodremo do najvećih dubina tih tanušnih i nežnih amnionskih membrana. Mogućnost da ćemo, možda, morati da se suočimo i sa delovima ćelija, njihovim organelama, nije nas plašila. Naprotiv, to je bio još veći motiv. Što je čorba gušća, glad se pre utoli. Da bismo uspešno uhvatili osnovnu nit i kasnije mogli da je pratimo, opredelili smo se za *elektronsku mikroskopiju*.

Otkriće svetlosnog mikroskopa dogodilo se krajem XVI veka. Prvi koji je koristio dva sočiva bio je Zacharias Jannsen. Najsavršeniji prost svetlosni mikroskop konstruisao je holanđanin Leewenhoch

Antun (1632-1723), koji je imao seriju od 500 komada. Naziv mikroskop dao je Giovanni Faber 1625. (mikros – mali i skopeo – posmatrati)

Prvu verziju elektronskog mikroskopa uradio je Ernest Ruska 1931, kao studentski diplomski rad, a 1932, sa profesorom M. Knulom, konstruisao je elektronski mikroskop sa uvećanjem 17x. Istovremeno, od svih autora otkriven je i skening elektronski mikroskop sa uvećanjem od 10x.

Zahvaljujući otkriću da se elektroni ponašaju kao fotoni pri velikim brzinama (oko brzine svetlosti –  $3 \times 10^8$  m/s) može se odrediti talasna dužina data po formuli De Brolija:

$$\lambda = \frac{h}{mv}$$

$h$ - Plankova konstanta,  $m$ - masa elektrona i  $v$ - brzina elektrona.

Pošto je elektron negativan, ubrzava se u električnom polju, gde talasna dužina zavisi od pozitivnog napona  $U$ :

$$\lambda = \sqrt{\frac{150}{U}}$$

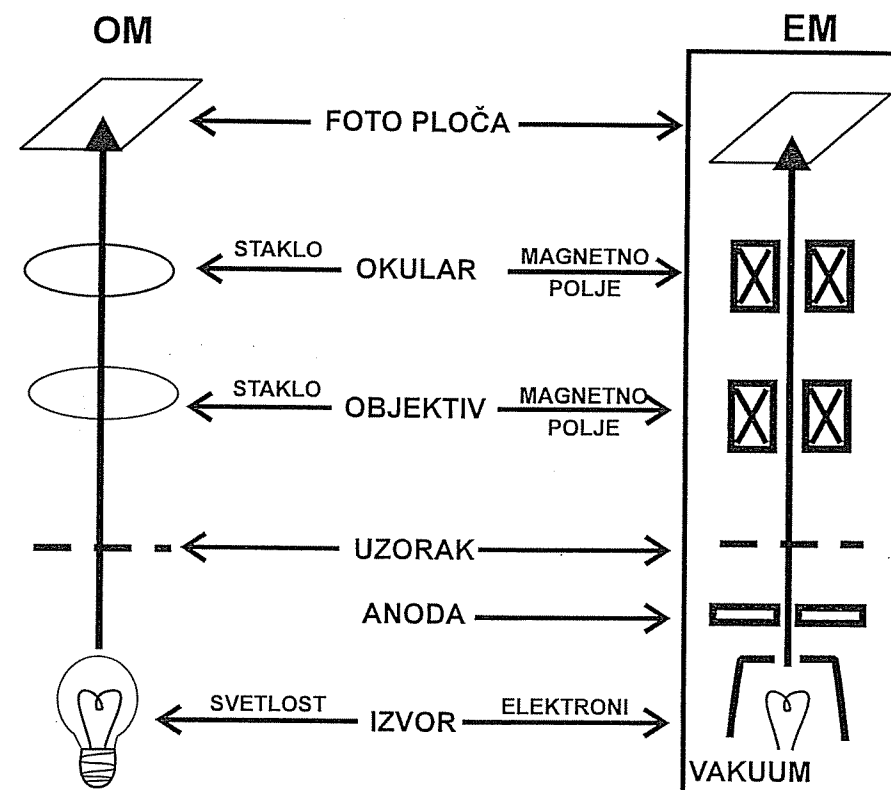
a skretanje elektrona vrši se u elektromagnetnom polju.

Znači, u poređenju sa svetlosnim mikroskopom, elektronski mikroskop ima umesto svetlosnog zraka snop elektrona, a umesto staklenih sočiva magnetna sočiva (elektromagnetno polje).

Pored uvećanja, kod mikroskopa je bitan i parametar moć rezolucije  $d$ , koji se definiše kao najmanje rastojanje na kome se razlikuju dve tačke (ili dve linije). Moć rezolucije se izračunava po formuli:

$$d = \frac{0,61\lambda}{n \sin \alpha} \quad \text{za svetlosni} \quad d = \frac{\lambda}{\sin \alpha} \quad \text{za elektronski}$$

gde je  $n$ - indeks prelamanja stakla sočiva, a ugao pod kojim se vidi  $d$ .



#### SKENING ELEKTRONSKI MIKROSKOP

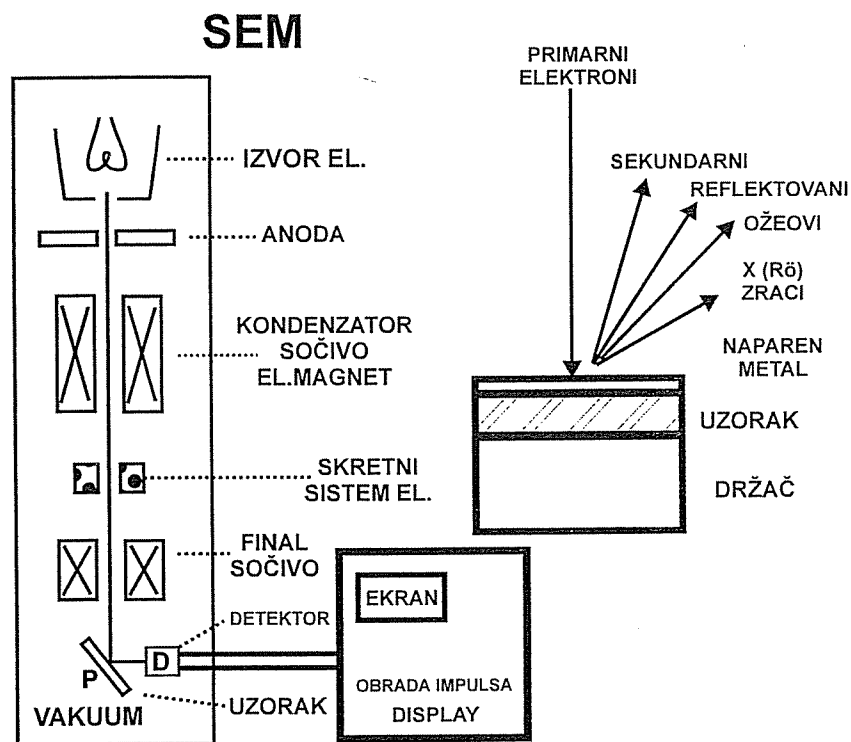
Skening elektronski mikroskop (SEM) formira sliku na ekranu katodne cevi na koju dolazi signal dobijen sa uzorka koji pretražuje (skenira) uski elektronski mlaz. Položaj ovog mlaza je sinhronizovan sa elektronskim snopom na katodnoj cevi. Time se postiže jednakost svake tačke na uzorku sa tačkom na ekranu. Varijacije u jačini signala koriste se za formiranje intenziteta snopa koji pada na ekran i na taj način se formira slika (u rasteru).

Kada elektronski mlaz (primarni elektroni PE) pogodi uzorak, sa njegove površine isteruje sekundarne elektrone (SE), koje privlači rešetka na detektoru (koja je na pozitivnom potencijalu). U detektoru se

multipliciraju fotoelektroni i tako nastali signal uvodi se u katodnu cev (displej).

U sudaru mlaza PE i čvrstog uzorka, koji se odigrava u visokom vakuumu, dobija se više vrsta elektrona i elektromagnetnog zračenja: reflektovani elektroni (RE), sekundarni elektroni (SE), Ožeoivi elektroni, kontinuirani x-zruci i karakteristični x-zruci. Da bi dobili što veći prinos sekundarnih elektrona, biološki uzorci se neparavaju u vakuumu atomima zlata (Au), platine (Pt) ili paladijuma (Pd).

### SKICA SKENING ELEKTRONSKOG MIKROSKOPA



Obrada bioloških preparata za skening elektronski mikroskop

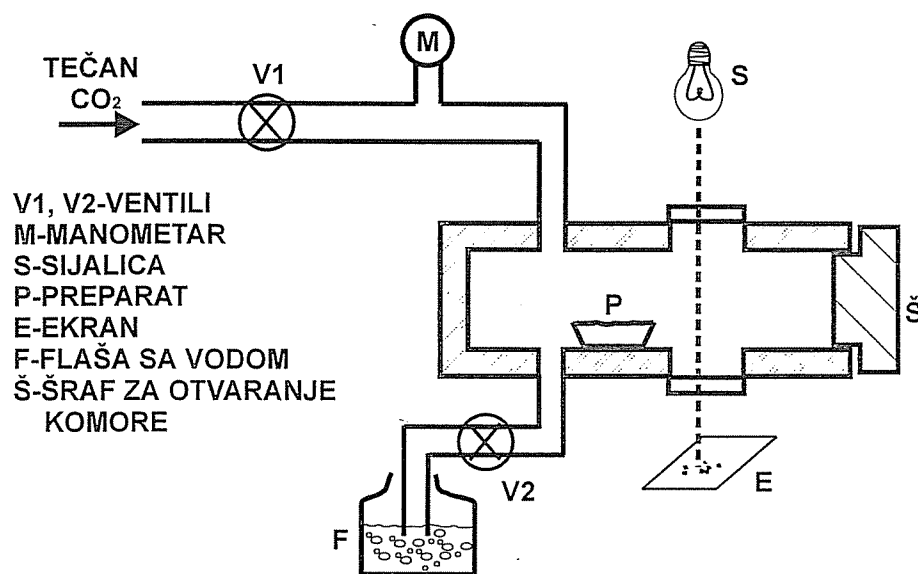
Uzorak se prvo fiksira u gluter-aldehidu (2,5% u fosfatnom puferu 0,1 Mol.) 30 minuta, ispira puferom, a zatim u 1%-tnom osmijum-tetraoksidu ( $\text{OsO}_4$ ) 30 minuta, pa se ponovo ispira puferom; dehidratacija se vrši u seriji etil-alkohol-voda 10%, 30%, 70%, 96% i 100%, po 20 minuta. Zatim serija aceton-etil-alkohol 30%, 50% i 100%.

Sušenje se vrši na kritičnoj tački  $\text{CO}_2$ , po metodi Andersona.

Posuda sa acetonom, u kojoj je uzorak, stavi se u komoru i dobro zatvori. Zatim se polako pušta tečni ugljendioksid (otvaranjem ventila (V1)). Pri prolasku ugljendioksida iz čelične boce u komoru, na manometru (M) se registruje pritisak od oko šezdeset atmosfera. Kada se završi ispiranje ugljendioksidom, komora se zagreje, a pritisak se poveća do 105 atmosfera. Zagrevanjem, tečna faza ugljendioksida se gubi, i on prelazi u gasovito stanje. Potom se gasoviti ugljendioksid polako ispušta, otvaranjem ventila (V2). Njegov izlazak se registruje preko mehurića u posudi (F). Uzorak iz komore se uzima otvaranjem zatvarača (Š).

Dobijeni uzorak se zatim metalizira. To se ostvaruje u neparivaču, a za to vreme uzorak se stalno rotira. Za neparivanje, odnosno metaliziranje preparata, koriste se platina ili zlato, a ono je moguće i legurom ovih elemenata.

SKICA KOMORE ZA SUŠENJE PREPARATA ZA SEM PREKO KRITIČNE TAČKE



Posle detaljnih analiza određenog materijala, odlučili smo se da ga podelimo i prezentujemo u nekoliko, ne mnogo etapa, pri čemu ćemo se držati hronologije, kako smo zacrtali. Etape su sledeće:

**Prvi trimestar:**

Svaki početak je težak. To smo se i ovde uverili. Prvi put se javlja nešto što treba registrovati i kasnije prepoznati, u smislu prisustva ili odsustva. Kada je terminologija bila u pitanju, želeli smo da izbegnemo svako štrčanje i da se što više uskladimo sa onim što je već opšteprihvaćeno.

**Drugi trimestar:**

Zlatna sredina ostaje uvek zlatna. Sada je iskustvo veće, tako da i pojava novih momenata nije predstavljala problem.

**Treći trimestar:**

Uglavnom smo se držali kraja ovog trimestra. Tako smo lakše uspostavili kontinuitet, a određene delove iz sledeće etape posebno istakli.

**Rezultati analize amnijskih membrana**

**odmah posle porođaja:**

Ne znamo da li smo smeli da kažemo da je ovaj deo najvažniji, ali smo morali da istaknemo njegov značaj. Morali smo tačno utvrditi šta je to što ćemo »konzervirati«. Da li вреди da ih uvrstimo u našu posebnu tehnologiju i omogućimo im »drugi život«.

*Prvi trimestar:* (Sl. 6, 7, 8)

*Uvećanja:* 1000, 2000, 5000

Amnijske ćelije su nejednake i nepravilne. (Sl. 6) Negde su ovalnije, a negde višeugaone. Radi se o njihovoj nepotpunoj zrelosti. To potvrđuju i sledeće karakteristike: granice im nisu jasne, a međućelijski prostori takođe. (Sl. 7) U ovoj fazi ćelijske diferencijacije, upadljiva su njihova jedra. Nabubrela su, velika, prepunjena hromatinskim materijalom. (Sl. 7) I ovaj deo ukazuje na fazu ćelijskog sazrevanja. Neka od njih, zbog svoje veličine, zauzimaju najveći deo ćelije. Mikrovilozni nastavci su prisutni. Predstavljeni su u vidu nejednakih, beličastih trakica. Nejednako su raspoređeni po ćelijskim površinama, kao da su razbacani bez ikakvog reda. U predelu ćelijskih ispupčenja, koja stvaraju jedra, njihova nagomilanost je veća. (Sl. 8) Pri uvećanju od pet hiljada puta, u predelu međućelijskog prostora, registruju se otvori međućelijskih kanala. Crniji su u odnosu na okolinu i jasno su ograničeni. U njihovoj blizini, broj mikroviloznih izraštaja je nešto manji. (Strelice)

*Drugi trimestar:* (Sl. 9, 10)

*Uvećanja:* 2000 i 5000

Amnijske ćelije su jasnije ograničene, a i međućelijski prostori su više diferencirani, u vidu plićih brazda. (Sl. 9) Dominira višeugaoni oblik ćelija. (Sl. 11) Jasnije je prisustvo kanala u intercelularnim prostorima. Oni su postavljeni kraj ćelijskih uglova. Nihova otvorenost i dobra konfiguracija su, prema našim nalazima, najjasniji oko osamnaeste nedelje trudnoće. Pojavljuju se, u ovom delu trudnoće, i sekretorne kapljice. (Sl. 12) One su okruglaste, bele boje, jasno ograničene, pune sekretornog materijala. Nalaze se na ćelijskim površinama i povezane su mikroviloznim nastavcima. Ovakav izgled sekretornih kapljica ukazuje na izraženu sekretornu aktivnost amnijskih ćelija.

Mikrovilozni nastavci se sada više grupišu oko otvora kanala u međućelijskim prostorima, okružuju ih i daju im izgled kratera, različitih dubina. (Sl. 11) Dobra otvorenost ovih kanala ukazuje da je, istovremeno, prisutna i apsorptivna aktivnost amnijskih ćelija. (Sl. 12)

*Treći trimestar:*(Sl. 11, 12)

*Uvećanje 2000 i 5000*

Što se trudnoća više približava kraju, amnionske ćelije, u svom osnovnom izgledu, pretrpe još promena. Baze im se sužavaju, a one se izdužuju. Postaju uže i više, a oblik im je sličan nepravilnom paralelopipedu.(Sl. 11) Prisutnost međućelijskih kanala je permanen-tna. Novo je to da se neki od njih spajaju i stvaraju još veće otvore. (Sl. 11) Predstavljeni su u vidu crnih, znatno većih i nepravilnijih područja. Negde zauzimaju celu širinu međućelijskog prostora. Vilozni nastavci su takođe prisutni. U odnosu na ranije stadijume, njihova zastupljenost na površinama ćelija je daleko ravnomernija.(Sl. 12) Ne nedostaju ni sekretorne kapljice. Sve navedeno govori da je aktivnost amnionskih ćelija vrlo upadljiva.(Sl. 12) Ako se sledi neka logika, može se reći da je apsorptivna aktivnost nešto više izražena, gledajući otvore koji su nastali spajanjem međućelijskih kanala.

*Rezultati analize amnionskih membrana odmah posle porođaja:*(Sl. 13, 14)

*Uvećanje: 2000 i 5000*

Mreža mikroviloznih nastavaka je prisutna po površinama svih ćelija. Sekretorne kapljice su takođe prisutne sa svim svojim karakteristikama: okruglaste, jasno ograničene, ispunjene sekretornim sadržajem.(Sl. 14) Neke su manje, što govori da se nalaze u fazi sazrevanja. Prisutni su u kanalu u prostorima između ćelija. Neki od njih su spojeni, i tada dobijaju karakterističan, zjapeći izgled.(Sl.14) Sve je ovo već poznato i ukazuje na to da se radi o normalnim amnionskim ćelijama, sa svim karakteristikama njihove zrelosti i odgovarajućih aktivnosti.. Imali smo razloga da budemo zadovoljni. Možda i više od toga, jer smo dokazali postojanje nečeg vrlo važnog, a nismo uspeali da objasnimo zašto je to tako.

Važno je da amnionske ćelije zadržavaju sve osnovne karakteristike, koje se ogledaju u histomorfološkoj građi i fiziološkim funkcijama. Sve ovo stvara idealne uslove da našim jedinstvenim tehnološkim postupkom omogućimo »drugi život« ovih membrana, u kome će one zadržati pomenute osobine.

Ono što nismo znali još mnogo puta će nam se javiti u vidu različitih pitanja, sa jednim smislom. Kako to da su amnionske ćelije još uvek aktivne i žive, a završile su svoju ulogu u nastanku nečeg najboljeg na ovoj planeti, a to je život? Da li su one prirodno orijentisane da odigraju još jednu ulogu, ako im se omoguće određeni uslovi? Videli smo da je za normalnu oplodnju, i sve ono što posle

sledi, potreban čitav lanac međusobno povezanih karika. Možda pravi odgovor i nećemo naći. Zato ćemo uraditi sve što je u našoj moći da otkrijemo i pravilno usmerimo što više mogućnosti te izuzetne potentnosti, o kojoj se, do sada, veoma malo znalo.

I na kraju, da bismo videli na čemu ta histološka arhitektonika stoji, šta je potka svemu tome, napravili smo oštećenja na amnionskim membranama. Kroz tu neintaktnost, uspeali smo da prodremo do još većih, tamnih dubina, tananih i nežnih amnionskih membrana. Kroz oštećenu normalnu arhitekturu amnionskih ćelija, dolazimo do fibroelastičnog sloja. On je predstavljen u vidu beličastih, debljih i tanjih valjkastih niti. Neke su u kontinuitetu, a neke isprekidane. Veća čvrstina i bolja očuvanost u odnosu na traumu govori o njihovom sastavu i nazivu – fibroelastična vlakna. (Sl. 15, 16)

*Uvećanja 5000 i 10000.*

## LITERATURA

1. Anderson E: Analysis on the cleaving human embryo, 1978, Research in Reproduction, Vol. 11, N 4:2-3
2. Aplin JD: Implantation, Trophoblast differentiation and haemochorial placentation. J. Cell Sci., 99-681, 1991
3. Balinsky BI: An Intraduction to Embriology, 1975, ed. Saunders com. Philad. London
4. Benirschke K: Implantation and placental development. Philad. WB Saund. 1992
5. Blandary RJ: The Female ewproductive system. Leon-Weiss-Ray O Greep Histology, 1987, Mc Graw-Hill Book com.
6. Carlson BM: Human Embriology and Development Biology. St Luis, Mosbz 1994
7. Fox H: Trophoblastic patology, Placenta, 12:479, 1991
8. Fox H: The placental membranes and Umilical cord. Churcill-Living., 1995
9. Krstić R: Illustrated Encyclopedia of human Histology, 1984, Sprin.-Berlin Heidelb.-Tokio
10. Kurjak A. i sar.: Ginekologija i perinatologija, Zagreb, 1989
11. Lichnovsky V, Vajda Z: Histochemistry of some Enzymes in human embryo and fetal placentae. Acta Univ. Palcki Olomunc Fac. Med, 126:11, 1990
12. Moore KL: The Developing-Clinically oriented Embiology, 1977 1<sup>st</sup> Ed. Saunders comp.
13. Sadler TW: Langmans Medical Embriology, 1985, Williams-Wilkins 5<sup>th</sup> edi. Baltim.
14. Starck D: Embriologie, 1975, G.Thieme, Sttudg.

## O AMNIONSKOJ TEČNOSTI

Početak interesovanja za ovu oblast javio se još za vreme studija. Tačnije iz vremena koje je među studentima medicine popularno nazvano – ginekološki internat. Tada smo bukvalno i danju i noću bili u kontaktu s porođajima. Dve nedelje smo se tamo hranili, spavali, ali najviše vremena provodili smo u porodilištu. Gledali, pomagali, radili, a sve to ima zajednički imenitelj – učili. Učestvovanje u porođaju gde su na svet doneseni blizanci bila je izuzetna čast i zadovoljstvo. Posteljica, rođena deca, plodova voda i celokupna atmosfera bili su milje koji nas je okruživao i, čini mi se, zaista fascinirao. Smatramo da je dozu fascinantnosti donosilo direktno učešće u određenim operacijama, sa jasno vidljivim rezultatima posle toga. Hirurgija, tada dosta tajanstvena, mogla je da se dopadne, ali je retko fascinirala, jer se najveće učešće dosegalo gledanjem. Mali broj je imao čast da se »opere« i na bilo koji način učestvuje u onome što je sledilo.

U tom periodu smo i čitali o amnionskoj tečnosti. To nam je pomoglo da proširimo saznanja, ali nešto nam stalno nije davalo mira. Toliko porođaja, a sva deca bez i traga vidljive infekcije. Pažnja se sve više usmeravala na plodovu vodu. Ko je stvara? Koje su joj uloge? U čemu se sve ogleda njena zaštitna uloga? Pitanja je bilo mnogo. Odgovori svakojaki. Neki vrlo šturi, a neki, iz knjiga, čak i sumnjivi. Razmišljajući i prebirajući, bilo je neminovno da dodemo i do amnionskog dela posteljice.

Neki delovi ovog našeg rada, pogotovu onaj gde je pomoću elektronske mikroskopije proučavana arhitektura ovih ćelija, do najtananijih detalja, potvrdila je brojna mišljenja da amnionske ćelije učestvuju u stvaranju amnionske tečnosti. Plodova voda je u ovom našem radu, može se reći, samo spomenuta. U jednom drugom, njoj je posvećena daleko veća, čak najveća pažnja.

Amnionska tečnost je uglavnom bleđožute boje (boja se menja tokom trudnoće), specifične težine od 1000 do 1005. Sa biohe-mijskog aspekta, ona najviše podseća na razblaženu plazmu. Njen najveći deo čini voda, čak 98%. U njen sastav ulaze svi značajniji minerali, kao i brojne organske materije (1). U jednom periodu tokom njenog proučavanja verovalo se da ova tečnost ima nepromenljive karakteristike i da je njena jedina uloga mehanička zaštita ploda. Kasnija saznanja dokazala su suprotno. Utvrđeno je da se ne radi o pasivnom



produktu trudnoće, već da amnionska tečnost vrlo brzo cirkuliše i predstavlja sredinu koja je bogata većim brojem metabolijskih zbivanja. Zna se da bubrezi fetusa, od jednog perioda trudnoće, imaju aktivnu ulogu u ekskreciji nekih produkata metabolizma, kao i da se urin ploda izlučuje preko ove tečnosti. Zna se da urea, mokraćna kiselina i kreatin imaju istu koncentraciju kao u plazmi, do dvadesete nedelje trudnoće, a zatim se vrednosti njihovih koncentracija povećavaju (4). Potvrđeno je da plod guta amnionsku tečnost i da potom jedan njen deo biva izlučen preko bubrega (3). Zahvaljujući gradnji ćelijskih membrana, promet vode se i ovde odvija putem difuzije. Od organskih materija, u plodovoj vodi se nalaze: proteini sa većinom svojih frakcija, prostaglandini, hormoni, enzimi, glukoza.

## LITERATURA

1. Abramovich, DR: The Volume of Amniotic Fluid in earlier Pregnancy. L.Obst. Gynec. Brith., 1968
2. Billington WD.: Immunologica Aspects of Normal and amnormal Pregnancy 147:158 Excerpta Medica, 1975
3. Curl CW: Immunoglobulin Levels in Amniotic Fluid, Am L. Obst. Gynec.,108:407, 1971
4. Dancus, J. Lind, J.: The Placenta and Fetal Membranes, p185-ed CA Williams-Wilkins Co Baltimore, 1960

# O KISEONIKU, DRUGIM GASOVIMA I TEČNOSTIMA

Svaka priča o nekom gasu po pravilu počinje ovako, na primer: »Kiseonik je gas bez boje, ...«. Kiseonik je stalno na prvom mestu u izlaganju našeg rada. On je bio suština u traženju odgovora na mnoga pitanja. I kasnije ćemo reći: »Idući tragom kiseonika ...«. Koristeći ono što smo znali i savete onih koji su o nekim detaljima znali i više, uspeli smo da dodamo makar jednu kockicu u piramidi sazrevanja nečeg što nismo mogli ranije da shvatimo. Na toj piramidi su mnogi radili i znatno više. Bilo bi pretenciozno tvrditi da smo sve rekli, to nikako, jer u tu građevinu će se, s vremenom, ugrađivati sve više plemenitog materijala.

I na samom početku smo se setili »nedavnih« školskih dana. Još tada su pokušali da nas nauče: šta je kiseonik, ko ga je otkrio, koliko je važan za život. Sumarno, ako u životu svake ćelije postoji neka vrsta podele uloga, onda kiseonik ima glavnu rolu.

Kiseonik je sastavni deo vazduha, u kome ima i drugih gasova, tako da ni njih nismo ostavili, a da ne kažemo ono najvažnije, u kratkim crtama. Vazduh, kao gas, a pogotovu neki njegovi sastavni delovi, neraskidivo su vezani za krv. Radi se o tečnosti sa kojom navedeni gasovi dolaze u vrlo bliske kontakte, pa ćemo morati i te odnose da spomenemo. Vazduh je svuda oko nas. Mi udišemo vazduh, da bi organizam iz njega uzimao kiseonik, putem krvi ga transportovao do svake ćelije, a od njih odnosio ugljen-dioksid.

Još iz vremena antičke Helade postojala su neka saznanja o vazduhu. Znali su da je vazduh materijalna supstanca. Takođe su znali da se on ne može osetiti pipanjem, ali može u vidu vetra, disanjem. Znali su i da to što ne može da se opipa ne dozvoljava tečnosti da ispuni cev koja je zatvorena na jednom kraju.

Kasnije Galilej odlazi dalje i dokazuje da vazduh ima težinu. Njegov učenik, Toričeli, kao što se događa, otišao je još dalje. Uradio je čuveni eksperiment, koji smo morali da naučimo još davno: staklenu cev dužine jednog metra, zatvorenu na jednom kraju, ispunio je živom. Zatvorio je i drugi kraj cevi i istu, u vertikalnom položaju, stavio u posudu sa živom. Potom je donji kraj otvorio. Živa iz cevi je počela da ističe. Samo do visine od 760mm iznad nivoa žive u sudu.

Živa iz cevi nije dalje isticala, jer je pritisak vazduha na živu u sudu bio taj koji je onemogućio dalje isticanje. Ovim je dokazan atmosferski pritisak. To je pritisak kojim vazdušni omotač deluje na površinu zemlje.

Prostor koji je nastao u cevi po spuštanju žive poznat je kao – »Toričeljeva praznina«. Tako je nastao prvi vakuum stvoren od strane čoveka.

Sile između molekula kod gasova nisu velikog intenziteta, što omogućuje njihovu veću pokretljivost u odnosu na tečnosti i čvrste materije. To je jedan od razloga što se pritisak u gasovima prenosi ravnomerno u svim pravcima. Zato i atmosferski pritisak deluje na svaku tačku na Zemlji, pa i na ljudsko telo. Čovek njega ne oseća kao pritisak, težinu, jer unutar organizma deluje isti pritisak, te se njihova dejstva potiru.

Svaki spoljni pritisak koji deluje na tečnost prenosi se u svim pravcima. Zato je pritisak u tečnostima nezavisan od pravca u kome se meri. Taj pritisak je poznat kao hidrostatski pritisak i on nije uslovljen dejstvom gravitacione sile.

Pri merenju pritiska nekog gasa, obično se iterponiraju sledeći pojmovi:

1. Atmosferski pritisak

To je pritisak vazdušnog omotača Zemlje. On iznosi:

$$P_A = 1,013 \text{ at} * 10^5 \text{ Pa} = 1,033 \text{ kp/cm}^2$$

2. Barometarski pritisak

Predstavlja trenutnu vrednost atmosferskog pritiska u zavisnosti od atmosferskih uslova. Izražava se u milimetrima živinog stuba. Osnovna jedinica je  $1P_A$

3. Relativni pritisak

čini ga razlika između pritiska koji je izmeren i atmosferskog pritiska.

$$P_a = P - P_A$$

4. Apsolutni pritisak

Jednak je zbiru relativnog i atmosferskog pritiska. On predstavlja ukupan pritisak u nekom sudu.

$$P = P_a + P_A$$

Sila koja deluje na tela koja su uronjena u tečnost naziva se – **potisak**. Zahvaljujući postojanju ove sile, tela plivaju u tečnosti. Pravac njenog dejstva se poklapa sa silom Zemljine teže, ali je smer suprotan od težine tela. Sila potiska neke tečnosti zavisi od njene gustine. Svoju

gustinu imaju i gasovi. Relativna gustina nekog gasa određuje se u odnosu na gustinu vazduha. To je neimenovan broj koji pokazuje koliko je gustina nekog gasa veća ili manja od gustine vazduha na temperaturi od 15°C, pri potisku od jedne atmosfere.

Ponašanje gasova međusobno i u tečnostima dosta je ispitivano i ta saznanja su formulisana u određene zakone. Pri različitim pritiscima i temperaturama, gasovi se različito ponašaju. To najbolje objašnjava kinetička teorija gasova. Njeni osnovni principi baziraju se na sledećim utvrđenim činjenicama:

- a) molekuli gasa se sudaraju i potom se kreću pravolinijski i konstantnom brzinom. Pri sudaru sa drugim molekulima gasa ili molekulima suda u kome se nalazi gas dolazi do razmene energije i do promene pravca kretanja molekula.
- b) prilikom kretanja molekula gasa svi pravci su ravnomerno zastupljeni. Sudarajući se međusobno, molekuli gasa se haotično kreću po zapremini suda u kome se nalaze. Svakog momenta veliki broj molekula gasa udara o zidove suda. Tada se ispoljava njihovo dejstvo na molekule zida suda određenom silom, za koju se zna da je vrlo mala. Sveukupno, ovo dejstvo je poznato kao – pritisak gasa na zidove suda, kao i na sve površine koje su u dodiru sa gasom. Pritisak kojim molekuli gasa deluju na zid suda zavisi od kinetičke energije svakog molekula i od broja njihovih udara o zid suda u jedinici vremena.

Kinetičku energiju nekog gasa uslovljavaju masa molekula i brzina njihovog kretanja. Masa molekula zavisi od vrste gasa, a brzina njihovog kretanja od temperature gasa. Stanje gasa određeno je sledećim merljivim parametrima: pritiskom, zapreminom i temperaturom. Promena jednog od parametara neminovno dovodi do menjanja i druga dva.

**Bojlov zakon** – Pri konstantnoj temperaturi proizvod iz pritiska i zapremine gasa je konstantan. Pri svakom porastu pritiska smanjuje se zapremina i obrnuto.

**Šarlov zakon** – Pri relativno niskim pritiscima i temperaturama gasa, proizvod iz njegovog pritiska i zapremine, podeljen njihovom temperaturom, konstantan je.

**Daltonov zakon** – Pritisak smeše gasova jednak je zbiru parcijalnih pritisaka svakog od njih. Svaki gas koji se nalazi u smeši deluje kao da je sam u datoj zapremini.

**Henrijev zakon** – Količina gasa koja će se rastvoriti u nekoj tečnosti proporcionalna je parcijalnom pritisku tog gasa.

Pri kontaktu gasa i tečnosti, zbog postojanja parcijalnog pritiska gasa, veći broj njegovih molekula će ući u tečnost. Od tada postoji rastvor gasa i tečnosti. Napon gasa u tečnosti izražava se u jedinicama pritiska. Razlika između napona gasa u tečnosti i njegovog parcijalnog pritiska iznad tečnosti zove se gradijent pritiska. Gradijent pritiska pokazuje količinu gasa koja teži da uđe u tečnost ili izađe iz nje. Ako je gradijent pritiska veliki, pri malom naponu i velikom parcijalnom pritisku gasa, tečnost će apsorbovati veću količinu gasa. Ulaskom većeg broja molekula gasa u tečnost, njegov napon u tečnosti će rasti, sve dok ne dosegne vrednost parcijalnog pritiska. Onog momenta kada je ta vrednost dosegnuta, kaže se da je tečnost zasićena gasom i gradijent pritiska je u tom trenutku jednak nuli. Ako je temperatura konstantna, broj molekula gasa koji u tečnost ulaze jednak je broju molekula koji iz nje izlaze. Temperatura ima veliki uticaj na rastvorljivost gasova u tečnosti. Što je temperatura niža, rastvorljivost gasa je veća. Pri zagrevanju vode u njoj se javljaju mehurići vazduha, iako je njena temperatura daleko niža od tačke ključanja. Povećanjem temperature vode, smanjuje se rastvorljivost gasa i on izlazi iz tečnosti u vidu mehurića. Ova i još mnogo detaljnija saznanja iz ove oblasti unela su u hirurgiju novi momenat. Rodila se ideja, a potom i rezultati operativnih zahvata u hipotermiji. Osnovni supstrat ovoga jeste da se pri nižim temperaturama organizma kiseonik više rastvara u krvi (i hemijski i fizički). Njegovo znatnije prisustvo u krvi omogućuje da sve ćelije, a pogotovu one najosetljivije na njegovo smanjeno prisustvo ili odsustvo, sporije ostaju bez kiseonika. Sa druge strane, u datim temperaturnim uslovima dolazi do smanjenja ćelijskog metabolizma, u kome je uloga kiseonika nezamenljiva.

Za vreme našeg rada, pogotovu kada je ovaj deo bio aktuelan, u šali se među nama često mogla čuti rečenica: »čovjek živi da bi disao kiseonik«. činjenica je da je ljudski organizam sazdan i da funkcioniše tako da je sve podređeno tome da kiseonik dospe do svake ćelije; organi za disanje–krv–organi za krvotok–ćelija. Tako se i plemenitost i posebnost funkcija ćelija organizma određuje prema tome koliko vremena može da protekne a da se u njima ne jave ireverzibilne promene u slučajevima značajnijeg smanjenja dotura kiseonika ili njegovog potpunog odsustva.

Bilo gde da se krene, nailazi se na kiseonik. On je svugde prisutan u različitim oblicima. To je jedan od glavnih razloga zašto smo se opredelili da idemo tragom kiseonika, i to od najvećih i najskrovitijih dubina, kako bi smo došli do odgovora u vezi sa posebnosti amnionskih ćelija. Sad i u tim dubinama ne vlada više potpuni mrak. Moramo odmah da se ogradimo: naša uloga je minorna, ali postoji.

Nagomilavanjem saznanja o životu svake ćelije, odnosno organizma kao celine, čovek je odmah smislio način i trasirao puteve kako bi drugom čoveku naškodilo uskraćivanjem kiseonika. Gušenja, trovanja, vešanja, paljenja, sečenja, bodenja. Svi ovi neljudski vidovi ponašanja čoveka imaju samo jedan cilj: da se oduzme kiseonik na bilo kom nivou.

Kiseonik se udiše iz vazduha koji nas okružuje. U tom, i najčistijem vazduhu kiseonik nije jedini gas. U vazduhu se u relativno konstantnim odnosima nalaze još i: azot, ugljen-dioksid, vodonik, helijum i još neki gasovi.

## KISEONIK

Kiseonik je gas bez boje i mirisa. Nešto je teži od vazduha. Rastvara se u vodi, ali ne mnogo. U normalnim uslovima (temperatura- pritisak), u sto litara vode rastvori se četiri litra kiseonika. On je najrasprostranjeniji elemenat na Zemlji. Izračunato je da njegovi atomi čine više od 60% svih drugih atoma.

Otkriće ovog elementa vezano je za 1774. godinu, za ime Džozefa Pristlija. Kao što ovaj važni gas zna da bude komplikovan, tako ni ovde stvar nije baš jednostavna. Pristli je primetio da u prisustvu »ovog« gasa plamen sveće postaje veći.

I Antoan Loran *Lovazje* je radio sa ovim elementom. Značajan je po tome što mu je prvi dao ime **OXYGEN – KISEONIK**. Ali mora se spomenuti i Karl Vilhelm Šale. Utvrđeno je da je on bio prvi koji je obavio značajna istraživanja vezana za kiseonik, čak tri godine pre svih, ali ih je dosta kasnije objavio.

Kiseonik je u prirodi najrasprostranjeniji u obliku dvovalentnih molekula. Može da se prevede i u tečno i u čvrsto stanje, ali pri znatno nižim temperaturama. Izuzetno je reaktivan. Njegova najjednostavnija

jedinjenja sa drugim elementima nazivaju se oksidi, a reakcija pri kojoj dolazi do njihovog spajanja poznata je kao oksidacija.

Ime Kristijan Šenbajn je takođe vezano za ovaj gas. On je 1870. godine utvrdio postojanje kiseonika u još jednom obliku, koji je nazvao – **OZON**. Njegove karakteristike su: blede plave je boje, gušći je od kiseonika (ima tri atoma) i reaktivniji je. U višim slojevima atmosfere, njegovo prisustvo je korisno, jer apsorbuje energiju ultraljubičastog zračenja. Njegov nedostatak ili razređenje u vidu »ozonskih rupa« danas su veoma aktuelni. Izuzetna reaktivnost ozona korišćena je i u industriji. Zbog baktericidnog dejstva koristi se za prečišćavanje vode. Takođe se koristi i za otklanjanje neprijatnih mirisa i osvežavanje vazduha.

Zbog svoje rasprostranjenosti, zbog hemijske aktivnosti, zbog toga što se procesi oksidacije odigravaju stalno i svugde, kiseonik je, bilo direktno ili indirektno, vezan za sve oblike života na Zemlji.

## AZOT

Azot je gas bez boje, mirisa i ukusa. Njegovi molekuli ulaze u sastav svih živih organizama na Zemlji i, za razliku od kiseonika, nije neophodan za život. Sa druge strane, takođe u odnosu na kiseonik, prilično je inertan gas.

## UGLJEN-DIOKSID

Ugljen-dioksid je bezbojan gas. U manjim koncentracijama nema ni mirisa ni ukusa. Kod većih koncentracija prisutni su kiselkast miris i ukus. Hemijski je aktivan. Nastaje kao rezultat disanja ćelija životinja. Kada se govori o čistom vazduhu, kaže se da je njegova koncentracija ustaljena.

## HELIJUM

Helijum je gas bez mirisa, ukusa i boje. Prisutan je u obliku jednog atoma. On je toliko inertan da se ne jedini ni sa samim sobom. U vodi je praktično nerastvorljiv. Spada u retke elemente. U vazduhu je prisutan u tragovima.

## VODONIK

Vodonik je bez ukusa, boje i mirisa. Hemijski je vrlo aktivan, te se retko nalazi u slobodnom stanju. Ima ga više na visinama. Najlakši je element. Ako ga u smeši sa vazduhom ima više od 5,3%, onda nastaje eksplozivna smeša poznata kao – praskavi gas.

## LITERTURA

1. Alexander, J.I., Spence, A.A.: The role of airway closure in postoperative hypoxemia, Brit. J, 34-45, 1973.
2. Davies, D.D.: A method of gas chromatography for quantitative analysis of blood gases, Brit. J. Anest. 19-42, 1970.
3. Eggers GV, Paley HW., Leonard, JJ: Haemodynamic response to oxygen breathing in man. Physiol. J, 22-43, 1962.
4. Handerson, Y.: Physiologocal regulation of the acid base balance of the blood and some related and some related functions, Physiol. Rev., 5-131, 1925.
5. Lavoisier, A.L., Seguin, A.: Premier memoir sure la respiration des animaux, Mem. Pres, Acad Sci, 103-566, 1978.
6. Leigh, J.M.: The evaluation of oxygen therapy apparatus, Anest., 29-462, 1974.
7. Payne, J.P., Hill D.W.: Oxygen measurments in Biology and Medicine London, Buterrworts, 1985.
8. Smith, G.: Oxigen in the lung Brit L. Anest., 17-75, 1986.

# BIOHEMIJA I FIZIOLOGIJA

## (Kiseonik u životu ćelije)

Presecanjem pupčanika prekida se dotok kiseonika rastvorenog u placentarnom krvotoku do novorođenčeta. Da bi živelo, ono mora da prodiše. Sam početak života je - biti ili ne biti. Ko ne prodiše, taj ne živi. Tako će novorođenče opet da koristi kiseonik da bi živelo i dalje se razvijalo. Put će od sada pa nadalje da se razlikuje, ali namena je ista – omogućavanje života. (Sl. 17 "put O<sub>2</sub> do E")

Ako se malo vratimo unazad, setićemo se da je blastocela prvi razvojni oblik oplodene jajne ćelije u kome se pojavljuje tečnost. Daljim razvojem, iz nje će nastati krv i druge tečnosti u organizmu: limfa, tečnost oka, cerebrospinalna tečnost, endolimfa i perilimfa uha. Odnosi između svih spomenutih tečnosti i ćelija, kao osnovnog supstrata svih tkiva, dugo su proučavani. Zna se da postoje određene zakonitosti za razmenu materija između krvi i drugih tečnosti i, na kraju, samih ćelija. Zahvaljujući njima, utvrđeno je postojanje dva smera, koja su i dosta jasno objašnjena. Jedan je onaj koji do ćelije donosi neophodne materije za njen rad i opstanak (sumarno se odnosi na organizam kao celinu) i drugi – onaj kojim se odnose nepotrebne materije koje su nastale kao rezultat ćelijskog metabolizma.

Hidrostatski pritisak na krajnjem delu arterijskog kapilarnog sistema iznosi 3,3mmHg. Osmotski pritisak u istom delu kapilarnog sistema jeste 2,6mmHg. Permeabilitet endotelnih ćelija je takav da uz dejstvo postojeće razlike u pritiscima svi molekuli manji od proteina mogu da prođu kroz njih. Na kraju kapilarnog sistema, koji pripada venama, hidrostatski pritisak opada do vrednosti od 1,2mmHg, tako da je put tečnosti u ovom delu sistema obrnut. Za transport kiseonika do svake ćelije potreban je specifičan pigment. Hemoglobin je taj koji u humanoj populaciji vrši tu ulogu.

Glavni fenomen u ovom transportu je fizički zakon poznat kao *difuzija*. Ona omogućuje prelazak supstanci iz jednog dela organizma u drugi, pod uslovom da su njihove koncentracije različite. Difuzija je moćna, ali nije svemoćna. Njena ograničenost se može objasniti *Fickovom konstantom*. A objašnjenje se sastoji u sledećem: kapacitet supstance koja difunduje u datom vremenu proporcionalan je području kroz koji difunduje. To znači da je za svaku rastvorenu materiju različit

opseg difuzije. Taj opseg se naziva *difuziona konstanta* ili, po autoru – *Kroghova konstanta*. Matematički predstavljeno, postaje jasno da bi difuzija sama, kao proces, bila nedovoljna za transport bilo kog metabolita, a pogotovo kiseonika. Cirkulacija u organizmu u najvećoj meri povećava transport potrebnih materija putem difuzije (4). Njena stalnost je jedan od važnijih faktora za normalno funkcionisanje organizma kao celine. Svaki poremećaj stalnosti cirkulacije utiče na promenu kvaliteta života, a značajniji poremećaji ugrožavaju njegovo dalje opstajanje.

Pomoću Fickovog koeficijenta i Kroghove konstante može se definisati – *opseg difuzije*. On predstavlja količinu gasa koja može da difunduje kroz jedan centimetar, kroz predeo od jednog kvadratnog centimetra, u jednom minutu, ako je razlika u pritiscima jedna atmosfera. Tako je dobijena i vrednost za kiseonik koji difunduje kroz muskulaturu. Ako kiseonik difunduje jedan minut, kroz površinu od jednog kvadratnog centimetra, debljine od jednog centimetra, pod pritiskom od jedne atmosfere, onda je njegov opseg 0,000014 ml.

Procesi biološke oksigenacije zauzimaju važno mesto u metabolizmu ćelije. Njihova važnost se ogleda i u tome što se tim putem stiče neophodna energija. Bez te osnovne ćelijske energije ne može se ni zamisliti opstanak bilo koje ćelije. Sve to, uvećano za određen broj puta, u vidu posebnih kvaliteta, predstavlja jedinu mogućnost i za opstanak organizma. Obnova ćelijskih struktura, kao i odvijanje svih bioloških procesa koji se događaju na nivou ćelije, takođe se ne bi mogli izvesti bez spomenute energije. U svim tim procesima kiseonik zauzima posebno mesto. Bez njega ne bi bilo ni života, bar ne u ovom obliku. Kako se radi o biološko-biohemijskim reakcijama koje se odvijaju na nivou ćelije i njenih organela, srž zbivanja je objašnjena tek kada je shvaćen *redoks-sistem (redox-system)*. Sumarno, sve esencijalno u ovim procesima može se razumeti iz nekoliko osnovnih reakcija.

### *Reakcije oksidaze*

Ove reakcije su katalizovane fermentima koji se nalaze u unutrašnjem delu mitohondrijalne membrane. Ove vrste reakcija poznate su pod imenom – *mitohondrijalna oksigenacija*. U ovom jedinstvenom sistemu stvaranja ćelijske energije, kiseonik je primarna i nezamenljiva komponenta.

### Reakcije oksigenaze

One su vezane za elektron-transportni sistem endoplazmatskog retikuluma, a nazivaju se još i – *mikrozomalne oksidacije*.

### Reakcija peroksidacije nezasićenih masnih kiselina

Ovakva vrsta reakcije javlja se tamo gde u sastavu ćelijske membrane ima lipoproteina. Kako praktično nema ćelijskih membrana u čijem sastavu nisu zastupljene nezasićene masne kiseline, s tim što su negde prisutne u većoj, a negde u manjoj meri, može se reći da se ovakva vrsta reakcija odvija svugde i stalno, ali se razlikuju u intenzitetu.

### Oksidazne reakcije

Ove reakcije su vezane za unutarćelijske strukture, a rezultiraju stvaranjem vodonik-peroksida.

Celokupna *važnost kiseonika* ipak ne bi bila potpuna da ne postoji i druga, isto tako značajna strana ovih, za život izuzetno osetljivih pojava. Radi se o tome da svaka reakcija kiseonika i u ovim biološkim odnosima mora biti kontrolisana. Naime, u toku navedenih događanja u izvesnim momentima kiseonik, ili neki drugi njegov oblik, mogu atakovati na krucijalne elemente u životu ćelije. Mogućnost kiseoničnog ataka ogleda se u njegova sledeća tri svojstva:

1. **redoks-potencijal**
2. **acidobazne konstante redukovane kiseonične vrste**
3. **kompleks formiranja jona između kiseonične vrste i metalnih jona**

Energija se menja po jedinici promene stanja oksidacije i zove se redoks-potencijal, što predstavlja slobodnu energiju posle oksidacije.

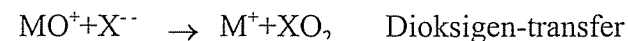
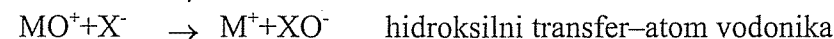
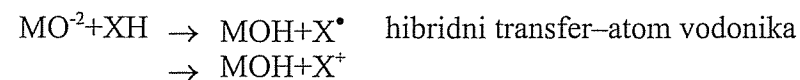
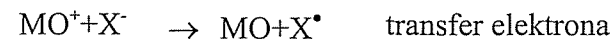
Oksidaciona snaga ima dve vrste reakcija sa jednim elektronom.

Redoks slobodna energija menja se između  $1O_2+H_2O$  i zavisna je od reakcije  $(H^+): O_2+2e+2H \rightarrow H_2O$ , a suprotna je ako se poredi sa reakcijom:  $O_2+e \rightarrow O_2^-$ , gde se radi o transferu samo jednog elektrona.

Oksidacioni potencijali kiseoničnih vrsta nalaze se u opsegu od +0,8V do +1,3V.

Reakcija oksigenacije, gledano sa aspekta termodinamike, može se predstaviti kao:

$PH(OH)+Fe(O) \rightarrow PhOH+Fe(O^-)$ , a osnovni mehanizmi su:



Molekuli adenzotriposfata (ATP) su prirodno oformljeni da budu stvarni, pravi izvor ćelijske energije. Oni se nalaze u enzimskom obliku, a nastaju od neorganskog fosfora i *adenozindifosfata* (ADP), a njihov nastanak je moguć i sintezom *adenozinmonofosfata* (AMP) i neorganskog fosfora. **Molekuli adenzotriposfata oslobađaju energiju specijalnom vrstom klivaža.** Ova energija se koristi za opstanak ćelije, za njeno obnavljanje, a sumarno – za obavljanje metabolijskih funkcija. Ako se ova energija oslobađa specijalnim klivažom molekula adenzotriposfata, onda se može reći da je on i ćelijski rezervoar energije. Energija se stalno obnavlja putem ćelijske oksidacije. Glavni supstrat ćelijske oksidacije jeste glukoza. Oksidovana glukoza oslobađa ugljendioksid i atome vodonika. Vodonik, potom, ulazi u dalje procese. Ti procesi kao da formiraju neke nove reakcije. Misli se na nivo energije, jer se počinje od najnižih nivoa uključivanja u krug njenog stvaranja, pa do onih znatno komplikovanih, gde se vrši redukcija molekularnog kiseonika, uz to da on (vodonik) postaje primalac elektrona.

Pri analizi rezultata procesa oksidacije glukoze dobijaju se rezultati koji na početku, za neupućene pogotovu, mogu delovati čudno. Samo na početku, jer se tada obično izgube iz vida, možda i kardinalne stvari za dalja zbivanja. Merenjem, nimalo pogrešnim, dobija se rezultat da je došlo do smanjenja energije. Nekom analogijom bi se moglo reći da glavna supstanca koja se podvrgava oksidaciji stvara manjak energije. Čudno. Samo za početak. Odmah se slika bistri, kada se ukomponuje i deo koji je pri prvom računanju ispušten. Prividno smanjenje energije je dobijeno jer nije uračunata uskladištena energija koja je stavljena u rezervoar.

Nemamo nameru, niti smo je ikada imali, da nipodaštavamo važnost bilo kog dela energije pri razmatranju ovog materijala, ali u ovom slučaju smatramo da je izostavljen najvažniji deo energije, koji će omogućiti postojanje »drugog života« u našim specijalnim uslovima. Svesni smo da bez obnavljanja energije ne bi bilo ni metabolizma ćelije ni mnogo čega drugog, ali smo daleko srećniji kada su sve ovce na broju.

Posebna vrsta prilagodljivosti kada je energija u pitanju dostignuće je najvećeg umetnika koga je ljudski um mogao da oseti i proučava, a to je priroda. Taj umetnik je omogućio ne samo skladištenje energije, već i da se ono odvija u više vidova. Naše saznanje ukazuje na dva. Adenozintrifosfat može da pravi rezerve energije u vidu velikih i malih jedinica. Male jedinice su specijalizovane za tzv. – brza dejstva. U vanrednim, hitnim okolnostima, kada je energija potrebna brzo, male jedinice se brzo klivažiraju i daju spasonosnu energiju.

Za vreme zbivanja koje je poznato kao *oksidativna fosforilacija*, osnovne karakteristike metabolizma ogledaju se u sledećem: elektroni organskih molekula koji sagorevaju (ovde je to glukoza) transformišu primaoca elektrona, koji je poznat kao – *akceptor*, a to je molekularni kiseonik. Pre toga molekuli glukoze su prošli kroz ćelijsku membranu, ušli u ćeliju i onda bivali razgrađeni. Da bi se sinteza adenozintrifosfata odvijala normalno, neophodno je da u procesu aktivno učestvuje enzim, koji se normalno nalazi u ćelijskoj membrani, a poznat je pod imenom – *adenozintrifosfataza (ATP-aza)*. U najnormalnijim uslovima bitisanja ćelije, kada se obavljaju mnoge radnje u njoj – samo su neke navedene, a sve druge se podrazumevaju – polazna osnova za sintezu adenozintrifosfata jesu adenozindifosfat i neorganski fosfor.

Proces ekspulzije protona (jona  $H^+$ ) kroz membranu omogućen je postojanjem razlike elektrohemijskog aktiviteta protona između unutrašnje i spoljašnje strane membrane. *Mitchellova teorija* potvrđuje da je ova energija rezultat postojanja elektrohemijskog gradijenta, za čije je nastajanje i opstajanje najodgovornija adenozintrifosfataza. Mesto zbivanja navedenih radnji, čija je osnova razgolićena do samih elektrona, jesu ćelijske organele, poznate kao *mitohondrije*. Zato su one glavni orijentir kod proučavanja mnogih zbivanja vezanih za kiseonik, a koja se odvijaju na nivou ćelija, odnosno njihovih organela. Poštujući Mitchellovu teoriju, **smatramo da se u mitohondrijama ostvaruje transformacija energije ako se javi potreban uslov –**

**okidač.** To je moguće zahvaljujući njihovoj sposobnosti da koriste energiju koja nastaje iz transfera elektrona u respiratornim lancima. Osnovni omogućivač ovih reakcija jeste, već spomenuti, elektrohemijški gradijent, sa obeju strana membrane mitohondrija.

Spoznaja svega navedenog u vezi sa značajem kiseonika u baznim metabolijskim zbivanjima (način njegovog ponašanja, uloga najvažnijih medijatora, kao i mesta gde se najbitnije reakcije odvijaju) bila je naš glavni usmerivač.

Takođe, bili smo u mogućnosti da odredimo šta je važno i da potom to validno tumačimo:

1. *Kod amnijskih ćelija nađeno je takođe da je rezervna energija predstavljena u vidu adenozintrifosfata. Specifično je to da je on, kod njih, zastupljen samo u vidu velikih jedinica, korpuskula. Manje, sitnije jedinice ovog vida uskladištene energije nisu detektovane.*
2. *Kako »specijalne jedinice za brza dejstva«, kako smo ih nazvali, nisu prisutne, zaključujemo da se brzo oslobađanje i korišćenje ćelijske energije i ne događa.*
3. *Za obavljanje osnovnih funkcija tokom prvog života, amnijske ćelije troše samo 8-10% ukupne energije. Zato one »ne stare«, odnosno i posle porođaja zadržavaju svoje karakteristike, ako im se »drugi život« omogući.*



## LITERATURA

1. Blix, AS., Steen, JB: Temperature regulation in newborn polar homeo therms. *Physiol. Rev.* 59,285:304,1979
2. Carrier, O., Walker, JR.: The role of oxygen in autoregulation of blood flow in isolated vessels. *Am J. Physio* 206,851:854, 1978
3. Dawidowicz, EA: Dynamics of membrane lipid metabolism and turnover *Annu. Rev. Biochem*, 56,43-61, 1987
4. Dekleva, N.: Energetski bilans pri ponovnim intervencijama u traumi. *Act. Chir. Yug. Vol XXV*, 763:766, 1978
5. Devaux, PE: Protein involvement in transmembranic lipid asymetry *Annu. Rev. Biophys. Biomolec. Stru.*, 21,414:439, 1992
6. Leufant, T., Torrance, CD.: Gas transport and oxygen storage capacity *Resp. Physiol.* 9,272:286, 1980
7. Norwich, KH.: *Molecular dynamics in Byosthesis*. Pergamon Press, Oxford 1977
8. Srsjo, A., Lewis, D.: Reduction of necrosis after increased levels of adenosine triphosphate (ATP). *Int. J. Microcirc. Clin. Exp. (Supp)*, 17:53, 1990
9. Thom, Sr.: Molecular mechanism for the antagonism of lipid peroxidation. *Underea Biom. Res. (Supp)*, 17:53, 1990

## ALERGIJSKO-IMUNOLOŠKE REAKCIJE

Ne može se reći da smo bili ubeđeni, ali smo, intimno, verovali da do ovakvih reakcija neće doći. Znajući da ipak postoji makar i teorijska mogućnost za njihovo javljanje, morali smo da i materijalno, eksperimentalno dokažemo da ih neće biti.

Držeći se nekih osnovnih principa eksperimentalnog rada, prilagođavali smo se našim mogućnostima (na prvom mestu misli se na materijalnu situaciju), vodeći računa o tome da se ne naruše bazične postavke. Fundament je morao biti prisutan, a to, u ovakvim slučajevima, podrazumeva da svako zainteresovan može sve da ponovi.

U mnogim nama dostupnim i vrlo kvalitetnim radovima, pogotovu iz nekih zemalja, u ovakvim i sličnim eksperimentima najčešće je korišćen rezus-majmun. Znamo i zašto. Kod njega se uspešno mogu i registrovati i meriti promene koje su najbližnje onima kod ljudi, kao što su:

- respiratorne promene,
- promene u krvi (na prvom mestu eozinofilija),
- izmene na EKG-u,
- sistemske reakcije,
- promene na koži.

Bili smo primorani da se opredelimo za sledeće vrste životinja:

- *Kunić (Oryctolagus cuniculus)*
- *Pacov (Mill-Hill-Hooded)*
- *Miš (Mus musculus)*

Ako je postojalo neko zadovoljstvo, onda se ono ogledalo u tome što su se ove tri vrste uklapale u našu finansijsku situaciju, sa jedne strane. Sa druge, smatramo da je prednost u broju vrsta: više životinjskih vrsta, više mogućnosti da se neka od neželjenih reakcija pojavi.

Sposobnost sisara da u svom organizmu prepoznaju stranu supstancu i da protiv nje organizuju imuni odgovor, bilo celularni bilo humoralni, pod genetskom je kontrolom. Geni za ovu vrstu kontrole nađeni su u – glavnom histokompatibilnom kompleksu. Kod miša, ovaj kompleks je poznat kao – H-2 (2). On se nalazi na sedamnaestom

hromozomu. U humanoj populaciji, vezan je za šesnaesti hromozom. Alergija ili povećana osetljivost (hiperosetljivost) jeste fenomen koji nastaje na više načina, pa se zbog toga i manifestuje na različitim organima i u okviru različitih sistema – disajni organi, kožne promene, autoimunost, koja se i bukvalno može javiti baš svugde u organizmu ili na njemu. Jedino zajedničko za sve ove pojave je imunološka podloga, gde dolazi do interakcije između antigena (bilo da je egzogenog ili endogenog porekla) i specifičnog antitela ili limfocita (2).

Postoji više podela navedenih vrsta reakcija, ali u poslednje vreme je najviše korišćena klasifikacija koju su napravili Gell i Coombs. Bazirajući svoja tumačenja prevashodno u odnosu na imunološka zbivanja, oni su zaključili da se sve reakcije mogu podeliti u četiri grupe, a da na taj način budu obuhvaćene sve i, kako se čini, u najvećem delu objašnjene:

### Tip 1 alergije

Ovaj tip hiperosetljive reakcije karakteriše se najvećim učešćem antigena iz klase IgE.

### Tip 2 alergije

Reakcije koje pripadaju ovoj grupi karakterišu se antitelom i ćelijski ograničenim antigenom, uz sledstvenu reakciju komplementa.

### Tip 3 alergije

Za ovu vrstu preosetljivog odgovora, začajni su rastvorljivi kompleksi antigen-antitelo, uz prisutno fiksiranje komplementa.

### Tip 4 alergije

Ovaj vid reakcije je poznat i kao – *celularna preosetljivost*. Ona se javlja kada dođe do međudejstva između posebno osetljivih, malih limfocita (4).

### Tip 1 preosetljivosti

Po pravilu učestvuje, kao i uvek u ovakvim stanjima, specijalizovanim reakcijama (koje mogu imati mala odstupanja, ali ih ona ne izdvajaju iz opštih karakteristika), kao što su:

1. izenadan astmatični ili astmatiformni napad
2. alergijski rinitis
3. neke vrste urtikarija
4. alergije na hranu i lekove
5. brze reakcije posle uboda insekata
6. sistemske anafilaksije

U odnosu na vreme javljanja, osnovne pojave kod ovih reakcija, koje se često zovu i brzi odgovori, jesu:

- a) vazodilatacija
- b) povećana kapilarna propustljivost
- c) kontrakcije vlakana glatkih mišića

Rezultati navedenih zbivanja su:

- 1) urtikarija
- 2) angioedem
- 3) hipotenzija
- 4) bronhospazam
- 5) spazam glatke muskulature gastrointestinalnog trakta

Specifični simptomi u gastrointestinalnom traktu zavisiće od mesta gde se javljaju spomenute mišićne promene.

### Tip 2 preosetljivosti

Reakcije koje su svrstane u ovu grupu imaju takve karakteristike da su poznate kao – *citotoksične* ili *citolitičke*. Još jedna specifičnost ih dovodi u neku vrstu sličnosti, ali samo površnije posmatrano. Ova vrsta povećane osetljivosti može ličiti na onu iz grupe četiri, gde takođe ima citotoksičnih efekata, ali je mehanizam drugačiji. Tipičan vid odigravanja ove reakcije ogleda se u kombinaciji reakcije antitela sa antigenskim prisustvom na ćelijama tkiva, tako da antigen može biti deo strukture ćelije, ili spoljni antigen koji je apsorbovan ili je u kombinaciji sa nekim delom ćelije sa antigenskim karakteristikama. Komplement je obično potreban, ali ne uvek, da bi produkovao ćelijsko razaranje.

### Tip 3 preosetljivosti

Ovaj vid reakcija u smislu povećane osetljivosti poznat je kao *toksični kompleks reakcija* ili *rastvorljivi kompleks preosetljivosti*.

U eksperimentalnom radu, a i kod kliničkih pojava, utvrđeno je da se ovaj vid alergije javlja kod:

- a) Artisovog fenomena
- b) serumskih bolesti
- c) nekih alergija na lekove

U osnovi događanja kod ovog tipa reakcija jeste da je antigen, bilo da je lokalni ili sistemski, prisutan u znatnom obimu. I antitela se tada stvaraju u većim količinama, tako da se oformljuje rastvorljivi kompleks antigen-antitelo. Ovaj imunokompleks vrši fiksaciju komplementa na klasičan ili neki drugi način, što uslovljava migraciju polimorfonuklearnih leukocita i oslobađanje faktora koji utiču na povećanu kapilarnu propustljivost. Iz svega se javlja slika akutne inflamatorne reakcije, obično uz prisustvo izraženog vaskulitisa.

#### Tip 4 preosetljivosti

Ovaj vid reagovanja poznat je pod imenom – *kasnija preosetljivost* ili *ćelijska preosetljivost*. Ovo ime potiče otud što posle susreta antigen-antitelo do pojave simptoma prođe dvadeset i četiri sata, a nekada i tri dana. Prolongirana alergijska reakcija uslovljena je dejstvom na antigen osetljivih leukocita. Ovaj vid reakcije je podloga kod sledećih jasnih ispoljavanja:

- a) kontaktni dermatitis
- b) preosetljivost na tuberkulin
- c) reakcija odbacivanja grafta (7)

Uzimajući u obzir da je moguće da se pojavi sve što je navedeno (mada, duboko u sebi, nismo verovali u to), sve naše eksperimentalne životinje su bile redovno opservirane. Posmatranje je počinjalo odmah posle aplikacije »antigena« i njegovog vraćanja u prebivalište. I danju i noću je jedna merodavna osoba bila uz životinje, a to je podrazumevalo stalno posmatranje.

Smatramo da smo sledili stručnu logiku, kada smo, razmišljajući o našoj metodi, došli do zaključka da se tu radi o jednoj vrsti transplantacije. Na lediranu kožu eksperimentalne životinje nanosilo se »nešto«, što je potom tu ostajalo fiksirano. Opet smo na više načina ostali prepušteni sebi samima. Naime, o nečemu ovakvom, pa ni sličnom, nismo nigde pročitali baš ništa. Ostalo nam je da se držimo klasičnih, ustaljenih principa u eksperimentalnim radovima. O tome, nešto detaljnije, u tekstu koji sledi.

Sve životinje su pre početka rada bile anestetizirane. Uvek su korišćeni standardni, već prihvaćeni metodi u laboratorijskom radu sa eksperimentalnim životinjama. Potom su stavljane na specijalnu

podlogu, koja je, između ostalog, bila prilagođena njihovoj veličini. Ležala je na levoj strani, uz fiksaciju sva četiri ekstremiteta. Onda je na prikazanoj desnoj strani sa predela trbuha prvo skidana dlaka, a potom su nanošene lezije. Kod svih vrsta životinja, lezije su stvarane na dva načina: nakapanjem kipuće vode i stvaranjem opekotina, i otklanjanjem kože hirurškim putem. Zatim dolazi deo posla koji takođe oduzima dosta vremena. This procedure is time consuming, kažu Englezi. Koncentrate amnionskih membrana smo razblaživali u fiziološkim rastvorima. Kretali smo od najmanjih koncentracija, a završili samim amnionskim membranama. Uvek smo imali seriju od najmanje šest eksperimentalnih životinja, od svake vrste po jednu, uz dva načina prekidanja kontinuiteta kože. U slučaju da se javilo bilo šta sumnjivo, celu proceduru smo ponavljali, uz ponovno nanošenje iste koncentracije amnionskih membrana. Fokusirani predeo je fiksiran sa što je moguće manje zavojnog materijala. Želeli smo da i predeo rane što manje zaklonimo. Ostalo vreme životinje su provodile u svojim kavezima. Primenjivane su standardne laboratorijske metode ishrane, pojenja i čišćenja prostora.

Primenjujući teoriju i još mnogo toga drugog, posmatranje je trajalo deset dana. Drugo je bio strah da se, ipak, nešto ne pojavi i kasnije.

Sve preživjele životinje su zadržavane. Praćene su i dalje, doduše ne tako intenzivno, zbog eventualnih kasnijih komplikacija.

U slučaju odbacivanja grafta, u organizmu dolazi do određenog niza promena, koje uvek prethode neželjenom efektu u ovakvim slučajevima. Utvrđena je i određena hronologija zbivanja. Tako se na samom početku beleži izraženija aktivnost pomoćnih T-ćelija. One odmah počinju sa produkcijom i lučenjem JL-2, koji je neophodan za aktivaciju CD8T-ćelija i B-ćelija. Kao rezultat izlaganja antigenu i interleukinima dolazi do klonske proliferacije i sazrevanja aloantigenih ćelija. Sve sumarno dovodi do stvaranja »pravih«, efektorskih T-ćelija, koje krvlju bivaju raznesene po celom telu (5). Tako stignu i do mesta transplantacije. Na transplantatu stvaraju oštećenja na mestima gde dolazi antigen. Stvaraju se i antitela, koja odmah ulaze u reakciju antigen-antitelo. Pored IL-2 i JFNY, T-ćelije izlučuju još i neke limfokine: faktor rasta B-ćelija i faktor diferencijacije B-ćelija. Oni igraju vrlo važnu ulogu u stvaranju antitela iz B-ćelija. Oštećenja na transplantatu nastaju direktnim aktiviranjem komplementa, ali ona mogu da nastanu i nakupljanjem aktivnih ćelija, koje karakteriše jak citotoksičan efekat. Tu se obično nalaze još monociti, makrofagi, a polimorfonuklearnih neutrofila je znatno manje. Iako je prisutno više

tipova ćelija, noviji nalazi najveću krivicu za odbacivanje transplantata pripisuju T-ćelijama. Za verifikaciju postojanja ovakvih reakcija, ili za njihov izostanak, postoji veći broj pouzdanih laboratorijskih testova. Iz već poznatih razloga mi smo se priklonili sledećim metodama:

1. elektroforeza i
2. aglutinacija

Prilikom inspekcije mesta gde je nanošen transplantat, najviše smo se plašili da ne nađemo na omekšavanje i oticanje onoga što smo aplicirali.

Ovde ćemo napraviti jednu digresiju, kojoj ima mesta iz više razloga. Jedan od njih je taj što se radi o pojavi koja je vezana za mesto nanošenja amnionskih membrana. Posle završenog eksperimentalnog rada, kada smo pravili prve uspešne korake u lečenju raznih promena, javila se jedna nova situacija, koja nas je iznenadila i nakratko zabrinula.

Pri lečenju nekih defekata kože, pojavilo se nešto što ranije nikada nismo imali. Prvi put je uvek najteže. Na zavojnom materijalu registrovana je hipersekrecija. Najviše je bila izražena posle 2-3 nanošenja amnionskih membrana. Imala je čudnu zelenkastu boju i neprijatan miris. Opšte stanje organizma je bilo nepromenjeno, dobro. Brzo smo shvatili, na našu veliku sreću, da se radi o zagađenim ranama, o čemu je govorio i nalaz na zavojnom materijalu. Ovo je trajalo dok se rana nije očistila. Trajanje perioda čišćenja uslovljavao je stepen nečistoće rane. Neočekivana promena se potom gubila. Sledila je epitelizacija i sve ono što se uklapalo u naše, još eksperimentalno iskustvo. U tom delu našeg rada rane su bile »čiste« i zato se ova promena nije javljala.

Drugi razlog za ovu digresiju je taj to želimo da skrenemo pažnju na sledeće: u svim pionirskim radovima moguća su ovakva iznenađenja i posle detaljno obavljenih radnji koje čine suštinu problematike.

Neželjeni efekti u smislu omekšanja i oticanja na mestu ispitivanja kod naših eksperimentalnih životinja nisu se javljali.

Od opštih pojava, kojih smo se takođe plašili, posmatrali smo odnos životinje prema hrani. Kod životinja kod kojih je došlo do odbacivanja transplantata od samog početka se javlja upadljiva nezainteresovanost za hranu i vodu. Potom slede znaci opšte slabosti. Životinja postaje manje mobilna, potom počinje da miruje, uz izraženu slabost mišića.

Niko nije bio srećniji od nas kada je sve prošlo, a da se nijedan od navedenih simptoma nije pojavio.

## LITERATURA

1. Albert ED.: Hystocompatibility Testing. Springer – Verlag, 1984
2. Colton HR.:Molecular Genetics of the major hystocompatibility liked complement Genes. Springer-semin, Immunopath. 6:349, 1983
3. Howard M.:B cell growth and defferentiation factors. Immuno Rev. 78:185,1984
4. Marsh DG, Bais WB.: Epidemiology and Genetics of topic allergy N. Engl. J. Med. 305:1551, 1981
5. Reinharz EI, Schlossman S.: The differentiation and function of T lymphocytes. Cell, 19.821,1992
6. Snyderman R, Goetel EJ.: Molecular and Cellular mechanisms of leucocyte chemotaxis, Science, 216:830, 1981
7. Spiegelberg HL.: Biological activities of immunoglobulins of different classes, Adv. Immunol. 19:258, 1974

## OKIDAČ

U prethodnim poglavljima uspeh smo detaljno da rasvetlimo »adresu« gde energija u amnionskim ćelijama stanuje, a što je karakteristično i za druge ćelije. Neke razlike, ipak, ima.

Znamo o oblicima njenog postojanja kao rezervne ćelijske energije, kao i o mogućnostima da ona prelazi iz jednog oblika u drugi. Da se transformiše.

U ovom delu, pri opisu našeg rada, želimo da iznesemo više detalja o uslovu koji mora biti ispunjen da bi se transformacija dogodila. S tim što se podrazumeva da su svi prethodni uslovi ispunjeni – omogućavanje »drugog života«.

Transformacija energije je moguća samo uz prisustvo *okidača*. I teorijski i praktično, mi smo ga davno otkrili. U našem slučaju okidač ima više imena, ali samo jedno značenje:

- neintaktna koža;
- povreda(e) na koži;
- rana na koži...

Trudeći se da obuhvatimo sve neintaktnosti kože koje smo tretirali, podelili smo ih u grupe, a one nastaju posle:

- a) opekotina;
- b) povreda najrazličitijih etiologija;
- c) poremećene cirkulacije;
- d) neadekvatnog hirurškog zbrinjavanja rane.

Bez obzira na to da li je rana makroskopski bila čista, ili su postojali jasni znaci infekcije, okidač je bio prisutan. Moglo je da sledi lečenje amnionskim membranama, u zavisnosti od sledećih faktora:

- a) dubina rane;
- b) širina rane;
- c) mesto rane;
- d) stanje krvotoka;
- e) zagađenost rane.

lečenje je trajalo duže ili kraće. Kraj je uvek bio izvestan. Uvek se završavao prepokrivanjem defekta – stvaranjem nove kože. Njen kvalitet je bio različit, zavisno od kvaliteta okidača. Analogno svemu rečenom, mislimo da je faktor »d« imao najviše upliva prvo na jedan, a onda i na drugi kvalitet. Po tome, treba očekivati da će koža kod dece biti najkvalitetnija.

I jeste.

Više detalja o novoj koži i njenom kvalitetu u jednom od delova koji sledi.

Sve smo to imali, ali nismo dokazali. Trebalo nam je nešto što će biti registrovano. Što će svako drugi, ko je zainteresovan, moći da uradi. Merenje bioelektrične aktivnosti, u smislu određivanja frekvence ili intenziteta, nije nas interesovalo. Bilo nam je bitno da li ona postoji ili ne.

Stavljanje amnionskih membrana na povređenu kožu inicira transformaciju energije amnionskih ćelija. To se vizuelno manifestuje njihovim trošenjem i nestajanjem. Nužnost prisustva okidača poznata je, na žalost, i kod nekih bolesti. Tada dolazi do transformacije energije u negativnom smislu. Misli se na neke bolesti koje do pojave okidača nisu ispoljavale svoje simptome ili su oni bili tako lavirani da su ostali neprimećeni i od strane stručnjaka.

Ako se problem gleda iz drugog ugla, treba očekivati da ako se amnionske membrane stave na nepovređenu kožu, okidač izostaje. To znači da se one neće menjati, kao i da se neće moći registrovati pojava bioelektrične aktivnosti.

Sve je prisutno. Ostaje nam još samo da to i uradimo. Smer je i dalje isti. **Dictum factum**

Shema aparature za registrovanje bioelektrične aktivnosti.(Sl. 22)

I u ovom delu našeg rada koristili smo već spomenute tri vrste životinja:

kunić – *Oryctolagus cuniculus*;

pacov – *Mill-Hill-Hooded*;

miš – *Mus musculus*.

Početak procedure je i ovde sličan. Posle uvođenja životinje u anesteziju, ona je fiksirana za specijalnu podlogu, prilagođenu njenoj veličini. Ležala je na levoj strani. Fiksacija jednog ekstremiteta se ovde razlikovala. Desna zadnja noga je prvo postavljena u ekstenziju i u tom položaju je fiksirana za posebnu, mekšu i manju podlogu. Dlaka je sada skidana sa gornjeg dela ekstremiteta, takođe brijanjem. Ova promena je urađena da bismo, što je moguće više, kompenzovali disajne pokrete, sve u cilju što lakšeg i adekvatnijeg postavljanja elektrode, kako bi se omogućilo najpravilnije sprovođenje bioelektrične aktivnosti. Površina obrijanog dela zadnje desne noge (predeo femura) bila je proporcionalna veličini životinje. Na obrijanu površinu i makroskopski intaktnu kožu postavljena je prvo amnionska membrana, a potom elektroda.(Sl.18) Aplikovanje elektrode se pokazalo zametnijim poslom nego što se pretpostavljalo u teorijskim razmatranjima.

Aparati nisu registrovali prisustvo bioelektrične aktivnosti. (Sl. 19) Tako je bilo kod svih životinja. Ali morao je da se pojavi i jedan izuzetak. Samo jednom, i to kod najveće životinje (kunić), registrovana je vrlo slaba bioelektrična aktivnost. Jeste da je bila slaba, ali je postojala. Detaljnijim pregledom, utvrđeno je da je prilikom brijanja napravljeno par manjih ragada. Kako je kontinuitet kože bio narušen, iako se radilo o manjim površinama, to bilo je dovoljno da se pojavi okidač i ono što je registrovano. Pažljivije brijanje i ponavljanje eksperimenta pokazali su da smo bili u pravu. Nije registrovana ni najmanja bioelektrična aktivnost.

Kako je prvi deo scenarija obavljen prema predviđanjima, opet smo se oslonili na logiku: ako je prvi deo rada dao očekivane rezultate, u drugom delu bi trebalo da se dogodi suprotno.

Nismo gubili vreme.

Postupak je bio identičan sve do momenta kada je trebalo napraviti rane na koži. I ovoga puta, to je urađeno na dva načina: hirurškim otklanjanjem dela kože i stvaranjem opekotina; nakapavanjem vrele vode. Sledilo je nanošenje amnionskih membrana po ustaljenom principu. Radi njihovog normalnog delovanja, bitno je da ovaj princip bude poštovan, što se ogleda u sledećem: amnionska membrana treba da prekrije celu leđiranu površinu i jednim manjim delom da zahvati i neledirani deo kože, celom cirkumferencijom. Ako je površina rane neravna, potrebno je da membrana dođe u blizak kontakt kako sa izbočenim delovima, tako i sa udubljenim. Plasiranje elektroda i registrovanje bioelektrične aktivnosti odvijalo se po uobičajenom postupku. Sada je slika na osciloskopu i pisaču bila izmenjena. (Sl. 20) Bioelektrična aktivnost je bila prisutna. To smo i očekivali. Sve se uklapalo. Uz prisustvo okidača, počinje transformacija ćelijske energije. Zna se na kom nivou. Sada imamo i željenu registraciju.

Jasno je da u »drugom životu«, posle određenog vremena, ako se ispune uslovi, u koje spada i narušen integritet kože, amnionske membrane sasvim izgore, nestanu. To se događa transformacijom energije, a stvara se novi kvalitet. Ne brzo, ali se troše do kraja. Pri sledećem tretmanu, amnionska membrana, odnosno amnionske ćelije ne mogu se ni mikroskopski utvrditi. Zato se jasno registruje nešto novo: izdašna epitelizacija, koja počinje od periferije povrede i širi se ka njenom centru. Prisustvo amnionskih membrana na nepovređenom delu kože je jasno *ad oculo*. Izmenjene su. Suve su, ali su tu. (Sl. 21)

## KOŽA

Sprovedenjem naše ideje, ispravnim korišćenjem okidača i omogućavanjem transformacije energije, uspeli smo da stvorimo kožu na onim delovima tela gde je, iz bilo kog razloga, nedostajala. Mnogo toga je bilo rešeno, ali smo smatrali da nedostaje ono pravo. Trebalo je da to bude neoborivo. To podrazumeva tehnički stručnu obradu i tumačenje od strane merodavne osobe. Takođe, bilo je potrebno još nekoliko delova da bi se mozaik sasvim sklopio. Kroz sve to se opet provlačio faktor vreme. Rešeno je bezbroj slučajeva *ulcus-a cruris-a*. Promene na koži kod ovog stanja javljaju se kada obole krvni sudovi, bez obzira na etiologiju. Po prirodi već lošije ishranjeno područje i nova situacija stvaraju idealne uslove za nastanak ovih promena. I na tim mestima je stvarana nova koža. Ali kakva? Onakva kakav je bio okidač. Ako nije bio »bolestan«, sigurno je bio izmenjen. Najčešći uzročnik promena na krvnim sudovima je bio *diabetes mellitus*. Najmlađi pacijent je imao četrdeset i pet godina. Iako se u radu često srećemo sa ovom bolešću, nijednom nismo lečili ni sličnu promenu u dečjem uzrastu.

Interesantan je jedan slučaj. Pacijentkinja je u svojoj šezdeset i sedmoj godini zaradila opekotine na donjem delu obeju potkolenica i stopala. Prolila je vrelu vodu. (Sl. 22)

Posle tretmana, koji je relativno kratko trajao (nepune tri nedelje), sve se dobro završilo. Ostale su nezaboravne pacijentkinjine reči. Stalno je pokazivala i ponosno isticala da na mestu gde su bile opekotine, ima novu, meku, finu kožu, kakva joj je bila u dvadesetim godinama života. (Sl. 23)

Ipak, ni ovaj slučaj nije bio ono što smo želeli. Zato smo se opredelili za gastrošizu (Gastroschisis). Nikako nismo želeli omfalocelu (Omphalocelae). Hteli smo da izbegnemo bilo kakve implikacije u vezi sa peritonealnim listom. Znamo ko smo i kakvi smo. Zato smo isključili svako bacanje magle i drugih nejasnoća na naš rad, kao i pripisivanje neke pomoći. Vreme će pokazati da je to bilo dobro, ali ne i dovoljno.

Navedena urođena anomalija je bila naš izbor, jer kod takvih slučajeva postoji kompletan defekt na jednom delu prednjeg trbušnog zida. Dakle, bez obzira na veličinu, defekt je uvek kompletan. Drugi, za nas pozitivan momenat je taj što smo imali skoro identično vreme za

rast i razvoj nove i stare kože. Nije postojala apsolutna vremenska jednakost, ali smo ipak insistirali na njoj. Vremenska razlika, koja nije bila velika, morala je da postoji, jer smo istovremeno inaugurisali i novu, uspešnu metodu za rešavanje problema poznatog kao – gastrošiza.

Krećemo od početka.

Još tokom intrauterinog razvoja iz nepoznatih razloga dolazi do pojave nekompletnosti na prednjem trbušnom zidu, u predelu pupka. Ova promena može biti udružena i sa drugim anomalijama. Ne postoji odvojenost, nekomunikativnost trbušne duplje i spoljne sredine u tamošnjim uslovima. Tako celokupni organi trbušne duplje, ili njihovi delovi, sve vreme komuniciraju sa spoljnom sredinom. Nekad su to tanka creva, nekad im se pridruže i pokretni delovi debelih creva, a nekad se van trbušne duplje nađu i delovi parenhimatoznih organa. Tako se nekompletna trbušna duplja slabije razvija. Na rođenju ona biva manje zapremine nego što bi se dogodilo da su kompletni organi bili u njoj.

U ovakvim slučajevima, odmah posle porođaja, dete se smešta na dečju hirurgiju. Naš prvi zadatak je da stavimo sve na svoje mesto: da vratimo organe u trbušnu duplju i prekinemo njenu komunikaciju sa spoljnom sredinom. Težnja je ispravna, ali, kao što to obično biva, iskrsava, nekad manji, nekad veći problem. U ovakvim slučajevima on je ogroman. Treba staviti nešto što je veće u manje. Zavisno od toga da li se van trbušne duplje nalazio veći ili manji deo trbušnih organa, to nekad i uspe, čak i bez dehiscencije (delimične ili kompletne), dok je dete u životu. Ali i tada problem perzistira. Znatno i naglo povećanje pritiska u trbušnoj duplji primarno deluje dvostruko loše, a sumarno vodi ka pogoršanju zdravstvenog stanja deteta. Novonastala situacija u trbuhu dovodi do znatnijeg pritiska na velike krvne sudove i poremećaja normalne cirkulacije u oba sistema. Istovremeno je onemogućeno i normalno pokretanje dijafragme pri disanju, a zna se da novorođenče najbolje obavlja razmenu gasova tzv. *dijafragmalnim disanjem*. Ove dve nepravilnosti, bez ijedne druge komplikacije, koje ih po pravilu prate od samog početka, dovoljne su da ugroze život deteta.

I mi smo stremili istom – izlečenju deteta. Naša novina se sastojala u sledećem: u dogovoru sa anesteziologom, intraoperativno smo vraćali organe u trbušnu duplju, sve do momenta kad se javila opasnost da ugrozimo normalnu cirkulaciju i disanje. Taj znak smo

dobili od anesteziologa, po prethodnom dogovoru. Prekinuli smo sa vraćanjem vijuga creva u trbušnu duplju, a komunikaciju sa spoljnim svetom smo prekinuli formiranjem ventralne hernije, od već pripremljene »Liodure«. (Sl. 24) Jedan sat pre operacije, »Liodura« je bila u fiziološkom rastvoru. Tako je postala elastična i laka za modeliranje. Nije bilo većih problema da se napravi potrebna konfiguracija ventralne hernije, čiji su sadržaj činile vijuge creva, koje bi stavljanjem u trbušnu duplju napravile fatalan, povećan pritisak.

S vremenom, »Liodura« se sušila, skvrčavala i polako smanjivala. (Sl. 25) Na taj način je vršila, po nama, *biološki pritisak*. Novi, naš pritisak je bio znatno manji, ali i dovoljan da lagano smešta preostale vijuge creva u trbušnu duplju, a da za sve to vreme dete normalno unosi hranu, uredno ima stolicu, raste i razvija se. Opet naš neprijatelj – vreme. Vreme delovanja biološkog pritiska, u zavisnosti od slučaja, trajalo je dve do tri nedelje. I njega treba uračunati u vremensku diskrepancu razvoja nove i stare kože. Za navedeno vreme se ventralna hernija polako smanjivala, a mi smo, od periferije, isecali »Liaduru« i na njeno mesto stavljali amnionske membrane. (Sl. 26) Posle nekog vremena, koje je zavisilo od veličine defekta, uspevali smo potpuno da ga zatvorimo. (Sl. 27) Tek od tada, nova i stara koža rastu i razvijaju se zajedno. Uspešnost metode je diktirala ovu vremensku razliku. Od potpunog zatvaranja defekta perzistira prava ventralna hernija, jer je preko defekta postojala nova koža bez mišića.

Druga strana našeg izbora, nazvana »lošica«, sada je dolazila do izražaja, a to je bilo čekanje, odnosno faktor vreme. Trebalo je sačekati rekonstrukciju hernije, koju smo obično radili posle četvrte, do pete godine života. Za to vreme smo zajedno odbolovali dečje bolesti, respiratorne infekcije i sve drugo što je vreme donosilo. A ono kao da se usporilo. To čekanje prožeto strahom da se ne dogodi ovo ili ono, nekad je bilo teško izdržati. Pisali smo pisma, molbe nadležnim centrima. Predlagali kasnije davanje vakcine. Molili da deca ne provode više vremena pored drugih, već obolelih. Svega je bilo, naravno u granicama dozvoljenog. Zato ističemo izuzetno dobru saradnju i razumevanje svih, i mi im se zahvaljujemo.

Najvažnije je bilo da su i na novu i na staru kožu delovali isti unutrašnji i spoljni uticaji. Od spoljnih, na prvom mestu mislimo na one svakodnevene: odeća, voda, sapuni, toplota, hladnoća...

Nova koža je samo uslovno bila nova. I ona je identično reagovala na osipne bolesti. Promene su se istovremeno javljale i

povlačile kao i na drugim delovima. Za vreme bolesti, makroskopski se nisu razlikovale od promena na ostalim delovima kože. Sumarno, nova koža se isto ponašala kao da je sastavni deo jednog organizma. Poslednji ekspertski nalazi će reč »kao« učiniti suvišnom.

Prolazeći kroz sve ono što je u dečjem uzrastu znano kao rast i razvoj, došli smo i do dana kada je trebalo rešiti kilu prednjeg trbušnog zida.

Posle uobičajene preoperativne pripreme, pristupili smo operativnom rešavanju problema. Pred nama su bili sledeći zadaci: da preparacijom odvojimo mišiće od kože i da njihovim spajanjem definitivno zatvorimo trbušnu duplju, a potom konstruišemo novi pupak. Odvajanje smo radili lagano, ali je išlo bolje nego što smo očekivali. Krvarenje je bilo minimalno, tako da je rezervisana jedinica adekvatne krvi bila na vreme otkazana. Posle odvajanja dovoljno mišićne površine, pristupilo se rutinskom zatvaranju trbušne duplje. Modeliranje pupka nije bilo rutinsko, ali smo na kraju bili zadovoljni rezultatom.

Posle zatvaranja operativnog reza i oblikovanja pupka, ostalo nam je viška kože, i to one naše, nove. Uzeli smo par isečaka i uputili na patohistološki pregled. Uputnicu za patologa smo skoro uredno ispunili. Posle generalija, na delu gde piše: Šta se šalje?, napisali smo: »Ekscidirana koža prednjeg trbušnog zida«. Na mestu gde stoji: Klinička dijagnoza, postupamo nekolegijalno. Ne mnogo, malčice. Taj deo nismo ispunili.

Naša nekolegijalnost, ako se tako može nazvati, bila je poduprta velikom željom da ničim, ama baš nimalo, ne sugerišemo dijagnozu.

Opet faktor vreme. I opet smo bili sigurni, ali... Na sreću trajalo je nekoliko dana. Polako su nas podilazili žmarci. Jedno je ono što vidi oko, a šta će biti ako mikroskop i stručno lice kažu nešto sasvim treće. Uvek postoji neko ali. Ne kaže se džabe – uvek je prvi put najteže. I, onda, konačno, uf. Ne znamo da li je više bilo »konačno«, ili »uf«. Zove patolog! Očekivao se promukao, muški glas (ni danas ne znamo zašto), čija će početna pitanja biti neprijatna, i ko zna šta sve. Kad, ono! Prijatan ženski cvrkut (kasnije smo saznali da on izlazi iz još prijatnije glave i tela), koji, izvinjavajući se, pita šta smo mi želeli, jer ona (cvrkut, zasada) nije uspela da pronađe ništa sem normalne kože. I za uši i za dušu (iako kažu da je hirurzi nemaju) nije moglo biti prijatnije. Izveštaj patologa ćemo citirati, iako će biti napravljena i fotografija.

Prvi deo: »Primljena tri pločasta fragmenta kože, najveći dijametra 4x3x1cm. Makroskopski bez uočljivih patoloških promena«. Potpis

Toliko i takvih delova nam je ostalo posle zatvaranja operativne rane i konstrukcije umbilikusa na koži.

Drugi deo nalaza patohistologa:

»U isečcima uzetim iz makroskopski opisanog materijala nalaze se morfološki elementi kože, bez histoloških promena. Epiderm je uredne arhitektonike, u dermu su prisutni adneksi kože: folikuli dlake u različitim fazama sazrevanja, lojne, znojne i apokrine žlezde, smeštene dublje u dermusu, bliže hipoderma.« Potpis (Sl. 28)

To je, dakle, naša nova koža. Ali, radi potpune verodostojnosti i kompletnog užitka, već spomenuta lepotica, patohistolog, odmah je napravila i potrebne fotografije. Insistirala je da bojenja budu po metodama Mallory i Gomori, jer se tada postiže ono pravo. Tako važi u njihovim krugovima. Iz prve smo se složili. A šta nam je drugo ostalo?! Mi o toj problematici nismo baš ništa znali.

Idemo redom:

(Sl. 29) Jasno vidljiv epiderm kože. Arhitektonika uredna. U dermu nekoliko folikula dlake različite zrelosti (**Mallory 6,3x10**)

(Sl. 30) Na fotografiji dominira uzdužni presek folikula dlake sa dlakom i pratećom subacealnom žlezdom (**Mallory 6,3x10**)

(Sl. 31) Folikuli dlake u različitim fazama sazrevanja, smešteni u dermu (**Mallory 6,3x10**)

(Sl. 32) Folikul dlake sa dlakom, okružen adneksima (sebacealnom i znojnom žlezdom) (**Mallory 6,3x25**)

Na fotografijama (Sl. 33 i 34) težište je stavljeno na adnekse kože. To je još jedan od dokaza da se zaista radi o koži. Jer, do sada ne znamo, a nismo nigde ni pročitali, da bilo koja veštačka tvorevina koja jako liči na kožu, poseduje i sve druge delove, pa i njene adnekse, u ovom slučaju znojne žlezde smeštene u retikularnom dermu (**Malory 6,3x25**).

I tako, mi predosmo dalek put. Od mitohondrija do kože. Nije bio samo dalek. Bio je i prilično trnovit. Mnogo puta krivudav. I mnoge zapreke smo morali da savladamo. Najteže su bile one koje su postavljali ljudi. Ne priroda. Ona je od jednog momenta, kada smo je shvatili, bila na našoj strani. Iako neopipljiva, imala je veliku snagu. Uvek nam je pokazivala pravi smer. Bila je to velika pomoć. A što se ljudskih prepreka tiče, to je bio pravi problem. Nisu to bili obični ljudi,



već kolege. Ako opstrukcija dolazi baš sa te strane, onda boli. Ali naše verovanje i pomoć od strane smerokazatelja, bili su jači. Rezultati su labavili sve prepreke.

Ima još uvek, mada daleko manje, onih koji se koprcaju u želji da dokažu nešto drugo. Više je to protivljenje nego dokazivanje. Svima ćemo zaboraviti baš sve. Pa kolege su.

Još da se završe nesrećne igre oko patenta, pa da radimo u miru.

Očekujemo da nikad više protiv nas ne bude:

***FERRO ET IGNI,***

jer smo ubeđeni da:

***SIC ITUR AD ASTRA.***

## LITERATURA

1. Artz CP, Moncrief JA.: The Treatment of Burns. New Engl. J.Med. 287:129, 1973
2. Brown JB, McDowell F.: Skin Grafting, 3<sup>rd</sup> ed., lipincot, 1989
3. Culne RY.: Clinical organ Transplantation. New Engl. J.Med. 1973
4. Dunphy JI, Van Winkle HF.: Repair and Reconstruction in Plas. Surg. McGraw-Hill, 1978
5. More FD.: Transplant: The give and Take of Tissue Transplantation. Simon-Schuster, 1972
6. Park BH, Good RA: Principles of modern Immunology, Lea-Febiger, 1980
7. Peacock EE, Van Winkle HW.: Surgery and Biology of Wound Repair 2<sup>nd</sup> ed., Williams-Wilkins, 1978
8. Waddins S.: Current Dermatologic Menagment, Mosby, 1970

# ISTRAŽIVANJE MARKETINGA U ZDRAVSTVU

Smatramo da smo primenom menadžmenta u procesu ostvarivanja zdravstvene zaštite (sa posebnim osvrtom na lečenje amnionskim membranama) u potpunosti sprovedi multidisciplinarni pristup rešavanja ovog problema.

Za uspešnu implementaciju marketinškog koncepta u zdravstvenoj organizaciji potrebno je postojanje informacionog toka posebne vrste između pacijenata i zdravstvene organizacije. Istraživanje posebnog, zdravstvenog marketinga u ovakvim slučajevima može se definisati na sledeći način: to je sredstvo koje koriste oni što pružaju specijalne zdravstvene usluge, kako bi one bile najčvršće vezane za potrebe korisnika. Da bi se istraživanje marketinga ostvarilo u pravom smislu te reči, ono mora da bude sistemski proces, koji u sebi sadrži: prikupljanje, analizu i interpretaciju relevantnih podataka. Svi navedene komponente moraju biti zastupljene, jer će samo tako moći da se donese najadekvatnija odluka. Ciljevi istraživanja marketinga ogledaju se u sledećem:

- u smanjenju neizvesnosti u procesu donošenja odluka u vezi sa marketinškim aktivnostima uopšte, a i u vezi sa specifičnim aspektima marketinga;
- u kontroli kao i u potpomaganju kontrole izvršenja marketing-aktivnosti.

Svaki marketing, pa i onaj koji je vezan za zdravstvo, mora se prihvatiti kao celina, koju uvek čine sledeće komponente:

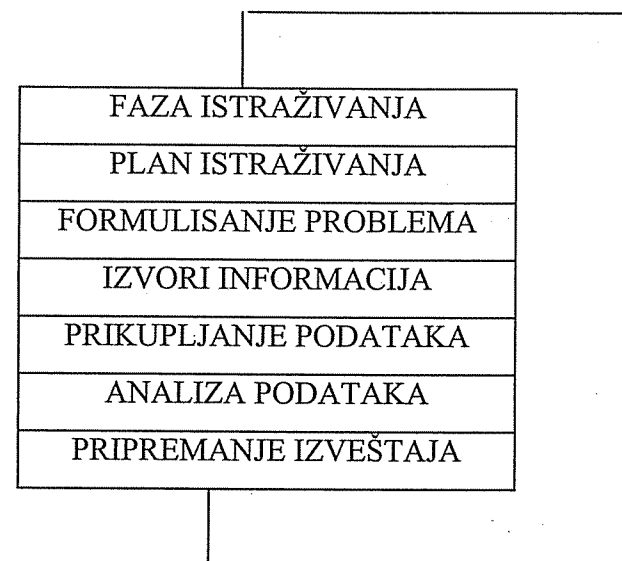
- informacioni sistem,
- interni računovodstveni sistem,
- sistem analitičkog marketinga,
- marketing obaveštavanja.

Istraživanje marketinga uvek treba da postoji. Krajnji cilj je da se pravilno shvati određeni marketinški problem, koji je uvek prisutan. Prema većini autora, da bi marketinško istraživanje bilo uspešno, ono mora da sadrži sledeće faze:

1. definisanje problema i ciljeva istraživanja,
2. razvijanje izvora informacija,
3. prikupljanje informacija,
4. analizu informacija,
5. prezentaciju rezultata.

U tom kontekstu, svako razmatranje nekog problema mora da se suoči sa sledećih sedam stepenika, a kao što to često prirodne zakonitosti uslovljavaju, i povratnom spregom.

Proces istraživanja marketinga u zdravstvu – posebno prilagođen za amnionske membrane:



A sve to ima zadatak da nam pruži odgovore na sledeća pitanja:

Da li ima interesa za ovakav vid lečenja?

Ako postoji, kako ga razviti?

Upoređivanje kvaliteta i cene lečenja sa konkurentskim?!

U ovom slučaju došli smo do nečeg novog. Kada je određena merodavna služba krenula u zadati posao, sve više su trake ostajale prazne, a papiri beli, nenapisani. Bitni su bili razgovori sa učesnicima

sličnih seminara i kongresa. Svi odgovori su bili slični: praktično nije postojala konkurencija ovom vidu lečenja. To je sasvim nov momenat. Novo je to što se nismo odmah snašli. Sa jedne strane izzglobljavamo se iz navedene sheme, a sa druge, gradimo nešto novo, sa dozom olakšanja čija je težina jednaka izzglobljenosti.

Navedeni značaj kontinuiranog rada procesa marketinškog istraživanja odnosi se na promene koje su vezane za dve veoma bitne dinamičke kategorije: ekonomsku i političku.

Obavezno praćenje tehnologije, vezano najviše za našu granu kao deo medicine, nije nam dozvoljavalo da se zapustimo, jer i svaki manji propust može dovesti do toga da konkurencija stigne do kraja nekog rada putem koji nismo predvideli i da tako izgubimo dragoceni tempo. Zato su menadžeri glavni pratioci podataka, čijom će analizom biti u stanju da donesu prave i kvalitetne odluke. Krajnje izvršenje donesenih odluka takođe će se bazirati na detaljnim analizama, sprovedenim od strane osoba zaduženih za taj deo. Sumarno, glavni izvori za buduću analizu mogu biti prikupljeni na sledeće načine:

Desk research – zasniva se na saznanjima iz oficijelnih publikacija i statistike. Ova vrsta istraživanja se u stručnim krugovima naziva – sekundarno istraživanje.

Originalno istraživanje – za razliku od prethodnog, ono spada u primarno istraživanje i zahteva značajna ulaganja. Sprovodi se uzorkovanom anketom, koja je usmerena na dobijanje nove informacije.

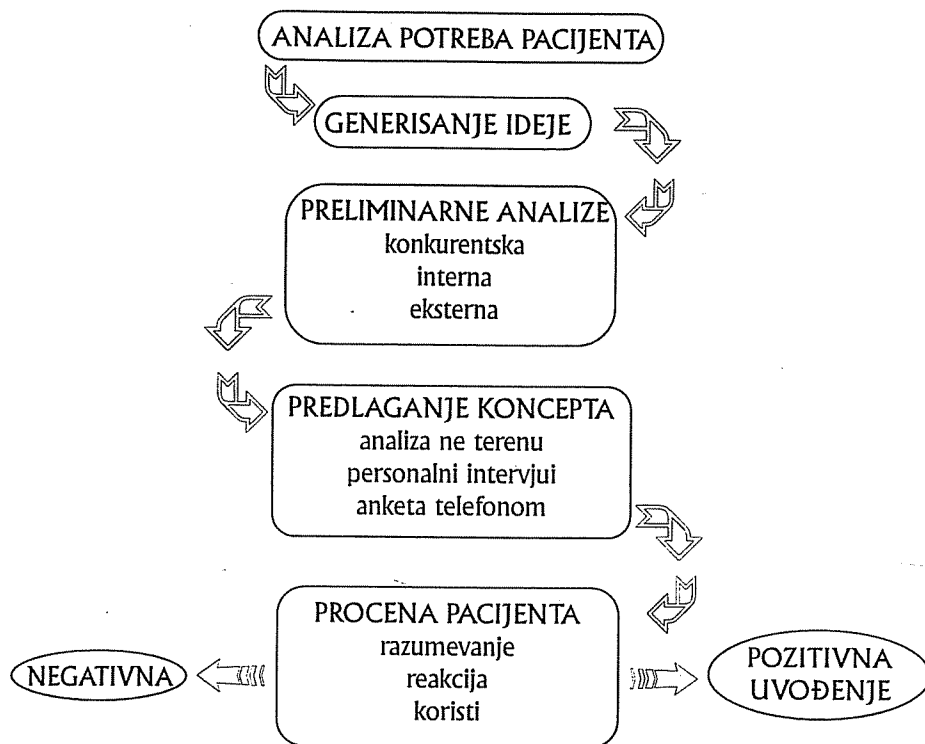
Istraživanje pomoću neposrednog posmatranja pacijenta – ovde je glavni cilj da se pacijent što više i bolje razume, kao i da se uzmu u obzir njegove usmerene želje. Kroz isto istraživanje moramo da pronalazimo svoje greške i u isto vreme (u hodu) ih otklanjamo, stvarajući tako siguran teren da se one nikad ne ponove.

## **SPECIFIČNOSTI ISTRAŽIVANJA MARKETINGA KOD PRUŽANJA ZDRAVSTVENIH USLUGA**

Samo se na prvi pogled može reći da postoje sličnosti između istraživanja marketinga kod pružanja specifičnih medicinskih usluga i potreba pacijenta. Čvorne tačke za utvrđivanje postojećih razlika nalaze se na sledećim mestima:

- Etika – neke zdravstvene organizacije smatraju, još uvek, neetičkom upotrebu marketinškog istraživanja;
- Veličina – neke organizacije su male, imaju lokalan značaj i nikako ne mogu da opravdaju ulaganja u ovakvo istraživanje;
- Ekonomika – identične organizacije ne raspolazu ni približno istim finansijskim sredstvima;
- Monopolističke organizacije – retke su organizacije koje kod pružanja medicinskih usluga imaju određen monopol, a da ipak žele da ulažu u ovakav vid istraživanja;
- Menadžer – ako i postoji neko ko se ovako može nazvati u zdravstvenoj organizaciji, onda je sigurno da on nema odgovarajuće obrazovanje i da se svesno izbegavaju ulaganja u ovakva istraživanja.

Kada je u pitanju marketinško istraživanje zdravstvenih usluga, svi ovi problemi se još više usložnjavaju kada se ustanovi novi vid lečenja, jer se tada mora delovati u više pravaca, što podrazumeva: uočavanje, rangiranje i procenjivanje posebnih elemenata ovog vida lečenja. Zato je u ovakvim slučajevima razvijen poseban vid marketing-istraživanja. Instrukivan je naš slučaj. Sledeća shema to jasno ilustruje:



Jasno je da se ovaj model sastoji iz više faza. Početak ima zajedničku polaznu osnovu. Ideja o lečenju ovom metodom startuje istovremeno sa analizom potreba, a ako je moguće, uključuju se i želje pacijenta. Tako su stvorene osnove koje treba da budu prihvatljive za obe strane: onu koja se leči i onu koja je leči. Ideje se u daljem istraživačkom radu podvrgavaju preliminarnim analizama, čiji je prevashodni zadatak da razmotre, do tančina, konkurenciju, ako postoji. Potom se ideje interno ispituju. Tako se dobija subjektivno mišljenje u vezi sa radom sa pacijentima. Potom slede eksterne analize - mišljenje pacijenta. Pozitivni rezultati rađaju marketing-test ili se odmah kreće sa novom vrstom lečenja.

Postoji proces kojim se novi vid lečenja može testirati da bi se osiguralo razumevanje i plasiranje kod pacijenata. Pri tome treba iskristalisati:

- Da li su shvatili prednost lečenja u odnosu na sve druge metode.
- Bitno je da pacijent shvati da je ova metoda definitivna. To znači da se lečene promene više ne javljaju na mestu tretmana.
- Saznanje da se radi o jedinstvenoj metodi takođe koristi pacijentima, jer ne lutaju. Ne menjaju lekare i kuće tražeći izlečenje. Svi ovi testovi moraju biti dobro odabrani i adekvatno plasirani, pogotovu ako već postoji neka slična metoda, čak i u slučaju da ona nije ni približno toliko uspešna.

Istraživanje marketinga u lečenju uopšte, pa i kod novih metoda, bilo je u priličnoj meri zanemareno. Tekuće vreme se karakteriše povećanim interesom za ulaganje u istraživanje marketinga. čak se obezbeđuju i određena ulaganja, koja, u trenutnoj finansijskoj situaciji, i nisu mala. Na taj način se krči put da se samo lečenje i njegove mogućnosti mogu prezentovati i budućim pacijentima, putem fotografija, slajdova, filmova...

## MENADŽMENT U ZDRAVSTVU

Prevod reči *menadžment* na naš jezik, kao *upravljanje*, rasvetljava činjenicu da je ono staro koliko i ljudski rod. Razvoj menadžmenta išao je uporedo sa razvojem ljudskog društva i proizvodnih odnosa. činjenica je da je to danas jedan složen i univerzalan proces, koji je, prirodno, uvek u dinamičkoj ravnoteži sa životnom sredinom. Razvojni putevi koji su, nekad brže, nekad sporije, vodili napred, mogu se rezimirati kroz koncentraciju kapitala, radne snage i sredstava za rad u ovom, poslednjem veku drugog milenijuma. Tako su, pored drugih, i u zdravstvu stvorene velike ustanove u kojima je iskrsla potreba za stručnim upravljanjem, koje bi obezbedilo sigurnost svih, a istovremeno omogućilo i dalji razvoj i napredak. Razvoj tehnologije omogućio je medicini da se i ona brže razvija. Medicina se institucionalizuje, tržište se uključuje u zdravstvo. Modeli zdravstvene zaštite su od regulativnih vidova krenuli ka kompetitivnim. Svi ti pojedinačni tokovi, analizirani zajedno, stvorili su uslove da se rukovodioci u zdravstvu ne mogu zadovoljiti samo administriranjem, već moraju poznavati i poslove upravljanja. Obrazovanje iz oblasti

upravljanja u zdravstvu je novijeg datuma, ali se pokazalo preko potrebnim kako bi se kretanje napred, i u ovim teškim vremenima, moglo ostvariti. Savremeno upravljanje u zdravstvenom sistemu je kompleksnije i značajno različito od onog koje se primenjuje u drugim, proizvodnim sistemima. Što se osnovnih koncepata i principa tiče, kao i uloge rukovodioca, može se reći da postoji znak jednakosti. Bavljenje menadžmentom u zdravstvu, bilo teorijsko, bilo povezivanjem teorije sa praksom, utvrdilo je postojanje određenih specifičnosti kod upravljanja u zdravstvu. Tako Peach iznosi: »Rukovođenje u zdravstvu je proces koji osigurava da zdravstvena služba na najbolji način koristi sve raspoložive resurse za dostizanje najvišeg cilja – očuvanja i poboljšanja zdravstvenog stanja zajednice«.

### **Specifičnosti menadžmenta u zdravstvenim ustanovama**

Mnoge od veza među komponentama rukovođenja u zdravstvenim ustanovama ne mogu se unapred poznavati, tako da se postizanje zadatog cilja odvija sa manjom ili većom neizvesnošću. Rukovodilac u procesu donošenja odluka treba da ima u vidu hitnost i neponovljivost koja se odnosi na zdravstvene usluge, kao i period između donošenja odluke i ishoda, što povećava postojeći rizik. Smatra se nemogućim, a i krajnje opasnim, preslikavati rezultate i istraživanja iz prakse iz jedne u drugu situaciju.

Osnovni proizvod zdravstvenih ustanova jeste usluga, čiji ishod zavisi od bolesti, te je kvalitet teže i složenije proceniti. Krajnji rezultat usluge je zdravlje, koje je teško merljivo zbog velikog broja kriterijuma za procenu.

Kadrovska politika je vrlo osetljiva, jer je prisutna potreba za koordinacijom rada različitih stručnjaka, sa različitim pogledima na mogućnost rešavanja problema. Situaciju dodatno usložnjava i statusni položaj zdravstvenih radnika, kao i autonomija u kliničkom radu. Svaki vid upravljanja u zdravstvenim ustanovama, bez obzira na obim ispunjavanja njenih usluga, pod stalnim nadzorom javnosti. Na to se neminovno nadovezuje pritisak vlasti i različitih političkih i društvenih grupa. Pritisak se prvenstveno odnosi na održavanje i povećanje kvaliteta usluga, čak i kad ulaganje u ovu oblast stagnira, pa i opada.

Za dobro rukovođenje su važni komunikacija i saradnja unutar ustanove, među ustanovama, kao i sa sektorima van zdravstva. Najveći sukobi se javljaju tamo gde postoji izražen nedostatak komunikacije između rukovodilaca i zaposlenih, što jasno utiče na rad zdravstvene službe i njenu efikasnost.

Smatra se da se bazični koncepti, principi i veštine menadžmenta industrijskih i drugih organizacija mogu primeniti u zdravstvenim ustanovama, uz poštovanje njihovih društvenih uloga i specifičnosti unutrašnjeg okruženja. Teoretičari se slažu da se mogu izdvojiti osnovne uloge zdravstvene službe u svakom društvu:

- ona je deo nacionalne politike zemlje;
- zapošljava veliki broj ljudi;
- obezbeđuje zdravstvenu zaštitu;
- izvodi različite tipove istraživanja;
- vrši kontinuiranu edukaciju;
- ima važnu ulogu kao faktor socijalne stabilnosti zemlje.

Svi navedeni momenti znatno utiču na karakteristike menadžmenta u zdravstvu. Zdravstvene ustanove su poznate u teoriji menadžmenta kao složene organizacije sa najkomplikovanim menadžmentom. Vrlo široka diferencijacija i specijalizacija radnih zadataka je očigledna, a njih obavlja veliki broj raznih učesnika različitog stepena obrazovanja, radnog iskustva i funkcija. Na vrhu ovog kompleksa nalazi se moderna bolnica. Struktura ovlašćenja menadžmenta u zdravstvenoj ustanovi je podeljena između tri punkta, koji se često nazivaju i centri moći, a to su:

- upravni odbor
- administracija
- lekari
- direktor

**Upravni odbor** – zakonski je odgovoran za celu ustanovu, za pružanje zdravstvene zaštite, komunikaciju sa javnošću i pomoć pri nabavci sredstava za rad ustanove. Upravni odbor uključuje predstavnike različitih društvenih grupa i treba da ima profil zajednice u kojoj se ustanova nalazi.

**Lekari** – kao dominantna profesija učestvuju u tri procesa menadžmenta:

- menadžment sa pacijentima
- menadžment sa lekarskim timom
- menadžment sa zdravstvenom ustanovom

Njihova uloga je permanentna i dominantna, jer su odgovorni za bazičnu delatnost ustanove – pružanje zdravstvenih usluga. Potencijalno, oni bi trebalo da budu i najbolji menadžeri. Međutim, tu iskrsava jedan paradoks. Lekari imaju, po prirodi posla koji obavljaju, moć i ovlašćenja, ali ne i odgovornost finansijskog rizika. Zapaženo je da priličan broj lekara zna vrlo malo o sredini u kojoj radi, pošto znatan deo vremena utroše u radu sa pacijentima i na lično usavršavanje. To neminovno dovodi do razdvajanja lične autonomnosti i interesa ustanove. Koncept efikasnog menadžmenta u zdravstvenim ustanovama je nemoguće odvojiti od kliničke autonomije, jer jedino njihova ravnoteža dovodi do efikasnog i efektivnog funkcionisanja zdravstvene ustanove.

**Administracija** – jedan od centara moći, koga čine: direktor, načelnici odeljenja i šefovi pomoćnih službi. Odgovoran je za operativni menadžment, s tim što su mu ograničena ovlašćenja i znanje o procesu neposrednog rada sa pacijentima. Direktorov zadatak je da donosi odluke, planira, koordinira, kontroliše aktivnost zaposlenih, čime se obezbeđuje da rad sa pacijentima bude delotvoran i uspešan. U mnogim zdravstvenim ustanovama još uvek ima lekara na mestima direktora, ali se oni sve više zamenjuju profesionalnim menadžerima.

Kad se analizira rukovođenje u zdravstvenim ustanovama, moraju se uzeti u obzir i specifične odgovornosti:

- odgovornost prema pacijentu,
- odgovornost prema zaposlenim radnicima,
- odgovornost prema finansijerima,
- odgovornost prema zajednici,
- odgovornost prema sebi.

Menadžment u zdravstvu ima opšte i posebne ciljeve. Ova podela je opštepriznata i proističe iz iskustava koja su vezana za pozitivne rezultate. Opšti ciljevi:

Opstanak i razvoj ustanove – u poslednje vreme sve je više izražen pritisak da se smanji priliv troškova za funkcionisanje zdravstvenih ustanova. Kao posledica toga mnoge zdravstvene institucije imaju teškoća sa radom, a prava građana na zdravstvenu zaštitu se smanjuju i ograničavaju. Rukovodioci se trude da njihove

ustanove prežive i da se razvijaju uvođenjem novih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, a sve to u sklopu kompetitivnog tržišta.

Smanjenje troškova – smanjenjem cena usluga i povećanjem obima rada sprovodi se smanjivanje troškova funkcionisanja zdravstvenih ustanova, na prvom mestu bolnica. Kod savremenog upravljanja mora se uvažavati osnovni ekonomski princip – da se postignu maksimalni rezultati uz minimalna materijalna ulaganja.

Konkurentnost na pseudotržištu – ovaj deo postaje manje važan – a samim tim traži i manje kontinuiranog ulaganja – ako je usluga koja se nudi pacijentima takva da može da je pruži mali broj drugih ustanova, ili ni jedna od njih. Ovakav primer predstavljaju amnionske membrane.

Posebne ciljeve predstavljaju:

- unapređenje zdravlja (kao deo strategije – »Zdravlje za sve do 2000-te«)
- poboljšanje kvaliteta usluga. Bez obzira na troškove, lekari i zdravstveno osoblje, kao i rukovodioci zdravstvenih usluga, neposredno su odgovorni za kvalitet usluga koje pružaju, kao i za njihov ishod u vezi sa zdravljem bolesnika. Zato se formiraju i menjaju standardi kada se radi o kvalitetu zdravstvenih usluga.
- uključivanje lekara u proces rukovođenja. Da bi zdravstveni menadžment zadržao i povećavao svoj kvalitet, kao i opravdanost, smatra se neophodnim da se lekari uključuju u proces rukovođenja
- usklađivanje upravljanja i autonomije u kliničkom radu. Autonomija u kliničkom radu podrazumeva pravo na slobodnu praksu mimo hijerarhijskog menadžmenta, pravo da se prihvati/ne prihvati određeni bolesnik, odgovornost za vođenje i koordinisanje aktivnosti saradnika, kao i privilegije zahvaljujući posedovanju medicinskih znanja.
- satisfakcija bolesnika. U poslednje vreme, satisfakcija bolesnika se sve više uzima kao instrument za kontrolu kvaliteta zdravstvenih usluga i naglašava se potreba za uključivanjem korisnika zdravstvenih usluga u proces donošenja odluka u zdravstvu.

Istraživanje menadžmenta u oblasti zdravstva je novijeg datuma. Sve više se shvata njegov značaj. Na taj način se utvrđuje valjanost

određenih teorija, odnosno razlog da se one ne prihvate. Istraživanje upravljanja u zdravstvu se razvija u dva pravca:

**Analiza sistema** – odvija se kroz analizu koncepcije i komparativnu analizu.

**Operacioni pristup** – bavi se istraživanjima optimalnih modela menadžmenta, koristeći pri tome: anketno istraživanje, istraživanje na osnovu podataka iz rutinske statistike i medicinske dokumentacije. Ova istraživanja su korisna za pouzdanije prognoziranje mogućih promena u zdravstvenom sistemu, pa i u menadžmentu. Kao glavni problemi ovde se javljaju: nedostatak pouzdanih aktuelnih i objektivnih podataka, kao i teškoće pri primeni istraživanja u praksi.

Prema brojnim poznatim autorima, specifičnosti menadžmenta u zdravstvenim ustanovama, kao i karakteristike vremena u kome živimo, upućuju na to da će se u budućnosti rukovođenje u zdravstvenim ustanovama razvijati kroz:

1. proces participativnog menadžmenta i
2. decentralizaciju.

Pacijenti kao korisnici zdravstvenih usluga – bilo da se radi o uobičajenim, svakodnevnim uslugama, bilo o specijalnim, jedinstvenim u svetu, kao što je naš tretman – mogu biti pod raznim uticajima pri donošenju odluke o tome da li da se podvrgnu određenoj vrsti lečenja ili ne. Faktor koji se smatra vrlo značajnim u donošenju navedenih odluka jeste tzv. – uslužni ambijent. Smatra se neophodnim da se istraže sve mogućnosti za što adekvatnije dizajniranje uslužnog ambijenta, te se izraz »atmosfera« smatra značajnim marketinškim momentom. Stvorena atmosfera može znatno da utiče na ponašanje pacijenta, te se smatra da na sledeće pojedinosti, uklopljene u celinu, treba obratiti posebnu pažnju i što je moguće bolje ih ukomponovati i pozitivno usmeriti:

sredstva koja izazivaju pažnju – boje, buka, tišina;

sredstva za stvaranje poruke – komunikacija sa drugim lekarima i pacijentima, stvaranje višeg nivoa brige za pacijente (bitno je da pacijent stekne takav utisak);

sredstva za stvaranje različitih efekata – kombinacija svetlosnih i zvučnih efekata u nameri da se stvori osećaj sigurnosti i poverenja u osoblje.

## Atmosfera i osećaji

### Stvorena atmosfera u ambijentu

### Reakcije u obliku osećaja

elegantna	→	status
profesionalna	→	poverenje i sigurnost
srdačna	→	sreća i uživanje
mračna	→	potištenost, neutešnost
preteća	→	zabrinutost
topla	→	udobnost
zanimljiva	→	privlačnost

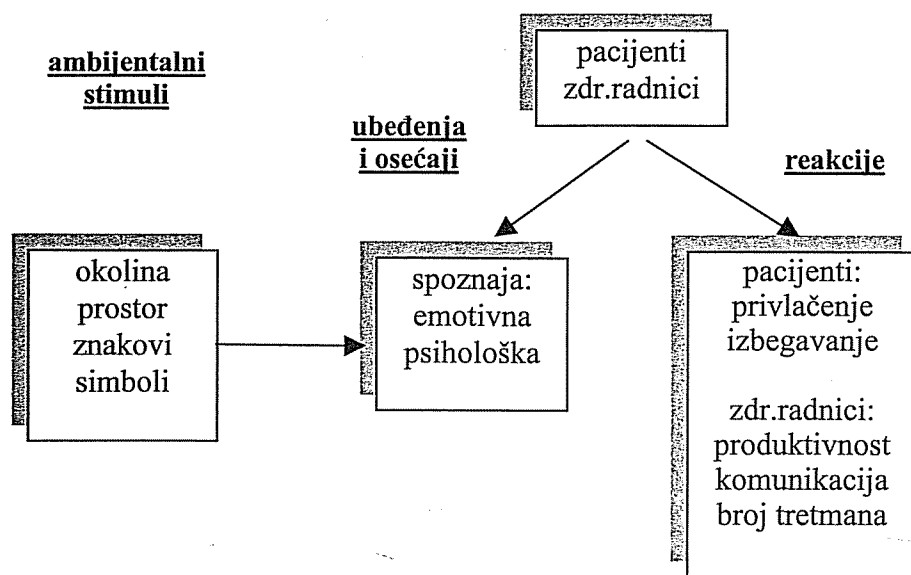
U ovakvim situacijama poželjno je razmišljati i o ambijentalnim stimulima:

- okolina – temperatura, kvalitet vazduha, buka, muzika, miris;
- prostor – prostorija, oprema, nameštaj;
- znakovi, simboli.

Što se tiče ubeđenja i osećanja, oni mogu biti:

- spoznaja – ubeđenja;
- emotivna – raspoloženje, simpatije stavovi, nesimpatije;
- izbegavanje – izbegavanje interakcije, želja da se ode i da se ne vrati.

Dejstvo ambijenta na ponašanje pacijenta i zdravstvenih radnika prikazano je na sledećoj shemi:



Dizajn i kreiranje ambijenta su vrlo važni i zato treba da budu rezultat dobro promišljenih odluka. Smatra se, pogotovu u većim ustanovama, da to treba da urade specijalizovane uslužne organizacije. Ambijent se odnosi na fizički i nefizički kontakt, odnosno na prostor gde se obavlja tretman, t.j. tamo gde pacijent i zdravstveni radnici dolaze u kontakt. Kapacitet zdravstvene organizacije znatno utiče na performansu i vrstu komunikacije. Zato simetrije, proporcije, ritam, sastav, boje i drugi osnovni elementi treba da budu razmatrani, kombinovani i razvijani. Oni treba da kod pacijenta izazovu umne i emocionalne reakcije u obliku vizuelne percepcije kvaliteta lečenja.

Nameštaj može da doprinese stvaranju domaće atmosfere ili da napravi nepremostivu barijeru. On može da bude deo kombinacije (kompjuteri, negatoskopi, priručni instrumenti). Takođe može poslužiti kao zaštita predmetima koji su skupi i osetljivi. Sve to u kombinaciji može da govori o statusu ustanove. Prostor, sredstva, nameštaj i dekoracija jesu međusobno zavisni elementi načina življenja. Oni doprinose poboljšanju kvaliteta života. Kada je reč o ambijentu u kome će se pružati zdravstvena usluga (lečenje), treba iskoristiti veliki broj mogućnosti za uređenje enterijera, jer su veštački kvaliteti ambijenta – svetlo, grejanje, ventilacija – veoma prilagodljivi. Visina i nagib stolica su promenljivi, nameštaj i oprema mogu biti tehnološki napredni ili pak

više domaći. Osvetljenje često može biti ključni momenat pri dizajniranju ambijenta gde će se odvijati tretman. Pri njegovom dizajniranju treba uzeti u obzir sledeće elemente: dnevnu svetlost, boju, prirodu, aktivnost koja se obavlja, percepciju zadatka koju zdravstveno osoblje obavlja u okolini.

Dnevna svetlost i njen uticaj na toplinu, bljesak, prodor, vidljivost i percepciju boja, veoma su značajni. Pravac i jačina dnevnog svetla utiču na percepciju boja. Bitno je šta se želi od prostora u kome sve navedeno treba da bude ukomponovano. Nivo potrebne vidljivosti diktira više faktora. Jedan je vrsta medicinske usluge i način na koji se ona obavlja, drugi je uzrast pacijenta. Primer: ako se želi da se obavezno istakne preciznost posla koji se obavlja, neophodno je jače osvetljenje. Kreativna upotreba svetla može od enterijera u kome se ponekad obavljaju po pacijente neprijatni tretmani (bol, pečenje, krv pri previjanju) da stvori ambijent koji će ih ipak privlačiti, jer još od ranijih poseta zna da će mu posle svakog sledećeg susreta biti bolje. Uticaj interakcije svetla i senke može biti višestruko pozitivan. Na taj način se može nešto istaći, izazvati radoznalost i uticati na pacijenta da prihvati tretman.

Boja kao element enterijera ima vlastiti jezik. Slično muzici, ona može probuditi raspoloženja i emocije kao što su uzbuđenje, spokojstvo, ili, nasuprot tome, tuga. Boja se sastoji od tri elementa:

1. nijanse – naziv boje (crvena, plava, ...)
2. vrednosti – tamnija, svetlija
3. čistoće

Postoje brojne teorije koje govore o načinu uticaja boja, međutim, boja se ne može razumeti bez razumevanja efekta svetla, razlikovanja srodnih boja, odnosno različite pojave jedne boje ili nijanse u blizini druge boje/nijanse. Tu su i prostorni i emocionalni efekti boje. Ukoliko osvetljenje u ambijentu nije dobro instalirano, tada će kreativna primena boje biti bez ikakvog efekta. Zna se da niži nivo osvetljenja, zajedno sa toplim bojama, ostvaruje prijateljsku, intimnu atmosferu, što deluje odmarajuće i opuštajuće. U tople boje spadaju narandžasta, crvena i žuta. Njihovo pozitivno delovanje na pacijenta, a i na zdravstveno osoblje, jasno dolazi do izražaja ako se osvetljenje instalira niže. Sa druge strane, plava i zelena dolaze do izražaja kod višlje postavljenog osvetljenja. Uz prisustvo »belog svetla« one mogu stvoriti dobar radni ambijent, čineći osvetljenje prirodnijim. Efekat



boje ne može se meriti izolovano. Boja treba da se razmatra u odnosu na suseda, uz dobro dizajnirano svetlo.

U odnosu na optičke vrednosti i stvaranje određenih emocija kod većine ljudi, boje se dele na tople i hladne. U tople boje spadaju: crvena, narandžasta, žuta i njihove nijanse. Zelena, plava i ljubičasta, zajedno sa svojim nijansama, spadaju u grupu hladnih boja. To je jedan od razloga što izbor boja u navedenim kombinacijama treba koristiti kao jedno od funkcionalnih sredstava za sve vrste modifikovanja i oblikovanja prostora, odnosno dizajniranja enterijera, na najveće zadovoljstvo i pacijenata i pružalaca zdravstvenih usluga. Boja kao sredstvo za povećanje efikasnosti na radnom mestu, uz istovremeno postizanje osećaja relaksiranosti i zadovoljstva, ne sme se zapostaviti.

## LITERATURA

1. Bjegović V.: Savremena upravljanja u zdravstvenim ustanovama. Srp. ath. celok. lek., 1:2, 1993
2. Cohen G.: The nature of Menagement., 2<sup>nd</sup> Ed. Graham – Torotman, 1988
3. Cumming, R.: The Colour Eye. BBC, Books, London, 1990
4. Cowell D.: The Marketing of Medical Sevrives, Butterworth-Heinemann, 1991
5. Donovan Jr.: Store Atmosphere. An Enviromental Psychology Approach, J. Retail., vol 5 N1, 1992
6. Katler P.: Atmospheres of Marketing Tools., J. Retail., 4:48, 1973

## REZULTATI

Mnogi faktori su se umešali, tako da je bilo znatno komplikovanije nego što u uputstvima piše. Sumarno, posle silnih peripetija, ni do danas nije dobijen međunarodni sertifikat za patent za amnionske membrane. On podrazumeva detaljan opis svih postupaka, kao i sastav svake od tri tečnosti koje čine jednu celinu. Ona daje, na kraju, amnionske membrane sa svim njihovim plemenitim karakteristikama. Stoga ćemo u ovom delu izlaganja moći da predstavimo samo jednu vrstu krokija od celog protokola koji ukupno čini patent.

Posteljice smo dobijali isključivo sa Klinike za ginekologiju i akušerstvo. Želeli smo da uvek budu od kontrolisanih, zdravih trudnoća. Time smo zadovoljili jedan od osnovnih medicinskih postulata: ako pomažemo sa jedne strane, da ne naškodimo sa druge. Sve to uz saglasnost Etičkog komiteta obeju kuća.

Prvi korak u našem radu je stavljanje posteljica u tečnost broj jedan. (Sl. 35) U njoj one provedu dvadest i četiri sata. Posle navedenog vremena, uz delovanje prve tečnosti, odvajanje amnionskog dela od posteljice je dečja igra. Situacija je toliko nova da se lako može automatizovati. To znači da se amnionske membrane mogu dobijati po principu pokretne trake. Sledeći korak jeste čišćenje odvojenih amnionskih membrana u tečnosti broj dva. Ovaj tečni ambijent ima zadatak da ih odvoji od neželjenih delova, koji bi predstavljali smetnju pri obavljanju njihovih funkcija. U žargonu, amnionske membrane se u drugoj tečnosti odvajaju od prljavštine. Tu spadaju zgrušana krv i želatinozno-tečne supstance, koje imaju ulogu u održavanju aktivnog stanja veze amnionskog i horionskog dela posteljice. U drugom tečnom medijumu amnionske membrane provode sedamdeset i dva sata. Nakon tog vremena, one dobijaju sedefastobelu boju i karakterističan sjaj. (Sl. 36) Praktično, one su spremne za korišćenje. Sada više nema smetnji da u datom momentu, u uslovima postojanja okidača, one ispolje svoje osobine.

Ostao je još poslednji korak. Radi se o tečnosti broj tri. Ova tečna sredina, iako je poslednja u nizu, nije ništa manje važna. Ona produžava drugi život amnionskim membranama, za sada, dva meseca, na temperaturi frižidera, oko +4C. (Sl. 37)

Postizanje ovog vremena, uz zadržavanje njihovih karakterističnih osobina, smatramo svojim uspehom. Dobili smo na komforu, jer ne moramo često da ih pravimo. Zato se dobro sećamo vremena kada smo to morali da radimo svaka 2-3 dana.

Svi počeci jesu teži, ali svi prvenci nisu uvek, od svih, voljeni. Ovaj, u vidu amnionskih membrana, kako bi sportisti rekli, dočekan je donom. Mnogi su bili sumnjičavi, ali ne u smislu pojave alergije ili, ne daj bože, neke još veće štete za onog ko se leči. Nije ih interesovao ni način lečenja, trajanje i slično. Kao što to biva u ovakvim situacijama, dolaze do izražaja one naše naravi: »Kako baš on? A dobro ga znamo. Ma, nije to moguće«.

Najveći protivnici su bili oni koji baš ništa nisu znali o lečenju ovom metodom, niti su želeli da nešto saznaju. Da bi mozaik bio upotpunjen, morala je da se ispolji i javna poruga. Našao se kum, koji je membranama dao ime – slinci. Mnogi su to i prihvatili, ali nikad svi. Mislim na kolege.

U ime istine i da ne ostane greh na duši, moramo spomenuti da su prvi pozitivni znaci došli od strane sestre: »Ima tu nečeg.« One sve vide. Ova je i govorila. Ali, kako Bog sve vidi, krenulo je nešto da se menja. Počela su da dolaze deca prijatelja, kumova i ... sve do izlečenja jedne tašte. Počinje nova pesma. Gubi se posprdno ime. Kao da su i razmišljanja nova .

»Jeste, ali tek kada su im vile došle pred oči«, znala je da kaže moja baba. Ona je tada bila dosta stara i još više pametna. Pri prezentaciji lečenih slučajeva, želeli smo da, u odnosu na etiologiju, bude prikazan bar jedan slučaj.

U odnosu na životnu dob, biće predstavljeni pacijenti koji se ne uklapaju u okvire interesovanja dečje hirurgije. Ovim smo želeli da istaknemo univerzalnost našeg tretmana u odnosu na humanu populaciju. Na vagi životne dobi, naš najmlađi pacijent težio je šest sati, a najstariji je imao sedamdeset i pet godina.

Počecemo od starijih pacijenata.

Pred kraj Drugog svetskog rata, tokom poslednjih borbi za oslobođenje zemlje, kada se okupatorska vojska uveliko povlačila na svim frontovima, naš pacijent NN, tada dvadesetogodišnjak, ranjen je u potkolenicu, iznad skočnog zgloba. Po podacima dobijenim iz anamneze, rana nije nikad u potpunosti sanirana. Prolaskom godina i otežavanjem životnog bremena, lokalna situacija se pogoršavala. Po njegovim rečima, otvorena rana je perzistirala više od trideset godina.

Nikad nije lečen od tromboflebitisa ili neke upale vezane za ranu. Oh, my God. That is impossible. Obično je bila reakcija na kongresima u inostranstvu. Cela okolina je bila izmenjena. Godinama narušavane cirkulacije krvi i limfe i izmenjena koža odavali su sliku prave elefantijaze. U toj promeni dominirao je defekt oko jednog i po centimetra u prečniku i jednog centimetra dubine. (Sl. 38) Pri prvom susretu, sve to je bilo uvijeno u novinski papir. Izazov je bio i suviše velik da bi bio odbijen.

U ovom prikazu neće biti govora o dužini lečenja. O tome, uz mnogo više detalja, u jednom sledećem prilogu, koji je već spreman za štampu. Kako na dužinu tretmana utiče više faktora:

- a) postojanje neke bolesti koja znatno utiče na stanje krvnih sudova, na prvom mestu diabetes mellitus,
- b) koliko je vremena prošlo od pojave promene,
- c) površina i dubina promene na koži,
- d) mesto promene na telu,

smatramo da bismo se nepotrebno rasplinuli.

Mic po mic, i mi se ispetljamo. (Sl. 39) Pacijent je bio zadovoljan. Više nije morao da kupuje novine?

Sledeći slučaj takođe ima u sebi određenu egzemplarnost. Radi se o opekotini vrelim mlekom. Zahvaćena je polovina podlakti, najviše sa dorzalne strane, kao i šaka i deo prstiju. (Sl. 40) Svako stručno lice može da zaključi o kom intenzitetu opečenosti se radi. Ističemo maljavost opečene regije. Na Sl. 41 vidljiv je oporavak tretirane površine. I na kraju, Sl. 42 pokazuje da su malje prisutne i na opečenom delu, kao i da neme razlike u boji između opečene i neopečene kože.

Slučaj koji će sada biti prikazan, značajan je iz nekoliko razloga. Jedan od njih je spoznaja da se posle ovakvog lečenja i izlečenja javljaju novi izazovi. Oni se ogledaju u nekim pitanjima koja se neminovno nameću, a odgovora, za sada, nema.

Morbus principalis dečaka NN jeste: Leucosis non lymphocytica. Tokom lečenja navedene bolesti javilo se ileusno stanje. Mehanički ileus. Posle opeativnog rešavanja problema, na prednjem trbušnom zidu dolazi do stanja koje se vidi na Sl. 43. Celom dužinom rane došlo je do inkompletne dehiscencije. Na nekim mestima je vidljiva i muskulatura prednjeg trbušnog zida. (Sl. 44) Zabrinjavali su veličina defekta i mogućnost da dođe do kompletne dehiscencije. Sledovalo bi operativno, ponovno zbrinjavanje postojećeg problema i

potom ko zna još koliko puta. Zato se donosi odluka da se rana zatvori amnionskim membranama. U odnosu na uzrast, sledio je vrlo dobar, može se reći očekivan odgovor organizma na našu terapiju (Sl. 44, 45 i 46).

Potom sledi lečenje primarne bolesti. Navedena terapija deluje i na mlade ćelije koje se nalaze u postoperativnom ožiljku i to u tolikoj meri da dolazi do dehiscencije u predelu peritoneuma i muskulature. Sve do novih ćelija u koži. Jedino one odolevaju terapiji. Zbog toga nastaje veća ventralna hernija. (Sl. 47) Vijuge creva su zadržane samo kožom prednjeg trbušnog zida. Ova situacija je predstavljala nešto novo, a to je nametalo mnoga pitanja. Do sada, mislimo da nemamo pravi odgovor na pitanje: zašto i ćelije nove kože nisu reagovale na terapiju? Smatramo da ovaj problem zaslužuje multidisciplinarnan prilaz. Naš posao je bio završen. Rana je bila zatvorena. Pasaža je bila uredna. Prepisan je elastičan pojas, po meri. Jednoga dana će doći da mu zatvorimo ventralnu herniju, ako mu osnovna bolest dozvoli.

Neželjena deca obično krenu drugačijim putem nego što im pozele oni koji ih ne žele. Ova devojčica bila je praćena i od strane jakih i dobrih anđela, u koje i nas ubrajamo. Trudnoća je skrivana steznicima, a porođaj je obavljen u tajnosti. Odmah potom je bila baćena na đubrište. Kraj decembra i odgovarajuća temperatura za to doba godine trebalo je da zatvore krug, prekidajući tek nastali život. Ponovo već spominjani scenarista – život, u stilu visokotiražnog horora, prekida sve to i ne dozvoljava da se krug zatvori. Ali ne baš na lak način. Đubrište ubrzo posećuju psi iz bliže okoline. Scenario dobija na težini. Šta je učinjeno od glutealnih regija i predela anusa, jasno pokazuje Sl. 48. Novorođene konačno stiže u bolnicu, u dosta teškom stanju. Hipotermno, sa znacima razvijenog šoka. Mi startujemo tek trećeg dana, kada su ispoljeni znaci nastanka septičnog stanja, uz makroskopski vidljivu, izraženu lokalnu gnojnu infekciju. Posle detaljnog čišćenja pomenute regije, pored sve ostale terapije, počinjemo i sa lečenjem amnionskim membranama. Ispunjavamo njima svaku brazdu, a potom prekrivamo i celu regiju. Posle desetak dana, nije bilo više ni jednog znaka septičnog stanja, a i lokalno je izraženo vidljivo poboljšanje. (Sl. 49) Ovo je bio prvi slučaj, a i kasnije nam se dešavalo da smo rešili jedan od pratećih problema, a da nismo imali objašnjenje za mehanizam.

Kod septičnih stanja, između ostalih promena kod dece, pogotovu ovako mlade, javlja se signifikantna trombocitopenija, sa

tendencijom i daljeg smanjenja broja trombocita. Pre nego što smo počeli naše lečenje sprovedena je i adekvatna terapija, ali se broj trombocita smanjivao. Posle drugog dana od početka našeg tretmana, prvo stagnira opadanje njihovog broja, a potom se on svakodnevno povećava. Posle deset dana, broj krvnih pločica doseže fiziološke granice. Do kraja našeg tretmana njihova vrednost nije izlazila iz ovih okvira. Zašto? Opet pitanje bez odgovora.

Da se ovakve promene tokom naših brojnih lečenja nisu pojavljivale i kasnije, sigurno bismo zaboravili na ovaj uzgredan pozitivan rezultat. Možda će jednom, možda od strane nekog drugog, neki sporedan kolosek postati glavni. Setimo se početka.

Ostaje nam još jedan nerešen problem. Možda i on iziskuje neki poseban prilaz. Ko zna? Mi smo lečenje nastavili. Posle jednog i po meseca došlo je do vidnog, kako lokalnog, tako i opšteg poboljšanja. (Sl. 50) Vidljivi prolaps anusa je kasnije takođe rešen. (Sl. 51) Tretman smo nastavili i, kao i uvek, uspešno ga priveli kraju. Devojčica danas ima oko deset godina.

Sledeći slučaj je takođe iz područja opekotina, ali zbog određenih posebnosti zaslužuje da bude predstavljen.

Devojčica uzrasta četiri meseca ležala je u krevetiću. Jedan od još uvek ne rešenih problema postojao je i tada, pre pet godina otprilike – restrikcija električne energije. Upaljenu sveću majka je stavila pored detetovog uzglavlja. Neplanirana promaja je oborila sveću. Lako zapaljiv jastuk, i sve drugo što ide uz malo dete, učinili su svoje. Najviše je stradala glava, sem manjeg dela potiljačne regije, i lice. Izgorela koža i krv davali su mumificiran izgled glavi. (Sl. 52) Na jednom mestu na prednjem delu temena jasno se videla kost. Najviše su stradali obrazi, odmah ispod očiju i malo niže. Usta su prošla neozleđena. Relativno brzo, iz jednog manjeg grada, dete je transportovano do nas. Stanje deteta je bilo takvo da optimističkoj prognozi nije bilo mesta. Stavljeno je na asistiranu ventilaciju. Tokom pripreme za tretman od strane plastičnog hirurga došlo je do ozbiljnih komplikacija na srcu. Septično stanje koje se razvijalo vrlo brzo je atakovalo na ovaj organ i na kontraktilnu i na sprovodnu muskulaturu. Kardiolozi su odmah priskočili u pomoć, ali je dete bilo u takvom stanju da niko nije mogao da garantuje da će mladi organizam adekvatno reagovati na opštu anesteziju i operativno lečenje. To znači da nije bilo uobičajene sigurnosti da će pacijent preživeti. I? Ko, nego mi. Nama nije potreban ni jedan vid anestezije. Naši zahvati ne

izazivaju bol. A za to vreme, amnionske membrane obavljaju i, kako mi kažemo, tihu nekrektomiju. Pri sledećem previjanju, ti delovi se, za naš rad uobičajenom toaletom, otklone. I tako nekoliko puta, sve dok ne ostane samo zdravo tkivo. Nisu još u potpunosti završena sva ispitivanja u vezi sa pojavom neke vrste analgezije kod tretmana amnionskim membranama. O tome nekom drugom prilikom, u znatno većem obimu.

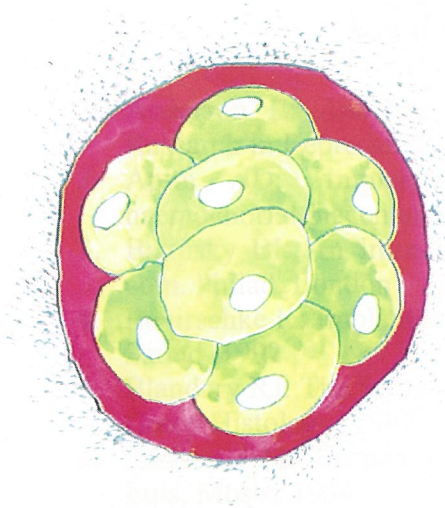
Lečenje smo započeli dok je dete bilo na odeljenju za intenzivnu terapiju. Posle jedne nedelje lečenja, stanje devojčice se menja na bolje. Diše spontano. Idemo dalje. Posle dve nedelje, položaj devojčice na krilu sestre ne ometa disanje, niti bilo koju drugu funkciju u dečjem organizmu. Najjasniji znaci oporavka vide se na licu. Peroralna ishrana se takođe odvija bez smetnji.

Terapija amnionskim membranama se nastavlja, ali ne ide baš sve kao po loju. Deo temena na kome se jasno videla kost bio je najveća kočnica. (Sl. 53) Iako se na tom delu nisu mogli nazreti znakovi infekcije, a bio je okružen zdravim tkivom (epitelizacija počinje od periferije, od tkiva koje okružuje defekt, i širi se ka njegovom centru), stvaranje prekriva, tj. nove kože, išlo je znatno sporije. Preostalo nam je da se, po ko zna koji put, naoružamo strpljenjem.

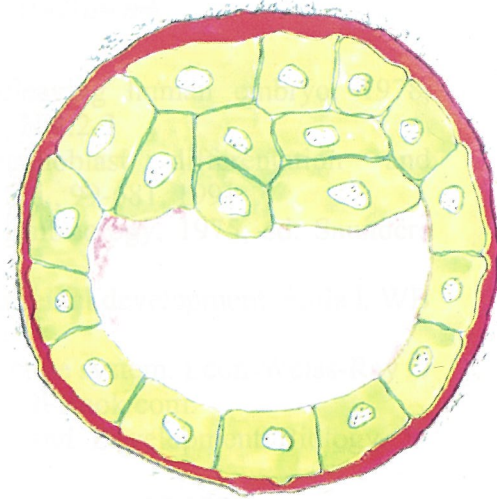
Jedni kažu: Der Zucker kommt zu letzt. Drugi: konac delo krasi. A mi ćemo biti sebični: zadovoljstvo je naše. (Sl. 54)

## LITERATURA

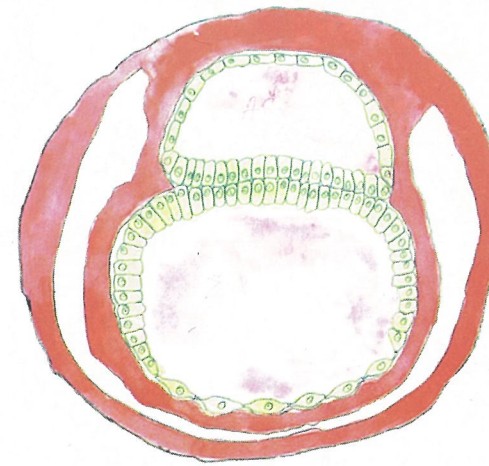
1. Anderson E: Analysis on the cleaving human embryo, 1978, Research in Reproduction, Vol. 11, N 4:2-3
2. Aplin JD: Implantation, Trophoblast differentiation and haemochorial placentation. J. Cell Sci., 99-681, 1991
3. Balinsky BI: An Introduction to Embryology, 1975, ed. Saunders com. Philad. London
4. Benirschke K: Implantation and placental development. Philad. WB Saund. 1992
5. Blandary RJ: The Female reproductive system. Leon-Weiss-Ray O Greep Histology, 1987, Mc Graw-Hill Book com.
6. Carlson BM: Human Embryology and Development Biology. St Luis, Mosby 1994
7. Fox H: Trophoblastic pathology, Placenta, 12:479, 1991
8. Fox H: The placental membranes and Umbilical cord. Churchill-Living., 1995
9. Krstić R: Illustrated Encyclopedia of human Histology, 1984, Sprin.-Berlin Heidelb.-Tokio
10. Kurjak A. i sar.: Ginekologija i perinatologija, Zagreb, 1989
11. Lichnovsky V, Vajda Z: Histochemistry of some Enzymes in human embryo and fetal placentae. Acta Univ. Palacki Olomunc Fac. Med, 126:11, 1990
12. Moore KL: The Developing-Clinically oriented Embryology, 1977 1<sup>st</sup> Ed. Saunders comp.
13. Sadler TW: Langmans Medical Embryology, 1985, Williams-Wilkins 5<sup>th</sup> edi. Baltim.
14. Starck D: Embryologie, 1975, G.Thieme, Stuttgart.



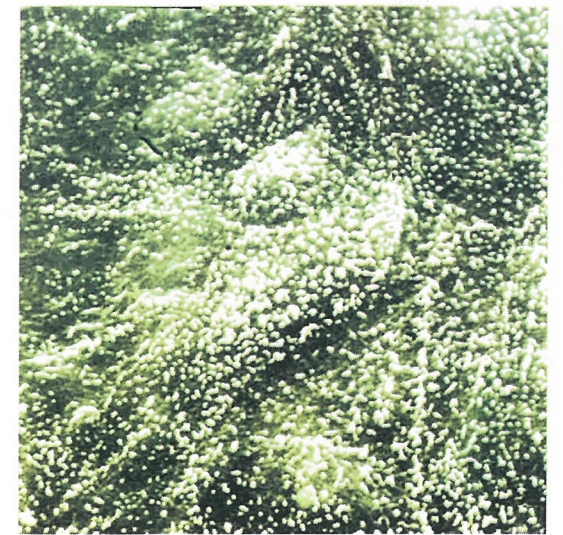
SLIKA 1 FIGURE 1



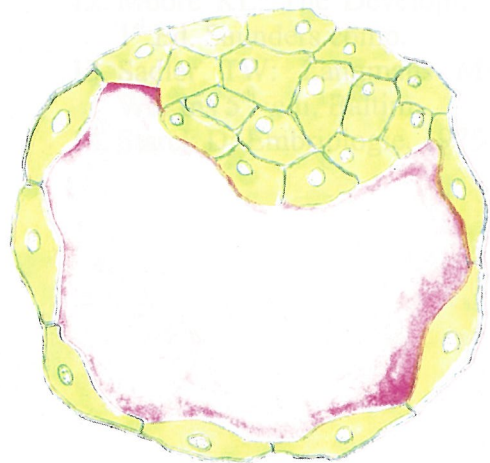
SLIKA 2 FIGURE 2



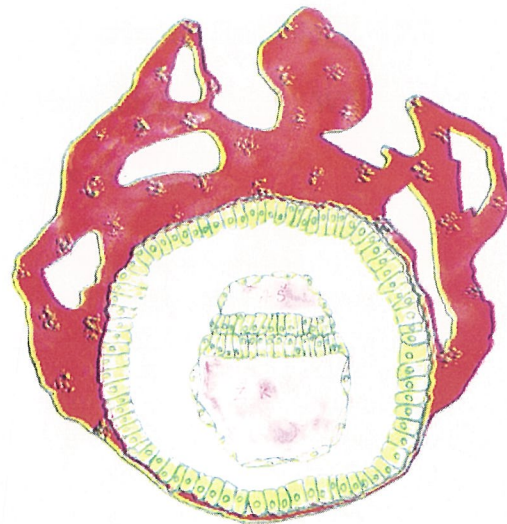
SLIKA 5 FIGURE 5



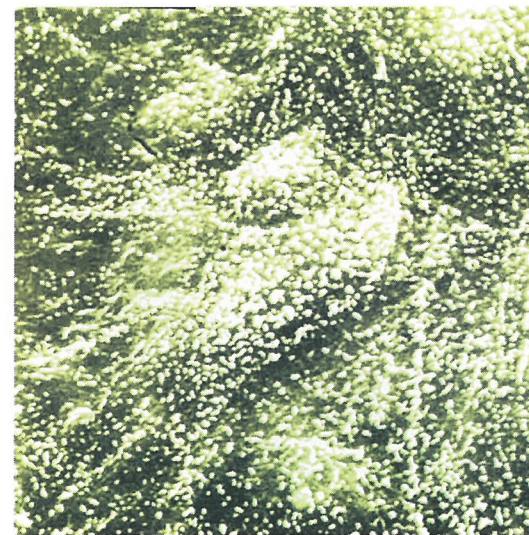
SLIKA 6. Prvi trimestar: uvećanje 1000  
FIGURE 6. First trimester: magnification 1000



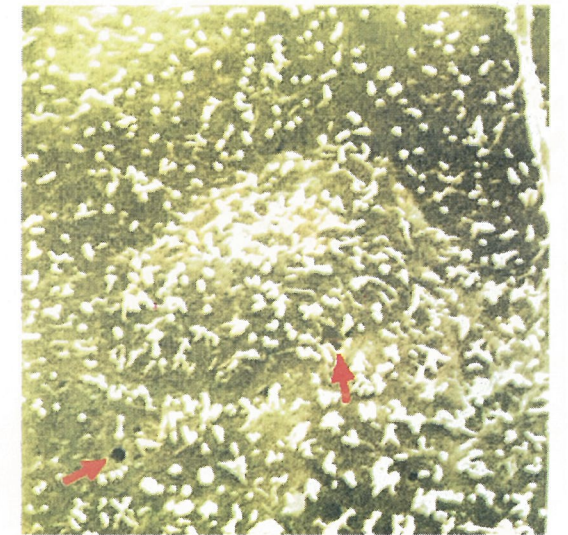
SLIKA 3 FIGURE 3



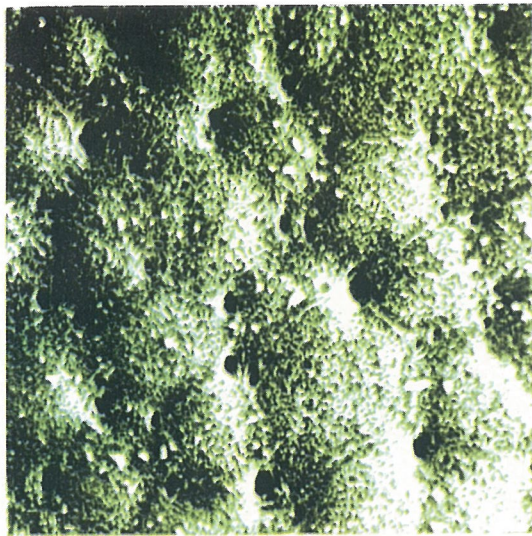
SLIKA 4 FIGURE 4



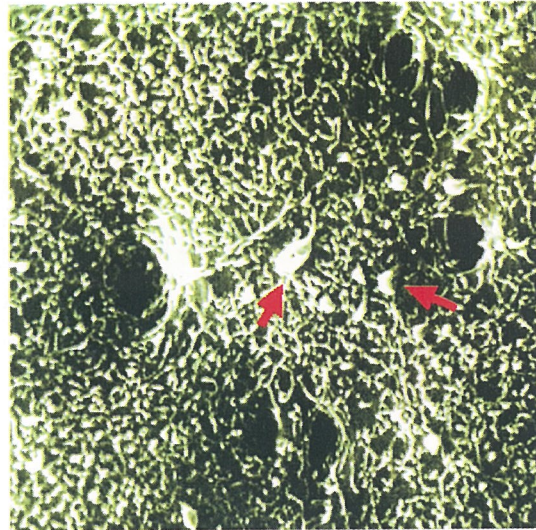
SLIKA 7. Prvi trimestar: uvećanje 2000  
FIGURE 7. First trimester: magnification 2000



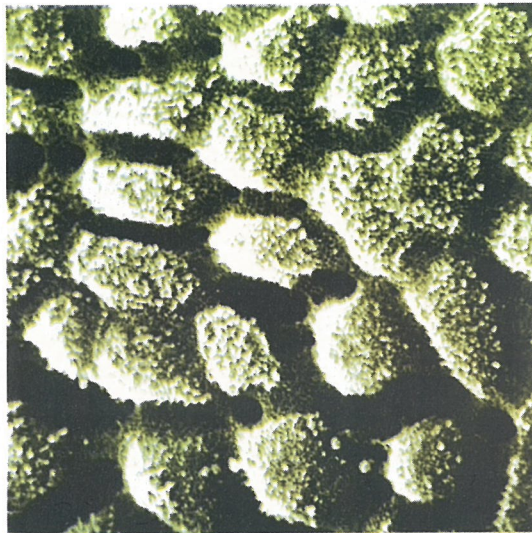
SLIKA 8. Prvi trimestar: uvećanje 5000  
FIGURE 8. First trimester: magnification 5000



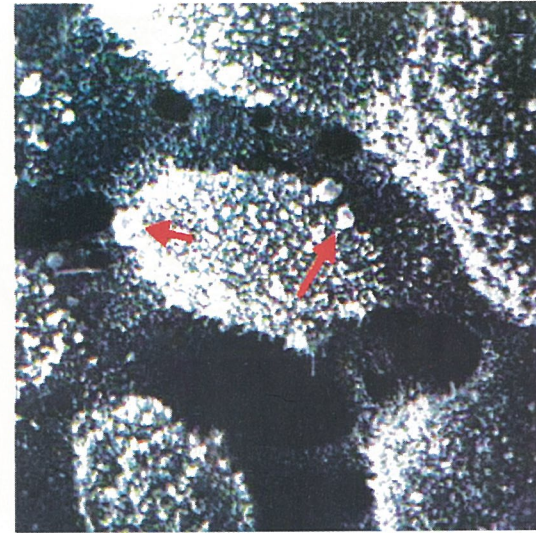
SLIKA 9. Drugi trimestar: uvećanje 2000  
FIGURE 9. Second trimester: magnification 2000



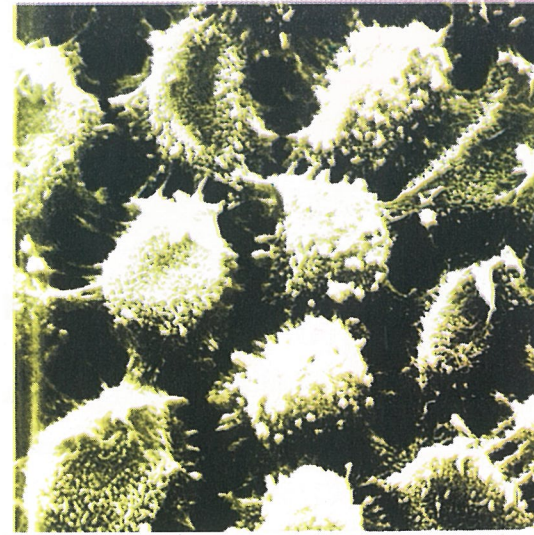
SLIKA 10. Drugi trimestar: uvećanje 5000  
FIGURE 10. Second trimester: magnification 5000



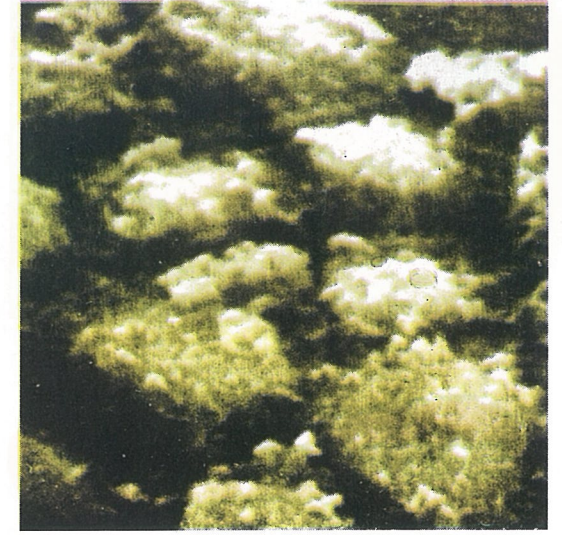
SLIKA 11. Treći trimestar: uvećanje 2000  
FIGURE 11. Third trimester: magnification 2000



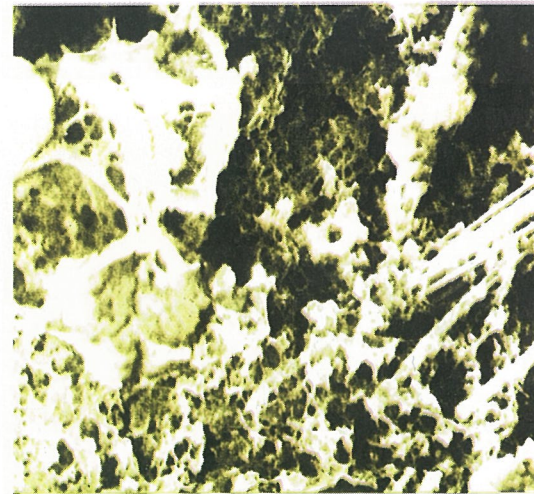
SLIKA 12. Treći trimestar: uvećanje 5000  
FIGURE 12. Third trimester: magnification 5000



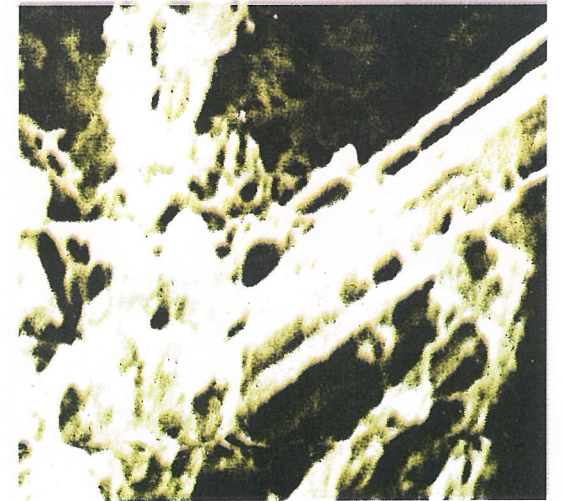
SLIKA 13. Posle porođaja: uvećanje 2000  
FIGURE 13. After delivery: magnification 2000



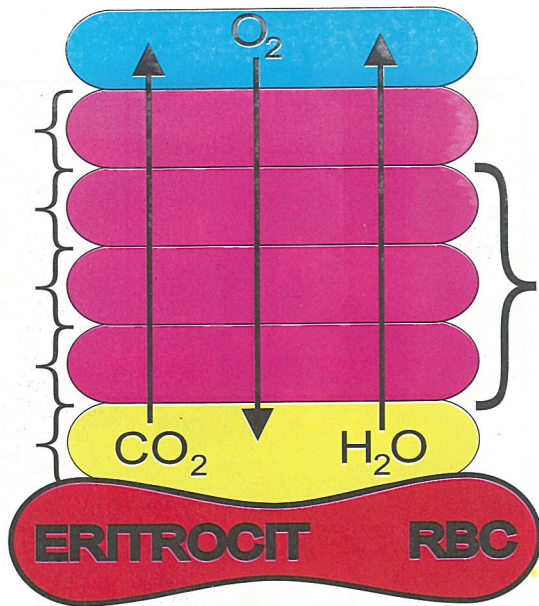
SLIKA 14. Posle porođaja: uvećanje 5000  
FIGURE 14. After delivery: magnification 5000



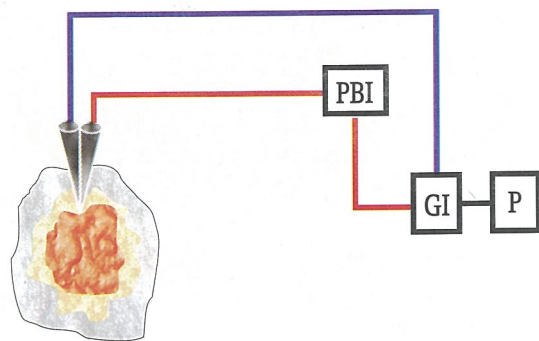
SLIKA 15. Fibroelastična vlakna: uvećanje 5000  
FIGURE 15. Fibroelastic fibers: magnification 5000



SLIKA 16. Fibroelastična vlakna: uvećanje 10000  
FIGURE 16. Fibroelastic fibers: magnification 10000

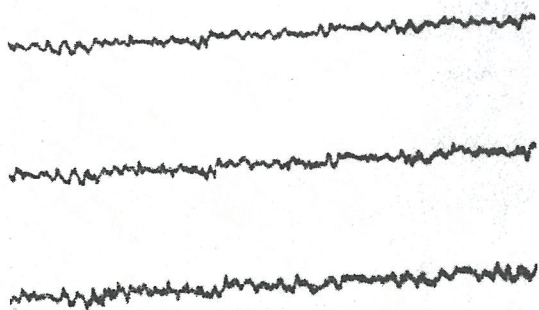


SLIKA 17. Put  $O_2$  do eritrocita.  
 FIGURE 17. The way of  $O_2$  to RBC.

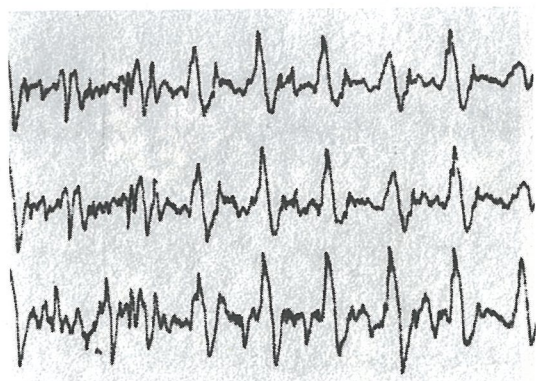


■ -Rana                      PBI - Pojačivač b.e. impulsa  
 -Amnionska membrana    GI - Generator impulsa  
 -Ž.dlaka                      P - Pisač

SLIKA 18. Shema aparature za registrovanje bioelektrične aktivnosti.  
 FIGURE 18. She



SLIKA 19. Bez bioelektrične aktivnosti.  
 FIGURE 19. No bioelectric activity.



SLIKA 20. Prisutna bioelektrična aktivnost.  
 FIGURE 20. Bioelectric activity was present.



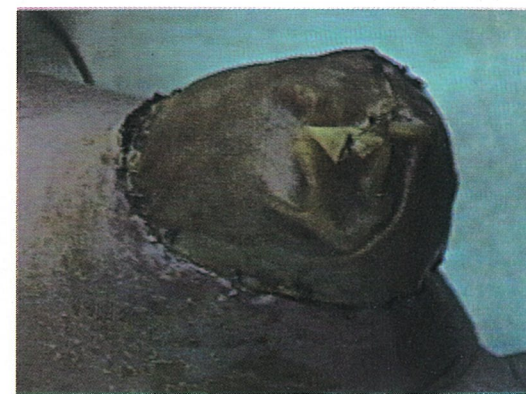
SLIKA 21.  
 FIGURE 21.



SLIKA 22.  
 FIGURE 22.



SLIKA 23.  
 FIGURE 23.



SLIKA 24.  
 FIGURE 24.



SLIKA 25.  
 FIGURE 25.



SLIKA 26.  
 FIGURE 26.





SLIKA 27.  
FIGURE 27.

3111/99  
31. 8. 1999. PATOLOŠKO-HISTOLOŠKI NALAZ:  
+R  
Prilježna su tri pločasta fragmenta kože  
najveći dimenzija 4 x 3 x 1 cm. Makroskopski bez uočljivih  
patoloških promena.

dr. Krmeljac

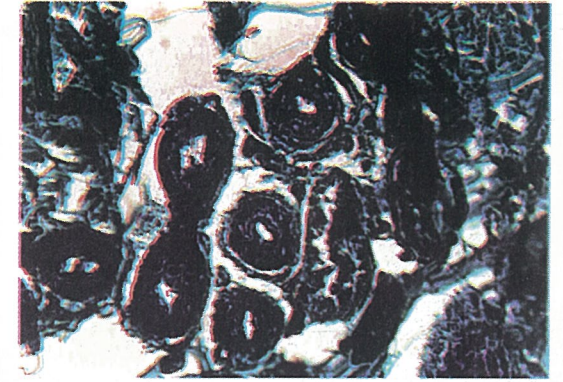
U isečcima uštim iz makroskopski opisane  
materijala nalazi se morfološki elementi kože bez histoloških  
promena. Epiderma: uredne arhitektonike, u dermu su prisutne adneksne  
kože: folikuli dlake u različitim fazama sazrevanja; lojne;  
znojne i apokrine žlezde smeštene dublje u dermisu, bliže hipodermu

dr. Dijana Krmeljac  
*Dijana Krmeljac*

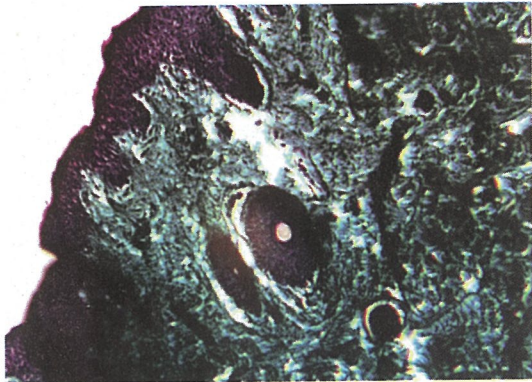
SLIKA 28.  
FIGURE 28.



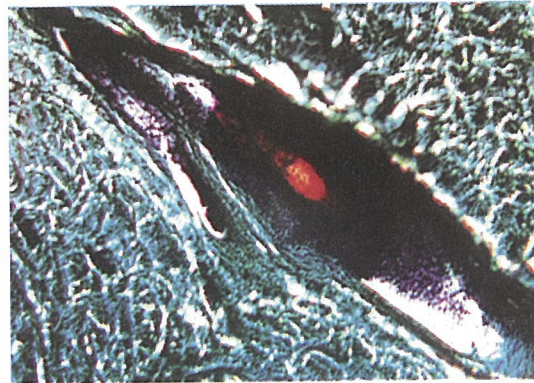
SLIKA 33. (Mallory 6,3x10)  
FIGURE 33.



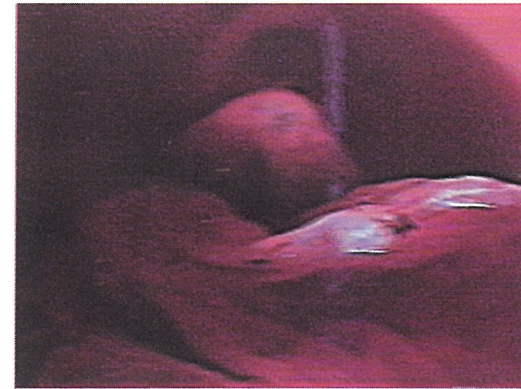
SLIKA 34. (Mallory 6,3x10)  
FIGURE 34.



SLIKA 29. (Mallory 6,3x10)  
FIGURE 29.



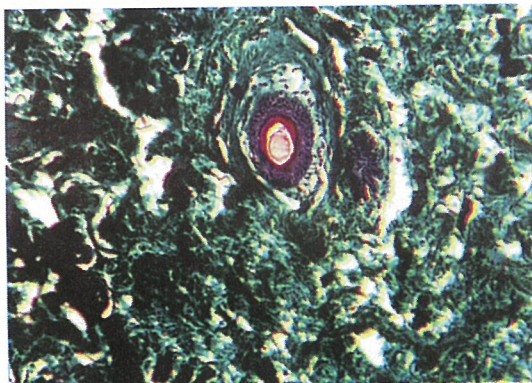
SLIKA 30. (Mallory 6,3x10)  
FIGURE 30.



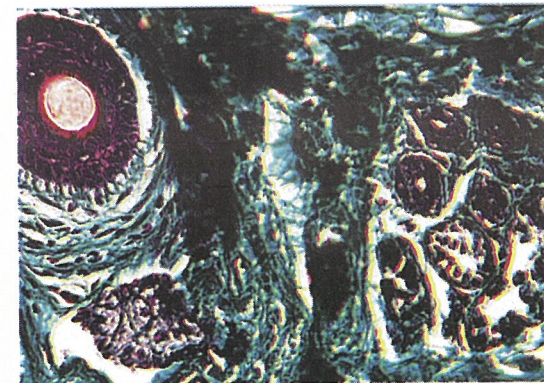
SLIKA 35.  
FIGURE 35.



SLIKA 36.  
FIGURE 36.



SLIKA 31. (Mallory 6,3x10)  
FIGURE 31.



SLIKA 32. (Mallory 6,3x10)  
FIGURE 32.



SLIKA 37.  
FIGURE 37.



SLIKA 38.  
FIGURE 38.



SLIKA 39.  
FIGURE 39.



SLIKA 40.  
FIGURE 40.



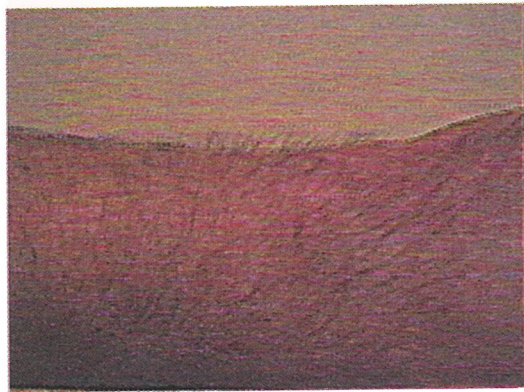
SLIKA 44.  
FIGURE 44.



SLIKA 45.  
FIGURE 45.



SLIKA 41.  
FIGURE 41.



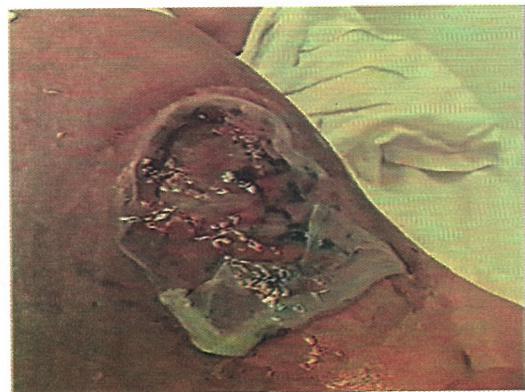
SLIKA 41.  
FIGURE 41.



SLIKA 46.  
FIGURE 46.



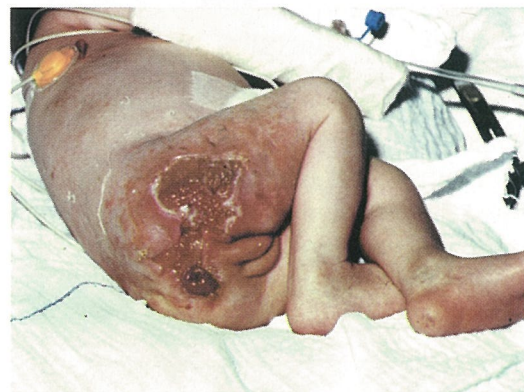
SLIKA 47.  
FIGURE 47.



SLIKA 42.  
FIGURE 42.



SLIKA 43.  
FIGURE 43.



SLIKA 48.  
FIGURE 48.



SLIKA 49.  
FIGURE 49.



SLIKA 50.  
FIGURE 50.



SLIKA 51.  
FIGURE 51.



SLIKA 52.  
FIGURE 52.



SLIKA 53.  
FIGURE 53.



SLIKA 54.  
FIGURE 54.