



Prim. dr. Muamer MUJČINAGIĆ:
 Uticaj termomineralne gračaničke
 vode na model upale i na model -
 sisteme probavnog i genitourinarnog
 organskog sistema
 Prof. dr. Izet MAŠIĆ:
 Prof. dr. Mustafa Beganović - život i
 djelo
 Reuf SOKOLOVIĆ:
 Prof. dr. Mustafa Beganović - bio je
 ljudina
 Muhamed IBRAHIMOVIĆ:
 Prof. dr. Mustafa Beganović: tuguju za
 njim gračaničke i sarajevske mahale
 Fahrudin KURTOVIĆ:
 Gradovi - prijatelji Gračanice
 Fikret AHMEDBAŠIĆ:
 Kulturna mjesta na području sela
 Džakule

Primarius dr. Muamer MUJČINAGIĆ

Uticaj termomineralne gračaničke vode na model upale i na model - sisteme probavnog i genitourinarnog organskog sistema

Sažetak

Termomineralna voda iz Gračanice je hidrokarbonatna voda sa alkalnim i zemnoalkalnim kationima kalcija, natrija i magnezija. Sadrži, osim toga, jone željeza, mangana i fluora.

Djelovanja gračaničke termomineralne vode komparirana su sa sarajevskom pijaćom vodom, a ispitivana su na tri modela upale i na model-sistemima izoliranih organa iz probavnog i genitourinarnog trakta. Modeli upale su: model artritisa¹, model eksudativne² akutne upale i model upale sa proliferacijom vezivnog tkiva. Od organa su uzeti: želudac, ezofagus³, mokraćni mjehur i duktus⁴ deferens. Ukupno je bilo osam grupa sa po deset štakora, koji su randomski podijeljeni u grupe. Gračanička voda značajno zaštićuje životinje od eksperimentalnog artritisa i od razvoja upale sa proliferacijom vezivnog tkiva. Ubrzava tok akutne eksudativne upale. Uziimanje gračaničke vode smanjuje količinu popijene vode, pojedene hrane i težinu životinja. Gračanička mineralna voda smanjuje tonus i motilitet želuca.

¹ Artritis (arthritis): upala zglobova

² Eksudat: izljev tekućine iz kapilara kod upale

³ Ezofagus: jednjak

⁴ Duktus deferens: sjemenovod

Uvod

Hiljadama godina ljudi su koristili različite vode u liječenju bolesti. Međutim, objašnjenja djelovanja mineralnih i termomineralnih voda ni do danas nisu potpuna. Pojam mineralne vode karakteriziran je sadržajem manjih ili većih količina otopljenih minerala u njoj. Ali, da bi se voda nekog izvora proglasila mineralnom, postoje i drugi kriteriji, kao naprimjer da voda mora poticati iz geološki starih naslaga. Međunarodno društvo za medicinsku hidrologiju u Londonu predložilo je klasifikaciju mineralnih voda na osnovu medicinskih i fizikalnih parametara (fizikalni: temperatura, osmoski pritisak i dr.; hemijski: dominantni joni i dr.; medicinski: laksativna, diuretička, tonička i druga djelovanja).

Iz pisanih izvora i arheoloških iskopina saznajemo da su se brojna lječilišta u BiH koristila još u Rimskom periodu. Mnoga su aktivirana kasnije, za vrijeme Austrougarske monarhije (Ilidža, Guber, Fojnica, Teslić). O efikasnosti i ljekovitim svojstvima pojedinih izvora informisani smo od pacijenata i medicinskih radnika. Sve su obimnija naučna biohemijska, fiziološka, farmakološka i klinička istraživanja tih voda i njihovog djelovanja na organizam čovjeka i njegove organe. Nije bilo lahko shvatiti kako artefijalna voda istog sastava nema ona blagotvorna djelovanja kao prirodna. Pa i zbog ove činjenice, svakodnevna ispitivanja se vrše kako na životinjama tako i na ljudima.

Katalitički efekti mineralnih voda pripisuju se sadržaju brojnih anorganičkih supstanci kao što su oligominera-

li i drugi minerali koji učestvuju kao građivni, sastavni dijelovi enzima ili su neophodni za regulatorne i endokrinološke funkcije (mangan, željezo, sumpor, kobalt, cink, jod itd).

Svojim hemijskim sastavom, toplotom, radioaktivnošću i ostalim fizikalno-hemijskim svojstvima termomineralne vode utiču na tok i liječenje upalnih i degenerativnih oboljenja. U najvećem broju slučajeva nema eksperimentalno dobivenih rezultata i potvrde o djelotvornosti tih voda, pa tako nema eksperimentalne potvrde ni za gračaničku termomineralnu vodu. Saznanja se uglavnom zasnivaju na empiriji i kliničkim utiscima o njihovoj djelotvornosti.

O svojstvima i ljekovitosti nekih domaćih termomineralnih voda postoje određeni podaci, ali je potrebna analiza njihove djelotvornosti na modelima oboljenja i na modelima organskih sistema. (Đerković, 1973; Đerković et al., 1979; Ristić i Stern, 1979; Huković i Deronja, 1987; Huković i Mujčinagić, 1987; Mujčinagić i Huković 1989).

Rijetko su ispitivana djelovanja mineralnih voda na razne modele upale, degeneracije⁵ ili na određenim relevantnim organima. Ispitivanja su, takođe, rijetko vršena na izoliranim organima, izoliranim iz probavnog i genitourinarnog trakta. Izolirani organi sa svojim vanjskim nervima služe kao model-sistem organizma, posebno za ispitivanje promjena mehaničkih funkcija pojedinih organa. (Huković, 1980). Dosadašnji rezultati ukazuju na to da se na model-oboljenjima i na model-sistemima mogu dobiti po-

⁵ Degeneracija (degeneratio): regresivna patološka promjena uzrokovana različitim poremećajima tvarne mjene.

daci o najvažnijim djelovanjima domaćih prirodnih termomineralnih voda.

Iz kliničkih i empirijskih utisaka se naslućuje da termomineralna voda iz Gračanice ubrzava rehabilitaciju nakon težih ortopedskih zahvata (Radulović 1986), da smanjuje intenzitet hroničnih upalnih pojava, posebno raznih oblika hroničnog reumatizma, te da smanjuje druga oboljenja lokomotornog aparata. Cilj ovog rada je da opiše tok ispitivanja i rezultate djelovanja gračaničke termomineralne vode na tri modela upale i četiri modela sistema, izolirana inervirana organa.

Modeli upale su: vrećasti granulom⁶ (granuloma pouch), artritis izazvan Freundovim adjuvansom i granulom izazvan grudvicom vate (cotton-pellet granuloma). Model-sistemi su bili izolirani organi sa vanjskim nervima i to: želudac, ezofagus, mokraćni mjehur i duktus deferens. Pretpostavka je bila da pojenje gračaničkom vodom smanjuje intenzitet upale i da djeluje na motilitet izoliranih organa. Komparacija je vršena, kao što je rečeno, sa sarajevskom pijaćom vodom.

Materijal i metode

Eksperimetalne životinje su Wistar štakori iz vivarijuma Vinča. Štakori su mužjaci, teški 180 ± 8 g. Životinje na kojima su vršeni eksperimenti randomski su podijeljene u četiri grupe, od kojih je jedna služila da se iz nje prepariraju izolirani inervirani organi. U svakoj grupi bilo je po 20 životinja. Prve tri grupe su ponovo randomski

podijeljene u dvije podgrupe sa po 10 životinja. Prva podgrupa pije sarajevsku vodu, a druga pije gračaničku termomineralnu vodu. Životinjama se nudi voda ad libitum i daje im se standardna ishrana. Tokom eksperimenta koji traje 28 dana mjeri se težina životinja, količina popijene vode i pojedene hrane. Kasnije se sve preračuna na prosjek. Prvih sedam dana životinje su držane u laboratorijskim uslovima s ciljem da se adaptiraju na te uslove, hranu i vodu.

Prvi model upale je vrećasti granulom "granuloma pouch" (Selye, 1953; Laurado, 1961). Drugi model upale je inflamacija⁷ izazvana Freundovim kompletnim adjuvansom (Horth, et al, 1986). Treći model upale je granulom izazvan grudvicom sterilne vate "cotton-pellet granuloma" (Meier, 1953). Granulomska vreća na ledjima štakora se izaziva injekcijom 25 ml zraka, uz malu količinu iritanta. U ovom slučaju iritant je ol. crotonis⁸ 0,5 ml 0,5% ulja (Selye, 1953; Robert and Nezamis, 1957). Mjeri se uzdužni dijametar vreće u cm², količina eksudata u ml i površina kraste u cm². Nakon izvjesnog vremena, granulomska vreća kod životinja perforira i iscure gnoj. Upala izazvana sa Freundovim kompletnim adjuvansom izazvana je injekcijom 0,5 mg tuberkulina⁹ u 0,1 ml parafinskog ulja. Injicira se u kaudalnu plantu pedis¹⁰, gdje prvo dolazi do upalne primarne lezije. Nakon nekoliko dana, javlja se sekundarna lezija u područjima daleko od stopala (Ward and Jones, 1962).

⁶ Granulom (granuloma): izraslina koja se sastoji iz granulacionog tkiva. Granulaciono tkivo je u obliku čvora koji je sličan tumoru. Radi se, dakle, o izraslini koja je produkt upale izazvane specifičnim uzročnicima.

⁷ Inflamacija (inflammatio): upala

⁸ Ol. Crotonis: gusto, žutosmeđe ulje, slaba neugodna mirisa, koje se dobiva od istočnoindijske biljke Croton Tiglium L. (Euphorbiaceae). Na koži izaziva žarenje i stvara mjehure.

⁹ Tuberkulin (Altuberkulin): filtrat kulture bacila tuberkuloze, sadrži otrove (toksine) i bjelanjčavine klica tuberkuloze.

¹⁰ Kaudalna planta pedis: taban zadnje noge

Prati se crvenilo, osjetljivost, mjeri obujam zglobova stopala i koljena i, konačno, proširenost upale. Ako upala ostane samo na injiciranoj nozi, proširenost se ocjenjuje kao 10% tijela. Ako upala predje na drugi ekstremitet i skrotum, onda je proširenost kao 50% tijela. Ukoliko upala predje i na prednje ekstremitete i kranijalni dio tijela, onda se proširenost ocjenjuje kao 80%. Kada upala obuhvati sve ekstremitete, ušne školjke i njušku, onda je proširenje upale maksimalno i iznosi 100%.

Granulom sa sterilnom vatom iza- ziva se na taj način što se loptica steril- ne vate, težine 10 mg, imlatira pod kožu ledja štakora. Mjeri se veličina, tvrdoća i osjetljivost granuloma. Rezultati se izražavaju u cm i gramima granuloma "Cotton pellet" granuloma (Lerner et al. 1964; Silvestrini, 1966).

Drugi dio eksperimenta je aplikaci- ja Gračaničke vode ili uparenog ostat- ka (1:20) u posudu za izolirane organe u kojoj se nalaze potopljeni izolirani organi sa vanjskim nervima. Organi su potopljani u 20 ml Tyrodeove¹¹ otopine aerirane sa kisikom i zagrijane na 32°C. Izolirani organi sa pripada- jućim vanjskim nervima su bili: želudac sa gastričkim i holinergičkim ner- vom, ezofagus sa somatskim holi- nergičkim nervom, mokraćni mjehur sa pelvičkim nervom i duktus deferens sa adrenergičkim¹² hipogastričkim ner- vom. Stimuliraju se nervi u konstant- nim intervalima i registruju mehaničke

reakcije organa. Regisatruju se izometr- ijske i izotoničke kontrakcije koje su izazvane električnom stimulacijom



vanjskih motornih nerava (Huković, 1980). Električki stimulus je bio 10 Hz, 1 msek., 50 V, svake minute po 1 sekundu. Posuda se ispire najmanje svakih 10 minuta ukoliko nije doda- vana gračanička voda. Nakon injicira- nja registruje se šest kontrakcija, pa se posuda ispire. Upoređivanja su vrše- na sa sarajevskom pijaćom vodom u svim eksperimentima.

Rezultati:

• Fizikalno-hemijska svojstva gračaničke mineralne vode

Vrelo gračaničke mineralne vode daje termomineralnu vodu pod pritiskom. Temperatura vode je 38° C,

¹¹ Tyroedeova otopina je Ringerova otopina : (0.8 % NaCl + 0.02 % KCl + 0.02 % CaCl₂ + 0.01 % MgCl₂ + 0.01 % NaHCO₃ + 0.005 % NaH₂PO₄) + (0.1 % Glukoza kao hranjivi dio).

¹² Autonomni nervni sistem sastoji se od dva antagonistička dijela: simpatičkog i parasimpatičkog (systema nervorum sympathicum, systema nervorum parasymphaticum). Pošto su njihove funkcije upravo dijametralno suprotne, njihov rad omogućava organizmu naglu promjenu funkcionalnih stanja, uvijek prema momentalnim potrebama organizma simpatikus jeste onaj dio autonomnog sistema koji biva podražen adrenalinom, produktom srži nadbubrežne žlijezde. Zato ovaj sistem označavamo još kao adrenergični sistem, za razliku od njega parasimpatikus biva podražen acetilholinom, pa ga nazivamo još i holinergični sistem.

voda miriše na sumporovodonik. Voda je u početku bistra, a nakon 24 sata se istaloži crvenkast talog $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Ispitivana voda od kationa ima najviše kalcija, natrija i magnezija. Mnogo je manji udio litija i željeza. Od aniona je najvažniji hidrokarbonat, hlorid, a daleko zaostaje fluorid. Suhi ostatak je 2218 mg/litar. Kiselost je pH 6,35. Balneološki se gračanička voda može nazvati: kalcij-natrij-magnezijeva hidrokarbonatna termomineralna, mineralizirana prirodna voda.

• **Uticaj gračaničke termomineralne vode na tri modela upale:**

1. model: sterilna akutna eksudativna upala "granuloma pouch",
2. model: upala zglobova i ostalih tkiva izazvana Freundovim adjuvansom¹³ i
3. model: sterilni granulom "cotton-pellet" granulom.

2.1. Uticaj gračaničke vode na "granuloma pouch"

Pod uticajem gračaničke vode usporava se povećavanje granulomske vreće u komparaciji sa sarajevskom vodom. (Tab. 1.)

Tek dvadesetog dana izjednačuje se dijametar granulomske vreće kod obje grupe štakora, tj. štakora koji su "pojeni" gračaničkom vodom i štakora koji su "pojeni" sarajevskom vodom. Premda se veličina granuloma smanjuje pod uticajem gračaničke vode, količina eksudata je veća, raspad tkiva je jači. To znači da pojenje gračaničkom vodom utiče na akutiziranje nespecifične, eksudativne upale. Količina eksudata kod štakora koji su pili gračaničku vodu je veća i iznosi $31,2 \pm 0,79$ ml, a kod štakora koji su pili sarajevsku vodu je $17,1 \pm 2,55$ ml. Količina eksudata je signifikantno veća ($P < 0,01$) kod životinja koje su pili gračaničku vodu. Veličina kraste nije signifikantno različita između proba i kontrola. Za sarajevsku vodu iznosi $2,94 \text{ cm}^2$, a za gračaničku $3,08 \text{ cm}^2$.

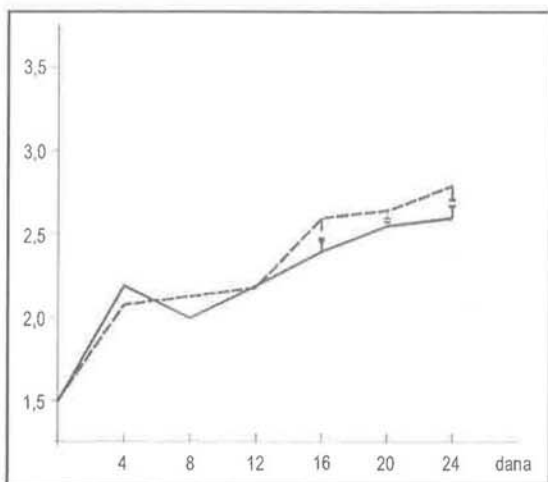
2.2. Uticaj gračaničke termomineralne vode na model artritisa

Artritičke promjene na zglobovima izazvane injiciranjem Freundovog adjuvansa su modeli reumatičkih i reumatoidnih upalnih oboljenja. Nakon injekcije, prve promjene se registruju na

Dani nakon izazivanja granuloma	4	8	12	16
Gračanička mineralna voda	4.46 ± 0.22	5.59 ± 0.36	6.63 ± 0.58	7.07 ± 0.39
Sarajevska pijaća voda	5.52 ± 0.49	6.79 ± 0.43	8.29 ± 0.24	8.54 ± 0.30
Signifikantnost razlike	+	+	++	+

Tab 1: Veličina granulomske vreće (granuloma pouch) na ledjima štakora pod uticajem pojenja gračaničkom vodom u usporedbi sa sarajevskom pijaćom vodom

¹³ Freundov adjuvans je mješavina mineralnih ulja i određene vrste mikroorganizama. Antigen se pomiješa sa takvim adjuvansom, a dobivena emulzija se ubrizgava potkožno ili intramuskularno. Smatra se da je mehanizam djelovanja Freundova adjuvansa višestruk. 1. zadržava antigen na mjestu ubrizgavanja, te tako omogućava njegovo postupno oslobađanje; 2. izaziva lokalnu upalnu reakciju; 3. podstiče proliferaciju limfocita, osobito limfocita T.



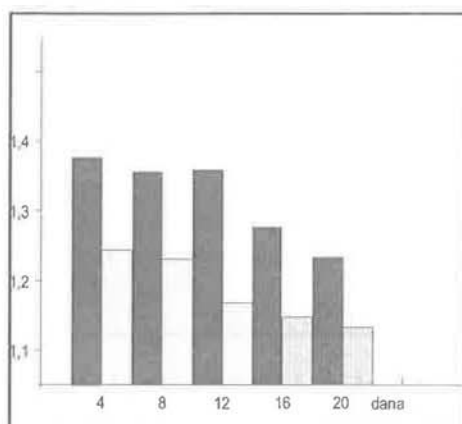
SI.1.-Smanjivanje obima artritičkih zglobova stopala štakora pod uticajem pojenja gračaničkom termomineralnom vodom. Puna linija je obujam zgloba pod uticajem termo-mineralne gračaničke vode. Iscrkana linija je sarajevska pijuća voda.

koži i zglobovima injicirane strane stopala. Promjene su crvenilo, otok, toplina i osjetljivost. Slijedi intenzifikacija i širenje upale na koljene zglobove iste strane, a zatim upala prelazi na kontralateralnu stranu. Na slici 1. može se pratiti zaštitni efekat gračaničke vode. Gračanička voda signifikantno smanjuje proces upale. Razlika je tim veća ako je proteklo više vremena od početka konzumiranja gračaničke vode. Životinje koje su pojene sarajevskom vodom pokazuju daleko jaču izraženost i širenje artritičke upale, što iznosi $59,5\% \pm 2,72$. Životinje koje su pojene gračaničkom vodom imaju signifikantno manju proširenost artritičkih upala i iznosi $34,1\% \pm 3,80$.

2.3. Uticaj gračaničke vode na "cotton-pellet" granulom

Implantacija sterilne grudvice vate tzv. "cotton-pollet granuloma" predstavlja poseban model u kome se oči-

tuje brzina organizacije tkiva. Radi se o reakciji vezivnog tkiva na prisustvo stranog materijala. Tok razvoja granuloma je da postepeno raste, postaje tvrdji i osjetljiviji. "Pojenje" gračaničkom vodom signifikantno inhibira sva svojstva ovog granuloma. Komparacija je vršena sa sarajevskom vodom. Mjerenja su vršena svaki četvrti dan. U svakom mjerenju je signifikantno manji granulom kod štakora koji su pili gračaničku vodu nego kod štakora sa sarajevskom vodom. (SI.2.)



SI. 2. -Grafikon na kojem je prikazana težina granuloma "cotton-pollet". Šrafirani stubići prikazuju težinu granuloma kod štakora koji su pili sarajevsku pijuću vodu. Prazni stubići prikazuju težinu granuloma kod štakora koji su pili gračaničku termomineralnu vodu.

2.4. Konzumiranje vode i hrane pod uticajem gračaničke vode

Životinje su više pile sarajevsku nego gračaničku vodu. Isto tako više hrane konzumirale su životinje koje su

pile sarajevsku vodu u odnosu na one koje su pile gračaničku vodu. Težina životinja na kraju eksperimenta manja je kod životinja koje su pile gračaničku u odnosu na one koje su pile sarajevsku vodu. U prvom slučaju težina je bila $263 \pm 10,5$, a u drugom $284 \pm 18,5$ grama. Količina popijene gračaničke vode u roku od 28 dana na jednog štakora je $1,84 \pm 0,35$ litara, a sarajevske $2,37 \pm 0,76$ litara. Isto važi i za hranu. U prosjeku za 28 dana sa sarajevskom vodom pojeli su $2,52 \pm 0,75$ kg hrane, a sa gračaničkom - manje $1,92 \pm 0,44$.

3.3. Reakcija izoliranih organa na gračaničku vodu

Aplikacija gračaničke termomineralne vode na izolirane organe ukazuje da ta voda ima neposredne efekte na želudac, mokraćni mjehur, ezofagus i duktus deferens. Još je veći efekt ako se aplicira upareni ostatak u posudu za izolirane organe. Efekat aplikacije

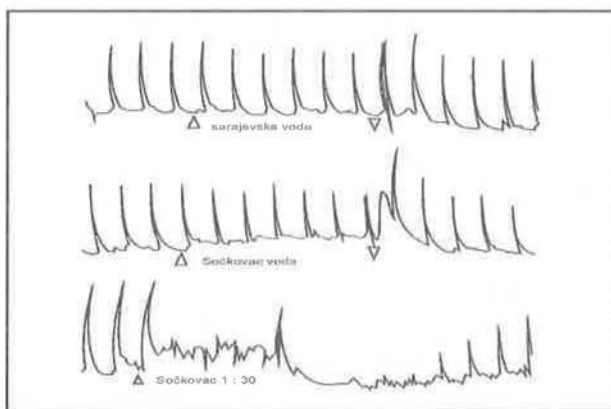
gračaničke vode je inhibicija reakcije na stimulaciju pripadajućeg nerva. Na želucu će doći do pada tonusa i potpunog bloka efekta stimulacije nerva. (Sl.3). Na drugim organima djelovanje gračaničke vode je znatno manje, ali je istog pravca, tj. dolazi do smanjenja efekta stimulacije i pada tonusa.

Diskusija

Termomineralna voda iz Gračanice je sa povećanim sadržajem bazičnih iona i kao takva ima signifikantno inhibitorno djelovanje na model upale i artritisa. Isto tako, ova voda je inhibitorno djelovala na model upale "cotton-pollet granuloma". Za razliku od djelovanja na prva dva modela, gračanička voda povećava nespecifičnu akutnu upalu, eksudaciju i nekrotiziranje tkiva. Pomenuti fenomeni su registrirani na modelu "granuloma pouch". Modeli upale na kojima je vršena analiza djelovanja gračaničke

vode omogućuju da se stekne relevantan uvid u antiupalna djelovanja. (Silvestrini 1966). Pošto je gračanička voda imala signifikantno inhibirajući efekat na model upale artritisa i na model upale "cotton-pollet granuloma", očekivati je da će imati djelovanja i u liječenju raznih upalnih poremećaja kod ljudi. Model artritisa na kojemu je najjače djelovala gračanička

voda je manje infektivna bolest, a više generizirana imunološka reakcija (Waksman. Et. al.1960). Istraživanje na modelu artritisa izazvanog Freundovim reagensom daje mogućnost da



Sl.3.- Kontrakcije izoliranog želuca štakora izazvane električnom stimulacijom pripadajućih gastričkih nerava. U gornjem dijelu slike je aplikacija 1 ml sarajevske vode. U sredini je aplikacija 1 ml Gračaničke termomineralne vode. Dolje je aplikacija 0,5 ml uparene gračaničke vode.

se istražuju novi lijekovi za teška oboljenja kao što su artritis i reumatska oboljenja ljudi (Pearson et. al. 1961). Kod ovog modela efikasno je više lijekova, kao što su salicilati, kortikosteroidi, pa čak aurotiomalat. Treba naročito naglasiti da je kod modela dobro djelovala gračanička voda.

Termomineralna gračanička voda je akutizirala sterilnu eksudativnu upalu na modelu "granuloma pouch". Ovaj model omogućava da se prati posebno eksudacija, a posebno stvaranje granulomskog tkiva. Mnogi lijekovi su djelotvorni na ovom modelu, a izuzetak su salicilati. Unatoč ubrzavanja upalnog procesa na ovom modelu, ipak je gračanička voda dovodila do smanjenja obima granulomske vreće. Vrećasti granulom je pogodan za ispitivanje medijatora upale. Eikosanoidi doprinose stvaranju eritema, edema i hiperalgezije (Higgs et.al. 1980; Aked et al. 1986). Peptido-leukotrijeni će dovesti do edema povećavajući vaskularni permeabilitet (Ueno et al.1980). Gračanička voda je na određen način dovodila do povećavanja efekta eikosanoida i leukotrijena.

Ova voda bila je posebno djelotvorna i inhibirala je organizaciju vezivnim tkivom grudvicu sterilne vate. To je posebno važno ako se želi izučavati djelovanje onih lijekova koji imaju uticaja na one vrste upale koje idu sa izrazitom organizacijom tkiva i hipertrofijom veziva.

Zaključci

Termomineralna gračanička voda smanjuje upalne reakcije na tri modela upale. Smanjenje upale signifikantno je izraženije ako se dulje vremena aplicira gračanička voda.

Ispitivana gračanička voda djeluje na organe in vitro na taj način što im smanjuje tonus i reakciju na stimulaciju pripadajućih vanjskih nerava.

Jače je djelovanje bilo na izolirane organe iz probavnog nego genitourinarnog trakta.

Literatura

1. Aked, D. Foster, S.J., Horvath, A. McCormick, M.E. and potis, H.C. (1986). The inflammatory response of rabbit skin to topical arachidonic acid and its pharmono-coligical modulation. Brit. J. Pharmacol., 89, 423-429
2. Đerković, B. (1973). A new type of strongly hydroxide-sodium-calcium water at Kulaši (Bosnia) Yugoslavia. Bull. sci. Sect. A. Yugosl., 18, 134-135
3. Đerković, B., Popović, N. i Kuljić, Č. (1979). Fojnička banja, Svjetlost, Sarajevo
4. Higgs, G. A., Moncada, S. and Vane J.R. (1980). The mode of action of inflammatory drug which prevent peroxidation of arachidonic acid. Clin. Rheum. Diseases 6. 675-694
5. Horth, C. E., Lobo, P. and Wilson, K. (1986). Propranolol plasma concentrations and protein binding in rats with adjuvant induced inflammation. Brit. J. Pharmacol., 89, 813P-813P.
6. Huković, S. (1980). Izolirani inervirani organi kao poseban metod u farmakologiji. Zbornik radova sa simpozija o IIO, Radovi Akademije nauka i umjetnosti BiH 19, 11-29
7. Huković, S. i Deronja, N. (1987). Uticaj radioaktivne termalne vode Fojnica 5 na modelima upale i na model-sistemima probavnog i genitourinarnog sistema.

8. Huković, S. i Mujčinagić, M. (1987). Terapijsko djelovanje gračaničke Brankove vode na modelima upale i na izoliranim organima, *Acta Saliniana*.
9. Lerner, J. L., Turkheimer, A. R., Bianchi, A., Singer, F. M. and Borman, A. (1964). Comparison of antigranuloma thimolitic and glucocorticoid activities of antiinflammatory steroids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 116, 385-394
10. Llauro, J. G. (1961). The effect of some 21-methyl substituted corticosteroids on inflammation. *Acta Endocr.*, 38, 137-143.
11. Meier, R. K., Stucki, J. C., and Aulesbrook, K. A. (1953). The effect of pregnancy and lactation on granuloma tissue formation and joint permeability in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 84, 624-628
12. Pearson, C. M., Waksman, B. H. and Sharp, J. T. (1961). Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. Comparison of experimental process with human diseases. *J. exp. Med.*, 113, 485-496
13. Ristić, A. i Stern, P. (1979). Daljnji prilog protuupalnom i anti-reumatskom djelovanju ljekovite fojničke vode. s. 68. u Džerković i sar. *Fojnička voda*, Svjetlost, Sarajevo
14. Robert, A. and Nezamis, J. E. (1957). The granuloma pouch as a routine assay for antiphlogistic compounds. *Acta Endocrin*, 25, 105-111
15. Selye, H. (1953). Use of "granuloma pouch" technique in the study of antiphlogistic corticoids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 82, 328-333
16. Silvestrini, B. (1966). Methods for the study of antiinflammatory drugs. U. Mantegazza, P. and Piccini, F. *Methods in drug evaluations*. North-Holland Pub. Co, Amsterdam, 1966
17. Ueno, A., Tanaka, K., Katori, M., Hayashi, M. and Arai, Y. (1981). Species difference in increased vascular permeability by synthetic leukotriene C₄ and D₄. *Prostaglandins*, 21, 637-648
18. Waksman, B. H., Pearson, C. M. and Sharp, J. T. (1960). Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. *J. Immunology*, 85, 403-409
19. Ward, J. R. and Jones, R. S. (1962). The role of adjuvant composition in production of polyarthritis. *Arthritis and Rheuma*, 5, 125-129
20. Mujčinagić - Huković (1987) *Medicinski arhiv BiH, Uticaj termomineralne gračaničke vode na model upale i na modele-sisteme probavnog i genitourinarnog organskog sistema*, 209.

