

# TMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



# TMOK MEDICAL GAZETTE

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

Izlazi od 1976.  
has been published since 1976.

Godina 2024

Vol. 49 Broj 1i2

Year 2024

Vol. 49 No. 1&2

YU ISSN 0350-2899



Darko Nikolić  
**PEJZAŽ**

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

Izlazi od 1976.  
has been published since 1976.

## UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

### GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/ EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

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

### POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG 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 Arandelović /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

## ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

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

## ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmglasnik@gmail.com  
dusanbastac@gmail.com

## WEB ADRESA/WEB ADDRESS

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 - Каталогизacija 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 2006-2024

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

## SADRŽAJ

### ORIGINALNI RAD

<i>Slađana Ž. Živanović</i> SAMOPROCENA FARMACEUTA U VEZI SA PRAKSOM IZDAVANJA ANTIBIOTIKA U JAVNIM APOTEKAMA.....	5
--	---

### PREGLEDNI ČLANAK

<i>Zoran Joksimović, Dušan Bastać, Snežana Pavlović</i> METEORIZAM I ABDOMINALNA DISTENZIJA .....	14
--	----

### PREGLEDNI ČLANAK SA PRIKAZIMA SLUČAJA

<i>Marijana C Jandrić-Kočić</i> MELANONIHIJA KAO DIJAGNOSTIČKI IZAZOV .....	23
--	----

### PRIKAZ SLUČAJA

<i>Eva Stojković, Tanja Stefanović</i> KARCINOM KRAJNIKA – PRIKAZ SLUČAJA .....	29
--	----

<i>Mirjana Puškarević, Borislava Radmilo, Vesna Vuletić Stanojević, Miroslava Đukić Smiljanić, Teodora Delibašić, Vladimir Petković</i> PRIKAZ SLUČAJA SUBAKUTNOG TIREOIDITISANAKON INFEKCIJE VIRUSOM SARS COV-2 .....	32
---	----

<i>Vanja Bosić, Boris Golubović, Vladimir Knežević, Aleksandra Dickov, Dušan Kuljančić</i> ZNAČAJ DISTINKCIJE UNIPOLARNE DEPRESIJE I DEPRESIVNE EPIZODE KOD BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA- – PRIKAZ SLUČAJA .....	35
--	----

### ISTORIJA MEDICINE

<i>Jelena Horvat, Ranka Kravić, Vladimir Petković, Fotina Gavrić Jovanović, Dijana Piljić, Eva Stojković</i> DOKTOR VOJISLAV SUBOTIĆ – ŽIVOT I DELO UTEMELJIVAČA SRPSKE HIRURGIJE .....	40
--	----

UPUTSTVO SARADNICIMA.....	47
---------------------------	----

615.33(497.11)"2022"  
616-051:614.253.8  
COBISS.SR-ID 146784265

## САМОПРОЦЕНА ФАРМАЦЕУТА У ВЕЗИ СА ПРАКСОМ ИЗДАВАЊА АНТИБИОТИКА У ЈАВНИМ АПОТЕКАМА

Слађана Ж. Живановић

АПОТЕКАРСКА УСТАНОВА МЕЛИСА, МАЈУР, ШАБАЦ, СРБИЈА

**САЖЕТАК: Увод:** Приближно на истеку једног века након открића пеницилина, свет се суочава са развојем резистенције бактерија према антибиотицима. У фокус нашег рада стављен је фармацеут, као један од кључних актера у ланцу издавања антибиотика. Истраживањем смо желели да утврдимо ниво знања запослених у апотекама града и општине Шабац у републици Србији о антибиотицима, антимикубној резистенцији, законским оквиру који регулише област издавања антибиотика, као важних фактора самопроцене пракси издавања антибиотика у јавним апотекама. **Циљеви:** (1) да се испитају знања запослених у апотекама о антибиотицима, антимикубној резистенцији (AMP) и законском оквиру који регулише област издавања антибиотика; (2) да се истражи пракса издавања антибиотика у јавним апотекама; (3) да се процене разлике у пракси издавања антибиотика у односу на пол испитаника, локацију апотеке и ниво образовања. **Методологија:** Спроведена је студија пресека применом наменски креираног упитника путем одговора на 33 питања из попуњеног упитника, којим су испитаници самопроцењивали знања везана за антибиотике и праксу у издавању антибиотика у последњих шест месеци. У истраживању су учествовали здравствени радници свих нивоа фармацеутског образовања запослени у готово свим апотекама на територији града Шапца (укључујући градске и сеоске апотеке). Подаци су прикупљани у периоду од марта до августа 2022. године. **Резултати:** Укупан број испитаника у истраживању био је 229, а велика већина била је женског пола. У погледу формалног образовања највише испитаника чинили су дипломирани фармацеути (59%), затим виши фармацеутски техничари (3,5%) и фармацеутски техничари (37,6%). Када су у питању вирусне инфекције 95,2% испитаника знало је да су антибиотици у том случају неефикасни; док 72,6% испитаних сматра да акутну бол у грлу не треба лечити антибиотицима. Чак 99,6% испитаника је потврдило исказ да неодговарајућа употреба антибиотика утиче на пораст резистенције на антибиотике. Такође, 96,5% испитаника потврдно се изјаснило да издавање антибиотика без рецепта доводи до развоја резистенције на антибиотике. Укупно 90,8% испитаника је свесно да фармацеути у складу са постојећим законским прописима могу бити кажњени ако издају антибиотик без рецепта. У пракси је и даље присутно издавање антибиотика без рецепта у одређеним ситуацијама. Иако ова појава нија пречеста на основу анкетног одговора: "увек прописујем без рецепта на захтев пацијента" за испитиване локализације инфекција то се дешава у малом броју 1,4% до 4,0% случајева. Међутим, на основу одговора: "понекад прописујем без рецепта на захтев пацијента" то се дешава чешће код одређених клиничких стања и тегоба: најчешће инфекције уринарног тракта у чак 52% случајева, инфицираних рана- 42,4%, акутне упале грла у 29,8% и дијареје-15,7%, а најређе код обичне прехладе и кашља у 9,2%. На захтев пацијента, већина испитаника - 79,9% никада не издаје антибиотик без рецепта али ипак глобално 20,1% испитаника понекад издаје антибиотик без рецепта или извешатаја лекара. **Закључак:** На основу резултата на узорку од 229 испитаника фармацеута и фармацеутских техничара закључује се да је у пракси и даље присутно издавање антибиотика у одређеним ситуацијама без рецепта. Иако ова појава нија пречеста од одговора: "увек прописујем без рецепта на захтев пацијента" за испитиване локализације инфекција (1,4% до 4,0%), а понекад код одређених стања и тегоба, најређе код обичне прехладе и кашља 9,2% а најчешће код инфекције уринарног тракта-52%, На захтев пацијента 79,9% испитаних никада не издаје антибиотик без рецепта али ипак глобално 20,1% испитаника понекад издаје антибиотик без рецепта или извешатаја лекара. Антимикубна резистенција је системско питање, које неоспорно захтева тимски рад свих чинилаца у друштву где је улога фармацеута и фармацеутских техничара једна од најзначајнијих.



**Кључне речи:** антибиотици, резистенција на антибиотике, фармацеути, издавање антибиотика у јавним апотекама.

#### УВОД

Антибиотици постају све неефикаснији како се отпорност на лекове шири глобално, што доводи до теже лечивих инфекција и повећане смртности. С обзиром да је прошло више деценија од почетка масовне примене антибиотика, развој резистенције бактерија према антибиотцима је један очекивани процес еволуције у смислу генетских адаптација бактерија на ситуацију у окружењу. Кад се има у виду кратко време од само 20 минута за које се број многих бактерија дуплира, онда постаје јасно колико су велике могућности за развој резистенције [1]. Отпорност бактерија на антибиотике данас представља једну од највећих претњи за глобално здравље. Отпорност на антибиотике јавља се природно, али нерационална употреба антибиотика убрзава овај процес, што последично доводи до повећане смртности, продуженог боравка у болници и виших медицинских трошкова. Према подацима о потрошњи антибиотика, Република Србија заузима високо место међу европским земљама, док је висок ниво резистенције забележен код свих испитиваних врста бактерија у нашој земљи, слично као и у земљама Јужне и Источне Европе [2]. Масовном употребом антибиотика, временом се јавио значајан проблем антимикробне резистенције (Antimicrobial resistance/AMR: даље AMP). AMP је првобитно био решен развојем нових класа антимикробних средстава и хемијском модификацијом постојећих. Међутим, развој нових антимикробних лекова није ишао у корак са способношћу микроба да развију резистенцију. Као последица тога, AMP је сада глобални изазов за јавно здравље и ескалирајућа претња контроли заразних болести широм света. AMP резултира продуженом болешћу, већим ризиком од ширења инфекције, повећаним морбидитетом и већом стопом морталитета, са повезаним повећањем финансијских и друштвених трошкова [3].

На глобалном нивоу, Светска здравствена организација (World Health Organization/WHO: даље СЗО) као координирајуће тело светског јавног здравства, увиђајући проблем нерационалне употребе антибиотика, а тиме и њихове све веће неефикасности, покренула је конкретне акције међу земљама чланицама Уједињених нација на ову тему. На заседању Светске здравствене скупштине 2015. године посвећене развоју и примени мултисекторских националних акционих планова, земље чланице су се обавезале на оквир представљен у Глобалном акционом плану (Global action plan on antimicrobial resistance/GAP: даље ГАП) 2015. године о AMP-у. Овај план су касније одобрила Управна тела Организације за храну и пољопривреду Уједињених нација (Food and Agriculture Organization/FAO: даље ФАО) и Светске организације за здравље животиња (World Organisation for Animal Health/OIE: даље ОИЕ) [4]. Одмах после усвајања ГАП-а за решавање AMP-а, Међународна фармацеутска федерација (International Pharmaceutical Federation/FIP: даље ФИП) као глобална федерација националних удружења фармацеута и фармацеутских научника, објавила је исте, 2015. године документ под називом „Борба против антимикробне резистенције: допринос фармацеута“ (оригинално „Fighting Antimicrobial Resistance: The Contribution of Pharmacists“). Овај информативни документ, представио је преглед различитих активности у које су укључени фармацеути, а које имају за циљ спречавање AMP-а и заустављање AMP стопе. Разлог за доношење оваквог документа је јединствена позиција фармацеута у здравственим системима, која их чини најприступачнијим здравственим радницима, чиме је њихова улога у решавању проблема AMP-а, незаменљива. ФИП наставља да се у континуитету бави борбом против AMP-а, у складу са плановима деловања који сежу све до 2030. Године [5]. У складу са иницијативама Уједињених нација, Светске здравствене организације, Европског центра за превенцију и контролу болести, Међународне фармацеутске федерације и других релевантних међународних здравствених институција, од новембра 2015. године Министарство здравља Републике Србије се прикључило глобалним напорима за сузбијање антимикробне резистенције и рационалну употребу антибиотика. Министарство здравља формирало је Радну групу за израду националног водича добре клиничке праксе за рационалну употребу антибиотика са циљем да се добије свеобухватни, на доказима засновани и у пракси употребљиви водич. Национални водич добре клиничке праксе требао је да мотивише здравствене раднике да у својој свакодневној пракси користе препоруке засноване на доказима и на тај начин допринесу унапређењу квалитета и безбедности пацијената у систему здравствене заштите Републике Србије [6]. Недуго затим, Влада Републике Србије је 7.

фебруара 2019. године донела Уредбу о Националном програму за контролу резистенције бактерија на антибиотике [7]. Држава је у последњих неколико година отпочела са одређеним организованим мерама, које су пре свега обухватиле едукацију здравствених професионалаца, медијску кампању са циљем подизања свести о значају рационалне употребе антибиотика и претњи антимикуробне резистенције међу здравственим радницима и грађанима, јачање капацитета микробиолошких лабораторија, као и израду стратешких докумената итд. [8]. Међутим, који су ефекти свих ових мера, још је тешко процењивати.

На свест фармацеута о проблемима антимикуробне резистенције и рационалне употребе антибиотика, сваке године подсећа и Светска недеља свести о антимикуробној болести (World Antimicrobial Awareness Week) која представља део глобалне кампање са циљем повећања свести и разумевања АМР-а и обележава се од 18. до 24. новембра. Она подстиче добру праксу у јавности, и подстиче све кључне актере на деловање у циљу смањења даље појаве и ширење АМР-а [9]. Овај дан се обележава и код нас, и то превасходно као 18. новембар - Европски дан посвећен рационалној употреби антибиотика, чији циљ је сличан, а то је да се скрене пажња стручњака и јавности на опасност која прети јавном здрављу због резистенције бактерија на антимикуробне лекове и да се повећа свест о потреби рационалне примене антибиотика. Све ове мере, утицале су да се код фармацеута у последњих неколико година, знатно подигне свест о овим проблемима. На крају, треба истаћи да се као важни фактори самопроцене фармацеута у пракси издавања антибиотика неизоставно намећу и индивидуални ниво знања фармацеута, инспекцијски надзор, недостатак времена за посвећивање сваком пацијенту понаособ, тежња за профитом и „стимулишуће“ награде, познавање законских прописа, личне особине и други.

### ЦИЉЕВИ

Специјалистички рад<sup>1</sup> из којег је произишао овај текст, поставио је три специфична циља на које је требало да одговори спроведено истраживање ато су:

- испитивање општих знања о антибиотикима, о АМР-у и законским оквирима у популацији здравствених радника који су запослени у апотеци (фармацеути и фармацеутски техничари);
- испитивање праксе издавања антибиотика у одређеним ситуацијама (код вирусних инфекција, бола у грлу, прехладе, уринарних инфекција, инфицираних рана и других стања) у јавним апотекама (државним и приватним);
- проценити разлике у пракси издавања антибиотика према полу испитаника, локацији апотеке и нивоу образовања.

Као општи циљрад је имао задатак да емпиријски представи самопроцену фармацеута у вези са праксом издавања антибиотика у јавним апотекама.

### МЕТОДОЛОГИЈА

Спроведена је студија пресека применом наменски креираног упитника којим су испитаници самопроцењивали знања везана за антибиотикеипраксу у издавању антибиотика у последњих шест месеци. У истраживању су учествовали здравствени радници свих нивоа фармацеутског образовања (магистри, мастер, дипломирани, техничари) запослени у готово свим апотекама на територији града Шапца (укључујући градске и сеоске апотеке). Посебно, учешће у испитивању узели су и посетиоци ван територије града Шапца, присутни на XV стручној конференцији „Маркетинг у фармацији“, одржаној у Шапцу, 19. марта 2022. године под радним називом „Нова знања, вештине и компетенције здравствених радника – изазов у 21. веку“, у организацији Апотекарске установе „Мелиса“ и велерогије „Лин“ из Шапца. Подаци су прикупљени у периоду од марта до августа 2022. године. Подаци су обрађивани помоћу статистичког програма SPSS-а коришћењем дескриптивне анализе (фреквенца, средња вредност и стандардна девијација). Ради процене постојања статистички значајних разлика у заступљености одређених социо-демографских карактеристика и показатеља знања коришћен је Пеарсонов Хи-квадрат тест ( $\chi^2$ ). Просечне вредности и расипање параметара за које је доказано да потичу из

<sup>1</sup>Специјалистички рад „Самопроцена фармацеута у вези са праксом издавања антибиотика у јавним апотекама“, одбрањен је 24. марта 2023. године на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду, на смеру фармацеутски менаџмент и маркетинг.

популације са нормалном расподелом приказане су као средње вредности  $\pm$  стандардне девијације. Упитник је креиран за потребе овог специјалистичког рада, а већим делом је настао модификацијом упитника коришћеног у спец. раду Ане Балаћ [10]. Експертски панел од четири стручњака (два магистра фармације са искуством од преко 20 година у апотекарској делатности, два универзитетска наставника са искуством у истраживању фармацеутске праксе) извршио је додатно прилагођавање упитника, ослањајући се на промене у пракси које су се догодиле у периоду од претходног истраживања, а које су се односиле на издавање антибиотика у Републици Србији. Додатно, узета су у обзир ограничења уочена у претходном истраживању, Национални водич добре клиничке праксе за рационалну употребу антибиотика, као и оригинално истраживање Shukry Zawahir и сарадника [11], које је послужило са креирање иницијалне верзије упитника из истраживања Ане Балаћ.

Упитник који смо користили у истраживању се састојао из три одељка:

- Одељак 1. Знања везана за антибиотике;
- Одељак 2. Практика у издавању антибиотика у последњих шест месеци;
- Одељак 3. Социо-демографски подаци

## РЕЗУЛТАТИ

У току истраживања испитаницима је подељено укупно 400 упитника. Како се попуњавање упитника заснивало на принципу добровољности, од укупног броја уручених упитника, попуњено је 258, од чега 29 није било у потпуности попуњено. Стога је укупан број испитаника који су попунили упитник на квалитативно задовољавајући начин да би се он користио у истраживању био 229, или 88,76% у односу на укупан број попуњених упитника. Ако посматрамо полну структуру упитника коришћених у истраживању, 200 испитаника чиниле су особе женског пола (укупно 87,3%). У погледу формалног образовања највише испитаника чиниле су особе са завршеним фармацеутским факултетом – фармацеути (59%), затим виши фармацеутски техничари (3,5%) и фармацеутски техничари (37,6%). Истраживање је показало да је минималан број фармацеута по апотеци један, а највећи број фармацеута по апотеци шест. Више од половине апотека има два запослена дипломирана фармацеута (57%). Готови сви фармацеути у апотекама имају лиценцу за рад (98,6%), а само 3 испитаника су навела да у њиховим апотекама немају сви фармацеути лиценцу за рад. Просек година старости анкетираних је 40,1 година, а године радног искуства су у просеку 14,4 године. Највише испитаника ради у апотекама у граду (47,6%), затим у мањим местима (39,2%), док најмањи број ради у сеоским апотекама (13,2%).

### Резултати који се односе на знања везана за антибиотике

Испитаници су одговарали на 33 питања из упитника, а резултати испитивања показују да само 37,1% испитаника зна да су антибиотици супстанце које могу да убију или спрече раст бактерија, док 63,9 % сматра да антибиотици делују не само на бактерије већ и на друге микроорганизме (гљивице, вирусе и паразите). Када су у питању вирусне инфекције 95,2% испитаника зна да су антибиотици у том случају неефикасни; 98,7% испитаника је сигурно да обичну прехладу и кашаљ не треба лечити антибиотицима, док 72,6% испитаних сматра да акутни бол у грлу не треба лечити антибиотицима. Велика већина испитаника је одговорила тачно да се бактеријске инфекције лече антибиотицима (96,9%), док је 97,4% испитаника свесно да ће антибиотици у будућности бити мање ефикасни ако се користе учестало.

*Резистенција на антибиотике је важан и озбиљан проблем и распрострањен је у целом свету – већина испитаника (96,5%) се слаже са овом изјавом.*

На тврдњу да је *употреба антибиотика својеволјно један од узрока појаве резистенције* потврдно је одговорило 98,7% испитаних.

Више од 90% испитаника је потврдно одговорило на следећа питања:

*\*неодговарајућа употреба антибиотика утиче на пораст резистенције на антибиотике (99,6%)*

*\*издавање антибиотика без рецепта доводи до развоја резистенције на антибиотике (96,5%)*

*\*један од узрока развоја резистенције на антибиотике је то што се пацијенти не придржавају прописаних режима при употреби антибиотика (94,3%)*

Да је *један од узрока појаве резистенције, и прекид употребе антибиотика пре завршетка терапијског режима*, потврдно је одговорило 86,5% испитаника, док је на тврдњу *да је употреба*



антибиотика у дози већој од прописане, такође, један од узрока појаве резистенције потврдно је одговорило 50,2% испитаника.

Јако мали број испитаника (11,8%) је одговорио да у Србији постоје антибиотици који могу да се издају без рецепта,<sup>2</sup> али је већина свесна регулативе да фармацеути у Србији не могу легално да издају антибиотике (95,6%), као и да фармацеути могу бити кажњени ако издају антибиотик без рецепта (90,8%).

Укупан скор знања кретао се од 18 до 31, што значи да нико од испитаника није имао максималан скор од 33. Просечна вредност скорa за знање на нивоу укупног узорка износила је 26,26±2,92.

### Резултати које се односе на праксу издавања антибиотика у последњих шест месеци

На питања везана за издавање антибиотика без рецепта, добијени одговори су следећи:

-на захтев пацијента 79,9% испитаних **НИКАДА** не издаје антибиотик без рецепта;

одраслим особама са симптомима вирусне инфекције 97,8% испитаника **НИКАДА** не издаје антибиотик без рецепта;

- деци са симптомима вирусне инфекције 99,1% испитаника **НИКАДА** не издаје антибиотик без рецепта;

- одраслим особама са блажим тегобама изазваним бактеријском инфекцијом 82,1% испитаника **НИКАДА** не издаје антибиотик без рецепта;

- деци са симптомима бактеријске инфекције 86,9 испитаника **НИКАДА** не издаје антибиотик без рецепта

- ако познаје пацијента 69.9 % испитаних **НИКАДА** не издаје антибиотик без рецепта.

Да ли испитаници захтевају да извештаји прописани од стране лекара буду оригинални или фотокопирани, приказано је у следећој табели (Табела 1).

Табела 1. – Расподела одговора о томе да ли извештај прописани од стране лекара треба да буду оригинални или фотокопирани

Издавање антибиотика који су прописани на извештај лекара (нпр. специјалисте из болничке установе)	број испитаних	процент испитаних
оригиналан извештај	150	65,5%
фотокопиран извештај	34	15%

Одговори на питање, да ли сте у току прошлог месеца издали антибиотик без рецепта, за одређена стања, приказани су у табели 2. Иако ова појава није пречеста на основу одговора: "увек(100%) прописујем без рецепта на захтев пацијента" за испитиване локализације инфекција била је ретко за уринарни тракт-1,3% до 4,0% за обичну прехладу и кашаљ или дијареју. Међутим, на основу анкетног одговора: "понекад издајем антибиотик без рецепта (у варијацији од 25-75% случајева) код одређених стања тј. локализације инфекција, то се дешава (најчешће код инфекције уринарног тракта- 52,0%, инфицираних рана- 42,4%, акутне упале грла 29,8% и дијареја-15,7% а најређе код обичне прехладе и кашља- 9,2%. На захтев пацијента највећи број- 79,9% испитаних никада не издаје антибиотик без рецепта али ипак 20,1% испитаника понекад издаје антибиотик без рецепта или извештаја лекара.

<sup>2</sup>На тржишту Републике Србије, постоје антибиотици (нпр. пиротрицин) који имају режим издавања без рецепта, од којих је један за оралну примену, а два за локалну примену (за ране и посекотине); Национални регистар лекова Републике Србије (НРЛ), Београд 2009

Табела 2. –Расподела одговора на питања да ли испитаници издали антибиотик без рецепта у току прошлог месеца за наведена стања, тегобе или локализацију потенцијалне инфекције

Стања/тегобе	<b>НИКАДА</b> 0%	25%	50%	75%	<b>УВЕК</b> 100%	<b>НЕ</b> <b>ЗНАМ</b>
акутна упала грла	70,2 %	18%	6,1%	3,9%		1,8%
обична прехлада и кашаљ	90,8%	5,7%	1,3%	4%	4%	1,3%
инфицирана рана	57,6%	21%	10,9%	5,7%	2,2%	2,6%
инфекције уринарног тракта	48%	28,4%	17%	3,5%	1,3%	1,7%
дијареја	81,7%	13,5%	2,2%		4%	2,2%

### Резултати који се односе на праксу издавања антибиотика у односу на пол испитаника, локацију апотеке и ниво образовања

Како бисмо одговорили на један од циљева овог рада, који се односи на процену разлика у пракси издавања антибиотика у односу на пол испитаника, локацију апотеке и ниво образовања, извршили смо обраду података добијених у истраживању управо на основу ових социо-демографских карактеристика (Табела 3).

Табела 3. – Одговори у односу на пол, ниво образовања и место где се апотека налази

Изјаве	Пол	Ниво образовања	Место апотеке
	<i>X<sup>2</sup> (Df); p вредност</i>		
Антибиотик издајем без рецепта, ако пацијент то захтева.	0,391(2); p=0,822	1,852(4); p=0,763	6,701(4); p=0,153
Антибиотик издајем без рецепта одраслим пацијентима, са блажим тегобама услед вирусних инфекција.	<b>8,276(2); p=0,016</b>	2,513(4); p=0,642	2,907(4); p=0,574
Када су у питању деца са симптомима вирусне инфекције, издајем антибиотик без рецепта.	0,293(1); p=0,589	1,405(2); p=0,495	2,223(2); p=0,329
Када су у питању деца са симптомима бактеријске инфекције, издајем антибиотике без рецепта.	0,415(2); p=0,813	2,755(4); p=0,600	7,772(4); p=0,100
Антибиотик издајем без рецепта, ако познајем пацијента, на његов захтев.	0,352(2); p=0,838	1,663(4); p=0,797	<b>11,608(4); p=0,021</b>
Антибиотик издајем без рецепта одраслим пацијентима, са блажим тегобама изазваним бактеријском инфекцијом.	0,293(2); p=0,864	3,525(4); p=0,474	7,188(4); p=0,126
Код издавања антибиотика који су прописани једнократно, враћам рецепт/налог/образац са факсимилом лекара, пацијенту.	3,015(2); p=0,221	4,130(4); p=0,389	5,110(4); p=0,276
Код издавања антибиотика на папирни рецепт/налог/образац евидентирам (својим потписом,	2,047(2); p=0,359	8,166(4); p=0,086	6,467(4); p=0,167

датумом и бројем издатих кутија) издавање на папирном рецепту/налогу/образцу.			
Код издавања антибиотика који су прописани на извештај лекара (специјалисте из болничке установе) евидентирам шта је издато на извештају и оверим тај запис печатом.	1,068(2); p=0,586	<b>10,028(4); p=0,040</b>	2,469(4); p=0,650
Код издавања антибиотика који су прописани на извештај лекара (нпр. специјалиста из болничке установе) захтевам да извештај буде оригиналан.	2,452(2); p=0,293	0,296(4); p=0,990	1,762(4); p=0,779
Код издавања антибиотика који су прописани на извештај лекара (нпр. специјалиста из болничке установе) захтевам да извештај буде фотокопиран.	0,584(2); p=0,747	6,572(4); p=0,160	3,086(4); p=0,544
Код издавања антибиотика на папирни рецепт/налог/образец евидентирам издавање (својим потписом, датумом и бројем издатих кутија) и оверавам печатом апотеке на папирном рецепту/налогу/образцу.	4,757(2); p=0,093	2,298(4); p=0,681	5,851(4); p=0,211
Извештаје/рецепте/налоге на које је прописан антибиотик, а које не задржавам, фотокопирам и чувам копије у апотеци.	0,652(2); p=0,722	3,671(4); p=0,452	2,576(4); p=0,631

Резултати које смо добили показују нам да у односу на пол, статистички се значајно разликују одговори само код изјаве *Антибиотик издајем без рецепта одраслим пацијентима, са блажим тегобама услед вирусних инфекција*. На ову изјаву 6,9% испитаника мушког пола одговорило је са „понекад“ док су испитанице женског пола у 0,5%. Статистички значајна разлика у односу на ниво образовања јавља се код питања *Код издавања антибиотика који су прописани на извештај лекара (нпр. специјалисте из болничке установе) евидентирам шта је издато на извештају и оверим тај запис печатом*. Одговор „увек“ дало је највише фармацеута (83,7%), затим виших фармацеутских техничара (75%), па тек онда фармацеутских техничара (68,6%). Иако по закону само дипломирани фармацеути могу да издају лекове на рецепт/извештај очигледно у пракси и фармацеутски техничари издају лекове јер је велики проценат њих позитивно одговорио на ово питање. Свака апотека мора имати одговорног фармацеута и само у његовом присуству фармацеутски техничар може издати лек. Личне везе са пацијентима, тзв. „чињење“ пацијентима у односу на место апотеке је изјава *Антибиотик издајем без рецепта, ако познајем пацијента, на његов захтев* и једина је која се статистички разликује у одговорима. Запослени у апотекама у мањим местима у највећем проценту су се изјаснило са „никад“ (79,8%).

### ДИСКУСИЈА

Уколико се ово истраживање са Сри Ланке из 2016/17. године, упореди са нашим истраживањем из 2022. године, лако је запазити неколико битних ствари. Пре свега, истраживање са Сри Ланке имало је карактер националног, с обзиром да се испитивање обавило на територији свих провинција ове државе, док се наше истраживање концентрисало на један (микро) регион (град Шабац и околина). Даље, антибиотици се у обе земље и даље издају без рецепта, упркос законодавним оквирима који то забрањују; знање апотекерског особља о теми антибиотика, АМР-а и праксе издавања антибиотика, знатно је боље у Републици Србији; знање о антибиотцима један је од разлога који знатно утиче на смањење издавања антибиотика без рецепта, па је стога препоручљиво даље едуковање и подизање свести о овим проблемима у обе земље; ниво формалног образовања запослених у Републици Србији више је него код њихових колега у Сри Ланки; лично познавање пацијената у обе земље је на високој лествици разлога за давање антибиотика без рецепта; мотив профита изузетно је значајан у обе државе. На крају свест о АМР-у и штетном утицају на читаву популацију, не може се оставити као проблем само запосленима у апотекама и пацијентима. Значај овог проблема је такав да захтева активацију читавог друштва, од Влада свих земаља (укључујући Сри Ланку и Републику Србију) које ће убразати укључивање ове теме у политике јавног здравља, широку акцију медијских професионалаца на ширењу

информисаности о овим темама, ревидирање наставних програма, усавршавање образовних планова кадрова који се школују за фармацеутску делатност и друге мере.

Што се тиче Републике Србије, специјализанткиња на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду Ана Балаћ, је 2020. године одбранила специјалистички рад под насловом „Употреба антибиотика: уверења, знања и искуства фармацута и фамарцеутских техничара“. За израду рада, она је извршила истраживање о употреби антибиотика, које је обухватило знања и искуства фармацеута и фармацеутских техничара о овој теми. Поредили смо и наше истраживање, чија је временска дистанца три године, закључујемо да испитаници поседују релативно добро знање о антибиотцима и АМП-у. Оба истраживања имала су за циљ да пробуде свест фармацеута и фармацеутских техничара о њиховој улози у издавању антибиотика и борби против АМП-а [10].

Најбитнији фактори који су у вези са праксом издавања антибиотика у овом истраживању су ниво образовања, лична сазнања, искуство, праћење кретања у развоју фармацеутске делатности. личне везе са пацијентима, тзв. „чињење“ пацијентима. Оно што није могло егзактно да се испита путем овог упитника је општепозната тежња за профитом и одобравањем одређених поступака (или подстицање) од стране власника апотека. Уз ове појаве обавезно иде и слаб инспекцијски надзор законских прописа који дефинишу ову област.

### ЗАКЉУЧАК

Самопроцена фармацеута у вези са праксом издавања антибиотика у јавним апотекама града и општине Шабац у републици Србији испитивана је путем одговора на 33 питања самопроцене из попуњеног анкетног упитника. Резултати испитивања показују да у погледу вирусних инфекције 95,2% испитаника зна да су антибиотици у том случају неефикасни; 98,7% испитаника је сигурно да обичну прехладу и кашаљ не треба лечити антибиотцима, док 72,6% испитаних сматра да акутни бол у грлу не треба лечити антибиотцима. Ипак је нижи ниво знања о механизму дејства антибиотика. Само 37,1% испитаника зна да су антибиотици супстанце које могу да убију бактерицидни антибиотици или спрече раст бактерија-бактериостатици. Испитаници су показали доста добар ниво знања о антибиотцима и антибиотској резистенцији (АМП-у) и законским оквирима.

Ипак, упркос добром нивоу теоријског знања и релативно добром законском оквиру, на основу резултата на испитиваном узорку од 229 фармацеута и фармацеутских техничара, закључујемо да је у пракси и даље присутно издавање антибиотика у одређеним ситуацијама без рецепта. Иако ова појава нија пречестана основу анкетног одговора: "увек прописујем без рецепта на захтев пацијента" за испитиване локализације инфекција то се дешава у малом броју (1,4% до 4,0% случајева). Међутим, на основу одговора: "понекад прописујем без рецепта на захтев пацијента" то се дешава чешће код одређених клиничких стања и тегоба: најчешће инфекције уринарног тракта у чак 52% случајева, инфицираних рана- 42,4%, акутне упале грла у 29,8% идијареје-15,7%, а најређе код обичне прехладе и кашља- у 9,2%. На захтев пацијента већина испитаника - 79,9% никада не издаје антибиотик без рецепта, али ипак, глобално 20,1% испитаника понекад издаје антибиотик без рецепта или извештаја лекара. Најбитнији фактори који су у вези са праксом издавања антибиотика у овом истраживању су ниво образовања, лична сазнања, искуство, праћење кретања у развоју фармацеутске делатности, личне везе са пацијентима, тзв. „чињење“ пацијентима. Од изузетног значаја су и специфичне „околности“ које се морају узети у обзир, а је изјава „Антибиотик издајем без рецепта, ако познајем пацијента, на његов захтев...“ једина је која се статистички разликује у одговорима. Запослени у апотекама у мањим местима у највећем проценту су се изјаснили са „никад“ (79,8%). Значај високог образовања је показан на одговору на питање "Код издавања антибиотика који су прописани на извештај лекара евидентирам шта је издато на извештају и оверим тај запис печатом", статистички сигнификантно фармацеути (83,7%;  $p=0,040$ ) то раде увек док фармацеутским техничари понекад (68,6%). Као и сви проблеми, тако и питање антимицробне резистенције АМП-а је системско питање, које неоспорно захтева тимски рад свих чинилаца у друштву где је улога фармацеута и фармацеутских техничара једна од најзначајнијих.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Kažić T. Gotovi lekovi – priručnik za farmakoterapiju. Beograd, 2009;(XII).
2. Radna grupa za izradu nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse Ministarstva zdravlja Republike Srbije, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd 2018;4.
3. FIP Statement of Policy on the Control of Antimicrobial Resistance (AMR). Доступно на: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/antimicrobial-resistance/fip-statement-of-policy-on-amr.pdf> приступљено 26.02.2024. године.
4. Antimicrobial resistance. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> приступљено 26.02.2024. године.
5. Pharmacists combat antimicrobial resistance. Доступно на: <https://www.fip.org/antimicrobial-resistance> приступљено 26.02.2024. године.
6. Novi nacionalni vodič za racionalnu upotrebu antibiotika (PDF). Доступно на: <https://www.zdravlje.gov.rs/tekst/335899/novi-nacionalni-vodic-za-racionalnu-upotrebu-antibiotika.php> приступљено 26.02.2024. године.
7. Уредба о Националном програму за контролу резистенције бактерија на антибиотике („Службени гласник РС”, број 8 од 8. фебруара 2019.). Доступно на: <https://www.pravno-informacionisistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/vlada/uredba/2019/8/7>, приступљено 26.02.2024. године.
8. Национални програм за контролу резистенције бактерија на антибиотике за период 2019 – 2021. година. Доступно на: <https://www.pravno-informacionisistem.rs/SlGlasnikPortal/prilozi/1.html&doctype=reg&abc=cba&eli=true&eliActId=427789&regactid=427789>, приступљено 26.02.2024. године.
9. 18 to 24 November is World Antimicrobial Awareness Week. Доступно на: <https://www.who.int/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week>, приступљено 26.02.2024. године.
10. Балаћ А, Употреба антибиотика: уверења, знања и искуства фармацута и фармацеутских техничара, Београд, 54 (2020). Специјалистички рад одбрањен на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду.
11. Zawahir Shukry , Lekamwasam Sarath, Aslani Parisa, A cross-sectional national survey of community pharmacy staff: Knowledge and antibiotic provision, PLoS ONE.2019;14. Доступно на: <https://journals.pbs.org/pbsone/article?id=10.1371/journal.pone.0215484> , приступљено 17.02.2024. године.

616.33/.34-008.7

COBISS.SR-ID 146779913

## METEORIZAM I ABDOMINALNA DISTENZIJA

Zoran Joksimović (1), Dušan Bastać (1), Snežana Pavlović (2)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR. BASTAĆ" ZAJEČAR; (2) KARDIOLOŠKA ORDINACIJA "DR. PAVLOVIĆ" BEOGRAD

**Sažetak:** Meteorizam ili nadimanje u trbuhu i abdominalna distenzija-nadutost su među najčešćim problemima u vezi sa organima za varenje koje pacijenti imaju i na primarnom i na sekundarnom nivou. Čak 10-30% opšte populacije ima probleme sa nadimanjem. Simptomi se još češće javljaju kod pacijenata sa funkcionalnim oboljenjima gastrointestinalnog trakta. Nadutost je često povezana sa osećajem povećanog pritiska u trbuhu i ispuštanjem gasova iz creva. Zdrava osoba može tolerisati do 500 ml vazduha u gastrointestinalnom traktu bez većih simptoma, ali kod pacijenata sa sindromom iritabilnog creva simptomi su uzrokovani čak i minimalnim povećanjem zapremine gasova u gastrointestinalnom traktu. Sastav crevnih gasova donekle objašnjava i njihov nastanak: azot-N<sub>2</sub>, je obično poreklom iz progutanog vazduha; vodonik-H<sub>2</sub>, nastaje bakterijskom fermentacijom ugljenih hidrata; ugljendioksid-CO<sub>2</sub> nastaje bakterijskom fermentacijom ugljenih hidrata, masti i proteini; metan-CH<sub>4</sub>, se proizvodi tokom anaerobnog metabolizma bakterija [6]. Kada se poremeti ravnoteža između proizvodnje i izlučivanja gasova u digestivnom sistemu, to se manifestuje osećajem nadimanje sa ili bez vidljive nadutosti trbuha. Prilikom definisanja funkcionalnih poremećaja povezanih sa nadimanjem, veoma je važno isključiti moguće organske uzroke simptoma. I nadimanje i nadutost trbuha se povremeno javljaju čak i kod zdravih osoba kao rezultat normalnog varenja (naročito nakon obroka hrane bogate mastima i fermentišućim šećerima). Karakteristika "fizioloških" nadimanja i distenzije je da se pojavljuju ubrzo nakon obroka, kratkotrajni su i nestaju nakon mokrenja ili izbacivanja gasova. U početku su nadimanje i nadutost u trbuhu shvatani samo kao posledice prevelike količine vazduha u crevima. Danas znamo da je patofiziologija oba stanja mnogo složenija i da je rezultat različitih mehanizama. Pored pojačanog stvaranja gasova, koji se akumulira u crevima zajedno sa tečnošću, značajan uticaj imaju i izmenjena crevna mikrobiota i funkcionalno izmenjen enterični nervni sistem, koji je uzrok visceralne hiperalgezije i poremećaja motiliteta. Epidemiološka dimenzija i brojni uzroci, uključujući maligne, ukazuju na potrebu za ovakvim vidom dijagnostičkog tretmana pacijenata sa meteorizmom. Dijagnostika se može povezati sa mnogim testovima – uključujući i invazivne, koji mogu predstavljati određeni rizik za pacijenta i finansijski teret za zdravstveni sistem. Zbog toga je neophodan pristup korak po korak i ciljani pristup prilikom obrade svakog pojedinačnog slučaja. Svrha ovog rada je da predstavi postupak lečenja pacijenata sa nadimanjem i da skrene pažnju na najčešća medicinska stanja koja mogu biti uzrok povećane količine gasova u gastrointestinalnom traktu.

**Ključne reči:** meteorizam, nadutost, gastrointestinalni trakt, dijagnostika

### Uvod:

Primarna karakteristika meteorizma je nakupljanje gasova u gastrointestinalnom (GI) traktu što izaziva osećaj nadimanja i nadutosti trbuha-abdominalne distenzije. Meteorizam i abdominalna distenzija su među najčešćim problemima u vezi sa organima za varenje koje pacijenti imaju i na primarnom i na sekundarnom nivou. Meteorizam je veoma čest simptom koji se javlja kod ljudi svih uzrasta. Podjednako je rasprostranjen u svim rasama i može biti prisutan kod beba kao i kod starijih osobe. Oko 15-23% Azijata i 15-30% Amerikanaca pati od nadimanja [1,2]. U Sloveniji oko 10-30% opšte populacije ima probleme sa nadimanjem [3].

Na ovaj problem je svojevremeno u svom Kanonu medicine ukazivo i antički lekar iz persije Avicena (Avicenna, Ibn Sina). Avicena koristi ključne reči: nadimanje i gasovi a uzroci nadimanja, prema njemu, uključuju uzroke ishrane, neprikladan način života, gastrointestinalne i druge razloge. Štaviše Avicena klasifikuje uzroke na osnovu mesta nastanka na gornji deo trbuha (želudac) i crevni deo trbuha. Takođe, naveo je 38 lekovitih biljaka koje se koriste kao lekovi. Savremeni naučni podaci podržavaju većinu uzroka nadimanja koji su pomenuti u Aviceninom Kanonu [4].



Simptomi meteorizma se još češće javljaju kod pacijenata sa funkcionalnim oboljenjima gastrointestinalnog trakta [5]. Meteorizam je skoro redovno povezan sa simptomima u vidu nadimanja, nadutosti i ispuštanje gasova iz creva. Uzroci meteorizma su obično benigni, kao što je prejedanje, gutanje vazduha tokom jela ili prekomerna fermentacija u crevnoj mikrobioti. Uzroci koji više zabrinjavaju mogu uključivati opstrukciju creva, bubrežne kamence, funkcionalne poremećaje vezane za prejedanje, prekomerni rast bakterija, inflamatorne bolesti creva, nepodnošenje pojedinih supstanci hrane, alergiju, tupu traumu solidnih organa abdomena, peritonitis i idiopatske uzroke.

Prilikom definisanja funkcionalnih poremećaja povezanih sa nadimanjem, veoma je važno isključiti moguće organske uzroke simptoma uključujući i maligne.

Dijagnostika se može povezati sa mnogim testovima – uključujući i invazivne, koji mogu predstavljati određeni rizik za pacijenta i finansijski teret za zdravstveni sistem. Zbog toga je neophodan korak po korak u dijagnostici i ciljani pristup prilikom lečenja pacijenata [3].

Meteorizam i distenzija trbuha – definicija pojmova Meteorizam, nadimanje i nadutost su različiti termini koji se koriste za opisivanje istog stanja: povećane količine gasova u digestivnom traktu. Meteorizam je stručni naziv za ovu pojavu, dok su nadimanje i nadutost termini češći u narodu. Nadimanje se odnosi na osećaj napetosti ili punoće u trbuhu, a nadutost na vidljivo povećanje obima trbuha. Flatulencija je još jedan stručni izraz koji označava ispuštanje gasova iz anusa.

Kod zdravog pojedinca u gastrointestinalnom traktu se obično nalazi 100 do 200 ml gasova, što je fiziološki i odraz je dinamičkog procesa stvaranja gasova u procesu varenja. Gasovi mogu ući u gastrointestinalni trakt tokom hranjenja (aerofagija), nastaju u procesu raspadanja supstanci i bakterijske fermentacije. Uklanjaju se tokom defekacije, difuzijom gasova iz creva u sistemsku cirkulaciju, a neki gasovi su neophodni za metabolizam crevne mikrobiote. Osim što izazivaju neugodnost, crevni gasovi mogu biti povezani sa ozbiljnijim simptomima. U crevnoj mikrobioti bakterije *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Desulfovibrio* i *Methanobrevibacter* spadaju među najzastupljenije mikrobe odgovorne za nastanak crevnih gasova. Više od 99% crevnog gasa se sastoji od vodonika, ugljendioksida i metana, dok se manje od 1% sastoji od drugih mirisnih jedinjenja. Grupe hrane povezane sa crevnim gasovima uključuju mahunarke, povrće, voće, žitarice i, za neke pojedince, mlečne proizvode. Ova hrana je bogata nesvarljivim ugljenim hidratima kao što su oligosaharidi porodice rafinoza, fruktani, poliol i za osetljive osobe, laktoza. Ove ugljene hidrate fermentišu bakterije debelog creva i proizvode gasove direktno ili unakrsnom fermentacijom [8].

Sastav crevnih gasova donekle objašnjava i njihov nastanak: azot- $N_2$ , je obično poreklom iz progutanog vazduha; vodonik- $H_2$ , nastaje bakterijskom fermentacijom ugljenih hidrata; ugljendioksid- $CO_2$  nastaje bakterijskom fermentacijom ugljenih hidrata, masti i proteini; metan- $CH_4$ , se proizvodi tokom anaerobnog metabolizma bakterija [6]. Kada se poremeti ravnoteža između proizvodnje i izlučivanja gasova u digestivnom sistemu, to se manifestuje osećajem nadimanje sa ili bez vidljive nadutosti trbuha. Zdrava osoba može tolerisati do 500 ml vazduha u gastrointestinalnom traktu bez većih simptoma, ali kod pacijenata sa sindromom iritabilnog creva simptomi su uzrokovani čak i minimalnim povećanjem zapremine gasova u gastrointestinalnom traktu [6,7].

Meteorizam (nadimanje) je simptomu koji pacijenti opisuju kao osećaj povećanog pritiska u trbušnoj duplji. Istovremeno se može pridružiti i nadutost trbuha, pri čemu nalazimo objektivno povećan volumen abdomena; međutim, abdominalna distenzija se može javiti i kao nezavisan znak [8,9]. I nadimanje i nadutost trbuha se povremeno javljaju čak i kod zdravih osoba kao rezultat normalnog varenja (naročito nakon obroka hrane bogate mastima i fermentišućim šećerima). Karakteristika "fizioloških" nadimanja i distenzije je da se pojavljuju ubrzo nakon obroka, kratkotrajni su i nestaju nakon mokrenja ili izbacivanja gasova [8]. U početku su nadimanje i nadutost u trbuhu shvatani samo kao posledice prevelike količine vazduha u crevima. Danas znamo da je patofiziologija oba stanja mnogo složenija i da je rezultat različitih mehanizama. Pored pojačanog stvaranja gasova, koji se akumulira u crevima zajedno sa tečnošću, značajan uticaj imaju i izmenjena crevna mikrobiota i funkcionalno izmenjen enterični nervni sistem, koji je uzrok visceralne hiperalgezije i poremećaja motiliteta [9,10].

Patofiziologija funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja sa meteorizmom i abdominalnom distenzijom je multifaktorska i nije u potpunosti shvaćena. Predloženo je nekoliko osnovnih mehanizama koji mogu koegzistirati kod pojedinačnog pacijenta:

1. **Intraluminalni sadržaj creva** (povećana količina gasova i tečnosti)
2. **Visceralna hipersenzitivnost**

3. **Abdominalno-dijafragmalna disinergija** (Umesto opuštanja dijafragme i kontrakcije trbušnih zidova, unošenje hrane dovodi do opuštanja trbušnih zidova i dijafragma se pomera niže i bliže abdomenu). To dovodi do povećanja pritiska u trbušnoj duplji, što može dovesti do meteorizma, bolova, a u nekim slučajevima i zatvora. ADD se često vidi zajedno sa disinergijom mišića karličnog dna),
4. **Opstipacija,**
5. **Gojaznost**
6. **Disbioza** (koja dovodi do hronične do upale a ona potom dovodi do senzorne i motoričke disfunkcije)
7. **Psihogeni komorbiditeti (anksioznost i depresija)** [1,3]

#### **Pristup pacijentu sa meteorozmom**

Etiologija meteorizma i abdominalne distenzije je veoma raznolika. Uzroke delimo na organske i funkcionalne. Dijagnostika je često zahtevna, dugotrajna i skupa.

Poznavanje patoloških stanja koja su najčešća važno je za racionalno lečenje pacijenata sa meteorizmom. Pacijenti mogu biti pošteđeni mnogih neprijatnih i potencijalno rizičnih pregleda, a pravilnim prepoznavanjem bolesti i lečenjem može se postići brzo poboljšanje simptoma. Kada se isključuju organski uzroci, posebno moramo paziti na alarmne simptome. (Alarmni simptomi su indikatori mogućih organskih oboljenja i neophodno je da pacijenta pregleda gastroenterolog čim se oni uoče. U njih spadaju: naglo nastala anemija usled krvavljenja iz digestivnog trakta, izraženi neželjeni gubitak telesne mase, perzistentno povraćanje, otežano gutanje i postojanje palpabilne mase u truhu.)

Prisustvo ovih znakova sa nadimanjem trebalo bi da nas usmeri na brzu endoskopsku i slikovnu dijagnostiku, kojom isključujemo moguća značajna organska oboljenja. Inače, endoskopska i slikovna dijagnostika često malo govore kada se dijagnostikuju uzroci meteorizma funkcionalnog karaktera. [7,10,11].

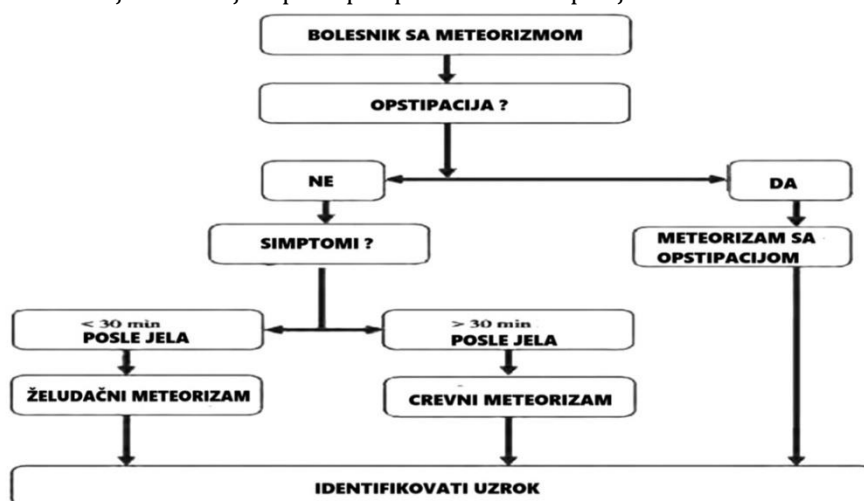
Važna je istorija pacijentovih navika u ishrani. Konzumiranje pojedinačnih velikih obroka i brzo hranjenje mogu izazvati postprandijalno nadimanje. Takvim pacijentima se savetuje da jedu manje obroke, nekoliko puta dnevno. Takođe, određene namirnice mogu izazvati prekomerno nadimanje: luk, mahunarke, kafa, gazirana pića ili voćni šećeri [11]. Posebno ove poslednje navedene namirnice izazivaju mnogo gasova tokom raspadanja, koji su uzrok problema. Ovo saznanje je bilo osnova za danas veoma popularnu „FODMAP“ dijetu. FODMAP dijeta je ishrana koja se koristi za ublažavanje simptoma sindroma iritabilnog creva (SIC), koji uključuje bolove, nadutost, proliv i zatvor. FODMAP je skraćenica za fermentabilne oligosaharide, disaharide, monosaharide i poliole, koje su vrste ugljenih hidrata koje neki ljudi ne mogu dobro svariti. FODMAP dijeta smanjuje unos ovih materija i može pomoći u smanjenju upale i smanjenju količine gasova u crevima. FODMAP dijeta se provodi u tri faze: eliminaciji, reintrodukciji i prilagođavanju. U prvoj fazi se izbacuju sve namirnice bogate FODMAP-om, u drugoj se postupno uvode jedna po jedna kako bi se utvrdilo koje namirnice izazivaju simptome, a u trećoj se prilagođava prehrana na osnovu individualne tolerancije. Efikasnost dijeta u kojoj pacijent izbegava fermentabilne oligo, di i monosaharide i poliole je pokazano u randomizovanim studijama kod pacijenata sa sindromom iritabilnog creva [12,13]. Istorija ishrane je takođe važna za identifikaciju mogućih bolesti koje su posledica štetnog dejstva hrane na gastrointestinalni sistem. Među njima, intolerancija na laktozu je najčešća [14]. Ukoliko se nakon unosa glutena u ishrani javljaju problemi, neophodna je dijagnostika celijakije [15]. Egzokrina insuficijencija pankreasa kod starijih nije tako retka [16].

Nadutost može biti i rezultat određenih lekova i jedan je od neželjenih efekata metformina, a kod opioidnih analgetika javlja se istovremeno i zatvor [11]. U slučaju opstipacije dolazi do poremećenog pražnjenja stolice i gasova koji se potom akumuliraju u digestivnom traktu. Do 80% pacijenata prijavljuje simptome nadimanja kada imaju zatvor. Kod većine pacijenata, simptomi nadimanja će nestati nakon povlačenja opstipacije [17]. U daljem definisanju uzroka nadimanja, istorija vremena nastanka problema može biti od pomoći. Ako se tegobe pojave ubrzo nakon hranjenja, uzrok nadimanja je obično u gornjem delu gastrointestinalnog trakta – „želudačno nadimanje ili nadimanje želuca“. Međutim, ako pacijent prijavi nadimanje nakon dužeg vremena od hranjenja, uzrok je obično niži u digestivnom traktu – „crevno nadimanje“.

Ako sažmemo: Kada je prisutan „želudačni“ meteorizam onda najčešće pomislimo na poremećaje

pražnjenja želuca, gastroparezu, funkcionalnu dispepsiju, GERB ili bilijarni gastritis. Tada u dijagnostici najčešće koristimo gastroskopiju ili rentgensko snimanje gornjih partija GIT. Ako je u pitanju "crevni" meteorizam onda sumnjamo na intolerancija na sastojke hrane, prekomerni rast bakterija-SIBO, celijakija i glutenska senzitivnost, sindrom malapsorpcije, malignome creva, crevne infekcije, ishemiju creva (abdominalna angina), egzokrinu insuficijenciju pankreasa ili funkcionalne bolesti creva. Od dijagnostičkih procedura koristimo: serološke testove za celijakiju, izdisajni test vodonika, slikovnu endoskopsku dijagnostiku i po potrebi anorektalnu manometriju. Pojednostavljeni algoritam za početni tretman meteorizma je sažet na slici 1[3].

Slika 1. Pojednostavljeni postupak početne obradepacijenta sa meteorizmom



Na tabeli 1 su prikazana prethodno navedena neka etiološki najčešća stanja i uobičajeni dijagnostički postupci [3].

Tabela 1. Česta etiologija i neke od dijagnostičkih pretraga kod meteorizma

<p>“Želudačni” meteorizam</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poremećaji pražnjenja želuca</li> <li>• Gastropareza</li> <li>• Funkcionalna dispepsija</li> <li>• GERB</li> <li>• Bilijarni gastritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroskopija</li> <li>• Pretrage motiliteta želuca</li> <li>• Sistemske bolesti- dijabetes, skleroderma...</li> </ul>
<p>“Crevni” meteorizam</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancija na sastojke hrane</li> <li>• Prekomerni rast bakterija -SIBO</li> <li>• Celijakija i glutenska senzitivnost</li> <li>• Sindrom malapsorpcije</li> <li>• Malignomi creva</li> <li>• Crevne infekcije</li> <li>• Ishemija creva (abdominalna angina)</li> <li>• Egzokrina insuficijencija pankreasa</li> <li>• Funkcionalne bolesti creva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologija za celijakiju</li> <li>• Izdisajni test vodonika</li> <li>• Slikovna i endoskopska dijagnostika</li> <li>• Anorektalna manometrija</li> </ul>

### Pojedina značajnija stanja koja izazivaju nadimanje

Među češćim uzrocima nadimanja su bolesti usled izmenjene apsorpcije hranljivih materija i netolerancije na ishranu. Najčešći uzroci malapsorpcije često se mogu isključiti bez invazivnih intervencija, čak i na nivou primarne zdravstvene zaštite. Poslednjih godina bolesti povezane sa glutenom postale su značajna oboljenja gastrointestinalnog trakta. O njima moramo razmišljati, između ostalog i zbog njihove epidemiološke dimenzije. Prema nekim procenama, celijakija, necelijačna osetljivost na gluten i alergija na pšenicu pogađaju čak 6% opšte populacije, a svima im je zajedničko da su simptomi posledica štetnog

dejstva glutena. Uvođenjem bezglutenske dijeta kod većine pacijenata dolazi do objektivnog i subjektivnog poboljšanja bolesti [14,18].

### **Celijakija**

Celijakija je bolest koju uvek treba uzeti u obzir kod pacijenata sa nadimanjem. Javlja se kod 1-2% populacije i najčešća je enteropatija. U svim starosnim grupama, na to moramo obratiti posebnu pažnju. Posebno o njoj moramo voditi računa u grupi pacijena kod kojih se celijakija češće pojavljuje. Reč je o pacijentima sa dijabetesom tipa 1 i pacijentima sa Hašimotovim tireoiditisom, za koje moramo da imamo još niži prag racionalnosti kada ih upućujemo na testiranje [18,19]. Serološka dijagnostika je pouzdana, tačna i pristupačna kod celijakije, tako da igra ulogu „skrining“ testiranja. Određivanje IgA antitela protiv tkivne transglutaminaze (IgAtTG) je prvi test izbora. Osetljivost i specifičnost testa kod novodijagnostikovane celijakije je 95%. Određivanje antitela protiv glijadina (prvi korišćeni serološki test za celijakiju) je potpuno napušteno iz kliničke prakse zbog niske osetljivosti i specifičnosti. Takođe, ređe se određuju antiendomizijska antitela (EMA); korisna su samo kao dopunsko testiranje za granične vrednosti IgAtTG rezultata [20]. Uprkos visokoj specifičnosti i osetljivosti serološkog testiranja, kod odraslih pacijenata to nije dovoljno za postavljanje dijagnoze celijakije. Za konačnu dijagnozu neophodna je gastroskopija i histološki pregled biopsije duodenalne sluzokože [19]. Svi pacijenti sa pozitivnim serološkim nalazom moraju biti upućeni na endoskopsku dijagnozu. Bez obzira na rezultat serološkog ispitivanja, endoskopska dijagnoza se vrši kod pacijenata sa velikom verovatnoćom celijakije. A to je kod: simptomatske malapsorpcija, neobjašnjive dijareje sa gubitkom težine, neobjašnjive sideropenična anemije, herpetiformnog dermatitisa, simptomatski bolesnici koji su u prvom kolenu srodstva sa bolesnicima obolelim od celijakije [19]. I serološko ispitivanje i endoskopski pregled moraju se obaviti kod pacijenata koji su na ishrani dijetom koja sadrži gluten. Ako je pacijent u vreme testiranja na dijeti bez glutena, moramo ga opteretiti glutenom. Nedavna istraživanja su pokazala da čak i male količine glutena izazivaju upalu. Pacijent mora da unese najmanje 3g glutena dnevno, što znači samo 1-2 kriške belog hleba, a ne više od 10g prema preporuci. Opterećenje glutenom mora trajati najmanje 2 nedelje, a ako pacijent toleriše ishranu takvu ishranu i do 6 nedelja [20,21]. Pre testa opterećenja glutenom, ipak preporučujemo serološko testiranje, čak i ako je pacijent na dijeti bez glutena, pošto povišeni titar antitela može da traje nekoliko nedelja nakon uvođenja dijeta bez glutena [21].

Genetsko testiranje na celijakiju ponekad se može primeniti kod pacijenata koji su već na bezglutenskoj dijeti. Koristi se za određivanje prisustva HLA DK 2 i DK8 alela, što je neophodno za razvoj celijakije; odsustvo alela za ovo isključuje bolest sa verovatnoćom većom od 99%. Inače, genetsko testiranje se ne koristi u rutinskoj praksi, jer samo 12% ima pozitivnu prediktivnu vrednost, indikovano je za nejasne oblike celijakije i za dijagnostikovanje refraktornih oblika bolesti [18,21].

Osetljivost na gluten bez celijakije (eng. »non-celiac gluten sensitivity«) tek je poslednjih godina postala posebna nozološka jedinica „nezavisna“ od funkcionalnih oboljenja gastrointestinalnog trakta i shvata se kao bolest sama za sebe. Simptomi su raznovrsni i slični simptomima celijakije i drugih funkcionalnih oboljenja gastrointestinalnog trakta. Oni su povezani sa konzumiranjem glutena. Pošto je mehanizam bolesti slabo shvaćen, još uvek nije otkriven dijagnostički biomarker. Prema tome, necelijakijska osetljivost na gluten je dijagnoza koja se postavlja „per exclusionem“ -isključivanjem celijakije [15,18,22]. Celijakija se prvo mora isključiti serološkim testiranjem; po indikacijama vršimo i endoskopski pregled i histopatološki pregled biopsija duodenalne sluzokože. U drugom koraku, alergija na pšenicu se isključuje kožnim ubodom ili određivanjem specifičnih antitela [18, 22]. Alergija na pšenicu je rezultat klasične alergijske reakcije (preosetljivost tipa 1) na proteine sadržane u pšenici, uključujući gluten. Prilikom unošenja antigena u organizam, alergija može da zahvati kožu, respiratorni sistem ili sistem za varenje. Gastrointestinalni simptomi su veoma nespecifični: osećaj nadimanja, nadutost, dijareja..., ali se alergijska reakcija može manifestovati i anafilaksijom [23].

*Značaj dijeta bez glutena u bolestima zavisnim od glutena* - Dijeta bez glutena znači da pacijent iz ishrane eliminiše svu hranu koja sadrži pšenicu, raž, ječam i srodne žitarice. U poređenju sa normalnom ishranom, dijeta bez glutena je skuplja i teže dostupna, osim toga, pacijenti moraju da obrate veliku pažnju na „skrivenne izvore glutena“, jer se gluten pojavljuje i u raznim sosovima, supama, prerađenim morskim plodovima, sušenim mesnim prerađevinama, prelivima. Takođe, lekar koji vodi pacijenta mora biti svestan da bezglutenska ishrana nije uvek izbalansirana i da pacijent može da unese nedovoljno vlakana, vitamine B kompleksa, gvožđe i elemente u tragovima (cink, bakar, selen...) [24,25]. Celijakija je hronična, doživotna bolest koja, ako se ne leči, može dovesti do mnogih ozbiljnih komplikacija (osteoporoza, razvoj drugih

autoimunih bolesti, T-ćelijski limfom). Zato je stroga doživotna ishrana osnova terapije. Dijeta bez glutena kod pacijenata sa celijakijom smanjuje pojavu simptoma, poboljšava kvalitet života, poboljšava nutritivni status i sprečava komplikacije bolesti [25]. Simptomi bolesti nestaju u roku od 2-4 nedelje, serološki testovi se normalizuju za nekoliko nedelja do meseci, a sluzokoža se potpuno regeneriše nakon oko godinu dana. Merenje antitela specifičnih za celijakiju je najpogodniji test za procenu usaglašenosti pacijenta sa ishranom bez glutena. Ako se posle 6-12 meseci stroge dijetе bez glutena nivo antitela u krvnim ćelijama normalizuje, ali pacijent i dalje prijavljuje simptome bolesti, to zahteva dalje razmatranje dijetetičara i gastroenterologa. Neophodno je isključiti kontaminaciju glutenom, refraktorne oblike bolesti ili moguću prateću patologiju [18,20,22].

Dijeta bez glutena je takođe osnova lečenja osetljivosti na gluten bez celijakije. Cilj je remisija simptoma i subjektivno blagostanje pacijenta. Za sada ne postoje jasne preporuke o neophodnosti trajne bezglutenske dijetе kod tih pacijenata. Naime, premalo je istraživanja o tome da li je necelijakalnaosetljivost na gluten samo prolazno ili hronično bolesno stanje [18].

Egzokrina insuficijencija pankreasa (EIP) je čest i često zanemaren uzrok nadimanja, posebno kod starijih. Uzroci egzokrine insuficijencije pankreasa dele se na pankreasne ili primarne i nepankreasne ili sekundarne. U praksi se u dijagnostici koristi određivanje elastaze u stolici, ali se u poslednje vreme koristi sekretin MRCP (mnogo veća osetljivost i specifičnost) [3]. EIP u velikoj meri smanjuje kvalitet života, a dijagnostikuje se uz pomoć kliničke slike i testova funkcije pankreasa. Lečenje uključuje prilagođavanje načina života, suplementaciju vitaminima i terapiju supstitucije enzima pankreasa. Dugoročni ciljevi su eliminisanje kliničkih simptoma i korekcija pothranjenosti i lečenje osnovne bolesti, kada je samo to prisutno. Enzimsko supstituciono lečenje ima dijagnostički i terapijski značaj i dovodi do značajnog poboljšanja simptoma i bolji kvalitet života pacijenata [26].

Tretmanmeteorizma i abdominalne distenzije izazvan funkcionalnim poremećajima posle isključivanja znakova alarma i organske bolesti, podrazumeva postepeni, individualizovani tretman. Pacijentima sa blagim funkcionalnim nadimanjem možda će biti potrebno samo uveravanje da je stanje benigno, dobro i ne najavljuje nikakvu bolest opasnu po život.

*Simptomatsko lečenje* - Nekoliko agenasa je dostupno za lečenje ovih poremećaja. Antispazmodici su pokazali određenu kliničku korist u ublažavanju simptoma kod nekih pacijenata [27]. Pokazano je da simetikon može smanjiti učestalost i težinu meteorizma, distenzije i nadimanja [28,29]. Ulje pepermintа je smanjilo distenziju abdomena u poređenju sa placebom [30,31]. Uprkos njihovoj popularnosti, nedostaju dokazi u vezi sa drugim često korišćenim agensima kao što su aktivni ugalj, Iberogast i soli magnezijuma.

*Dijetalna intervencija* - Uloga dijetetske terapije u upravljanju simptomima nadimanja je ključna i generalno se uvodi rano u plan lečenja. Glavni razlog dijetalne terapije je da se identifikuju namirnice koje pacijent ne podnosi i na taj način se smanji prekomerna fermentacija ostataka hrane. U početku se može izvršiti empirijska restrikcija laktoze i drugih slabo apsorbovanih ugljenih hidrata [12]. Alternativno, pacijentima sa sa meteorizmom i abdominalnom distenzijom može se ponuditi FODMAP dijeta ili druge eliminacione dijetе ukoliko nisu postigli poboljšanje na restriktivnoj dijeti [32].

*Rešavanjezatvora* - Pacijenti sa hroničnom idiopatskom konstipacijom (CIC) i iritabilnim crevnim sindromom sa opstipacijom (IBS-tip C) obično u anamnezi prijavljuju nadimanje. Utvrđeno je da lubiproston, smanjuje nadimanje u dve placebom kontrolisane kliničke studije koje su uključivale pacijente sa IBS-tip C [16,34]. Utvrđeno je da prokinetik prukaloprid, selektivni agonist 5-HT4 receptora, pojačava spontano pražnjenje creva i smanjuje nadimanje [35]. Slično, utvrđeno je da linaklotid, agonist gvanilat ciklaze C, poboljšava simptome zatvora (pospešeno spontano pražnjenje creva) i smanjuje bol u trbuhu i nadimanje kod pacijenata sa CIC i IBS-C [36-42].

*Modulacija mikrobite* - Smanjenje bakterija koje proizvode gas ili izazivanje promena u njihovim metaboličkim aktivnostima može smanjiti prekomernu fermentaciju i nadimanje. Utvrđeno je da rifaksimim, slabo apsorbovan antibiotik širokog spektra, smanjuje osećaj nadimanja i nadutost u kontrolisanim ispitivanjima kod pacijenata sa i bez IBS [45,46]. Probiotici mogu postati terapijska opcija u FABD; međutim, studije su otkrile različite rezultate, verovatno zbog nedostatka standardizovanih metoda proučavanja [47,48]. U nedavnom pregledu sugerisano je da probiotici imaju ulogu u lečenju funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja [49]. U dvostruko slepoj studiji Ringela et al. pokazalo se da *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium lactis* Bi-07 smanjuju nadimanje kod pacijenata sa funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima bez konstipacije [50].

*Abdominalna biofeedback terapija* - Kao što je opisano, meteorizam i abdominalna distenzija

nakon obroka može biti rezultat abnormalnog opuštanja prednjeg trbušnog zida i kontrakcije dijafragme. Pokazano je da je moguće edukovati pacijente kako da koriste svoje trbušne i dijafragmatične mišiće da bi se smanjile tegobe u vezi sa meteorizmom i distenzijom trbuha [51].

*Modulacija osovine mozak-crevo* Ako su pojačana percepcija istezanja zida creva i visceralna preosetljivost ključne komponente u patogenezi funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja sa meteorizmom i abdominalnom distenzijom, onda se čini da je modulacija osovine mozak-crevo razumna opcija lečenja. Procenjena je učinkovitost antidepresiva, kao što su triciklični antidepresiv (TCA) i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) kod pacijenata sa IBS. U maloj, kontrolisanoj unakrsnoj studiji, citalopram (SSRI) je pokazao povećanje broja dana bez nadimanja nakon 3 i 6 nedelja [53]. U drugoj studiji, desipramin u kombinaciji sa kognitivno bihevioralnom terapijom smanjio je nadimanje [54]. Hipnoterapija i kognitivna bihevioralna terapija, koje se takođe nude pacijentima sa IBS, mogu biti efikasne kod pacijenata sa funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima [55].

### ZAKLJUČAK

Meteorizam i abdominalna distenzija predstavljaju čest klinički problem. Kao i za bilo koje drugo zdravstveno stanje, klinička procena gastrointestinalnih poremećaja sa meteorizmom i abdominalnom distenzijom počinje detaljnom anamnezom, fizikalnim pregledom i odgovarajućim dijagnostičkim testovima. Ključno je isključiti bilo koji organski uzrok nadimanja i distenzije. Posebno ne treba zanemariti alarmne simptome koji mogu ukazivati na ozbiljniju patologiju. U zavisnosti od učestalosti, uvek moramo misliti na bolesti povezane sa glutenom, a kod starijih i na egzokrinu insuficijenciju pankreasa. Serološkim ispitivanjem celijakija se može u dovoljnoj meri isključiti već na nivou primarne ili sekundarne medicinske ustanove. U lečenju je poželjan postepeni, multidisciplinarni, individualizovani pristup. Terapija može biti usmerena na pokretljivost creva, mišićni tonus, mikrobiotu, visceralnu osetljivost, ishranu i/ili psihološki komorbiditet. Takođe, "ex iuvantibus" odgovor bolesti na lečenje -poboljšanje simptoma uz terapiju supstitucije enzima pankreasa ukazuje na egzokrinu insuficijenciju pankreasa.

### LITERATURA:

1. Lacy BE, Gabbard SL, Crowell MD. Pathophysiology, evaluation, and treatment of bloating: hope, hype, or hot air? *Gastroenterol Hepatol* (N Y). 2011;7(11):729-39.
2. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Tolman KG, Hickam DH. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1241-48.
3. Rado Janša Meteorizam, abdominalna distenzija, flatulenca *Gastroenterolog* 2018;suplement 3:32-38.
4. Naseri M, Babaeian M, Ghaffari F, Kamalinejad M, Feizi A, et al. Bloating: Avicenna's Perspective and Modern Medicine. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016;21(2):154-9.
5. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol*. 2014;20:14407-19.
6. Mutuyemungu E, Singh M, Liu S, Rose DJ. Intestinal gas production by the gut microbiota: A review *Journal of Functional Foods* Volume 100, January 2023. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464622004376> preuzeto 22.02.2024)
7. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR: Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:14-19.
8. Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017;112:1221-31.
9. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-79.
10. Lacy E et al. Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating *Clinical Gastroenterology and Hepatology* Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.056>. Published Print: 2021-02
11. Cotter TG, Gurney M, Loftus CG. Gas and Bloating—Controlling Emissions. *Mayo Clinic Proceedings* 2016; 91:1105-13.
12. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-9.
13. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399-407.
14. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015;7:8020-35.
15. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10:13.
16. Löhr M, Oliver M, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1:279-83.
17. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14407-19.
18. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7110-19.



19. Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: advances in diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 12: 449–63.
20. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62: 996–1004.
21. Kaswala DH, Veerarahavan G, Kelly CP, Leffler DA. Celiac Disease: Diagnostic Standards and Dilemmas. *Diseases* 2015; 3: 86–101.
22. Elli L, Villalta D, Roncoroni L, Barisani D, Ferrero S, Pellegrini N, et al. Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Digestive and Liver Disease* 2017; 49: 138–46.
23. Pasha I, Saeed F, Sultan MT, Batool R, Aziz M, Ahmed W. Wheat Allergy and Intolerance; Recent Updates and Perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2016; 56: 13–24.
24. Krigel A, Lebwohl B. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2016; 7: 1105–10.
25. Mulder CJJ, van Wanrooij RLJ, Bakker SF, Wierdsma N, Bouma G. Gluten-Free Diet in Gluten-Related Disorders. *Digestive Diseases*. 2013; 31: 57–62.
26. Mari A, Abu Backer F, Mahamid M, et al. Bloating and Abdominal Distension: Clinical Approach and Management. *Adv Ther* 2019; 36: 1075–1084.
27. Barba E, Quiroga S, Accarino A, et al. Mechanisms of abdominal distension in severe intestinal dysmotility: abdomino-thoracic response to gut retention. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25(6): e389–e394. doi: 10.1111/nmo.12128.
28. Maxton DG, Whorwell PJ. Abdominal distension in irritable bowel syndrome: the patient's perception. *Eur Hepatol*. 1992; 4: 241–243.
29. Lewis M. Ambulatory abdominal inductance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001; 48(2): 216–220. doi: 10.1136/gut.48.2.216.
30. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 3: 112–122.
31. Bernstein J, Kasich A. A double-blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Pharmacol*. 1974; 14(11): 617–623. doi: 10.1002/j.1552-4604.1974.tb01382.x.
32. Liu J, Chen G, Yeh H, Huang C, Poon S. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol*. 1997; 32(6): 765–768. doi: 10.1007/BF02936952.
33. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Minto®) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis*. 2007; 39(6): 530–536. doi: 10.1016/j.dld.2007.02.006.
34. Halmos E, Power V, Shepherd S, Gibson P, Muir J. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014; 146(1): 67–75. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
35. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The low FODMAP diet: many question marks for a catchy acronym. *Nutrients*. 2017; 9(3): 292. doi: 10.3390/nu9030292. ([PMC free article](#))
36. Camilleri M, Bharucha A, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290(5): G942–G947. doi: 10.1152/ajpgi.00264.2005.
37. Tack J, Stanghellini V, Dubois D, Joseph A, Vandeplasche L, Kerstens R. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 26(1): 21–27. doi: 10.1111/nmo.12217.
38. Castro J, Harrington A, Hughes P, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology*. 2013; 145(6): 1334–1346. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.017.
39. Limbo AJ, Schneider HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 527–536. doi: 10.1056/NEJMoa1010863.
40. Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2015; 10: e0134349. doi: 10.1371/journal.pone.0134349.
41. Videlock E, Cheng V, Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(9): 1084–1092. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.032.
42. Caldarella M, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology*. 2002; 122(7): 1748–1755. doi: 10.1053/gast.2002.33658.
43. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada J. Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(8): 2036–2042. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01866.x.
44. Pimentel M, Lembo A, Chey W, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011; 364(1): 22–32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409.
45. Sharara A, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, ElHajj I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(2): 326–333. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00458.x.
46. Moayyedi P, Ford A, Talley N, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2008; 59(3): 325–332. doi: 10.1136/gut.2008.167270.
47. Jonkers D, Stockbrügger R. Review article: probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 133–148. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03480.x.
48. Ringel Y, Carroll I. Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009; 19(1): 141–150. doi: 10.1016/j.giec.2008.12.004.
49. Ringel-Kulka T, Palsson O, Maier D, et al. Probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(6): 518–525. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820ca4d6.
50. Barba E, Burri E, Accarino A, et al. Abdominothoracic mechanisms of functional abdominal distension and correction by biofeedback. *Gastroenterology*. 2015; 148(4): 732–739. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.006. ([PubMed](#))

51. Tack J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut*.2005;55(8):1095–1103. doi: 10.1136/gut.2005.077503.
52. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.2009;33(1):118–127. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.10.018.
53. Drossman D, Toner B, Whitehead W, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*.2003;125(1):19–31. doi: 10.1016/S0016-5085(03)00669-3.
54. Schulson M, Chang L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther*.2011;33(10):1071–1086. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04637.x.

616.596-003.829  
COBISS.SR-ID 146777097

## MELANONIHIIJA KAO DIJAGNOSTIČKI IZAZOV

Marijana C Jandrić-Kočić  
DOM ZDRAVLJA KRUPA NA UNI

**Sažetak:** Melanonihija podrazumjeva crno-smeđu diskoloraciju ploče nokta i epitela matriksa nokta uzrokovanu akumulacijom melanina. Etiološki razlikujemo jednostavnu melanocitnu aktivaciju i proliferaciju melanocita. Proliferacija melanocita može biti benigna (lentigo i nevus) i maligna (subungualni melanom). Iako sličnih kliničkih karakteristika, njihove prognoze značajno različitije. U radu su predstavljena dva slučaja melanonihije. U prvom, dječak uzrasta 13 godina imao je linearnu, crno-smeđu diskoloraciju nokatne ploče kažiprsta lijeve, nedominantne ruke. Nije postojala distrofija nokatne ploče, periungualna pigmentacija i krvarenje. Medicinska i porodična istorija bolesti bile su uredne. Onihoskopskim pregledom dijagnostifikovan je nevus nokatne ploče. U drugom slučaju prikazana je odrasla ženska osoba linearnom, smeđom diskoloracijom nokatne ploče palca desne, dominantne ruke. Diskoloracija je bila diskretno nepravilnih ivica bez znakova distrofije nokatne ploče, periungualne pigmentacije i krvarenja. Medicinska i porodična istorija bolesti bile su uredne. Nakon onihoskopskog pregleda indikovana je longitudinalna ekscizionna biopsija kojom je postavljena dijagnoza lentiga. Pažljiva anamneza, fizikalni pregled, onihoskopski pregled i u konačnici biopsija sa histološkim pregledom omogućava utvrđivanje etioloije, kao i eventualnu ranu dijagnozu subungualnog melanoma kao najvažnijeg preduslova uspješnog liječenja bolesti.

**Ključne riječi:** nokat, diskoloracija, nevus, lentigo, melanom.

### UVOD

Naziv melanonihija potiče od grčkih riječi "Melas" što znači crna ili smeđa boja i "Onyx" što znači nokat [1]. Karakteriše ga crno-smeđa diskoloracija ploče nokta i epitela matriksa nokta uzrokovana akumulacijom melanina [1]. Može zahvatiti jedan ili više nokatnih ploča, kako na rukama tako i na nogama [1]. Predominantno se prezentuje uzdužnom crno-smeđom trakom koja počinje od matriksa i proteže se do slobodnog ruba nokatne ploče [2]. Rijeđe, diskoloracija zahvata cijelu nokatnu ploču ili se manifestuje poprečnom trakom [2].

Crno-smeđu diskoloraciju uzrokuje akumulacija melanina proizvedenog od strane melanocita matriksa nokta [3]. Razlikujemo jednostavnu melanocitnu aktivaciju, benignu i malignu proliferaciju melanocita [4]. Aktivaciju melanocita indukuju jatrogeni agensi, patogeni mikroorganizmi nutritivni deficit i trauma [1]. Osim toga, prisutna je u određenim fiziološkim stanjima, abnormalnostima nokatne ploče ili periungualnog tkiva, dermatološkim stanjima, tumorima, sistemskim poremećajima i sindromima [1]. Proliferacija melanocita podrazumjeva lentigo, nevus matriksa nokta i subungualni melanom [1].

Melanonihija u dječijem uzrastu je rijetka [5]. U odraslih osoba njena prevalencija je varijabilna (od 0,8% do 23%) [6]. Dijagnoza melanonihija se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, onihoskopskog pregleda i biopsije sa histološkim pregledom [3]. Liječenje je uslovljeno etioloijom i prirodom melanonihije [4].

### PRIKAZ SLUČAJA

Prikom sistematskog pregleda u dječaka uzrasta 13 godina na kažiprstu lijeve, nedominantne ruke ustanovljena je pojedinačna crno-smeđa, linearna diskoloracija (Slika 1). Nije postojala distrofija nokatne ploče, periungualna pigmentacija i krvarenje. Vrijeme nastanka promjene nije bilo moguće utvrditi. Dječak je bio zdrav. Medicinska i porodična istorija bolesti bile su uredne. Onihoskopskim pregledom utvrđene su smeđe-crne, paralelne, uzdužne linije na smeđoj pozadini. Hiperpigmentacija ležišta nokta bila je vidljiva kroz tanku kutikulu i distalni dio proksimalnog nabora nokta. Postavljena je dijagnoza nevusa nokatne ploče savjetovano redovno praćenje od strane dermatologa.

U toku kontrolnog pregleda u pacijentkinje starosti 59 godina uočava se pojedinačna melanonihija nokatne ploče palca desne, dominantne ruke. Riječ je bilo o smeđoj, linearnoj, ujednačenoj, jasno

ograničenoj diskoloraciji diskretno nepravilnih ivica od proksimalnog nabora nokta do slobodnog ruba nokatne ploče. Nisu postojali znakovi traume, distrofija nokatne ploče i krvarenja. Promjena je bila prisutna nekoliko mjeseci. Nije promjenila veličinu ili intenzitet pigmenta. Pacijentkinja je domaćica, nepušač. Ima kardiomiopatiju, nepravilan rad srca, povišen krvni pritisak, šećernu bolest tipa 2 i visoke vrednosti holesterola u krvi. U kontinuiranoj terapiji koristi 200mg amjodarona, 4mg acenokumarola, 20mg enalapрила, 1000mg metformina i 10mg rosuvastatina. Onihoskopskim pregledom na smeđoj pozadini utvrđene su smeđe-crne uzdužne linije nejednake širine vidljive kroz kutikulu i proksimalni nabor nokta. Indikovana je longitudinalna eksciziona biopsijom koja u bazalnom epidermisu otkriva povećan broj jako pigmentovanih melanocite bez znakova atipije. Samim tim dijagnostifikovan je lentigo nokatne ploče. Pacijentkinji su savjetovane redovne kontrole dermatologa.

Slika 1. Nevus matriksa nokta



Slika 2. Lentigo matriksa nokta



#### DISKUSIJA

Melanonihija podrazumjeva hromonihiju uzrokovanu jednostavnom aktivacijom melanocita matriksa nokta, benignom (lentigo ili nevus matriksa nokta) ili malignom (subungvalni melanom) proliferacijom istih [1].

Jednostavna melanocitna aktivacija (melanocitna stimulacija, funkcionalna melanonihija) podrazumjeva povećanu proizvodnju melanina u sekundarno aktiviranim melanocitima bez povećanja broja melanocita [4].

Melanociti se fiziološki aktiviraju u etničkoj melanonihiji i trudnoći [7]. Etnička melanonihija predominantno je prisutna u tamnije pigmentisanih osoba sa IV, V i VI fototipom kože [1,7]. Njena učestalost je varijabilna, od 1% u bijelaca, 10%-20% u azijata, do 77-100% u afroamerikanaca [7]. Najčešće se nalazi se na palcu i kažiprstu ruke te palcu stopala [1,7]. Nerijetko zahvata više nokatnih ploča i njena širina raste sa starenjem [1,7]. Aktivacija melanocita u trudnoći i uključuje nekoliko noktiju na rukama i/ili nogama [1]. Može nestati ili trajati nakon poroda [1].

Melanocitnu aktivaciju uzrokovanu lijekovima nerijetko prate pigmentacije kože i/ili sluzokože [1]. Njen oblik je varijabilan (poprečne ili uzdužne trake, samostalno ili udruženo) [1]. Najveći dio poprečnih melanonihija je uzrokovan lijekovima [1]. Nerijetko promjene zahvataju nekoliko noktiju i blijede djelimično ili potpuno s ukidanjem lijeka [1,3]. Melanonihiju mogu uzrokovati antiretrovirusni lijekovi (lamivudin, zidovudin), antimalarijski lijekovi (mepakrin, amodiakin, klorokin, kinakrin), antitumorski lijekovi (ciklofosamid, doksorubicin, hidroksiurea, busulfan, taksani, kapecitabin, cisplatin, bleomicin, daunorubicin, dakarbazin, 5-fluorouracil, metotreksat) kao i istovremena upotreba antitrombotičnih i antikoagulantnih lijekova [1,2,3].

Aktivaciju melanocita mogu indukovati i metali (arsen, talij, živa), biološka sredstva (klofazimin, infliksimab, psoralen, fenitoin, flukonazol, ciklini, ketokonazol, fenotiazini), ultravioletna terapija, terapija elektronskim snopom i konvencionalna radiografska terapija (korištena 1950-ih i 1960-ih godina) [1,3]. Isti učinak imaju kana, duvan, kalijum permanganat, katran i srebro nitrat [1].

Fungalna aktivacija melanocita nastaje kao posljedica onihomikoze, gljivične infekcije nokatne ploče [9]. Do sada su opisane najmanje 21 različite vrste gljiva koje mogu uzrokovati fungalnu

melanonihiju [9]. Njen oblik je varijabilan [1]. Uzdužnu traku izgrađuju dermatofiti (*Scytalidium dimidiatum*), difuznu diskoloraciju kvasci (*Candida albicans*, *Candida humicola*, *Candida parapsilosis*) i plijesni (*Trichophyton rubrum*, *Alternaria*, *Exophiala*) [9,10]. Sa iskorjenjivanjem uzročnika izgled nokatne ploče se uglavnom normalizuje [10,11]. Stopa recidiva iznosi od 10% do 50% [11].

Aktivaciju melanocita mogu uzrokovati i gram negativne bakterije uključujući *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* [1,12,13]. Imunokompromitovano stanje i rad u vlažnoj sredini predstavljaju faktore rizika [1]. Na nokatnim pločama prisutne su uzdužne pruge sa širim proksimalnim rubom ili difuzne diskoloracije koja počinju od spoja proksimalnih i lateralnih nabora nokta i šire se nepravilno medijalnim rubom [1].

Virus humane imunodeficijencije (engl. Human immunodeficiency virus, HIV) predisponira melanonihiju (difuznu diskoloraciju, višestruke uzdužne ili poprečne trake više nokatnih ploča) praćenu hiperpigmentacijom sluzokože, kože dlanova i tabana [14].

Crno-smeđa diskoloracija nokatne ploče uočava se u pothranjenosti (predominantno proteinskom deficitu i deficitu vitamina D) [1,15]. Prisutna je i u nedostatku vitamina B12 (nerijetko prisutnom u vegetarijanaca) usljed smanjenja koncentracije glutationa i posljedične dezinhibicije tirozinaze, glavnog enzima melanogeneze [16].

Ponovljena lokalna trauma uzrokovana neudobnom obućom, profesionalnom traumom, onihofagijom onihotilomanijom, sindromom karpalnog tunela može aktivirati melanocite matriksa nokta [1,13]. Traumatsku melanonihiju nerijetko prate unualni i periungualnim znaci traume [1].

Melanociti matriksa nokta nerijetko se aktiviraju u nizu upalnih stanja tumora kože uključujući Lichen planus, hroničnu paronihiju, psorijazu, amiloidozu, hronični radijacijski dermatitis, Hallopeau akrodermatitis, miksoidnu pseudocistu, lokalizovanu sklerodermiju, onihomatrikom, subungualnu linearnu keratozu, *Verruca vulgaris*, subungualni fibrozni histiocitom, Bowenovu bolest, karcinom bazalnih ćelija, karcinom bazalnih ćelija, subungualni fibrozni histiocitom [1,13,14].

Višestruke crno-smeđe trake ili difuznu diskoloraciju više nokatnih ploča na rukama i nogama uočavamo u Addisonovoj bolesti, Cushingovom sindromu, hipertireozu, akromegaliji, alkaptonuriji, hemosiderozu, hiperbilirubinemiji i porfiriji [1]. Aktivacija melanocita je prisutna i u reakciji domaćina protiv transplantata (engl. Graft versus host disease, GVHD) [1]. Laugier-Hunzikerov, Peutz-Jegherov i Touraine sindrom odlikuju višestruke crno-smeđe trake nokatnih ploča praćene pigmentisanim mukoznim makulama usana i usne šupljine [1,3]. Laugier-Hunzikerov sindrom se javlja sporadično u odraslih bijelaca uzrasta od 20 do 40 godina [1,3,18]. Ne posjeduje sistemske manifestacije maligni potencijal [1,3,18]. Peutz-Jeghersov i Touraineov sindrom su predominantno prisutni u djece, nasljeđuju se autosomno dominantno [1,3,18]. Praćeni s polipozom crijeva i povećanim rizikom za maligne bolesti gastrointestinalnog sistema i pankreasa [1,3,18].

Melanocitna hiperplazija podrazumjeva povećanje broja melanocita unutar matriksa nokta [19,20]. Razlikujemo lentigo, nevus matriksa nokta i subungualni melanom [19,20]

Lentigo i nevus matriksa nokta su promjene benigne prirode [20]. Lentigo je melanocitna hiperplazija u odsustvu melanocitnih gnijezda, obično prisutna u odraslih osoba (9% longitudinalnih melanonihija u odrasloj dobi) [1,20]. Nevus matriksa nokta sadrži najmanje jedno melanocitno gnijezdo [19,20]. Predstavlja 12% longitudinalnih melanonihija u odraslih osoba i 48% longitudinalnih melanonihija u djece [1]. Razlikujemo urođeni i stečeni nevus [20]. U djece, posebno ispod 3 godine starosti, teško je utvrditi da li je nevus urođeni ili stečeni imajući u vidu da se nevus matriksa nokta u ranoj fazi može prezentovati kao bezbojna traka [20].

Insitu i invazivni subungualni melanom pripadaju malignim melanocitnim hiperplazijama [3]. Subungualni melanom je rijedak oblik melanoma (1-3% melanoma) [1]. Incidencija je u različitim rasa je varijabilna (od 10% do 25%), s višim incidencama utvrđenim u azijskim zemljama uključujući Japan, Kinu i Koreju [1]. Ne postoji značajna razlika u incidenciji u odnosu na pol [20]. Vrhunac incidencije je u uzrastu od 50 do 70 godina [20]. Subungualni melanom je obično lokalizovan na palcu, velikom i srednjem prstu noge [20]. U 38%-76% oboljelih longitudinalna melanonihija predstavlja prvu manifestaciju bolesti [20].

Anamneza podrazumjeva pol, dob, zanimanje, hobi, prethodne trauma, istoriju bolesti, porodičnu istoriju bolesti, kontinuiranu terapiju, vrijeme nastanka melanonihije, lokaciju melanonihije, boju i širinu pigmentne trake, bol i/ili krvarenje noktiju kao i deformitet/krhkost noktiju [20]. U trudnica uključuje istoriju trudnoće odnosno odnos trudnoće i pojave ili progresije melanonihije [20].

Fizikalni pregled zahtjeva pažljivu procjenu svih dvadeset noktiju, kože i sluzokože [3]. Tom prilikom

neophodno je utvrditi sljedeće:

Da li je uključen jedan ili više noktiju?

Da li se jedan nokat razlikuje od ostalih (ukoliko je uključeno više noktiju)?

Da li je diskoloracija prisutna na površini, unutar ili ispod nokatne ploče?

Da li je diskoloracija linearno orijentisana?

Da li je diskoloracija šira ili tamnija proksimalno?

Da li je diskoloracija udružena sa distrofijom (abrazija, cijepanje, pukotinama) nokatne ploče, periungualnom pigmentacijom i krvarenjem?

Da li je diskoloracija praćena promjenama na koži i sluzokožama? [1,3]

U identifikaciji subungualnog melanoma primjenjuje se "ABCDEF" (od engl. Age, Nail band, Change, Digit involved, Extension, Family) pravilo utvrđeno 2000. godine od strane Levitai saradnika (Tabela 1.) [20].

Tabela 1. ABCDEF pravilo identifikacije subungualnog melanoma

A	Dob		Od 50 do 70 godina (Predominantno u Afroamerikanaca, Azijata i Indijanaca)
B	Traka	Boja	Crno-smeđa traka
		Širina	Trake širine $\geq 3$ mm
		Ivice	Traka nepravilnih ili zamagljenih ivica
C	Promjena	Traka	Iznenadna ili brza promjena veličine trake
		Nokat	Promjena morfologiju nokta
D	Uključeni prsti	Prst	Palac ruke > Palac noge > Kažiprst
		Ruka	Dominantna ruka > Nedominantna ruka
		Brojnost	Jedan prst > Više prstiju
E	Produžetak		Produžetak pigmentacije ukutikulu, proksimalne ili bočne nabore nokta (Hutchinsonov znak) ili slobodni rub ploče nokta
F	Porodična i lična medicinska istorija		Porodična i lična istorija melanoma ili displastičnog nevusa

Onihoskopija nokatne ploče (ručnim dermoskopom i digitalnim videodermoskopom) omogućava razlikovanje melaninske i nemelaninske pigmentacije (subungualni hematoma, pigmentacija uzrokovana egzogenim supstancama) [1,20]. Subungualni hematoma odlikuju kuglice različitih veličina i boja (od jarko crvene, smeđe do crne) u zavisnosti od dubine i trajanju krvarenja [1]. Treba imati na umu da subungualno krvarenje ne isključuje prisustvo subungualnog melanoma [1]. Osim toga, razlikuje Hutchinsonov znak (produžetak pigmentacije u kutikulu, proksimalne ili bočne nabore nokta) subungualnog melanoma i pseudo-Hutchinsonov znak (hiperpigmentacija ležišta nokta vidljiva kroz tanku kutikulu i distalni dio proksimalnog nabora nokta) [20,21]. Onihoskopski obrasci melanocitne aktivacije, benigne i maligne proliferacijemaju uvjerljivu potvrdu u naučnim istraživanjima (Tabela 2) [1,20,22].

Tabela 2. Onihoskopske karakterike u odnosu na uzrok melanonihije 1

UZROK MELANONIHJE	ONIHOSKOPSKE KARAKTERISTIKE
Melanocitna aktivacija	Zahvaćenost nekoliko noktiju. Homogena sivkasta pozadina sa pravilnim sivim linijama.
Benigna melanocitna proliferacija	Smeđa pozadina sa smeđe-crnim uzdužnim linijama identične boje i širine, pravilnog razmaka (paralelne).
Maligna melanocitna proliferacija	Raznobojna pozadina sa smeđim do crnim uzdužnim linijama nepravilne širine i razmaka (gubitak paralelizma)

Intraoperativna onihoskopijaležišta nokta i matriksa omogućava direktnu vizualizaciju promjene u ležištu nokta i matriksu [1]. Osim toga, olakšava određivanje margina i potpunu eksciziju promjene [22]. Biopsija predstavlja zlatni standard u dijagnozi subungualnog melanoma [6]. Vrsta i mjesto biopsije uslovljeni su morfološkim karakteristikama melanonihije [1]. Subungualni melanom se histološki karakteriše asimetrijom, infiltrativnim ivicama, značajno povećanim brojem melanocita u bazalnom sloju (do 39-136/mm), sklonošću formiranja kompaktnih agregata u suprabazalnim slojevima, prisustvom citološke atipije i upalnog procesa [13]. Maligni melanociti su višejedarni s velikim, atipičnim jedrima, koji imaju povećanu mitotičku aktivnost (Tabela 3).



Tabela 3. Histološke karakterike u odnosu na uzrok melanonihije<sup>1,2,3</sup>

UZROK MELANONIHIE	HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE
Aktivacija melanocita	Povećano taloženje melanina u epidermisu bez povećanja broja melanocita
Lentigo	Povećano taloženja melaninai porast broja pojedinačnih melanocita ubazalnom epidermisu s odsutnošću atipije
Nevus	Porast broja pojedinačnih melanocita, nepravilna ili blago konfluentna gnijezda melanocitau bazalnom epidermisu saodsutnost atipije.
Atipična hiperplazija melanocita	Proliferacija melanocita s blagomcitološkom i arhitektonskom atipijom.
Melanom in situ	Proliferacija melanocitas značajnomcitološkom i arhitektonskom atipijom, melanocitna fuzija i pagetoidno širenje
Invazivni melanom	Proliferacija melanocita sa značajnom citološkom i arhitektonskom atipijom, invazijaizvan epidermisa

Liječenje melanonihije zavisi od osnovnog uzroka [1]. Liječenje pridružene systemskeili regionalne bolesti, prestanak korištenja štetnog lijeka, izbjegavanje traume, liječenje infekcija ili korekcija nutritivnih nedostataka mogu rezultovati regresijom melanonihije [1]. Benigni uzroci melanonihije ne zahtijevaju liječenje [23]. Liječenje subungualnog melanoma podrazumjeva široku lokalnu eksciziju nokta ili amputaciju prsta [23].

### ZAKLJUČAK

Melanonihija predstavlja kompleksan klinički entitet čiju etiologiju nerijetko nije jednostavno utvrditi. Jednostavna aktivacija melanocita matriksa nokta, lentigo, nevus i subungualni melanom imaju slične kliničke karakteristike, ali su im prognoze značajno različite. Pažljiva anamneza, fizikalni pregled, onihoskopski pregled i u konačnici biopsija sa histološkim pregledom omogućava ranu dijagnozu subunugalnog melanoma kao temeljnog cilja i preduslova uspješnog liječenja bolesti.

### LITERATURA:

- Singal A, Bisherwal K. Melanonychia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. Indian Dermatol Online J. 2020;11(1):1-11. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7001389/>
- Tosti A. Diseases of Hair and Nails. 450-Diseases of Hair and Nails. Editors: Lee Goldman L, Schafer Al. Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition). Saunders WB.2012:2551-2556. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/melanonychia>
- Jefferson J, Rich P. Melanonychia. Dermatology Research and Practice. 2012;952186. Dostupno na: <https://doi.org/10.1155/2012/952186>
- Güneş P, Göktay F. Melanocytic Lesions of the Nail Unit. Dermatopathology (Basel). 2018;5(3):98-107. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120410/>
- Putri HA. A Case of Longitudinal Melanonychia in A Child: Benign or Malignant? J Gen Procead Dermatol Venereol Indones. 2022;6(2):51-56. Dostupno na: [https://scholarhub.ui.ac.id/cgi/viewcontent.cgi?params=/context/jdvi/article/1008/&path\\_info=9\\_CR\\_A\\_Case\\_of\\_Longitudinal\\_Melanonychia\\_on\\_child\\_Benign\\_or\\_Malign\\_FINAL.pdf](https://scholarhub.ui.ac.id/cgi/viewcontent.cgi?params=/context/jdvi/article/1008/&path_info=9_CR_A_Case_of_Longitudinal_Melanonychia_on_child_Benign_or_Malign_FINAL.pdf)
- Quiroz Alfaro AJ, Greiffenstein J, Herrera Ortiz AF, Dussan Tovar CA, Saldarriaga Santamaría S, Cifuentes Burbanoet J et al. Incipient Melanonychia: Benign Finding or Occult Malignancy? A Case Report of Subungual Melanoma. Cureus. 2023; 15(1):e34292. Dostupno na: <https://www.cureus.com/articles/134276-incipient-melanonychia-benign-finding-or-occult-malignancy-a-case-report-of-subungual-melanoma#!/>
- Lee DK, Lipner SE. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. Annals of Medicine.2022;54(1):694-712. Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2022.2044511>
- Cristián Fischer L, Matías Sanhueza M. Hiperpigmentación cutánea y melanoniquia provocada por hidroxilcloroquina: primer caso reportado en Chile. Actas Dermosifiliogr. 2020. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.027>
- Elmas ÖF, Metin MS. Dermoscopic findings of fungal melanonychia. Postepy Dermatol Alergol. 2020;37(2):180-183. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262796/>
- Cohen PR, Shurman J. Fungal Melanonychia as a Solitary Black Linear Vertical Nail Plate Streak: Case Report and Literature Review of Candida-Associated Longitudinal Melanonychia Striata. Cureus. 2021;13(4):e14248. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8093122/>
- Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2013;88(11):762-70. Dostupno na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2013/1201/p762.html>
- Wu KY, Suh GA, Shi AY. Chronic Polymicrobial Infectious Melanonychia Striata. JBS case connector.2013;13(2). Dostupno na: <https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/chronic-polymicrobial-infectious-melanonychia-striata>
- Gradinaru TC, Mihai M, Beiu C, Tebeica T, Giurcaneanu C. Melanonychia - Clues for a Correct Diagnosis. Cureus. 2020;12(1):e6621. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7008765/>
- Visuvanathan VV, Koh KC. Dark fingernails. Malays Fam Physician. 2015;10(3):40-2. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992355/>

15. Seshadri D, De D. Nails in nutritional deficiencies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:237-241. Dostupno na: <https://ijdv.com/nails-in-nutritional-deficiencies/>
16. Afra TP, Razmi TM, Narang T. Reversible Melanonychia Revealing Nutritional Vitamin-B12 Deficiency. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(5):847-848. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7678521/>
17. Lalitha C, Shwetha S, Asha G S. Assessment of clinical and etiological factors in nail dyschromias. *Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology* 2021;7(4):324-330. Dostupno na: <https://www.ijced.org/html-article/15411>
18. Wang WM, Wang X, Duan N, Jiang HL, Huang XF. Laugier-Hunziker syndrome: a report of three cases and literature review. *Int J Oral Sci*. 2012;4:226-230. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/ijos.2012.60>
19. Aseri J, Kumawat K, Tamta A, Bhargava P, Meena RS. Basic approach to melanonychia: a review. *Int J Res Dermatol*. 2022;8(4):426-432. Dostupno na: <https://www.ijord.com/index.php/ijord/article/view/1566>
20. Cao Y, Han D. Longitudinal Melanonychia: How to Distinguish a Malignant Condition from a Benign One. *CJPRS*. 2021;3(1):56-62. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2096691121000807>
21. Zhu M, Wang S, Wang P. Melanonychia with pseudo-Hutchinson sign may assist in diagnosis of Addison's disease. *Skin Res Technol*. 2023;29(8):e13441. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10427615/>
22. Di Chiacchio N, Hirata SH, Enokihara MY, Michalany NS, Fabbrocini G, Tosti A. Dermatologists' Accuracy in Early Diagnosis of Melanoma of the Nail Matrix. *Arch Dermatol*. 2010;146(4):382-387. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/421241>
23. Anindya PH, Ennesta A, Qaira A. A Case of Longitudinal Melanonychia in A Child: Benign or Malignant? *Journal of General- Procedural Dermatology & Venereology Indonesia*. 2022;6(2):51-56. Dostupno na: [https://scholarhub.ui.ac.id/jdvi/vol6/iss2/9?utm\\_source=scholarhub.ui.ac.id%2Fjdvi%2Fvol6%2Fiss2%2F9&utm\\_medium=PDF&utm\\_campaign=PDFCoverPages](https://scholarhub.ui.ac.id/jdvi/vol6/iss2/9?utm_source=scholarhub.ui.ac.id%2Fjdvi%2Fvol6%2Fiss2%2F9&utm_medium=PDF&utm_campaign=PDFCoverPages)

616.322-006  
COBISS.SR-ID 146775049

## KARCINOM KRAJNIKA – PRIKAZ SLUČAJA

Eva Stojković (1), Tanja Stefanović (1)

DOM ZDRAVLJA NOVI SAD, SLUŽBA ZDRAVSTVENE ZAŠTITE RADNIKA

**Sažetak:** UVOD: Karcinomi krajnika su najčešće karcinomi pločasto-slojevitog epitela, a na drugom mestu su limfomi, uglavnom tipa *non-Hodgkin*. Bolest je dugo asimptomatska, pacijenti se uglavnom javljaju zbog odinofagije, disfagije i povećanih limfnih čvorova na vratu. Sve češće se javlja u mlađoj populaciji i najčešći uzrok je dokazana infekcija visoko onkogenim tipovima humanog papiloma virusa. **PRIKAZ SLUČAJA:** Pacijent starosti 62 godine se javlja izabranom lekaru zbog bola u uhu i otežanog i bolnog gutanja. Pregledom se vidi uvećana leva tonsilarna loža sa sivim naslagama koje se šire i prema mekom nepcu. Biopsijom je dokazan planocelularni infiltrativni karcinom krajnika. HPV tipizacijom je dokazano prisustvo humanog papilloma virusa tip 16. Onkološka konzilijum prvo uključuje dve kure hemioterapije, dolazi do delimičnog poboljšanja opšteg stanja pacijenta, nakon toga i bioradioterapiju. Posle bioradioterapije pacijent je obezboljen, negira tegobe prigutanju i tumorska masa je znatno smanjena, jedva vidljiva. Nastavlja dalje kontrole i lečenje po preporuci Onkološkog konzilijuma.

**Ključne reči:** karcinom tonzila, HPV tip 16, HPV vakcinacija.

### UVOD

Karcinomi orofarinksa se prema lokalizaciji dele na: karcinome tonzila koji su najčešći, karcinome zida ždrele i karcinome mekog nepca i uvule [1]. Karcinomi tonzila su oko 90% slučajeva karcinomi porekla skvamoznih ćelija, zatim slede limfomi [2]. Najčešći faktori rizika za nastanak ovog karcinoma su humani papiloma virusi (HPV), pušenje, alkoholizam, Epstein Bar virus, a navode se i ishrana siromašna vlaknima i žvakanje duvana, izloženost azbestu, pušenje marihuane i određene genske mutacije [3,4]. Poslednjih godina se etiologija nastanka karcinoma orofarinksa znatno promenila. Iako su pušenje i alkoholizam značajni doprinoseći faktori, infekcija HPV je najčešći uzrok i to tip 16. Karcinomi tonzila povezani sa HPV-om češći su kod muškaraca skoro tri puta [5], a prosečna starost kod postavljanja dijagnoze je 55-60 godina [6]. Ovo se može pripisati strukturi polnih organa, trendovima seksualnog ponašanja, više oralnog seksa i u ranijoj dobi nego kod ranijih generacija, razlikama u pušačkim navikama.

Maligni tumori krajnika predstavljaju oko 0,5% svih maligniteta kod ljudi uopšte i ukoliko se dijagnoza postavi na vreme to je izlečiva bolest, ali u uznapredovalim stadijumuma prosečno preživljavanje je manje od 50%. Zato je jako bitan rad na edukaciji stanovništva i povećanju stope vakcinacije protiv HPV-a, kako bi došlo do smanjenja kako karcinoma orofaringealne regije, tako i karcinoma grlića materice.

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 62 godine, pušač 40 godina, 20 cigareta na dan, povremeno konzumira alkohol, ima benignu hiperplaziju prostate, na medikamentnoj terapiji od strane urologa.

Javlja se u oktobru 2023. godine izabranom lekaru zbog pečenja u grlu i bola u dubini levog uha, koji traju skoro mesec dana, a u poslednje vreme ima i otežano gutanje. Koristio je dexamethasone-neomycin kapi lokalno i azitromicin caps 500mg, bez poboljšanja. Pregledom je viđenja nabubrela leva tonsilarna loža sa sivkastim naslagama koje se šire prema mekom nepcu. Otokopski nalaz obostrano uredan. Upućen je otorinolaringologu u Domu zdravlja, koji konstatuje iste promene i indikuje pregled laringologa. Laringolog iz Kliničkog centra je odmah uradio biopsiju i PH nalaz je: *carcinoma planocellulare keratodes focalis infiltrativum*. Na CT-u glave i vrata viđeni zahvaćeni limfonodusi. U međuvremenu pacijent ima jače bolove, sve teže guta, čak i tečnost. HPV tipizacijom je izolovan HPV tip 16.

Onkološki konzilijum je indikovao hemioterapiju, dve kure po šemi koju dobija u novembru tokom prve hospitalizacije na Institutu za onkologiju Vojvodine, zatim i druge u decembru 2023. godine. Između kura otežano guta čak i vodu uz bolove, povremeno ima krvav ispljuvak. Nakon hemioterapije se znatno bolje oseća, manje ga boli, bolje spava, pregledom se uočava da se tumorska promena u predelu leve

tonzilarnu ložu smanjila.

U januaru 2024. godine je hospitalizovan na Institutu za onkologiju zbog započinjanja bioradioterapije orofarinksa, po preporuci onkološke komisije, uključena je brahiterapija i Cetuximab. Od terapije je dobio eritem na licu sa pustulama, lečen doksiciklinom i lokalno kremom sa ureom. U martu je primio redukovanu dozu za 20% zbog raka kože. Nakon sprovedene bioradioterapije, navodi da se mnogo bolje oseća, nema bolove u grlu, negira tegobe pri gutanju, promena u predelu leve tonzilarnu lože jedva vidljiva, limfni čvorovi se ne palpiraju. U maju je planirana kontrola sa novim CT-om glave i vrata i laboratorijom.

### DISKUSIJA

Dokazano je u studiji da prognoza karcinoma krajnika zavisi od HPV statusa tumora, HPV pozitivni tumori imaju bolju prognozu, duže petogodišnje preživljavanje od 71%, dok je kod HPV negativnih tumora samo 48% [7]. Stope mortaliteta su veće kod pušača pozitivnih na HPV, nego kod nepušača [8]. Na preživljavanje utiču i drugi faktori, javljaju se karcinomi kod sve mlađih pacijenata bez prisustva komorbiditeta, manjih dimenzija i bez zahvaćenosti limfnih čvorova vrata, pa imaju bolju prognozu [9]. Nema još studija koje bi uporedile razlike u preživljavanju pacijenata lečenih jedino hiruškim ili onkološkim protokolom.

Pacijentima pored saveta o prestanku pušenja i smanjenju konzumiranja alkohola treba podići svest o značaju vakcinacije protiv HPV-a. Veliki broj studija je dokazao značaj vakcine kod smanjenja ginekoloških oboljenja, još uvek ima malo studija o efikasnosti kod karcinoma orofarinksa. Postoji velika nada da će vakcina smanjiti prevalencu karcinoma orofarinksa u Australiji, Kanadi i SAD [10].

Stopa tonzilektomija u poslednjim decenijama je značajno opala, do 50% [11]. U studiji 2015. godine je dokazano da je tonzilektomija, koja je ranije uglavnom rađena u detinjstvu, preventivni faktor za karcinome krajnika i orofarinksa kod mlađih od 60 godina, ali da povećava incidencu karcinoma baze jezika kod starijih od 60 godina [12]. Ogromna heterogenost među studijama ne dozvoljava da se dođe do čvrstog zaključka, nadamo se da će biti sprovedena randomizovana ispitivanja o imuno-onkološkoj ulozi tonzilektomije [13].

Sve su bolji terapijski efekti biološke terapije kod karcinoma glave i vrata, pa i drugih regija te se ulažu veliki naponi da uskoro karcinomi budu prevedeni u hronične i izlečive bolesti. Nadamo se da će velike, buduće studije uskoro to i pokazati.

### ZAKLJUČAK

Pristup pacijentu sa karcinomom krajnika mora biti multidisciplinarni. Najbitnije je dijagnozu postaviti u ranoj fazi bolesti, kad je karcinom malih dimenzija, bez lokalnih i udaljenih metastaza. Pacijent starosti 62 godine, javlja se zbog pečenja u grlu i bola u dubini levog uha i otežanog gutanja. Efikasno je urađena dijagnostika. Pregledom se vidi uvećana leva tonzilarna loža sa sivim naslagama koje se šire prema mekom nepcu. Biopsijom je dokazan planocelularni infiltrativni karcinom krajnika. HPV tipizacijom je dokazano prisustvo humanog papilloma virusa tip 16. Na CT-u glave i vrata viđeni zahvaćeni limfonodusi. Onkološka konzilijum uključuje dve kure hemioterapije, dolazi do delimičnog poboljšanja opšteg stanja pacijenta, nakon toga i bioradioterapiju. Posle bioradioterapije pacijent je obezboljen, negira tegobe prigutanju i tumorska masa je znatno smanjena, jedva vidljiva. Nastavlja dalje kontrole i lečenje po preporuci Onkološkog konzilijuma.

U Srbiji je dostupna nanovalentna vakcina protiv HPV-a, koja je dokazano efikasna kod karcinoma grlića materice i karcinoma orofaringealne regije, a u svetlu lažnih i neproverenih informacija o vakcinama uopšte u sredstvima javnog informisanja i na društvenim mrežama, obuhvat vakcinacijom je nezadovoljavajući. Zato nauku u 21. veku i dalje čeka težak i mukotrpan proces u zdravstvenom prosvetavanju stanovništva za dobrobit celog čovečanstva.

## LITERATURA:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Stambuk HE, Karimi S, Lee N, Patel SG. Oral cavity and oropharynx tumors. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(1):1-20. Epub 2006/12/13. doi: 10.1016/j.rcl.2006.10.010.
3. Mizukawa N, Swe Swe Win, Zaw Moe Thein, Moe Thida Htwe, Yoshioka Y, Kimata Y et al. Than Sein The Incidence of Oral and Oropharyngeal Cancers in Betel Quid-Chewing Populations in South Myanmar Rural Areas. *Acta Med Okayama*. 2017;71(6):519-524.
4. Helgadottir H, Höiom V, Jönsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Med Genet*. 2014;51(8):545-52.
5. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11:781-789. doi: 10.1016/s1470-2045(10)70017-6.
6. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the US population ages 20-44 years. *Cancer*. 2005;103:1843-1849.
7. Charfi L, Jouffroy T, de Cremoux P, Le Peltier N, Thioux M, Fréneaux P et al. Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome. *Cancer Lett*. 2008;260(1-2):72-8.
8. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2102-11.
9. Ward MJ, Thirdborough SM, Mellows T, Riley C, Harris S, Suchak K et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):489-500.
10. Williamson A, Mullangi S, Gajra A. Tonsil cancer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
11. Alharbi H, Saleh W, Yue S, Fernandes RP. Association between tonsillectomy and oropharyngeal cancer risk: a retrospective cohort study. *Oral Maxillofac Surg*. 2023;28(1):299-305. DOI: 10.1007/s10006-023-01139-5.
12. Fakhry C, Andersen KK, Cristensen J, Agrawal N, Eisele DW. The Impact of tonsillectomy upon the risk of oropharyngeal carcinoma diagnosis and prognosis in the danish cancer registry. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8(7):583-589. DOI: 10.1158/1940-6207.
13. Virgilio E, Bonfili D, Bettoni S, Vona L, Mercuri J, D Agostino F, et al. Tonsillectomy as Prevention of Tonsil and Base of Tongue Cancer : Systematic Review and Meta-analysis on the Immuno- Oncological Effect of One Among the Most Common Surgeries in the World. *Anticancer Res* 2023;43(9):3881-3889.

616.98-06:578.834  
616.441-002  
COBISS.SR-ID 146763273

## PRIKAZ SLUČAJA SUBAKUTNOG TIREOIDITISA NAKON INFEKCIJE VIRUSOM SARS COV-2

Mirjana Puškarević (1), Borislava Radmilo (2), Vesna Vuletić Stanojević (3), Miroslava Đukić Smiljanić (4), Teodora Delibašić (5), Vladimir Petković (1)

(1) DOM ZDRAVLJA NOVI SAD; (2) DOM ZDRAVLJA ŽABALJ; (3) DOM ZDRAVLJA ODŽACI; (4) DOM ZDRAVLJA KULA; (5) DOM ZDRAVLJA SUBOTICA

**Sažetak:** UVOD: SARS-CoV-2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) je jednolančani RNK virus sa omotačem uzročnik COVID -19 infekcije. Bolest može biti praćena blagim simptomima prehlade, ali može imati i potencijalno teže komplikacije od kojih pojedine mogu biti i smrtonosne. Virus može biti, prema najnovijim podacima i jedan od uzročnika subakutnog tireoiditisa (SAT). Prema dosadašnjim podacima, period ispoljavanja simptomatologije tireoiditisa (SAT) nakon preležane Covid-19 infekcije je 29 dana. Bolest može prolaziti kroz stadijume hipertireoze, hipotireoze nakon čega se vraća u eutiroidno stanje. Kod 10% obolelih javiče se trajni hipotireoidizam gde je indikovana terapija levotiroksinom. Terapija je najčešće simptomatska sa visokim dozama aspirina od 600mg 3-4 x dnevno ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. U težim slučajevima se uvodi terapija kortikosteroidima. PRIKAZ SLUČAJA: Pacijentkinja, starosti 69 godina se javila u Covid ambulantu zbog slabosti, malaksalosti, dijareje, ima otežano gutanje i subfebrilnost oko 37,5°C. U ličnoj anamnezi pacijentkinja navodi da se leči od Hašimotove polinodozne strume uz supstitucionu terapiju levotiroksinom. Testirana je na virus SaRs Cov-2 brzim antigenskim testom koji je bio negativan. Potom je urađen PCR test nazofaringealnog brisa, koji je bio pozitivan. da ima otežano gutanje i da je subfebrilna. Tada je uključen antibiotik cefiksim od 400mg, jednom dnevno uz ostalu terapiju. Nakon tri dana, na kontroli, tegobe se pogoršavaju. Dominira intenzivni bol u prednjem delu vrata, sa obe strane vratnih mišića, otežano guta, ima osećaj knedle u grlu, suvo kašlje i telesna temperatura u večernjim časovima i po noći dostiže 38,5°C. U fizikalnom pregledu, inspekcijom se uočava lako puniji vrat a na dublju palpaciju štitasta žlezda se palpira kao tvrda i bolna. promenjen antibiotik -dat azitromicin u dozi od 500 mg i ibuprofen u dozi 800mg dnevno. i posle 15 dana dolazi do kliničkog potpunog oporavka tj. izlečenja virusnog tireoiditisa. Hormonski status je sve vreme bio uredan i bila je dobro supstituisana levotiroksinom. ZAKLJUČAK: Lekari opšte prakse bi trebalo u svojim ambulantomama da obrate pažnju na ovu komplikaciju COVID-19 bolesti i da vrše analizu hormona štitaste žlezde. Zbog prokuženosti populacije virusom SARS COV-2, u ambulanti opšte medicine potrebno je misliti i na subakutni tireoiditis kao komplikaciju. Treba posumnjati na njega ukoliko se održava febrilnost, pojačava bol u vratu i održavaju markeri inflamacije. Što pre treba načiniti laboratorijske analize, analizu hormona štitaste žlezde i tražiti konsultaciju endokrinologa ili spec. nuklearne medicine.

**Ključne reči:** SARS COV-2, subakutni tireoiditis, lekar opšte prakse

### UVOD

Subakutno zapaljenje štitaste žlezde (SAT) je verovatno benigna virusna bolest obeležena burnom opštom i lokalnom simptomatologijom, prolaznim hipertireoidizmom i hipotireoidizmom, nakon čega sledi potpuni opravak štitaste žlezde. Subakutno zapaljenje je 40 puta ređe od Hashimotovog tireoiditisa. Najčešće oboljevaju žene između 20 i 50 godina starosti, a kod muškaraca je 3-6 puta ređa [1]. Najčešći uzročnici su virusi gripa, koksaki, hepatitis E, adeno virus, parvo virus B19, denge virus, citomegalo virus, HIV, rubela, Mumps, te Q- groznica i malarija [1,2]. Prema poslednjim izveštajima potrebno je dodati ovoj listi i SARS COV-2virus [2].

Dosadašnji podaci pokazuju da je period ispoljavanja simptomatologije tireoiditisa (SAT) nakon preležane Covid-19 infekcije 29 dana [2]. Virus SARS CoV-2je uzročnik korona virusne bolesti. Bolest može da se ispolji blagim simptomima prehlade, ali i teškim akutnim respiratornim distres sindromom sa brojnim komplikacijama koje su neretko i smrtonosne. SARS-Cov-2 virus pripada rodu beta-koronavirusa, jednolančanim RNK virusima. Omotač ima presudnu ulogu u patogenosti virusa. Virusna infekcija može izazvati prekomernu imunološku reakciju kod domaćina, koja je označena kao „citokinska oluja“, čiji efekat

je obimno oštećenje tkiva. Virus ulazi u ćeliju preko angiotenzin - konvertujućeg enzima 2 (ACE-2) [2,3]. Rotondi i saradnici su otkrili da se ACE-2 receptori za koje ima afinitetm RNK, eksprimiraju najviše u štitastoj žlezdi, tankom crevu, srcu, bubrezima, što ukazuje da virus može inficirati i druga tkiva sem plućnog [2,3,4]. Smatra se da virus SARS Cov-2 vrši direktnu destrukciju ciljane ćelije ili deluje indirektno, dejstvom citokinatomokom „citokinske oluje”. Po dosadašnjim objavljenim radovima zajednički klinički simptomi subakutnog tireoiditisa (SAT) nakon Covid -19 infekcije su palpitacije, malaksalost, groznica, bol u prednjem delu vrata koji se širi ka donjoj vilici [2,3,8].

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja, starosti 69 godina se javila u Covid ambulantu zbog slabosti, malaksalosti, dijareje i povišene temperature oko 37,5°C. U ličnoj anamnezi pacijentkinja navodi da se leči od povišenog krvnog pritiska (Prilenap H@tbl a 10mg+25mg 1x1 uz Bisprol@ tbl a 5mg 1x1), Hašimotove polinodozne strume (Euthyrox@ tbl3 dana 50mcg, 4 dana 25mcg), hiperlipidemije tipa 2B. Testirana je na virus SaRs Cov-2 brzim antigenskim testom koji je bio negativan. Potom je urađen PCR test nazofaringealnog brisa, koji je bio pozitivan. Započeta je simptomatska terapija sa vitaminom D, vitaminom C i cinkom, analgeticima i antipireticima. Na zakazanoj kontroli posle sedam dana navodi da joj nije bolje, da ima otežano gutanje da je subfebrilna. Tada je uključen antibiotik cefiksim od 400mg, jednom dnevno uz ostalu terapiju. Nakon tri dana, na kontroli, tegobe se pogoršavaju. Dominira intenzivni bol u prednjem delu vrata, sa obe strane vratnih mišića, otežano gutanje, ima osećaj knedle u grlu, suvo kašlje i telesna temperatura u večernjim časovima i po noći dostiže 38,5°C. U fizikalnom pregledu, inspekcijom se uočava lako puniji vrat, štitasta žlezda se primeti kod akta gutanja, a na dublju palpaciju štitasta žlezda se palpira kao tvrda i bolna. Oba sternokle i domastoidna mišića su bolna na palpaciju i vrlo su tvrda. TA 124/83mmHg p 72/min. Sve vreme saturacija kiseonika u krvi je oko 98%-99%. Načinjen je EKG, koji je bio uredan. Fizikalni nalaz nad plućima je bio bez osobenosti. U laboratorijskim nalazima, markeri inflamacije su bili povišeni (CRP 113,1 mg/l; SE 115mm/h), a analiza krvne slike je ukazivala na limfopenija i monocitoza sa znacima anemije (HGB 104g/l, Er 3,32, MCV 98,5, MCH 31. 3, MCHC 318 g/l) sa trombocitima u granicama normale. Hormoni štitaste žlezde nakon 14 dana od početka bolesti su bili u referentnim granicama (TSH 1,35μIU/ml FT3 3,37pmol/l, FT4 12,5pmol/l). Rentgenski snimak srca i pluća je bio uredan. Pacijentkinja upućena svom tirologu, spec. nuklearne medicine, gde je urađen ultrasonografski pregled štitaste žlezde. Videla su se oba režnja jako uvećana, sa zadebljalim istmusom 10,2 mm. Režnjevi su najvećem delu hipoehogeni i vaskularizovani. Desni režanj je bio veličine 40,4mm x 21,1mm x 16,2 mm, sa velikim hipoehogenim nodusom veličine oko 21,4mm x 11,9mm u srednjem delu režnja. Levi režanj je veličine 40,8mm x 19,6mm x 26,4 mm i u ovom režnju se vidi jasna hipoehogenost, odaje utisak nodusa. Oko oba vratna mišića vide se limfonodusi upalne prirode. Vratni mišići su bili izmenjene strukture i podignuti su zbog povećanih režnjeva usled upalnog virusnog procesa. Dotadašnja terapija je potom korigovana i postojećem cefiximu je dodat azitromicin u dozi 500mg jednom dnevno, uz probiotik, suplementi cinka i selena pre ručka i Vigantol® (vitamin D) kapi (10 kapi) nakon obroka i ibuprofen u dozi 800mg dnevno. Nakon 15 dana od uvođenja ove terapije bol se smanjio i pacijentkinja je prestala da koristi Ibuprofen. U fizikalnom pregledu štitasta žlezda se lako primeti, nije bolna pri palpaciji. Koža normalne vlažnosti, tremor vrlo diskretan, p 71/min TA134/84mmHg. Nakon mesec dana od početka bolesti, ponovili smo laboratorijske nalaze. Došlo je do pada parametara inflamacije (CRP je 6,5), a u krvnoj slici su i dalje prisutni znaci lake anemije (ER 3,85x10<sup>12</sup>/l, HGB 109 g/l). Ostali nalazi u referentnim vrednostima. Nije načinjen kontrolni ultrazvuk, hormonski status je sve vreme bio uredan. Klinički je dobro supstituisana levotiroksinom, te je došlo do izlečenja virusnog tireoiditisa.

### DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Ovaj slučaj pokazuje da svaka virusna infekcija gornjih respiratornih puteva, može biti zakomplikovana i subakutnim tireoiditisom. U svetu je opisano par slučajeva SAT nakon Covid infekcije [2,7,8]. SAT može da se manifestuje kao u našem prikazu, febrilnošću i opštim simptomima bolesti, otežanim gutanjem, bolom u vratu koji zrači u vilicu, ali i prolaznom parezom glasnih žica, nervozom, tahikardijom, pojačanim znojenjem i tremorom [1,5,6]. Simptomi mogu kulminirati trećeg i četvrtog dana od početka bolesti, a potom postepeno slabiti i nestati tokom jedne nedelje. Ipak, najčešće se simptomi postepeno razvijaju tokom jedne do dve nedelje, a u narednih 3-6 nedelja njihova težina i zastupljenost fluktuiraju. Kod nekih pacijenata se tokom nekoliko meseci od početka bolesti mogu javljati naleti

pogoršanja simptoma do potpunog oporavka. Oporavak nakon subakutnog tiroiditisa je praćen prolaznim hipotiroidizmom kod četvrtine pacijenata, a kod manje od 10% može doći do trajnog hipotiroidizma [5,6]. Patognomičan znak za SAT, u akutnoj fazi je prolazno povećanje hormona FT3 i FT4 zbog destrukcije tireocita, suprimiran TSH i povišena sedimentacija eritrocita i drugih serumskih markera inflamacije (CRP, fibrinogen). Zbog toga je povišena serumska koncentracija tiroglobulina, dok su antitiroglobulinska i anti-TPO antitela obično negativna [1,5]. Na scintigrafiji štitaste žlezde biće karakteristična smanjena fiksacija radioaktivnog joda <5% i Tehnicijum pertehnetata. Kod polovine pacijenata može se naći povećanje jetrenih enzima u serumu, koje može biti prisutno do nekoliko meseci [1,5]. Kod nekih pacijenata nije potrebna nikakva medikamentna terapija. Nekad je potrebno primeniti aspirin u dozi od 600mg na svakih 4-6 sati, radi smanjenja bolova ili nesteroidne antiinflamatornelekovke (NSAIL). Kod težih simptoma uvodi se terapija kortiko steroidima. Započinje se sa prednizonom u dnevnoj dozi od 40mg koja se na 7 dana postepeno smanjuje za po 5mg, tokom 6 nedelja. U slučaju razvoja trajnog hipotiroidizma nakon epizode SAT, indikovana je supstitucija levotiroksinom [6].

Zbog prokuženosti populacije virusom SARS COV-2, u ambulanti opšte medicine potrebno je misliti i na subakutni tireoiditis kao komplikaciju bolesti. Posumnjati na njega ukoliko se održava febrilnost, pojačava bol u vratu i održavaju markeri inflamacije. Načiniti laboratorijske analize, analizu hormona štitaste žlezde i tražiti konsultaciju endokrinologa ili spec. nuklearne medicine.

#### LITERATURA:

1. Pejin D. Interna medicina, Univerzitet u Novom Sadu- Medicinski fakultet, 2006.
2. Ferenc T, Mrzljak A, Tabain I, Vilibić-Čavlek T. Subacute Thyroiditis – a Neglected Complication of SARS-CoV-2 Infection. Infektološki glasnik [Internet]. 2021;41(1):22-26. <https://doi.org/10.37797/ig.41.1.4>
3. Fišeković Krečić MB, Stojanović Ristić SP. SARS-Cov-2 - epidemiološke karakteristike, klinička slika, dijagnostika i prevencija - pregled dosadašnjih saznanja. Srpski medicinski časopis Lekarske komore. 2021;2(2):16-22. doi: [10.5937/smcl.2-30845](https://doi.org/10.5937/smcl.2-30845)
4. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, et al. Detection of SARSCOV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2021;44(5):1085-90
5. Aleksić Ž, Ristović N, Aleksić A. Atipični subakutni tiroiditis i funkcijski adenom tiroide - prikaz slučaja. Timočki medicinski glasnik. 2014;39(4):219-23. doi: [10.5937/tmg1404219A](https://doi.org/10.5937/tmg1404219A)
6. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, Tinsley Randolph. Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E. 2015.
7. Barahona San Millán R, Tantinyà Daura M, Hurtado Ganoza A, Recasens Sala M. Painless thyroiditis in SARS-CoV-2 infection. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2020;68(10):757–8. doi: 10.1016/j.endinu.2020.09.001. Epub ahead of print. PMID: 33160951; PMCID: PMC7553067.
8. de la Higuera López-Frías M, Perdomo CM, Galofré JC. Subacute thyroiditis following COVID-19 infection. Rev Clin Esp (Barc). 2021;221(6):370-372. doi: 10.1016/j.rceng.2021.01.002. Epub 2021 Mar 26. PMID: 34059237; PMCID: PMC7997620.



616.895.1

COBISS.SR-ID 146758665

## ZNAČAJ DISTINKCIJE UNIPOLARNE DEPRESIJE I DEPRESIVNE EPIZODE KOD BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA - PRIKAZ SLUČAJA

Vanja Bosić, Boris Golubović, Vladimir Knežević, Aleksandra Dickov, Dušan Kuljančić

UNIVERZITET U NOVOM SADU, MEDICINSKI FAKULTET; KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU

**Sažetak: Uvod:** Poremećaji raspoloženja su najzastupljeniji mentalni poremećaji. Dele se na unipolarne depresije i bipolarne afektivne poremećaje. Bipolarni afektivni poremećaji se manifestuju kao manija, hipomanija, mešovita epizoda i depresivna epizoda. Kod bipolarnog afektivnog poremećaja depresivne epizode se javljaju mnogo češće. Hipomanične/manične epizode ostaju neprepoznate kako od strane bolesnika i njegove porodice, tako i od strane lekara usled nedovoljno dostupnih heteroanamnestičkih podataka. Od velikog je značaja podizanje svesti o važnosti detaljno uzete anamneze jer se terapija umnogome razlikuje kod unipolarne depresije i kod bipolarnog afektivnog poremećaja. **Cilj rada** je prikazati značaj razlikovanja unipolarne depresije od depresivne epizode u bipolarnom afektivnom poremećaju i postavljanje odgovarajuće dijagnoze. **Prikaz bolesnika:** Radi se o bolesnici staroj 73 godine koja je u ambulansnom psihijatrijskom tretmanu poslednjih dvadesetak godina vođena pod dijagnozom rekurentne depresije. Prilikom poslednje hospitalizacije dolazi na Kliniku u pratnji dece koji iznose grublje izmene na planu emocija i ponašanja koji su bili praćeni paranoidno – interpretativnim sumanutim idejama. Sve zajedno bi po opisu odgovaralo maničnoj psihotičnoj epizodi u okviru bipolarnog afektivnog poremećaja. Detaljnijim heteroanamnestičkim podacima dobijamo uvid u dosadašnje funkcionisanje pacijentkinje pri čemu je bilo prisutno redovno javljanje lekaru kada bi osetila da je sniženog raspoloženja i otežanog funkcionisanja na svakodnevnom planu, dok bi epizode hipomanije koje su se ogledale eleviranim raspoloženjem, logoroičnošću, ubrzanošću i hiposomnijom uz izostanak pratećeg umora smatrala jednostavno svojim dobrim raspoloženjem. To su smatrali i najbliži članovi porodice i njeno ponašanje pripisivali osobinama njene ličnosti. To je dovelo do toga da je pacijentkinja shvaćena kao rekurentni depresivni poremećaj usled čega je prepisivana terapija samo antidepresivima, a zapravo je usled nedostatka podataka previđeno da se radi o bipolarnom afektivnom poremećaju. **Zaključak:** Iz priloženog prikaza slučaja, dolazimo do zaključka da je veoma značajna pravovremena distinkcija, kao i adekvatno dijagnostikovanje ova dva poremećaja zbog ordiniranja adekvatne terapije i preveniranja nastanka "switcha" u maniju.

**Ključne reči:** bipolarni afektivni poremećaj, unipolarna depresija, prepoznavanje hipomanije, psihofarmakoterapija.

### UVOD

Najzastupljeniji mentalni poremećaji su poremećaji raspoloženja. Često se javljaju udruženo sa drugim bolestima i to otežava postavljanje tačne dijagnoze. Normalno raspoloženje kao što je osećaj sreće, tuge, ili potištenosti se razlikuje od patološkog po dugotrajnosti, intenzitetu, poremećaju spavanja, apetita, izmenjenim doživljajem stvarnosti i vrlo čestih suicidalnih pokušaja.

Poremećaji raspoloženja se dele na *depresivne* koje se ispoljavaju samo sa simptomima depresivnog sindroma – *unipolarne depresije* i *bipolarne* koje se ispoljavaju u sklopu bipolarnog afektivnog poremećaja. Depresivni poremećaji se mogu javiti u svim životnim dobima. Poznato je da su dvostruko češći kod žena. Oko 350 miliona ljudi u svetu pati od depresije.

Bipolarni afektivni poremećaji su češći u mlađem životnom dobu i javljaju se podjednako često i kod muškaraca i kod žena. Bipolarni afektivni poremećaj je progresivna bolest sa velikim opterećenjem i komplikovanim posledicama, sa depresivnim simptomima mnogo češćim od maničnih simptoma i odgovornim za većinu vremena tokom kojeg pacijenti imaju simptome svoje bolesti [1].

Pravovremena dijagnostika i rani početak adekvatnog lečenja ima za ishod dobru prognozu.

Kod depresivnih poremećaja pacijenti se često žale na nespecifične somatske tegobe kao što su opšta slabost, bolovi u različitim delovima tela i nesanica. Takođe se pominje i osećaj emotivne praznine,

potištenost, plačljivost i preosetljivost. Razmišljanja o samoubistvu su česta jer depresivne osobe ne vide drugi izlaz iz stanja u kome se nalaze.

Kod ovih pacijenata neophodno je utvrditi da li se radi o rekurentnom depresivnom poremećaju ili depresivnoj epizodi u okviru bipolarnog afektivnog poremećaja. Tipični simptomi za depresivnu epizodu su: depresivno raspoloženje, gubitak interesovanja i smanjenje energije. Od ostalih simptoma su prisutni smanjena koncentracija i pažnja, smanjeno samopouzdanje, pesimističan pogled na budućnost, poremećen san, snižen apetit i ideje o suicidu. Depresivna epizoda može biti blaga, umereno teška i teška.

Depresivne poremećaje je neophodno razlikovati od bipolarnog afektivnog poremećaja, anksioznih poremećaja, poremećaja prilagođavanja, poremećaja nastalih zbog štetne upotrebe psihoaktivnih supstanci, shizoafektivnog poremećaja depresivnog tipa, demencija i poremećaja ličnosti. Takođe je potrebno depresivni sindrom diferencirati i od endokrinoloških bolesti, autoimunih bolesti, neuroloških i malignih bolesti.

Bipolarni poremećaji se manifestuju kao manija, hipomanija, mešovita epizoda i depresivna epizoda. Ono što je karakteristično za poremećaje raspoloženja je epizodičnost, što znači da se nakon jedne depresivne, manične ili hipomanične epizode uspostavlja period remisije i oporavka, nakon čega sledi naredna epizoda. Rizik od samoubistva i pokušaja je posebno visok u danima nakon otpusta iz psihijatrijske hospitalizacije, u vezi sa odlaganjem ili nedostatkom odgovarajuće nege nakon toga [2].

#### *Razlikovanje unipolarnog od bipolarnog poremećaja*

Najvažnije je prepoznati depresivnu epizodu i utvrditi da li se radi o rekurentnom depresivnom poremećaju ili depresivnoj epizodi u okviru bipolarnog poremećaja.

Za stanje kada je osoba samo depresivna, bez razdoblja manije ili hipomanije, u literaturi se upotrebljava i naziv unipolarna depresija [3]. Pravilno postavljanje dijagnoze (uočavanje razlike između bipolarnog i unipolarnog poremećaja) je najvažnije za procenu terapije potrebne za lečenje.

Glavni problem u postavljanju dijagnoze da li depresija pripada bipolarnoj ili unipolarnoj depresiji su retke epizode manije i hipomanije u bipolarnom afektivnom poremećaju u odnosu na duže i češće periode depresije. Kod većine pacijenata kod kojih je dijagnostikovani bipolarni afektivni poremećaj, bolest je počela sa epizodom depresije, a ne manije [4].

Cilj rada je prikazati značaj razlikovanja unipolarne depresije od depresivne epizode u bipolarnom afektivnom poremećaju i postavljanje odgovarajuće dijagnoze.

#### PRIKAZ SLUČAJA

Radi se o bolesnici staroj 73 godine, ženskog pola, udovica, ima dvoje dece sa kojima i živi, srednje stručne sprema, po struci knjigovođa, nezaposlena već trideset godina. Kao razlog prestanka radnog odnosa navodi preseljenje iz Hrvatske u Novi Sad kada su izbegli 1991. godine. Do sada nije teže somatski bolovala, ima hipertenziju koja je kontrolisna antihipertenzivima. Nisu dobijeni relevantni podaci o psihijatrijskom hereditetu. Nije uzimala alkohol niti psihoaktivne supstance. Bolesnica je u ambulantnom psihijatrijskom tretmanu poslednjih dvadesetak godina, vođena pod dijagnozom rekurentne depresije.

Aktuelno dolazi na Kliniku u pratnji sina i ćerke koji iznose grublje izmene na planu ponašanja kod bolesnice – bila je ubrzana, logoroična, poremećenog cirkadijalnog ritma - malo je spavala, ali nije osećala umor, bila je stalno u pokretu, nemilice je trošila novac i pravila nerealne planove kako će da zaradi dodatne svote novca. Prevažodno eleviranog raspoloženja, sa povremenom razdražljivošću i hostilnošću spram članova porodice koja je bila praćena paranoidno – interpretativnim sumanutim idejama oko krađe novca od strane dece.

Gore pomenute tegobe su trajale oko dva meseca pre nego što je došlo do kulminacije i realizacije hospitalizacije. Počele su postepeno u vidu hiposomnije i potrebe za stalnim pokretom, bez pratećeg umora, uz stalno prisutno povišeno raspoloženje i trošenje novca naručivanjem niza porizvoda sa televizijskih reklama. Potom se javila paranoidna ideacija spram dece i optuživanje da su joj ukrali ušteđevinu koja je zaostala nakon suprugove smrti. Nakon što su joj deca vratila novac, nije došlo do stišavanja tegoba, već se naprotiv problem produbio kada je tražila da ćerka izbaci podstanare iz svog stana “jer uzima njene pare”. Takođe je smatrala da žele “da je smeste u bolnicu”, te da njen boravak na Klinici iskoriste kako bi nesmetano trošili novac koji joj pripada. Prema svemu iznesenom, sama pacijentkinja nije imala uvid u stanje u kom se nalazi. Nakon tri nedelje primenjivanja adekvatne psihofarmakoterapije koju su činili antipsihotik, stabilizator raspoloženja i anksiolitik, dolazi do

povlačenja tegoba i stabilizacije na bihevioralnom i emotivnom planu.

Uzimanjem detaljnijih heteroanamnestičkih podataka dobijamo bliži uvid u dosadašnje funkcionisanje pacijentkinje. Do sada je bila redovna na ambulantnim kontrolama – javljala se kad god bi osetila da je sniženog raspoloženja, sa otežanim svakodnevnim funkcionisanjem, što je bilo praćeno umorom, malaksalošću, neraspoloženjem i bezvoljnošću za obavljanjem svakodnevnih obaveza. Žalila se na problem sa spavanjem, sniženim apetitom i zaboravnošću. Često se javljao i gubitak samopouzdanja praćen povlačenjem u sebe. Nakon što bi se simptomi depresije povukli ordiniranjem psihofarmakoterapije, pacijentkinja je jedno vreme bivala urednog ponašanja i stabilnog raspoloženja. Potom bi se javljale epizode dobrog raspoloženja, ponekad čak i preterane veselosti, kada je funkcionisala sa malo sna i mnogo pokreta, često im se mešala u život i htela da ima glavnu reč u svemu. Bila je pričljiva, ubrzana i teško zaustavljiva, ali su oni te osobine pripisivali njenoj ličnosti. Takođe je uvek sama odlazila na preglede kod psihijatra, nije želela da iko ide sa njom, te kako ona svoje povišeno raspoloženje i ubrzanost nije doživljavala kao problem, već naprotiv kao način odličnog funkcionisanja, verovatno je izostao adekvatan opis bolesnicinog funkcionisanja između epizoda depresije.

To dovodi do toga da je pacijentkinja shvaćena kao rekurentni depresivni poremećaj usled čega je prepisivana terapija samo antidepresivima, a zapravo je usled nedostatka auto i heteroanamnestičkih podataka previđeno da se radi o bipolarnom afektivnom poremećaju, po gore opisanom prikazu bolesnice tačnije o maničnoj psihotičnoj epizodi u okviru bipolarnog afektivnog poremećaja.

### DISKUSIJA

Ova bolesnica je, kao što vidimo iz prikazanog slučaja, lečena dvadeset godina pod dijagnozom unipolarne depresije što nas na osnovu aktuelne kliničke slike i dodatnih detaljnijih heteroanamnestičkih podataka dovodi do zaključka na ranije neprepoznate epizode hipomanije/manije. Klinička slika depresivnih epizoda se ogledala kroz osećaj emotivne praznine, potištenosti, plačljivosti i preosetljivost. Na pitanja je odgovarala sporo, tiho, što je bilo praćeno oskudnom mimikom.

Uobičajeni simptomi unipolarne depresije se dele na psihološke, bihevioralne i somatovegetativne.

Svaka dijagnoza se postavlja prvenstveno na osnovu anamnestičkih podataka, uočenih psihopatoloških fenomena i toka poremećaja. U ovom slučaju neophodno je bilo da se utvrdi da li se radi o rekurentnom depresivnom poremećaju ili depresivnoj epizodi u okviru bipolarnog afektivnog poremećaja. Tipični simptomi za depresivnu epizodu su depresivno raspoloženje, gubitak interesovanja i smanjenje energije. Od ostalih simptoma su prisutni još i smanjeno samopouzdanje, osećaj krivice, pesimističan pogled na budućnost i ideje o suicidu.

Osnovni simptomi maničnog sindroma su poremećaji emocija (euforično ili razdražljivo raspoloženje), psihomotorni simptomi i znaci (hiperaktivnost) i povećano samopouzdanje. Kod hipomanije simptomi su slični kao kod manije, ali su blaži i kraćeg trajanja. U hipomaničnom stanju se ne javljaju sumanute ideje i halucinacije. Hipomanične epizode se češće javljaju nego što se dijagnostikuju.

Kod ovih pacijenata je važno dobiti podatak o ranijim hipomaničnim epizodama u adolescentskom periodu (što je kod gore pomenute pacijentkinje izostalo), jer u tom slučaju ne bi bila postavljena dijagnoza unipolarne depresije već bipolarnog afektivnog poremećaja. Koncept lečenja se u tom slučaju potpuno razlikuje. Lečenje kod unipolarne depresije se sprovodi kombinovanjem antidepresivnom farmakoterapijom i psihoterapijom, dok se kod bipolarnog afektivnog poremećaja lečenje sprovodi kombinacijom više lekova jer se lečenje deli na nekoliko faza: lečenje akutne manične/hipomanične epizode, lečenje depresivne epizode, faza održavanja i profilaktička faza.

Medikamentozno lečenje akutne manije podrazumeva primenu stabilizatora raspoloženja i antipsihotika. U prvim danima je nekada potrebno davati benzodijazepine. Lečenje depresivne epizode bipolarnog poremećaja obuhvata primenu stabilizatora raspoloženja i antidepresiva. Antidepresivi se ne smeju davati kao monoterapija zbog rizika prelaska u maniju. Štaviše, prepisivanje antidepresiva kod bipolarnog poremećaja je u mnogim slučajevima povezano sa destabilizacijom raspoloženja, posebno tokom terapije održavanja. Nažalost, efikasni farmakološki tretmani za bipolarne afektivne poremećaje nisu univerzalno dostupni, posebno u zemljama sa niskim i srednjim nivoom zdravstvene zaštite [5]. Kod blagih depresivnih epizoda dovoljna je monoterapija stabilizatorima raspoloženja, a kod teških depresivnih epizoda sa psihotičnim simptomima primenjuje se kombinacija antidepresiva, stabilizatora raspoloženja i antipsihotika. Kod faze održavanja se preporučuje doživotno uzimanje stabilizatora

raspoloženja i obavezno je proveravanje nivoa stabilizatora raspoloženja u serumu. Profilaktička faza se nastavlja na fazu održavanja i većina autora smatra da bi profilaktička terapija trebalo da traje doživotno. Primenjuje se monoterapija ili kombinacija stabilizatora raspoloženja. Što se tiče stabilizatora raspoloženja, lečenje litijumom zahteva pažljivije praćenje pacijenata nego pri primeni većine drugih lekova za stabilizaciju raspoloženja. Ovo takođe olakšava identifikaciju novih simptoma povezanih sa suicidalnim ponašanjem uključujući misli i ideje o samoubistvu, ranu agitaciju, disforno raspoloženje, bes i poremećaj cirkadijalnog ritma. Kod primene antidepressiva može izostati željeni efekat ili čak može doći do povećanja uznemirenosti i rizika od suicida, dok kod primene stabilizatora raspoloženja, a naročito litijumovih soli koje se održavaju duže vreme, očekuje se veća efikasnost kod sveobuhvatnog lečenja usmerenog na prevenciju suicida [6]. Primećeno je da je upotreba litijuma ostala stabilna nakon pet godina odpostavljanja dijagnoze i uvođenja litijuma u terapiju što bi moglo ukazivati na dugoročno pridržavanje pacijenata terapije litijumom. Ovo je značajno jer upućuje na to da je zabrinutost za određene neželjene efekte predimenzionirana u poređenju sa efektom i koristima terapije [7].

Jedna od mogućnosti lečenja je elektrokonvulzivna terapija koja se primenjuje kod teraporezistentne ili psihotične depresivne epizode, kod teške psihotične ili na terapiju rezistentne manije. To je takođe terapija izbora kod bipolarnog afektivnog poremećaja tokom trudnoće.

Kod ovakvih pacijenata je ključno razlikovati unipolarnu depresiju od depresivne epizode bipolarnog afektivnog poremećaja. Pogrešno postavljanje dijagnoze unipolarne depresije kod pacijenata sa bipolarnom depresijom ima mnogo štetnih posledica. Neke od tih posledica su korišćenje neadekvatne psihofarmakoterapije, mogućnost "switcha" u maniju i povećani suicidalni rizik [8,9]. Bipolarni i unipolarni poremećaji su takođe povezani sa povećanom impulsivnošću, iako se ona češće javlja kod bipolarnih poremećaja [10]. Kod otprilike jednog miliona ljudi godišnje dovodi do samoubistva. Neophodno je efikasno lečiti depresiju s obzirom da mnogo ljudi pati od nje, a samo polovina doživi potpunu remisiju s tretmanima kao što je farmako i psihoterapija u roku od dve godine od početka lečenja [11]. Kod nekih pacijenata možemo uočiti smanjenu efikasnost antidepressivne terapije zbog toga što se značajan broj pacijenata ne pridržava propisane terapije. Takođe, nema dokaza da pomoćni antidepressivi poboljšavaju procenat odgovora ili simptome depresije kod akutne bipolarne depresije [12]. Depresija kod pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem je veliki klinički izazov jer kod takvih pacijenata depresija je povezana sa češćim morbiditetima, kao i mortalitetom i visokim rizikom od samoubistva [13].

U bipolarnoj depresiji rizici za dijabetes melitus, kardiovaskularne poremećaje, kao i metabolički sindrom su nekoliko puta veći od onih za opštu populaciju ili pacijente sa drugim psihijatrijskim oboljenjima [14].

### ZAKLJUČAK

Depresija se može javiti kao simptom u okviru različitih psihijatrijskih poremećaja ili kao samostalni entitet. Simptome depresije obuhvataju kombinacije psihičkih, psihomotornih i somatskih simptoma koji se ispoljavaju različitim intenzitetom. Depresija utiče na sve aspekte života. Unipolarna i bipolarna depresivna epizoda podrazumevaju razlike u pogledu etiologije, fenomenologije kao i toka i procesa lečenja. Bipolarna depresija je u većoj meri povezana sa labilnošću raspoloženja, motoričkom retardacijom i hipersomnijom. Kod tih pacijenata simptomi se rano javljaju i veća je učestalost epizoda depresije, kao i prisustvo bipolarnog poremećaja u porodici. Dijagnostika bipolarnog poremećaja je nespecifična, dugotrajna, često se dijagnostikuje i leči kao unipolarna depresija. Jedan od razloga je i neprepoznavanje hipomaničnih ili maničnih simptoma od strane pacijenta ili članova porodice koji ih pripisuju dobrom raspoloženju ili samoj ličnosti bolesnika. Do postavljanja ispravne dijagnoze može da prođe i više od deset godina. Kod ovakvih pacijenata je ključno ustanoviti prisutnost maničnih ili hipomaničnih epizoda. Depresija kod pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem je veliki klinički izazov jer kod takvih pacijenata depresija je povezana sa češćim morbiditetima, kao i mortalitetom i visokim rizikom od samoubistva. Najvažnije od svega rečenog je voditi računa o specifičnostima svakog pacijenta i tako postići pun efekat lečenja.

## LITERATURA:

1. Rolin, Donna, Jessica Whelan, and Charles B. Montano. "Is it depression or is it bipolar depression?" *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 32.10 (2020):703-713.
2. Olsson M, Wall M, Wang S, Crystal S, Liu SM, Gerhard T, Blanco C. Short-term suicide risk after psychiatric hospital discharge. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1119-26.
3. D. Begić: Psihopatologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
4. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994;31(4):281-94
5. McIntyre, Roger S., et al. "Bipolar disorders." *The Lancet* 396.10265 (2020):1841-1856.
6. Tondo, L., Baldessarini, R.J. Prevention of suicidal behavior with lithium treatment in patients with recurrent mood disorders. *International journal of bipolar disorders* 2024;12:6.
7. Poranen J, Koistinaho A, Tanskanen A, et al. Twenty-year medication use trends in first-episode bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scand*. 2022;146:583-593. doi:10.1111/acps.13504 *La Revue Canadienne de Psychiatrie*
8. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161-74.
9. Perlis RH, Ostacher MJ, Goldberg JF, Miklowitz DJ, Friedman E, Calabrese J, et al. Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(13):2545-52.
10. Ozten M, Erol A. Impulsivity differences between bipolar and unipolar depression. *Indian J Psychiatry*. 2019;61(2):156-60.
11. Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V, Rahman A, Tran T, Holton S, et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2012;90(2):139G-149G.
12. Hu, Y., Zhang, H., Wang, H., Wang, C., Kung, S., & Li, C. (2022). Adjunctive antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 311, 114468.
13. Baldessarini, Ross J., Gustavo H. Vázquez, and Leonardo Tondo. "Bipolar depression: a major unsolved challenge." *International journal of bipolar disorders* 8 (2020): 1-13.
14. Baldessarini RJ, Vazquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord* (2020) 8(1):1. doi: 10.1186/s40345-019-0160-1.

61:929 Суботић В.  
61(091)(497.11)  
COBISS.SR-ID 146750729

## DOKTOR VOJISLAV SUBOTIĆ – ŽIVOT I DELO UTEMELJIVAČA SRPSKE HIRURGIJE

Jelena Horvat (1), Ranka Kravić (2), Vladimir Petković (1), Fotina Gavrić Jovanović (3), Dijana Piljić (4), Eva Stojković (1)

(1) DOM ZDRAVLJA NOVI SAD, NOVI SAD; (2) ZAVOD ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU RADNIKA ŽELEZNICE SRBIJE -SIGNAL, NOVI SAD; (3) DOM ZDRAVLJA VELJKO VLAHOVIĆ, VRBAS; (4) DOM ZDRAVLJA NOVI BEČEJ, NOVI BEČEJ

**Sažetak:** Doktor Vojislav Subotić je rođen u Novom Sadu 1859. godine. Bio je vodeći hirurg u Srbiji u kasnom 19. i ranom 20. veku. Poznat je po tome što je konstruisao šinu za imobilizaciju polomljene butne kosti i uneo novine u podvezivanju krvnog suda. Hirurg Subotić je svojim veštinama uspešno izvodio operacije u vreme kada nisu postojali savremeni medicinski tehnološki napretci poput endotrahealne anestezije, parenteralne rehidracije, transfuzije krvi i antibiotika. Njegovi podvizi su bili herojski jer je uspevao da spašava živote pacijenata i tretira različite bolesti i povrede koristeći ograničena sredstva i znanje dostupno u to vreme. Njegova hrabrost, veština i predanost medicini su ga učinili izuzetnim hirurgom čije su operacije često bile spašavanje života. Objavio je veliki broj radova iz oblasti abdominalne hirurgije, urologije i ortopedije.

**Ključne reči:** Vojislav Subotić, hirurgija, podvezivanje krvnog suda, šine za imobilizaciju butne kosti

### UVOD

Vojislav Subotić, rodnom iz Novog Sada, bio je vodeći hirurg u Srbiji krajem 19. i početkom 20. veka. Živeo je 64 godine, školovao se u Beču i Parizu, i postigao značajne medicinske inovacije poput konstrukcije šine za imobilizaciju polomljene butne kosti i unosa novina u "podvezivanje" krvnog suda. Bio je jedan od osnivača Medicinskog fakulteta u Beogradu i šef hirurškog odeljenja Opšte državne bolnice u Beogradu. Njegovo ime je povezano sa razvojem operativne medicine u Srbiji, zbog čega ga nazivaju ocem praktične hirurgije u zemlji. Pored toga, bio je i lekar - dobrovoljac u nekoliko ratova, uključujući Srpsko-turski rat i Prvi svetski rat [1]. Zaostavština porodice Subotić, koja je poklonjena Muzeju grada Beograda 1975. godine obuhvata 56 predmeta, kao i porodične albume i dokumenta. Ovi predmeti su uglavnom povezani sa dr Vojislavom Subotićem, njegovim starijim bratom generalom Dejanom i njihovim ocem, književnikom dr Jovanom Subotićem [2].

Cilj ovog rada jeste istraživanje života, porodice, obrazovanja, karijere i doprinosa medicini poznatog hirurga Vojislava Subotića.

### Porodica Vojislava Subotića

Vojislav Subotić je rođen u Novom Sadu, u porodici srpskog porekla, a njegova majka Savka Polit potiče iz grčke (cincarske) porodice koja se preselila u Novi Sad iz Carigrada. Savka je bila aktivna u obrazovnom sektoru i borila se za prava žena. Osnovala je različite obrazovne institucije i organizacije za žene u različitim gradovima kao što su "Udruženje gospođa" u Zagrebu, "Ženska zadruga" u Novom Sadu, "Viša ženska škola" u Pančevu i Novom Sadu. Takođe, bila je jedna od osnivača i prvi predsednik "Kola srpskih sestara", gde je istakla značaj obrazovanja dece za budućnost naroda. Bila je poznata po svojoj posvećenosti i entuzijazmu u promovisanju narodne radinosti i rukotvorina srpskih žena na domaćim i stranim izložbama. Posebno je isticala pirotске ćilime nazivajući ih "poezijom ženske ruke koja je u ravni sa srpskim narodnim pesmama". Savka je bila prepoznata kao "majka svog naroda" od strane pesnika Aleksa Šantića. Njen doprinos u borbi za prava žena i promociji srpske kulture bio je značajan i ostavio je traga u istoriji [1]. Otac Vojislava Subotića, Jovan Subotić, bio je značajna ličnost u srpskoj istoriji. On je bio doktor prava i filozofije, radio je kao advokat, pesnik i dramski pisac. Jovan Subotić je bio urednik Letopisa Matice srpske, predvodnik srpskog naroda u Vojvodini, organizator Skupštine Srba u Pešti 1848. godine, učesnik Majske skupštine u Sremskim Karlovcima, osnivač Karlovačke patrijaršije i predsednik Matice srpske u Novom Sadu. Takođe, bavio se i uređivanjem lista "Narod" i vodio je brigu oko finansiranja Pozorišta. On je takođe radio na povezivanju srpskih i hrvatskih političkih centara kao što su Novi Sad,

Zagreb, Osijek i Beograd. Jovan i Savka Subotić imali su šestoro dece: Vidu, Vericu, Branisava, Ozrena, Dejana i Vojislava. Vida i Ozren su umrli jako rano, od malih boginja. Branislav je bio diplomata, a Dejan je služio u ruskoj vojsci. Pridružio se srpskoj vojsci u Prvom srpsko-turskom ratu 1876/7 godine. Nakon toga postao je počasni srpski generalni konzul na Krimu i učestvovao u oba Balkanska rata i Prvom svetskom ratu. Umro je 1920. godine i sahranjen je u porodičnoj grobnici na zemunskom groblju [1].

### BIOGRAFIJA VOJISLAVA SUBOTIĆA

Vojislav Subotić (Slika 1) je rođen u Novom Sadu. Obrazovanje je stekao u Zagrebu i Novom Sadu, gde je završio gimnaziju. Studirao je medicinu u Beču i Parizu. Tokom svog obrazovanja, radio je kao demonstrator kod profesora patologije Karla Rokitanskog u Beču. Subotić je završio studije medicine 1881. godine, kada je imao samo 22 godine. Specijalizaciju izvršio kod profesora Eduarda Alberta u Beču, koji je bio šef Prve univerzitetske hirurške klinike [1,2].

Slika 1. Doktor Vojislav Subotić



Albert je bio poznat po uvođenju antiseptice, novim operativnim zahvatima u hirurgiji kao što su junostomija i nefrektomija, kao i po prvom izvođenju transplantacije živca i mnogim drugim dostignućima. Subotić je takođe učio kod Karela Majdla, koji je uveo kolostomiju u abdominalnu hirurgiju. Nakon sticanja znanja kod ovih velikih hirurga, Subotić je postavljen za fizikusa i primarnog lekara u Zemunu, gde je osnovao Hirurško odeljenje i postao upravnik bolnice. Tu je izvodio složene operacije i objavljivao radove u prestižnim naučnim časopisima u Austrougarskoj i Nemačkoj. Preuzeo je mesto šefa Hirurškog odeljenja Opšte državne bolnice u Beogradu početkom 1889. godine. Odmah je počeo sa velikim poslom na razvoju i izgrađivanju srpske hirurgije. U nekim publikacijama se dodaje i priča o njemu sa rečju "Stariji" kako bi se razlikovao od drugog Vojislava, Vojislava M. Subotića, prvog srpskog neuropsihijatra. Oba gospodina su na različite načine doprineli srpskoj medicini i zaostavili veliki uticaj na društvo. Operacije koje je hirurški Subotić uspešno izvodio u vremenu kada nisu postojali savremeni medicinski tehnološki napretci, kao što su endotrahealna anestezija, parenteralna rehidracija, transfuzija krvi i antibiotici, bile su zaista herojski poduhvati. Danas, mnoge složene operacije koje je on uspešno izvodio, mogu da izvedu samo mali broj hirurga u našoj zemlji, što pokazuje koliko je bio veliki i vešt u svome poslu [1,3,4].

U Srbiji se danas gotovo svaka grana hirurgije može povezati sa radom doktora Subotića, koji je izvodio operacije na svim organima. Dokazi o ovome se mogu naći u dostupnoj literaturi. Za razliku od drugih naroda koji ponosno beleže početke svoje hirurgije, zbog nedovoljnog poznavanja istorije srpske hirurgije, čak i ugledni profesori hirurgije datiraju početke "svojih" grana hirurgije i decenijama nakon što su ih Subotić i njegovi saradnici rutinski izvodili. Dr Vojislav Subotić, hirurški velikog ugleda, bio je poznat

po svojoj skromnosti. Operisao je uvek sa zatvorenim vratima, ograničavajući pristup samo lekarima, izbegavajući svaku reklamu koju je smatrao neodgovarajućom za ozbiljnog lekara. Dr Mihailo Petrović je pohvalio njegov stav o reklamama. Danas bi takvo ponašanje moglo biti primer za većinu. Dr Subotić je napravio skice za projekte koje je jedna projektantska kuća u Budimpešti koristila za izradu Hirurških paviljona na Zapadnom Vračaru 1907. godine. Ti paviljoni su bili među modernijim u Evropi u to vreme. Isti su se koristili sve do sedamdesetih godina XX veka kada su srušeni. Subotić je uredio zbornik pod nazivom "I jugoslovenski sastanak za operativnu medicinu" 1912. godine. Zbornik je štampala "Nova štamparija" Save Radenkovića i njegovog brata i obuhvatao je 538 strana teksta, uključujući sve radove i diskusije u celini, kao i 108 slika i jednu tabelu u boji. Takođe, II jugoslovenski sastanak za operativnu medicinu održan je 5. i 6. septembra 1921. godine u organizaciji Miroslava Čačkovića, profesora Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Subotić je bio pet puta izabran za predsednika SLD-a u periodu od pet godina, što je opisano kao "period naučnog poleta" od strane dr Bukića Pijade [1].

Dr Subotić je bio izuzetno važan srpski patriota koji je učestvovao u više ratova i pružao pomoć ranjenicima. Kao hirurg i lekar, on je bio aktivan u ratovima protiv Turske i Bugarske, kao i u prvom svetskom ratu. Organizovao je sastanke sa hirurzima iz različitih zemalja kako bi analizirali i podelili svoja ratna iskustva u lečenju ratnih povreda. Na taj način, doprineo je razmeni znanja i unapređenju hirurške prakse u zbrinjavanju ranjenika. 1913. godine započeo je jedan od prvih kliničkih programa koji je naglašavao rekonstrukciju, umesto podvezivanja, povređenih arterija i vena. Hiruzi iz celog sveta posećivali su njegovu kliniku da bi pomogli u ovom programu, a na predstavljanju u Londonu (1913. godine) bilo je reči o iskustvu u upravljanju sa 77 povređenih velikih krvnih sudova, što je rezultiralo sa 32 vaskularne rekonstrukcije - 19 arteriorafija i 13 venorafija. Ironično je što je prošlo skoro 40 godina pre nego što su slični uspešni napori postignuti tokom drugog dela Korejskog rata (1952. do 1953. godine). Dr Subotić je bio hirurg koji je u Prvom svetskom ratu bio predodređen da se preda bugarskom okupatoru, ali je odlučio da se umesto toga povuče preko Albanije. Nakon rata, on je bio izaslanik Kraljevine Srbije u Međusavezničkoj sanitetskoj komisiji u Londonu i Parizu. Vrativši se u Solun, odlučuje da otkáže ponuđeno mesto hirurga u pozadinskoj bolnici i radi u legendarnoj Hirurškoj poljskoj bolnici u Dragomancima, koju je osnovao vojvoda Stepa Stepanović. Po povratku u Beograd, počeo je obnovu Hirurškog odeljenja ODB koje je bilo opustošeno i opljačkano [1,2,3].

Vojslav Subotić, član brojnih uglednih stranih stručnih društava, preminuo je 17. decembra 1923. godine, za stolom na kom je trebalo da održi predavanje. Umesto njega, predavanje je pročitao njegov naslednik na Katedri, vanredni profesor Milivoje Kostić. Subotić je bio nosilac brojnih domaćih i stranih odlikovanja i priznanja, a svoje stručne radove je počeo objavljivati 1886. godine. Opisao je različite medicinske slučajeve, kao što je aktinomikoza i operativni slučaj ciste pankreasa. Takođe, 1898. godine je recenzirao Ratnu sanitetsku službu pukovnika dr Mihaila Mike Markovića, dajući korisne savete i predloge. Na Prvom kongresu srpskih lekara i prirodnjaka, održanom od 5. do 7. septembra 1904. godine, održao je predavanje pod nazivom "Prilog patologiji apendicitisa". Pored toga, objavio je nekoliko radova o cistama i drugim oboljenjima slezine, opisao povredu ductus hepaticusa tokom povrede trbuha. Pisao je o ileusu, ulkusu, akutnom i hroničnom pankreatitisu, tuberkulozi creva, hernijama i nizu drugih hirurških bolesti, kao i o imobilizaciji preloma dugih kostiju nogu. Takođe je pisao o epidemiji pegavog tifusa u Srbiji i drugim važnim temama. Njegov najznačajniji rad, "Vojska iskustvo traumatskih aneurizmi", objavljen je 1913. godine u časopisu "Lancet" [5,6].

Nije moguće sastaviti potpunu Subotićevu bibliografiju, ali u dostupnom spisku se nalazi barem 38 radova, većinom objavljenih u vodećim stranim časopisima, najmanje 31 prikaz knjiga ili članaka iz strane literature, više stotina prikaza i diskusija zabeleženih u zapisnicima sa sastanaka Srpskog lekarskog društva o operisanim bolesnicima. Njegove diskusije o nehirurškim bolestima na tim sastancima pokazuju njegovo široko poznavanje celokupne medicine. Subotić, odgajen u uređenoj državi kakva je bila Austro-Ugarska, redovno je pisao Izveštaje o radu Hirurškog odeljenja Opšte Državne Bolnice u Beogradu. Ti izveštaji su slati Sanitetskom odeljenju Ministarstva unutrašnjih poslova, a od 1892. godine su skoro redovno štampani u "Srpskom arhivu za celokupno lekarstvo". Objavio je ukupno 39 činjeničnih izveštaja, zahvaljujući kojima je moguće sa skoro potpunom sigurnošću rekonstruisati rad i razvoj hirurgije na Hirurškom odeljenju ODB u Beogradu. Na žalost, njegov naslednik nije objavio nijedan takav izveštaj nakon njegove smrti, što jako otežava proučavanje razvoja međuratne hirurgije u Srbiji [1].

Nakon svega, postavlja se pitanje: Šta su posleratne generacije uradile da se odužimo ovom velikom sinu srpskog naroda? Ispravan odgovor bi bio: „Dosta, ali ne onoliko koliko bi trebalo“. Ulica gde se



nalazi dekanat Medicinskog fakulteta dobila je ime po Vojislavu Subotiću. Bivša Druga hirurška klinika pod rukovodstvom profesora Vojislava K. Stojanovića postavila je Subotićevu bistu u amfiteatru Klinike, delo akademika Nikole (Koke) Jankovića. Profesor Zoran Gerzić napisao je prilog o Subotiću u prvoj knjizi edicije Srpske akademije nauka i umetnosti „Život i delo srpskih naučnika“ 1996. godine. Autor ovih redova je objavio „Sećanje“ na Subotića u "Srpskom arhivu za celokupno lekarstvo" 2003. godine, povodom 80.-te godišnjice od smrti profesora Subotića. Hirurška sekcija SLD-a obnovila je grobnicu porodice Subotić na zemunskom groblju na 80. godišnjicu smrti profesora Subotića, postavila spomen-ploču i kopiju biste u holu zgrade SLD-a, a u sali za sastanke SLD-a postavljena je njegova fotografija i slika kuće u kojoj je stanovao u Zemunu. Nova slika profesora Subotića, izrađena u Beču, postavljena je u svečanoj sali Dekanata Medicinskog fakulteta, a na pozadini je njegova biografija. Takođe, održana su predavanja o njemu i sastavljena najpotpunija bibliografija [1,2,7].

Slika 2. Doktor Vojislav Subotić (u sredini) – Kamen temeljac Medicinskog fakulteta u Beogradu



#### Literatura:

1. Čolović, R. Sto godina od smrti profesora Vojislava J. Subbotića, rodonačelnika hirurgije u Srbiji i prvog redovnog profesora hirurgije na Medicinskom fakultetu u Beogradu (1859–1923). Beograd: Srpska akademija nauka i umetnosti; 2023; 742-747.
2. Simić, J. Dr Vojislav Subotić. Utemeljivač srpske hirurgije. Novi Sad: Kulturni Centar Novog Sada, Dostupno na: <https://www.kcns.org.rs/agora/dr-vojislav-subotic-utemeljivac-srpske-hirurgije/>, pristupljeno dana 02.05.2024. godine
3. Čačković pl. Miroslav. Doktor Vojislav Subbotić. Liječnički Vijestnik. 1924; 1–4.
4. Miljanić Niko. Doktor Vojislav Subbotić. Srpski Književni Glasnik. 1923;639–40.
5. Subbotić V. Alkalaj JS. Prvi jugoslovenski sastanak za operativnu medicinu, 5, 6 i 7. sept. Beograd; 1912; 538.
6. Subbotić V. Izveštaj o radu Prvog sastanka srpskih hirurga 22. i 23. XII 1907. Beograd; 1908;94.
7. Čolović R. Jubilej Medicinskog fakulteta u Beogradu. Osnivanje Medicinskog fakulteta. Srp Arh Celok Lek. 2005; 133(11–12):535–42.

## 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 proizvođača treba navesti u obliku zagrada.

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 nerecenziranih 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 prihvaćen 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 šest hiljada dinara (6000 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: [tmglasnik@gmail.com](mailto:tmglasnik@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.** Prihvatljivi formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i jpg.

## 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 poglavlje metodologija i rezultati 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).

Objavljuju 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 usnimljen 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 potpisanu od tehničkog osoblja da se odriče autorskih prava u korist autora rada.

**ETIČKA SAGLASNOST.** Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisanog 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 životinjama 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 koncepciji 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 proveru na plagijarizam/autoplajarizam preko SCIndex Assistant-Cross Check (iThenticate). Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplajarizam 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 navesti 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 priložima 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 (°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, preliminarno i kratko saopštenje obavezno treba da imaju sledeće podnaslove: Uvod (Cilj rada navesti 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 boldovanim 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 (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 relevantne 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 definišu kao istraživanja uticaja jednog ili više sredstava ili mera na ishod zdravlja. Registarski broj istraživanja se navodi u poslednjem redu sažetka.

**REZULTATE** (sa istoimenim **BOLDIRANIM** pod-naslovom) prikazite 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 poglavlju.

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 oštre 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 nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al”. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicusu. 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. Effect 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 autori:

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 spectroscopis studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

### **Elektronski materijal**

Članak u časopisu na internetu:

Aboud 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/june/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: reprodukovanje 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  
[tmglasnik@gmail.com](mailto:tmglasnik@gmail.com)  
<http://www.tmg.org.rs/>

**TI MOČKI  
MEDICINSKI  
GLASNIK**

**TI MOK  
MEDICAL  
GAZETTE**

---