

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 pisaćoj 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.

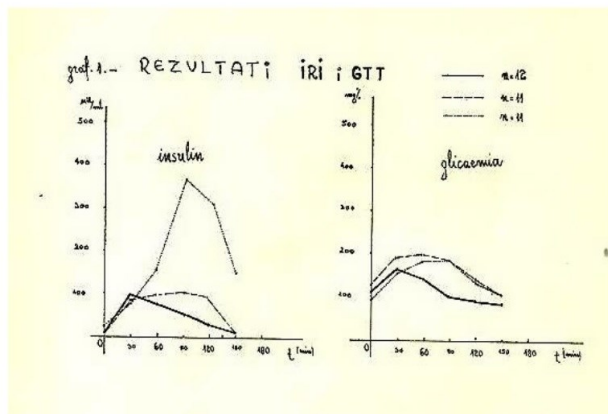
*Pravljenje grafikona* sastojalo se od mnogo problema

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.

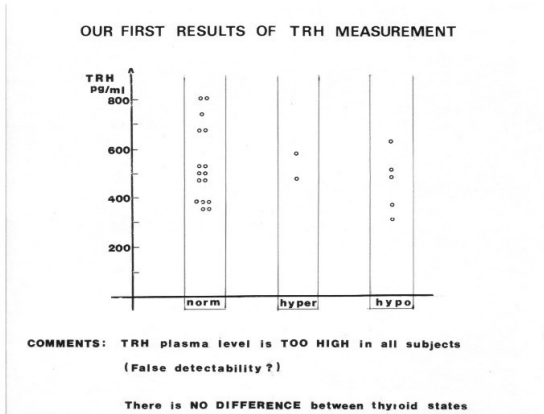
*Izrada dijapozitiva*, negativni, plavi slajdovi, kolor.

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 projektovale 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 (Žitorada 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 kolegici 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 jednostavija 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 eitrocitima. 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 sa karcinomom ovarijuma. *Jugosl. ginekol. perinatol* 1989;29:83-85.
9. Milavec V, Paunović R, Vasiljević 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 eritrocitima. *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  $^{125}\text{I}$  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-Impombato 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.