

# TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva  
The Bulletin of the Zajecar branch of the Serbian Medical Association

# TIMOK MEDICAL GAZETTE

Izlazi od 1976.  
has been published since 1976.

Godina 2021

Year 2021

Vol. 46 Broj 1

Vol. 46 No. 1



YU ISSN 035-0-2899

Mila Bastać  
*Mrtva priroda*

# TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva  
The Bulletin of the Zajecar branch of the Serbian Medical Association

# TIMOK MEDICAL GAZETTE

Izlazi od 1976.  
has been published since 1976.

## UREDNIŠTVO / EDITORIAL

### GLAVNI I ODOGOVORNI UREDNIK/

### EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar

### POMOĆNIK GLAVNOG I ODOGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

### ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor  
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

### SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar  
Dr med Ivana Aranđelović /MD/, Zaječar

### TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

## UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik Prof. Dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd  
Prof. Dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,  
Prim Dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,  
Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prof. Dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš  
Prof. Dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš  
Doc. Dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš  
Prim Dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac  
Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prim Dr sci. med. Aleksandar Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prim Dr sci. med. Vladimir Mitov /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Prim Mr. sci. med. Dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar  
Prim Mr. sci. med. Dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar  
Prim Dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

## LEKTORI/PROOFREADERS

### Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist ,Zaječar

### Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar  
Milan Jovanović, stručni prevodilac za engleski jezik

## VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/  
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar  
web adresa/web address: [www.sldzajecar.org.rs](http://www.sldzajecar.org.rs)

## ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik  
Zdravstveni centar Zaječar  
Pedijatrijska služba  
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

## ADRESA ELEKTRONSKЕ POŠTE/E-MAIL

[tmgglasnik@gmail.com](mailto:tmgglasnik@gmail.com)  
[dusanbastac@gmail.com](mailto:dusanbastac@gmail.com)

## WEB ADRESA/WEB ADDRESS

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

## TEKUĆI RAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

## ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

## TIRAŽ/CIRCULATION

500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik /  
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med  
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-  
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,  
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :  
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -  
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik  
COBISS.SR-ID 5508610



RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2021

Bastać Dušan	Mitrović Predrag
Beleslin Branko	Mitrović Slobodan
Biočanin Vladimir	Mladenović Zorica
Bjelaković Goran	Nikolić Maja
Bogavac Mirjana	Nikolić Slobodan
Bulat Petar	Panajotović Ljubomir
Čovičković Šternić Nadežda	Pejčić Tatjana
Ćuk Vladimir	Pešić Srđan
Cvejić Vesna	Radojčić Ljiljana
Cvetković Zorica	Ranković Žarko
Čvorović Vojkan	Romić Predrag
Čvorović Ljiljana	Runić Slobodan
Dikić Đorđević Ana	Saravolac Siniša
Dimitrijević Milovan	Šijački Ana
Đorđević Nataša	Spalević Ljiljana
Đorđević Vidojko	Srzentić Snežana
Golubović Zoran	Stančić Ivica
Ignjatović Mile	Suvajdžić Vuković Nada
Ilić Vekoslav	Tirmenštajn-Janković Biserka
Jakovljević Vladimir	Todorović Jelisaveta
Jelenković Bratimirka	Trbojević Božo
Joksimović Zoran	Vasiljević Mladenko
Jozić Tanja	Veljković Radovan
Kocić Gordana	Vučetić Dušan
Krstić Zoran	Žigić Dane
Manojlović Snežana	Živić Saša
Martinović Žarko	Živković Zorica
Micić Dragan	Živojinović Vesna
Milenković Branislava	

# S A D R Ž A J

## **ORIGINALNI RAD**

<i>Biljana Đordjević</i> TEHNOLOGIJE ASISTIRANE REPRODUKCIJE U CENTRIMA ZA BIOMEDICINSKI POTPOMOGNUTU OPLODNJU U PLANU MREŽE I VAN PLANA MREŽE U REPUBLICI SRBIJI I NJIHOVO FINANSIRANJE .....	5
--	---

## **PREGLEDNI ČLANAK**

<i>Zoran Joksimović, Dušan Bastač, Snežana Pavlović</i> GASTROENTEROKARDIOLOGIJA - ILI ŠTA IMAJU ZAJEDNIČKO CREVO I SRCE? .....	11
<i>Stevan Jovanović</i> LIDERSTVO, APRECIJATIVNI MENADŽMENT I OSNAŽIVANJE U FIZIOTERAPEUTSKOJ PRAKSI .....	23
<i>Milovan Stević, Zoran Tatić, Vladimir Biočanin, Dušan Đurić, Igor Đukić</i> ISTORIJA IMPLANTOLOGIJE SA ASPEKTA OSEointegracije i Mukointegracije .....	29

## **PRIKAZ SLUČAJA**

<i>Aleksandra Aleksić, Tamara Živanović, Veselin Gerić, Aleksandra Babić, Sanja Tanasković</i> IMPLANTACIJA PORT-A-CATH VASKULARNOG KATETERA – ISKUSTVA IZ PRAKSE I UTICAJ NA KVALITET ŽIVOTA .....	37
---	----

## **ISTORIJA MEDICINE**

<i>Petar Paunović</i> LEKARI NA PODRUČJU TIMOČKE KRAJINE POSLE II SVETSKOG RATA .....	41
--	----

<b>UPUTSTVO SARADNICIMA.....</b>	<b>46</b>
----------------------------------	-----------

UDK 618.177-089.888]:004  
COBISS.SR-ID 38707209

## **TEHNOLOGIJE ASISTIRANE REPRODUKCIJE U CENTRIMA ZA BIOMEDICINSKI POTPOMOGNUTU OPLODNJU U PLANU MREŽE I VAN PLANA MREŽE U REPUBLICI SRBIJI I NJIHOVO FINANSIRANJE**

*Biljana Đorđević*

FAKULTET ORGANIZACIONIH NAUKA, UNIVERZITET U BEOGRADU

**Sažetak:** **UVOD:** Tehnologije asistirane reprodukcije su tehnologije koje se danas primenjuju, prilikom lečenja neplodnosti, na humanim polnim ćelijama (oocitama i spermatozoidima) i embrionima. Trenutno u Republici Srbiji postoje različiti postupci tehnologija asistirane reprodukcije koji se upotrebljavaju za lečenje neplodnosti kod pacijenata u zavisnosti od medicinskih indikacija. Dostupost tehnologija asistirane reprodukcije se ravija tokom godina, a njihova primena se razlikuje u centrima za biomedicinski potpomognutu oplodnju (u daljem tekstu - BMPO) koje su u Planu mreže (državne ustanove) i van Plana mreže (privatne ustanove). **CILJ:** Analiza dostupnih tehnologija asistirane reprodukcije u Centrima za BMPO u Planu mreže i van Plana mreže koje su regulisane Zakonom o lečenju neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognutog oplođenja („Sl. Glasnik RS“, br.72/2009), njihovom finansiranju i dostupnosti pacijentima u Republici Srbiji. **METOD:** Pretraživanja dokumenata putem interneta i na osnovu analizirane literature dostupne na internetu. **REZULTATI** su dobijeni analizom zvaničnih sajtova centara za BMPO i analizom dostupnih eksternih sekundarnih podataka Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje i Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Centri za BMPO u Republici Srbiji raspolažu sa svim važnijim tehnologijama asistirane reprodukcije. Tehnologije asistirane reprodukcije koje se finansiraju od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje su oplodnja in vitro, intacitoplazmatska injekcija spermatozoidea i transfer zamrznutih embriona. Pacijenti čije medicinske indikacije zahtevaju neku od drugih tehnologija mogu njima da pristupe u centrima za BMPO koje su van Plana mreže o svom trošku. **ZAKLJUČAK:** Na osnovu dostupnih i analiziranih podataka možemo zaključiti da centri za BMPO u Republici Srbiji raspolažu sa svim važnijim tehnologijama asistirane reprodukcije. Centri za BMPO u Planu mreže mogu da upotrebljavaju samo tehnologije koje mogu biti finansirane i fakturisane od strane RFZO.

**Ključne reči:** Neplodnost, Centri za biomedicinski potpomognutu oplodnju/Srbija, Tehnologije asistirane reprodukcije, fertilizacija in vitro, transfer zamrznutih embriona, preimplantaciona genetska dijagnostika

### UVOD

Tehnologije asistirane reprodukcije su tehnologije koje se danas primenjuju, prilikom lečenja neplodnosti, na humanim polnim ćelijama i embrionima. Trenutno u Republici Srbiji postoje različiti postupci tehnologija asistirane reprodukcije koji se upotrebljavaju za lečenje neplodnosti kod pacijenata u zavisnosti od medicinskih indikacija. Dostupost tehnologija asistirane reprodukcije se razvija tokom godina, a njihova primena se razlikuje u centrima za biomedicinski potpomognutu oplodnju koje su u Planu mreže (državne ustanove) i van Plana mreže (privatne ustanove). Tehnologije asistirane reprodukcije (assisted reproductive technology – u daljem tekstu ART) predstavljaju grupu

najsavremenijih terapijskih postupaka za lečenje neplodnosti [1].

### *Tehnologije asistirane reprodukcije*

Tehnologije asistirane reprodukcije se odnose na sve tehnologije sa kojima se manipuliše gametima izvan tela. Najčešće korištene su oplodnja in vitro (IVF) i intracitoplazmatska injekcija spermatozoidea (ICSI). Ne uključuju tehniku kao što je intrauterine inseminacija (IUI) u kojoj se manipuliše samo sa muškim gametima [2]. Razvile su se i inovativne tehnologije koje povećavaju uspeh. Neke od njih su in vitro maturacija (IVM), preimplantaciona genetska dijagnostika (PGD), donacija spermatozoidea i oocita (SD,OD) [3], tehnika transfera zamrznutih embriona (FET), asistirani hećing ili potpomognuto izleganje embriona (AH).

*Medicinske indikacije za različite tehnike asistirane reprodukcije*

Oplodnja in vitro (In vitro fertilizacija – IVF) je asistirana reproduktivna tehnologija koja može da se primeni samo kod pacijenata čiji je nalaz spermograma normospermija. Tada se obrađen uzorak spermatozoidea spušta među jajne ćelije, oplodnja se odvija sama. Medicinska indikacija za IVF jeste da kod muškog partnera uzorak mora biti normospermija [4], a indikacije kod ženskog partnera su zapušeni jajovodi, problem sa ovulacijom, endometrioza [5] i genetske bolesti koje rezultuju pobačajem [2].

Intracitoplazmatska injekcija spermatozoidea (Intracytoplasmic sperm injection – ICSI) je tehnologija mikromanipulacije kada se jedan spermatozoid ubrizga u citoplazmu jajne ćelije te se na taj način vrši oplodnja. Medicinska indikacija za ICSI su, u većini slučajeva, vezane za muški sterilitet kao i kod pacijenata koji nisu imali oplodnju prilikom korišćenja IVF [5]. Muški sterilitet obuhvata oligospermiju, astenospermiju, teratospermiju, obstruktivna i neopstruktivna azoospermija. Tada se spermatozoidi dobijaju hirurškim putem (PESA- aspiracija spermatozoidea iz epididimisa, TESA/TESE- aspiracija/ekstrakcija spermatozoida iz testisa). U slučaju prisutnosti antispermatozoidnih antitela kod oba partnera radi se metoda ICSI, takodje i nakon odmrzavanja zamrznutih uzoraka semena primenjuje se metoda mikrofertilizacije [2].

Transfer zamrznutih embriona (Frozen embryo transfer - FET) je transfer embriona koji su dobijeni u jednom od prethodnih postupaka klasičnom IVF ili ICSI metodom. Potom su zamrznuti procesom vitrifikacije. U postupku FET-a embrioni se odmrzavaju i vraćaju u prethodno pripremljenu matericu. Prednost FET je to što se višak embriona iz postupka IVF zamrzava i nakon toga se u sukcesivnim ciklusima vrši njihov transfer, čime se postiže visoka kumulativna stopa procedure vantelesne oplodnje [6].

In vitro maturacija (In vitro maturation – IVM) je ciklus u kome se sakupljaju jajne ćelije iz antralnih folikula kod nestimulisanih jajnika, ili se vrši blaga stimulacija. Nezrele jajne ćelije se sakupljaju i poslednja faza njihovog sazrevanja se odvija u laboratoriji. Medicinske indikacije za IVM cikluse su pacijenti koji imaju sindrom policističnih ovarijuma (PCOS) kod kojih postoji rizik sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS- ovarian hyperstimulation syndrom) [7]. Kod pacijenata sa estrogen zavisnim karcinomima

(onkološki pacijenti) izbegavaju se stimulisani ciklusi sa standardnim protokolima stimulacije ovulacije jer stimulišu rast folikula i podstiču proizvodnju estrogena. Tada se jajne ćelije sakupljaju iz antralnih folikula nestimulisanih jajnika. Preimplantaciona genetska dijagnostika (Preimplantation genetic diagnosis – PGD) je tehnologija mikromanipulacije u kojoj se radi biopsija nekoliko ćelija embriona starog 5 ili 6 dana, nakon čega se uradi analiza genetskog materijala biopsiranih ćelija. Medicinska indikacija za PGD su pacijenti kod kojih postoji velika verovatnoća prenošenja naslednih bolesti na dete, kod pacijenata sa ponovljenim spontanim pobačajima i kod pacijenata iznad 38 godina kod kojih postoji rizik od aneuploidija.

Asistirani hećing (Assisted haching – AH) je tehnologija mikromanipulacije kojom se buši zona pelucida na embrionu kako bi se olakšalo njegovo oslobođanje čime se povećava implantacija, a time i procenat za trudnoću. Medicinske indikacije su više neuspelih pokušaja vantelesne oplodnje kao i više neuspelih transfera zamrznutih embriona. Ciklusi sa zamrzavanjem oocita (Frozen oocyte replacement - FORs) [8] su ciklusi u kome su upotrebljene zamrznute jajne ćelije (Oocyte cryopreservation – OoC) [9]. Donacija oocita(OD) predstavlja inseminiranje jajne ćelije donorke sa spermatozoidima muškog partnera. Dete je genetski od muškog partnera. Medicinske indikacije za donaciju oocita su prevremena insuficijencija jajnika (POF), loš kvalitet jajnih ćelija i onkološki lečeni pacijenti. Donacija spermatozoidea (SD) predstavlja inseminiranje jajne ćelije ženskog partnera sa spermatozoidima donora. Medicinske indikacije za donaciju spermatozoida su azoospermija, druge abnormalnosti sperme.

*Finansiranje tehnika asistirane reprodukcije*

Javno finansiranje po zemljama je dostupno za čitav niz asistiranih reproduktivnih tehnologija, IVM, PGD, AH, OD, SD. Sedam zemalja (Danska, Francuska, Slovenija, Švedska, Velika Britanija uključujući Englesku, Škotsku i Vels) finansiraju ili delimično finansiraju IVM kroz svoje nacionalne zdravstvene programe. 22 zemlje (Australija, Austrija, Belgija, Bugarska, Češka, Danska, Finska, Francuska, Grčka, Mađarska, Izrael, Italija, Letonija, Novi Zeland, Norveška, Rusija, Slovenija, Španija, Švedska, Velika Britanija) finansiraju ili delimično finansiraju preimplantacionu genetsku dijagnostiku - PGD

kroz svoje nacionalne zdravstvene programe. Nema dokumentovanih dokaza da su troškovi AH plaćeni kroz javno finansiranje, a ne postoje ni dokumentovani dokazi da se doniranje sperme ili jajnih ćelija za vantelesnu oplodnju plaća kroz nacionalni program finansiranja [3].

U Centrima za BMPO iz Plana mreže se obavljaju tehnologije asistirane reprodukcije koje finansira Republički fond za zdravstveno osiguranje i nema mogućnosti za druge tehnologije koje nije moguće fakturisati kroz obrasce Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje [10]. Do 2017 godine finansirane su tehnologije IVF i ICSI, nakon 2017. godine Republički fond za zdravstveno osiguranje finansira nove tehnologije FER-a [11,12]. U centrima za BMPO van Plana mreže se pored osnovnih tehnologija IVF i ICSI mogu primeniti neke od navedeneih tehnologija asistirane reprodukcije koje finansiraju sami pacijenti.

Po članu 23 Zakona o lečenju neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognutog oplođenja („Sl. Glasnik RS“, br. 40/2017 i 113/2017- dr. zakon) Centar za BMPO mora voditi medicinsku dokumentaciju koju šalje Upravi za biomedicinu. U obrascima koji se dostavljaju Upravi za biomedicinu nalaze se podaci o svim tehnologijama asistirane reprodukcije. Obrasci se dostavljaju Upravi za biomedicinu. Uz njih se navodi i koje tehnologije su korištene u postupku asistirane reprodukcije i to se zavodi u državni registar.

Cilj članka jeste analiza dostupnih tehnologija asistirane reprodukcije u Centrima za BMPO u Planu mreže i van Plana mreže koje su regulisane Zakonom o lečenju neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognutog oplođenja („Sl. Glasnik RS“, br.72/2009), njihovo finansiranje i dostupnost pacijentima u Republici Srbiji.

#### MATERIJAL I METODE

Članak je napisan na osnovu pretraživanja dokumenata putem interneta i na osnovu analizirane literature dostupne na internetu. Rezultati su dobijeni analizom zvaničnih sajtova centara za BMPO i analizom dostupnih eksternih sekundarnih podataka Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje i Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“.

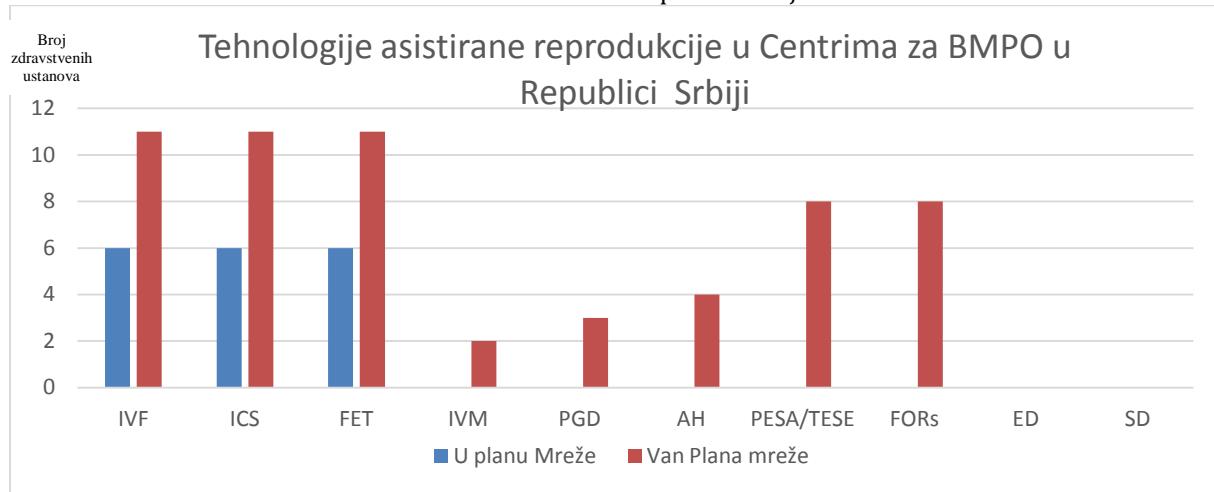
#### REZULTATI

Centri za BMPO sa kojima Republički fond za zdravstveno osiguranje ima zaključen ugovor o pružanju usluga lečenja neplodnosti su:

- Centri za BMPO iz Plana Mreže (državne ustanove):
  1. Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd
  2. Ginekološko akušerska klinika, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
  3. Ginekološko akušerska klinika, Klinički centar Niš, Niš
  4. Ginekološko akušerska klinika „Narodni Front“, Beograd
  5. Služba za ginekologiju i akušerstvo, Opšta bolnica Valjevo, Valjevo
  6. Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac
- Centri za BMPO van Plana mreže (privatne ustanove):
  1. Specijalna ginekološka bolnica za lečenje steriliteta „Nikolov“, Kragujevac
  2. Specijalna bolnica za lečenje steriliteta „Spebo Medical“, Leskovac
  3. Zdravstvena ustanova specijalna bolnica za ginekologiju „Perinatal“, Novi Sad
  4. Specijalna ginekološka bolnica „Ferona“, Novi Sad
  5. Specijalna ginekološka bolnica „GINS“, Novi Sad
  6. Specijalna ginekološka bolnica „Genesis“, Novi Sad
  7. Specijalna ginekološka bolnica „Teofanović“, Beograd
  8. Specijalna ginekološka bolnica „Beograd“, Beograd
  9. Specijalna bolnica za ginekologiju „Jevremova“ sa porodilištem, Beograd
  10. Opšta bolnica „Analife“, Beograd
  11. Specijalna ginekološka bolnica za lečenja streiliteta „Intermedicus Bis“, Beograd

Centri za BMPO u Republici Srbiji raspolažu sa svim važnijim tehnologijama asistirane reprodukcije. Tehnologije asistirane reprodukcije koje su dostupne u centrima za BMPO iz Plana mreže i van Plana mreže su date na grafikonu 1.

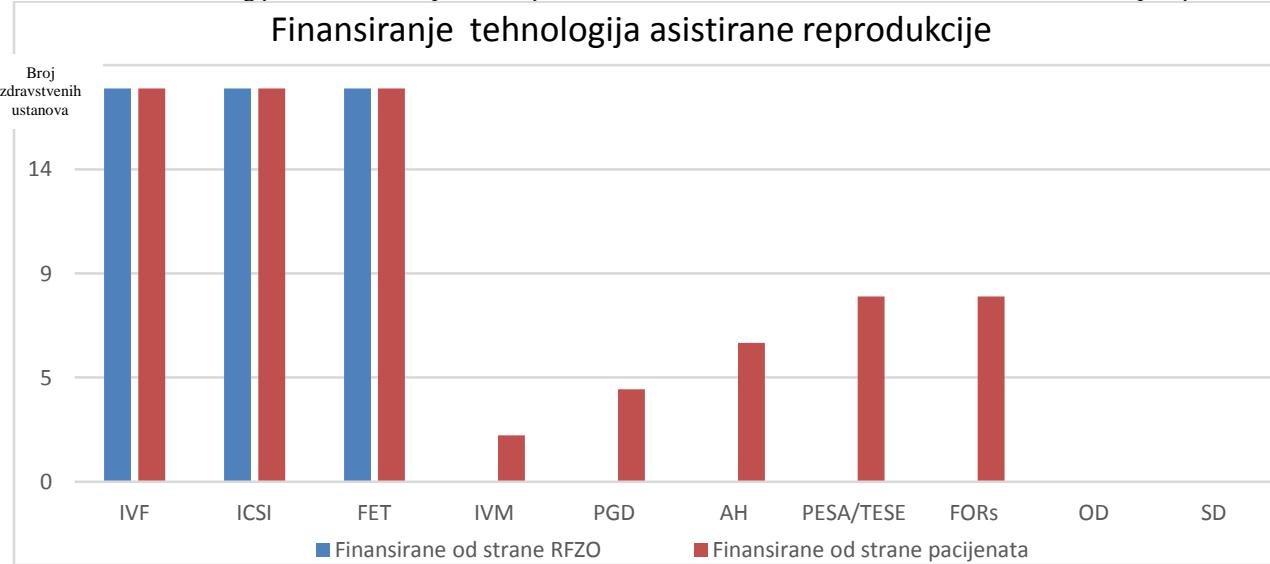
Grafikon 1. Tehnologije asistirane reprodukcije koje su dostupne u centrima za BMPO u Planu Mreže i van Plana mreže u Republici Srbiji



Tehnologije asistirane reprodukcije koje se finansiraju od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje su oplodnja in vitro, intacitoplazmatska injekcija spermatozoida i transfer zamrznutih embriona. Pacijenti čije

medicinske indikacije zahtevaju neku od drugih tehnologija mogu njima da pristupe u centrima za BMPO koje su van Plana mreže o svom trošku (grafikon 2).

Grafikon 2. Tehnologije asistirane reprodukcije finansirane od strane RFZO i finansirane od strane pacijenata



### DISKUSIJA

U našoj zemlji dodatni problem za parove jesu slabosti tzv. državnog sistema sprovodenja postupka BMPO. Ti problemi relativno su brojni. Oni se tiču pribavljanja neophodnih dijagnostičkih analiza i dokumentacije za ispunjavanje uslova i kriterijuma neophodnih za otpočinjanje postupka.

Česta neadekvatna opremljenost ustanova i stručnost kadrova koji pružaju usluge tokom postupka BMPO, odsustvo primene najsvremenijih metoda i postupaka reproduktivne medicinske nauke, kao i postojanja relativno dugačkog perioda čekanja za otpočinjanje samog postupka. Vremenska

dimenzija je ovde od izuzetnog značaja, uzimajući u obzir da je starost pacijenta od izuzetne važnosti za uspešnost oplodnje [13].

Najranije nađeni podaci u Republici Srbiji datiraju iz 2004. i pokazuju da se osim privatnih klinika, (do čije interne dokumentacije nije bilo moguće doći), u Srbiji asistiranom reprodukcijom bavio samo Institut za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Sumarni izveštaji na godišnjem nivou pokazuju da broj tretmana varira i da verovatno zavisi od (ne)razvijenosti tehnologije, već od socijalnih i ekonomskih faktora. Ovi podaci pokazuju da je broj asistiranih reprodukcija u državnim institucijama prema broju započetih ciklusa u Srbiji za 2000. godinu iznosio 178 započetih ciklusa, za 2001. godinu iznosio 296 započetih ciklusa, za 2002 iznosio 174 započeta ciklusa i 2003. godinu iznosio 149 započetih ciklusa. Veoma skup postupak asistirane reprodukcije u Srbiji su finansirali sami parovi [1].

Republički fond za zdravstveno osiguranje od 2006. godine finansira Nacionalni program lečenja neplodnosti postupcima BMPO, prema indikacijama koje je propisala Republička stručna komisija Ministarstva zdravlja Republike Srbije. U periodu od 2009. do 2013. godine Ministarstvo zdravlja donelo je Zakon o lečenju neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognutog oplođenja („Sl. Glasnik RS“, br.72/2009), kao i niz podzakonskih akata kojima je ova oblast regulisana. Kako postojeći kapaciteti zdravstvenih ustanova iz Plana mreže nisu dovoljni da bi se zadovoljile prepoznate potrebe svih osiguranih lica, RFZO je u više navrata sklapao ugovore za pružanje pomenutih usluga sa privatnim zdravstvenim ustanovama [14].

U Srbiji su 2013. godine urađene: 634 druge faze potpomognutih fertilizacija IVF metodom i 1105 ICSI metodom [15]. Na osnovu podataka iz analize planiranog ostvarenog obima sadržaja prava osiguranih lica na stacionarnu zdravstvenu zaštitu u Republici Srbiji u 2013. godini pravo na lečenje neplodnosti u postupcima BMPO (na osnovu broja fakturisanih usluga RFZO) o trošku fonda lečilo se 2055 pacijenata: od toga 1659 u centrima za BMPO u Planu mreže (925 IVF i 734 ICSI) i 396 u privatnim centrima za BMPO, van Plana mreže (25 IVF i 371 ICSI). Transfer zamrznutih embriona se nije finansirao od strane RFZO, pacijenti su ga sami finansirali u centrima za BMPO van Plana mreže o čemu nema tačnih podataka.

U 2016. godini urađene su 933 druge faze potpomognutih fertilizacija IVF metodom 1.474 ICSI metodom i 140 transfera zamrznutih embriona [11]. Na osnovu podataka iz analize planiranog ostvarenog obima sadržaja prava osiguranih lica na stacionarnu zdravstvenu zaštitu u Republici Srbiji u 2016. godini pravo na lečenje neplodnosti u postupcima BMPO (na osnovu broja fakturisanih usluga RFZO) o trošku fonda lečilo se 2407 pacijenata: od toga 1529 u centrima za BMPO u Planu mreže (854 IVF i 675 ICSI) i 878 (79 IVF i 799 ICSI) u privatnim centrima za BMPO, van Plana mreže. Počeo je da se finansira i transfer zamrznutih embriona, pa je fakturisano 140 pacijenata: od toga 5 u centrima za BMPO u Planu mreže i 135 u privatnim centrima za BMPO.

U 2017. godini urađeno je 712 drugih faza potpomognutih fertilizacija IVF metodom i 2396 ICSI metodom i 445 transfera zamrznutih embriona [12]. Na osnovu podataka iz analize planiranog i ostvarenog obima sadržaja prava osiguranih lica na stacionarnu zdravstvenu zaštitu u Republici Srbiji u 2017. godini pravo na lečenje neplodnosti u postupcima BMPO (na osnovu broja fakturisanih usluga RFZO) o trošku fonda lečilo se 4064 pacijenata: od toga 956 u centrima za BMPO u Planu mreže (634 IVF i 322 ICSI) i 3108 (712 IVF i 2396 ICSI) u privatnim centrima za BMPO, van Plana mreže. Za transfer zamrznutih embriona fakturisano je 445 pacijenta: od toga 5 u centrima za BMPO u Planu mreže i 440 u privatnim centrima za BMPO.

## ZAKLJUČAK

Na osnovu dostupnih i analiziranih podataka možemo zaključiti da centri za BMPO u Republici Srbiji raspolažu sa svim važnijim tehnologijama asistirane reprodukcije. Centri za BMPO u Planu mreže mogu da upotrebljavaju samo tehnologije koje mogu biti finansirane i fakturisane od strane RFZO. Po podacima iz analize planiranog ostvarenog obima sadržaja prava osiguranih lica na stacionarnu zdravstvenu zaštitu u Republici Srbiji jasno se vidi da je broj fakturisanih ICSI ciklusa mnogo veći u centrima za BMPO van Plana mreže što govori o tome da se pacijenti sa težim medicinskim indikacijama upućuju u privatne klinike. Pacijenti sa azoospermijom (PESA/TESE) nemaju mogućnost lečenja u državnim, već isključivo u privatnim klinikama o sopstvenom trošku. Veći broj dostupnih tehnologija asistirane reprodukcije može biti jedan od razloga značajnog porasta

pruženih usluga u privatnim zdravstvenim ustanovama.

PS. Postavlja se pitanje zašto usluge donacija oocita/spermatozoida, koje su zakonom za BMPO dozvoljene, nisu dostupne ni u centrima

LITERATURA:

1. Devedžić M. Development of reprotozoanics and its demographic aspects. BIBLID 0038-982X(2004): 1-4 p.45-65. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/275676887\\_Development\\_of\\_reprotozoanics\\_and\\_its\\_demographic\\_aspects](https://www.researchgate.net/publication/275676887_Development_of_reprotozoanics_and_its_demographic_aspects)
2. Begum MR. Assisted Reproductive Technology: Techniques and Limitations. Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons Vol.26, No.3, September 2008. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/270114969\\_Assisted\\_Reproductive\\_Technology\\_Techniques\\_and\\_Limitations](https://www.researchgate.net/publication/270114969_Assisted_Reproductive_Technology_Techniques_and_Limitations)
3. Keane M, Long J, O'Nolan G, Farraghe L. Assisted reproductive technologies: International approaches to public mechanisms and criteria. An evidence review. Health Research Board: Dublin; 2017. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/322244930\\_Assisted\\_reproductive\\_technologies\\_International\\_approaches\\_to\\_public\\_funding\\_mechanisms\\_and\\_criteria\\_An\\_evidence\\_review](https://www.researchgate.net/publication/322244930_Assisted_reproductive_technologies_International_approaches_to_public_funding_mechanisms_and_criteria_An_evidence_review)
4. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5<sup>th</sup> ed. Geneva: Switzerland; 2010.
5. In vitro fertilization (IVF) & intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) [homepage on internet]. New Zealand: Merck Serono Australia ; 2011. Dostupno na: <https://fertilityfirst.com.au/wp-content/uploads/2017/02/in-vitro-fertilisation-ivf-intr.pdf>
6. Bjelica A. Komparacija politika vantelesne oplođnje u Srbiji i drugim evropskim zemljama. Timočki medicinski glasnik. 2017; 236-244. Dostupno na: <http://www.tmg.org.rs/v420406.htm>
7. Grynberg M, Hachem HE, de Bantel A, Benard J, Parco S, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. Fertility and Sterility. 2013; 99(5). Dostupno na: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(13\)00133-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)00133-7/fulltext)
8. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, De Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. Human Reproduction 2012; 32(10). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117383/>
9. Shenfield F, De Mouzon J, Scaravelli G, Kupka M, Ferraretti AP, Prados FJ, Goossens V. Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. Human Reproduction 2017; 1(003). Dostupno na: <https://academic.oup.com/hropen/article/2017/1/hox003/3092404>
10. Republički fond za zdravstveno osiguranje [homepage on internet]: <http://www.rfzo.rs/index.php/osiguranalica/vto>
11. Brcanski J, Ločkić N, Živković Šulović M, Savković S. Analiza planiranog i ostvarenog obima sadržaja prava osiguranih lica na stacionarnu zdravstvenu zaštitu u Republici Srbiji u 2016.godini. Institut za javno zdravlje Srbije" dr Milan Jovanović Batut". 2017. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/AOIS%202016.pdf>
12. Brcanski J, Ločkić N, Živković Šulović M, Antanasijević D, Savković S. Analiza planiranog i ostvarenog obima sadržaja prava osiguranih lica na stacionarnu zdravstvenu zaštitu u Republici Srbiji u 2017.godini. Institut za javno zdravlje Srbije" dr Milan Jovanović Batut". 2018. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/AIOS%20prava%20na%20stacionarnu%20zdravstvenu%20zastit u.pdf>
13. Marjanski V. Mogućnost uvodenja privatnog osiguranja troškova sprovodenja postupka biomedicinski potpomognutog oplodjenja (BMPO). Zbornik radova Pravnog fakulteta. 2012; 3: 297-308. Dostupno na: <http://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/0550-2179/2012/0550-21791203297M.pdf>
14. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Lečenje neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognutog oplodjenja preliminarni izveštaj. Dostupno na: [http://www.rfzo.rs/download/vto/Preliminarni%20Izvezaj%20o%20lecenju%20neplodnosti%20postupcima%20BMPO\\_010414.pdf](http://www.rfzo.rs/download/vto/Preliminarni%20Izvezaj%20o%20lecenju%20neplodnosti%20postupcima%20BMPO_010414.pdf)
15. Radović Crnčević Lj, Savković S, Mutavdžić T. Analiza planiranog I ostvarenog obima I sadržaja prava osiguranih lica na stacionarnu zdravstvenu zaštitu u Republici Srbiji u 2013. Godini. Institut za javno zdravlje Srbije" dr Milan Jovanović Batut". 2014. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/2013AnalizaObimalSadrzajaStacionarna.pdf>

UDK 612.33:579.8]:612.11/.17  
COBISS.SR-ID 38711049

## GASTROENTEROKARDIOLOGIJA - ILI ŠTA IMAJU ZAJEDNIČKO CREVO I SRCE?

Zoran Joksimović (1), Dušan Bastač (2), Snežana Pavlović (3)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA „JOKSIMOVIĆ“ BOR; (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAČ“ ZAJEĆAR; (3) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU „DR PAVLOVIĆ KARDIOLOGIJA“ BEOGRAD

**Sažetak:** Crevna mikrobiota našeg organizma je zajednica bakterija, arheja, gljivica, virusa i parazita koji čine jedinstveni ekosistem u digestivnom traktu koji se sastoji od oko  $10^{14}$  mikroorganizama. Raznolikost ove zajednice kod pojedinih osoba nastaje zbog razlika u genomu domaćina i uticaja faktora životne sredine, uključujući higijenu, ishranu, način života i upotrebu različitih lekova. Značajan broj dokaza sugerira da bi promene u mikrobioti mogle da igraju ulogu u kardiovaskularnim bolestima. Rezultati istraživačkih radova tokom poslednje dve decenije potvrđili su da izmenjeni sastav mikrobiote (disbioza) doprinosi razvoju različitih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa 2, hronične bolesti bubrega, nealkoholnu masnu jetru, hronične upalne bolesti creva i čak određene vrste karcinoma. Sve je više dokaza da ubuduće, pored dosadašnjih faktora predispozicije za kardiovaskularne i metaboličke bolesti, uključujući genetske faktore, faktore životne sredine i životnog stila, treba računati i na nove faktore rizika poput nutritivne disproporcije i disbioze creva. Tako „novim očima“ gledamo na vezu između gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularnog sistema odnosno na „osovinu crevo-srce“.

**Ključne reči:** crevna mikrobiota, nutritivna disproporcija, disbioza, kardiovaskularne bolesti, metabolički poremećaji

### Uvod

Proučavanje crevne mikrobiote čoveka i njegove uloge u raznim bolestima značajno je napredovalo u poslednjoj deceniji. Mikrobiotu čoveka čine svi mikroorganizmi koji žive u simbiozi s ljudskim telom, a mikrobiom predstavlja skup svih gena mikrobiote.

Humani mikrobiom sadrži i do stotinu puta veći broj gena negoli ljudski genom. Mikroorganizme možemo naći u raznim delovima ljudskog tela, ali najbrojnija je mikrobiota organa za varenje. Mikrobiota je varijabilna među zdravim ljudima i jedinstvena za pojedinca - ne postoje dva ista mikrobioma kod ljudi, kao što ne postoje ni isti otisci prstiju. Iako ne postoje dva čoveka sa istim sastavom mikrobiote, ipak, postoje veće sličnosti u sastavu mikrobiote među pripadnicima istih rasa, etničkih grupa i osoba u krvnom srodstvu. Crevna mikrobiota je skup od približno  $10^{14}$  mikroorganizama. Broj bakterija u svakom čoveku je veći od broja ljudi koji su ikada živeli na zemlji. To je zajednica desetostruko brojnija od svih ćelija našeg organizma. Sastoje se od bakterija (oko 1000 različitih vrsta), arheja, gljivica, virusa i parazita koji čine jedinstveni ekosistem. Mikrobiota ima veoma važnu ulogu

za čovekovo zdravlje. Od ključne je važnosti za održavanje homeostatskih funkcija gastrointestinalnog trakta, jer učestvuje u procesima varenja domaćina, metabolizmu i regulaciji crevnog imunog sistema [1,2]. Po rođenju, digestivni trakt novorođenčeta nije naseljen mikroorganizmima. U prvim satima života ga kolonizuju majčini mikroorganizmi, u početku koliformne bakterije i streptokoke, kasnije laktobacili i enterokoke, a broj mikroorganizama u crevnom traktu počinje da se povećava, postepeno formirajući dinamičku ravnotežu crevne mikrobiote. Naravno, porast ovih bakterija zavisi i od načina porođaja - prirodnji ili carski rezom [3]. U odrasloj dobi, većina crevne mikrobiote sastoji se od pet grupa mikroorganizma, a to su: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Cerrucomicrobia*. Približno je proporcionalni broj Gram-pozitivnih *Firmicutes* i Gram-negativnih *Bacteroidetes* koje čine većinu vrsta u zdravom odrasлом crevu > 90% [4-5]. Odnos *Firmicutes* i *Bacteroidetes* ostaje relativno konstantan kod zdrave jedinke, iako nije jednak kod svih pojedinaca. Razlike nastaju zbog razlika u genomima domaćina, faktorima okoline kao što su higijena, prehrana, način života i upotreba antibiotika [4]. Zbog kiselog okruženja i intenzivne peristaltike, u

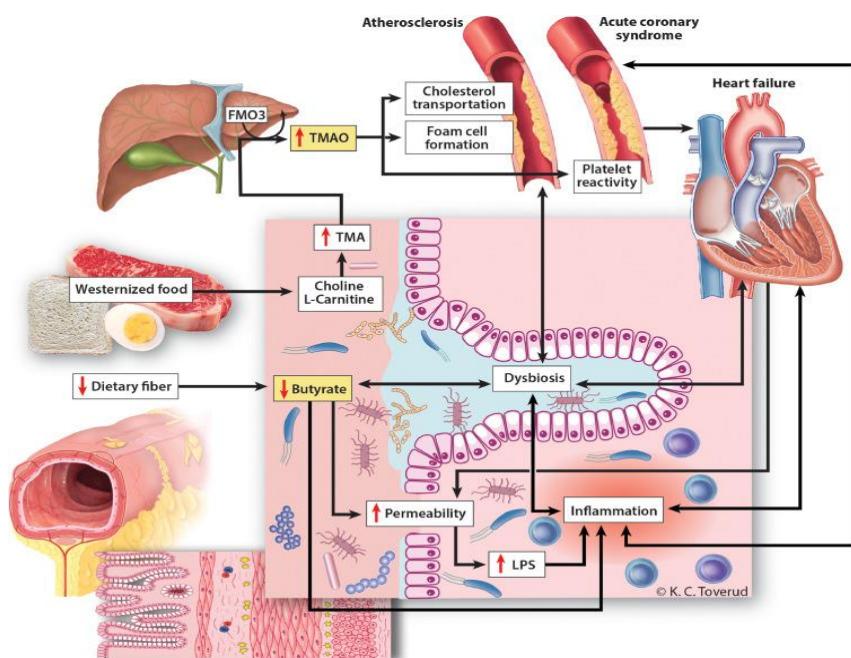
želucu i dvanaestopalačnom crevu je prisutno manje mikroorganizama (10–1000/ml), od kojih su većina gram-pozitivne bakterije. Enterokoke i Laktobacili su prisutni u dvanaestopalačnom crevu, a broj bakterija u ovom području je obično  $10^4$ /ml. Brojem i raznolikošću vrsta najbogatije je debelo crevo ( $10^{12}$ /ml), koje je pretežno naseljeno gram-negativnim i anaerobnim bakterijama [5].

Šta je tačno zdrava mikrobiota nije do kraja razjašnjeno, ali je pokazano da u slučaju narušene ravnoteže - disbioze, može doći do razvoja bolesti. Kada prehrambene navike, faktori okoline, crevna infekcija, neki lekovi ili drugi faktori dovedu do promena u vrsti i količini crevnih mikroorganizama, dolazi do

disbioze creva, koja uzrokuje zapaljenjske i metaboličke poremećaje. Homeostaza crevne mikrobiote presudna je za održavanje ljudskog zdravlja, dok disbioza doprinosi razvoju raznih bolesti, uključujući kardiovaskularne, hronične bolesti bubrega, dijabetes tipa 2, nealkoholnu masnu jetru, pa i neke vrste raka [1,6,7]. Disbioza creva može objasniti zašto su neki pojedinci skloniji razvoju određenih bolesti. Promene u sastavu mikrobiote nedavno su identifikovane kao važan faktor narušavanju funkcionalnosti „osovine crevo-srce“ što doprinosi razvoju ateroskleroze i hipertenzije – dva glavna faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti [1,7,8].

slika 1. Uticaj Disbioze creva na kardiovaskularne bolesti

(preuzeta sa sajta [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30024-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30024-4/fulltext) u naučne svrhe a ne koristi se u komercijalne svrhe)



Mikrobiota creva se može smatrati endokrinim organom, a svaki mikrob ima sposobnost da proizvede stotine različitih poznatih i nepoznatih metabolita koji deluju dalje od samog creva. Kako većinu bakterija koje nastanjuju organe za varenje za sada nije moguće kolonizovati u laboratoriji, za utvrđivanje sastava mikrobiote koriste se metoda sekvenciranja nove generacije i bioinformatičke analize ekstrahovane mikrobnе dezoksiribonukleinske kiseline (DNK).

Poslednjih godina proučavan je uticaj sastava mikrobiote na različite hronične i autoimune bolesti, posebno u ispitivanjima na životinjama [3,8]. Ova istraživanja pokazuju značaj mikrobiote u odnosu na zdravlje i imunitet i nude nove, još neotkrivene mogućnosti za upotrebu ovog znanja u lečenju nekih drugih bolesti, poput metaboličkog sindroma, insulinske rezistencije, hroničnih inflamatornih bolesti creva, karcinoma [1,6,9].

### **Disbioza creva i ateroskleroza**

Ateroskleroza je glavni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Ovaj proces karakteriše akumulacija holesterola i makrofaga (inflamatornih ćelija) u vaskularnim zidovima, što doprinosi stvaranju aterosklerotih plakova. Nedavne studije pokazale su da crevna disbioza može da doprinese razvoju ateroskleroze modulirajući zapaljenske procese i formirajući određene mikrobne metabolite [10-15].

Integritet crevne sluznice je prva barijera koja štiti domaćina od upada patogena, prolaska crevnog sadržaja i bakterijskih komponenata u krvne sudove. Smanjena koncentracija proteina koji osiguravaju bliske ćelijske kontakte i njihovu nepropusnost, uključujući zonula occludens-1 (ZO-1) poznat i kao Tight junction protein-1 (TJP1), kladin 1 i okludin, omogućava povećanu propustljivost crevnog zida remeteći ravnotežu između odumiranja i regeneracije mukoznih ćelija [1,13,14]. Ako je sluzna barijera oštećena, prodor mikroba i njihovih produkata u krvne sudove pokreće imuni odgovor, tkivno i sistemsko zapaljenje. Oštećenje integriteta crevne barijere izazvano crevnom disbiozom, dakle, deluje kao faktor rizika koji pokreće hronično zapaljenje koje leži u osnovi različitih bolesti uključujući i aterosklerozu. Glavni molekuli-prodукti bakterija koji su i pokretači imunog i zapaljenjskog odgovora su „patogeni povezani sa molekularnim obrascima“ (engl. Pathogen-associated molecular pattern- PAMP). PAMP-ovi aktiviraju urođeni imunološki odgovor, štiteći domaćina od infekcije. Širok spektar različitih vrsta molekula može da služi kao PAMP, uključujući glikane i glikokonjugate. Bakterijski lipopolisaharidi (LPS), endotoksini koji se nalaze na ćelijskim membranama gram negativnih bakterija, smatraju se prototipskom klasom PAMP-a. Povezanost nivoa LPS u plazmi i kardiovaskularnog rizika prvi put su proučavali 1999. godine Niebauer i saradnici [15]. Rezultati studije potvrđili su da je nivo endotoksemije bio najveći kod pacijenata sa najtežom kardiovaskularnom bolešću. Cani i saradnici potvrđili su u svojoj studiji da je crevna disbioza sprečila stvaranje „proteina bliskog kontakta“, što je rezultiralo povećanjem propustljivosti sluzokože creva, a samim tim i prolazom LPS u krv [16]. LPS, koji se proizvode u povećanim količinama u crevnoj disbiozi, mogu igrati važnu ulogu u modulaciji „receptora sličnih putarini“ (Toll-like receptors-TLR) koji prepoznavaju

bakterijske proizvode i regulišu imunološki sistem domaćina. TLR su klasa proteina koji igraju ključnu ulogu u urođenom imunološkom sistemu. Oni su jednokratno prolazni membranski receptori koji se obično nalaze na sentinel ćelijama (ćelije prve linije odbrane) poput makrofaga i dendritičnih ćelija koje prepoznavaju struktorno očuvane molekule izvedene iz mikroba. Jednom kada mikrobi probiju fizičke barijere poput kože ili sluznice crevnog trakta, prepoznavaju ih TLR-ovi, koji aktiviraju reakcije imunih ćelija. Kliničke studije su pokazale da je porast TLR povezan sa antiinflamatornom aktivnošću i promoviše razvoj ateroskleroze kod ljudi. Rezultati ovih istraživanja poslednjih godina time potvrđuju ulogu i značaj crevne mikrobiote i disbioze u riziku od ateroskleroze [8,9,10,17].

U metabolizmu crevnih bakterija nastaju različiti metaboliti koji učestvuju u razvoju ateroskleroze. Među najvažnijim su različiti amini, metilamini, poliamini, masne kiseline kratkog lanca, trimetilamin i sekundarne žučne kiseline. Konkretno, masne kiseline sa kratkim lancem (SCFA - Short-chain fatty acid) su grupa crevnih mikrobnih metabolita koji su važni za metaboličke bolesti. Studije su pokazale da je crevna mikrobiota uključena u stvaranje trimetilamin N-oksida (TMAO) [8,14]. Trimetilamin (TMA) je nusprodukt bakterijskog metabolizma koji se apsorbuje u krvotok i pretvara u TMAO u jetri pomoću specifičnih jetrenih enzima, monooksigenaza koje sadrže flavin. Različiti bakterijski sastavi prirodno imaju različite sposobnosti da formiraju TMAO. Studije na miševima su potvrdile da TMAO ubrzava razvoj ateroskleroze stimulisanjem priliva holesterola, inhibicijom izlučivanja holesterola, inhibicijom metabolizma sekundarnih žučnih kiselina i/ ili prekomernom aktivacijom trombocita [3,8,10]. Prema istraživačima, pored uloge biološkog markera za aterosklerozu i kardiovaskularne bolesti, TMAO bi mogao da predstavlja i mogući terapijski cilj u budućnosti. Zanimljivo je da su razvijeni inhibitori proizvodnje TMAO koji ciljaju različite mikrobne TMA liazu. Ovi lekovi smanjuju nivo TMAO i preokreću aterosklerozu na životinjskim modelima. TMA laza je postala trenutni potencijalni terapijski cilj TMAO modulacije [18].

### **Mikrobiota creva i hipertenzija**

Osim dislipidemije i ateroskleroze, hipertenzija je još jedan od najvažnijih faktora

rizika za KVB koji je genetski osetljiv i pod uticajem faktora okoline [19]. Još 1982. godine pokazano je da lečenje antibioticima može prouzrokovati viši krvni pritisak [15]. Sa druge strane, jedan niz studija pokazao je povoljan efekat korišćenja antibiotika na krvni pritisak. Ovi podaci, kao i uočena veza između disbioze i cerebrovaskularnih događaja je indirektno upućivalo na vezu između mikrobiote creva i hipertenzije koja je procenjivana u novijim studijama [20,21]. Dalje, kod spontano hipertenzivnih pacova dokumentovano je da dolazi do značajnog smanjenja broja i raznolikosti mikroba u crevima i smanjenja broja cekalnih „dobrih bakterija“ iz vrste *Bacteroidetes*, što je praćeno proporcionalnim povećanjem broja „loših bakterija“ iz vrste *Firmicutes*. Studije su, takođe, pokazale da transplantacija cekalnog mikrobiološkog sadržaja od hipertenzivnih životinja davaoca može reprodukovati hipertenziju kod prethodno normotenzivnih životinja [22]. U studiji na miševima pokazano je da disbioza crevne mikrobiote može da izazove angiotenzin-II-indukovanu vaskularnu disfunkciju i hipertenziju. Kao što je u drugom istraživanju utvrđeno da odsustvo crevne mikrobiote štiti miševe od arterijske hipertenzije indukovane angiotenzinom II, vaskularne disfunkcije i oštećenja krajnjih organa izazvanih hipertenzijom [23,24].

Dakle, očigledno je da je mikrobiota creva uključena u razvoj ili pogoršanje hipertenzije. Iako tačni osnovni mehanizmi i međusobna veza između mikrobiote creva i hipertenzije nisu utvrđeni, postojeći dokazi iz istraživanja na životinjama i kliničkim studijama ističu ulogu masnih kiselina kratkog lanca -SCFA i oksidisanog lipoproteina male gustine (ox-LDL) u nastanku hipertenzije. Masne kiseline kratkog lanca poput acetata, propionata i butirata, nastaju uglavnom iz polisaharida rastvorljivih dijetalnih vlakana [23]. Grupe mikroba u crevima koje metabolizuju polisaharide u različite vrste SCFA su specifične. Glavne bakterije koje proizvode acetat su *Streptococcus*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* i *A. Muciniphila* [25]. Propionate generišu *Bacteroides*, *Salmonella*, *Dialister*, *Veillonella*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Blautia*, i dr. [26]. Butirate stvaraju *Lachnospiraceae*, *Ruminococcac*, i *Acid amino coccaceae* [27]. Suplementacija vlakana i acetata dovodi do povećanja broja *Bacteroides acidifaciens* i bila je povezana sa poboljšanjem

crevne disbioze, hipertenzije i srčane insuficijencije kod hipertenzivnih miševa [28]. Preveliki broj bakterija koje proizvode butirat povezan je sa povišenim sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom kod trudnica [29].

G protein vezani receptori (GPCR) su receptori na ćelijskoj površini koji otkrivaju molekule SCFA izvan ćelije i aktiviraju ćelijske odgovore. Tri GPCR-a koja su regulisani SCFA-om su: GPR41, GPR43 i GPR109A [30]. SCFA stimulišu puteve regulisane GPCR-om da utiču na sistem renin-angiotenzin da modulira krvni pritisak.

Olfaktorni receptor 78 (Olfr78) je još jedan tip GPCR-a eksprimiran u bubregu koji detektuje SCFA [31]. I Olfr78 i GPR41 su izraženi u ćelijama glatkih mišića krvnih sudova malog prečnika. U drugoj studiji, stimulacija GPR41 rezultirala je smanjenjem hipotenzivnog odgovora [32]. SCFA, propionat indukuje vazodilataciju i proizvodi akutni hipotenzivni odgovor kod miševa modulacijom aktivnosti Olfr78 i GPR41 [33]. Svi ovi nalazi otkrivaju da mikrobiota creva igra važnu ulogu u modulaciji krvnog pritiska preko SCFA i upućuje da je hipertenzija povezana sa disbiozom.

Pored izmenjene regulacije različitih receptora preko SCFA, crevna disbioza, takođe, doprinosi hipertenziji vazokonstrikcijom posredovanom oksidacijom LDL [34]. Mikrobna disbioza promoviše ekspresiju pro-inflamatornih citokina i indukuje oksidativni stres koji stimuliše oksidaciju LDL [35]. Viši nivoi oksidisanog LDL (Ox-LDL) smanjuju proizvodnju NO, smanjuju stepen vazodilatacije i stimulišu stvaranje vazokonstriktornih supstanci među kojima je i endotelin-1 koji igra presudnu ulogu u održavanju vaskularnog tonusa i kardiovaskularne homeostaze. Narušena ravnoteža dovodi do hipertenzije [35]. Ipak, uzročni odnos između disbioze creva i hipertenzije je složen i nije u potpunosti procenjen. Tačna uloga crevne mikrobiote u posredovanju hipertenzije, uključeni putevi i mehanizmi zahtevaju dalja detaljna istraživanja.

#### **Crevna mikrobiota i srčana insuficijencija**

Sve je više dokaza o povezanosti mikrobiote creva i patogeneze srčane insuficijencije. U engleskoj literaturi se za definisanje ove veze koristi izraz „crevna hipoteza srčane insuficijencije“ - „gut hypothesis of heart failure“ [36-39]. Ova hipoteza objašnjava da smanjeni minutni volumen srca

(MVS) i povećana sistemski zastoj mogu prouzrokovati crevnu ishemiju i/ili edem crevnog zida, što dovodi do povećanog prodiranja bakterija u krvne sudove, povećavajući tako koncentraciju endotoksina u cirkulaciji. To može pokrenuti upalu kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Eggogeni faktori kao što su dijeta, izloženost bakterijskim infekcijama ili uzimanje lekova mogu smanjiti raznolikost crevne flore. Endogeni faktori kao što su akutna humoralna neravnoteža, hronična crevna kongestija odnosno ishemija-hipoksija, kiselinsko-bazni disbalans, oslabljena gastrointestinalna pokretljivost i nutritivni nedostatak mogu potencijalno promeniti crevnu floru [40]. Sa razvojem srčane insuficijencije, menjaju se i karakteristike zajednice bakterija. Studije su pokazale da se brojnost crevne flore kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom smanjila, a broj patogenih bakterija značajno se povećavao sa napredovanjem bolesti, uključujući *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* i *Candida* vrste [41,42,43]. Analiza 16S rRNA kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom izvestila je o smanjenju bakterija koje proizvode SCFA, kao što su *Eubacterium rectale* i *Dorea longicatena* [43]. Druga studija je pokazala da se sastav mikrobiote creva kod hronične srčane insuficijencije odlikuje smanjivanjem broja bakterija sa potencijalom za proizvodnju butirata [44]. Butirat vrši lokalne antiinflamatorne efekte u sluznici creva i stimuliše regulatorne T-ćelije [45]. Primećeno je da je brojnost mikrobioloških gena za LPS biosintezu i stvaranje TMAO povišena, a gena za butirat acetooacetat koenzim A transferaze (ključni enzim za proizvodnju butirata) smanjena u hroničnoj srčanoj insuficijenciji [41].

Primećeno je, takođe, da su pacijenti sa srčanom insuficijencijom i sa perifernim edemima imali viši nivo endotoksina i inflamatornih citokina u plazmi u poređenju sa pacijentima bez edema. Nakon kratkotrajne terapije diureticima, koncentracije endotoksina u serumu, ali ne i citokina, su se smanjile [46]. U drugoj studiji istraživači su potvrdili da su pacijenti sa srčanom insuficijencijom i smanjenim crevnim protokom krvi imali veće serumske koncentracije imunoglobulina A - anti-lipopopolisaharida. U poređenju sa kontrolnom grupom, pacijenti su imali drugačiji sastav mikrobiote, broj korisnih bakterija se smanjio, a

patogenih povećao [24]. Pojava i razvoj srčane insuficijencije mogu biti povezani sa smanjenjem bakterija koje proizvode SCFA i porastom bakterija koje proizvode TMAO, što može postati nova meta za lečenje srčane insuficijencije. Nedavno su prikazani efekti inhibitora enzima trimetilamin liaze koji u studijama na miševima pokazuju učinak sličan dejstvu anti-aterotrombotičkih agenasa. [47,48].

### **Mikrobiota creva i infarkt miokarda**

Aterosklerotični plakovi sadrže bakterijsku DNK. Vrste bakterija koje se nalaze u aterosklerotskim plakovima, međutim, prisutne su i u crevima istih pojedinaca [18,19,36]. Studija iz Južne Koreje pokazuje da je tokom akutne faze STEMI u koronarnom trombu detektovano prisustvo bakterija (mikrobična rRNA). Mikrobiološki potpis u koronarnom trombu pokazao je korelaciju sa oralnim i crevnim mikrobiomom [20]. Iz ovoga se može zaključiti da crevne mikrobne zajednice mogu biti izvor bakterija u plaku, što može uticati na stabilnost plaka i razvoj kardiovaskularnih bolesti. Nedavno istraživanje na pacovima izvestilo je o povezanosti između crevne mikrobiote i obima infarkta miokarda [38,39]. Studija je proučavala Dahl S pacove (Dahl Salt Sensitive Rat- pacovi hrani hranom sa visokim sadržajem soli - 8% NaCl) koji su pili vodu za piće uz dodatak antibiotika vankomicina, koji je smanjio nivo cirkulišućeg leptina za 38%, prouzrokovao po obimu manji infarkt miokarda (smanjenje površine od 27%) i poboljšao obnavljanje postishemijske kontraktilnosti miokarda u poređenju sa kontrolnim životinjama koje nisu dobijale antibiotik. Vankomicin je izmenio obilnost crevnih bakterija i gljivica mereno količinom 16S i 18S rRNA [39].

U studijama na glodarima, primena *Lactobacillus plantarum* kao probiotika rezultirala je smanjenjem cirkulišućeg leptina za 41%, infarktom miokarda za 29% i boljim oporavkom kontraktilne funkcije miokarda za 23%. Međutim, ako su glodari pre studije primili leptin u dozi od 0,12 µg / kg i.v. zaštitni efekat probiotika na srce je bio poništen. Ova studija je prva koja je potvrdila direktnu vezu između promena crevne mikrobiote i infarkta miokarda. To pokazuje da dodatak probiotika može smanjiti stepen infarkta miokarda [46]. Druga studija na životinjskom modelu koja je koristila *Lactobacillus rhamnosus* pokazala je povoljan

efekat na srčanu funkciju nakon veštački izazvanog infarkta miokarda [49].

### **Mikrobiota creva i metaboličke bolesti**

Mnoga istraživanja pokazuju vezu između sastava crevne mikrobiote i metaboličkih poremećaja u organizmu [50,51,52]. Uloga mikrobiote creva u razvoju gojaznosti dokazana je studijama sprovedenim na obeskljenim miševima (germfree-GF-miševi) u poređenju sa konvencionalno gajenim miševima (CONV-R). Sterilni miševi bez klica se uzgajaju u izolatorima koji u potpunosti blokiraju izloženost mikroorganizmima, sa namerom da ih sačuvaju od otkrivenih bakterija, virusa i eukariotskih mikroba. CONV-R imaju 40% veći sadržaj telesne masti od GF-miševa, što je fenomen nezavisan od unosa hrane. Međutim, nakon kolonizacije GF-miševa crevnom florom koja dolazi od CONV-R miševa, uočen je značajan porast telesne težine i ~ 60% porast telesne masti, zajedno sa povećanom sintezom jetrenih triglicerida u primaocima fekalnog transplantata (GF miševi), nezavisno od unosa hrane i ukupne potrošnje energije [53]. Čini se da je mehanizam putem kojeg crevni mikrobi doprinose povećanoj apsorpciji energije stvaranjem kratkolančanih masnih kiselina (SCFA), što je rezultat hidrolize i fermentacije dijetalnih polisaharida. SCFA, kao što su propionat, butirat i acetat, vrše složene metaboličke akcije koje utiču na apetit domaćina, vreme crevnog tranzita, apsorpciju i taloženje masti [52]. SCFA, takođe, povećavaju unutrašnju apsorpciju monosaharida stimulišući ekspresiju transportera natrijuma/glukoze 1. SCFA doprinose modulaciji apetita domaćina i unosu hrane u interakciji sa G-vezanim proteinima eksprimiranim enteroendokrinim ćelijama i promovišu oslobađanje glukagona sličnog peptida-1 (GLP-1) koji utiče na sitost. Pored toga, SCFA utiču na metabolizam lipida povećavajući lipogenezu i inhibirajući oksidaciju masnih kiselina [53]. Studije su dokazale specifične promene u sastavu mikrobiote creva kod genetski gojaznih miševa u poređenju sa genetski mršavim miševima, pokazujući smanjenje obilja *Bacteroidetes*-a za 50% i proporcionalno povećanje *Firmicutes*-a. Čini se da ove specifične promene doprinose povećanoj proizvodnji SCFA i nagomilavanju masti kod gojaznih miševa i kod GF miševa kolonizovanih mikrobiotom gojaznih miševa [54]. Postoje i drugi mogući mehanizmi. Dijeta sa visokim

sadržajem masti pokazala je da povećava udeo gram-negativnih vrsta u mikrobioti creva, što doprinosi povećanoj apsorpciji crevnih fragmenata bakterija, poput lipopolisaharida (LPS) u crevima. Povećani nivoi LPS u cirkulaciji dovode do „metaboličke endotoksemije“ koja se manifestuje kao povećanje telesne težine, hiperglikemija natašte i hiperinsulinemija [55]. Sve je više dokaza koji ukazuju na to da dijeta sa visokim sadržajem masti promoviše promene u sastavu mikrobiote creva, ali je kasniji razvoj gojaznog fenotipa povezan sa metaboličkom endotoksemijom [56].

Poslednjih godina istraživači su, takođe, proučavali veze između disbioze i gojaznosti, dijabetesa tipa 2, dislipidemije i nealkoholne masne jetre (NASH) [50,51]. Početna ispitivanja na životinjama i ljudima podržala su povezanost između gojaznosti i obilja grupe bakterija *Firmicutes* u poređenju sa grupom *Bacteroidetes*; dijabetes tipa 2, međutim, povezan je sa smanjenim obiljem bakterija koje formiraju butirat i povećanim obiljem *Lactobacillus spp* [1,3,8,10]. Crevna mikrobiota je uključena u razvoj dislipidemija putem sekundarnih žučnih kiselina [52,53]. U istraživanju NASH-a utvrđeno je da neke bakterije (*Clostridium coccoides*, *Lactobacillus reuteri*, *Parabacteroides*) utiču na metabolizam masti, integritet crevnog zida i proces fibroze i tako utiču i na dislipidemiju [52].

### **Primena u praksi**

Primeri kliničke korisnosti dugotrajne promene mikrobiote su: dijetetske mere, pre- i probiotička terapija, antibiotska terapija, unos ciljanih inhibitora enzima, fekalna mikrobna transplantacija itd. [57,58].

Istraživanja su pokazala da čak i petodnevna promena u ishrani dovodi do kratkotrajnog preuređivanja broja i vrsta crevnih mikroba [4]. Primer za to je prehrambeni pristup za zaustavljanje hipertenzije (DASH dijeta -Dietary Approaches to Stop Hypertension) koji se sastoje od obroka sa voćem, povrćem, integralnim žitaricama itd. [59]. Pacijenti u studiji na ovoj dijeti su pokazali poboljšanje kvaliteta života i bolju elastičnost arterijskih krvnih sudova nakon tri meseca pridržavanja mera [60]. Pored toga, opisano je da osobe koje se ne pridržavaju propisane dijete i imaju „zapadnjačku dijetu“ sa dosta masti i crvenog mesa imaju povišeni nivo TMAO u urinu u poređenju sa pacijentima koji se

pridržavaju propisanog DASH režima [61,62]. Smanjen unos dijetalnih vlakna povezan je sa smanjenom bakterijskom proizvodnjom butirata masnih kiselina kratkog lanca, koji ima imuno-modulacione efekte u sluznici creva, a takođe služi i kao glavni energetski supstrat za kolonocite. Smanjenje nivoa butirata u crevima moglo bi da podstakne lokalnu upalu, pogorša disbiozu i doprinese oštećenju funkcije crevne barijere, što posledično dovodi do „curenja“ bakterijskih toksina kao što je LPS, što dodatno podstiče lokalnu i sistemsku upalu. Dijeta bogata vlaknima može poboljšati rast bakterija koje proizvode acetat, smanjiti visok krvni pritisak i sprečiti srčanu fibrozu i hipertrofiju [63].

### **Probiotici i prebiotici**

**Probiotici** su živi mikroorganizmi koji, kada se daju u odgovarajućim količinama, domaćinu donose zdravstvenu korist [64]. Probiotici u kliničkoj upotrebi sadrže bakterijske i gljivične mikroorganizme, uključujući rodove *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* i gljivicu *Saccharomyces boulardii* [65]. Rezultati životinjskih modela sugerisu da bi određeni sojevi laktobacila mogli imati kardioprotektivne efekte. Pacovi lečeni suplementom koji sadrži *Lactobacillus plantarum* 299v pre podvezivanja koronarne arterije smanjili su veličinu infarkta i poboljšali funkciju leve komore [66]. Druga studija pokazala je slične kardioprotektivne rezultate na pacovskom modelu ishemije miokarda nakon suplementa sa *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 [67]. Pilot studija na ljudima izvestila je ne samo o smanjenom sistemsном zapaljenju, već i o poboljšanju ejekcione frakcije leve komore nakon intervencije sa probiotičkim kvasnicama *Saccharomyces Boulardii* kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom [68]. S obzirom na potencijalni klinički uticaj modulacije mikrobiota, kao i visok morbiditet i mortalitet od srčane insuficijencije, modulacija mikrobiote nije potpuno bez rizika [69]. Preporučuje se brižno kliničko praćenje i unapred definisane mere bezbednosti koje treba da slede iste standarde kao u drugim kliničkim ispitivanjima [70]. Ovo stoga što su nedavno prijavljeni genomske i epidemiološke dokazi o bakteriemiji probiotičkih bakterija, odnosno o prenosu bakterija sa probiotičkih kapsula u krv kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege [71].

**Prebiotici** su supstrati koje mikroorganizmi domaćina selektivno koriste i

daju potencijalnu korist za zdravlje. Kao prebiotici najčešće se koriste dijetalna vlakna i oligosaharidi [72]. Većina savremenih studija obrade mikrobiote kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima izveštava o iscrpljivanju mikroba sa kapacetetom stvaranja SCFA kao što je butirat. Prebiotici koji promovišu mikrobiološku fermentaciju dijetalnih vlakana u SCFA mogu stoga biti od potencijalne koristi u poboljšanju metaboličke regulacije [73]. Neki prebiotici, poput inulina, imaju potencijal da se suprotstave štetnim efektima antibiotika promovišući raznolikost i funkcionalni kapacitet crevne mikrobiote [74]. Randomizovana studija sa suplementom hrane inulinom ili inulin-propriornatnim estrom pokazala je smanjenje markera sistemske upale sa povećanim generisanjem SCFA propriornata u debelom crevu [75]. Stoga su ciljanje proizvodnje mikrobioloških SCFA dodacima inulina ili drugih prebiotika atraktivna strategija za buduća ispitivanja kardiovaskularnih bolesti, mada trenutni naučni dokazi ne daju potvrđene preporuke za upotrebu probiotika ili prebiotika kao dopunske terapije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili koronarnom bolešću.

**Antibiotici.** Upotreba antibiotika utiče na sastav, raznovrsnost i funkciju normalne flore [76]. Antibiotici su uspešno korišćeni na životinjskim modelima za smanjenje stepena oštećenja srčanih ćelija nakon infarkta miokarda [77,78]. Ranije studije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, fokusirale su se na dekontaminaciju creva antibioticima širokog spektra radi smanjenja translokacije biotoma i bakterijske upale. Iako je ovaj pristup uspeo u smanjenju markera sistemske upale, klinički efekat nije dokazan [79,80]. U nedavnoj studiji je pokazano da je koktel oralnog antibiotika širokog spektra znatno povećao postinfarktnu rupturu i smrt u mišjem modelu ligacije koronarne arterije [81] što bi moglo da sugerise da je za pravilan oporavak miokarda potrebna netaknuta mikrobnna zajednica u vreme povrede miokarda. Ova studija je u suprotnosti sa prethodnim životinjskim eksperimentalnim modelom koji je pokazao da je oralni vankomicin smanjio veličinu infarkta i poboljšao postinfarktnu srčanu funkciju kod pacova [82], kao i sa studijom koja izveštava da je mešavina streptomicina, neomicina, polimiksina B i bacitracina smanjila veličinu infarkta zajedno sa promenama u metabolitima povezanim sa

mikrobiotom [83]. Bez obzira na razlike, ove studije na životinjama snažno ukazuju na ulogu sastava mikrobiote creva u akutnom infarktu miokarda, ali smer promena mikrobiote i potencijalni metabolički ili inflamatorni putevi još nisu dobro poznati. Modifikovanje kardiovaskularnih bolesti antibiotskom terapijom nije nova ideja. Između 1995. i 2005. godine > 19 000 pacijenata bilo je uključeno u studiju lečenja pneumonije kod pacijenata sa koronarnom bolešću. Studija kod ovih bolesnika nije pokazala kliničku korist od antibioticske terapije u vezi sa koronarnom ishemijom [84]. Pored očiglednog rizika od antimikrobne rezistencije, nedavno su se pojavili i drugi sigurnosni problemi sa potencijalnim značajem za buduća ispitivanja. Nedavno je desetogodišnje praćenje pokazalo povećanu kardiovaskularnu smrt kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću koji su lečeni klaritromicinom [85] što je dovelo do upozorenja FDA 2018. godine o upotrebi klaritromicina kod pacijenata sa koronarnom bolešću. FDA savetuje oprez pre propisivanja antibiotika klaritromicina pacijentima sa srčanim oboljenjima zbog potencijalnog povećanog rizika od srčanih problema ili smrти koji mogu nastupiti godinama kasnije. (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-finds-additional-data-supports-potential-increased-long>).

U decembru 2018. godine, objavljeno je upozorenje FDA o upotrebi fluorohinolona ukazujući na mogućnost ruptura aorte i disekcije aorte kod pacijenata sa povećanim rizikom, kao što su stariji pacijenti sa hipertenzijom ili perifernom aterosklerotskom vaskularnom bolešću (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-finds-additional-data-supports-potential-increased-long>). Još jedna studija izvestila je o povećanom riziku od kardiovaskularnih događaja kod starijih žena sa povećom kumulativnom izloženošću antibioticima u odrasloj dobi [86]. Objašnjenje za ovaj povećani rizik nije do kraja kod svih pacijenata poznato, ali bi moglo uključivati produženje QT-intervala, aritmiju ili pro-inflamatorne aktivnosti posredovane translokacijom mikrobiote creva, ili druge efekte posredovane crevnom mikrobiotom. S obzirom na ove sigurnosne probleme i nedostatak do kraja jasnog kliničkog efekta o učinku antibiotikota na mikrobiotu trebalo bi pojačati oprez u budućim studijama usmerenim na

upotrebu antibiotika kod kardiovaskularnih bolesnika.

**Ciljani inhibitori enzima.** Pored napred navedene upotrebe TMA liazе [18] treba pomenuti rezultate studije u kojoj su miševi koristili analoge holina koji inhibiraju dejstvo enzima u metabolizmu TMA i time smanjuju koncentraciju TMAO u plazmi. Upotreba analoga holina bi, prema tome, mogla da omogući novi pristup smanjenju rizika za trombozu [69]. Još jedan zanimljiv aktivni sastojak koji deluje kao zaštitni faktor za crevnu sluznicu je Urolitin A (UroA) i njegov sintetički analog UAS03 koji poboljšavaju bliski ćelijski kontakt i funkciju gastrointestinalne barijere [87].

**Fekalna mikrobnna transplantacija (FMT)** je poslednjih godina među najpominjanijim intervencijama koje se koriste za saniranje disbioze creva. Uvođenje „dobrih“ bakterija uzetih od zdravih ispitanika u gastrointestinalni trakt pacijenata koji pate od crevne disbioze i njenih posledica je nova i efikasna terapijska strategija. U kliničkoj studiji koja je ispitivala osobe sa metaboličkim sindromom došlo je do značajno poboljšane osetljivosti na insulin posle 6 nedelja FMT u kojoj su donori bili zdrave osobe osobe normalne telesne težine. Istovremeno FMT je povećala količinu bakterija koje proizvode butirat [88]. Iako je prihvatanje terapijske upotrebe FMT sve prisutnije, kako zbog percepcije ove metode kao „prirodnog“ lečenja i relativno jeftine primene, odnos rizika i koristi posebno u bolestima KVS ostaje nedovoljno jasno definisan jer je objavljeno iskustvo sa FMT ograničeno, a ni pravna normativa ove terapije još nije precizno uređena. Dalje, postoji strah od zaraznog potencijala terapije, što je navelo istraživače da istraže upotrebu proizvoda „sintetičke stolice“ sa definisanim populacijom bakterija da bi ublažili takve probleme, a razmatra se i upotreba „smrznutog donorskog materijala nešto poput koncepta banke matičnih ćelija [89].

### Zaključak

Nova saznanja i tehnologije značajno menjaju medicinsku doktrinu i omogućavaju novi, drugačiji pogled na telo, organe i zdravlje, kao i na uzročne faktore bolesti. Istraživanja u nedavnoj prošlosti i ponekad iznenađujući nalazi potvrđili su da crevna mikrobiota može uticati na zdravlje domaćina i pokrenuti bolest različitim patofiziološkim mehanizmima. Crevna

mikrobiota i disbioza su područja istraživanja koja će u budućnosti verovatno promeniti neke danas uspostavljene metode prevencije i lečenja bolesti. Iako možemo da promenimo sastav mikrobiote pomoću prebiotika, probiotika, antibiotika, dijete i „ciljnih inhibitora enzima“, zasad ne možemo predvideti i detaljno proceniti sve efekte ovih intervencija u prevenciji različitih bolesti. Uz sve podatke dobijene u biomedicini poslednjih decenija, čini se neobičnim da je trebalo toliko vremena pre nego što su naučnici i kardiolozi počeli sistematski da se bave uticajem 2kg mikroorganizama koji nas kolonizuju i žive sa nama „u dobru i zlu“. Iako su predstavljeni samo neki mehanizmi koji

## LITERATURA:

1. Mengchao Jin Mengchao Jin, Zhiyuan Qian, Jiayu Yin, Weiting Xu, and Xiang Zhou The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease Journal of Cellular and Molecular Medicine 2019; 23(4): 2343-2350.
2. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009 PMID: 20664075
3. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-96. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715 PMID: 28360349
4. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63. DOI: 10.1146/annurev-med-060513-093205 PMID: 25587655
5. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22(7):713-22. DOI: 10.1038/nm.4142 PMID: 27387886
6. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res.* 2017;179:24-37. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.04.007 PMID: 27187743
7. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-84. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400 PMID: 23614584
8. Ahmadmehrabi S, Tang WH. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(6):761-6. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000445 PMID: 29023288
9. Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, Nomoto K, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171521. DOI: 10.1371/journal.pone.0171521 PMID: 28166278
10. Vinod N. The Novel Dimensions of Cardio-Metabolic Health: Gut Microbiota, Dysbiosis and its Fallouts. *Curre Res Diabetes & Obes J.* 2019;11(1):555805. DOI: 10.19080/CRDOJ.2019.11.555805
11. ANTAL, I., JELIĆ, M., SILA, S., KOLAČEK, S. i TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, A. LJUDSKA MIKROBIOTA I MIKROBIOM. *Acta medica Croatica,* 2019;73(1),3-11. Preuzeto sa <https://hrcak.srce.hr/>
12. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016; 8 (1):51.
13. Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, Raizada MK, Pepine CJ. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. *Int J Cardiol.* 2015;201:157-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.078 PMID: 26301638
14. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M; SPRING Trial Group. Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. *Hypertension.* 2016;68(4):974-81. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910 PMID: 27528065
15. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet.* 1999;353(9167):1838-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)09286-1 PMID: 10359409
16. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-72. DOI: 10.2337/db06-1491 PMID: 17456850
17. Karlsson FH, Fåk F, Nookaei I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3(1):1245. DOI: 10.1038/ncomms2266 PMID: 23212374
18. Wang Z, Roberts A.B, Buffa J.A, Levison B.S, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell.* 2015;163:1585-1595.
19. Townsend MK, Aschard H, De Vivo I, Michels KB, Kraft P. Genomics, telomere length, epigenetics, and metabolomics in the nurses' health studies. *Am J Public Health* 2016;106(9): 1663-1668.
20. Ju Seung Kwun, Si-Hyuck Kang, Hyo-Jung Lee, Chang-Hwan Yoon, Jung-Won Suh, Young-Seok Cho, METAGENOMIC ANALYSIS OF MICROBIOTA IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION 2. ORAL, GUT, AND

povezuju crevnu mikrobiotu i pojedine kardiovaskularne bolesti, moramo biti svesni mogućnosti ovog istraživačkog područja u razvoju potencijalnih lekova u budućnosti. Novorazjašnjene veze između disbioze i patogeneze kardiovaskularnih bolesti nude nove mogućnosti za rano i ciljano delovanje.

P.S. Možda će nova istraživanja dovesti i do nove subspecializacije u internoj medicini koja će se (kako u svom predavanju na kongresu Internista 2019. godine anegdotski reče prof. Miodrag Krstić) zvati gastroenterokardiologija?

- THROMBUS MICROBIOME IN ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION 112JACC, 2020;75(11). Preuzeto 18.11.2020 sa <https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/S0735-1097%2820%2930739-7>
21. Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One* 2017;12(2): e0171521.
  22. Honour J The possible involvement of intestinal bacteria in steroid hypertension. *Endocrinology* 1982;110(1): 285-287.
  23. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015;65(6):1331-1340.
  24. Karbach SH, Schonfelder T, Brandao I, Wilms E, Hörmann N, et al. Gut microbiota promotes angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9): e003698.
  25. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016;165(6): 1332-1345.
  26. Rey FE, Faith JJ, Bain J, Muehlbauer MJ, Stevens RD, et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem* 2010;285(29): 22082-22090.
  27. Louis P, Flint HJ Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2017;19(1): 29-41.
  28. Duncan SH, Barcenilla A, Stewart CS, Pryde SE, Flint HJ Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA): acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Appl Environ Microbiol* 2002;68(10): 5186-5190.
  29. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, et al. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy. *Hypertension* 2016;68(4): 974-981.
  30. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation* 2017;135(10): 964-977.
  31. Tan JK, McKenzie C, Marino E, Macia L, Mackay CR Metabolite-sensing g protein-coupled receptors-facilitators of diet-related immune regulation. *Annu Rev Immunol* 2017;35: 371-402.
  32. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2013;110(11): 4410-4415.
  33. Natarajan N, Hori D, Flavahan S, Steppan J, Flavahan NA, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics* 2016;48(11): 826-834.
  34. Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, et al. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(5): 379-383.
  35. Packer CS, Rice AE, Johnson TC Oxidized low density lipoprotein (OX-LDL) induced arterial muscle contraction signaling mechanisms. *Open Hypertens J* 2014;6: 20-26.
  36. Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol*. 2018;9:1082. DOI: 10.3389/fphar.2018.01082 PMID: 30319417
  37. Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, Hellwig S, Freitag S, Rehman A, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;113(7):929-37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979 PMID: 16490835
  38. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J.* 2012;26(4):1727-35. DOI: 10.1096/fj.11-197921 PMID: 22247331
  39. Lam V, Su J, Hsu A, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE. Intestinal Microbial Metabolites Are Linked to Severity of Myocardial Infarction in Rats. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160840 DOI: 10.1371/journal.pone.0160840 PMID: 27505423
  40. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist JV, Rajapurohitam V, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):491-9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978 PMID: 24625365
  41. Patterson E., Cryan J. F., Fitzgerald G. F., Ross R. P., Dinan T. G., Stanton C. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014;73(4):477-489. doi: 10.1017/S0029665114001426.
  42. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(3):220-227. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.009
  43. Luedde M., Winkler T, Heinsen F. A, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Failure*. 2017;4(3):282-290. doi: 10.1002/ehf2.12155.
  44. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174099. doi: 10.1371/journal.pone.0174099.
  45. Kummen M., Mayerhofer C. C. K., Vestad B, et al. Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(10):1184-1186. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.057.
  46. Arpaia N., Campbell C., Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504(7480):451-455. doi: 10.1038/nature12726
  47. Kitai T, Kirsov J, Tang WH. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(2):103-9. DOI: 10.1007/s11897-016-0285-9 PMID: 26886380
  48. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite trimethylamine-N-oxide in Patients With Heart Failure: Refining the Gut Hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1908-14. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.617 PMID: 25444145
  49. Skok P, Skok K. Prebavna cev in srčno-žilne bolezni – ali imajo kaj skupnega? *Zdrav Vestn*. 2020;89(9-10):528-38.

50. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(4):15718-15723.
51. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122): 1027-1031.
52. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short- chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(43): 16767-16772.
53. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(3): 979-984.
54. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 11070-11075.
55. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761-1772.
56. de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gas- trointest Liver Physiol* 2010;299(4): G440-G448.
57. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders?. *J Obes* 2012;2012: 879151. doi: 10.1155/2012/879151.
58. Jia Q, Li H, Zhou H, Zhang X, Zhang A, Xie Y, et al. Microbiota and irritable bowel syndrome: A critical inventory. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:5164298. DOI: 10.1155/2019/5164298 PMID: 31819762
59. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases—incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 2013;29(4):611-8. DOI: 10.1016/j.nut.2012.12.018 PMID: 23466047
60. Rifai L, Pisano C, Hayden J, Sulo S, Silver MA. Impact of the DASH diet on endothelial function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2015;28(2):151-6. DOI: 10.1080/08998280.2015.11929216 PMID: 25829641
61. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Fung TT, Li S, Willett WC, et al. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):172-80. DOI: 10.3945/ajcn.113.068106 PMID: 24172306
62. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812-21. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309957 PMID: 26416813
63. M. Trøseid et al The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions Review| 2020;52:102649. Published: February 18, 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649>
64. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G.R.Merenstein D.J. Pot B. et al. Expert consensus document. the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-514.
65. Patel R, DuPont H.L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: S108-S121.
66. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell J.S, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012; 26: 1727-1735.
67. Gan X.T, Ettinger G, Huang C.X, Burton J.P, Haist J.V, Rajapurohitam V, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 491-499.
68. Costanza A.C, Moscavitch S.D, Faria Neto H.C, Mesquita E.T. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol*. 2015; 179: 348-350.
69. He Z, Wang J, Chen Y, Cong X, Li N, Ding R, et al. Potential risk associated with direct modulation of the gut flora in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019; 6: 555-556.
70. Mayerhofer C.C.K, Awoyemi A, Hov J.R, Troseid M, Broch K. Reply: potential risk associated with direct modulation of the gut flora in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019; 6: 557-558.
71. Yelin I, Flett K.B, Merakou C, Mehrotra P, Stam J, Snesrud E, et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients. *Nat Med*. 2019; 25: 1728-1732.
72. Gibson G.R, Hutkins R, Sanders M.E, Prescott S.L, Reimer R.A, Salminen S.J, et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491-502.
73. Chambers E.S, Preston T, Frost G, Morrison D.J. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep*. 2018; 7: 198-206.
74. Johnson L.P, Walton G.E, Psichas A, Frost G.S, Gibson G.R, Barraclough T.G. Prebiotics modulate the effects of antibiotics on gut microbial diversity and functioning in vitro. *Nutrients*. 2015; 7: 4480-4497.
75. Chambers E.S, Byrne C.S, Morrison D.J, Murphy K.G, Preston T, Tedford C, et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut*. 2019; 68: 1430-1438.
76. Lin PP, Hsieh YM, Kuo WW, Lin YM, Yeh YL, Lin CC, et al. Probiotic-fermented purple sweet potato yogurt activates compensatory IGFIR/PI3K/Akt survival pathways and attenuates cardiac apoptosis in the hearts of spontaneously hypertensive rats. *Int J Mol Med*. 2013;32(6):1319-28. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1524 PMID: 24127171
77. Tiihonen K, Tynkkynen S, Ouwehand A, Ahloos T, Rautonen N. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. *Br J*

- Nutr. 2008;100(1):130-7. DOI: 10.1017/S000711450888871X PMID: 18279548
78. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome*. 2018;6(1):66. DOI: 10.1186/s40168-018-0441-4 PMID: 29615110
79. Conraads V.M. Jorens P.G. De Clerck L.S. van Saene H.K. Leven M.M. et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 483-491.
80. Fox M.A. Peterson S. Fabri B.M. van Saene H.K. Selective decontamination of the digestive tract in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 1991; 19: 1486-1490.
81. Tang T.W.H. Chen H.C. Chen C.Y. Yen C.Y.T. Lin C.J. Prajnamitra R.P. et al. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfarction cardiac repair. *Circulation.* 2019; 139: 647-659.
82. Lam V. Su J. Koprowski S. Hsu A. Tweddell J.S. Rafiee P. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J.* 2012; 26: 1727-1735.
83. Lam V. Su J. Hsu A. Gross G.J. Salzman N.H. Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS ONE.* 2016; 11:e0160840.
84. Andraws R. Berger J.S. Brown D.L. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005; 293: 2641-2647.
85. Winkel P. Hilden J. Hansen J.F. Kastrup J. Kolmos H.J. Kjoller E. et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the claricor randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol.* 2015; 182: 459-465.
86. Knoop K.A. McDonald K.G. Kulkarni D.H. Newberry R.D. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut.* 2016; 65: 1100-1109.
87. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8(12): 1569-1581.
88. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143(4): 913-916.
89. Petrof E, Gloor G, Vanner S, Weese SJ, Carter D, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'repopulating' the gut. *Microbiome* 2013;1(1): 3.

UDK 005:615.8  
COBISS.SR-ID 38713865

## **LIDERSTVO, APRECIJATIVNI MENADŽMENT I OSNAŽIVANJE U FIZIOTERAPEUTSKOJ PRAKSI**

*Stevan Jovanović, Ljiljana Jovčić, Biljana Stojanović Jovanović*

AKADEMIJA STRUKOVNIH STUDIJA BEOGRAD, ODSEK VISOKA ZDRAVSTVENA ŠKOLA, CARA DUŠANA 254, BEOGRAD

**Sažetak:** Unutar nacionalnih zdravstvenih sistema, postoji neadekvatnost u pogledu upravljanja ljudskim resursima usled specifičnosti operativnih aktivnosti zdravstvenih radnika, njihovog odnosa sa pacijentima i izvršenja zahteva organizacija. Rad posmatra distributivno ili deljeno liderstvo i apreciativni menadžment kao novi koncept menadžmenta koji ima fokus na zaposlene, a koji posebno ceni i stavlja akcenat na profesionalizam, saradnju, veštine interakcije i podršku zaposlenima. U skladu sa tim, predlaže se primena ovog koncepta u zdravstvenim sistemima, posebno u fizioterapeutskoj praksi.

**Ključne reči:** liderstvo, fizioterapeutska praksa, zdravstveni sistemi, apreciativni menadžment

### UVOD

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO), zemlje u svetu se suočavaju sa izazovima u izgradnji kapaciteta u pogledu ljudskih faktora, unutar zdravstvenih sistema [1]. U današnjem zdravstvenom radnom okruženju, teško je da zdravstveni radnik bilo koje specijalnosti, uskladi brigu o pacijentima odnosno klijentima, njihovim potrebama, zajedno sa velikim brojem faktora povezanim sa organizacijom rada. Specifičnost posla fizioterapeuta je rad sa pacijentima sa ozbiljnim i dugotrajnim bolestima i onesposobljenostima, u rehabilitacionim ustanovama, gde su često izloženi stresnim događajima i iskustvima. Izazovi koji su skopčani sa samom fizioterapeutskom praksom, uključuju paciente u izuzetno zahtevnim psihofizičkim stanjima ali i česte interpersonalne konflikte zbog multidisciplinarnе prirode samog rehabilitacionog procesa u kome osim fizioterapeuta i pacijenata, učestvuju i drugi zdravstveni stručnjaci sa kojima treba da sarađuju kako bi se postigao krajnji cilj, a to je efektivni tretman pacijenta odnosno klijenta [2,3]. Stoga je potrebno da rukovođenje, administracija, menadžment i profesionalizam kao veštine budu integrisane kao sastavni deo teorije i prakse fizioterapije. Pomenuta četri elementa simbolizuju poslovne funkcije [4]. U skladu sa tim, funkcije liderstva, administracije, menadžmenta i profesionalizma, ne samo da nisu nezavisne jedne od drugih već su povezane i sa elementima modela klijent-pacijent a samim

tim i integrisane u samu fizioterapeutsku praksu [5].

### LIDERSTVO

Liderstvo se danas sve više prepoznaje kao ključna komponenta organizacionog uspeha. Ono se sve više nalazi u centru pažnje upravo zbog toga što se smatra ključnom varijablom organizacionog ponašanja. Klinička i uopšte sredina koja podrazumeva zdravstvene ustanove, predstavlja specifičan izazov za liderstvo koji proističe iz kombinacije ambijentalnih i organizacionih faktora [6]. Ovi faktori uključuju: raznolike regulatorne uticaje, ograničena finansijska sredstva, višestruke hijerarhijske sisteme, podele između uloga administratora i kliničara i različite polulacije zaposlenih [6].

Prepoznavanje kompleksnih izazova i raznolikosti uloga lidera koji rade u zdravstvenom kontekstu, doveli su do razvoja koncepta kliničkog vođstva. Pojam kliničko vođstvo je ponikao iz prakse zdravstvene nege u kojoj su se medicinske sestare našle u ulogama menadžera, ali se razvilo na način da danas uključuje sve koji imaju kliničku pozadinu [7]. Kliničko vođstvo je najviše usmereno ka obezbeđivanju efikasnog pružanja zdravstvene zaštite „na prvoj liniji fronta“ koja se odvija kroz praksu zasnovanu na dokazima u cilju poboljšanja zdravstvenih ishoda kod pacijenata [8]. Klinički rukovodioci su definisani kao zdravstveni radnici „na prvoj liniji“, koji su zadržali određenu kliničku ulogu, ali takođe imaju značajno učešće u pitanjima strateškog

usmeravanja, upravljanja operativnim resursima i kolaborativnim radnim aktivnostima gde zdravstveni profesionalci rade zajedno ali pri tome, zadržavajući svoju autonomiju [9]. Storey i Holtie su ukazali na funkcije kliničkog vođstva koje uključuju: održavanje nivoa radnog angažovanja zaposlenih, pružanje tehničke stručnosti u obezbeđivanju planova aktivnosti koji su izvodljivi i korisni iz perspektive pacijenta [10].

Razvoj liderstva je aktuelna tema u zdravstvenoj delatnosti među svim zdravstvenim profesijama. Svaka disciplina je posmatra sa različitog aspekta i ima različit pogled na to na koji način i zbog čega razvoj liderskih osobina treba da bude uključen u fond osnovnih znanja, veština i ponašanja kako u okviru obrazovnih kurikuluma tako i u zdravstvenu praksu.

Lideri su ljudi koji poseduju sposobnost da vode druge ka ostvarivanju željenih ciljeva i povećanju produktivnosti, stvaranju održivih promena i nadahnjivanju drugih da se bave profesionalnim razvojem [11-13]. Jedna od opštih definicija liderstva je da je to proces uticaja na druge da shvate i dogovore se šta treba učiniti i kako to učiniti i proces podsticanja i usmeravanja pojedinačnih i kolektivnih npora radi postizanja zajedničkih ciljeva [14]. Liderstvo u zdravstvu uključuje uticaj na aktivnosti drugih koje su usmerene prema postizanju određenih ciljeva, diktiranje i uskladjivanje brzine i smera promena kao i podsticanje inovativne prakse [15]. Razvoj u oblasti liderstva u smislu sticanja znanja i veština, je lični izbor pojedinca. Osobe koje imaju želju da razviju liderske veštine, mogu biti one koje veruju da imaju dobre osnovne liderske karakteristike, da su imale iskustva na rukovodećim pozicijama ili su na neki način podstaknute da traže liderske pozicije. Proces razvoja liderstva je putovanje koje uključuje lično razumevanje transformacionog liderstva i rast prakse liderstva [16]. Istraživanja u oblasti liderstva, identifikovala su određene karakteristike koje su potrebne da bi se nosilo sa izazovima rukovođenja u kompleksnim sistemima, u vremenu brzih promena i ekspanzije znanja u zdravstvenoj delatnosti [17]. Pominju se tri karakteristike liderstva koje su konzistentno povezane sa efektivnim vođstvom u raznim poljima zdravstvene delatnosti a to su: emocionalna inteligencija, vizija i poslovna oštRNA [18]. Stenli je identifikovao sedam kliničkih karakteristika vođstva uključujući

kliničku stručnost, direktno uključivanje u kliničke aktivnosti, veštine komunikacije i međuljudskih odnosa, modeliranje i motivisanje, sprovođenje i unapređenje visokih standarda zdravstvenih usluga, osnaživanje drugih i voditi sebe u skladu sa priznatim vrednostima [19]. Istraživanjima u zdravstvenoj delatnosti uopšte, u značajnoj meri se se proučava liderstvo kao sredstvo kojim se postiže kvalitet i efikasnost u pružanju zdravstvene zaštite [20,6]. Desvero i Verijer su svojim studijom ispitali stavove fizioterapeuta o liderskim karakteristikama u fizioterapeutskoj praksi i utvrdili da su identifikovane tri ključne karakteristike, a to su komunikacione veštine, profesionalizam i kredibilitet [21]. Značaj liderstva u profesiji fizioterapeuta je prepoznat i od strane profesionalnih organizacija fizioterapeuta [22] je pisao o značaju liderstva nasuprot lidera, ističući pri tome značaj samog koncepta liderstva koji prevazilazi i ne odnosi se samo na formalne uloge lidera već na sve članove profesije. U razvoju ključnih kompetencija prepoznaće se da su fizioterapeutima u državnim zdravstvenim ustanovama kao i onima u privatnoj praksi, u značajnoj meri potrebne liderske veštine i znanja kako bi sprovodili svoju profesionalnu praksu. Interesantno je da je još 2015-te godine, Australijsko udruženje fizioterapeuta u svom izveštaju o budućnosti fizioterapijske profesije, raspravljalo o potrebi jakog liderstva kako bi se nadmetalo za resurse, podsticale inovacije u teoriji i praksi i vršila uspešna društvena promocija profesije [23].

Jedan od koncepcata liderstva koji se pominje u kontekstu šire zdravstvene delatnosti ali i fizioterapeutske prakse je distributivno ili kako se još u literaturi prepoznaće, deljeno liderstvo. Kao koncept, distributivno vođstvo nije sasvim jasno definisano. Gronn je okarakterisao distributivno vođstvo kao usaglašeno delovanje, koje se postiže spontanom saradnjom, intuitivnim odnosima u radnoj sredini koji se razvijaju tokom vremena ili institucionalizovanom praksom [24,25]. Distributivno liderstvo premešta fokus sa osobina i ponašanja pojedinca-lidera ka sistemskoj perspektivi, gde je „liderstvo“ koncipirano kao kolektivni društveni proces koji nastaje kroz interakcije više aktera [26]. Distributivno liderstvo je blisko povezano sa timskim radom [27]. Konkretno, kolektivni rad u timovima, gde se znanje i ideje mogu deliti među članovima tima, čime oni vrše uticaj jedni na

druge, često se smatra važnim za poboljšanje i održavanje kvaliteta usluga [28,29]. S obzirom da vođstvo u zdravstvenim delatnostima posebno u rehabilitacionom okruženju po prirodi stvari iziskuje uspostavljanje i održavanje relacija kroz međusobno povezane zdravstvene i kliničke oblasti i menadžerske uloge, ono se može se videti kao podeljeno i distribuirano kroz sistem [30]. Ono je distribuirano ili podeljeno: u okviru organizacije ustanova „od odbora do odeljenja, kroz različite discipline u okviru timova i preko organizacija za socijalnu zaštitu, lokalnu upravu, volonterski sektor i veliki broj drugih agencija [30]. Od tradicionalnih oblika se razlikuje po tome što su odgovornosti raspodeljene, a neki ga vide kao put prema kliničko-menadžerskoj raspodeli u složenoj zdravstvenoj delatnosti. Potrebno je razumevanje prakse rukovođenja i organizacionih intervencija, a ne jednostavan i tradicionalan odnos vođa-sledbenik [31]. Takođe zahteva angažovanje osoblja na više nivoa. Postoji snažna baza dokaza da angažovanje osoblja ima koristi i za pojedince i za organizacije, što podržava šire prihvatanje raspodeljenog liderstva [32]. Prema Kings fondu, analitičkom centru koji je osnovao britanski parlament, distributivno liderstvo postalo je glavna nit politike u zdravstvenoj delatnosti u Velikoj Britaniji, pa se u skladu sa tim tvrdi, da će biti neophodno da „vođstvo zdravstvenog sistema 21. veka bude, deljeno, distributivno i prilagodljivo ili adaptivno“ [33]. U osnovi deljenog liderstva je samoliderstvo, lideri moraju biti efikasni samolideri što znači da moraju da razumeju sebe, svoj uticaj na druge i da razviju sposobnost samokontrole, samoregulacije i upravljanja samim sobom. Lider mora da nauči da vodi sebe pre nego što stekne sposobnost da vodi druge u timu ili organizaciji [34].

Samo-vođstvo i deljeno liderstvo su povezani po svom karakteru jer self-lideri voljno i sa entuzijazmom prihvataju zajedničke liderske uloge i odgovornosti u cilju funkcionisanja složenih organizacionih sistema [35]. To se svakako odnosi i na rad u interdisciplinarnim i multidisciplinarnim timovima u rehabilitaciji, što je veoma često radno okruženje fizioterapeuta.

#### APRECIJATIVNI MENADŽMENT I OSNAŽIVANJE

U razmatranju teorije liderstva i njenog razvoja, važno je uzeti u obzir i komplementarni

i kontradiktorni proces sa kojim je tako često povezana, a radi se o upravljanju ili menadžmentu. Potrebna je određena ravnoteža u definisanju razlika između liderstva i menadžmenta ali isto tako i prepoznavanja određenih preklapanja između ovih kategorija [36]. Pojedinac može biti menadžer a pri tome ne pokazivati liderstvo ili može biti lider a da se pri tome ne nalazi u menadžerskoj ulozi [14].

Menadžment se bavi složenošću nekog sistema, planiranjem, određivanjem sredstava, organizovanjem i popunjavanjem kadrova i kontrolom i rešavanje problema, obezbeđujući tako, red i konzistentnost [37]. Liderstvo se bavi suočavanjem sa promenama, postavljanje pravca, usmeravanjem i motivisanjem ljudi [37]. Kada su u pitanju zdravstvene ustanove, često je teško napraviti razliku između liderstva i menadžmenta jer mnoge uloge zahtevaju od menadžera da vode i od vođa očekuju da se snalaze odnosno organizuju [38]. Zdravstveni radnici neprestano se moraju prilagođavati brzom tempu promena u savremenom zdravstvenom okruženju i dalje pružajući visok kvalitet zdravstvenih usluga prema etičkim načelima [39]. Aprecijativni menadžment je energičan i efikasan pristup u podsticanju organizacionih promena, originalno razvijen i primenjen u svetu biznisa radi unapređenja organizacione kulture, efikasnosti i profita [40].

Kada je u pitanju zdravstveni sistem, to je novi koncept menadžmenta sa fokusom na zaposlenima [41]. Prema postojećoj literaturi, to je način upravljanja gde se posebno ceni i stavlja akcenat na profesionalizam, saradnju, veštine interakcije i podršku zaposlenima [42]. Aprecijativni menadžment takođe podrazumeva podršku rukovodstva profesionalnom razvoju njihovih zaposlenih [43]. Liderstvo uz poštovanje kao deo aprecijativnog menadžmenta, sastoji se od poverenja, prenošenja odgovornosti, uzimajući u obzir potrebe ljudi, održavanja profesionalne distance, uvažavanja, reagovanja na greške kolegialno i sa empatijom, podsticanja autonomije, promovisanja jednakosti, podsticanja razvoja, otvorenosti za savete, prihvatanja kritike, stimulisanja potencijala, traženja učešća, zainteresovanosti na ličnom nivou, pouzdanosti, posvećivanja pažnje, podržavajuće i prijateljske interakcije [44]. Osobine aprecijativnog menadžmenta se mogu naći u studijama koje se tiču profesionalne aktivnosti i razvoja u fizioterapeutskoj praksi. Prema rezultatima

finske studije koja je pručavala aspekte pozitivnog-apreciativnog menadžmenta u radnom okruženju fizioterapeuta u javnom i privatnom sektoru, utvrđeno je da je najrazvijenija dimenzija jednakost kao i da su aspekti vođenja i autonomije više prepoznati kod rukovodilaca čije je bazično obrazovanje u domenu fizioterapije [45]. Studija koja se bavila profesionalnim razvojem fizioterapeuta u privatnom sektoru u Australiji, pokazala je da fizioterapeuti koji su skoro diplomirali pokazuju potrebu za profesionalnim razvojem. Međutim, oni su iskusili i konflikte sa svojim prepostavljenima, zbog toga što je obećana podrška u njihovom profesionalnom razvoju izostala [46].

Nepobitna je činjenica da u oblasti fizioterapije postoji potreba za osnaživanjem liderstava i primjenjenog menadžmenta. Prema Tebitovoj (Tebbitt), „Osnaživanje znači kreiranje i održavanje radnog okruženja sa odlikama (vrednostima) koje olakšavaju izbor zaposlenih da ulažu u sopstvene aktivnosti i ponašanja koja rezultuju pozitivnim doprinosima misiji organizacije“ [47]. Takođe, smatra da je osnaživanje zaposlenih presudan faktor za organizaciju dostizanje svoje misije, vizije i strateškog pravca, posebno u pogledu organizacionih promena.

Radna okruženja koja osnažuju su ona u kojima zaposleni imaju pristup informacijama, u kojima su podrška i resursi potrebni za obavljanje posla dostupni, kao i ona koja pružaju mogućnosti za rast i razvoj znanja i veština [48]. Nadalje, navodi da postoje tri strukturalna organizaciona izvora moći: pristup linijama informacija, podrška, i resursi. Da bi pojedinci bili osnaženi, treba da imaju pristup znanju i informacijama neophodnim za obavljanje njihovih poslova. Ovo se odnosi na informacije direktno vezane za njihov posao ali i informacije o radu organizacije kao celine. Podrška proističe iz dobijenih povratnih informacija i uputstava od nadređenih, jednakih po statusu i podređenih. Pristup resursima za zaposlene znači da postoji mogućnost pribavljanja materijala, novca i priznanja, potrebnih za postizanje zahteva posla [49].

Osnaživanje podrazumeva da lideri aktivno ohrabruju i stimulišu zaposlene u pravcu samoliderstva [50]. Osnaživanje organizacije rada, po definiciji, je aktivnost na osnaživanju zaposlenih obezbeđivanjem njihove autonomije, diskrecije, kontrola, odluka širina ili snaga.

Primeri osnaživanja ponašanja lidera uključuju ohrabrujuće participativno odlučivanje, vodeći primerom, razmena informacija, obučavanje i pokazujući zabrinutost za zaposlene [51]. Kao odgovor na to ponašanje, od zaposlenih se može očekivati da se osećaju više osnaženo i sa jakim osećajem doprinosa, kontrole, kompetentnosti, povezanosti i smislenosti [51]. Pristup resursima, informacijama i podrška vode ka povećanoj organizacionoj posvećenosti, smanjenom nivou profesionalnog sagorevanja, rastom osećaja autonomije u poslu, povećanoj percepciji učešća u menadžmentu, povećanom zadovoljsvu poslom. Prema brojnim studijama, fizioterapeuti su primarni kandidati za sagorevanje na poslu zbog bliskog kontakta sa pacijentima odnosno klijentima u radnom okruženju [52]. Karakteristika dobrog tima je sveprisutan osećaj podrške, sigurnosti i samopouzdanja, pri čemu se članovi mogu osloniti jedni na druge u teškoćama i preuzeti kreativne rizike, uvereni u podršku svojih saradnika. Pomoći kolegama da sačuvaju profesionalnu reputaciju jedan je od cenjenih kvaliteta dobrih kolega u timu. Upravo ova pravila međuljudskih odnosa na radnom mestu razvijaju ključne performanse radnog tima i razvoj samopouzdanja kod fizioterapeuta [52]. Sve to rezultuje: postignućima i uspehom, saradnjom u organizaciji, zadovoljstvom pacijenata/klijenata [53].

#### ZAKLJUČAK

Liderstvo, administracija, menadžment i profesionalizam su deo svakog oblika fizioterapeutske prakse. Oni su temelj za organizaciju rada svake pa i ove zdravstvene delatnosti i predstavljaju osnov za rast i razvoj zdravstvenih usluga koje ona pruža. Važno je da rukovodioci u fizioterapiji, prepoznaju karakteristike apreciativnog-pozitivnog menadžmenta, tako da mogu da ih implementiraju kako bi one postale deo njihove prakse i deo sopstvenog stila vođenja. Lideri u fizioterapeutskoj praksi treba podstići da se obrazuju u domenu menadžmenta i učestvuju u obrazovanju drugih. Liderstvo, samoliderstvo, deljeno liderstvo i pozitivni-apreciativni menadžment sa osnaživanjem, su međusobno povezani aspekti upravljanja i funkcionisanja u timskom radu pa su stoga od izuzetnog značaja za fizioterapeutsku praksu. Smatra se da je jedan od preduslova za uspešno vođenje procesa rada, tretman kolega na pozitivan i dosledan način, a

ključna karakteristika dobrog timskog rada je sveprisutni osećaj podrške, sigurnosti i poverenja, gde se članovi mogu osloniti jedni na druge u poteškoćama i preuzimati kreativne rizike, uvereni u podršku svojih saradnika.

**LITERATURA:**

1. WHO. Human resources for health. Toolkit on monitoring health systems strengthening. Dostupno na: [https://www.who.int/healthinfo/statistics/toolkit\\_hss/EN\\_PDF\\_Toolkit\\_HSS\\_HumanResources\\_oct08.pdf](https://www.who.int/healthinfo/statistics/toolkit_hss/EN_PDF_Toolkit_HSS_HumanResources_oct08.pdf) Preuzeto: 24.12. 2020.
2. Koerner M. Mental strain among staff at medical rehabilitation clinics in Germany. *Psychosoc Med* 2011; 8:45-67.
3. Fiabane E, Giorgi I, Musian D, Sguazzin C, Argentero P. Occupational stress and job satisfaction of healthcare staff in rehabilitation units. *Medicina del Lavoro* 2012;103(6):482-92.
4. Schafer DS1, Lopopolo RB, Luedtke-Hoffmann KA. Administration and management skills needed by physical therapist graduates in 2010: a national survey. *Phys Ther*. 2007;87(3):261-81.
5. Guide to Physical Therapist Practice. 2nd ed. *Phys Ther*. 2001;81:7-746.
6. McAlearney AS. Leadership development in healthcare: a qualitative study. *J Organ Behav*. 2006;27(7):967-82. doi.org/10.1002/job.417
7. Griffiths D, Sheehan C, Debar S, Ayres B, Colin-Thorne D. Clinical leadership – the what, why and how. In: Stanton E, Lemer, C, Mountford J, (eds.) Clinical leadership – Bridging the divide. London, UK: MA Healthcare Ltd, London. 2010.
8. Millward L, J, Bryan K. Clinical leadership in health care: a position statement. *Leadership in Health Services* 2005;18:13-25.
9. Edmonstone, j. What is clinical leadership development? . In: Edmonstone, J. (ed.) Clinical Leadership: A Book of Readings. Chichester, UK: Kingsham Press 2005.
10. Storey J, Holtie R. Possibilities and Pitfalls for Clinical Leadership in Improving Service Quality, Innovation and Productivity, Final report. Southampton, UK: NIHR Service Delivery and Organisation programme 2013.
11. Calpin-Davies PJ. Management and leadership: a dual role in nursing education. *Nurse Educ Today* 2003;23(1):3-10. doi.org/10.1016/S0260-6917(02)00157-0. Medline:12485564
12. Sonnino RE. Professional development and leadership training opportunities for healthcare professionals. *Am J Surg*. 2013;206(5):727-31. doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.07.004. Medline:24011565
13. Canadian Physiotherapy Association Leadership Division. Framework for Professional Development of Leadership Core Competencies Ottawa: Canadian Physiotherapy Association 2012.
14. Yukl G. Leadership in Organizations, Pearson, NJ. 2010.
15. James KT. Leadership in context: lessons from new leadership theory and current leadership development practice. London: King's Fund 2011.
16. Kouzes JM, Posner BZ. The Leadership Challenge. 5th Ed., Jossey-Bass, San Francisco, CA. 2013.
17. Malloch K. Innovation leadership: New perspectives for new work. *Nurs Clin North Am*. 2010;45(1):1-9. doi.org/10.1016/j.cnur.2009.10.001.
18. Desveaux L1, Nanavaty G, Ryan J, Howell P, Sunder R at all. Exploring the concept of leadership from the perspective of physical therapists in Canada. *Physiother Can*. 2012;64(4):367-75. doi: 10.3138/ptc.2011-42.
19. Stanley d J. Clinical leadership and innovation. *Journal of Nursing Education and Practice* 2012;2:119-126. doi.org/10.5430/jnep.v2n2p119
20. Hiscock M, Shuldhams C. Patient centred leadership in practice. *J Nurs Manag*. 2008;16(8):900-4. doi.org/10.1111/j.1365-2834.2008.00961.x
21. Desveaux L, Verrier MC. Physical therapists' perceptions of leadership across the health care continuum: A brief report. *Physiotherapy Canada*. 2014;66(2):119-23.
22. CSP. 2012a. The contribution of physiotherapy management and leadership in healthcare [Online]. JJ Consulting for Chartered Society of Physiotherapy Available on: <http://www.csp.org.uk/publications/contribution-physiotherapy-management-leadership-health-care-briefing-paper-physiothera> 2015.
23. The future of physiotherapy in the health system .Australian Physiotherapy Association. Dostupno na: [https://www.physiotherapy.asn.au/DocumentsFolder/APAWCM/Resources/PublicPractice/InPublic\\_2025\\_updated%20150925.pdf](https://www.physiotherapy.asn.au/DocumentsFolder/APAWCM/Resources/PublicPractice/InPublic_2025_updated%20150925.pdf). Preuzeto: 24.12. 2020.
24. Gronn PC. Distributed leadership as a unit of analysis. *Leadership Quarterly*. 2002;13(4):423-451. doi.org/10.1016/S1048-9843(02)00120-0
25. Boak G1, Dickens V, Newson A, Brown L. Distributed leadership, team working and service improvement in healthcare. *Leadersh Health Serv (Bradf Engl)*. 2015;28(4):332-44. doi: 10.1108/LHS-02-2015-0001.
26. Bolden R. "Distributed leadership in organizations: a review of theory and research", *International Journal of Management Reviews* 2011;13(3):251-69.
27. Day D.V, Gronn P, Salas E. "Leadership capacity in teams", *The Leadership Quarterly* 2004;15: 857-80.
28. West M.A. and Lyubovnikova J. "Illusions of team working in health care" *Journal of Health Organization and Management* 2013;27(1):134-42.
29. Ezziiane Z, Maruthappu, M, Gawn L, Thompson EA, Athanasiou T, Warren O.J. "Building effective clinical teams in healthcare" *Journal of Health Organization and Management* 2012;26 (4):428-36.
30. James KT. Leadership in context: lessons from new leadership theory and current leadership development practice. Commission on Leadership and Management in the NHS The King's Fund. 2011.
31. Turnbull James K. Leadership in context: lessons from new leadership theory and current leadership development practice. Commission on Leadership and Management in the NHS The King's Fund. 2011.
32. Rayton B, Dodge T, D'Analeze G. Employee engagement: the evidence. Engage for Success Report. 2012.
33. Kings Fund. The future of leadership and management in the NHS: no more heroes. 2011 09/11/15. Report No.) (Martin G, Beech N, MacIntosh R, Bushfield S. Potential challenges facing distributed leadership in

Pomenuti interpersonalni odnosi razvijaju ključne odlike uspešnog radnog tima i razvijaju samopouzdanje među fizioterapeutima.

- health care: evidence from the UK National Health Service. *Sociology of health & illness.* 2015;37(1):14-29.
34. Houghton J D, Neck C P. Manz C.C. Self-leadership and superleadership. Shared leadership: Reframing the hows and whys of leadership 2003;123-140. doi:10.4135/9781452229539.n6
  35. Shared Leadership Underpinning of the MLCF. Institute for Innovation and Improvement Academy of Medical Royal Colleges Preuzeto: 08.04.2020. Dostupno na: <https://www.fiml.ac.uk/resources/shared-leadership-underpinning-of-the-mlcf>
  36. Hartley J, Benington J, Leadership for healthcare, Bristol, UK, Policy Press. 2010.
  37. Kotter J. P, What leaders really do. *Harvard Business Review* 1990;68:103-11.
  38. Halligan P. Leadership and Management Principles. In: BRADY, A. (ed.) Leadership and Management in the Irish Healthcare Service. Dublin: Gill and Macmillan Ltd 2010.
  39. Eagar SC, Cowin L S, Gregory L, Firtko A. Scope of practice conflict in nursing: A new war or just the same battle? *Contemporary Nurse* 2010;36(1-2):86-95
  40. Carter CA, Ruhe MC, Weyer S, Litaker D, Fry RE, Stange KC. An appreciative inquiry approach to practice improvement and transformative change in health care settings. *Qual Manag Health Care.* 2007;16(3):194-204. doi: 10.1097/QMH.00000281055.15177.79. PMID: 17627214.
  41. Harmoinen M, Niiranen V, Helminen M, Suominen T. Arvostava johtaminen terveydenhuollon henkilökunnan ja johtajien näkökulmasta (Appreciative management from the viewpoint of staff and managers in health care. English abstract). *Tutkiva Hoitotyö (Nursing Evidence)* 2014; 2(2):36-47.
  42. Harmoinen M, Niiranen V, Suominen T. Kirjallisuuskatsaus arvostavaan johtamiseen (Literature review of appreciative management. English abstract). *Hoitotiede ,Journal of Nursing Science* 2010;22(1):67-78.
  43. Harmoinen M, Niiranen, K., Niiranen, V., Åstedt Kurki, P., Suominen, T. Stories of management in the future according to young adults and young nurses. *Contemporary Nurse* 2014;47(1-2):69-78.
  44. Van Quaquebeke, N., & Eckloff, T. Defining respectful leadership: What it is, how it can be measured, and another glimpse at what it is related to. *Journal of Business Ethics* 2010;91:343-58.
  45. Niemi R, Roos M, Harmoinen M, Partanen K, Suominen T. Appreciative management assessed by physiotherapists working in public or private sector: A cross sectional study. *Physiotherapy Research International*; 2018. DOI: 10.1002/pri.1724
  46. Davies J, Edgar S, Debenham J. A qualitative exploration of the factors influencing the job satisfaction and career development of physiotherapists in private practice. *Manual Therapy* 2016;25:56-61. Dostupno na <https://doi.org/10.1016/j.math.2016.06.001>
  47. Tebbitt BV. Demystifying organizational empowerment. *J Nurs Adm.* 1993;23(1):18-23.
  48. Kanter RM. Men and Women of the Corporation. 2nd ed. New York, NY:Basic Books; 1993.
  49. Miller PA, Goddard P, Spence Laschinger HK. Evaluating physical therapists' perception of empowerment using Kanter's theory of structural power in organizations. *Phys Ther.* 2001;81(12):1880-8.
  50. Manz Charles C, Henry P. Sims. "Leading Workers to Lead Themselves: The External Leadership of Self-Managing Work Teams." *Administrative Science Quarterly* 2020;32(1):106-29. doi:10.2307/2392745.
  51. Pearce C.L. Sims H.P. Jr"Vertical versus shared leadership as predictors of the effectiveness of change management teams: an examination of aversive, directive, transactional, transformational, and empowering leader behaviors", *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice* 2002;6(2):172-97.
  52. Jovanović S, Stojanović B. Effect of stress and professional burning on moral values in physiotherapy profession .*Pons medicinski casopis* 2017;14(2):52-58.
  53. Laschinger HK. A theoretical approach to studying work empowerment in nursing: a review of studies testing Kanter's theory of structural power in organizations. *Nurs Adm Q.* 1996;20(2):25-41.

UDK 616.31(091)  
COBISS.SR-ID 38719497

## **ИСТОРИЈА ИМПЛАНТОЛОГИЈЕ СА АСПЕКТА ОСЕОИНТЕГРАЦИЈЕ И МУКОИНТЕГРАЦИЈЕ**

*Милован Стевић (1), Зоран Татић (1), Владимира Биочанин (2), Душан Ђурић (3), Игор Ђукић (4)*

(1) КЛИНИКА ЗА СТОМАТОЛОГИЈУ, ОДЕЉЕЊЕ ЗА ИМПЛАНТОЛОГИЈУ, ВОЈНО-МЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА, БЕОГРАД; (2) КЛИНИКА СА ОРАЛНУ ХИРУРГИЈУ И ДЕНТАЛНУ ИМПЛАНТОЛОГИЈУ, СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ У ПАНЧЕВУ, УНИВЕРЗИТЕТ ПРИВРЕДНА АКАДЕМИЈА У НОВОМ САДУ; (3) КАТЕДРА ЗА КЛИНИЧКУ ФАРМАЦИЈУ, ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА, УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ; (4) ДЕНТАЛНА КЛИНИКА, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, БАЊА ЛУКА

**Сајетак:** Тежња да се надоместе изгубљени зуби имплантацијом страног материјала стара је колико и сама цивилизација. Убрзани развој имплантологије као науке креће тек од средине прошлог века. Централно место у имплантологији заузима процес осеоинтеграције. Највеће заслуге за овај феномен припадају проф. Пер Ингвар Бренемарку који је случајним открићем увидео могућност потпуне инкорпорације титанијумског имплантата у околну кост. Открићем осеоинтеграције и дефинисањем услова који је омогућавају започиње периода развоја имплантологије са унапређењем ендоосеалне имплантације у ефикасну методу протетске рехабилитације, предвидивог исхода и продуженог века трајања имплантата и зубне надокнаде у функцији. Имплантологија је у почетку имала за циљ да унапреди функцију и квалитет живота безубих и крезубих пацијената, а од 90-их година постаје протетски вођена не само функционалним него и естетским принципима. Са почетком 21. века, имплантологија је усмерена на унапређење изгледа и стабилности меких ткива чиме започиње ера муконтерграције.

**Кључне речи:** историја имплантологије, осеоинтеграција, муконтерграција

### УВОД

Иако имплантологија као наука последњих десетица доживљава процват, треба се сетити да историја имплантологије сеже у давна времена. На основу археолошких истраживања налазимо да су Кинези још пре 4000 година користили шиљке бамбусових стабала и уградивали у виличну кост као замену за изгубљене зубе. Стари Египћани, Етрурци, а касније и Феничани су користили племените метале, обрађене воловске кости или кости слоноваче и уградивали их у коштано ткиво. Ови иновативни народи користили су златне жице за стабилизацију раскллађених зуба [1,2].

Хипократ (5. век пре нове ере) писао је о могућности учвршћивања вештачких зуба користећи златни или свилени конац како би реплантирао извађене зубе, саветујући практиканта да „не одбацује извађене зубе или зубе избачене из повређене мандибуле, већ да их враћа на место, везујући их за преостале зубе златним нитима“ [3]. Исту препоруку дао је и Аулус

Корнелијус Целсус (1. век пре нове ере) који је у часопису „Де Медицина“ споменуо могућност замене недостајућег зуба имплантацијом зуба, узетом са кадавера, код оних који су из различитих разлога изгубили зуб; међутим, није известио да ли је такав третман успешан. Ипак, мора се напоменути да је главна сврха ових замена била козметичка, док се мастикаторна функција није пуно разматрала [3].

Познато је да су још припадници племена Маје у 7. веку користили разне материјале у естетске сврхе, као што су тиркиз, кварц, серпентине итд. и утискивали у пажљиво припремљене просторе на вестибуларним површинама углавном предњих зуба. Посебно је занимљив налаз Вилсона Попеноа и његове супруге Дороти током истраживања цивилизације Маја у Хондурасу где су пронашли фрагмент мандибуле у коме су у алвеолама некада присутних секутића налазе три реплике зуба израђених од школјке. У проучавању овог необичног налаза, чланови експедиције су исправа претпоставили да су уметнути

елементи козметички третмани post-mortem, вероватно као део компликованог погребног

ритуала или религиозне праксе [4].

**Слика 1.** Налаз доње вилице припадника цивилизације Маја из 7. века пронађен у Хондурасу.  
(Преузето са: <http://www.implantmn.com/about-dental-implants/history-and-types-of-dental-implants/> у научне сврхе а не користи се у комерцијалне сврхе)



Радиографски снимци мандибуле 1970. године показују формирање кости око имплантата која невероватно личи на оно што се види око савремених имплантата. Ово је изгледа био први аутентични алопластични материјал уградњен за живота у хумано ткиво. Недавна и исцрпна хистолошка истраживања о понашању фрагмената школке у директном контакту са коштаним ткивом у експериментима са животињама потврдила је принцип осеинтеграције између два ткива [3,6,7].

Све до средине 19. века забележени су бројни покушаји реплантираје и трансплантираје зuba где су се истицали радови Пареа, Дупонта, Фушарда и других, али се није много одмакло у развоју имплантологије. У 19-ом и почетком 20-ог века оснивачи Балтиморске школе, даље Магиоло, Бонвил, Грам, Паине и други користили су различите материјале, платину, олово, сребро, злато, иридијум, керамику, а користили су имплантате облика цилиндра, шупљег шрафа, пуног шрафа, цилиндричне мрежице, спирале, игле и др.

Иако се ови случајеви не могу сматрати у потпуности успешним, мора се нагласити да су током овог века, од Магиола до Паине истраживачи прогресивно покушавали, барем на концептуалном нивоу, да користе све више "инертне" материјале, и то је паралелно са развојем концепта уградње алопластичних имплантата с ретентивном морфологијом [6,7].

Године 1938. Швеђанин Густав Дахл, поставио је субпериостални мандибуларни

имплантат са четири метална стуба изнад десни на које је усидрена протеза. Важно је напоменути да је након овог покушаја Шведско стоматолошко друштво од њега затражило да се одмах уздржи од спровођења третмана, а казна је избацивање из друштва управо у тренутку када се чинило да је процедура била предодређена за успех [8,9].

У Бостону 1939. године, браћа Строук, започела су испитивања имплантата од Виталијума, легуре хром, молибдена и кобалта коју су већ тестирали на псима. Дизајн субпериосталних имплантата су даље истражили и разрадили Лев, Бауш и Берман 1950. [8,9.] На конференцији одржаној у Милану 27. фебруара 1947. године, Италијан Манлио Формићини предложио је шупљи спирални вијак од нерђајуће челичне жиџе или тантала, Дизајнер је методу назвао „директном ендоалвеоларном имплантацијом“ и означио дефинитивни прелаз у еру ендосеалних имплантата. Формићини је тада представио неколико клиничких случајева и са собом довоје два пацијента који су жвакали без проблема са фиксним протезама [9]. Стоматолошки свет је доживео оправдан период опрезног скептицизма према ендосеалним имплантатима и нада се, уместо тога, полагала у могући успех најновије технике субпериосталних имплантата. Као резултат тога, неуспеси (услед техничких грешака првих ученика Формићинија) били су узети у обзир више од успеха када су упитању званичне пресуде [3,8,9].

### ОСЕОИНТЕГРАЦИЈА

Осеноинтеграцију као концепт уводи Пер-Ингвар Бранемарк (1969), професор на Институту за примењену биотехнологију, Универзитета у Гетеборгу. Дефинисао ју је "директном структуралном и функционалном везом између живе кости и површине имплантата". Он је до овог феномена дошао случајним открићем. Посматрао је микроциркулацију кости и заастање рана кроз титанијумску цев коју је инкорпорирао у зечију фибулу. Када је по завршетку експеримента покушао да уклони комору приметио је да је срасла са коштаним ткивом и да се не може лако уклонити. Тада је открио раст костију на површини коморе од титанијума и добру интеграцију имплантата са кости. Феномен је назвао осеноинтеграција [11,12,13,14]. Осеноинтеграција је изведена од грчке речи за кост „остеон“, и латинске „интеграте“, што значи направити целину [11]. Претпостављало се да коштано сидрење по принципу осеноинтеграције може да делује и код људи, а први пацијенти без зуба лечени су 1965. године [11,12,13,14].

У то време осеноинтеграција није била прихваћен феномен. Иако су и експерименти на животињама изведени у Бренемарковој лабораторији јасно показали да је могуће усидрење у кости под условом да се поштују основне смернице, научна заједница није била уверена у осеноинтеграцију јер је изостао хистолошки доказ. Тек средином 1970. године А. Шредер је користећи новоразвијену технику резања недекалцифициране кости и имплантата без раздвајања усидрених делова показао да је реч о осеноинтеграцији. То је био први доказ директног споја имплантата и кости. Оригинални Бренемарков имплантат је створен као цилиндричан; касније су се појавили конични облици [13,14,15]. Дизајни имплантата доживели су пробој 1960-их, а основни дизајн спирале модификовао је др Леонард Линков 1963. године у имплантат облика оштрице са могућношћу да се постави у максилу и мандибулу што је данас познато као ендоосеална имплантација [8,14].

Године 1978. одржана је Харвард Консензусна конференција ради успостављања консензуса о употреби имплантата на Харвард универзитету, а стандард за успешан имплантат је био да ли

је имплантат остао уграђен и функционалан пет година. Овај стандард се може чинити изузетно кратким, али илуструје каква су тада била очекивања од третмана имплантата [8,16]. Током осамдесетих година прошлог века професор Зарб са Универзитета у Торонту имао је централну улогу у одржавању Торонто конференције о осеноинтеграцији у клиничкој стоматологији, на којој је Бренемарк представио резултате својих истраживања током 30 и клиничку праксу скоро 20 година. Са овом конференцијом као прекретницом, Бренемарков режим се проширио Северном Америком. Типични Бренемарк-ов режим током овог периода састојао се од уградње четири до шест имплантата у доњој вилици и препоручивао хируршку двостепену технику која је постала широко распрострањена у целом свету [8,16].

Средином 80-их, уобичајени имплантат који су користили многи стоматолози био је имплантат коренског облика. Главни фактори који су одређивали који је систем имплантата одабран у односу на други, укључују дизајн, храпавост површине, протетска разматрања, једноставност уметања у кост, трошкове и успешност у одређеном временском периоду [17].

Након бројних клиничких студија, заслугама др Бренемарка, Шредера, Штраумана, а посебно др Зарба осамдесетих година прошлог века шире се индикационско подручје за уградњу денталних имплантата са искључиво безубих и на крезубе вилице пацијената. Резултати успешне осеноинтеграције пењу се на више од 90 % па имплантологија доживљава и комерцијални процват и бива прихваћена као валидна терапијска дисциплина [15,18,19].

Ово доба карактерише појава нових и модификација старијих дизајна као и појава нових хируршких техника. Основу ове нове филозофије чинила је осеноинтеграција и низ предуслова које треба испунити да би она била остварена. Албрексон (Albrektsson) и сар. (1981) објавили су препреке о низу фактора које би требало предузети за успешну осеноинтеграцију. Осеноинтеграција представља директну везу кости и имплантата, без уметнутих слојева. Ипак, не долази до 100 %-тног развоја везе кости и имплантата. Зато и дефиниција

осеоинтеграције се темељи на стабилности, а не на хистолошким критеријумима, а која гласи „процес постизања клинички асимптоматске ригидне фиксације алопластичног материјала у кости, током функционалног оптерећења“ [13,17]. Неки научници верују да само биомеханички фактор одређује хоће ли се око имплантата створити фиброзна капсула или кост [13,18]. Насупрот овом схватању постоји добро документован доказ о томе како је одговор кости квантитативно другачији зависно о типу биоматеријала и храпавости његове површине [13,20]. Површина зубног имплантата је једини део који је у контакту са биолошким окружењем, а јединственост површине усмерава одговор и утиче на механичку чврстоћу контакта имплантата/ткива [20,21]. Један од главних разлога модификације површина зубних имплантата је смањење времена осеоинтеграције. Ово може да укључује механичке третмане површине имплантата (на пример обрада и пескирање), хемијске третмане (нагризање киселином), електрохемијске третмане (анодна оксидација), вакумске третмане, термичке и ласерске третмане. Површински слој на имплантату је потребан за повећање функционалне површине додира кости-имплантата тако да се стрес ефикасно преноси. Поред тога, површински премаз поспешује апозицију кости. Најновије иновације зубних имплантата укључују употребу флуора, хидрокси-апатита, антибиотика, фактора раста и ламинана [20,21].

Деведесетих година концепт протетика вођена хирургијом бива замењен концептом хирургија вођена протетиком те се фокус интересовања оралне имплантологије премешта са функционалног и на естетски аспект. Мање или више, имедијатно оптерећење бива замењено одложеним. Такође, уводе се и процедуре коштаних аугментација са циљем надокнаде изгубљене кости и постављања имплантата у правилну позицију. Такозвани ткивни инжињеринг, отвара потпуно нове видике у

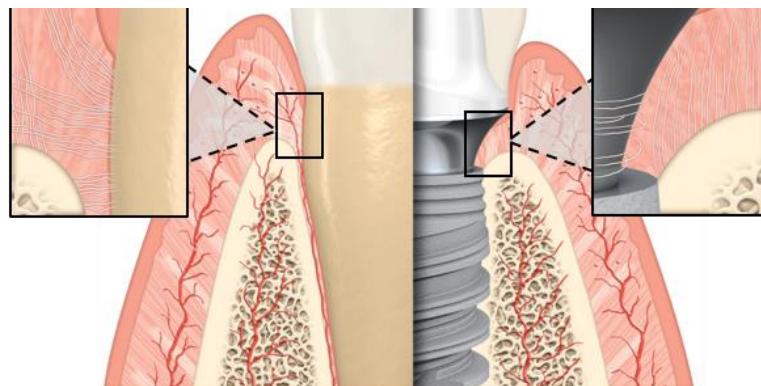
планирању, али и у извођењу имплантолошких захвата [22].

Рачунарски дизајнирани начин производње као и компјутеризовани тродимензионални модели користе се за предвиђање карактеристика расподеле стреса у имплантатима око кости. У недавним клиничким студијама Блашке (Blaschke) и сарадници су известили да су зубни имплантати направљени од цирконије адекватна алтернатива титанијским зубним имплантатима. Поред одличних естетских резултата, аутори закључују да цирконијумски имплантати омогућавају степен осеоинтеграције и реакције меког ткива који је боли од титанијумских зубних имплантата [23,24].

#### МУКОИНТЕГРАЦИЈА

Као што је познато, унапређење зубних имплантата су вршена да се омогући оптималан ниво осеоинтеграције. Међутим постоји и други фактор који је јако важан, здравље меког ткива. Добро је познато да за здравље зuba периодонтално ткиво није битно само што стабилизује зube, већ представља баријеру између усне шупљине и зuba. Улога меког ткива је прилично слична и када су упитању имплантати: контакт густог меког ткива и површине абатмента може деловати као баријера да заштити и чува фундаменталну кристалну кост. Анатомске карактеристике меког ткива и суседног имплантата се разликују од меког ткива око природне дентиције. Перпедикуларна колагена влакна позната као Шарпејева влакна везују природне зube за цемент, док колагена влакна теже да адхерирају за површину абатмента у паралелним или циркумференцијалном спону, што је слабији спој. Зато је и научна заједница последњих година усмерена на побољшање здравља периимплантног меког ткива, здравља папиле око имплантата, мењају се имплантатне платформе, површине абатмента у циљу бољег функционалног прилагођавања меког ткива. Мукогингивалном хирургијом (Pedicle grafts, гингивални графт, слободни везивно-ткивни графт итд.) може се унапредити изглед периимплантатне контуре [25,26,27].

**Слика 2.** Поређење карактеристика пародонта и периимплантног меког ткива. Шарпејева колагена влакна се везују за цемент корена зуба у перпендикуларном снопу, док су периимплантна влакна оријентисана циркумференцијално или паралелно са површином абатмента. (Преузето са: [www.nobelbiocare.com/blog/science/why-abutment-surface-matters-for-soft-tissue-health/](http://www.nobelbiocare.com/blog/science/why-abutment-surface-matters-for-soft-tissue-health/) научне сврхе а не користи се у комерцијалне сврхе)



За дуготрајан успех, неопходно је постићи стабилност меког ткива око имплантата. Увођење „протетски вођеног мекоткивног зарастања“ у имплантолошку терапију има за циљ кондиционирање ткива пре дефинитивне протетске надокнаде, формирање оптималног излазног профиле круне због постизања боње гингивалне естетике и превенције компликација. Код овог концепта привремене круне или индивидуализовани абатменти пружају потпору периимплантантним ткивима и папилама, постојећим или реконструисаним у фази имплантације, осигуравајући позитивну гингивалну архитектуру без губитка волумена и вестибуларне рецесије услед колапса меких ткива [22].

Површина имплантата је битан фактор за дуготрајно преживљавање, али је улога површине абатмента најмање испитивана па је последњих година предмет данашњих истраживања. Као што је показано у бројним студијама, абатменти са глатком површином не олакшавају механичко чишћење, али слабо акумулирају плак у односу на оне са грубљом површином. Два су фактора значајна за везу меког ткива: нанотопографија и површинска хемија. [24,28,29,30,31,32]. Нанотопографија површине абатмента постаје све важнија у објашњењу везе меког ткива. Верује се да површинска наноструктура игра важну улогу у интеракцији између ћелије и импланта на ћелијском и протеинском нивоу [33]. Постоје бројне методе за мењање

нанотопографије површине абатмента. Једна од њих преферира метод анодизације, метод који укључује потапање абатмента у електролитичку течност уз примену волтаже. Ове промене нанотопографије које доводе до везивања и пролиферације фибробласта је важан корак ка везивању меког ткива [34,35]. Процес анодизације је такође важан и за површинску хемију и енергију. Истраживања показују да анодизоване површине имају доста хидроксилних група које снажно корелирају и повећавају хидрофилност или афинитет површине за воду, односно крв [34,36]. Такође је показано да хидрофилна површина абатмента а приори може помоћи у адхезији, у подршци везе меког ткива, који је функционални и биолошки лепак и баријера и превенција микробиолошке колонизације [34,35,36,37,38].

Постоји јасна потреба да површина абатмента остане чиста и нетакнута пре коришћења, како би се постигао заштитни слој кроз употребу. Атмосферски елементи се могу надоградити на површину абатмента иако је у стерилном паковању. Ови депозити теже да имају негативне ефекте на енергију површине који су корелисани са хидрофилношћу и са заступљености хидрофилних група [39,40].

Када је једна од водећих светских имплантолошких кућа Nobel Biocare презентовала најновију површину абатмента Xeal (заштићено име) и заједно са TiUltra (заштићено име) имплантатном

површином означили су почетак ере мукointеграције. Глатка, непорозна, наноструктурна, анодизована површина поседује површинску хемију и топографију која је дизајнирана да постигне мекоткивну везу. Кроз Xeal и TiUltra Nobel biocare примењује процес анодизације на цео имплантни систем, од абатмента преко самог импланта до врха. Исте године су промовисали „on 1“ концепт који подразумева међуструктурну, on 1 base, који се поставља на имплантат у фази хируршке уградње и остаје на тој позицији и за време протетске рестаурације чиме се минимализује траума меког ткива. Платформа се тиме преноси са нивоа кости на ниво меког ткива. Иако је ова површина абатмента представљена на тржишту 2019. године, она је већ предмет клиничке студије са праћењем од две године у којој је показано статистички значајно повећање висине кератинизованог меког ткива у поређењу с машинским абатментима [29,41,42]. Поред функционалног бенефита, њена златна нијанса (резултат процеса анодизације) је корисна у подржавању природног изгледа трансмукозној зони, што може бити посебно релевантно у случајевима када је присутна танка слузокожа или рецесија слузнице. Да би се обезбедио услов нетакнутости, носачи круне се испоручују са заштитним слојем који се раствара након контакта са течношћу, тј. крвљу. Ова технологија сувог паковања чува површине абатмента хидрофилним и хемију површине и штити је од контаминације угљоводоницима [43].

#### РАЗОВ ИМПЛАНТОЛОШКЕ МИСЛИ У СРБИЈИ

Са открићем осеоинтеграције почиње и убрзани развој имплантологије у свету па и код нас. То је период када настају и први покушаји уградње имплантата у Србији. Давне 1963. Године, др Тавчар, др Шкокљев и др Спаић на ВМА чине прве покушаје имплантације два субпериостална импланта у безубој доњој вилици, али су након три године експлантирани. Након неуспеха имплантације завладао је скептицизам све до 1977. Године када су др Шкундрић, др Спаић и др Шкокљев у пацијента са атрофичном и безубом горњом вилицом уградили „раније припремљене клинове од специјалне легуре“, који су у виду трипода учвршћени у кост алвеоларног наставка у пределу очњака и

првог молара обострано. На врховима клинова су постављене привремене круне од палапонта испуњене силикатом. Охрабрени успехом имплантацијске процедуре, у ВМА почињу да се примењују разни имплантати страних аутора, а посебно листасти, игличасти, вијак-имплантати. Заслугама професора Перовића и Косовчевића пре свих, имплантологија почиње да се изучава и на студијама Стоматолошког факултета у Београду. Убрзо затим, 1981. Године у ВМА је уgraђен први једноделни циркуларни листасти имплантат у доњој безубој вилици [44]. Попут Бренемарка, Шредера, Штраумана и Зарба, др Шкундрић у Србији паралелно развија Б.Ц.Т. имплантни систем домаће производње настao као производ вишегодишње примене различитих система и стеченог искуства. Овај иновативни научник је у оквиру Б.Ц.Т система инкорпорирао и део, мезоструктуру која неодољиво подсећа на оно што ће 30 година касније једна од водећих имплантолошких кућа Nobel biocare промовисати кроз свој концепт, on-1 којим је означила почетак ере мукointеграције.

#### ЗАКЉУЧАК

Осеоинтеграција је један од најкритичнијих аспекта успеха имплантата. Историја развоја и унапређења зубних имплантата је величанствено и фасцинантно путовање кроз време. На овом пољу истраживања и учења могуће је само зауставити и дивити се човековој инвентивности током година. Материјали од којих су зубни имплантати израђивани крећу се од златне лигатурне жице, школјки, слоноваче до хрома, кобалта, до иридијума и платине. Од спиралних дизајна имплантата од нерђајућег челика до двоструких спиралних креација и ендосеалних облика корена, стоматолошки истраживачи и клиничари су радили брзо и жестоко, створили су много структура како би заменили положаје које су некада имали природни зуби. Зубне површине су такође модификоване да би се смањило време за осеоинтеграцију. Модификоване површине укључују употребу хидроксиапатита, композита, угљеника, стакла, керамике као и титанијум оксида. Да би се спољашност учинила што је могуће погоднијом, површине имплантата су додатно пескиране,

оксидоване, флуорисане, киселином, нагризане и модификована. Најновији иновативни премази у средишту су истраживања данашњих имплантата.

Иако је важност површине имплантата опште позната, површина абатмента је подвргнута далеко мање интензивним истраживањима. Густ контакт меког ткива са површином абатмента може деловати као баријера која штити и чува субкристалну кост потребну за постизање здраве интеграције и дугорочног успеха зубних имплантата.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Misch, Carl E. Contemporary Implant Dentistry. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier. 2007.
2. Misch, C. E. Dental implant prosthetics (1st edition ed.). St Louis, Missouri 63146: Elsevier MOSBY 2005.
3. Pasqualini U, Pasqualini ME. Treatise of implant dentistry: The Italian Tribute to Modern Implantology, 2009; (1).
4. Sullivan R M. Implant dentistry and the concept of osseointegration: A historical perspective. J of CA Dental Assoc 2001;29 (11): 737-745.
5. Twin Cities Dental Implants [homepage on the Internet]. Hopkins: Twin Cities Dental Center; c2014 [cited 2015 Aug 5]. History and types of Dental Implants. Available from: <http://www.implantmn.com/about-dental-implants/history-and-types-of-dental-implants/>
6. Ring M E. Pause for a moment in dental history: A thousand years of dental implants: A definitive history - Part 1. Compendium 1995;16:1060-1069.
7. Riaud X. History of dental implantology. JBR Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Sciences. 2019;2(1): 6-7.
8. Caleste M A. A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments. Open Dent J. 2014;16(8):50-5.
9. Linkow LI, Dorfman JD. Implantology in dentistry: A brief historical perspective. N Y State Dent J. 1991;57(6):31-5.
10. Kanti Pal T. Fundamentals and history of implant dentistry. J International Clinical Dent Research Org. 2015;(6):6-12.
11. Vaidya P, Mahale S, Kale S, Patil A. Osseointegration- A Review. IOSR-JDMS 2017; 16(1):45-48.
12. Branemark R, Branemark PI, Rydevik B, Myers RR. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. JRRD 2001;38(2):175-81.
13. Lindhe J. Clinical periodontology and Implant Dentistry. 4th edition. 2003; 809-820.
14. Block S M. Dental Implants: The Last 100 Years. J Oral Maxillofac Surg. 2017;76(1):11-26.
15. Leney WR. In recognition of an implant pioneer: Prof.Dr. Andre Schroeder. . Int J Oral Maxillofac Implants. 1993;8(2):135-6.
16. Rajan Rajput et al. A Brief Chronological Review of Dental Implant History. IDJSR. 2016;4(3):105-107.
17. Albrektsson T, Jacobsson M. Bone-metal interface in osseointegration. J Prosthet Dent. 1987;57:5-10.
18. Bränemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. Chicago:: Quintessence; Tissue Integrated Prostheses. 1985;201-8.
19. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue and epithelium to endosteal implants with titanium sprayed surfaces. J Maxillofac Surg. 1981;9:15-25.
20. Sabane AV. Surface characteristics of dental implants: A review. J Indian Acad Dental Special. 2011;2 (2):18-21.
21. Alla RK, Ginjupalli K, Upadhyay N, Shammas M, Rama Krishna R, Ravichandra S. Surface roughness of implants: A review. Trends Biomater Artif Org. 2011;25(3):112.
22. Špadijer-Gostović A. Estetski izazovi u savremenoj stomatološkoj protetici, Beograd, 2018;79-122.
23. Blaschke C, Volz U. Soft and hard tissue response to zirconium dioxide dental implants. a clinical study in man. Neuroendocrinol Lett. 2006;27(1):69-72.
24. Borotić N. Uticaj različito obrađenih površina keramičkih abatmenata na funkcionalnu adaptaciju mekih periimplantnih tkiva. Doktorska disertacija. 2017;5-7.
25. Uike S, Gattani D and Borkar P. Soft Tissue Considerations Around Dental Implants – A Review. SF J Oral Med Dent Health 2020; 1(1):1001.
26. Gibbs S, Roffel S, Meyer M, Gasser A. Biology of soft tissue repair: gingival epithelium in wound healing and attachment to the tooth and abutment surface. Eur Cell Mater. 2019;38:63-78.
27. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. Clin Oral Implants 1991;(2):81-90.
28. Al Rezk F, Trimpou G, Lauer HC, Weigl P, Krockow N. Response of soft tissue to different abutment materials with different surface topographies: a review of the literature. Gen Dent 2018;66(1):18-25.
29. Hall J, Neilands J, Davies JR, et al. A randomized, controlled, clinical study on a new titanium oxide abutment surface for improved healing and soft tissue health. Clin Implant Dent Relat Res 2019;21(1):55-68.
30. Nossowitz M, Teale M, Mathes S, Venturato A, Gasser A. Evaluation of anodized surfaces designed for improved soft tissue integration. Foundation for Oral Rehabilitation (FOR) 2019;1-7.
31. Quirynen M, van der Mei HC, Bollen CM, Schotte A, Marechal M, Doornbusch GI, Naert I, Busscher HJ, van Steenberghe D. An in vivo study of the influence of the surface roughness of implants on the microbiology of supra- and subgingival plaque. J Dent Res 1993;72:1304-1309.
32. Elter C, Heuer W, Demling A, Hannig M, Heidenblut T, Bach FW, Stiesch-Scholz M. Supra- and subgingival biofilm formation on implant abutments with different

Ово је био покретачки фактор за развој Xeal абатмента површине. За оптимизацију процеса муконтерграције неопходно је разумевање површинских карактеристика абатмента, посебно површинске хемије и наноструктуре. Још увек је губитак имплантата услед перииимплантита растући проблем сваке године па би у будућим аспектима требало дати већи значај мекоткивном здрављу око имплантата.

- surface characteristics. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23:327-334.
- 33. Mendonça G, Mendonça D. B. S., Aragão F. J. L., Cooper L. F. Advancing dental implant surface technology—from micron- to nanotopography. *Biomaterials*. 2008;29(28):3822-3835.
  - 34. Guida L, Oliva A, Basile MA, Giordano M, Nastri L, Annunziata M. Human gingival fibroblast functions are stimulated by oxidized nanostructured titanium surfaces. *J Dent*. 2013;41:900-907.
  - 35. Wang X, Lu T, Wen J, et al. Selective responses of human gingival fibroblasts and bacteria on carbon fiber reinforced polyetheretherketone with multilevel nanostructured TiO<sub>2</sub>. *Biomaterials*. 2016;83:207-218.
  - 36. Yang Y, Zhou J, Liu X, Zheng M, Yang J, Tan J. Ultraviolet light-treated zirconia with different roughness affects function of human gingival fibroblasts in vitro: The potential surface modification developed from implant to abutment. *J Biomed Mater Res Part B*. 2015;103B:116-124.
  - 37. Mussano F, Genova T, Laurenti M, Zicola E, Munaron L, Rivolo P, Mandracchi P, Carossa S. Early response of fibroblasts and epithelial cells to pink-shaded anodized dental implant abutments: An in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2018;33:571-579.
  - 38. Rompen E, Domken O, Degidi M, et al. The effect of material characteristics, of surface topography and of implant components and connections on soft tissue integration: a literature review. *Clin Oral Implants Res* 2006;17 (2):55-67.
  - 39. Att W, Hori N, Takeuchi M, Ouyang J, Yang Y, Anpo M, Ogawa T. Time-dependent degradation of titanium osteoconductivity: an implication of biological aging of implant materials. *Biomaterials*. 2009;30:5352-5363.
  - 40. Hori N, Att W, Ueno T, Sato N, Yamada M, Saruwatari L, Suzuki T, Ogawa T. Age-dependent degradation of the protein adsorption capacity of titanium. *J Dent Res*. 2009;88:663-667.
  - 41. Susin C, Finger Stadler A, Fiorini T, et al. Safety and efficacy of a novel anodized abutment on soft tissue healing in Yucatan mini-pigs. *Clin Implant Dent Relat Res* 2019;21(1):34-43.
  - 42. Roffel S, Wu G, Nedeljkovic I, et al. Evaluation of a novel oral mucosa in vitro implantation model for analysis of molecular interactions with dental abutment surfaces. *Clin Implant Dent Relat Res* 2019;21(1):25-33.
  - 43. Milleret V, Lienemann PS, Gasser A, Bauer S, Ehrbar M, Wennerberg A. Rational design and in vitro characterization of novel dental implant and abutment surfaces for balancing clinical and biological needs. *Clin Implant Dent Relat Res* 2019;21:e15-e24.
  - 44. Todorović IJ, Lazić Z. Razvoj implantološke misli i struke na ovim prostorima od smelih početaka do danas. *Oralna implantologija*, 2001;(2): 7-11.

UDK 616.14-089.819.1-056.24  
COBISS.SR-ID 38761993

## IMPLANTACIJA PORT-A-CATH VASKULARNOG KATETERA – ISKUSTVA IZ PRAKSE I UTICAJ NA KVALITET ŽIVOTA

*Aleksandra Aleksić (1), Tamara Živanović (1), Veselin Gerić (1), Aleksandra Babić (2), Sanja Tanasković MD*

**(1) ODELJENJE ZA ANESTEZOLOGIJU I INTENZIVNU NEGU, KLINIČKO-BOLNIČKI CENTAR BEŽANIJSKA KOSA, BEOGRAD; (2) ODELJENJE ZA ONKOLOGIJU, KLINIČKO-BOLNIČKI CENTAR ZEMUN**

**Sažetak:** Centralni venski kateteri (CVK) imaju veoma važnu ulogu u lečenju pacijenata sa malignim oboljenjima. CVK se koriste za primenu hemoterapije, a takođe i za produženu upotrebu tečnosti, krvi i krvnih derivata, antibiotika, parenteralne ishrane, kao i za često uzorkovanje laboratorijskih rezultata. Port-a-cath venski kateteri su zatvoreni sistemi i njihova funkcija je da omoguće pristup centralnom vaskularnom sistemu. Upotreba ovih sistema povezana je sa smanjenom mogućnošću infekcije, jednostavnim održavanjem porta koji se ne koristi, estetskom dobiti i poboljšanom pokretljivošću pacijenata. U našoj ustanovi je ugrađeno 16 port-a-cath vaskularnih katetera kod onkoloških pacijenata od januara 2017. do 31. januara 2018. Nije bilo ranih komplikacija, a kod 12,5% pacijenata su se javile kasne komplikacije. Subjektivnom procenom svih pacijenata sa ugrađenim port-a-cath sistemom je utvrđeno poboljšanje kvaliteta života.

**Ključne reči:** port-a-cath, onkološki pacijenti, kvalitet života, hemoterapija

### UVOD

Pacijentima sa malignim oboljenjima je neophodan multidisciplinarni pristup i terapija koja se često daje intravenski. Centralni venski kateteri (CVK) imaju veoma važnu ulogu u izlečenju ovih pacijenata. Oni se ne koriste samo u primeni hemoterapije (hemoterapije), već i za produženu upotrebu tečnosti, krvi i krvnih derivata, antibiotika, parenteralne ishrane (TPI), kao i za često uzorkovanje laboratorijskih rezultata. Postoje različite vrste CVK-a: netunelirani CVK, periferno insertovani PICC, tunelirani i CVK sa implantabilnim portom. Za onkološke pacijente najprikladniji su CVK sa implantabilnim portom zbog relativno jednostavne implantacije i upotrebe, niske stope infekcije, sigurnosti i udobnosti koju pružaju pacijentima [1,2,3,4]. U savremenoj onkologiji ovi sistemi zamjenjuju tunelirane katete i katete za kratkotrajnu upotrebu. Hemoterapija se prima ciklično da bi se izbegla ponovna upotreba CVK-a koji dovodi do skleroze zida krvnih sudova. Kako svaki invazivni postupak nosi svoje rizike (infekcija, hematom, pneumotoraks i dr.), postoji mogućnost primene port-a-cath katetera koji poboljšava kvalitet života pacijentima na dugoročnoj terapiji [5].

### OPIS PROCEDURE: PLASIRANJE PORT-A-CATH

Port-a-cath se sastoji od katetera i komore koja se, osim za davanje citostatika, antibiotika i lekova protiv bolova, takođe koristi i za parentelarnu ishranu ili za uzorkovanje krvi. Port se plasira subkutano, uglavnom na prednjoj strani grudnog koša i vezuje za kateter postavljen u gornjoj šupljoj veni iznad ušća u desnu pretkomoru. Port-a-cath može ostati tako plasiran nekoliko meseci. Da bi put za davanje terapije ili uzorkovanje krvi bio pristupačan, posebna šuplja igla (Huber igla) se ubacuje kroz kožu u silikonsku membranu porta, dok je komora imobilisana prstima nedominantne ruke. Punktacija porta se uvek radi u sterilnim uslovima, primenom aseptične tehnike na koži uz upotrebu sterilnih rukavica da bi se sprečila infekcija [1]. Preporučuje se ispiranje otvora rastvorom heparina u koncentraciji 10-100ij / ml nakon svake upotrebe [6].

Procedura plasiranja port-a-cath katetera može se obaviti na sledeće načine: hirurškom tehnikom pripreme krvnog suda, tehnikom direktnе punkcije vene uz pomoć ultrazvuka. Prednost direktnе punkcije vene je mogućnost izvođenja procedure u lokalnoj anesteziji. Hirurško plasiranje porta se vrši u opštoj ili regionalnoj anesteziji. Potencijalna mesta za umetanje CVK-a su cefalična i bazilična

Adresa autora: Aleksandra Aleksić, Odeljenje za anestezijologiju i intenzivnu negu, Kliničko-bolnički centar Bežanijska kosa, Beograd  
E-mail: aleksicaaj@gmail.com

Rad primljen: 8.11.2020. Elektronska verzija objavljena: 28.05.2021.

vena, subklavijska vena, interna jugularna vena na vratu ili eksterna jugularna vena koja se može koristiti za pristup kod dece. Izbor mesta punkcije vene obično se određuje na osnovu lokализacije malignog oboljenja (kontralateralna strana kod jednostranog karcinoma dojke), prisustva infekcije, tromboze vena ili prethodno postavljenog pejsmejkera. Prosečna dužina katetera gde se postiže željeni položaj (do kavoatrijalne spojnica) je kod punktirane jugularne ili vene subklavije oko 18 cm na desnoj i 22 cm na levoj strani. Tokom procedure neophodno je EKG nadgledanje. Nakon procedure, položaj katetera se proverava radiološkim pregledom-radiografijom pluća, koji takodje isključuje prisustvo pneumotoraksa. [2]

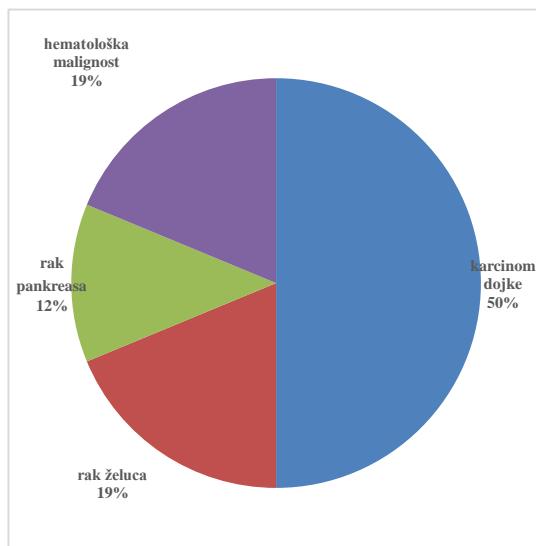
Najčešća komplikacija i najčešći razlog eksplantacije katetera je infekcija i zato je neophodna antimikrobna profilakska [7]. Ostale komplikacije se mogu podeliti prema mehanizmu na:

- Komplikacije tokom intervencije (punkcija arterije, hematom, vazdušna embolija, pneumotoraks, srčane aritmije, perforacija srčanih šupljina i velikih krvnih sudova)
- Komplikacije vezane za kateter (malpozicija, tromboza, okluzija, knikovanje katetera, nekroza kože)
- Vaskularne komplikacije (tromboza vena, arteriovenske fistule)

Druga podela komplikacija vezanih za implantaciju port-a-cath sistema je sledeća:

- rane (između 24 sata i 4 nedelje od implantacije)
- kasne (4 nedelje nakon implantacije) [3]

Slika 1: Raspodela onkoloških pacijenata koji su podvrgnuti implantaciji port-a-cath katetera



Svrha rada je bila da predstavi iskustvo Kliničko-bolničkog centra Bežanijska kosa vezano za implantaciju port-a-cath katetera.

Implantacija port-a-cath sistema predstavlja hiruršku proceduru koja se sprovodi u operacionoj sali pod lokalnom anestezijom u aseptičnim uslovima. Svim pacijentima je bilo potrebno često davanje parenteralne terapije i uzorkovanje krvi za laboratorijske analize, a indikaciju za implantaciju port-a-cath sistema postavljao je onkolog ili hirurg. Zbog kompromitovanog imunološkog statusa i sprečavanja infekcije kateterom, svi pacijenti su dobili profilaktičku dozu antibiotika ceftriaksona 2 g na 1 sat pre procedure. Mesto plasiranja je uglavnom bila desna vena subclavia, dok je kod pacijentkinja koje su bile podvrgnute totalnoj mastektomiji port postavljen na suprotnoj strani. U uslovima lokalne anestezije kateter je plasiran tehnikom direktnе punkcije vene na osnovu anatomskega tačaka. Ispred pektoralnog mišića napravljen je džep u potkožnom tkivu gde je komora postavljena i učvršćena. Na kraju procedure, komora je isprana rastvorom heparina u koncentraciji od 100 ij / ml. Posle procedure položaj katetera je verifikovan rendgenskim snimkom. Pacijenti i njihove porodice su obučene za upotrebu, ispiranje i sprečavanje infekcija sistemom port-a-cath.

#### PRIKAZ SERIJE SLUČAJEVA

U našoj ustanovi je od januara 2017. do 31. januara 2018. kod onkoloških pacijenata implantirano 16 port-a-cath vaskularnih katetera.

Najveći procenat bolesnika dobio je terapiju zbog karcinoma dojke (8), 3 bolesnika su lečena od raka želuca, 2 od karcinoma pankreasa i žučnih vodova, i 3 pacijenta su imala hematološki malignitet (slika 1). Prosečna starost pacijenata je bila 48 godina (27 - 75).

Nije bilo ranih komplikacija tokom plasiranja porta. Kasne komplikacije su javile kod 2 pacijentkinje – dislokacija katetera kod jedne, koja je zahtevala ponovljenu inserciju porta, a kod druge pacijentkinje je došlo do rotacije komorice porta koja je rešena u lokalnoj anesteziji.

### DISKUSIJA

U razvijenim zemljama upotreba ovih katetera je standardna u lecenju onkoloških pacijenata, dok su u zemljama u razvoju podaci o upotrebi ovih katetera oskudni, što je verovatno posledica nedostupnosti i visokih troskova samog katetera. Port-a-cath sistemi su zatvoreni i njihova funkcija je da omoguće pristup centralnom vaskularnom sistemu. To omogućava upotrebu kože kao prirodne barijere protiv infekcije i vađenje igle za ubod nakon svake upotrebe. Prednosti tako zatvorenog sistema su smanjena mogućnost infekcije, jednostavno održavanje porta koji se ne koristi, estetska dobit od suputano postavljene komore, obezbeđivanje pokretljivosti pacijenata, kao i obavljanje njihovih uobičajenih dnevnih aktivnosti i smanjena mogućnost komplikacija u vezi sa centralnim i perifernim venskim kateterima [1].

Infekcije, hematomi, malpozicija katetera, pneumothorax, tromboza/embolizacija, knjovanje katetera su i dalje važne komplikacije koje prate implantaciju porta-a-cath katetera. Tokom protekle decenije izveštaji ukazuju da se stopa komplikacija značajno smanjila poboljšanjem same tehnike plasiranja kao i materijala samog katetera. Ranije su korisćeni kateteri Hickman i Broviac, a danas se koriste port-a-cath zbog lakoće pristupa i niže stope komplikacija [8,9]. Kako je tehnologija proizvodnje katetera i mate-

#### LITERATURA:

1. Gonda SJ, Li R. Principles of subcutaneous port placement. Tech Vasc Interv Radiol. 2011;14(4):198-203.
2. Teichgräber UK, Pfitzmann R, Hofmann HA. Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(9):147-53.
3. Teichgräber UK, Gebauer B, Benter T, Wagner HJ. Central venous access catheters: radiological management of complications. Cardiovasc Intervent Radiol. 2003; 26(4):321-33.
4. Torro A, Shembari E, Mattone E, Di Carlo I. Which is better for patients with breast cancer : Totally implanted vascular access device or peripheral inserted central catheter (PICC)? World J Surg. 2020;44(3):1004-1005. doi: 10.1007/s00268-019-05196-4
5. Di Carlo I, Pulvirenti E, Mannino M, Toro A. Increased use of percutaneous technique for totally implantable venous access devices. Is it real progress? A 27-year comprehensive review on early complications. Ann Surg Oncol 2010;17:1649-1656.
6. Teichgräber UK, Gebauer B, Benter T, Wagner Jrofo. Long-term central venous lines and their complications. 2004;176(7):944-52.

rijala poboljšana, danas su kateteri sa implantabilnim portom lakši, jači i mogu da podrže veći pritisak tečnosti za česte dijagnostičke procedure kojima su izloženi onkološki pacijenti [10-17].

Prema našem iskustvu, ova procedura je praćena kasnim komplikacijama koje su se javile kod 12,5% pacijenata. Dislokacija katetera koja je dovela do ponovljene insercije porta se javila kod 6,25% pacijenata, i takođe je kod 6,25% pacijenata došlo do rotacije komorice porta. Ove komplikacije su rešene rutinski i nisu značajno uticale na protokol lečenja.

Prednosti ove procedure su bile brojne. Ponovna upotreba standardnog CVK ponekad dovodi do skleroze krvnih sudova. Vene pacijenata sa port-a-cath sistemima su bile zaštićene i izbegla se ponovljena implantacija CVC, osim kod jedne pacijentkinje zbog dislokacije katetera. Takođe, korišćenje port-a-cath sistema imalo je koristi za medicinsku negu i druge procedure lečenja, pružajući medicinskom osoblju jednostavan pristup venskom putu.

Subjektivna procena svih pacijenata sa ugrađenim port-a-cath sistemom je poboljšani kvalitet života. Glavne prednosti koje su primetili pacijenti bile su veća pokretljivost i poboljšana udobnost.

### ZAKLJUČAK

Plasiranje port-a-cath sistema značajno poboljšava kvalitet života i pacijenti su iskusili veću pokretljivost i udobnost. Subjektivnom procenom svih pacijenata sa ugrađenim port-a-cath sistemom je utvrđeno poboljšanje kvaliteta života. Vene pacijenata su zaštićene od skleroze i izbegnuta je ponovljena implantacija CVK-a. U našoj ustanovi je ugradjeno 16 port-a-cath vaskularnih katetera kod onkoloških pacijenata od januara 2017. do 31. januara 2018. Nije bilo ranih komplikacija, a kod 12,5% pacijenata su se javile kasne komplikacije. Prednost ove metode je da medicinsko osoblje ima jednostavan pristup venskom putu za davanje terapije ili uzorkovanje krvi za laboratorijske analize.

7. Gebauer B, Teichgräber U, Werk M, Wagner HJ Rofo. Periinterventional prophylactic antibiotics in radiological port catheter implantation. 2007;179(8):804-10.
8. Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM, Lyles RD, Hayden MK, Weinstein RA. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. Archives of Internal Medicine 2007;167(19):2073-9. [PUBMED: 17954801]
9. Boonyasiri A, Thaisiam P, Permpikul C, Judaeng T, Suiwongsa B, Apiradeewajeset N, et al. Effectiveness of chlorhexidine wipes for the prevention of multidrug-resistant bacterial colonization and hospital-acquired infections in intensive care unit patients: a randomized trial in Thailand. Infection Control and Hospital Epidemiology 2016;37(3):245-53. [PUBMED: 26894621]
10. Walser EM. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(4):751-64.
11. Xing, Lei, Wu Kainan. Diagnosis and treatment of peripherally inserted central catheters (PICC)-related sepsis in breast cancer for chemotherapy. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology. Pub Date : 2012-02-08. DOI: 10.1007/s10330-011-0912-6.
12. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Rhodes S, Smith AF. Chlorhexidine bathing of the critically ill for the prevention of hospital-acquired infection. Cochrane Database Syst Rev. 2019;8(8):CD012248. doi: 10.1002/14651858.CD012248.pub2.
13. OkszakiM,Oyama K, Kinoshita J , at al. Incidence of and risk factors for totally implantable vascular access device complications in patients with gastric cancer: A retrospective analysis. Mol Clin Oncol. 2019;11(4):343-348. doi: 10.3892/mco.2019.1897. Epub 2019 Jul 15.
14. Goltz JP, Noack C, Petritsch B, Kirchner J, Hahn D, Kickuth R. Totally implantable venous power ports of the forearm and the chest: Initial clinical experience with port devices approved for high-pressure injections. Br J Radiol. 2012;85:e966-e972. doi: 10.1259/bjr/33224341.
15. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, Gorman M, Ligibel J, Mansfield P, Levine M. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J ClinOncol. 2013;31:1357-1370. doi: 10.1200/JCO.2012.45.5733
16. Li Y, Cai Y, Gan X, Ye X, Ling J et al. Application and comparison of different implanted ports in malignant tumor patients. World J Surg Oncol. 2016;14:251. doi: 10.1186/s12957-016-1002-6.
17. Ji L, Yang J, Miao J, Shao Q, Cao Y, Li H. Infections related to totally implantable venous-access ports: Long-term experience in one center. Cell Biochem Biophys. 2015;72:235-240. doi: 10.1007/s12013-014-0443-1

UDK 61-051(497.11)"1944/1946"  
COBISS.SR-ID 38767113

## **LEKARI NA PODRUČJU TIMOČKE KRAJINE POSLE II SVETSKOG RATA**

Petar Paunović

RAJAČKA ŠKOLA ZDRAVLJA , RAJAC

### I

Period na koji se odnosi ovo istraživanje su prve posleratne godine: 1944., 1945. i 1946. godina. To su bile veoma teške godine u životu naroda na području Timočke krajine u kojima je zdravstvena zaštita stanovništva bila na niskom nivou. Potrebe stanovništva za zdravstvenom zaštitom daleko su prevazilazile mogućnosti državne službe i privatne lekarske prakse. Stanovništvo u gradovima bilo je u povoljnijoj situaciji jer su lekari, osim u nekoliko seoskih naselja (Salaš, Jabukovac i Andrejevac), svi živeli i radili u gradovima. Brojnije seosko stanovništvo, a posebno ono u zabačenim selima, teško je dolazilo do lekara i često umiralo i od bolesti koje je bilo moguće lečiti. Seosko stanovništvo je umiralo i od posledica povreda jer nisu bili u mogućnosti da blagovremeno potraže i dobiju lekarsku pomoć.

U ovom radu, sa ciljem da se bliže opišu detalji iz života i rada lekara na području Timočke krajine, korišćena je arhivska građa iz Istorijskog arhiva Zaječara "Timočka krajina [1, 2]".

### II

Lekari su stub zdravstvene zaštite nekog područja, a njima u radu pomaže zdravstveno osoblje. Iz jednog "Spiska sanitetskog osoblja na teritoriji okruga Zaječar na dan 27. aprila 1944. godine" vidi se koji su lekari lečili bolesnike na području Timočke krajine. Pored bolesnih sa tog područja, pomoć sanitetskog osoblja u vidu lečenja očekivali su bolesni i ranjeni vojnici sa fronta, izbeglice i ratni zarobljenici. Iz pomenutog spiska se vidi da je u trenutku kada je on sačinjen na području Timočke krajine, "na licu mesta" bilo 39 lekara, ili po jedan lekar na 7387 stanovnika. Treba imati u vidu da se, s obzirom na vreme na koje se odnosi ovo istraživanje, broj lekara stalno menjao, povećavajući se i smanjujući, pre svega u zavisnosti od potreba za lekarima na frontu i u armiji, u tadašnjoj administraciji, u vezi sa mobilizacijom i demobilizacijom ili su se vratili iz zarobljeništva.

### *U Zaječaru su radili sledeći lekari:*

Dr Milan B. Mitrović obavljao je dužnost poverenika, a Dr Branko P. Kosanović dužnost sanitetskog referenta Okružnog narodnog odbora. Referent saniteta komande bio je Dr Stanislav Tadić.

Dr Ahilo Grezo bio je lekar zaječarskog područja, Dr Jevrem Stanojević lekar rudnika "Srpski Balkan". Na dužnosti garnizonskog lekara bila je Dr Olga Pavlović, a lekar Sreskog narodnog odbora bio je Dr Radomir Nikolić.

Bolnički lekari u Zaječaru su bili:

Dr Ljubica Arsović, specijalista za unutrašnje bolesti -šef "unutrašnjeg odeljenja" bolnice,  
Dr Krunoslav Popović - upravnik bolnice i šef ginekološkog odeljenja,  
Dr Miroslava Grujić-Đorđević -šef hiruruškog odeljenja bolnice,  
Dr Desanka Đermanović-Ivanović -lekар u Domu zdravlja,  
Dr Cvetko Gligorijević -lekar grada Zaječara,  
Dr Leposava Stevović lekar-činovnik okružnog ureda u Zaječaru,  
Dr Mileva Kestić - privatna lekarska praksa u Zaječaru.

### *U Negotinu su radili sledeći lekari:*

Dr Svetislav P. Atanasković, malariolog, upravnik zdravstvene stanice i sreski sanitetski referent Narodnog odbora,

lekari komande mesta: Dr Nikola Andelković i Dr Darinka Letić-Nikolić

Upravnik bolnice i šef hirurškog odeljenja -Dr Midrag K. Kostić

Šef unutrašnjeg odeljenja bolnice Dr Stanislava Ružić-Perić

Privatni lekari: Dr Draginja Zdravković i Dr Milan Đ. Stojković.

### *U Boru su radili sledeći lekari:*

Dr Božidar S. Ivković -Upravnik bolnice bratinske blagajne i sreski zdravstveni referent, Dr Georgije Pedanov, hirurg, lekar bratinske blagajne,

Dr Lepold Brnčić, zubni lekar bratinske blagajne,  
Dr Stevan Jokanović -lekar mesne bratinske blagajne,  
Dr Mihajlo Petrovski -lekar zdravstvene zadruge u Zlotu.

*U Knjaževcu su radili sledeći lekari:*

Dr Leka Đoković sreski sanitetski referent Narodnog odbora,  
Dr Radmilo Janković v. d. upravnika bolnice,  
Dr Radomir Vladić, hirurg na hirurškom odeljenju bolnice,  
Dr Evgenija K. Fijošina - privatni lekar.

*Pored pomenitih, u drugim naseljima na području Timočke krajine radili su sledeći lekari:*

Dr Radmilo Jokanović -v. d. upravnika u Boljevcu,  
Dr Jovan Panajotović -lekar bratinske blagajne u Majdanpeku,  
Dr Stojan Nikolić dužnost sreskog referenta Narodnog odbora u Donjem Milanovcu,  
Dr Jovan Zguricos, Sreski sanitetski referent narodnog odbora u Andrajevcu,  
Dr Mirko Subotić - sreski sanitetski referent i lekar komande mesta u Jabukovcu,  
Stevan Ilić-sreski sanitetski referent Opštinskog narodnog odbora u Salašu,  
Privatni lekar u Kladovu bio je Dr Ljutica Đ. Dimitrijević.

U spisku o kome je reč pomenuti su još lekari Dr Branko Krstić, sanitetski major, Dr Dragutin Paunović i Dr Milutin Milenović koji su se vratili iz zarobljeništva i "predloženi (su) za preuzimanje". Pomenuti je i Dr Milić Milivoje koji je živeo u Gamzigradskoj banji, ali bolestan i nesposoban za rad.

Većina lekara na području Timočke krajine obavljala je poslove u državnoj službi kao poverenici zdravlja i sanitetski referenti okruga i srezova, lekari komande mesta i gradskog lekara, zatim su radili kao bolnički lekari, lekari bratinskih blagajni u Boru i Majdanpeku, a samo mali broj bili su privatni lekari. Kako je bilo malo lekara a potrebe naroda za njima velike, bez obzira kakve su funkcije i dužnosti imali u tadašnjem sistemu zdravstvene zaštite, radili su, prema potrebi, istovremeno u bolnici, komandi mesta, po domovima zdravlja, narodnim ambulantama i bolnici i ambulantama, pri bratinskim blagajnama i svuda gde je to bilo potrebno. S obzirom na potrebe naroda za lečenjem, u 1945. godini dozvoljena je privatna

lekarska praksa lekarima u slobodno vreme kada nisu na "zvaničnom mestu". U jednom aktu od 19. februara 1945. godine zdravstvenog odeljenja Povereništva za zdravlje ASNOS-a u Beogradu, Okružom narodnooslobodilačkom odboru u Zaječaru, jasno se stavlja do znanja da je zabrana lekarima da rade privatno bila u suprotnostima sa pravima obolelih - "da za svoje lečenje mogu izabrati ili pozvati lekara koga žele". Dalje se kaže da "Privatna praksa nije zabranjena, niti se može zabraniti rešenjem ONO-a, dok u tome smislu ne budu izdata naređenja". Uz akt dostavljen je i pravilnik o nagradama koju su oni mogli naplatiti od bolesnika i to za jedan "dnevni pregled (od 6 časova ujutru do 8 časova posle podne" - 250 dinara, a u stanu 350. Za intravensku injekciju naplaćivali su 160, za intramuskularnu 80 a za subkutanu 50 dinara.

Među lekarima o kojima je prethodno bilo reči, njih tridesetoro bili su muškarci i bilo je devet žena. Četiri su bile neudate, a dve udovice. Među muškarcima lekarima trojica su bili neoženjeni a jedan udovac. Najveći broj lekara bili su porodični ljudi sa većim brojem dece. Dvojica lekara su imali po četvoro i troje dece. Po dva deteta bilo je u porodicama dvanaestoro lekara, a devetoro lekara je imalo po jedno. Bez dece je bilo četvoro lekara. Muškaraca lekara je bilo najviše u uzrastnoj dobi između 41. i 50. godine - 18, i između 51. i 60. - 7. Po jedan lekar bio je u starostnoj dobi od 21. do 30. godine života, od 31. do 40. i od 61. do 70. godine. Kada je reč o lekarima ženama, i tu je slična situacija. Pet lekarki je bilo u uzrastu između 41. i 50. godine starosti, a po jedna između 31. i 40. i 51. i 60. godine života. Lekari su dobro zarađivali, pa se može reći da su živeli bolje nego drugi. Većina je imala služavku.

### III

Jedan od razloga promena broja i sastava lekarskog kadra na području Timočke krajine bio je mobilizacija lekara za potrebe vojske. Iz jednog akta Okružnog narodnooslobodilačkog odbora od 2. februara 1945. godine može se saznati koje je sanitetsko osoblje mobilisano iz pomenutog okruga [3]. Povereništvo zdravlja Predsedništva ASNOS-a u Beogradu upozorenje da bi zbog mobilisanja sanitetskog osoblja, među kojima je bilo najviše lekara, došlo do "posledica u sanitetskoj organizaciji Okruga koje se ne bi moglo popraviti i usled kojih bi trpeo i vojni i civilni sanitet."

Ukupno je mobilisano 18 lekara i to: Dr Mićo Mićović, epidemiolog i upravnik Doma narodnog zdravlja, Dr Bosiljka Popović, šef tuberkuloznog odeljenja bolnice, Dr Dimitrije Popović, specijalista za dečje bolesti iz Zaječara, Dr Stevan Jokanović, rudarski lekar u Boru, Dr Veljko Milanović, lekar komande mesta u Andrejevcu, Dr Stevan Ilić, sreski lekar u Salašu, Dr Dara Letić-Nikolić, specijalista zaraznih bolesti, Dr Stanslava Perić-Ružić, bolnički lekar i Dr Draginja Zdravković, privatni lekar iz Negotina, Dr Slavko Pištelić, sreski lekar i upravnik bolnice u Kladovu za vojnu bolnicu u Kruževcu.

Dr Mićo Mićović mobilisan je na dužnost lekara "14 korpusa bolinice", kao i Dr Dimitrije Popović, šef dečjeg odeljenja, Dr Radmilo Spalajković, specijalista za uho, grlo i nos i šef ušnog odeljenja kao i Dr Časlav Babić, hirurg i šef hiruruškog odeljenja zaječarske bolnice. Pored pomenutih lekara, bio je mobilisan Dr Branko S. Milosavljević, privatni lekar, Dr Vladimir Kujundžić, lekar dečjeg doma u Negotinu, Dr Borivoje Ilić, saobraćajni lekar iz Knjaževca i Dr Sotir Stavridis, hirurg i šef hiruruškog odeljenja knjaževačke bolnice, Dr Kosta Mihajlović, referent sanitetske komande mesta u Boljevcu, Dr Aleksandar D. Anastasijević, lekar komande mesta u Boru, Dr Milivoje S. Kosanović, sreski lekar u Salašu, Dr Miodrag Jelisijević, hirurg sanitetski major i Dr Svetolik Pacić, uredski lekar, Dr Božidar Stanojević, lekar školske poliklinike iz Zaječara i Dr Radomir Vladić, hirurg i šef hirurškog odeljenja iz Knjaževca.

Okružni narodnooslobodilački odbor se zauzimao posebno da se demobiliše Dr Slavko Pištelić koji je uživao veliko poverenje tadašnjih vlasti i obavljao važne javno-zdravstvene funkcije sreskog lekara i sanitetskog referenta Komande mesta u Kladovu i vodio bolnicu, i mesto njega mobiliše Dr Ljutica Dimtrijević, privatni lekar, "bivši narodni poslanik i perjanica Stojadinovića i Cvetkovića koji nije sposoban, ni poverljiv da zameni mobilisanog Dr Pištelića pri NOO, Komandi mesta i da vodi bolnicu [4], tako da bi bio pogodan za vojnu službu. „Traženo je da oslobođi mobilizacije i Dr Mićo Mićović, epidemiolog, upravnik Doma narodnog zdravlja, sanitetski referent pri komandi mesta i jedan od glavnih rukovodilaca Sanitetske škole u Zaječaru za vojne i civile sanitarce [5].“ Ukaživalo se na njegovo slabo zdravlje i činjenicu da je imao izvađen bubreg. Traženo je da se oslobođi

obaveza mobilizacije Dr Stanislava Ružić-Perić, v.d. šefa unutrašnjeg odeljenja negotinske bolnice, jer je bila u šestom mesecu trudnoće kao i da se umesto njih mobiliše privatni lekar Dr Milan Stojković koji je bio neoženjen i bez dece. Odgovor na ovakve zahteve bio je da se tu ništa ne može uraditi jer je to "stvar vojnih vlasti i potrebe naše vojske". U prvim posleratnim godinama bilo je teško naći meru kako da se obezbedi sanitetski kadar da ne trpe potrebe „narodnooslobodilačke vojske i civilne potrebe saniteta Okruga“.

#### IV

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije naredilo je 10. septembra da se popišu i registruju svi lekari i sačini imenik lekara, kao i da se o registrovanju izda potvrda svakom lekaru koju će koristiti kada promeni mesto boravka i službu. Okružni narodni odbori imali su obavezu da, pošto sačine pisak svojih lekara, pošalju ga Ministarstvu koje je sačinilo glavni imenik za Srbiju. Iz spiskova lekara objavljuju se osnovni biografski podaci uz svrsishodan komentar iz drugih izvora. Obaveza prijavljivanja lekara bila je neizbežna, jer bi oni lekari koji se nisu njoj podvrgli mogli biti kažnjeni. Kada se lekar upiše u registar dobija, "pismenu potvrdu", a kada napusti područje gde radi, dužan je bio da se javi Okružnom narodnom odboru da dobije ispisnicu bez koje se ne može upisati u imenik Ogružnog odbora na čiju je teritoriju došao. Iz sačuvanih "Upitnika za lekare" koji su korišćeni za upisivanje u registar lekara na području Timočke krajine došlo se do biografskih podataka za sledeće lekare:

*Jokanović Lj. Dr Stevan*, lekar opšte prakse, na službi u bolnici bratinske blagajne u Boru, rođen je 5. oktobra 1899. godine u Ahenu u Nemačkoj, Srbin po pravoslavnoj veri, jugoslovenski državljanin. Bio je oženjen i imao je četiri sina: Ljubomira, Živorada, Miloša i Vojislava. Medicinski fakultet je završio u Beogradu 1928. godine, a pravo na rad dobio 1929. Govorio je srpski, a služio se francuskim i nemačkim jezikom. Za vreme rata radio je u Brestovačkoj banji kao upravnik i banjski lekar i kao lekar bolnice bratinske blagajne. U narodnooslobodilačkoj borbi je učestvovao "idejno i propagandno". Stanovao je u "borskom rudniku" u ulici Sarajevskoj broj 10.

*Pedanov I. Dr Georgije*, hirurg, lekar bolnice bratinske blagajne borskog rudnika,

rođen je 31. marta 1887. godine u Neforošču, u poltovkoj guberniji u Rusiji. Rus je po poreklu, "jugoslovenski podanik" pravoslavne vjerospovesti. Bio je oženjen i imao je sina Evgenija i čerku Katarinu. Diplomirao je na medicinskom fakultetu u Odesi 6. septembra 1913. godine. Pravo na lekarsku praksu dobio je oktobra 1924. godine. Govorio je ruski i srpski. Posle kapitulacije Jugoslavije zaposlio se kao lekar hirurg bratinske blagajne borskog rudnika. U narodnooslobodilačkoj borbi je učestvovao "idejno".

*Ivković S. Dr Božidar*, lekar opšte prakse, upravnik bolnice bratinske blagajne borskog rudnika, rođen je 1902. godine u Prokuplju. Radio je honorarno kao zdravstveni referent za borski srez. Bio je Srbin, jugoslovenski državljanin, pravoslavne vjerispovesti. Imao je ženu Sofiju i sina Danila. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1931. godine. Pravo na lekarsku praksu imao je od 1932. godine. Služio se francuskim i nemačkim jezikom. Od kapitulacije Jugoslavije 14. aprila 1941. pa do 25. avgusta 1942. proveo je u Nemačkoj kao jugoslovenski ratni zarobljenik, a od januara 1943. godine radio je lekar u bolnici bratinske blagajne borskog rudnika u Boru. U narodnooslobodilačkoj borbi učestvovao je "idejno". Stanovao je borskom rudniku u Ljubljanskoj ulici broj 2.

*Anastasijević D. Dr Aleksandar*, lekar opšte prakse u bolnici bratinske blagajne borskih rudnika u Boru, rođen je 16. jula 1900. godine u Kragujevcu. Bio je i lekar mesnog narodnog odbora u Boru. Bio je Srbin, jugoslovenski državljanin, pravoslavne vjerispovesti. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beču 1927. godine. Pravo na lekarsku praksu imao je od 1929. godine. Govorio je francuski i nemački jezik. Vreme kapitulacije proveo je kao lekar u bolnici bratinske blagajne u Boru. U narodnooslobodilačkom pokretu učestvovao je "idejno". Bio je oženjen, bez dece. Stanovao je u borskom rudniku u Sarajevskoj ulici broj 5 a.

*Džinić Dr Fadil*, ginekolog i operator, lekar hirurškog odeljenja bolnice mesne bratinske blagajne u Boru, rođen je 28. septembra 1909. godine u Banjoj Luci. Bio je Hrvat po poreklu, jugoslovenski državljanin, muslimanske veroispovesti. Završio je Medicinski fakultet u Zagrebu. Govorio je francuski i nemački jezik. Od kapitulacije Jugoslavije do 1942. godine proveo je kao

asistent ginekološke klinike u Zagrebu, a od te godine do oslobođenja bio je na radu u Nemačkoj. Jedno vreme posle oslobođenja radio je na IV odeljenju Glavne vojne bolnice u Zagrebu, a posle toga u bolnici bratinske blagajne borskog rudnika. Bio je oženjen i imao je kćer Faridu.

*Brenčić J. Dr Leopold*, Zubni lekar bolnice mesne bratinske blagajne u Boru, specijalista za usne i zubne bolesti, rođen je 18. oktobra 1905. godine u Petcu u Sloveniji. Slovenac po poreklu, jugoslovenski državljanin, katoličke veroispovesti. Završio je Medicinski fakultet u Pragu. Od kapitulacije Jugoslavije do oslobođenja proveo je kao zubni lekar u bolnici mesne bratinske blagajne u Boru. Nije učestvovao u narodnooslobodilačkom pokretu. Bio je oženjen, bez dece. Stanovao je u borskom rudniku u Sarajevskoj ulici broj 1.

*Panajotović J. Dr Jovan*, lekar bratinske blagajne u Majdanpeku, rođen je 1877. godine u Beogradu. Završio je Medicinski fakultet u Gracu u Austriji. Pravo na lekarsku praksu imao je od 1906. godine. Govorio je nemački jezik. Vreme od kapitulacije Jugoslavije do oslobođenja proveo je u Beogradu i Majdanpeku, gde je i posle toga radio kao lekar bratinske blagajne. U narodnooslobodilačkoj borbi nije učestvovao zbog starosti i bolesti. Bio je oženjen i bez dece.

*Gligorjević I. Dr Milan*, sreski sanitetski referent, rođen je 14. septembra 1895. godine u Donjem Milanovcu. Sporedna služba mu je bila lekar bratinske blagajne u Donjem Milanovcu i Direkcije rečne plovidbe. Bio je Srbin po poreklu, jugoslovenski državljanin, pravoslavne vere. Medicinski fakultet završio je 1930. godine u Beogradu. Pravo na lekarsku praksu imao je od 1931. godine. Nije imao posebnu specijalnost u struci. Govorio je nemački, francuski i rumunski. Nemci su ga zarobili 1941. godine kao upravnika vojne bolnice u Kruševcu i pustili kući u maju mesecu kao bolesnog. Od tada je živeo u Donjem Milanovcu kao otpušten iz državne službe od okupatora. Dobrovoljno je stupio u jedinicu 25. divizije kao lekar 16. brigade 9. septembra. Radio je kao lekar u hirurškoj ekipi tih jedinica i kao epidemiolog do 30. marta 1945. godine, učestvujući u svim borbama tih jedinica po Srbiji i Bosni. Bio je oženjen i imao je dva sina.

*Atanasković P. Dr Svetislav*, malariolog, upravnik doma zdravlja u Negotinu, rođen je 3. maja 1895. godine u Mozgovu, u aleksinackom srežu. Sporedna služba mu je bila sreski sanitetski referent i saobraćajni lekar. Bio je

Srbin po poreklu, jugoslovenski državljanin, pravoslavne verospovesti. Završio je Medicinski fakultet u Parizu 1924. godine. Pravo na lekarsku praksu imao je od 1925. godine. U vreme kapitulacije Jugoslavije bio je jedno vreme u zaprobljeništvu, da bi se obreo kao izbeglica u Negotinu gde je do oslobođenja sarađivao sa sreskim narodnooslobodilačkim odborom. Bio je oženjen i imao je sina [6].

*Stojković D. Dr Milan*, lekar celokupnog lekarstva, privatni lekar, rođen je 20. aprila 1889. godine u Negotinu. Radio je i kao saobraćajni lekar. Srbin je bio po poreklu, jugoslovenski podanik, pravoslavne veroispovesti. Medicinski fakultet je završio 1924. godine u Parizu, a pravo na lekarsku praksu stekao je 1918. godine. Pre II svetskog rata bio je narodni poslanik i pokretao je incijative za izgradnju vodovoda po nekim selima Negotinske krajine. Od kapitulacije Jugoslavije do oslobođenja bio je jedno vreme u zarobljeništvu, a zatim u Negotinu. U narodnooslobodilačkoj borbi je učestvovao kao lekar komande mesta i područja. Bio je neoženjen. Stanovao je u Dušanovoj ulici u Negotinu [7].

*Andelković Dr Nikola*, lekar opšte medicine, radio je kao uredski lekar-činovnik. Rođen je 28. decembra u Negotinu. Medicinu je završio januara 1924. godine kada je stekao i pravo na lekarsku praksu. Mobilisan je 6. septembra 1944. godine i radio je kao lekar komande mesta i područja. Bio je oženjen i otac jednog deteta. Stanovao je u Voskresenskoj uluci broj 13. u Negotinu [8].

*Kostić K. Dr Miodrag*, hirurg, upravnik bolnice u Negotinu i šef hirurškog odjeljenja, rođen je 4. avgusta 1895. godine u Kragujevcu. Bio je po poreklu Srbin, jugoslovenski podanik, pravoslavne veroispovesti. Medicinski fakultet je završio 12. jula 1922. u Lionu, u Francuskoj. Pravo na lekarsku praksu stekao je 1923. godine. Govorio je dobro francuski, a služio se engleskim i nemačkim jezikom. Posle kapitulacije Jugoslavije bio je dve godine u zarobljeništvu, a nakon toga vratio se u Negotin. Nije učestvovao u narodnooslobodilačkoj borbi, osim što je lečio ranjenike. Bio je oženjen i nije imao dece. Stanovao je u ulici Kraljevića Marka broj 4. u Negotinu [9].

*Arsović S. Dr Ljubica*, specijalista za unutrašnje bolesti, šef odjeljenja za unutrašnje bolesti negotinske bolnice, rođena je 25. decembra 1900. godine u Beogradu, Srpskinja po

poreklu, jugoslovenski podanik, pravoslavne vere. Medicinski fakultet je završila u Beogradu 26. aprila 1926. godine, a pravo na lekarsku praksu stekla je 1930. godine. Služila se francuskim i nemačkim jezikom. U periodu od kapitulacije Jugoslavije do oslobođenja radila je kao lekar unutrašnjeg odjeljenja zaječarske bolnice, a zatim na istoj funkciji od 15. jula 1945. godine u negotinskoj bolnici. Nije učestvovala u narodnooslobodilačkoj borbi. Bila je neodata. Stanovala je u ulici Stanoja Nešića broj 3, u Negotinu [10].

Pored pomenutih lekara, početkom 1946. godine na području Timočke krajine radili su i ovi lekari:

Dr Radomir Nikolić iz Trnavca, rođen 1899. godine, radio je kao sreski sanitetski referent; Dr Cvetko Gligorjević iz Malog Jasenovca, rođen 1915. godine, radio je kao gradski sanitetski referent u Zaječaru; Dr Leko Đolović, rođen 1893. godine, obavljao je dužnost sanitetskog referenta u Knjaževcu; Dr Milutin Milenović, rođen 1901. godine u Knjaževcu, bio je lekar u istom mestu; Dr Aleksandar Pavlovski, rođen 1904. godine u Kijevu, Dr Kosta Mihajlović, rođen 1883. godine u Trnjaju i Dr Stevan Ilić rođen 1998. godine u Donjim Kamenicama.

Izvori podataka : Istoriski arhiv Zaječar

1. IAZ, fond ONO, fascikla XXX/ 1945.
2. IAZ, fond ONO, fascikla XXXI/1946.
3. IAZ, fond ONO, fascikla XXX, broj 1555/2/1945.
4. IAZ, fond ONO, fascikla XXX, broj 1555/2/1945.
5. IAZ, fond ONO, fascikla XXX, broj 1555/2/1945.
6. IAZ, fond ONO, fascikla XXXI, broj 2330/14/1946.
7. IAZ, fond ONO, fascikla XXXI, broj 2330/14/1946.
8. IAZ, fond ONO, fascikla XXXI, broj 2330/14/1946.
9. IAZ, fond ONO, fascikla XXXI, broj 2330/14/1946.
10. IAZ, fond ONO, fascikla XXXI, broj 2330/14/1946.

## UPUTSTVO SARADNICIMA

### ***Timočki medicinski glasnik***

objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove dvojezično, na srpskom i engleskom jeziku iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada a Uredništvo zadržava pravo promene kategorije uz saglasnost autora.

**Rukopise** treba pripremiti u skladu sa vankuverskim pravilima: *UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na veb sajtu, ICMJE: [www.icmje.org](http://www.icmje.org), kao i na [www.tmg.org.rs/saradn.htm](http://www.tmg.org.rs/saradn.htm)

Pri pisanju teksta na engleskom jeziku treba se pridržavati jezičkog standarda American English i koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima a ime mesto proizvodjača treba navesti u oblim zagradama.

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji (osim u vidu nereceniranih sažetaka u zbornicima radova).

Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: [www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)), skeniranim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju, uobičajeno dva recenzenta. Zbornici radova u suplementima se ne recenziraju.

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koji ga mogu identifikovati ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije (2 recenzenta) biće prihvачen za objavljivanje. Posle dobijanja pozitivne recenzije, da bi se rad objavio u elektronskoj verziji na sajtu [www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs) i štampao, potrebno je da se uplati naknada za troškove obrade članka, lektorisanje i troškove štampanja za Timočki medicinski glasnik **samo za prvog autora, koja iznosi četiri hiljade dinara (4000 RSD) na tekući račun.** (Tekući račun: 205-167929-22 Srpsko lekarsko društvo-Podružnica Zaječar; svrha: obrada materijala za TMG).

### **TEHNIČKI ZAHTEVI**

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi, počevši od volumena 45, dvojezično, na srpskom (ćirilica ili latinica) i engleskom jeziku. Radovi koji se šalju samo na srpskom ili samo na engleskom jeziku, neće se uzeti u razmatranje. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: [tmgglasnik@gmail.com](mailto:tmgglasnik@gmail.com)

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: paunkovic\_tiroidea\_originalni.doc).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. **Tabele, slike i grafikone umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu.** Prihvatlji formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i png.

### VRSTE RUKOPISA

**Originalni rad** je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika (do 12 stranica teksta).

**Pregledni članak** obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

**Prikaz bolesnika** rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. **Sastavni delovi rada su:** a) **uvod**-(cilj rada kao poslednji pasus uvoda), b) **prikaz bolesnika**, c) **diskusija** i d) **zaključak**. Za razliku od originalnih istraživanja izostaviti poglavje metodologija i rezulat rada. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 4 tabele, ili 4 slike i do 25 referenci (ukupno do 6 stranica teksta). Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. prikazi bolesnika ne smeju imati više od 5 autora.

**Člancima iz istorije medicine** i zdravstvene kulture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 2500 reči (6 stranica).

Objavljaju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta). Pisma redakciji imaju do 400 reči, ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka. Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi didaktičkog karaktera.

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba **vidno posebno naznačiti u napomeni posle sažetka a pre teksta**. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i

vreme održavanja, da li je rad i kako publikovan (npr. isti ili drugačiji naslov ili sažetak).

**OBIM RADOVA.** Celokupni rukopis rada koji čine: naslovna strana, sažetak, tekst rada, spisak literature, svi prilozi odnosno nazivi za njih i legenda (tabele, grafikoni, slike, sheme, crteži) mora iznositi za originalni rad, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5000 reči a za prikaz bolesnika, preliminarno i kratko saopštenje, rad za praksu i edukativni članak do 3000 reči; ostali radovi mogu imati najviše 1500 reči.

**Video radovi** mogu trajati 5-7 minuta i biti u formatu avi, mp4 (flv). U prvom kadru filma mora se navesti: u nadnaslovu Timočki medicinski glasnik, naslov rada, imena i prezimena i srednje slovo svih autora rada (ne filma), godina izrade. U drugom kadru mora biti usnijmljen tekst rada u vidu sažetka do 350 reči. U poslednjem kadru filma navesti imena tehničkog osoblja (režija, snimatelj, svetlo ton, fotografija i drugo). Uz video radove dostaviti: posebno tekst u vidu sažetka (apstrakta), jednu fotografiju kao ilustraciju prikaza, izjavu potpisano od tehičkog osoblja da se odriče autorskih prava u korist autora rada.

**ETIČKA SAGLASNOST.** Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisano pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobrenje nadležnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životnjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora ustanove i treba da su u saglasnosti s pravnim standardima. Podaci o tome moraju biti navedeni u odeljku

**AUTORSTVO.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu konцепцијi rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa pojedinačno za svakog koautora u okviru obrasca Submission Letter. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje

istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u Zahvalnici s opisom njihovog doprinosa radu, naravno, uz pisani pristanak.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA.** Uz rukopis se prilaže potpisana izjava u okviru obrasca ZA AUTORSTVO Submission Letter kojom se autori izjašnjavaju o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa posetiti internet-stranicu Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (World Association of Medical Editors - WAME; <http://www.wame.org>) pod nazivom „Politika izjave o sukobu interesa“. Na kraju rada, ispod odeljka Napomene, treba u posebnom odeljku Sukob interesa izjasniti se o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu i to za svakog autora pojedinačno (puno ime autora ili inicijali). Na pr. Zoran Petrović: Krka (predavač). Ljiljana Aleksić: nema. Mila Bastać: Pfizer, Sanofi, Bristol-Meyers Squibb (predavač, počasni konsultant, istraživač na naučnom projektu).

**PLAGIJARIZAM.** Od 1. januara 2019. godine svi rukopisi podvrgavaju se proveri na plagijarizam/autoplajgijarizam preko SCIndeks Assistant-Cross Check (iThenticate). Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplagijarizam biće odbijeni, a autori sankcionisani.

**SKRAĆENICE.** Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba nавести pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u sažetku, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**DECIMALNI BROJEVI.** U tekstu rada na engleskom jeziku, u tabelama, na grafikonima i drugim prilozima decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr.  $12.5 \pm 3.8$ ), a u tekstu na srpskom jeziku sa zarezom (npr.  $12,5 \pm 3,8$ ). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

**JEDINICE MERA.** Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - m, kilogram (gram) - kg (g), litar - l) ili

njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ( $^{\circ}\text{C}$ ), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mmHg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

**ZAHVALNICA.** Navesti sve saradnike koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

**STRUKTURA RADA I PRIPREMA RUKOPISA.** Svi podnaslovi se pišu velikim masnim slovima (bold). Originalni rad, metaanaliza, preliminarne i kratko saopštenje obavezno treba da imaju sledeće podnaslove: Uvod (Cilj rada nавesti kao poslednji pasus Uvoda), Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura.

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada;

**Obavezno je dostaviti:**

predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr);

**ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora;**

**punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju.**

**SAŽETAK (abstrakt)**

Sledi sažetak NA SRPSKOM I ENGLESKOM jeziku (najbolje do 350 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Zaključak ne sme biti uopšten, već mora biti direktno povezan sa rezultatima rada. Za prikaze bolesnika sažetak treba da ima sledeće delove: Uvod (u poslednjoj rečenici

navesti cilj), Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova sažetak nema posebnu strukturu.

U sažetku ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom i engleskom jeziku jeziku (key words). Ne treba da se ponavljaju reči iz naslova a ključne reči treba da budu relevantne ili opisne i prema MESH pravilima (dostupno na veb sajtu <https://www.nlm.nih.gov/mesh>).

#### **UVOD**

Sledeći deo rada je **UVOD** (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim **ciljem članka** u posebnom paragrafu na kraju uvoda.

**MATERIJAL I METODE RADA** (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i GENERIČKA IMENA LEKOVA I DIJAGNOSTIČKIH REAGENASA.

**TIP ISTRAŽIVANJA** Transverzalni, longitudinalni, koje su revelantne dijagnostičke metode korišćene, odnosno kako je meren efekat terapije kohortna studija, DEFINICIJA FORMIRANJA kontrolne grupe statističkih metoda koje su korišćene.

**KLINIČKA** istraživanja. Klinička istraživanja se definisu kao istraživanja uticaja jednog ili više sredstava ili mera na ishod zdravlja. Registarски broj istraživanja se navodi u poslednjem redu sažetka.

**REZULTATE** (sa istoimenim BOLDIRANIM pod-naslovom) prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate.

**ZAKLJUČAK** (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavljju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i

naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštре i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4-5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

#### **NAVOĐENJE LITERATURE**

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabrala prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al“. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

#### **Članci u časopisu**

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. Biol Reprod. 2003; 68 (2): 595-603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Efect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. Lancet. 2000; 355: 451-5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. BMJ. 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. Pharmacol Res Commun. 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

#### **Knjige i druge monografije**

Autor je osoba(e):

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autor:

Brown AM, Stubbs DW, editors. Medical physiology. New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. *Equalities and inequalities in health*. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. *Economics and health*: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia. Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. *Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society*; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987. p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

#### ***Elektronski materijal***

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs*. 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/jun/e/Wawatch.htm>

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15; 100 (10): 3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-

2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

#### **PROPRATNO PISMO (SUBMISSION LETTER).**

Uz rukopis obavezno priložiti obrazac koji su potpisali svi autori, a koji sadrži: 1) izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, 2) izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva, i 3) kontakt podatke svih autora u radu (adrese, imejl adrese, telefone itd.). Blanko obrazac treba preuzeti sa internet-stranice časopisa. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reproducovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**NAPOMENA.** Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pripremu rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet članaka i redovnost izlaženja časopisa. Za sve dodatne informacije, molimo da se obratite na:

#### **ADRESA REDAKCIJE**

Timočki medicinski glasnik, Zdravstveni centar Zaječar, Pedijatrijska služba, Rasadnička bb, 19000 Zaječar  
Ordinacija "Dr Bastać", Kosančićev venac 16  
19000 Zaječar  
Telefoni: 063402396, 019432333  
[tmgglasnik@gmail.com](mailto:tmgglasnik@gmail.com)  
<http://www.tmg.org.rs/>

TJMOČKI  
MEDICINSKI  
GLASNIK

TJMOK  
MEDICAL  
GAZETTE