

# 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 3 i 4

Year 2024

Vol. 49 No. 3&4

YU ISSN 0350-2899



Branislav Bastać -1953  
**PEJZAŽ SA MORA**

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

[tmglasnik@gmail.com](mailto:tmglasnik@gmail.com)



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 u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

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>Nadežda Stojčić, Natalija Jovanović</i> UČESTALOST GOJAZNOSTI U ODRASLOJ POPULACIJI OPŠTINE PROKUPLJE .....	55
<i>Jelena Klašnja, Nevenka Bujandrić, Zdravko Gulan, Mirjana Krga Milanović, Zorana Budakov Obradović, Jasmina Grujić</i> ODRŽAVANJE ZALIHA ZAMRZNUTE SVEŽE PLAZME U ZAVODU ZA TRANSFUZIJU KRVI VOJVODINE .....	62

### PRIKAZ SLUČAJA

<i>Zoran Joksimović, Dušan Bastać</i> ASCITES U CIROZI JETRE .....	69
<i>Nebojša Paunković, Džejn Paunković</i> SUBAKUTNI TIREOIDITIS (De QUERVAIN) U TOKU PANDEMIJE COVID-19 .....	74

### PREGLEDNI ČLANAK

<i>Ivica Urošević</i> URINARNE INFEKCIJE I MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA .....	77
<i>Vesna V. Radović</i> ČETVRTA INDUSTRIJSKA REVOLUCIJA I NJENA PRIMENA U ZDRAVSTVENOJ DELATNOSTI .....	84

### ISTORIJA MEDICINE

<i>Nebojša Paunković, Džejn Paunković</i> KAKO SMO NEKADA PRIPREMALI, RADILI I PREZENTOVALI STRUČNE I NAUČNE RADOVE .....	88
<i>Ranka Kravić, Marija Marković, Fotina Gavrić Jovanović, Jelena Horvat</i> PRVA ŽENA LEKAR U SRBIJI .....	94
UPUTSTVO SARADNICIMA.....	98

UDK 613.25-053.8(497.11)  
COBISS.SR-ID 153293065

## УЧЕСТАЛОСТ ГОЈАЗНОСТИ У ОДРАСЛОЈ ПОПУЛАЦИЈИ ОПШТИНЕ ПРОКУПЉЕ

Надежда Стојчић (1), Наталија Јовановић (2)

(1) ДОМ ЗДРАВЉА ПРОКУПЉЕ; (2) ДОМ ЗДРАВЉА НИШ

**Сажетак:** **УВОД.** Гојазност достиже епидемијске размере у свету и код нас. Гојазност може бити обична или примарна и секундарна у склопу других, најчешће ендокринолошких болести. Етиологија примарне гојазности је мултифакторијална. Поред постојања полигенског типа наслеђивања, најчешћи узроци могу бити дијететске навике (преједање, ноћно једење или булимија), физичка неактивност, биохемијски и психолошко-бихевиорални фактори. Циљ истраживања је утврђивање учесталости гојазности и типова гојазности и њена корелација са животним навикама појединаца и коморбидитетима. **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.** У овом истраживању, на основу узорка 213 испитаника, путем анкетног упитника, истраживана је учесталост гојазности и њена корелација са животним навикама појединаца. Истраживање је спроведено коришћењем анонимног оригиналног анкетног упитника који је садржао 18 питања. Оно је спроведено у ординацији на нивоу примарне здравствене заштите прокупачког Дома здравља. У истраживању је учествовало 213 испитаника, од тога 83 мушкарца (38,97%) и 130 жена (61,03%). Просечна старост је била  $48,87 \pm 12,54$  година. За процену ухрањености у свакодневном раду лекара користи се индекс телесне масе (ИМТ или body mass index-BMI) и обим струка. Статистичка обрада значајности разлика између варијабли је рађена путем Хи-квадрат теста ( $X^2$ ) и Z-тестом за разлику у пропорцијама. **РЕЗУЛТАТИ РАДА.** Највећи број испитаника био је прекомерно ухрањен (предгојазност)  $N=91$  (42,72%), а гојазних 52 особе (24,39%). Према степену гојазности испитаници су подељени на: гојазност првог степена - 40 испитаника (18,78%) док је са гојазношћу другог степена било 5 (2,34%), а са гојазношћу трећег степена 7 (3,28%) испитаника. Само једна трећина испитаника је имала нормалан индекс телесне масе, њих 69 (32,39%). Утврђено је да у овој популацији значајно више особа спада у категорију прекомерне ухрањености у поређењу са онима у категорији гојазности првог степена (Зед-тест,  $p > 0.01$ ). Гиноидни тип гојазности имало је 25 мушкараца (30,12%) и 37 жена (28,46%), док је 58 мушкараца (69,88%) и 93 жена (71,54%) имало андроидни тип гојазности. Интересантан резултат је да парадоксално код жена доминира андроидни тип гојазности. Постоје **статистички значајна одступања** у дистрибуцији категорије и морфотипа ухрањености у односу на очекиване вредности ( $X^2$ ,  $p < 0.01$ ) па су одређене категорије ухрањености значајно заступљеније од других у овој популацији. Највећи број нормално ухрањених испитаника навело је да је изложено физичком напору у току рада. Скоро половина људи је навела да је свакодневно под стресом. Само 20,19% испитаника је навело да је било некад на дијети иако је 67,14% било прекомерно ухрањено и гојазно. Најпопуларнија дијета била је у виду смањења количине оброка, затим протеинска дијета и аутофагија. Поражавајуће је да је свега 1,41% потражило стручну помоћ у вези прописивања дијете. **ЗАКЉУЧАК.** Највећи број испитаника-више од 2/3 (67,11%) је било предгојазних и гојазних. Предгојазних или прекомерно ухрањених било је 42,72% а гојазних 24,39%. Само једна трећина испитаника - 69 (32,39%) имала је нормалан индекс телесне масе. Доминира андроидни тип гојазности у 70,89% испитаника код којих постоји већа учесталост шећерне болести, артеријске хипертензије, коронарне болести и можданог удара у односу на гиноидни тип. Да је изложен физичком напору у току рада изјаснио се већи број нормално, прекомерно ухрањених и особа са гојазношћу 1. степена, док није доказана повезаност радног места и гојазности 2. и 3. степена. Такође је 74,18% испитаника навело да има минимум 30 минута физичке активности у току дана. Преко 50% испитаника свих категорија ухрањености је навело да свакодневно узима торте и колаче. Свега петина је навела да је самостално спроводила дијету а само три особе да су потражиле помоћ стручњака.

**Кључне речи:** гојазност, степен ухрањености, коморбидитети, индекс телесне масе, андроидни тип гојазности, гиноидни тип гојазности, дијета.

### Увод

Прекомерна тежина и гојазност дефинишу се као абнормално или прекомерно накопљање масти које представља ризик по здравље. Проблем је достигао епидемијске размере, са преко 4 милиона људи од којих сваке године умире од последица прекомерне тежине или гојазности, по подацима из 2017. године [1].

Стопе прекомерне тежине и гојазности настављају да расту код одраслих и деце. Прекомерна тежина и гојазност су се некада сматрале проблемом само у земљама са високим дохотком, а сада су драматично у порасту у земљама са ниским и средњим приходима, посебно у урбаним срединама [1].

Од 1975. до 2021. године гојазност широм света се скоро утростручила. У 2016. години више од 1,9 милијарди одраслих, старијих од 18 година, имало је вишак килограма, а од тога је преко 650 милиона било гојазно [2].

Етиологија гојазности је мултифакторијална. Поред постојања полигенског типа наслеђивања, узроци могу бити дијететске навике (преједање, ноћно једење или булимичност), физичка неактивност, биохемијски, бихевиорални и други фактори.

Акумулација масти је последица неусклађености уноса и потрошње енергије која је сувише велика да би била неутралисана хипоталамусном регулацијом базалног метаболизма. Телесна маса се повећава током одраслог доба јер долази до смањивања базалног метаболизма и физичке активности [3].

За неке од компликација гојазности важнија је дистрибуција него апсолутна количина вишка масног ткива. Повећавање интраабдоминалне масти доводи до централне (абдоминалне, висцералне, андронидне или "облика јабуке") гојазности, која је, за разлику од поткожно нагомиланог масног ткива генерализоване (гиноидне или "облика крушке") гојазности, најчешћа у мушкараца и више повезана са настанком типа 2 дијабетеса, метаболичког синдрома и кардиоваскуларних болести [3].

Гојазност може бити обична или примарна гојазност и секундарна у склопу других, најчешће ендокринолошких болести.

Објективно, обим струка је добар индикатор абдоминалне масти и користан предиктор кардиометаболичких обољења.

Референце за нормалан обим струка су <80cm за жене и <94cm за мушкарце. **Граничне вредности које детерминишу повишен кардиометаболички ризик су >88cm за жене и >102cm за мушкарце.** Гиноидни морфотип (нижи однос обима струка и кукова: за жене <0,8 а за мушкарце <0,9) представља протекцију од појаве кардиометаболичког ризика [4].

За процену ухрањености у свакодневном раду лекара користи се индекс телесне масе (ИМТ или body mass index-BMI), познат и као Куетелетов индекс, који представља количник телесне масе изражене у килограмима и квадрата телесне висине изражене у метрима:

$$\text{ИМТ} = \text{ТМ}(\text{kg}) / \text{ТВ}^2(\text{m}^2)$$

Светска здравствена организација (СЗО) је дефинисала степене ухрањености у односу на ИМТ (табела 1).

Табела 1. СЗО класификација гојазности 1997.године

Степен ухрањености	ИМТ [kg/m <sup>2</sup> ]
Потхрањени	<18,5
Нормално ухрањени	18,5-24,9
Особе са прекомерном ТМ	25,0-29,9
Гојазност I степена	30,0-34,9
Гојазност II степена	35,0-39,9
Гојазност III степена	≥40

Гојазност има негативне ефекте и на морбидитет и на укупни морталитет. Сматра се да гојазност у особа старих око 40 година може да смањи животни век и до 7 година за непушаче, односно 13 година за пушаче. Коронарна болест је главни узрок смрти, али је чешће и обољевање од рака, посебно од колоректалног карцинома код мушкараца, али и рака жучне кесе, билијарног тракта, дојке, ендометријума и грлића материце код жена. Епидемија гојазности је праћена епидемијом типа 2 дијабетеса и остеоартритиса, нарочито колена, као и појавом "sleep" апнеје. Гојазност може имати и дубоке психолошке последице, доводећи до стигматизације гојазних у многим друштвима [3].

### Циљ рада

Циљ овог рада био је утврђивање преваленце гојазности и коморбидитета хроничних незаразних болести уз испитивање животних навика у одраслој популацији.

### Метод рада

Истраживање је спроведено коришћењем оригиналног анкетног упитника који је садржао 18 питања и спроведено је у ординацији на нивоу примарне здравствене заштите прокупачког Дома здравља. Анкета је била анонимна (Слика 1), а попуњавали су је пацијенти старосне доби преко 18 година, у периоду од октобра до децембра 2023.године. Антропометријска мерења су спроведена уз коришћење одговарајуће опреме и инструмената, такође у ординацији на нивоу поменутог Дома здравља. Статистичка обрада значајности разлика између варијабли је рађена путем Хи-квадрат теста ( $X^2$ ) и Z-тестом за разлику пропорција.

Слика 1. Оригинални анкетни упитник

Пол: МУШКИ / ЖЕНСКИ	Старост: _____
Брачни статус: НЕОЖЕЊЕН(НЕУДАТА), ОЖЕЊЕН(УДАТА), УДОВАЦ(ИЦА), РАЗВЕДЕН(А)	
Телесна висина: _____ (cm)	Телесна маса: _____ (kg) ИТМ: _____ (kg/m <sup>2</sup> )
Обим струка: _____ (cm)	Обим кукова: _____ (cm) Тип гојазности _____
Крвни притисак: _____ (mmHg)	Ниво шећера у крви _____ (mmol/l)

1) Да ли сте у радном односу? Уколико јесте, да ли је ваш посао (заокружити): а) канцеларски (седећи) б) изложени сте физичком напору у току рада	ДА	НЕ
2) Да ли сматрате да сте прекомерно ухрањени или гојазни?	ДА	НЕ
3) Да ли болујете од: • шећерне болести • инсулинске резистенције	ДА	НЕ
4) Да ли пијете лекове за повишење крвни притисак?	ДА	НЕ
5) Да ли је болујете од коронарне болести (ангина пекторис, инфаркт срца, срчана слабост, поремећаји срчаног ритма)?	ДА	НЕ
6) Да ли сте имали мождани удар?	ДА	НЕ
7) Да ли сте често: • под стресом • имате проблема са спавањем • нерасположени	ДА	НЕ
8) Да ли током дана управљавате најмање 30 минута физичке активности?	ДА	НЕ
9) Да ли конзумирате цигарете?	ДА	НЕ
10) Да ли узимате храну и када нисте гладни?	ДА	НЕ
11) Да ли имате три главна оброка дневно?	ДА	НЕ
12) Постоји ли размак од најмање 4 сата између оброка?	ДА	НЕ
13) Да ли у устајете ноћу да једете?	ДА	НЕ
14) Да ли сте приметили да узимате храну: • из досаде • при фрустрацији	ДА	НЕ
15) Да ли у исхрану често користите брзу храну?	ДА	НЕ
16) Конзумирате ли често: • грицкалице • алкохолна пића • газирана пића • торте, колаче или чоколаду	ДА	НЕ
17) Да ли сте некад самостално спроводили дијету? Уколико јесте, наведете ноћу _____	ДА	НЕ
18) Да ли сте се некад обратили лекару или nutricionисти и дијететичару ради промишљана дијете? Напомена: Анкета је анонимна и спроводи се у циљу процене учесталости гојазности и других хроничних незаразних болести у одраслој популацији.	ДА	НЕ

### Резултат рада

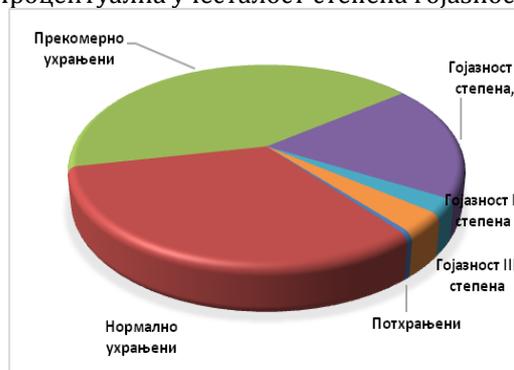
У истраживању је учествовало 213 испитаника, од тога 83 мушкарца (38,97%) и 130 жена (61,03%). Просечна старост је била 48,87±12,54 година.

На основу антропометријских мера (ТВ, ТМ, обим струка и кукова) одређиван је

степен тј. тип гојазности. У испитиваном узорку, добијени су следећи резултати: број подхрањених је био 1, нормално ухрањених 69, прекомерно ухрањених 91, особа са гојазношћу првог степена 40, другог 5 а са гојазношћу трећег степена 7 испитаника (Табела 2). Процентуална учесталост одређених степена гојазности приказана је на графикаону 1. Гиноидни тип гојазности имало је 25 мушкараца (30,12%) и 37 жена (28,46%), док је 58 мушкараца (69,88%) и 93 жена (71,54%) имало андроидни тип гојазности.

Графикон 1.

Процентуална учесталост степена гојазности



Табела 2. Степен ухрањеностикод испитиване групе

Степен ухрањености	ИТМ	Број особа	Процент (%)
Потхрањени	< 18.5	1	0,47%
Нормално ухрањени	18.5 - 24.9	69	32,39%
Прекомерно	25.0 - 29.9	91	42,72%
Гојазност I	30.0 - 34.9	40	18,78%
Гојазност II	35.0 - 39.9	5	2,35%
Гојазност III	> =40	7	3,29%
Total		213	100,00%

Пропорција прекомерно ухрањених особа (ИТМ 25,0–29,9) износи **42,72%**, док је пропорција особа у категорији гојазности I (ИТМ 30,0–34,9) **18,78%**. Извршили смо статистичку обраду Z-тестом за разлику у пропорцијама и добили следеће резултате: Z-вредност: 5,35 а p-вредност: 8,57e<sup>-08</sup>. С обзиром на веома ниску p-вредност (> 0.01), постоји **статистички значајна разлика** између пропорција прекомерно ухрањених особа и особа у категорији гојазности I. Дакле, можемо закључити да је у овој популацији значајно више особа које спадају

у категорију прекомерне ухрањености у поређењу са онима у категорији гојазности прве категорије. Извршили смо и Хи квадрат тест за испитивање да ли је дистрибуција ухрањености случајна или постоји статистички значајна одступања у односу на очекиване вредности. Резултат Хи-квадрат теста **вредност  $T=110,05$**  са вероватноћом ( **$p$ -вредност=  $4.00e^{-22}$** ). С обзиром на изузетно ниску  $p$ -вредност (знатно мању од 0.01), можемо закључити да дистрибуција ухрањености у популацији није случајна. Постоји **статистички значајна одступања** у дистрибуцији ухрањености у односу на очекиване вредности. То значи да су одређене категорије ухрањености значајно заступљеније од других у овој популацији.

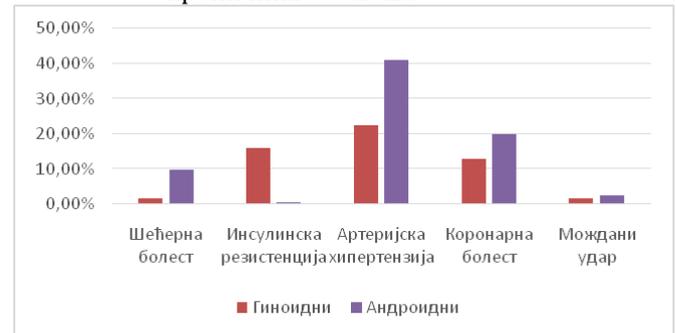
У односу на полну структуру утврђено је да је скоро идентичан број гојазних жена (32/130 или 24,61%) као и гојазних мушкараца (20/83 или 24,10%) без статистички значајне разлике ( $p=NS$ ). Прекомерно ухрањених или предгојазних жена је било 48/130 или 36,92% а предгојазних мушкараца је било 43/83 или 51,8%, па се закључује да значајно више има прегојазних мушкараца. Нормално ухрањених жена је било 50/130 или 38,46% а мушкараца 20/83 или 24,10%.

Мерењем притиска је утврђено да 57 (26,76%) испитаника има повишен крвни притисак. Одређивањем гликемије регистровано је 25 (11,74%) испитаника са хипергликемијом. У погледу психичких поремећаја нађено је да 102 испитаника (47,89%) живи под хроничним психичким стресом, 66 (30,99%) да има проблема са спавањем, 49 (23,00%) да се осећа често нерасположено. Велики број испитаника, чак 158 (74,18%) има минимум 30 минута физичке активности. Цигарете конзумира 93 (43,66%) испитаника.

На основу упитника о хроничним болестима, дошло се до закључка да је 1 испитаник гиноидног типа гојазности имао шећерну болест, док је код андроидног типа тај број био 15. Да има утврђену инсулинску резистенцију навело је 10 испитаника гиноидног типа и 1 андроидног типа гојазности. У случају артеријске хипертензије број гиноидних је био 14, а андроидних 62. Утврђену коронарну болест има 8 особа са гиноидним и 30 са андроидним морфотипом гојазности. Мождани удар је преживела 1

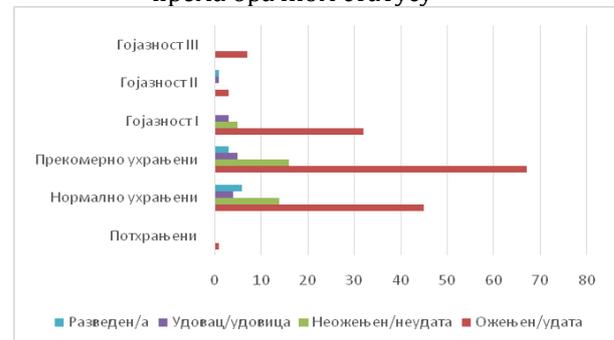
особа гиноидног а 4 особе андроидног типа гојазности. Процентуална учесталост наведених обољења по критеријуму типа гојазности приказана је на графикону 2.

Графикон 2. Процентуална учесталост хроничних обољења



На графикону 3. приказана је релација степена ухрањености према брачном статусу.

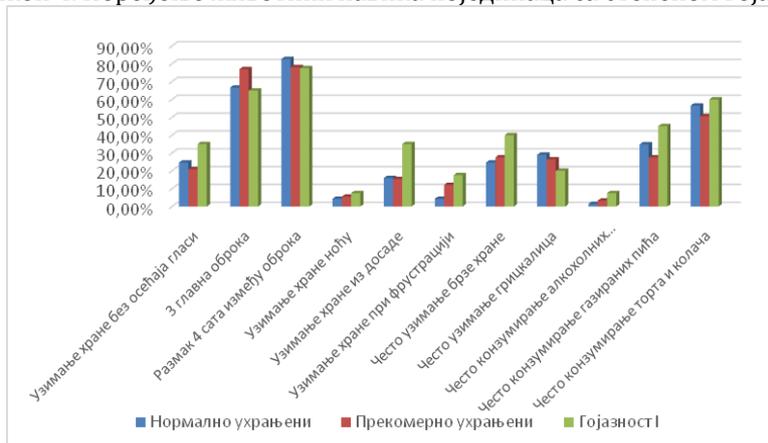
Графикон 3. Релација степена ухрањености према брачном статусу



Међу запосленим испитаницима било је 68,51% нормално ухрањених и 54,83% прекомерно ухрањених који су навели да су изложени физичком напору у току рада. Није уочена повезаност између осталих степена ухрањености и радне активности.

На основу спроведене анкете испитиване су животне навике појединаца и упоређене са степеном гојазности, што је приказано на графикону 4.

Графикон 4. Поређење животних навика појединаца са степеном гојазности



Да је некад било на дијети изјаснило се 43 (20,19%) испитаника. Њих 15 се изјаснило да смањује количину оброка када жели да смрша, протеинску дијету и аутофагију је спроводило по 8 испитаника, 4 испитаника је изјавило да избаци из исхране хлеб и слаткише уколико жели да смањи телесну тежину, по 3 испитаника је спроводило ВМА и УН дијету, док су најмање популарне биле медитеранска и хроно дијета са по једним изјашњеним. Само 3 испитаника (1,41%) је навело да се обратило лекару или нутриционисти ради прописивања дијете.

#### ДИСКУСИЈА

Од 213 испитаника највећи број био је прекомерно ухрањен (предгојазност)-91 (42,72%), док је гојазних било 52 (24,41%) а нормално ухрањених 69 (32,39%), што је у складу са подацима.

Студије Вере Грујућ и сар. [11] који износе неке од карактеристика гојазности кроз студију пресека на репрезентативном узорку одраслог становништва Војводине (n=2467). Њихови резултати показују мањи број- 35,5% vs. 42,72% у категорији предгојазности. У нашој студији заступљеност гојазности све три категорије је 24%, док је код војвођана скоро идентична 23% гојазних (BMI>30kg/m<sup>2</sup>).

Број гојазних у Војводини је већи код жена (26%) него мушкараца (19,6%) (p<0,01) док је у граду Прокупљу скоро идентичан број гојазних жена (32/130 или 24,61%) као и гојазних мушкараца (20/83 или 24,10%) без статистички значајне разлике (p=NS).

Алармантне стопе прекомерне телесне масе и гојазности код одраслог

становништва Србије захтевају да се са превенцијом започне рано у животу. Код одраслих, превенција укључује мере усмерене на спречавање повећања телесне масе, чак и у условима када је БМИ у прихватљивим границама.

Јанковић З. и сарадници су на 725 испитаника дијагностиковали 16,5% особа са метаболичким синдромом X, 14,8% женског а 20,0% мушког пола. Анализа заступљености метаболичког синдрома X код испитаника чији је БМИ 25kg/m<sup>2</sup> показује учесталост од 30,3% што је готово двоструко више у односу на испитивану популацију [12].

Гиноидни тип гојазности имало је 25 мушкараца (30,12%) и 37 жена (28,46%), док је 58 мушкараца (69,88%) и 93 жена (71,54%) имало андроидни тип гојазности. Интересантан резултат је да парадоксално код жена доминира андроидни тип гојазности, а узроци су комплексни. Постоји **статистички значајно одступање** у дистрибуцији категорије и морфотипа ухрањености у односу на очекиване вредности (Chi<sup>2</sup>, p<0.01) па су одређене категорије ухрањености значајно заступљеније од других у овој популацији.

У односу на полну структуру утврђено је да је скоро идентичан број гојазних жена (32/130 или 24,61%) као и гојазних мушкараца (20/83 или 24,10%) без статистички значајне разлике (p=NS). Прекомерно ухрањених или предгојазних жена је било 48/130 или 36,92% а предгојазних мушкараца је било 43/83 или 51,8% , па се закључује да значајно више има прегојазних мушкараца. Нормално

ухрањених жена је било 50/130 или 38,46% а мушкараца 20/83 или 24,10%.

Егић М.Т. је 2020. године објавила ретроспективну анализу антропометријских података, евидентираних у електронском здравственом картону на 39.751 одраслих пацијента, анализирајући степен ухрањености и учесталост централне гојазности код нормално ухрањених одраслих пацијената Дома здравља Нови Сад [13]. Анализирани су подаци 23.264 жена и 16.487 мушкараца. Нормално ухрањених испитаника мушког пола било је 28,8% а у нашој студији је сличан резултат 24,10% а и женског пола 46,1%.

Уочена је значајна удруженост централног (андроидног) типа гојазности и обољевања од шећерне болести, артеријске хипертензије, коронарне болести и можданог удара, за разлику од гиноидног. Егић М.Т [13] региструје централну гојазност у 21,2% нормално ухрањених особа мушког пола и 37,0% женског пола. У групи нормално ухрањених пацијената са централном гојазношћу, 79,7% чиниле су особе женског пола а 20,3% мушког пола. У овој групи пацијената централна гојазност је најзаступљенија у старосној групи од 60 до 69 година. Постоји статистичка значајна разлика у односу на пол и старосну групу ( $p < 0,005$ ). Имајући у виду да је више од трећине нормално ухрањених испитаника имало централну гојазност, ради утврђивања ризика за настанак хроничних масовних незаразних болести повезаних са централном гојазношћу, поред одређивања индекса телесне масе-ИТМ неопходно је и рутинско мерење обима струка.

Преференцијална акумулација масти у андроидном морфотипу је повезана са повећаним кардиоваскуларним и метаболичким ризиком преко промене ендотелне функције. Андроидно таложјење масти је повезано са кардиоваскуларним факторима ризика код младих мушкараца са прекомерном тежином [14]. Велика студија НХАНЕС 2003–2007 [15]. такође утврђује повезаност између андроидног морфотипа, и

кардио васкуларних и свих узрока морталитета код одраслих. Повећана маса гиноидне масти је заштитни фактор за све узроке смртности код старијих особа и жена [15].

Физички напор је присутан у току рада код већег броја нормално ухрањених, прекомерно ухрањених и особа са гојазношћу 1. степена. Није доказана повезаност радног места и гојазности 2. и 3. степена. 74,18% испитаника је навело да има минимум 30 минута физичке активности у току дана. Преко 50% испитаника свих категорија ухрањености свакодневно узима торте и колаче.

Свега петина испитаника је навела да је самостално спроводила дијету. Поражавајуће је да је свега 3 особе (1,41%) потражило стручну помоћ у вези прописивања дијете.

### Закључак

Од 213 испитаника највећи број био је прекомерно ухрањен (предгојазност)-91(42,72%), док је гојазних било 52 (24,41%) а нормално ухрањених 69 (32,39%). Уочена је значајна удруженост андроидног типа гојазности и обољевања од шећерне болести, артеријске хипертензије, коронарне болести и можданог удара, за разлику од гиноидног. **Интересантан резултат је да парадоксално код жена доминира андроидни тип гојазности, а узроци су комплексни.**

Физички напор је присутан у току рада код већег броја нормално ухрањених, прекомерно ухрањених и особа са гојазношћу 1. степена. Није доказана повезаност радног места и гојазности 2. и 3. степена. 74,18% испитаника је навело да има минимум 30 минута физичке активности у току дана. Преко 50% испитаника свих категорија ухрањености свакодневно узима торте и колаче.

Свега петина испитаника је навела да је самостално спроводила дијету. Поражавајуће је да је свега 3 особе(1,41%) потражило стручну помоћ у вези прописивања дијете.

### Литература:

1. WorldHealthOrganization.Topics: Obesity. Available from: <https://www.who.int/health-topics/obesity>
2. WorldHealthOrganization. Obesityand overweight. Available from:<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Seferović P, Lalić M. N, Micić D. "Internamedicina", MedicinskifakultetUniverziteta u Beogradu, 2021.
4. Nacionalnivodičdobrekliničkeprakse "Lečenje gojaznosti", Ministarstvozdravlja, Beograd, 2022. Available from: <http://wbi.rs/wp-content/uploads/2022/06/stampa-25.5-Nacionalni-vodic-za-gojaznost-A4-3-1.pdf>
5. NHLBI ObesityEducationInitiativeExpertPanelonthelidentification, Evaluation, andTreatmentofObesityinAdults (US). ClinicalGuidelinesonthelidentification, Evaluation, andTreatmentofOverweightandObesityinAdults: TheEvidenceReport. Bethesda (MD): NationalHeart, Lung, andBloodInstitute; 1998 Sep. Report No.: 98-4083. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>
6. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;122:1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.013. Epub 2017 May 19. PMID: 28532816.
7. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Jul 17;127(3):e107. PMID: 32437302.
8. Schutz D.D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40-66. doi: 10.1159/000496183. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30673677; PMCID: PMC6465693.
9. Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *MBJ GlobalHealth.* Available from:<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009773>
10. Wenzhi Ma, Huiping Zhu, Xinyi Yu, Xiaobing Zhai, Shiyang Li, Nian Huang et al. Association between android fat mass, gynoid fat mass and cardiovascular and all-cause mortality in adults: NHANES 2003–2007. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1055223. doi:10.3389/fcvm.2023.1055223 PMCID:PMC10233278 PMID:37273879
11. Grujić V, Martinov-Cvejin M., Ač-Nikolić E., Nićiforović-Širković O. Epidemiologija gojaznosti odraslog stanovništva Vojvodine. *Novi Sad Medicinski pregled.* 2005;58(5-6):292-295.
12. Janković Z, Janković M. Karakteristike metaboličkog sindroma X u ispitivanoj. *Opšta medicina* 2004;10(3-4): 114-121.
13. Egić M.T. Centralna gojaznost kod normalno uhranjenih odraslih pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. *Opšta medicina.* 2020;26(3-4):59-67.
14. Sari CI, Eikelis N, G.A. Head, Schlaich M, eikle P, Lambert G. and Lambert E. Android Fat Deposition and Its Association With Cardiovascular Risk Factors in Overweight Young Males. *Front Physiol* 2019;10:1162.
15. Wenzhi Ma, Huiping Zhu, Xinyi Yu, Xiaobing Zhai, Shiyang Li, et al. Association between android fat mass, gynoid fat mass and cardiovascular and all-cause mortality in adults: NHANES 2003–2007. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1055223.

UDK 615.382(497.113)  
COBISS.SR-ID 153303817

## ODRŽAVANJE ZALIHA ZAMRZNUTE SVEŽE PLAZME U ZAVODU ZA TRANSFUZIJU KRVI VOJVODINE

*Klašnja Jelena (1,2), Nevenka Bujandrić (1,2), Gulan Zdravko (2), Krga Milanović Mirjana (2), Budakov Obradović Zorana (1,2), Grujić Jasmina (1,2)*

(1) KATEDRA ZA TRANSFUZIOLOGIJU, MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD, HAJDUK VELJKOVA 3, NOVI SAD, UNIVERZITET U NOVOM SADU; (2) ZAVOD ZA TRANSFUZIJU KRVI VOJVODINE, HAJDUK VELJKOVA 9A, NOVI SAD

**Sažetak: Uvod:** Održavanje stabilnih rezervi krvnih komponenti je kompleksan proces, na koje utiče kako adekvatna upotreba krvi, tako i stopa odbačenih jedinica krvi ("stopa rasipanja") kao jedan od najznačajnijih indikatora kvaliteta transfuzijske službe. **Cilj rada:** utvrditi razloge za odbacivanje zamrznute sveže plazme (ZSP) kao i količinu odbačene ZSP u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine (ZZTKV) na osnovu kojih bi mogli da se uvedu protokoli koji će pomoći da se minimizira odbacivanje krvnih komponenti. **Materijal i metode:** Retrospektivnom studijom je analiziran period od januara do decembra 2021. godine u ZZTKV, najvećem distributeru krvi i krvnih produkata u Vojvodini (za 8 bolničkih banki krvi i 19 bolnica). Relevantni podaci su dobijeni iz informacionog sistema ZZTKV. Statistička analiza podataka je radjena testom Analizeom varijanse (ANOVA) grupisanjem podataka po razlozima odbacivanja jedinica zamrznute sveže plazme (ZSP) i upoređivanjem prosečnih vrednosti za različite kategorije odbacivanja, sa ciljem da utvrdimo da li postoji statistički značajna razlika u prosečnom broju odbačenih jedinica među ovim grupama. **Rezultati:** Od ukupnog broja prikupljenih jedinica (43073 jedinica krvi) napravljena je 34831 (80,86%) jedinica ZSP. Za terapijsku upotrebu je iskorišćeno 19556/34831 (56,14%), dok je 15275/34831 (43,86%) bilo odbačenih produkata. Glavni razlozi za odbacivanje ZSP bili su: lipemični produkti 8974/34831 (25,76%), tehničke greške 5759/34831 (16,05%), pozitivni rezultati testiranja na transmisivne bolesti 139/34831 (0,40%), istekao rok trajanja 56/34831 (0,16%) i ostali razlozi 403/34831 (1,16%). **Zaključak:** Zavod za transfuziju krvi Vojvodine je 2021. godine napravio 34831 (80,86%) jedinicu zamrznute sveže plazme ZSP. Za terapijsku upotrebu je iskorišćeno samo 56,14%, dok je ostalih 43,86% odbačeno, najviše zbog lipemičnih produkata (25,76%). Odbačene lipemične plazme 8974 produkata su činile više od pola (58,75%) odbačenih produkata ZSP. Glavni razlog povećanog broja donacija lipemične plazme predstavlja činjenica da se u Vojvodini konzumira tradicionalna hrana bogata masnoćama a učestvuje i genetski faktor za hiperlipoproteinemije. Edukacija davalaca krvi može da podstakne da se stvore zdravije navike ishrane. Smanjen broj tehničkih greški može se postići boljom opremom (centrifuge, separatori), kao i pažljivim rukovanjem napravljenim produktima krvi.

**Ključne reči:** krvna plazma, davaoci krvi, hiperlipidemija, hlozna plazma

### UVOD

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji, potrebe za krvlju i krvnim produktima se povećavaju svake godine, a u mnogim zemljama potrebe za krvnim komponentama nadmašuju ponudu, naročito u onim zemljama sa nižim i srednjim prihodima. Transfuzijskim službama nije lako da obezbede dovoljne količine krvi, koja pritom mora da osigura dobar kvalitet i bezbednost. Evropska direkcija za kvalitet u medicini i zaštiti zdravlja (European Directorate for the Quality of

Medicines & HealthCare - EDQM) je dala preporuke ustanovama za transfuziju krvi sa različitim standardima i principima koji se odnose na pripremu, upotrebu i osiguranje kvaliteta svih komponenti krvi, sa namerom da se formiraju osnove za standardne operativne procedure (SOP). Održavanje stabilnih rezervi krvnih komponenti je kompleksan proces, jer je potrebno obezbediti dovoljnu količinu jedinica krvi prikupljenih od dobrovoljnih neplaćenih davalaca, a sa druge strane, svaka krvna komponenta ima ograničeni rok trajanja. Osim toga, potražnja krvnih komponenti je često

nepredvidljiva [1]. Komponente se rutinski pripremaju centrifugiranjem jedne jedinice pune krvi, ali se takođe mogu dobiti i postupkom afereze. Svaka komponenta krvi (eritrociti, trombociti, plazma, krioprecipitat) ima različite indikacije za primenu, pa je samim tim odvajanje komponenti povećalo korisnost dobijenu od jedne jedinice pune krvi. Na pravilno održavanje zaliha krvi utiče adekvatna upotreba krvnih komponenata (prema smernicama vodiča) [2] kao i stopa odbačenih jedinica krvi. Stopa odbačenih jedinica krvi ili "stopa rasipanja" je jedan od bitnijih indikatora kvaliteta transfuzioloških službi prema smernicama Nacionalnog odbora za akreditaciju zdravstvenih ustanova [3].

Plazma čini 55% krvi i sastoji se od vode, proteina i soli. Plazma igra ključnu ulogu u održavanju adekvatnog krvnog pritiska, volumena krvi i odgovarajućoj pH ravnoteži, sadrži proteine koji su neophodni za zgrušavanje krvi i za odgovor imunog sistema. Takođe, plazma sadrži mnogo elektrolita koji su neophodni za mišićnu funkciju. Mnogo studija je analiziralo odgovarajuću upotrebu zamrznute sveže plazme (ZSP), kao i efikasnost transfuzije ZSP [4]. Iako mišljenja u vezi sa opravdanošću terapijske primene ZSP nisu u potpunosti ujednačena i veoma su limitirane specifične indikacije njene upotrebe – poslednjih decenija nisu konstatovane bitne promene u zastupljenosti ove krvne komponente u hemoterapiji [5]. Neke od najčešćih potvrđenih indikacija za terapijsku primenu ZSP su globalna nadoknada faktora koagulacije (urođena ili stečena), akutna diseminovana intravaskularna koagulacija, trombotično-trombocitopenijska purpura, hemolitički uremički sindrom, deficit vitamina K sa krvarenjem, deficit inhibitora koagulacije.

Plazma se takođe koristi za pripremu lekova dobijenih iz humane plazme postupkom frakcionisanja: faktori zgrušavanja, imunoglobulini, antitripsin-alfa-1, albumini i hiperimuni globulini. Svaki od njih se može razdvojiti različitim tehnikama tako da formiraju različite krvne proizvode, koji se koriste za lečenje različitih stanja.

Zamrznuta sveža plazma ima dugačak rok skladištenja (najčešće 36 meseci), pa je time mogućnost održavanja stabilnih zaliha mnogo veća nego za ćelijske komponente [3]. Zavod za transfuziju krvi Vojvodine (ZZTKV) je najveći distributer krvi i krvnih proizvoda u

Vojvodini (za 8 bolničkih banaka krvi i 19 bolnica). Iako lipemični produkti plazme nisu čudna pojava za transfuzijske službe, lipemija je prepoznata kao jedna od vodećih uzroka odbačenih komponenti ZSP u ZZTKV. Zavod za transfuziju krvi u Novom Sadu bi trebalo da formira protokole pomoću kojih bi se smanjio gubitak krvi i komponenti krvi. Kao prvi korak ka ovom cilju, sprovedli smo ovu studiju da istražimo razloge odbačenih komponenti krvi, i da odredimo procenat odbačenih produkata ZSP u ZZTKV.

#### MATERIJAL I METODE RADA:

Sprovedena je retrospektivna analiza svake odbačene jedinice Zamrznute sveže plazme (ZSP). Studijom je analiziran period tokom jedne kalendarske godine, od 01. januara do 31. decembra 2021. godine u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine, u Novom Sadu. Podaci su dobijeni iz informacionog sistema ZZTKV.

Jedinice krvi su kolektovane u standarizovane četvorostruke kese (proizvođač Terumo Corporation, Tokio, Japan), sa zapreminom od  $450\text{ml} \pm 10\%$  u kojima je prisutno 63ml antikoagulansa u osnovnoj kesi (citrat-fosfat-dekstroza - CPD i citrat-fosfat-dekstroza adenin - CPDA1). Nakon stajanja jedinica krvi na sobnoj temperaturi minimum 2h, a maksimalno 6-8 sati nakon prikupljanja, plazma se ekstrahuje i brzo zamrzava na temperaturu od  $-30^{\circ}\text{C}$  u odgovarajućim zamrzivačima i čuva do 36 meseci. Proces separacije i centrifugiranja obavlja edukovano osoblje na adekvatno standardizovanoj opremi.

Produkti ZSP su odbačeni iz različitih razloga, koji uključuju lipemične jedinice krvi (mutnu i mlečnu plazmu određenu vizuelnom inspekcijom), pozitivnosti na transfuzijom prenosive infekcije, isteklog roka, suboptimalni volumen jedinice, kontaminacija plazme eritrocitima, hemolizovane plazme, kao i oštećene kese (curenje).

Statistička analiza podataka je radjena testom Analizeom varijanse (ANOVA) grupisanjem podataka po razlozima odbacivanja jedinica zamrznute sveže plazme (ZSP) i upoređivanjem prosečnih vrednosti za različite kategorije odbacivanja, sa ciljem da utvrdimo da li postoji statistički značajna razlika u prosečnom broju odbačenih jedinica među ovim grupama.

## REZULTATI

Tokom perioda istraživanja u ZZTKV prikupljeno je ukupno 43073 jedinica krvi. Od ukupnog broja prikupljenih jedinica krvi, napravljeno je 34831 (80,86%) jedinica ZSP. Najveći deo jedinica Zamrznute sveže plazme (ZSP)- 19556/34831 (56,14%) iskorišćen je prvenstveno za sledeće terapijske svrhe: za prevenciju krvarenja (profilaktički), zaustavljanje krvarenja (terapijski), za terapijsku izmenu plazme i profilaktički pre operacija ili invazivnih procedura. Najveći potrošači ZSP su bili Klinički centar Vojvodine (30%), bolničke banke u Vrbasu (14,2%), Zrenjaninu (13,9%) (Grafikon 1).

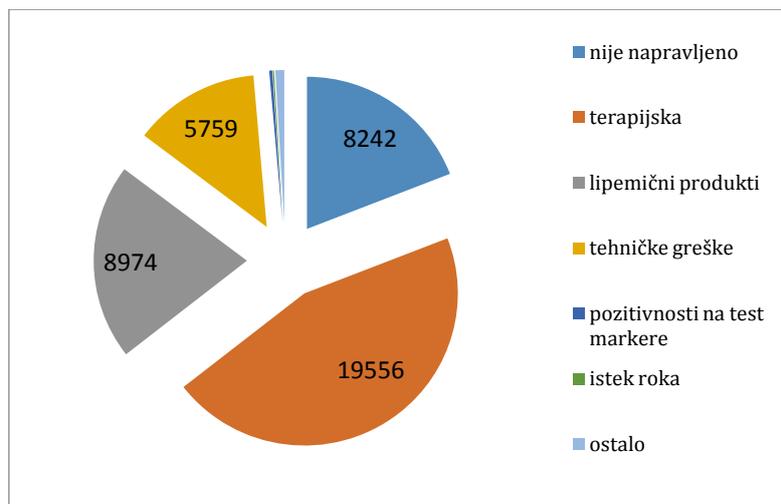
Od ukupno 34831 jedinice ZSP, 15275 (43,86%) je bilo odbačenih produkata plazme. Odbačene lipemične plazme (8974/34831 (25,76%)) su činile više od pola (58,75%) odbačenih produkata ZSP. Usled tehničkih grešaka, 5759/34831 (16,05%) jedinica ZSP je

odbačeno. Tehničke greške su odgovorne za 37,7% odbačenih jedinica ZSP.

S obzirom da se svaka jedinica krvi testira serološkim i molekularnim tehnikama na markere transmisivnih bolesti (sifilis, hepatitis B, hepatitis C i AIDS), utvrđeno je da je 139/34831 (0,40%) jedinica ZSP odbačeno usled pozitivnosti na test markere na transmisivne bolesti.

Zbog isteka roka upotrebe, 56/34831 (0,16%) jedinica nije iskorišćeno. Svi ostali razlozi koji uključuju oštećenja pakovanja produkta - pucanje kese, nedovoljan volumen produkta zbog slabih vena donora krvi, kolapsa vene donora, administrativne greške, postdonacijske informacije čine ukupno 403/34831 (1,16%) odbačenih produkata.

Grafikon 1. Iskorišćenost jedinica krvi



Na osnovu prikupljenih podataka, možemo analizirati nekoliko statističkih zavisnosti i karakteristika:

- Procenat korišćenih i odbacjenih jedinica krvi:** Ukupno je 34831 jedinica ZSP proizvedeno, od kojih je 19556 (56,14%) korišćeno, a 15275 (43,86%) odbijeno. Ovo nam može pomoći da razumemo efikasnost procesa proizvodnje i kvalitet finalnog proizvoda.

## 2. Distribucija razloga za odbacivanje:

Lipemični produkti čine najveći deo odbijenih jedinica (25,76% od ukupnog broja ZSP), što ukazuje na potrebu za poboljšanjem u procesu obrade ili skladištenja krvi. Tehničke greške su drugi najčešći razlog za odbacivanje (16,05%), što može sugerisati potrebu za unapređenjem u tehničkim aspektima procesa. Pozitivni rezultati testiranja na transmisivne bolesti su relativno retki (0,40%), ali je važno osigurati da se ovi testovi redovno

sprovode i da se preduzmu mere za smanjenje rizika. Isticanje roka trajanja i ostali razlozi čine manji deo odbijenih jedinica, ali su još uvek važni za kontrolu kvaliteta.

3. **Procenat odbacivanja prema ukupnom broju prikupljenih jedinica:** Od 43073 prikupljenih jedinica krvi, 34831 jedinica je korišćena za proizvodnju ZSP, a 15275 jedinica je odbijeno. To daje ukupno oko 35.4% odbijenih jedinica u odnosu na ukupan broj prikupljenih jedinica krvi, što može pomoći u oceni efikasnosti celokupnog sistema prikupljanja i prerade krvi.

Izvršena je statistička obrada Analizom varijanse (ANOVA) test grupisanjem podataka po razlozima odbacivanja jedinica zamrznute sveže plazme (ZSP) i upoređivanjem prosečnih vrednosti za različite kategorije odbacivanja, sa ciljem da utvrdimo da li postoji statistički značajna razlika u prosečnom broju odbačenih jedinica među ovim grupama:

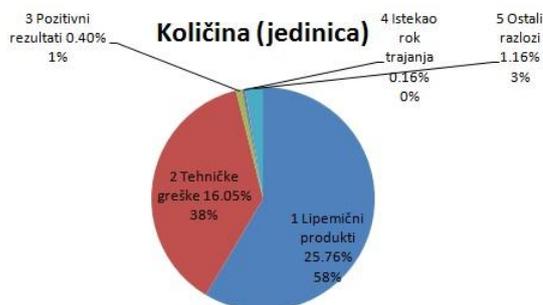
- **Odbačene lipemične plazme:** 8974 jedinica (25,76%)
- **Tehničke greške:** 5759 jedinica (16,05%)
- **Pozitivnost na transmisivne bolesti:** 139 jedinica (0,40%)
- **Istek roka upotrebe:** 56 jedinica (0,16%)
- **Ostali razlozi:** 403 jedinica (1,16%)

Rezultati ANOVA testa pokazuju sledeće: **F-statistika:** Beskonačno ( $\infty$ ) **p-vrednost:** 0.00. Ova situacija ukazuje na to da su sve grupe koje smo uporedili imale konstantne vrednosti (npr. sve jedinice unutar svake grupe su identične), što dovodi do neodređene F-statistike.

Tabela 1. Uticaj različitih razloga za odbacivanje na ukupnu stopu odbacivanja ZSP

Jedinica	Razlog odbacivanja	Procenat odbacivanja	Količina (jedinica)
1	Lipemični produkti	25.76%	8974
2	Tehničke greške	16.05%	5759
3	Pozitivni rezultati	0.40%	139
4	Istekao rok trajanja	0.16%	56
5	Ostali razlozi	1.16%	403

Grafikon 2.



## DISKUSIJA

Razlog povećanog broja donacija lipemične plazme predstavlja činjenica da se u Vojvodini konzumira tradicionalna hrana bogata masnoćama. Edukacija davalaca krvi može da podstakne da se stvore zdravije navike ishrane, pogotovo saveti vezani za ishranu 12 sati pre dolaska na davanje krvi značajno mogu uticati na redukciju količine prikupljene lipemične plazme. Donacija lipemičnih produkata plazme predstavlja dva vodeća problema u transfuzijskoj medicini, a to su smetnje tokom laboratorijskih ispitivanja i bezbednost proizvodnje krvnih komponenti od hloznog materijala [6]. Vodeći uzrok za odbacivanje jedinica ZSP u našem istraživanju je prisustvo hloznog sadržaja u zamrznutoj svežoj plazmi pri čemu procenat neiskorišćenih lipemičnih produkata čini preko 50% svih odbačenih jedinica ZSP. U studiji koju su radili Morish M et al. [7] broj lipemičnih produkata ZSP je takođe bio najčešći uzrok odbacivanja i iznosio je 44%, dok je u studiji Radonjić D. [8] znatno manji broj odbačenih jedinica zbog lipemije (22,1%).

Drugi najčešći razlog za odbacivanje ZSP koji smo uočili u našoj studiji su bile tehničke greške. One podrazumevaju greške nastale prilikom rukovanja uređajima i opremom, centrifugama i separatorima, kao i greškama napravljenim od strane zaposlenog osoblja prilikom pripreme, skladištenja i transporta napravljenih komponenti. Ovakav vid greški se može smanjiti boljom opremom (centrifuge, separatori), kao i pažljivim rukovanjem napravljenim produktima krvi. Edukacija i obuka tehničkog osoblja za pravilno rukovanje jedinicama krvi i mere predostrožnosti tokom skladištenja i odmrzavanja ZSP uticalo bi na sprečavanje pucanja i curenja komponente iz osetljive ambalaže.

Potreba za krvlju i krvnim komponentama je trenutno sve veća zbog sve bolje i tačnije dijagnoze složenih bolesti koje zahtevaju transfuziju, pojave novijih modaliteta lečenja, kao i zbog povećanja broja starije populacije sa povećanim potrebama za krvlju [9]. Pravilno upravljanje krvlju u transfuzijskim ustanovama je od izuzetnog značaja da bi se smanjilo nepotrebno trošenje krvi i komponenti krvi. Samo revizija odbačenih jedinica krvi i krvnih komponenti tokom određenog vremenskog perioda može dati saznanja o različitim razlozima odbacivanja i o tome kako uticati na njih [10].

Ostali razlozi predstavljaju neuspele punkcije brahijalne vene, kao što je kolaps vene i akutna reakcija donora kao što su nelagodnost, povraćanje, preznajavanje, nastanak hematoma i nesvestica tokom davanja krvi. Veoma je mali procenat odbačenih jedinica ZSP usled pozitivnih rezultata testiranja na transmisivne bolesti (0,91%). Rezultati dobijeni u našoj studiji o odbačenim produktima ZSP su iznenađujuće drugačiji u odnosu na rezultate drugih autora. U studiji koju su radili Vuk T. et al. [11] bilo je ukupno 12,7% odbačenih ZSP, Bobde et al. [12] (7,6%) i Kanani et al. [3] (5,36%) odbačenih jedinica ZSP. Takođe, u pomenutim studijama, procenat odbačenih jedinica usled pozitivnih rezultata testiranja na transmisivne bolesti je značajno viši (1,93% Kanani; 1,21% Bodge) u odnosu na naše ispitivanje -0,91%. Na smanjenu stopu odbačenih produkata plazme u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine značajno bi uticalo uvođenje prakse frakcionisanja plazme.

U studiji Vasallo i Sterna detaljno su proučavane pojave lipemične plazme, njenog sastava - posebno nivoa triglicerida koji je značajan za nastanak mnogih bolesti i koji govori o navikama davalaca, faktorima rizika i mogućnost otklanjanja ovih pojava [13]. Neki autori pokušavaju da uvedu nove metode za lečenje različitih metaboličkih bolesti, posebno masne jetre i dijabetesa [14]. Drugi autori opisuju mogućnost identifikacije bioaktivnih lipida i njihovih mehanizama delovanja [15]. Problem prisustva lipemije kod davaoca krvi i posledična povezanost sa pojavom kardiovaskularnih bolesti već dugo privlači pažnju mnogih autora [16-20]. Vittock et al. je posmatrao demografske karakteristike donora krvi širom Evrope, poredeći odnos između prisustva masti u krvi i nastanak kardiovaskularnih bolesti. Jedan od vodećih

uzroka ovih bolesti je prisustvo povišenih masnoća u krvi davaoca [21]. O izgledu hilotne plazme kod davaoca krvi, Peffer et al. [17] je u svojoj studiji istakao da postoji povezanost sa faktorima rizika i pojavom mnogih srčanih bolesti i bolesti krvnih sudova. Loše ponašanje po zdravlje (pušenje, loša ishrana, viši indeks telesne mase i nezdrav način života) u kombinaciji sa faktorima rizika (hiperlipidemija, hipertenzija, i dijabetes) dovode do razvoja kardiovaskularnih bolesti (85-95%) [18]. Većina autora se zalaže za obavezno ispitivanje lipidnog statusa kod davalaca krvi. Na ovaj način, kontrolom lipidnog statusa kod davalaca krvi, bi moglo doprineti efikasnijem lečenju osoba sa povećanim sadržajem masti u krvi [22,23]. U studiji Si J. i koautora je analizirano 61 lipidomskih markera u plazmi korišćenjem ciljane spektroskopije nuklearne magnetne rezonance [24]. Peklaner [25] je pokazao patente uz postavljanje biomarkera za kardiovaskularne bolesti koji se odnose na standardizaciju merenja lipidemije u krvi.

U našoj praksi, davaoci krvi kod kojih je prilikom donacije krvi zabeležena hilotna plazma, beleže se u informacioni sistem. Tokom sledećeg dolaska, doktor obaveštava davaoca da je u prethodnoj donaciji bilo povišenih masnoća u krvi, i daju mu se dalji saveti vezani za proveru njegovog zdravstvenog stanja.

Bez obzira na veliku količinu odbačenih produkata ZSP, Zavod za transfuziju krvi Vojvodine je uspeo da obezbedi sve potrebe za 8 bolničkih banki krvi i 19 bolnica, za ovaj period studije. Ipak, značajno smanjenje stope odbacivanja bi se moglo postići pravilnim uzimanjem anamneze, ispitivanjem davaoca krvi u vezi intervala između donacije krvi i vremena poslednjeg obroka. Kontinuiranom obukom zaposlenih i adekvatnom edukacijom zaposlenih koji učestvuju u ovom procesu, od pripreme kesa i punkcije vena do momenta izdavanja gotovih produkata.

#### Ograničenja studije:

S obzirom da ZZTKV ima nesavremen, zastereo informacioni sistem, nije postojala mogućnost da se razvrstaju tehničke greške, tj. da se dobije uvid da li su odbačeni produkti ZSP bili izazvani i u kojoj količini određenim aparatima i opremom, kao ni uvid u to ko od zaposlenog osoblja i u kojoj meri pravi greške prilikom rukovanja produktima ZSP.

### ZAKLJUČAK

Zavod za transfuziju krvi Vojvodine je 2021. godine napravio 34831 jedinicu zamrznute sveže plazme (ZSP). Za terapijsku upotrebu je iskorišćeno 19556 (56,14%), dok je ostalih 43,86% odbačeno, najviše zbog lipemičnih produkata (25,76%). Odbačene lipemične plazme 8974 produkata su činile više od polovine (58,75%) odbačenih produkata ZSP. Identifikacijom faktora koji doprinose odbacivanju ZSP pokazala je da su razlog povećanog broja donacija lipemične plazme konzumiranje hrana bogata masnoćama u kombinaciji sa genetskim faktorom za hiperlipoproteinemije. Edukacija davalaca krvi može da podstakne da se stvore zdravije navike ishrane. Usled tehničkih grešaka odbačen je značajan broj 5759/34831 (16,53%) jedinica ZSP. Smanjen broj tehničkih grešaka može se

postići boljom opremom (centrifuge, separatori), kao i pažljivim rukovanjem napravljenim produktima krvi. Mali broj jedinica zamrznute sveže plazme je odbačen zbog identifikacije transmisiivne bolesti 139/34831 (0,40%) i isteklog roka upotrebe 56/34831 (0,16%).

Kako bi se održavale adekvatne zalihe krvnih komponenti neophodno je da postoji dovoljna količina prikupljene krvi ali i racionalna primena, za šta je potrebna odgovarajuća koordinacija između bolničkog osoblja i osoblja transfuzioloških službi. S obzirom na disbalans koji postoji između povećane potrošnje krvi i krvnih produkata u odnosu na broj prikupljenih i pripremljenih komponenti krvi, potrebno je uložiti dodatne napore da se gubici krvi svedu na minimum i osigura dovoljna količina bezbednih i kvalitetnih jedinica krvi.

### LITERATURA

1. Stanworth SJ, New HV, Apelseth O, Brunskill S, Cardigan R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haemtaol* 2020; 7(10): e756-64. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30186-1.
2. Stanojković Z, Antić A, Vučić M, Mačukanović Golubović L. Preparation, use and clinical efficiency of blood products. *Bilt Transfuziol (Lectures and Abstract Book)* 2018; 63(1-2): 30-3.
3. Kanani, Ashishkumar Nathabhaji K; Vachhani, Jitendra H; Dholakiya, Spruha K; Upadhyay, Shweta B. Analysis on Discard of Blood and Its Products with Suggested Possible Strategies to Reduce Its Occurrence in a Blood Bank of Tertiary Care Hospital in Western India. *Global Journal of Transfusion Medicine* 2017;2(2):130-136. DOI: 10.4103/GJTM.GJTM\_34\_17.
4. Kovač M, Balint B, Bogdanović G. Bazična i klinička transfuziologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2020.
5. McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht S, et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2015; 29:127-137. doi: 10.1016/j.tmr.2015.01.001.
6. Lippi G, Franchini M. Lipaemic donations: Truth and consequences. *Transfus Apher Sci.* 2013;49(2):181-4. doi: 10.1016/j.transci.2012.10.001.
7. Morish M, Ayob Y, Naim N, Salman H, Muhamad NA, Yusoff NM. Quality indicators for discarding blood in the National Blood Center, Kuala Lumpur. *Asian J Transfus Sci.* 2012;6(1):19-23. doi: 10.4103/0973-6247.95045.
8. Radonjić D, Raičević S, Kljakić D, Varjačić M. Razlozi neupotrebljivosti lipemične krvne plazme u transfuziološkom lečenju. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2021;149(7-8):449-54.
9. Patil P, Bhake A, Hiwale K. Analysis of discard of whole blood and its components with suggested possible strategies to reduce it. *Int J Res Med Sci* 2016;4:477-81. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160299>
10. World Health Organization. Quality systems for blood safety: Introductory module guidelines and principles for safe blood transfusion practice Geneva: World Health Organization. 2002:65-75.
11. Vuk T, Barišić M, Očić T, Hećimović A, Sarlija D, Jukić I. Could the frequency of lipaemic donations be reduced by educational activities? *Blood Transfus.* 2012;10(4):555-6. doi: 10.2450/2012.0138-11
12. Bobde V, Parate S, Kumbhalkar D. Analysis of discard of whole blood and blood components in government hospital blood bank in central India J *Evid Based Med Healthc.* 2015;2:1215-914. DOI:10.18410/jebmh/176
13. Bittner V. The New 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;142(25):2402-2404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040625.
14. Vassallo RR, Stearns FM. Lipemic plasma: a renaissance. *Transfusion.* 2011;51(6):1136-9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03142.x.
15. Tirronen A, Hokkanen K, Vuorio T, Ylä-Herttua S. Recent advances in novel therapies for lipid disorders. *Hum Mol Genet.* 2019;28(R1):R49-R54. doi: 10.1093/hmg/ddz132.
16. Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Bioactive Lipids and Chronic Inflammation: Managing the Fire Within. *Front Immunol.* 2018;9:38. doi: 10.3389/fimmu.2018.00038.
17. Goel R, Kessier D, Nandi V, Ortiz C, Hillyer CD, Shaz BH. Donor incentives improve cardiovascular disease risk profile and donation rates. *Transfusion.* 2019;59(1):250-8. doi: 10.1111/trf.14989.
18. Peffer K, de Kort WL, Slot E, Doggen CJ. Turbid plasma donations in whole blood donors: fat chance?. *Transfusion.* 2011;51(6):1179-87. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03079.x.
19. Bittner V. The New 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;142(25):2402-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040625.
20. Fernandez C, Sandin M, Sampaio JL, Almgren P, Narkiewicz K, Hoffmann M, et al. Plasma lipid composition and risk of developing cardiovascular

- disease. *PLoS One*. 2013;15;8(8):e71846. doi: 10.1371/journal.pone.0071846.
21. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1964;61:888-99. doi: 10.7326/0003-4819-61-5-888.
  22. Wittcock N, Hustinx L, Bracke P, Buffel V. Who donates? Cross-country and periodical variation in blood donor demographics in Europe between 1994 and 2014; *Transfusion*. 2017;57(11):2619-28. doi: 10.1111/trf.14272.
  23. Bani-Ahmad MA, Khabour OF, Gharibeh MY, Alshloul KN. The impact of multiple blood donations on the risk of cardiovascular diseases: Insight of lipid profile. *Transfus Clin Biol*. 2017;24(4):410-6. doi: 10.1016/j.traci.2017.07.001.
  24. Liebisch G, Ekroos K, Hermansson M, Ejsing CS. Reporting of lipidomics data should be standardized. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(8):747-751. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.02.013.
  25. Si J, Li J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Millwood I, et al. Improved lipidomic profile mediates the effects of adherence to healthy lifestyles on coronary heart disease. *Elife*. 2021;10:e60999. doi: 10.7554/eLife.60999.
  26. Pechlaner R, Kiechl S, Mayr M. Potential and Caveats of lipidomics for Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2016;134(21):1651-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025092.

UDK 616.36-004-06

UDK 616.381-003.217

COBISS.SR-ID 153314057

## ASCITES U CIROZI JETRE

*Zoran Joksimović, Dušan Bastać*

INTERNISTIČKA ORDINACIJA DR. BASTAĆ ZAJEČAR

**SAŽETAK:** Ascit ili ascites (*grč. ασκίτης-askites—mešina*) je medicinski izraz kojim se označava nakupljanje slobodne tečnosti u trbušnoj duplji. Javlja se kao jedan od znakova kod mnogih bolesti i poremećaja u trbušnoj duplji. Hepatički uzroci ascitesa: kod ciroze jetre, akutne insuficijencije jetre, alkoholnog hepatitisa, tromboze vene porte, Budd-Chiari sindroma, difuznih metastaza malignih tumora u jetri i venookluzivne bolesti. Nehepatički uzroci ascitesa su srčana insuficijencija, plućna hipertenzija, konstriktivni perikardit, nefrotski sindrom, karcinomatoza peritoneuma, tuberkuloza, akutni pankreatitis, miksedem, limfatična opstrukcija i autoimune bolesti (sistemski lupus erythematosus), što je važno za studiosnu diferencijalnu dijagnozu. Jedan od najčešćih uzroka nastanka ascita je komplikacija u hroničnom toku ciroze jetre. Ciroza jetre je uzrok ascitesa kod približno 75% pacijenata sa prezentacijom ascitesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Generisanje cirotičnog ascitesa je multifaktorsko, u suštini je posledica portalne hipertenzije vođeno globalnim abnormalnostima u hormonskoj regulaciji i vaskularnom statusu. Ascites se razvija kod 60% pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre a u roku od 10 godina od postavljanja dijagnoze. Pored pažljive anamneze, kliničkog pregleda i laboratorijskih pretraga, u dijagnostičkoj proceduri potrebno je svakom pacijentu uraditi i punkciju ascitesa. Identifikacija ascitesa se lako utvrđuje fizikalnim pregledom i slikovnim tehnikama (za početak ultrazvukom abdomena). Ascites se potvrđuje klinički i drugim slikovnim pretragama (MSCT, MRI abdomena). Dijagnostička paracenteza je integralna procedura u određivanju etiologije ascitesa i daljem razgraničenju bilo koje povezane infekcije ili maligniteta. Među osobama s ascitesom koje su praćene godinu dana, spontani bakterijski peritonitis (SBP) razvije se u približno 10-30%. U većini slučajeva, SBP je rezultat translokacije bakterija iz lumena creva. Glavni uzročnici SBP-a jesu gram-negativne crevne bakterije, kao što su *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Dijagnoza se postavlja analizom punktiranog ascitesa, koji je obično mutan a biohemijski je obično transudat. Mikrobiološka analiza ascitesa pre uvođenja antibiotske terapije je opravdana da bi se identifikovale patogene bakterije i usmerio tretman prema antibiogramu. Lečenje treba započeti što je pre moguće, pošto je stopa mortaliteta od SBP 20%-30%. Cefalosporini treće generacije, kao što su cefotaksim (2 grama svakih 8 sati tokom 5 dana) i ceftriakson (1 gram svakih 12 sati ili 2 grama svakih 24 sata tokom 5 dana). Ponavljanje SBP u prvoj godini bez preventivnih antibiotika je 70%, pa je antibiotska profilaksa indikovana posle izlečenja SBP. **ZAKLJUČAK:** Identifikacija ascitesa se lako utvrđuje fizikalnim pregledom i slikovnim tehnikama. Dijagnostička paracenteza je integralna procedura u određivanju etiologije ascitesa i daljem razgraničenju bilo koje povezane infekcije ili maligniteta. Česta komplikacija ascitesa, spontani bakterijski peritonitis (SPB) je infekcija ascitesa kod pacijenata sa cirozom jetre. Ascites se može uspešno lečiti agresivnim ograničenjem soli i upotrebom diuretičkog režima kod većine pacijenata, međutim u nekim slučajevima može biti potrebna ugradnju transjungularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta ili razmotriti mogućnost transplantacije jetre.

**Ključne reči:** Ascites/dijagnoza; Ascites/etiologija; Ascites/terapija; Cirrhosis hepatis/komplikacije; Terminalna faza bolesti jetre/komplikacije; Spontani bakterijski peritonitis; Peritonitis/mikrobiologija; Peritonitis/ dijagnoza; Peritonitis/terapija; Hepatorenalni sindrom/ dijagnoza; Hepatorenalni sindrom/terapija

### UVOD

Ciroza jetre je uzrok ascitesa kod približno 75% pacijenata [1]. Ascites je najčešća komplikacija ciroze jetre, koja se razvija kod 60% pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre u roku od 10 godina od postavljanja

dijagnoze. Ascites se javlja samo kada je prisutna portna hipertenzija i povezan je sa nemogućnošću izlučivanja dovoljnih količina natrijuma u urin, što rezultuje pozitivnim bilansom natrijuma. Razvoj ascitesa kod pacijenata sa cirozom jetre povezan je sa lošom

prognozom i smanjenim kvalitetom života [1]. Prevalencija hronične bolesti jetre i ciroze u SAD se procenjuje na 4,5 miliona [2]. Očekuje se da će incidencija nealkoholne masne jetre i nealkoholnog steatohepatitisa porasti, što će dovesti do povećane incidencije ciroze [3].

Ascit može nastati iz mnogo razloga, hepatičkih i nehepatičkih ali u ovom prikazu je pažnja usmerena na najčešći uzrok ascites u sklopu ciroze jetre. U tabeli 1 prikazani su najčešći uzroci ascitesa [4].

**Tabela 1. 1 NAJČEŠĆI UZROCI ASCITESA**

HEPATIČKI UZROCI	NEHEPATIČKI UZROCI
Ciroza jetre	Srčana insuficijencija
Akutna insuficijencija jetre	Plućna hipertenzija
Tromboza vene porte	Nefrotski sindrom
Alkoholni hepatitis	Tuberkuloza
Budd-Chiari sindrom	Karcinomatoza peritoneuma
Metastaze u jetri	Miksedem
Venookluzivni sindrom	Akutni pankreatitis
	Limfatična opstrukcija (hilozni ascit)
	Imunološki razlozi (npr lupus eritematozu

### ETIOPATOGENEZA

Na nastanak ascitesa kod ciroze jetre utiču 2 glavna faktora, a to su povećan hidrostatski pritisak usled portalne hipertenzije i smanjen onkotski pritisak usled smanjene koncentracije albumina u serumu. Kod hronične insuficijencije jetre regeneraciono tkivo pritiska sinusoide jetre, što izaziva portalnu hipertenziju i posledično, veći hidrostatski pritisak u portalnoj veni. Hipoalbuminemija, koja uzrokuje niži onkotski pritisak, rezultat je smanjene sintetičke funkcije jetre i manje proizvodnje proteina. Dodatni faktor u formiranju ascitesa je povećana transsinusoidna filtracija limfe u jetri. Kada se prekorači prag maksimalnog protoka limfe kroz torakalni kanal, limfa može da počne da teče direktno u peritonealnu šupljinu i doprinese formiranju ascitesa [5,6]. Kod ciroze jetre su hemodinamski značajni poremećaji sistemske cirkulacije krvi, odnosno smanjen sistemski vaskularni otpor, smanjen srednji arterijski pritisak i abnormalna raspodela zapremine krvi. Ukupni sistemski vaskularni otpor je smanjen zbog vazodilatacije u predelu splahnhičnih krvnih sudova. Tačni mehanizmi ove vazodilatacije nisu poznati, ali su verovatno rezultat povećane sekrecije vazodilatacionih peptida i azotoksida. Splahnhična vazodilatacija dovodi do abnormalne distribucija volumena krvi sa smanjenim protokom kroz vitalne organe

i velike arterije. Smanjeni protok sa rezultujućim padom arterijskog pritiska detektuju baroreceptori, koji pokreću pojačano lučenje vazokonstriktornih i antinatriuretskih supstanci (npr. aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema ili simpatičkog nervnog sistema). Ovo dovodi do zadržavanja natrijuma, a time i tečnosti u organizmu, koja se, prema prethodno opisanim mehanizmima, akumulira pretežno u trbušnoj duplji. Opisane hemodinamske promene mogu dovesti i do bubrežne insuficijencije (hepatorenalni sindrom) i smanjenja sposobnosti izlučivanja vode, što često dovodi do dilucione hiponatremije [5,6].

### KLINIČKA SLIKA

Kod ciroze jetre, ascites se postepeno razvija tokom nekoliko nedelja do meseci pre nego što se manifestuje. Javlja se brže kada je funkcija jetre dekompenzovana ili dodatno oštećena (npr. tokom infekcije ili krvarenja). Zbog gore opisanih mehanizama, ascites se kod ciroze jetre obično javlja pre perifernih edema, za razliku od ascitesa zbog drugih razloga (npr. srčana insuficijencija). Ascites je klinički dokaziv ako je prisutno najmanje 500ml tečnosti u peritonealnoj duplji. Pri manjim količinama ascitesa, tečnost se u ležećem položaju razliva u stranu, pa je trbuh u sredini spljošten, a sa strane proširen (tzv. žablji trbuh).

Pri većoj količini ascitesa, trbuh je simetrično potpuno ispupčen i iznad je nivoa grudnog koša. Pupak je izravnian, ili čak izbočen, pa je pupčana kila česta kod ascitesa. Klinički, ascites se potvrđuje perkusijom. Kada pacijent leži na leđima, slobodna tečnost se pomera u stranu, tako da je perkusioni zvuk u sredini trbuha timpaničan (vijuge sa vazduhom "plivaju" iznad ascitesa), dok je sa strane perkusioni zvuk prigušen-tmuo. Ako se pacijent okrene u stranu, ascitna tečnost se preliva u donje delove. Tada će se u višim ležećim delovima trbuha čuti timpaničan zvuk, a u nižim (strana na kojoj pacijent leži) zvuk će biti prigušen. Ascites se takođe dokazuje i fenomenom talasanja (undulacije) (engl. Fluid thrill). Tokom ovog testa, lekar je sa desne strane pacijenta okrenut prema njegovim stopalima. Doktor postavlja levi dlan na levi bočni deo trbuha, a desnom rukom lupka prstima "čvrge" po desnoj strani trbuha. Lupkanje izaziva talasanje tečnosti i osećamo udar tečnosti na levi dlan [4,7].

### DIJAGNOZA

Ascites se potvrđuje klinički i slikovnim pretragama (za početak ultrazvukom abdomena, ali i MSCT i MRI abdomena u daljoj evaluaciji). Pored pažljive anamneze, kliničkog pregleda i laboratorijskih pretraga, u dijagnostičkoj proceduri potrebno je svakom pacijentu uraditi i punkciju ascitesa. Ovo je neophodno kod prve pojave ascitesa i kod pacijenata hospitalizovanih zbog egzacerbacije ascitesa ili komplikacija ciroze [1]. Za dobijenu tečnost mora se odrediti specifična težina, koncentracija proteina i albumina, broj leukocita i njihova diferencijacija [6]. U vreme uzimanja, razumno je uzorak uzeti u boce za mikrobiološku analizu. U slučaju nejasne dijagnoze ili sumnje na tuberkulozu, malignu bolest ili bolest pankreasa, moguća su dodatna ispitivanja, odnosno kultura i PCR na tuberkulozu, citološki pregled ili određivanje amilaze [1]. Kod ciroze jetre ascites ima malo proteina i naziva se transudat. Karakteriše ga specifična težina ispod 1016 g/L i koncentracija proteina ispod 25 g/L. Kod drugih bolesti peritoneuma (npr. karcinomatoza ili tuberkulozni peritonitis), ascites je eksudat koji ima veću specifičnu težinu i više proteina. Transudat i eksudat možemo dodatno razlikovati ako izračunamo razliku između koncentracije albumina u serumu i ascitesa. Ako je razlika jednaka ili veća od 11 g/L, ascites je posledica portalne hipertenzije sa tačnošću od 97% [1]. Vrednost neutrofila u nekomplikovanom ascitesu je ispod 250/mm<sup>3</sup>. Rizik od spontanog bakterijskog peritonitisa se povećava ako je koncentracija proteina niska (manja od 15 g/L) [1].

### LEČENJE

Lečenje zavisi od količine ascitesa. Ukoliko se radi o minimalnoj količini koja se može otkriti samo ultrazvučnim pregledom, lečenje nije neophodno [1]. U slučaju umerene količine ascitesa cilj lečenja je sprečavanje bubrežne retencije natrijuma i postizanje negativnog bilansa natrijuma. Ovo postižemo primenom nefarmakoloških mera (smanjenje količine natrijuma u ishrani) i primenom dvostrukog diuretčkog tretmana sa spironolaktonom i furosemidom u odnosu 5:2 (npr. spironolakton 100mg, furosemid 40mg). Kod pacijenata sa prvom epizodom umerenog ascitesa, terapija je moguća samo spironolaktonom. Doze diuretika se shodno

tome prilagođavaju uz redovno praćenje telesne težine, elektrolita i azotnih retenata.

Poželjan je gubitak težine do 0,5 kg/dan kod pacijenata bez perifernog edema i do 1 kg/dan kod pacijenata sa perifernim edemom kako bi se sprečile komplikacije tokom lečenja diureticima (bubrežna insuficijencija, hepatična encefalopatija, poremećaji elektrolita, grčevi mišića itd.). Ograničenje unosa tečnosti savetuje se samo u slučaju (dilucione) hiponatremije [1].

Ako se ascites ne smanjuje diureticima (spironolakton 400 mg/dan i frusemid 160 mg/dan tokom najmanje jedne nedelje) i nefarmakološkim merama ili ako se ponavlja, govorimo o obliku ascitesa otpornog na diuretike. Ascites otporan na diuretike potvrđuje se furosemidnim testom. Pacijentu 3 dana ukidamo diuretike. Potom mu dajemo diuretsku terapiju i skupljamo mokraću 8 sati posle nje. Manje od 50 mmol natrijuma u prikupljenom urinu potvrđuje dijagnozu ascitesa otpornog na diuretike.

Komplikacije kao što su pogoršanje funkcije bubrega, hepatična encefalopatija ili poremećaji elektrolita (hiponatremija, hipokalemija i hiperkalemija) mogu se javiti tokom lečenja diureticima. Ako diuretici izazivaju komplikacije ili se ne tolerišu zbog neželjenih učinaka ili ako se radi o ascitesu koji ne reaguje na diuretike, govorimo o refraktornom ascitesu i odlučujemo se na povremenu terapijsku abdominalnu punkciju-paracentezu radi pražnjenja tečnosti sa supstitucijom albumina ili ugradnju transjungularnog intrahepatičnog portosistemskeg šanta (TIPS). Prosečno preživljavanje bolesnika sa refraktornim ascitesom je 6 meseci, pa treba razmotriti mogućnost transplantacije jetre [1,4].

Ako je prisutan obilni ili tesni ascites ili su simptomi usled ascitesa izraziti treba uraditi drenažnu paracentezu. Svaka paracenteza treba da bude praćena istovremenom infuzijom humanog albumina (8 g albumina za svaki litar uklonjenog ascitesa) da bi se sprečile hemodinamske komplikacije. Ukoliko se ne radi o refraktornom ascitesu potrebno je uvesti diuretike da bi se sprečilo ponovno nakupljanje tečnosti [6]. Kod ciroze jetre sa ascitesom, ne savetuju se korišćenje ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II, jer mogu imati sinergistički efekat sa spironolaktonom. (hiperkalemija, hipotenzija, bubrežna insuficijencija). Nefrotoksični lekovi kao što su

aminoglikozidi i nesteroidni antireumatski lekovi se takođe ne preporučuju. Ovi drugi dodatno izazivaju hiponatremiju i zadržavanje natrijuma. Inhibitori alfa-1 receptora povećavaju zadržavanje natrijuma i vode, pa je smisleno izbegavati ih kod pacijenata sa cirozom jetre i ascitesom [1, 4].

### PROGNOZA

Širom sveta, ciroza uzrokuje oko 1 milion smrtnih slučajeva godišnje [8]. Ambulantni pacijenti sa epizodom cirotičnog ascitesa imaju trogodišnju stopu mortaliteta od 50%. Razvoj refraktornog ascitesa ima lošu prognozu, sa stopom preživljavanja od jedne godine manjom od 50%. [3] Negativni prognostički faktori su hiponatremija, niske vrednosti krvnog pritiska, veće vrednosti kreatinina i nizak nivo natrijuma u urinu. Zbog loše prognoze, ima smisla razmotriti transplantaciju jetre kao opciju lečenja u razvoju klinički evidentnog ascitesa [4].

### SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS

Spontani bakterijski peritonitis (SPB) je infekcija ascitesa kod pacijenata sa cirozom jetre. Među osobama s ascitesom koje su praćene godinu dana, spontani bakterijski peritonitis (SBP) razvije se u približno 10-30% i ima procenjenju stopu bolničke smrtnosti od 20% do 30%. Među osobama s cirozom, prevalencija SBP-a je 1,5-3,5% u vanbolničkom okruženju i približno 10% u bolničkim uslovima. U većini slučajeva, SBP je rezultat translokacije bakterija iz lumena creva. Ređe je SBP rezultat bakterijemije koja potiče sa udaljenog mesta, kao što je infekcija urinarnog sistema. Većina slučajeva SBP-a uzrokovana je gram-negativnim crevnim mikroorganizmima, kao što su *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Poslednjih godina se značajno povećao broj slučajeva SBP-a uzrokovanih gram-pozitivnim kokama, kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* i *Enterococcus* sojevi. Faktori rizika povezani s razvojem SBP-a uključuju cirozu, nizak ukupni protein ascitne tečnosti manji od 10 g/L, ukupni bilirubin u serumu veći od 2,5 mg/dL, krvarenje iz varikoziteta i prethodnu epizodu SBP. Upotreba inhibitora protonske pumpe može malo povećati rizik od razvoja SBP kod pacijenata sa cirozom i ascitesom; stoga, u tim slučajevima, inhibitore protonske pumpe treba propisivati samo osobama koje imaju jasnu indikaciju [9].

Kod hospitalizovanih pacijenata sa cirozom jetre i ascitesom, uvek je neophodna dijagnostička punkcija. Pacijenti sa niskim sadržajem proteina u ascitesu (manje od 15 g/L), imaju nisku opsonizatorsku aktivnost ascitesa, što omogućava rast mikroba i posebno su u opasnosti. Dodatni faktori rizika za SBP su: napredna ciroza jetre (stepen C prema Child skali), krvarenja iz gastrointestinalnog trakta i prethodni SBP (česti recidivi) [6]. Infekcija je najčešće monobakterijska, za razliku od sekundarnog peritonitisa sa perforacijom šupljeg organa ili lokalizovanog zapaljenja abdomena, gde je infekcija polimikrobna [1,2]. Klinička slika je često nekarakteristična i može se javiti bez simptoma ili znakova infekcije. Tipična klinička slika akutne peritonealne infekcije (difuzni bol u trbuhu, groznica, jeza, osetljivost pri palpaciji, odsustvo peristaltike) je retko prisutna. Često se infekcija manifestuje samo kao pogoršanje funkcije jetre, hipotenzija, sa hepatičnom encefalopatijom ili pogoršanjem funkcije bubrega. SBP može da prati krvarenje u probavni kanal. Loš prognostički faktor je bubrežna insuficijencija, koja se javlja kod trećine pacijenata sa SBP [1,2].

Prilikom lečenja pacijenata sa ascitesom kod ciroze treba obratiti pažnju na sledeće: Ponavljanje fizikalnih pregleda i obraćanje posebne pažnje na osetljivost abdomena može biti najbolji način da posumnjamo na mogući razvoj ove komplikacije. U studiji od 133 hospitalizovanih pacijenata sa ascitesom, bol u trbuhu i osetljivost abdomena bili su češći kod pacijenata sa spontanom bakterijskim peritonitisom ( $P < 0,01$ ), ali nijedan drugi fizički znak ili laboratorijski test ne bi mogli da odvoje slučajeve spontanog bakterijskog peritonitisa od drugih slučajeva [10].

Dijagnoza se postavlja analizom punktiranog ascitesa, koji je obično mutan. Biohemijski, obično je transudat. Glavni dijagnostički kriterijum za SBP je broj neutrofila  $\geq 250$  mm<sup>3</sup>. Mikrobiološka analiza ascitesa pre uvođenja antibiotske terapije je opravdana da bi se identifikovale patogene bakterije i usmerio tretman prema antibiogramu, ali je kultura negativna u 60% [1,4,6]. Lečenje treba započeti što je pre moguće, pošto je stopa mortaliteta od SBP 20%-30%. Cefalosporini treće generacije, kao što su cefotaksim (2 grama svakih 8 sati tokom 5 dana) i ceftriakson (1 gram svakih 12 sati ili 2 grama svakih 24 sata tokom 5 dana), agensi prve linije humani albumin (1,5 g/kg

telesne težine pri postavljanju dijagnoze i 1 g/kg trećeg dana) za prevenciju hepatorenalnog sindroma, koji se javlja kod SBP u 30%. Antibiotički tretman SBP je uspešan u 90% slučajeva, uspeh se proverava drugom paracentezom nakon 48 sati antibiotske terapije [4,9,10,11]. Ponavljanje SBP u prvoj godini bez preventivnih antibiotika je 70%, pa je antibiotska profilaksa indikovana posle izlečenja SBP. Predloženi ambulantni profilaktički režimi uključuju sledeće: Norfloksacin - 400 mg dnevno/trajno ili Ciprofloksacin - 750 mg nedeljno. Profilaktička terapija antibioticima je neophodna i za pacijente sa cirozom jetre i akutnim gastrointestinalnim krvarenjem (ceftriakson kod pacijenata sa uznapredovalom cirozom jetre ili norfloksacin), jer smanjuje učestalost teških infekcija i mortalitet. Preventivni antibiotik (norfloksacin 400 mg/dan) može se uvesti i kod pacijenata sa uznapredovalom cirozom jetre i niskim sadržajem proteina u ascitesu (manje od 15 g/L) bez prethodne epizode SBP, jer smanjuje pojavu SBP i poboljšava opstanak [11].

### ZAKLJUČAK

Ascites je patološka akumulacija tečnosti unutar peritonealne šupljine koja se

najčešće nalazi kod pacijenata sa cirozom, a njeno prisustvo najavljuje značajan morbiditet i mortalitet. Generisanje cirotičnog ascitesa je multifaktorsko, u suštini je posledica portalne hipertenzije vođeno globalnim abnormalnostima u hormonskoj regulaciji i vaskularnom statusu. Identifikacija ascitesa se lako utvrđuje fizikalnim pregledom i slikovnim tehnikama. Dijagnostička paracenteza je integralna procedura u određivanju etiologije ascitesa i daljem razgraničenju bilo koje povezane infekcije ili maligniteta. Spontani bakterijski peritonitis je jedna od najčešćih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa cirozom, a najčešće se javlja kod pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti jetre. Ponavljanje SBP u prvoj godini bez preventivnih antibiotika je 70%, pa je antibiotska profilaksa indikovana posle izlečenja SBP. Predloženi ambulantni profilaktički režimi uključuju sledeće: Norfloksacin 400 mg dnevno/trajno ili Ciprofloksacin 750 mg nedeljno. Ascites se može uspešno lečiti agresivnim ograničenjem soli i upotrebom diuretičkog režima kod većine pacijenata, međutim u nekim slučajevima može biti potrebna ugradnju transjungularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta ili razmotriti mogućnost transplantacije jetre.

### Literatura

1. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417.
2. CDC/National Center for Health Statistics. Chronic liver disease and cirrhosis. Centers for Disease Control and Prevention. January 17, 2023. Available at <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/liver-disease.htm>. preuzeto 28.avgust 2024
3. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151-71.
4. Gregor Novak Ascites. *Gastroenterolog* 2018; supplement 3: 20–24.
5. Drnovšek J, Štabac B. Jetrna ciroza. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina*. 5th ed. Ljubljana: Medical faculty: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 651–4.
6. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646–54.
7. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 124–37.
8. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Sinha RA. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(2):206-37.
9. Jennifer Price Recognition and Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis/Hepatitis C
10. Wallerstedt S, Olsson R, Simren M, et al. Abdominal tenderness in ascites patients indicates spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Intern Med*. 2007;18(1):44-7.
11. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74:1014-48.

Online Last Updated: March 4th, 2024  
<https://cdn.hepatitisc.uw.edu/pdf/management-cirrhosis-related-complications/spontaneous-bacterial-peritonitis-recognition-management/core-concept/all> preuzeto 28.avgusta 2024.)

UDK 616.441  
UDK 616.98:578.834  
COBISS.SR-ID 153328393

## SUBAKUTNI TIREOIDITIS (De QUERVAIN) U TOKU PANDEMIJE COVID-19

Nebojša Paunković, Džejn Paunković

SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA „Dr Paunković“, Zaječar

**Sažetak: UVOD.** Subakutni (bolni) tireoiditis (SAT) je inflamatorna bolest štitaste žlezde. Karakteriše se migratornim bolom u štitnjači, bolnim nodusima, često jako ubrzanom sedimentacijom eritrocita, produženim trajanjem (subakutni) i najčešće bez recidiva bolesti. Etiologija bolesti je virusne prirode: javlja se u toku epidemije zauški, malih boginja, rubeole itd. Pojavom pandemije COVIDA-19 pojavila su se brojna saopštenja o pojavi tireoiditisa kod bolesnika koji su bolovali (ili preboleli) ovu bolest. Mi smo prikazali sedam bolesnika koji su pokazali jasne simptome i znake SAT u toku ili posle COVID-19. **METODE:** Prikazali smo 7 bolesnika koji su preboleli subakutni tireoiditis u toku 2021 godine. Dijagnozu smo postavili na osnovu kliničke slike (migratornog bola u najčešće nodozno izmenjenoj štitnjači, visoke temperature), jako ubrzane SE, promena na ehosonografiji, i ređe aspiracionom punkcijom i citologijom. Kod skoro svih obolelih primenom kortiko terapije, potvrdili smo dijagnozu. **REZULTATI:** Od 2007.-2024. godine ukupno je bilo 67 obolelih od SAT. Od toga njih sedmoro je bilo 2021. godine. Godinu dana pre (2020. godine) i godinu dana kasnije (2022. godine) nismo imali ni jednog bolesnika sa SAT. Sa ublažavanjem ili nestankom pandemije COVID-19 ponovo imamo po neki slučaj subakutnog tireoiditisa. **ZAKLJUČAK:** Simultana ili sukcesivna pojava COVID-19 i SAT zapažena je i publikovana i od drugih autora.

**Ključne reči:** Subakutni tireoiditis, COVID-19, istovremena ili sukcesivna pojava, prikaz 7 bolesnika

### UVOD

Najranija publikacija ove bolesti potekla je od Holger Mygind-a 1895. godine (7) ali Fritze De Quervain (8,9) ima čast da se ova bolest pored vremenske odrednice (subakutni), glavnog osećaja u toku bolesti (bolni), uglavnom koristi uz ime ovog autora. Subakutni tireoiditis (SAT) je zapaljenjski poremećaj štitaste žlezde čija je etiologija povezana sa virusnim infekcijama (bilo direktnom virusnom toksičnošću ili inflamatornim odgovorom na virus): mumpsa, morbila, rubeole, koksaki i adenovirusa (1-6). Kasnije su publikovani brojni radovi koji i druge viruse (HIV, hepatitis E), povezuju sa de Quervain-ovim tireoiditisom (10,11).

Sve je više dokaza da se i SARS-CoV-2 može smatrati odgovornim za izazivanje subakutnog i atipičnog tireoiditisa.

Disfunkcija štitne žlezde, obično tranzitorna, primećena je kod približno 15% pacijenata sa blagim do umerenim simptomima

COVID-19 (16). Štitna žlezda je osetljiva na efekte virusa SARS-CoV-2 jer je receptor za angiotenzin konvertujući enzim 2 (ACE2), koji koristi virion SARS-CoV-2 za ulaz u ćelije, visoko zastupljen u tkivu štitne žlezde.

Ovaj rad smo pripremili kao saopštenje, odnosno prikaz sedam bolesnika koji su posle COVID-19 razvili subakutni bolni tireoiditis.

### BOLESNICI I METODE

U periodu od 2006.-2024. godine od SAT je lečeno ukupno 67 bolesnika, (7 u toku pandemije COVID-19). Dijagnoza je postavljana na osnovu anamneze (bol u vratu i štitnoj žlezdi), povišene sedimentacije eritrocita i CRP, ultrazvučnog nalaza, i znatno ređe aspiracionom citologijom štitnjače (nalaz epiteloidnih ćelija i džinovskih ćelija).

### REZULTATI

Tabela 1. Broj obolelih od SAT u poliklinici „Paunković“ od 2007. do 2024. godine

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
5	3	5	4	5	4	4	4	4	5	7	4	4	0	7	0	1	1

Tabela 2. Opis anagrafskih karakteristika i klinička prezentacija COVIDA-19 i SAT u sedam pacijenata

god	pol	predh. tir.bol	covid-19 dg	klin prezent covid-19	pojava posle covid19 (dani)	opšte teg	bol u vratu	temp	Th
38	ž	ne	ne	ne	ne	da	da	da	kort
75	m	ne	ne		99	da	da	?	kort
41	ž	da	ne	ne	ne	da	da	?	kort
49	ž	ne	ne	ne	ne	da	da	?	kort
72	ž	da	Ag	?	14	da	da	da	kort
54	ž	da	Ag	?	60	da	da	da	simp
46	ž	ne	PCR	d-dim	?	da	da	?	kort

\*znaci pitanja su stavljeni kada nije mogao da se od pacijenta dobije pouzdan podatak

#### Prikaz toka bolesti, kliničke i laboratorijske parametre u jedne bolesnice (iz elektronskog kartona)

##### ANAMNEZA

Prebolela kovid decembra 2020. godine, lečila se kod kuće.

Lečila se i od hipotireoze, pije Letrox od 100 µg. Pojavio se otok na vratu, imala i temperaturu. Pila je antibiotik.

Imala je visok CRP. Ovo sve se dešavalo u toku poslednjih 15 dana. Danas se dobro oseća.

##### STATUS PRAESENS

Bolesnica deluje hipometabolično. Frekvenca pulsa 68/min, tremor prstiju nema, koža suva, hladna. Štitasta žlezda se ne palpira.

TT 110 kg

##### Laboratorijske analize

SE 85 mm/1h

CRP 42 ng/ml

LDH 511 U/l

UTSH 1.26 mU/l

T4 135 nmol/l

Er 4 mil u cmm

Le 10.6

Seg. Neutr 55 %

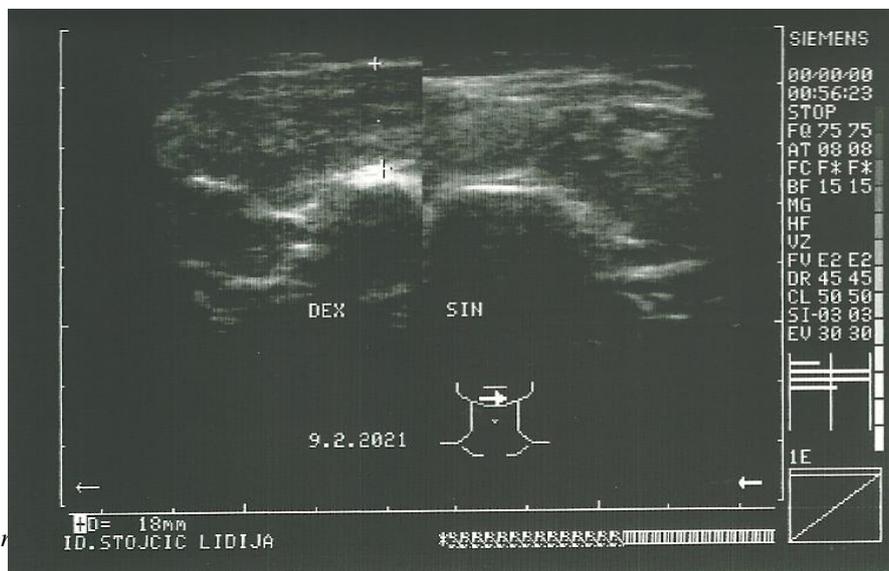
Lymph. 43 %

Imunohromatografski brzi test za otkrivanje

IgM i IgG antitela na virus SARS-CoV-2

Nalaz POZITIVAN na IgG antitela. Na IgM je negativan

Slika 1. Ehosonografija štitnjače: jasno prikazana oba tireoidna lobusa i izražen istmus (debljina 18 mm). Transparencija je hipoehogena i nehomogena. Nekoliko jasno izdvojenih sitnih formacija.



**ZAKLJUČAK I TERAPIJA:**

Dg: Thyreoiditis subacuta (De Quervain)

Hypothyreosis prim.

Th: Letrox od 100 µg, Pronison 20 mg posle doručka.

Kontrola za 7 dana.

**DISKUSIJA**

Subakutni (bolni, De Quervain-ov) tireoiditis je inflamatorna bolest štitaste žlezde. Povezana je sa epidemijama koje su izazvane raznim virusima.

Epidemija COVID-19 bila je izazov da se vidi da li i ovaj korona virus može da pored ostalih organa zahvati i štitastu žlezdu.

Naša grupa obolelih (sedam bolesnika) nije velika iz brojnih razloga: ovo je izveštaj iz jedne manje privatne institucije. Nemamo podatke iz neke „državne“ firme, na pr. iz Zdravstvenog centra Zaječar, po logici trebalo bi da su brojevi znatno veći.

Ima puno saopštenja (navedena u poglavlju Literatura) da je virus SARS-CoV-2 zahvatio i štitastu žlezdu pored organa za koje se već znalo (pluća, krvni sistem) i koji su imali znatno teži ishod (12-17).

**ZAKLJUČAK**

Prikazali smo jednu manju grupu obolelih od Subakutnog (de Quervain-ovog) tireoiditisa koji su se javljali poliklinici uglavnom po uputu lekara iz Timočkog regiona. Mada su ukupni brojevi mali, zapazili smo da je po jenjavanju pandemije bilo samo 3 bolesnika za dve godine. Na kraju samo nekoliko ograničenja: teško je reći da pojava ove dve bolesti zajedno nije bila slučajna. Najzad, zašto nema više (uobičajeno) obolelih od SAT po povlačenju pandemije kovida?

**LITERATURA:**

- Volpé R, Row VV, Ezrin C. Circulating Viral and Thyroid Antibodies in Subacute Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27(9):1275-84.
- Eylan E, Zmucky R, Sheba C. Mumps Virus and Subacute Thyroiditis; Evidence of a Causal Association. *Lancet* 1957;272(6978):1062-3.
- Volta C, Carano N, Street ME, Bernasconi S. Atypical Subacute Thyroiditis Caused by Epstein-Barr Virus Infection in a Three-Year-Old Girl. *Thyroid* 2005;15(10):1189-91.
- Maawali A, Yaarubi S, Futaisi A. An Infant With Cytomegalovirus-Induced Subacute Thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(2):191-3.
- Dimos G, Pappas G, Akritidis N. Subacute Thyroiditis in the Course of Novel H1N1 Influenza Infection. *Endocrine* 2010;37(3):440-1.
- Desailloud R, Hober D. Viruses and Thyroiditis: An Update. *Virology* 2009;6:5.
- Nishihara E, Ohye H, Amino N, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 2008;47(8):725-729.
- Mygind, Holger. "Thyroiditis Acuta Simplex". *The Journal of Laryngology, Rhinology, and Otology*. Cambridge University Press (CUP): 1895;9(3):181-193.
- Quervain, F. "Die akute, nicht eiterige Thyreoiditis: und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt". 2024;7:2.
- Quervain, F; Giordanengo, G. "Die akute und subakute nicht eiterige Thyreoiditis". *Mitt Grenzgeb Med Chir*. 1936;44: 538-590.
- Bouillet B, Petit JM, Piroth L, Duong M, Bourg JB A case of subacute thyroiditis associated with primary HIV infection. *Am J Med* 2009;122(4):5-6.
- Martínez-Artola Y, Poncino D, García ML, Munné MS, González J, García DS. Acute hepatitis E virus infection and association with a subacute thyroiditis. *Ann Hepatol* 2015;14(1):141-142.
- Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395(10231):1225-1228.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
- Trimboli P, Cappelli C, Croce Laura, Scappaticco L, Chiovato L and Rotondi M. COVID-19 – Associated subacute thyroiditis: Evidence-based data from a systematic review. *Frontiers in Endocrinology*, 2021;(12),1-11.
- Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F and Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection, *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105: 2367-2370.
- Duntas H.L. and Jonklaas J. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact, *Journal of the Endocrine Society*, 2021;5(8):1-11.
- Puškarović M, Radmilo B, Vuletić Stanojević V. et al. Prikaz slučaja subakutnog tireoiditisa nakon infekcije virusom SARS CoV-2. *Tim. Med. Glas.* 2024;49(1-2):32-35.

UDK 616.61-002-078  
COBISS.SR-ID 153169929

## УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ И МИКРОБИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА

Ивица Урошевић,  
3333 ЗАЈЕЧАР

**САЖЕТАК:** Уринарне инфекције су међу најчешћим бактеријским инфекцијама, обухватајући циститис и пијелонефритис. Дијагноза се поставља на основу клиничких симптома као што су дисурија, учестало мокрење, бол у доњем делу стомака и анализе урина путем специфичних лабораторијских маркере као што су леукоцити, нитрити, протеинурија, бактериурија и уринокултуре. Користе се три технике узорковања урина: техника средњег млаза, супрапубична пункција и узимање узорка преко катетера. Важно је правилно узимање узорка код пацијената са уринарним катетерима (чест извор контаминације) и трудница као и правилно складиштење узорка пре анализе како би се избегли лажно позитивни или негативни резултати. У микробиолошким лабораторијама се користе аутоматизовани системи и класичне технике за обраду урина, а број бактеријских колонија је од пресудног дијагностичког значаја. Бактерије у уринарним трактима могу ући усходним, хематогеним или лимфатичним путем, а уринарне инфекције су чешће код жена и одређених ризичних група. Нормалну бактеријску флору око отвора урете чини највећим делом *Staphylococcus epidermidis*. Уринарни катетери су један од честих узрока уринарних инфекција и то бактеријама *E.coli*, ентерокок, стафилокок и гљивицама рода кандиди. Труднице и пацијенти са трансплантацијом бубрега имају повећан ризик од ових инфекција, као и пацијенти са катетерима. Присуство бактерија у урину код деце може указивати на повећан ризик од уринарних инфекција касније у животу. Уринарне инфекције могу бити симптоматске или асимптоматске, а код компликованих инфекција потребно је пажљиво лечење. Инфекције изазване болничким сојевима бактерија често су отпорне на антибиотике, што захтева пажљиву дијагнозу и лечење. **ЗАКЉУЧАК:** Дијагноза уринарних инфекција се ослања на симптоме и анализу урина, а три технике узорковања урина укључују технику средњег млаза, супрапубичну пункцију и узимање узорка преко катетера. У микробиолошким лабораторијама се користе аутоматизовани системи и класичне технике за обраду урина, а број бактеријских колонија је од пресудног дијагностичког значаја. Циљ је избор адекватног антибиотика, који ће имати бактерицидно дејство на изоловану бактерију и спречавање употребе антибиотика на које су бактерије урођено или стечено резистентне.

**Кључне речи:** уринарне инфекције, циститис, пијелонефритис, Асимптоматска бактериурија дијагноза/уринокултура, техника средњег млаза, микробиолошка анализа, бактеријске колоније, уринарни катетери.

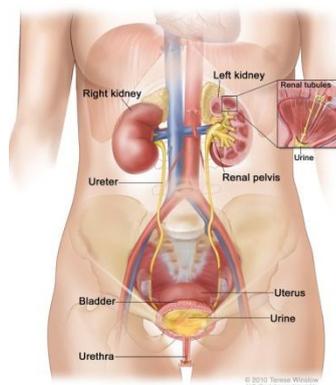
### УВОД

Инфекције уринарног тракта спадају међу најчешће бактеријске инфекције, где доминира циститис и пијелонефритис [1] и то чешће код жена због анатомски краће урете (СЛИКА 1). Дијагноза зависи од симптома које има пацијент, биохемијских и микробиолошких анализа урина.[2,3]. Уринарне инфекције се не пријављују по Закону о здравственој заштити, тако да тачан број ових инфекција није познат.

Слика 1. Анатомија женског уринарног

система преузето са:

<https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9050>



### УЗОРКОВАЊЕ УРИНА

Постоје три начина узорковања урина: техника средњег млаза, супрапубична пункција и преко катетера. За адекватну и тачну дијагнозу неопходно је дати три узорка урина у три дана [3]. За сакупљену колекцију урина користити стерилне бочице (СЛИКА 2) и у што краћем року донети у лабораторију (унутар 2 сата). Пазити да приликом узорковања и транспорта не дође до контаминације. Када говоримо о техници средњег млаза неопходно је да особа која даје урин изврши припрему, која подразумева обављену тоалету (сапун, вода) гениталија непосредно пре узорковања урина, што је кључно за постављање адекватне и правилне дијагнозе [2].

Слика 2. стерилне бочице за уринокултуру и антибиограм

преузето са: <https://criticalcarenow.com/what-you-need-to-know-about-urine-drug-screens/>

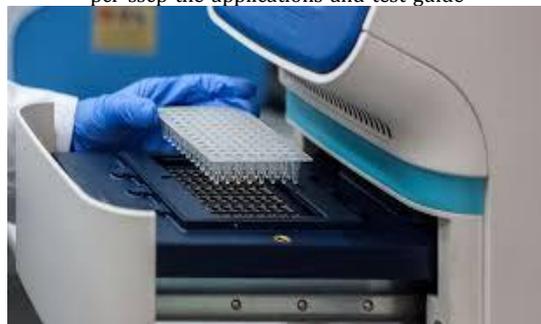


### МИКРОБИОЛОШКА ДИЈАГНОЗА УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

За обраду урина у микробиолошкој лабораторији се користе различите дијагностичке технике у које спадају аутоматизовани системи: VITEK, MALDI-TOF, PCR (Слика 3) и др. као и класичне микробиолошке технике које подразумевају употребу хранљивих подлога. Најчешће се за урине користе хромогене подлоге, крвни агар, сабуру (за идентификацију гљивица) и друге подлоге.[2].

Слика 3. Директно секвенционирање ДНК бактерије PCR(Polymerase chain reaction) методом

преузето са: <https://www.dnatestingexperts.com/what-is-pcr-sscp-the-applications-and-test-guide>

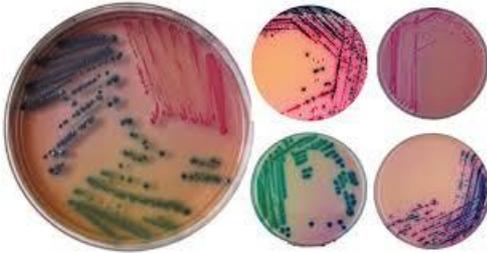


Новије методе за идентификацију бактерија укључују MALDI-TOF масену спектрометрију, која се користи за брзу идентификацију бактерија анализом протеина у бактеријској ћелији. Ланчана реакција полимеразом (PCR) је техника која омогућава брзо и прецизно идентификовање бактеријских врста на основу њихове ДНК. Ова метода укључује амплификацију специфичних секвенци ДНК уз помоћ полимеразе, чиме се омогућава детекција чак и минималних количина бактеријске ДНК у узорку. PCR је врло осетљив и користи се за идентификацију бактерија које се тешко култивишу класичним методама, или када је потребан брз резултат. Такође, PCR и multiplex PCR системи омогућавају идентификацију више патогена истовремено, значајно скраћујући време обраде узорка. Брза идентификација бактерија помоћу ових метода је посебно важна у болничким условима, где се брзи резултати могу користити за правовремено увођење циљане терапије и спречавање ширења резистентних сојева бактерија.

Хромогене подлоге су диференцијалне подлоге и омогућавају да се на основу боје, конзистенције утврди која бактерија је у питању (Слика 4) Број колонија бактерија има пресудни дијагностички значај. Број колонија преко  $\geq 10^5$  CFU/ml или 100.000 CFU/ml (колоније формирајућих јединица по милилитру) је дискриминативна вредност за дијагнозу уринарне инфекције у општој популацији становништва [4]. Код неких субпопулација: жена, деце, болничких пацијената и имунокомпромитованих пацијената међутим и мањи број колонија је

од значаја и треба га узети у обзир у лабораторијској дијагностици.

Слика 4. Хромогена подлога за уринокултуру за детекцију бактерија заснована на боји и конзистенцији колонија  
преузето са: <https://microbenotes.com/chromagar-rambach-agar/>



Даља потврда идентификовне бактерије подразумева: биохемијску потврду изоловане бактерије (Слика 5), прављење нативног и бојеног препарата, уколико је потребно.

Слика 5. Биохемијска потврда изоловане бактерије  
преузето са: <https://www.istockphoto.com/photo/the-test-tube-and-equipment-in-science-gm1039709256-278334763>



Када се идентификује бактерија, ради се антибиограм, који се израђује и чита по правилима EUCAST-а (СЛИКА 6) или CLSI-а, тако да се на основу извештаја антибиограма, тј. осетљивости диска антибиотика примењује одговарају антибиотик [5]. Антибиограм је тест који се ради како би се одредила осетљивост бактерије на одређене антибиотике. Најчешће се користи диск дифузиона метода према стандардима EUCAST или CLSI, где се антибиотици стављају на дискове и постављају на инокулирану плочу. Након инкубације, мери се зона инхибиције раста бактерија око сваког диска, што даје информацију о томе

који антибиотици су ефикасни против изоловане бактерије. Новије технике, као што су аутоматизовани антибиограми који користе системе као што су VITEK, омогућавају бржу обраду и тачнији резултат.

Слика 6. Антибиограм, који се израђује и чита по правилима EUCAST-а (Европско друштво за клиничку микробиологију и заразне болести)  
преузето са: <https://www.eucast.org/>



### Colistin Breakpoints

General Consultation 6 October - 15 November, 2021

Tab	Current listing Breakpoint Tables v11.0		Proposed listing Breakpoint Tables 12.0	
	S ≤	R >	S ≤	R >
Enterobacterales	2	2	(2)	(2)
Pseudomonas spp.*	2	2	(4)	(4)
Acinetobacter spp.	2	2	(2)	(2)

\* Note: increase of breakpoint from 2 to 4 mg/L is already approved

### ЗАШТИТНИ ФАКТОРИ УРОТРАКТА ПРОТИВ НАСТАНКА ИНФЕКЦИЈЕ

Уринарне инфекције се према локацији на којој се јављају могу поделити на горње и доње уринарне инфекције. У горње уринарне инфекције спадају пијелонефритис, уретритис. У доње УИ спадају циститис, уретритис, простатитис. Мукоза уретера и медула бубрега су подложније инфекцијама од осталог дела урогениталног тракта. Нормалан урогенитални тракт брзо и ефикасно елиминише вирулентне и авирулентне микроорганизме.

Висока осмоларност урина (концентрација) и низак РН (ПЕ ХА) вредност урина инхибира раст многих уропатогена. Урин мушкараца има јачи бактерицидни ефекат од урина жена због присуства простатне течности, што уз низак РН и осмоларност чини њихов урин отпорнијим на дејство уропатогена [5]. Висока концентрација амонијака, хиперосмоларност, снижен РН и спор проток крви у медули бубрега могу допринети смањеној леукоцитној хемотакси и бактерицидној активности леукоцита, што резултира смањеној отпорности на инфекције [6]. Код циститиса имамо присуство нитрита као једну од карактеристика а код пијелонефритиса нитрита, леукоцита и бактерија. Сам проток урина кроз уретру

представља добар механизам одбране и заштиту од инфекције.

### ПАТОГЕНЕЗА БАКТЕРИЈСКИХ УРИНАРНИХ ИНФЕКЦИЈА

Бактерија може ући у уринарни тракт на три начина: усходним путем преко уретре, хематогеним и лимфатичним путем. Жене се најчешће инфицирају усходним путем. Код жена је уретра краћа и пут до бешике за бактерију је лакши и краћи нарочито током сексуалног односа. Даље се бактерија може усходно кретати и изазвати запаљење генитоуринарног тракта.

Жене чешће оболевају од уринарних инфекција него мушкарци. Остали у ризику за оболевање су старији од 60 година, труднице, пацијенти са трансплантацијом бубрега, пацијенти са повредом кичменог стуба, пацијенти са уринарним катетерима, пацијенти са конгениталним болестима генитоуринарног тракта и имунокомпромитоване особе [7].

Уринарне инфекције могу бити акутне и хроничне. И једне и друге могу бити асимптоматске и симптоматске. Некомпликоване уринарне инфекције се најчешће јављају код сексуално активних младих жена. Компликоване уринарне инфекције се јављају код појединаца који имају структурне и функционалне абнормалности генитоуринарног тракта, присуство катетера и стања која не могу да се регулишу терапијом [7].

### АСИМПТОМАТСКА БАКТЕРИУРИЈА (ABU)

Бактериурија је стање које карактерише присуство бактерија у урину. Може бити симптоматска или асимптоматска. Асимптоматска бактериурија (ABU) представља присуство бактерија у значајном броју ( $\geq 10^5$  CFU/mL) без присуства симптома или знакова генитоуринарне инфекције [8,9]. Ово стање захтева терапију код специфичних популација, првенствено код трудница, где нелечена бактериурија може довести до озбиљних компликација попут пијелонефритиса или превременог порођаја, као и код пацијената који се припремају за инвазивне урогениталне или хируршке интервенције. Праг броја бактерија у урину који се сматра значајним је  $\geq 10^5$  CFU/mL (колоније формирајућих јединица по

милилитру) а без симптома инфекције. Асимптоматска бактериурија се код већине пацијената не третира антибиотикима, већ само код трудница и пацијената пре урогениталних операција или инвазивних процедура (нпр. пре уградње протеза, трансуретралних процедура). Потребно је нагласити да у случају асимптоматске бактериурије рутинско лечење није потребно, осим у изузетним поменутих случајевима, како би се избегла непотребна употреба антибиотика и развој резистенције [10]. Превенција инфекције код асимптоматске бактериурије (АБУ) укључује:

1. Скрининг код трудница: Препоручује се рутински скрининг на АБУ у првом триместру трудноће и одговарајућа антибиотска терапија [11].
2. Припрема за хируршке интервенције: Пацијенти који иду на инвазивне уролошке захвате морају бити третирани како би се смањио ризик од постоперативних инфекција.
3. Антибиотска терапија само код специфичних индикација. Терапија је препоручена само код наведених ризичних група, док се код осталих треба избегавати како би се смањио ризик од развоја резистентних бактерија.
4. Правилна употреба антибиотика: Важно је користити антибиотике према резултатима антибиограма, а емпиријска терапија треба бити усмерена према највероватнијим патогенима.
5. Едукација пацијената: Образовање ризичних група о важности редовних контрола, придржавања терапије и правилног узимања уринских узорака може спречити компликације.

### КЛИНИЧКА СЛИКА КОД РАЗНИХ ПОДГРУПА ПАЦИЈЕНАТА

Уринарне инфекције код деце млађе од 2 год. се манифестује неспецифичним симптомима, као што су ненапредовање, повраћање, летаргија и грозница. Деца старија од 2 године имају абдоминални бол, дизурију, често мокрење.

Одрасли са некомпликованом уринарним инфекцијама ограничену на уретру и бешику имају дизурију у комбинацији са честим мокрењем, супрапубичним болом, присуство крви у урину. Пацијенти са инфекцијом горњег

уринарног тракта, као што је пијелонефритис, имају бол у боку, мучнину, повраћање, грозницу, језу, ноћно знојење и осетљивост костовертебралног угла. Ови симптоми се могу појавити у присуству или одсуству симптома циститиса. Дизурија и учестало мокрење могу претходити инфекцији 1-2 дана. Бактеријемија потврђује дијагнозу пијелонефритиса.

Старији пацијенти могу имати атипичне симптоме, као што су делиријум, слабост, губитак тежине.

Бол у боку и грозница без присутних симптома у доњем уринарном тракту и асимптоматска бактеријемија се може видети код пацијената који имају постављене уринарне катетере [12].

Током неонаталног периода око 1% свих беба има бактерије у урину бешике. Инциденца је виша код дечака, и често је присутна бактеријемија. Обрезавање представља добру заштитну меру против уринарних инфекција код мушких новорођенчади. Међу предшколском децом, девојчице развијају уринарне инфекције чешће у поређењу са дечама [12].

Присуство бактерија у урину током детињства повећава ризик за развој уринарних инфекција у одраслом добу.

Код мушкараца од 18.-65. године, инциденца уринарних инфекција је изразито ниска. Инфекција се најчешће јавља уколико постоји пласиран катетер, болест простате. Код жена ове старосне групе 20% има изражене симптоме уринарне инфекције.

Геријатријски пацијенти, пацијенти изнад 65. година имају значајно већу инциденцу за уринарне инфекције код оба пола подједнако [13]. Код мушкараца преко 65. година се често јављају проблеми са простатом. Самим тим се јавља смањен бактерицидни ефекат секреције простате и повећава се ризик од инфекције. Код жена преко 65. година се уринарне инфекције јављају често као последица пролапса бешике, као последица демениције, као последица дефицита естрогена и промене вагиналне флоре. Неуромускуларне болести и присуство уринарног катетера су допрносиоци фактори [14].

Хоспитализовани пацијенти су у већем ризику од добијања уринарних инфекција у односу на оне у ванболничким условима.

### БАКТЕРИЈСКИ ИЗАЗИВАЧИ УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД ПОЈЕДИНИХ СУБПОПУЛАЦИЈА

Труднице су у високом ризику за добијање уринарних инфекција. Код трудница долази до хормоналних промена које воде до промена у уретри, чинећи је подложнијом за везивање бактерија. Увећана материца може извршити притисак на бешику и пореметити уринарни проток, што може довести до циститиса и пијелонефритиса. Такође се може јавити асимптоматска бактериурија и треба је лечити јер може довести до превременог порођаја, компликације фетуса и новорођенчета. Труднице треба да ураде уринокултуру између 12. и 16. недеље гестације и поново у трећем триместру. Пацијенти са трансплантираним бубрегом имају повећан ризик од уринарних инфекција - најчешће се јављају циститис и пијелонефритис, а најчешћи узроковачи су *E.coli* и ентерококе (*Enterococcus spp*) [15].

Уринарни катетери су један од честих узрока уринарних инфекција и то бактеријама *E.coli*, ентерокок, стафилокок и гљивицама рода кандида [4]. Инфекција паренхиме бубрега је најчешћа од стране грам позитивних бактерија (стафилокок, микобактерије), гљива (кандида) који долазе хематогеним путем. Инфекција грам негативних бактерија које се шире хематогеним путем је ретка.

Нормалну бактеријску флору око отвора уретре тј. нормалну микробиоту генитоуринарног тракта чини највећим делом *Staphylococcus epidermidis* [4] и друге бактерије попут *Lactobacillus* код жена. Бактерије из рода *Enterobacteriaceae* су најчешћи узрочници уринарних инфекција, а међу њима најчешћи узрочник је *Escherichia coli* у више од 80% случајева [16]. Поред ешерихије са разним уропатогеним типовима [17] уринарне инфекције изазивају *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*.

Код пацијената који су инфицирани болничким сојевима ових бактерија јавља се високи степен резистенције на антибиотике. Додатни отежавајући фактори су код пацијената са пласираним уринарним катетерима, пацијенти са каменом у бубрегу, код оних који имају дужи боравак у болници. Посебно треба истаћи интрахоспиталне инфекције болничким резистентним

сојевима *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*. Уринарне инфекције изазване болничким сојевима бактерија често су отпорне на антибиотике путем специфичних механизма резистенције (нпр. ESBL, MRSA, VRE). За идентификацију резистентних и мулти-антибиотик резистентних сојева бактерија на антибиотике круцијалну важност има антибиограм [18].

Међу грам позитивним кокама најзначајнији узрочници су ентерококе (*Enterococcus*) и стафилококус сапрофитикус (*Staphylococcus saprophyticus*) [5]. Ентерококне уринарне инфекције су најчешће код старијих мушкараца са катетерима или код оних који имају увећану простату.

Стаф. сапрофитикус се доминантно јавља код сексуално активних жена млађих од 40 година.

Стаф. епидермидис је присутан код хоспитализованих пацијената старијих од 50 година.

Грам позитивни бацили су ретки изазивачи уринарних инфекција. Ту спадају *Bacillus*, *Listeria monocytogenes*, дифтероиди и др.

Инфекција кандидом је ретка код имунокомпетентних пацијената [19], али је честа код хоспитализованих пацијената. Постоји више разлога инфекције кандидом, али ту је сигурно и претерана употреба антибиотика широког спектра. Предиспонирајући фактори за појаву кандиде су дијабетес мелитус, женски пол, ометање протока урина и др.

Уринарне инфекције су повезане и у значајној су корелацији код особа које имају

неке од сексуално преносивих болести као што су инфекције изазване бактеријама *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* и код HIV пацијената [20].

### ЗАКЉУЧАК

Дијагноза уринарних инфекција се ослања на симптоме и анализу урина, а три технике узорковања урина укључују технику средњег млаза, супрапубичну пункцију и узимање узорка преко катетера. У микробиолошким лабораторијама се користе аутоматизовани системи и класичне технике за обраду урина, а број бактеријских колонија преко  $\geq 10^5$  CFU/ml је од пресудног дијагностичког значаја. Целокупна дијагностика уринарних инфекција у микробиолошкој лабораторији има за циљ избор адекватног антибиотика, који ће имати бактерицидно дејство на изоловану бактерију, тако што ће деловати на одређену структуру бактеријске ћелије и на тај начин онемогућити њено даље умножавање у организму. Поред овога други циљ у микробиолошкој лабораторији је спречавање употребе антибиотика на које су бактерије урођено или стечено резистентне, што се постиже идентификацијом саме бактерије. Све то смањује неадекватну употребу антибиотика и смањује ширење резистенце на многе антибиотике. Правовремена дијагноза и рационална употреба антибиотика је кључна за смањење ризика од антимицробне резистенције, што је глобални здравствени проблем. Важно је истаћи све већу улогу молекуларних метода у идентификацији бактерија и резистенције.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2014;28(1):1-13.
2. Савић Б, Митровић С, Јовановић Т. МЕДИЦИНСКА МИКРОБИОЛОГИЈА- уџбеник за студенте медицине; Медицински факултет у Београду 2019.
3. Kenneth J. Ryan, C. George Ray. Sherris MEDICAL MICROBIOLOGY, sixth edition. McGraw Hill LLC, 2014. доступно на: [https://www.academia.edu/43182183/Microbiology\\_Sherris\\_6th\\_Ed\\_ENGLISH](https://www.academia.edu/43182183/Microbiology_Sherris_6th_Ed_ENGLISH)
4. Kenneth J. Ryan, C. George Ray. Sherris MEDICAL MICROBIOLOGY, sixth edition. McGraw Hill LLC, 2014. доступно на: [https://www.academia.edu/43182183/Microbiology\\_Sherris\\_6th\\_Ed\\_ENGLISH](https://www.academia.edu/43182183/Microbiology_Sherris_6th_Ed_ENGLISH)
5. Connie R. Mahon, Donald C. Lehman. Textbook of diagnostic microbiology. Elsevier. 2023. доступно на: [https://www.google.rs/books/edition/Textbook\\_of\\_Diagnostic\\_Microbiology\\_E\\_Bo/L5iZEAAAQBAJ?hl=sr-Latn&gbpv=1&dq=Connie+R.+Mahon,+Donald+C.+Lehman.+Textbook+of+diagnostic+microbiology.&printsec=frontcover](https://www.google.rs/books/edition/Textbook_of_Diagnostic_Microbiology_E_Bo/L5iZEAAAQBAJ?hl=sr-Latn&gbpv=1&dq=Connie+R.+Mahon,+Donald+C.+Lehman.+Textbook+of+diagnostic+microbiology.&printsec=frontcover)
6. Storme O., Saucedo T, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber K. G. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Therapeutic Advances in Urology*, 2019;11, 1756287218814382.
7. Chenoweth, C. E., & Saint, S. Urinary tract infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2019;33(3): 403-416.

8. Nicolle, L. E. Asymptomatic bacteriuria. *New England Journal of Medicine*, 2019;379(12): 961-968.
9. Colgan, R., Nicolle, L. E., McGlone, A., & Hooton, T. M. Asymptomatic bacteriuria in adults. *American Family Physician*, 2017;96(8): 546-554.o
10. Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., et al. (2019). Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2019;68(10): 1611-1615. o
11. Smail, F. M., & Vazquez, J. C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019;11.; CD000490.o
12. Geerlings S. E. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiology Spectrum*, 2016;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
13. Rowe, T. A., & Juthani-Mehta, M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2018;28(1):75-89.
14. Hooton, T. M. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in older adults. *New England Journal of Medicine*, 2019;379(3):236-243.
15. Chapple, C. R., et al. Efficacy of antibacterials in preventing recurrent urinary tract infections and their impact on antimicrobial resistance: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Urology*, 2017;198(5):1031-1040.
16. Terlizzi, M. E., Gribaudo, G., & Maffei, M. E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in Microbiology*, 2017;8:1566.
17. Marrs, C. F., Zhang, L., & Foxman, B. *Escherichia coli* mediated urinary tract infections: Are there distinct uropathogenic *E. coli* (UPEC) pathotypes?. *FEMS Microbiology Letters*, 2020;354(2):129-136.
18. Matsumoto, T., & Takahashi, K. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in urinary tract infections: Epidemiology and treatment options. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2020;33(2):148-155.
19. Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J*. 2021;97(1154):803-812. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139090. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33234708
20. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25853778; PMCID: PMC4457377

UDK 614.2:004"20"  
COBISS.SR-ID 153180169

## ČETVRTA INDUSTRIJSKA REVOLUCIJA I NJENA PRIMENA U ZDRAVSTVENOJ DELATNOSTI

Vesna V. Radović

VISOKA MEDICINSKA ŠKOLA "SVETI VASILIJE OSTROŠKI" BEOGRAD

**Sažetak:** U eri četvrte industrijske revolucije (4IR) u 21. veku, za koju se očekuje da će biti praćena petom industrijskom revolucijom (5IR), značajno mesto zauzima pojava veštačke inteligencije, uređivanja gena i napredne robotike, čije se dobrobiti mogu primeniti u svim oblastima zdravstvene delatnosti. Na polju primene veštačke inteligencije u zdravstvu, nalazimo se na samom početku. Očekuje nas pomak ka sve većoj primeni veštačke inteligencije u svakodnevnom radu, koji podrazumeva razvoj alata za unapređenje prevencije, dijagnostike, prognoze i lečenja bolesti, kao i primenu u farmaceutskoj delatnosti. Iako trenutno postoje određena ograničenja u pogledu bezbednosti podataka, straha od kvarova i nedostatka ljudskog nadzora, možemo očekivati da će veštačka inteligencija postati sastavni deo kliničke prakse u narednim godinama. Veštačka inteligencija bi mogla da postane ključno sredstvo za poboljšanje zdravstvene jednakosti u svetu. Ključ za postizanje ove vizije biće proširenje istraživanja u oblasti primene veštačke inteligencije u zdravstvu. Pored toga, potrebno je ulaganje u usavršavanje zdravstvene radne snage i budućih lidera koji su digitalno osposobljeni da razumeju i prihvate sve izazove zdravstvenog sistema proširenog veštačkom inteligencijom.

**Ključne reči:** veštačka inteligencija, dijagnoza, prognoza, lečenje bolesti, farmaceutska delatnost

### UVOD

U eri četvrte industrijske revolucije (4IR) u 21. veku, za koju se očekuje da će biti praćena petom industrijskom revolucijom (5IR) bežičnih tehnologija, 3D štampe i potpuno autonomnih vozila, značajno mesto zauzima pojava veštačke inteligencije, uređivanja gena i napredne robotike, čije se dobrobiti mogu primeniti u svim oblastima zdravstvene delatnosti. Veštačka inteligencija je grana informatike koja se bavi izgradnjom pametnih mašina sposobnih da obavljaju zadatke koje uobičajeno zahtevaju ljudsku inteligenciju. Pojedinačna primena veštačke inteligencije uključuje automatizovano sučeljavanje i razmenu informacija kod vizuelne percepcije, prepoznavanje govora, donošenje odluka i prevod sa izvornog jezika na ciljan jezik. Ona podrazumeva široku inter disciplinarnu nauku u ekspanziji [1], koja je važan pokretač mnogih poslovnih inovacija.

Na polju primene veštačke inteligencije u zdravstvenoj delatnosti, nalazimo se na samom početku. Očekuje nas pomak ka sve većoj primeni veštačke inteligencije u svakodnevnom radu, koji podrazumeva razvoj alata za unapređenje dijagnostike, prognoze i lečenja bolesti, kao i primenu u farmaceutskoj delatnosti. Primena veštačke inteligencije u zdravstvu ima tipičan obrazac. Jedan takav veliki

sistem baziran je na ogromnoj količini podataka na kojima se algoritmi mašinskog učenja koriste za dobijanje informacija, koje se potom koriste za generisanje korisnih podataka za rešavanje dobro definisanih problema u celokupnom zdravstvenom sistemu. Primena veštačke inteligencije u oblasti medicinskih nauka uključuje: prepoznavanje simptoma kod pacijenata i sinhronizovan rad sa lekarom [2], uspostavljanje dijagnoze [3], prognoze [4], otkrivanje lekova [5,6], "bot" pomoćnika koji može da prevodi jezike [7], transkribovanje beleški i organizaciju slika i datoteka [8].

### Prevenција, dijagnoza, prognoza, personalne opcije lečenja

Veliki napredak je napravljen u korišćenju veštačke inteligencije prilikom dijagnostikovanja bolesti. U dermatologiji [9,10], klinički podaci koje su koristili Esteva i saradnici [6], kao i Hekler i saradnici [14], korišćeni su za razvoj metoda za klasifikaciju bolesti kako bi pomogli lekarima prilikom dijagnostikovanja raka kože, lezija kože i psorijaze. Njihovo istraživanje je pokazalo da je veštačka inteligencija sposobna da klasifikuje rak kože sa preciznošću koja se može uporediti sa dermatoloziima, i da joj je potreban samo delić vremena za "obuku modela" u poređenju sa lekarima koji provode godine studiranja, a

kasnije se oslanjaju na iskustva stečena tokom dugogodišnjeg rada.

U prošlosti, naučnici su secirali i ispitivali, gledali kroz mikroskope i crtali skice onoga što su videli. "Bilo im je lako da zadrže u svojim glavama kako stvari funkcionišu," kaže Christopher Plaisier, docent na Fakultetu za inženjering u Fultonu. Danas je to nemoguće. Danas znamo da postoji 25.000 gena u ljudskom genomu, a 9.000 ih je izraženo u bilo kojoj ćeliji. Jedini način da se razumeju odnosi između tih gena i način na koji oni komuniciraju sa bolestima, kao što je rak, je uz pomoć veštačke inteligencije. Ovi modeli veštačke inteligencije će klasifikovati različite tipove ćelija i pomoći naučnicima da bolje razumeju bazičnu biologiju. Tehnike poput "učenja bez nadzora" mogu pronaći sličnosti između različitih tipova ćelija i mapirati složene genetske puteve koji upravljaju njihovim rastom. To može otvoriti uzbudljive mogućnosti u medicini. Plaisier koristi veštačku inteligenciju za analizu tumorskih ćelija malignog pleuralnog mezotelioma, vrste raka pluća. Ulaskom u baze podataka o postojećim lekovima, njegov tim je pronašao 15 lekova koje je odobrila FDA i koji bi potencijalno mogli da se prenamene za lečenje ovog stanja [19].

Dosta posla je urađeno i u oblasti primene veštačke inteligencije u praćenju prognoze bolesti. Istraživači u Google-u razvili su sliku fundusa mrežnjače i klasifikovali je kao dijabetičku retinopatiju i makularni edem kod odraslih osoba obolelih od dijabetesa. Ovo je omogućilo:

- Automatsko procenjivanje razvoja dijabetičke retinopatije, što dovodi do povećane efikasnosti u postavljanju dijagnoze, u kraćem vremenskom periodu;
- Da oftalmolozi istovremeno dobiju i drugo mišljenje;
- Detekciju dijabetičke retinopatije u ranoj fazi bolesti, zbog sposobnosti modela veštačke inteligencije da proučava slike na granularnom nivou, što oftalmolog ne može da uradi;
- Široku pokrivenost programa skrininga i smanjenje prepreka za skrining.

Ogroman napredak napravljen je u primeni veštačke inteligencije u otkrivanju lekova i pružanju personalnih opcija lečenja. Kompanija Verge Genomics fokusirana je na primenu veštačke inteligencije za analizu

podataka o ljudskom genomu i pronalaženje lekova za borbu protiv neuroloških bolesti, kao što su Parkinsonova bolest, Alchajmerova bolest i amiotrofična lateralna skleroza (ALS).

Sistemi veštačke inteligencije primenjuju se u zdravstvenom sektoru kako bi se poboljšala briga o pacijentima i pružila podrška lekarima kroz korišćenje asistenata veštačke inteligencije prilikom:

- Pretraživanja bolničkih protokola, liste dostupnih kliničkih alata i lekova kroz upotrebu mobilne aplikacije, čime se poboljšava rad u bolnicama;
- Odgovaranja na pitanja u vezi sa propisivanjem lekova na recept, dostupnosti lekova i alternativnim lekovima.

Važnost veštačke inteligencije ogleda se u mogućnosti pravilnog odlučivanja, bez subjektivnosti, umora, sa neograničenim mogućnostima poređenja, pamćenja i zaključivanja. Ovo je veoma važno u medicini za prevenciju i dijagnostiku različitih oboljenja, kao i za praćenje efekata terapije. Veštačka inteligencija poseduje veliki potencijal za pružanje precizne i brze pomoći prilikom dijagnostikovanja i analize podataka, a u svakodnevnoj kliničkoj praksi pruža uštedu vremena, što može spasiti mnoge živote. Iako trenutno postoje određena ograničenja u pogledu bezbednosti podataka, straha od kvarova i nedostatka ljudskog nadzora, možemo očekivati da će veštačka inteligencija postati sastavni deo kliničke prakse u narednim godinama.

### **Farmaceutska industrija i apotekarska delatnost**

Upotreba veštačke inteligencije farmaceutima pruža alate i sisteme koji im pomažu da donesu precizne kliničke odluke, zasnovane na dokazima. Koristeći algoritme veštačke inteligencije, farmaceuti mogu da analiziraju veliku količinu podataka o pacijentima, uključujući medicinske kartone, laboratorijske rezultate i različite profile lekova, pomažući im da identifikuju potencijalne interakcije lekova, procenjuju bezbednost i efikasnost lekova, i daju preporuke prilagođene individualnim zahtevima pacijenata. Različiti modeli veštačke inteligencije razvijeni su da predvide i detektuju neželjena dejstva lekova, automatizuju procese izdavanja lekova u apotekama, optimizuju doze lekova, otkriju

interakcije lekova, spreče greške prilikom uzimanja lekova, obezbede usluge upravljanja terapijskim protokolima i podrže inicijative telemedicine.

Veštačka inteligencija omogućava veću saradnju između različitih zdravstvenih usluga koje se pružaju pacijentima. Za pacijente ona može biti koristan alat za pružanje uputstava o tome kako i kada da uzimaju lekove, pomoć u edukaciji prilikom upotrebe određenih lekova, a može se koristiti i da se sazna kako i gde da se dobije najisplativija zdravstvena zaštita i kako najbolje komunicirati sa zdravstvenim radnicima.

Veštačka inteligencija je korišćena u nekoliko studija za predviđanje i otkrivanje neželjenih dejstava lekova. Primena veštačke inteligencije zastupljena je u farmaceutskoj industriji kod dizajniranja novih lekova. Ovim se skraćuju pretklinička ispitivanja, koja su izuzetno duga i skupa. Takođe, primena Chat GPT 4.0 pruža mnogo bolje mogućnosti prevođenja tekstova u odnosu na Google Translate, što je posebno značajno u delu medicinskih poslova koji se bave izradom sažetaka karakteristika leka i uputstava za pacijente. To znači da primena Chat GPT 4.0 može da pomogne i ubrza sam proces pisanja dokumenata, ali je neophodan ljudski faktor radi detaljnog pregleda i korekcije teksta. Na ovaj način može se izvršiti pretraga relevantnih baza i obrada dobijenih rezultata u dosta kraćem vremenu. Ovi chatbotovi unose novu efikasnost u farmaceutske regulatorne procese. Oni minimiziraju rizike od nesuklađenosti i pružaju potrebnu pomoć kroz automatizaciju upravljanja procesima. Najvažnije, oni demokratizuju pristup regulatornim znanjima.

Pridržavanje brojnih propisa koji regulišu farmaceutske proizvode je težak zadatak. Zaposleni moraju osigurati da se hiljade zahteva ispune do poslednjeg slova. Jedan propušten detalj u podnesku može poništiti godine truda i investicija. Jedna greška u unosu podataka u formular za izveštaj o slučaju mogla bi prikriti kritičan sigurnosni signal. Nedosledna primena smernica među timovima mogla bi rezultirati nepotpunim podneskom bez regulatornog odobrenja. Chatbotovi pružaju moćno rešenje za smanjenje ovih ljudskih grešaka. Njihovi izlazi su 100% standardizovani - generisani kroz automatizovanu obradu pravila i validacije, a sve transformacije podataka se sprovode kroz programske provere i skripte.

Veštačka inteligencija je prešla dug put u zdravstvu, odigrajući značajnu ulogu u skladištenju i upravljanju podacima i informacijama, kao što su istorije bolesti pacijenata, zalihe lekova, podaci o prodaji. Bez sumnje, ona je unapredila zdravstvenu zaštitu kako bi bila efikasnija, pri čemu ni apotekarska delatnost nije izostavljena. Tokom proteklih nekoliko godina identifikovan je porast interesovanja za korišćenje ove tehnologije za otkrivanje lekova, dizajniranje doznih oblika, polifarmakologiju i bolničku farmaciju.

### Stomatološka delatnost

Više od 40 godina, istraživači eksperimentišu sa načinima primene veštačke inteligencije u stomatologiji. U poslednjoj deceniji, sposobnosti veštačke inteligencije su konačno dostigle kritičnu masu. Alati sa veštačkom inteligencijom pomažu stomatolozima da identifikuju karijes kod pacijenata, i do pet godina ranije. Takođe, oni omogućavaju stomatolozima da na daljinu analiziraju oralne fotografije koje pacijentima šalju putem pametnog telefona. Alati za snimanje koriste veštačku inteligenciju da usmere pacijente prilikom snimanja, pri čemu mogu da otkriju prve znake bolesti usne duplje i zuba, i da ih na vreme "prijave stomatolozima". 3D simulacije usne duplje, vođene veštačkom inteligencijom, pomažu ortodontima da ubrzaju nameštanje i prelazak između proteza, alajnera i držača. Neki alati, čak omogućavaju pacijentima da vide simulacije kako će njihovi zubi, usta, lice ili proteza izgledati nakon završenog posla [21].

Veštačka inteligencija donosi zaključke na osnovu podataka koji su joj dati, pa se mora voditi računa o validnosti tih podataka, jer se na osnovu njih razvijaju izuzetno bitni algoritmi. Zbog računara i veštačke inteligencije, mnogo ljudi gubi posao širom sveta, a postoji tendencija nastavka ovakvog trenda. Pitanje je da li je potrebno da mašine zamene ljude u oblasti kao što je medicina, gde su osećanja, empatija i toplina vrlo važni faktori [17].

Napredak veštačke inteligencije ima potencijal da transformiše mnoge aspekte zdravstvene zaštite, omogućavajući budućnost koja je personalizovanija, preciznija, prediktivna i prenosiva. Nejasno je da li ćemo videti postepeno usvajanje novih tehnologija ili radikalno usvajanje ovih tehnoloških inovacija, ali uticaj takvih tehnologija i digitalna renesansa koju donose, zahtevaju od zdravstvenih sistema

da razmotre kako će se najbolje prilagoditi ovim promenama. Primena takvih tehnologija ima za potencijal da omogući zdravstvenim radnicima da se usredsrede na ono što je važno njihovim pacijentima, kako bi im pružili visoki standard nege.

Veštačka inteligencija bi mogla da postane ključno sredstvo za poboljšanje zdravstvene jednakosti u svetu. Ključ za postizanje ove vizije biće proširenje istraživanja u oblasti primene veštačke inteligencije u zdravstvu. Pored toga, potrebno nam je ulaganje u usavršavanje zdravstvenih radnika, budućih lidera koji su digitalno osposobljeni da razumeju i prihvate sve izazove zdravstvenog sistema proširenog veštačkom inteligencijom [18].

#### LITERATURA:

- Geéron A. Hands-On Machine Learning with Scikit-Learn & TensorFlow. 1st ed. Sebastopol, CA, USA: O'Reilly; 2017.
- Güneş ED, Yaman H, Çekyay B, Verter V. Matching patient and physician preferences in designing a primary care facility network? *J Oper Res Soc.* 2017;65:483–96. doi: 10.1057/jors.2012.71.
- Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks? *Nature.* 2017;542:115–8. doi: 10.1038/nature21056.
- Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA.* 2016;316:2402–10.
- Ekins S. The next era: Deep learning in pharmaceutical research. *Pharm Res.* 2016;33:2594–603.
- Jing Y, Bian Y, Hu Z, Wang L, Xie X. Deep learning for drug design: An artificial intelligence paradigm for drug discovery in the big data era. *AAPS J.* 2018;20(3):58. doi: 10.1208/s12248-018-0210-0.
- AVIA. [Last accessed on 2020 Jun 14]. Available from: <https://aviahealth.com/>.
- Bot MD. [Last accessed on 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.botmd.io/>
- Caffery L, Clunie D, Curiel-Lewandrowski C, Malvey J, Soyer H, Halpern A. Transforming dermatologic imaging for the digital era: Metadata and standards. *J Digit Imaging.* 2018;31(4):568–77. doi: 10.1007/s10278-017-0045-8.
- Li C, Shen C, Xue K, Shen X, Jing Y, Wang ZY, et al. Artificial intelligence in dermatology: Past, present, and future. *Chinese Med J.* 2019;132(17):2017–20. doi: 10.1097/CM9.0000000000000372.
- Hekler A, Utikal J, Enk AH, Hauschild A, Weichenthal M, Maron RC, et al. Superior skin cancer classification by the combination of human and artificial intelligence. *Eur J Cancer.* 2019;120:114–21. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.019.
- Verge Genomics. [Last accessed on 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.vergegenomics.com/>
- Dilsizian S, Siegel E. Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: Harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(1):441. doi: 10.1007/s11886-013-0441-8.
- Radakovich N et al. Machine learning in haematological malignancies. *Lancet Haematol* 2020; 7(7):e541-50. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30121-6
- Chalasan SH, Syed J, Madhan R, Patil V. Artificial intelligence in the field of pharmacy practice: A literature review. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy.* 2023;12:100346. doi: 10.1016/j.rcsop.2023.100346.
- Raza MA, Shireen Aziz, Noreen M, Saeed A, Irfan Anjum I, et al. Artificial Intelligence (AI) in Pharmacy: An Overview of Innovations. *Innov Pharm.* 2022; 13(2): 10.24926/iip.v13i2.4839. doi: 10.24926/iip.v13i2.4839.
- Kostić E J., Pavlović D A., Živković M D. Primena veštačke inteligencije u medicini i farmaciji - etički aspekti. *Acta medica Medianae* 2019;58(3):128-137.
- Bajwa J, Munir U, Nori A, Williams B, Artificial intelligence in healthcare: transforming the practice of medicine. *Future Healthc J.* 2021; 8(2): e188–e194. doi: 10.7861/fhj.2021-0095.
- August Hays-Ekeland's. AI-powered medicine. *ASU Thrive magazine.* Arizona State University. 2024;27(3).
- AI May Be Just What the Dentist Ordered. *KAT J. McALPINE | Harvard School of Dental Medicine(HSDM)* November 30, 2023. dostupno na: <https://hms.harvard.edu/news/ai-may-be-just-what-dentist-ordered>.

#### ZAKLJUČAK

Budućnost nam stiže krupnim koracima, a samim tim, svi zaposleni u zdravstvenoj delatnosti nemaju vremena za čekanje. Ovaj visokorizični pejzaž i široko polje delatnosti zahtevaju inovativna rešenja. Ovde čak i najmanja greška može imati ozbiljne posledice. Tu se pojavljuje veštačka inteligencija i AI-pokretani chatbotovi kao igrači koji globalno menjaju pravila igre. Na ovaj način smanjuje se mogućnost ljudskih grešaka, posebno tamo gde je rizik od ljudske greške izuzetno visok, što je slučaj u modernoj medicini, farmaciji i stomatologiji.

UDK 001.811

COBISS.SR-ID 153182985

## KAKO SMO NEKADA PRIPREMALI, RADILI I PREZENTOVALI STRUČNE I NAUČNE RADOVE

*Nebojša Paunković, Džejn Paunković*

INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR PAUNKOVIĆ", ZAJEČAR

**Sažetak:** Kao i danas, priprema i publikovanje stručnih i naučnih radova imalo je svoje faze od kojih su se neke veoma mnogo razlikovale od današnjih. Ideje za oblast i tematiku koju bismo mogli da radimo dobijali smo od starijih lekara ili istraživača, ređe od radova iz štampane literature do koje se vrlo teško dolazilo. Najčešće se odlazilo u biblioteku Medicinskog fakulteta u Beogradu, razgovaralo se sa starijim bibliotekarom, iznosio mu se problem, on bi nam dao da čitamo 2-3 časopisa. U biblioteku se unosila samo olovka i notes i zapisivale se činjenice koje smo našli. Sami radovi su se kucali na pisačkoj mašini, i slali izdavaču određenih domaćih časopisa (Srpski Arhiv, Medicinski Pregled iz Novog Sada, Acta medica medianae iz Niša) najčešće u dva primerka, kucano pod indigom. Grafikoni u radu su se crtali rukom. Kasnije sa napretkom tehnike (fotokopir aparat) izbacili smo indigo, a slova u naslovima su zamenjena "letrasetom". Ipak, ono što je vredelo bile su ideje i težnja da se bude što bolji, među prvima. Tako smo bili prvi u Jugoslaviji koji su radili i publikovali kada se u svetu pojavio tumorski marker CA 125, među prvima u zemlji smo radili RIA tehnikom površinski antigen na hepatitis B (Ausria kit). Među prvima "na našim prostorima" smo pisali i radili testove za subkliničku hipotireozu itd. Pokušali smo i testiranje LATSa, i nešto kasnije pridružili smo se svetskoj eliti u testiranju i korišćenju TRAb, antitela na receptore za tireotropin.

**Ključne reči:** naučni radovi, pisanje, prezentacija

### UVOD

U toku priprema za ovogodišnje Timočke medicinske dane rešio sam da prezentiram slušaocima „kako smo nekada pripremali, prezentirali i publikovali stručne i naučne radove“. Predavanje sam i održao, organizator je bio ljubazan da mi dodeli 20 min kao i za druge izlagače „po pozivu“. Rad je prikazan u sesiji dijagnostičkih radova mada sam ja imao na umu da ga iznesem u grupi istorija medicine. Glavni urednik Timočkog glasnika mi je objasnio da je dogovor od pre više godina da se istorija medicine ne prikazuje na ovom skupu ali da može da se ponudi za štampanje Timočkom medicinskom glasniku. Ukratko, to evo sada činim.

Kao što sam i na Timočkim danima pričao, rad sam pripremio u nekoliko poglavlja: odabir tematike koju sam kasnije izučavao, tehničku pripremu radova, samu izradu odnosno radove koje sam radio, publikovao i sl, i na kraju da li je sve to skupa imalo neku svrhu. Naravno prvi deo sam počeo sam, pre šesdesetak godina, a drugi sa svojom znatno mlađom saradnicom i kasnijom životnom saputnicom.

### KORACI U ISTRAŽIVAČKOM RADU

#### *Priprema – izbor oblasti, teme itd*

Obično ideja o oblasti koja bi se obradila dolazila je od "mentora" i odgovarala je njegovom interesovanju. Mogla bi i da padne autoru (istraživaču) na um, posle čitanja literature. U moje vreme (pre 60 godina), obično je ideja dolazila od asistenta na fakultetu koji je bio u toku obrade svoje teze, a mi studenti koji smo bili u njegovom timu hteli smo da njegov rad nastavimo.

#### *Sledeći korak u pripremi bila je biblioteka:*

Naravno, u zaječarskom Medicinskom centru bio je svega 3-4 časopisa (Francuski radiološki žurnal, Bordeaux medical, i još 2-3 druga koje su čitali doktori: Bata, Gruja, i još po neko). Mi stažeri morali smo da odlazimo u biblioteku Medicinskog fakulteta, da se obratimo glavnom šefu čika Raši, da mu iznesemo svoj problem i da nam on odabere nekoliko časopisa da ih čitamo. On je govorio da tri dana čitanja skraćuje izradu rada bar za 6 meseci.

Ipak, relativno brzo sam se snašao: pisao sam u Keln u biblioteku, koja me oblast interesuje. Tražio sam sugestiju, i oni bi mi poslali kopije 5-6 članaka. Borili smo se za pravo

da i mi mladi možemo da dobijemo neki časopis – ja sam brzo dobio Exerpta Medica, sa apstraktima iz oblasti nuklearne medicine i endokrinologije, koji još uvek dremaju u službi.

#### *Tehnička priprema:*

*Pisanje na pisačkoj mašini.* Prve radove sam kucao na pisačkoj mašini, u tri primerka (pod indigom). Prvi primerak sam slao uredniku časopisa za koji sam procenio da imam šanse da ga prihvate. Relativno retke štamparske greške zamazivane su posebnim korektivnim lakom i prekucavane su preko njega. Stranice sa više grešaka su kucane ponovo.

*Fotokopiranje* kada je postalo dostupno rešilo je puno problema.

*Pravljenje grafikona* sastojalo se od mnogo problema

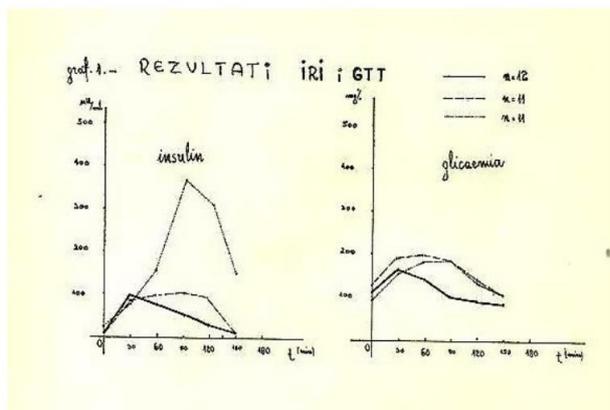
Pisanje naslova ili reči koje je zahtevalo posebno isticanje obavljano je rukom, tušem, letrasetom (posebna slova koja su se skidala sa podloge i

nanosila se na mesta koja su ih čekala u radu.

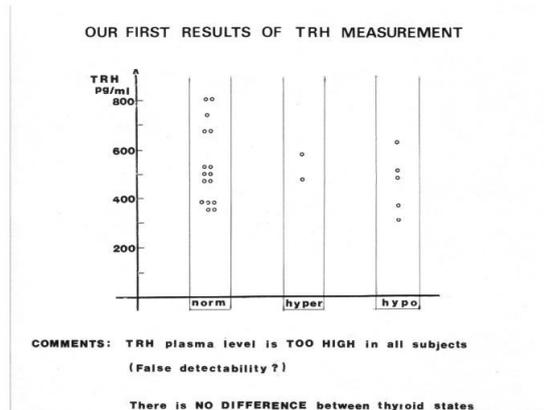
*Izrada dijapozitiva*, negativni, plavi slajdovi, kolor.

Svaki od istraživača amatera morao je da zna osnove fotografije ili da ima prijatelja koji to ume. U zaječarskom Medicinskom centru izborili smo se da otvorimo radno mesto za čoveka koji ume lepo da crta, da piše slova, da fotografiše i razvija filmove, da eventualno u slobodno vreme pušta dijapozitive referentima na predavanju, da nosi platno na kome su se projektovani radovi, itd. Kasnije smo mu pridodali i Medicinsku biblioteku koju smo osnovali. To je bio moj školski drug i drag prijatelj, „čovek sa puno talenata“, Saša Bunuševac. Njegova slika visi pred ulazom u amfiteatar u Domu zdravlja. Ono što on nije mogao da uradi (dijapozitivi u boji) dopunjavali smo profesionalcem fotografom, a njegove filmove smo nosili u Beograd na razvijanje što je bilo dosta skupo.

Grafikon 1: crtanje i pisanje rukom



Grafikon 1a: pisanje slova letrasetom



### NEKOLIKO PRIMERA, PUBLIKOVANIH RADOVA, DOKTORSKIH TEZA, SPECIJALISTIČKIH RADOVA

#### **Moj prvi studentski rad: Bubrežne bolesti, endemska nefropatija**

Sredinom prošlog veka otkriveno je oboljenje nazvano Endemska nefropatija, Balkanski nefritis. Otkriveno je u predelu Lazarevca (sela Šopić, Petka, Vreoci), u Podrinju (Donji Dobrić), u okolini Niša (Žitorađa itd), na Kosovu (Vitina), itd. Etiologija je bila nejasna: trovanje olovom, streptokokna infekcija,

genetski poremećaj, itd. Mnogi kliničari i istraživači su bili uključeni u ovu priču: prof Vojislav Danilović, ass Brana Stojimirović, prof Sveto Suša, dr Branislav Kuzmanović, doc Spira Strahinjić, prof Hrizoho iz Bugarske itd. Ja sam pomagao asistentu dr Kuzmanoviću, koji je pripremao doktorsku tezu na temu „Streptokokna infekcija i pojava bubrežnih bolesti u Mačvi i Podrinju“, a meni je vodio vežbe iz interne medicine na trećoj i četvrtoj godini studija.

Meni i još jednoj kolegini iz njegove grupe zadao je da u Zaječaru i Šapcu kod učenika

jedne osnovne škole i gimnazije obradimo oko hiljadu đaka: urađena je anamneza, pregledan je urin na abuminuriju a kod pozitivnih nalaza i sediment urina.

Publikovali smo rad koji je bio prikazan na Studentskom kongresu u Nišu 1964 (1), održao sam predavanje na našem stručnom sastanku petkom (tada sam već bio stažer), kasnije je publikovan u pravom medicinskom časopisu (2).

*Paunković N., Protić J., Velimirović: Početni stadijumi nefritičnog sindroma u školskoj populaciji. Med Pregl 7-8 (1969) 385-387.*

**Ono što je bilo najbitnije, od tada su uvedeni sistematski pregledi koji i danas traju, učenici su na školskom sistematskom pregledu počeli da donose i bočice sa urinom.**

#### **Funkcionalna tireoidna rezerva**

Ovaj klinički entitet obrađen je na 1/4 strane u obimnom Vilijamsovom udžbeniku (Williams R. Textbook of Endocrinology, Philadelphia, 1969). Mi smo se na vreme uključili u ispitivanje ovog problema. Odbranjena je i jedna doktorska disertacija iz te oblasti (3) i objavljeno je više saopštenja na internacionalnim i domaćim kongresima (4,5,6). Ipak, najveću satisfakciju dobio sam kada je u uvodnom izlaganju na I makedonskom kongresu za nuklearnu medicinu, 1998. godine jedan renomirani tireolog naveo da su **naši radovi bili prvi na pomenutom polju u SFRJ**. Odnosno prvi sam pomenuo **subkliničku hipotireozu**.

Ispitivanje funkcione tireoidne rezerve bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom, doktorska disertacija / Nebojša Paunković. - Beograd : Medicinski fakultet, 1977 [N. Paunković]. - 72 lista; 30 cm. - Bibliografija. - Umnoženo za odbranu. - UDK 616.441-008.61(043.3).

*Paunković N., Pavlović O., Paunović R.: Sindrom smanjene tireoidne rezerve posle lečenja hipertireoze radioaktivnim jodom. Radiol Jugosl 12 (1978) 389-393.*

#### **Tumorski markeri**

Džejn je bila pozvana na demonstraciju kompleta za određivanje tumorskog markera CA 125 od inostranog proizvođača. Marker je bio otkriven pre par meseci od strane francuskih istraživača. Ona je lično uradila čitav postupak i na poklon je ponela u Zaječar ostatak reagenasa. Od sutra smo mi radili taj marker.

To je bilo prvo testiranje i primena u Jugoslaviji !!

Naravno odmah smo publikovali radove (7,8):  
*Ispitivanje nekih tumorskih markera / Džejn Miladinović, Nebojša Paunković, Ratko Paunović. Timoč. Medicinski glasnik. Vol. X, br. 3-4 (1985), str. 293-296*  
*Miladinović Dž. Paunović R. Paunković N. (1989). Rezultati određivanja tumorskog markera CA-125 u bolesnica sa karcinomom ovarijuma, Jugoslav. Ginekol.perinatol. Zagreb, 29:83*

#### **Određivanje progesterona u krvi**

Verovatno prvi u SFRJ određivali smo koncentraciju progesterona u krvi. Ja sam uspeo da dobijem jedan komplet reagenasa od firme Hoechst, moj kolega Ratko je odmah počeo da priprema doktorsku tezu, a grupa autora (Vencislav Milavec, Radoslav Paunović, Jovan Vasiljević, Ratko Paunović, Nebojša Paunković) poslala je rad: Detection of ovulation of progesteron concentration in sera, koji je štampan u Jugoslav. Ginek. Opstet. 20:339, 1980.(9).

Najinteresantnija je bila Primedba uredništva, koja je štampana na kraju rada na str 342.

*„Objavljujući rad V. Milaveca i suradnika koji uverljivo prikazuje vrijednost određivanja progesterona u serumu za utvrđivanje ovulacije, uredništvo se donekle ograđuje od stava u pogledu rutinskog korišćenja te dijagnostičke mogućnosti. Nedostatak te metode je da je skupa i da daje ocenu ovulacije, tj. funkciju žutog tela samo za jedan ispitivani ciklus. Zbog toga smatramo da tu metodu ne treba koristiti kao rutinsku kod svih neplodnih žena. Preporučamo da se metoda koristi ciljano nakon što se isključe drugi mogući uzroci neplodnosti i kada jednostavnije metode (bazalna temperatura, promatranje cervikalne sluzi i kolpocitologija) ukažu da bi jedini mogući uzrok steriliteta mogao biti izostanak ovulacije, odnosno insuficijencija žutog tela“.*

Ja bih samo komentarisao ovu Primedbu. Cena tog „kita“ (dijagnostičkog kompleta) nije bila nešto značajno veća nego cena za određivanje većine hormona. Danas se isti parametar radi u svakoj „državnoj“ ili „privatnoj“ laboratoriji. Kao kada bi neki tireoidolog rekao da ne treba određivati tiroksin u krvi kad postoji jednostavnija metode tj. određivanje bazalnog metabolizma.

### Insulinski receptori

U vreme kada smo mi endokrinolozi amateri (uglavnom ljudi koji su se bavili nuklearnom medicinom) određivali koncentraciju hormona u krvi, Džejn je pomenula da bi možda trebalo određivati i hormonske receptore, tj mesta na ćelijama na koje deluju ti hormoni. Ja sam jedva čuo da postoje još neki receptori sem beta adrenergičnih, a pogotovu da se mogu određivati, tj da može da se testira njihov broj i afinitet. Džejn je tada bila na specijalizaciji medicinske biohemije u na Medicinskom fakultetu u Nišu, pronašla je radove grupe „recepionara“ (Khan, Freychet, Roth, De Meyts), (10,11) koji su se bavili insulinskim receptorima, i posebno ju je privukao rad Gambhira (12) jer je receptore testirao na eritrocitima (ovi predhodni su to radili na fibroblastima, do kojih je mnogo teže doći). Ubedila je mene („teško žabi da uđe u vodu“), ja sam zamolio moju saradnicu i prijatelju iz Instituta u Vinči, Milu Ratković, da nam obeleži insulin radiojodom, mi smo ostalo radili sami. Objavili smo više radova i modifikacija metode (13-19), napravili smo par improvizovanih aparata i počeli da radimo. Testirali smo i pronašli da osobe koje imaju hiperinsulinizam, još su i gojazni, imaju insulinsku rezistenciju. Ovu temu je Džejn prijavila za svoj specijalistički rad i odbranila ga je pred komisijom na Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu. Objavili smo i dosta radova, navodim ih po hronološkom redu:

- Paunković N., Miladinović Dž.: Inhibitorno dejstvo monokomponentnog insulina (Actrapid-Novo) na eritrocite u toku radioreceptorskog testa. Simpozijum: Moderna insulinska terapija, Ljubljana, 1985
- Paunković N., Miladinović Dž., Mašić A., Nikolić Lj.: Rezultati testiranja receptora za insulin na eritrocitima kod bolesnika od dijabetesa tipa II. V jugoslovenski simpozijum o šećernoj bolesti, Kumrovec 1986.
- Miladinović. Dž. Paunković N.: Optimizacija radioreceptorskog testa za ispitivanje receptora za insulin na eritrocitima. Ibidem.
- Džejn Miladinović: Ispitivanje receptora za insulin na eritrocitima - **specijalistički rad**, Biohemijski institut

Medicinskog fakulteta u Nišu, 1986.

- Miladinović Dž, Paunković N., Ratković M.: Prikaz modifikovane metode za testiranje insulinskih receptora na eritrocitima. Radiol Jugosl 20 (suppl III)(1986) 4345.
- Jane Miladinović, Nebojša Paunković. A study of the inhibitory effects of two insulin preparations on the binding of 125-I insulin to specific erythrocyte receptors Diabetologia Croatica. Vol. 18 (1989), str. 25-27.
- Miladinović Dž, Paunković N.: Metodološke karakteristike radioreceptorskog testa za insulin na eritrocitima. Med Pregl 1-2 (1990) 44-47.

**Danas se puno govori o INSULINSKOJ REZISTENCIJI, naravno to je poremećaj na receptorima za insulin. U praksi se dokazuje njeno postojanje indirektnim putem. Mi smo to radili direktno.**

### Testiranje receptora za tireotropin

Ovaj problem je počeo otkrićem Adams-a i Purves-a. 1956, sa Novog Zelanda, da postoji tzv LATS (dugodejstvujući tireoidni stimulator) (20). Koristio se bioesej na miševima. Kasnije su Smith i Hall izumeli radioreceptorski test, koji se danas preko mnogo modifikacija, naziva TRAb (antitela na receptore za TSH) (21).

Jedna od ovih metoda bilo je merenje postreceptorskog efekta na ćelijama svinjske štitaste žlezde. Ovo su entuzijasti istraživači radili na kulturi ćelija (22). Džejn je pokušala da radi u jednostavnoj suspenziji izolovanih ćelija, i uspeła je! Odbranila se doktorsku tezu:

**MERENJE POSTRECEPTORSKOG EFEKTA U TIREOCITIMA »IN VITRO« NAKON STIMULACIJE RECEPTORA ZA TIREOTROPIN - Džejn Paunković**

Doktorska disertacija, Beograd, 1992. Odbranjena 22. juna na Medicinskom fakultetu pred komisijom: akad. prof. dr Vojislav Petrović (predsednik), akad. prof. dr Bogomir Mršulja (mentor), prof. dr Jasmina Oka, prof. dr Ruben Han i doc dr Gordana Cvijović (23).

Posle toga je usledila komunikacija sa japanskim istraživačima (Kasagi, Koniši, i sar) (24,25,26), oni su je pozvali u Kjoto, i tamo smo nas dvoje bili njihovi gosti, uradili smo dosta radova ne temu antitela na tireoidne receptore i započeli vrlo korisnu saradnju.

Slika 2. Fotografija posle moje odbrane teze



Slika 3. Fotografija posle Džejnine odbrane teze



### ZAKLJUČAK

Stručni radovi (doktorske teze, itd.) bile su u ono vreme samo za entuzijaste - biblioteke, prikupljanje literature, primitivna tehnologija u pisanju i crtanju, itd.

Da bi se uradilo određivanje nekog parametra (na pr RIA insulina, pogotovo radioreceptorski test) trebalo je napraviti niz

tehničkih izmena i improvizacija: reagensi, laboratorijski aparati, itd.

Ipak ono što je vredelo bile su ideje: nije slučajno da su neke od njih prikazivale nove metode u Srbiji, Jugoslaviji a neke od njih su bile i u vrhu svetskih zapažanja - epidemija hipertireoze u Timočkom Regionu (27).

### Literatura:

1. Paunković N., Lukić J., Paunović V. Izučavanje početnih stadijuma nefritičnog sindroma kod učenika u Zaječaru i Šapcu. Kongres studenata medicine, Niš, 1964.
2. Paunković N., Protić J., Velimirović.: Početni stadijumi nefritičnog sindroma u školskoj populaciji. Med Pregl 1969;7-8:385-387.
3. Paunković N. Ispitivanje funkcione tireoidne rezerve bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom, doktorska disertacija, Beograd : Medicinski fakultet, 1977.
4. Paunković N., Pavlović O., Paunović R.: Sindrom smanjene tireoidne rezerve posle lečenja hipertireoze radioaktivnim jodom. Radiol Jugosl 1978;12:389-393.
5. Paunković N., Pavlović O.: Prilog izučavanju funkcionog stanja štitaste žlezde posle lečenja hipertireoze radioaktivnim jodom. TMG 1977;4:9-16.
6. Paunković N., Pavlović O., Paunović R.: Ispitivanje funkcionog tireoidnog statusa bolesnika lečenih od hipertireoze radioaktivnim jodom u kojih je dobijen nedovoljan odgovor na Thyrotropin-releasing hormon. Radiol Jugosl 1979;13:495-498.
7. Miladinović Dž, Paunković N., Paunović R.: Ispitivanje nekih tumorskih markera. TMG 1985;3-4:293-295.
8. Miladinović Dž, Paunović R., Paunković N.: Rezultati određivanja tumorskog markera CA-125 u bolesnica za karcinomom ovarijuma. Jugosl. ginekol. perinatol 1989;29:83-85.
9. Milavec V, Paunović R, Vasilijević J, Paunović R, Paunković N. Detection of ovulation of progesteron concentration in sera, Jugoslav. Ginek. Opstet. 1980;20:339.
10. Khan C.R., Freychet P., Roth J., Neville D.M. Quantitative aspects of the insulin receptor interaction in liver plasma membranes. J. Biol. Chem. 1974;249:2249-2257.
11. De Meyts P., Roth J. Cooperativity in ligand binding: A graphic analysis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975;66:1168-1176.
12. Gambir K., Archer J., Bradley. Characteristic of human erythrocytes insulin receptors, Diabetes, 1978;27:701-708.
13. Paunković N., Miladinović Dž: Inhibitorno dejstvo monokomponentnog insulina (Actrapid-Novo) na eritrocite u toku radioreceptorskog testa. Simpozijum: Moderna insulinska terapija, Ljubljana, 1985.
14. Paunković N. Miladinović Dž. Mašić A. Nikolić Lj.: Rezultati testiranja receptora za insulin na eritrocitima kod bolesnika od dijabetesa tipa II . V jugoslovenski simpozijum o šećernoj bolesti, Kumrovec 1986.
15. Miladinović Dž., Paunković N. Optimizacija radioreceptorskog testa za ispitivanje receptora za insulin na eitrocitima. Ibidem.

16. Miladinović DŽ: Ispitivanje receptora za insulin na eritrocitima - specijalistički rad, Biohemijski institut Medicinskog fakulteta u Niš, 1986.
17. Miladinović DŽ, Paunković N., Ratković M.: Prikaz modifikovane metode za testiranje insulinskih receptora na eritrocitima. *Radiol Jugosl* 1986;20(suppl III):43-45.
18. Miladinović J, Paunković N: A study of the inhibitory effects of two insulin preparations on the binding of 125-I insulin to specific erythrocyte receptors. *Diabetologia Croatica*. 1989;18:25-27.
19. Miladinović DŽ, Paunković N.: Metodološke karakteristike radioreceptorskog testa za insulin na eritrocitima. *Med Pregl* 1990;1-2:44-47.
20. Adams, D.D., Purves, H.D. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med Sch*, 1956;34:11.
21. Smith B.R., Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulines in Graves' disease. *Lancet* 1974; 2:287-291.
22. Kasagi K, Konishi J, Iida Y. Et al. A New in Vitro Assay for Human Thyroid Stimulator Using Cultured Thyroid Cells: Effect of Sodium Chloride on Adenosine 3',5'-Monophosphate Increase. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1982;54(1)108-14.
23. **Paunković DŽ: Merenje postreceptorskog efekta u tireocitima „In vitro“ nakon stimulacije receptora za tireotropin. Doktorska disertacija, Beograd, 1992.**
24. Paunković, J., Paunković, N., Nikolić, K. Procena autoimune stimulacije štitaste žlezde merenjem nastanka cAMP u suspenziji tireocita. V kongres endokrinologa Jugoslavije, Beograd. 1993.
25. Ambesi-Impimbato et al. Culture of hormone-dependent functional epithelial cells from rat thyroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980, 77(6):3455-9. doi: 10.1073/pnas.77.6.3455.
26. Kasagi K, Konishi J, Iida Y. et al.: A new in vitro assay for human thyroid stimulator using cultured thyroid cells: effect of sodium chloride on adenosine 3',5'-monophosphate increase. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(1):108-14. doi: 10.1210/jcem-54-1-108.
27. Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O. et al. The Significant Increase in Incidence of Graves' Disease in Eastern Serbia During the Civil War in the Former Yugoslavia (1992 to 1995) *THYROID*, 1998;8(1):37-41.

UDK 61:929 Љочић Д.  
UDK 614.253(497.11)(091)  
COBISS.SR-ID 153214473

## PRVA ŽENA LEKAR U SRBIJI

*Ranka Kravić (1), Marija Marković(2), Fotina Gavrić Jovanović (3), Jelena Horvat (4)*

(1) ZAVOD ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU RADNIKA ŽELEZNICE, NOVI SAD; (2) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA OPŠTE MEDICINE "PORODIČNI DOKTOR SLAVICA"; (3) DOM ZDRAVLJA VELJKO VLAHOVIĆ, VRBAS; (4) DOM ZDRAVLJA NOVI SAD, NOVI SAD

**Sažetak:** Draga Ljočić (1855–1926) je bila prva žena lekar u Srbiji i pionir u borbi za prava žena i unapređenje medicinske prakse u zemlji. Njen doprinos bio je značajan na nekoliko nivoa, uključujući medicinu, obrazovanje, prava žena i društvene reforme. Draga Ljočić je prva žena koja je stekla diplomu lekara u Srbiji. Nakon što je završila medicinske studije u Cirihu 1879. godine, vratila se u Srbiju i počela da radi kao lekar. Njen uspeh u medicini otvorio je vrata mnogim drugim ženama da se bave ovom profesijom, postavši uzor za buduće generacije. Draga Ljočić je uvela mnoge inovacije u medicinsku praksu u Srbiji. Radila je na unapređenju higijenskih uslova u bolnicama, promovisanju preventivne medicine i edukaciji stanovništva o zdravlju. Njena posvećenost unapređenju zdravstvene zaštite dovela je do mnogih poboljšanja u medicinskoj praksi i organizaciji zdravstvenih službi. Kao pionirka u medicini, Draga Ljočić je bila strastveni zagovornik obrazovanja žena. Verovala je da su obrazovanje i profesionalna emancipacija ključni za oslobađanje žena od patrijarhalnih stega. Njena borba za pravo žena na obrazovanje bila je inspiracija mnogim ženama koje su želele da se obrazuju i postanu profesionalci. Draga Ljočić je bila aktivna i u širem kontekstu društvenih reformi. Kroz svoje članstvo u različitim društvenim organizacijama i udruženjima, radila je na unapređenju prava žena, poboljšanju zdravstvene zaštite i edukaciji stanovništva. Njen rad imao je dugoročne posledice na unapređenje položaja žena i društvene reforme u Srbiji.

**Ključne reč:** Draga Ljočić, žena, lekar, pionir, reforme, unapređenje medicinske prakse, promovisanje preventivne medicine, edukacija, prava žena.

### UVOD

Draga Ljočić (1855–1926) je bila prva žena lekar u Srbiji i jedna od najistaknutijih figura u borbi za prava žena i unapređenje medicinske prakse u zemlji. Njena biografija pruža uvid u mnoge izazove s kojima se suočavala kao žena u društvu koje je bilo duboko patrijarhalno i konzervativno, ali i njenu odlučnost, hrabrost i nesebičan rad u korist drugih.

#### Porodica Drage Ljočić:

Priča o hrabroj Draginji Dragoj Ljočić počinje davne 1855. kada je ugledala svetlost dana u Šapcu u porodici cincarskog porekla. Otac Dima bavio se trgovinom, a kako je voleo isterivanje pravde, što je srpska heroina i povukla na njega, dugo je vodio spor oko jednog imanja sa bogatom šabačkom porodicom.

Kada je neočekivano izgubio ovaj slučaj na sudu, ostao je bez dinara i finansijski "uništen", ali ga to nije sprečilo da poslednju paru da lokalnom crkvenjaku da zvoni na crkvena zvona. Kada su ga meštani upitali ko je preminuo, Dima Ljočić prkosno i ogorčeno je odgovorio: "Umrta je

pravda i nju danas sahranjujem". Zbog ovoga je od načelnika "zaradio" 25 po turu, ali je isterao po svome!

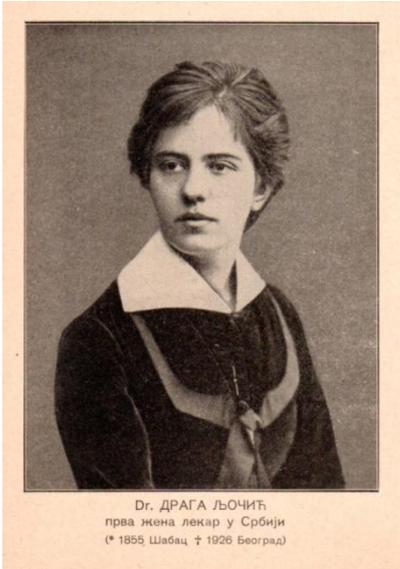
Kako bi prehranio ženu i petoro mališana, Ljočić je postao zemičkar. Znao je kolika je moć u znanju pa je decu bez obzira na nezavidan materijalni položaj školovao i ona su, u godinama koje će doći, postati neka od najznamenitijih ljudi svog vremena.

Tokom večite "borbe sa vetrenjačama" i neprekidnog rada na ličnom i društvenom napretku, Draginji se dogodila i ljubav. Ona se 1883. udala za opozicionara Rašu Miloševića, jednog od osnivača Radikalne stranke i visoko obrazovanog intelektualca bliskom idejama Svetozara Markovića. Čak je i njihovo sklapanje braka delić istorije. Draginja je bila prva Srkinja koja je posle venčanja zadržala svoje prezime i od tada se potpisivala kao Draga Ljočić Milošević.

Draga i Raša imali su petoro dece – sina Đuru i kćeri Spomenu, Radmilu, Zoru i Olgu. Radmila Milošević čvrsto je koračama majčinim stopama, završivši studije medicine u Cirihu. Od

1911. radila je u Opštoj državnoj bolnici u Beogradu [2].

### BIOGRAFIJA DRAGE LJOČIĆ



**Rano detinjstvo i obrazovanje:** Porodica Ljočić je u Šabac su oko 1820. godine došli iz Gospeša blizu Resena. Draga Ljočić rođena je u tadašnjoj Kneževini Srbiji, u uglednoj porodici. Njeni roditelji, su bili potpuno svesni značaja obrazovanja i omogućili su joj školovanje u vremenu kada je većina devojčica bila usmerena na domaće poslove. Draga je pohađala osnovnu školu u Šapcu, a zatim je nastavila obrazovanje u Beogradu, gde je završila Višu žensku školu [1].

**Studije medicine u Cirihu:** Inspirisana primerima iz Evrope i uz podršku porodice, Draga je odlučila da studira medicinu. Upisala se na Univerzitet u Cirihu, jednoj od retkih institucija koja je tada primala žene na medicinske studije. Tek nakon 3 molbe ministarstvu prosvete u tadašnjoj Srbiji je uspela da dobije stipendiju za studije. "Na kraju svoje molbe od 10. Oktobra 1873. godine podnosilac žalbe govori o oskudnom stanju u kom se nalazi, koje ne može biti promenjeno jer je izdržavaju braća koja zarađuju tek toliko koliko je njima potrebno za život" [9].

Njeno obrazovanje u Cirihu bilo je intenzivno i sveobuhvatno, a završila je studije sa odličnim uspehom, stekavši diplomu doktora medicine 1879. godine.

Tokom studija, Draga Ljočić je upoznala i ruske studentkinje preko koje se upoznala sa

idejama i učenjima ruskih nihilista. To je uticalo na formiranje njenih političkih stavova i definisalo njen odnos prema feminizmu. Čim je počeo srpsko-turski rat koji je vođen od 1876. do 1878. godine Draga Ljočić je napustila studije i pridružila se srpskoj vojsci kao bolničarka. Zbog iskazane hrabrosti i požrtvovanosti u borbi na Šumatovcu odlikovana je činom poručnika. Kada se završio rat Draga Ljočić se vratila 1879. u Cirih, gde je diplomirala sa temom "Prilog operativnoj terapiji fimbrioma materice" i tako postala prva srpska lekarka [1].

**Povratak u Srbiju i profesionalni izazovi:** Po povratku u Srbiju, Draga Ljočić se suočila s brojnim preprekama. Iako je imala potrebne kvalifikacije, suočila se s otporom i predrasudama jer je bila žena. Uprkos tome, Draga je odlučila da svoju karijeru posveti unapređenju zdravstvene zaštite u Srbiji.

Nije uspela da nađe posao u državnim bolnicama jer je ministarstvo unutrašnjih dela nekoliko puta odbilo njenu molbu za izdavanje licence za rad, sa raznim izgovorima od kojih je jedan bio taj da „joj se ne može udovoljiti na zahtev jer žene ne služe vojsku“. Ovaj odgovor je u potpunosti zanemario činjenicu da je Draga Ljočić učestvovala u ratu i u njemu stekla čin poručnika. Na kraju, na uporne zahteve Drage Ljočić da joj se prizna status lekara, tek nakon što se kneginja Natalija lično umešala i uz podršku dr Vladana Đorđevića, Ministarstvo je osnovalo specijalnu komisiju da potvrdi njenu stručnost postavljanjem „teoretičnih i praktičnih pitanja iz anatomije, fiziologije, preskripcije lekova, ginekologije, akušerstva i inih medicinskih grana“ – praktično iz cele medicine. Komisija nakon ispita, na opšte čuđenje, iskazuje zadovoljstvo znanjem doktorke Ljočić i priznaje joj diplomu, ali joj Ministarstvo daje samo dozvolu da pristupi privatnoj praksi, dok joj i dalje onemogućava zaposlenje u državnim zdravstvenim ustanovama.

Draga je otvorila privatnu ordinaciju u Gospodar Jevremovoj 6 i počela sa radom. Međutim, broj pacijenata je bio mali, zbog nepoverenja društva u nesvakidašnju pojavu izuzetno mlade žene koja se bavi medicinom, koja je u tom trenutku bila isključivo muška profesija. Ipak, Draga je nastavila da „zgražava javnost“ i svojim drugim potezima.[3]

**Rad u Prvom srpsko-turskom ratu:** Tokom Prvog srpsko-turskog rata (1876–1878), Draga je pokazala izuzetnu hrabrost i posvećenost. Kao jedina žena lekar na frontu,

radila je u bolnicama i na bojištu, pružajući medicinsku pomoć ranjenicima i bolesnicima. Njena hrabrost i stručnost stekli su joj poštovanje kolega i vojnika.

**Rad u Beogradu:** Po završetku rata, Draga se vratila u Beograd 1879. gde je nastavila da radi kao lekar sa zvanjem "doktor medicine, hirurgije, babičluka i očnih bolesti." Imala je 24 godine kad je postala prva žena lekar u Srbiji. Tadašnja Srbija nije bila spremna da prihvati ženu lekara pa je i pored stečene diplome u Cirihu morala da polaže pred komisijom u Beogradu. Komisija je bila vrlo rigorozna, ali je doktorka sve iznenadila svojim poznavanjem medicine [4].

Otvorila je privatnu praksu i ubrzo postala poznata po svojoj stručnosti i humanosti. Njen rad obuhvatao je lečenje žena i dece, ali i pružanje medicinske pomoći siromašnima i marginalizovanim grupama.

**Borba za prava žena:** Osim svog medicinskog rada, Draga Ljočić je bila aktivna u borbi za prava žena. Bila je članica i osnivačica nekoliko ženskih društava, uključujući Udruženje žena lekara, koje je imalo za cilj unapređenje obrazovanja i prava žena. Draga je verovala da su obrazovanje i profesionalna emancipacija ključni za oslobađanje žena od patrijarhalnih stega [5].

**Osnivanje ženskih organizacija:** Draga Ljočić je bila jedna od osnivača "materinskog udruženja" zajedno sa Sarom Karamrković 1904. godine, organizacije koja je pružala pomoć ženama i deci u nevolji. Kroz ovu organizaciju, Draga je radila na unapređenju zdravstvene zaštite i socijalne pomoći, organizujući humanitarne akcije i prikupljanje sredstava za siromašne i bolesne.

Bila je prvi predsednik Društva beogradskih lekara koje je osnovano 1920. godine.

**Medicinski doprinosi:** Draga Ljočić je uvela mnoge inovacije u medicinsku praksu u Srbiji. Radila je na unapređenju higijenskih uslova u bolnicama, promovisanju preventivne medicine i edukaciji stanovništva o zdravlju. Njena posvećenost unapređenju zdravstvene zaštite dovela je do mnogih poboljšanja u medicinskoj praksi i organizaciji zdravstvenih službi. "Učestvovala je u svim ratovima koje je Srbija vodila od 1876.-1915. godine. U dva

srpsko-turska rata radila je kao sanitetski poručnik." "Došli su balkanski ratovi: Prvi od 17. Oktobra do 3. Novembra 1912. godine. Drugi od 29. juna do 10. avgusta 1913. godine. Imala je već 57 godina i bila načetož zdravlja, ali ne štedeći sebe radila je danonočno u ambulanti za građanstvo i sirotinju i u bolnici beogradske dobrotvora Nikole Spasića".

**Kasniji život i nasleđe:** Draga Ljočić je nastavila da radi kao lekar sve do svojih poznijih godina. Nije imala pravo da radi u državnoj službi i nije stekla ravnopravnost sa muškim kolegama sve do pred kraj karijere. Tek nakon prvog svetskog rata kada se vratila u domovinu 1919. dobija zvanje "pravog" lekara i otvara put drugim ženama u medicini. Krajem 1924. ostvaruje pravo na penziju i kao lekar uprave Monopola. Njena posvećenost medicini i borbi za prava žena ostavila je dubok trag u srpskom društvu. Umrle je 1926. godine, ali njeno nasleđe živi i danas. Draga Ljočić ostaje inspiracija mnogim ženama koje se bave medicinom i bore za jednakost i prava žena [5].

#### ZAKLJUČAK

Draga Ljočić je svojim radom i životom pokazala izuzetnu hrabrost, odlučnost i nesebičnost. Kao prva žena lekar u Srbiji, otvorila je vrata mnogim drugim ženama da se bave medicinom i drugim profesijama. Njena borba za prava žena i unapređenje zdravstvene zaštite ostavlja trajno nasleđe koje inspiriše i podseća na značaj jednakosti, obrazovanja i humanosti.

Priča o Draginji Dragi Ljočić je jedno od prvih verodostojno zabeleženih svedočanstava o doprinosu žena u napretku srpskog modernog društva. Bila je to žena koja je mogla doslovce sve – da bude četvrta devojka sa univerzitetskom diplomom lekara u Evropi, da svojim dobroćinstvom, znanjem i veštinom isceljivanja brani boje Srbije u čak četiri rata, da rodi petoro dece i održi skladan brak, da bude dobar i požrtvovan prijatelj, da se bori za prava žena i njihov bolji položaj, da radi na unapređenju doktorske profesije, da prevodi stručnu literaturu, i na sve to – brine o napuštenoj i odbačenoj deci.

Na kraju, čini se da i nije bilo potrebno da bude ravnopravna sa muškim kolegama. Jer, Draga Ljočić bila je mnogo više od njih [2]!

**LITERATURA**

1. Pantelić, Ivana; Milinković, Jelena; Škodrić, Ljubinka. Dvadeset žena koje su obeležile XX vek u Srbiji. Beograd: NIN. 2013.
2. Stefana Pavlović: Istorijski zabavnik (novembar 2020). dostupno na: <https://www.istorijskizabavnik.rs/blog/draga-ljocic-prva-srpska-doktorka>
3. Ktarina: Draga Ljočić prva srpska doktorka i veliki borac za prava žena, Rasejanje info (septembar 2020) dostupno na: <https://www.rasejanje.info/2020/09/26/draga-ljocic-prva-srpska-doktorka-i-veliki-borac-za-prava-zena/>
4. Vladimir T. Jokanović, Milorad Žikić i grupa autora-jokanović 75 godina života, %0 godina umetničkog rada, 2011, Novi Sad, 2011;164.
5. Srpsko lekarsko društvo, grupa autora: 800 godina srpske medicine (2011), autor dr Branislava Stanimirov DZ Novi Sad-Moj Idol-Prva žena srpski lekar, 2011;153-159.
6. Aleksandar Savić, "Draga Ljočić: Život i rad prve žene lekara u Srbiji", Beograd.2005;85-90.
7. Marina Blagojević, "Žene u srpskoj medicini: istorijat i doprinosi", Novi Sad. 2010.
8. "Prvi srpski ratni lekar: Draga Ljočić", Istorijski arhiv Srbije, Beograd. 2015.
9. Vladimir Grujić-Zalaganje Drage Ljočić da postane državni stipendista za medicinske studije u Cirihu, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1969;382-383.

## 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 vankuerskim 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 nereceniranih sažetaka u zbornicima radova).

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

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

Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije (2 recenzenta) biće 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 ( $^{\circ}\text{C}$ ), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mmHg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

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

#### STRUKTURA RADA I PRIPREMA RUKOPISA.

Svi podnaslovi se pišu velikim masnim slovima (bold). Originalni rad, metaanaliza, 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 nabraja 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 spectroscopic 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**

---