

# **APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM**

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU    ISSN 0352-4825





# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

## ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE  
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME  
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-  
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-  
GRE SERVATURUM ESSE....



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM. HIGI-  
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA  
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ĆU OVI  
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM  
MOĆIMA / SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI  
OČUVATI....

INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA \* INDEXED IN SCINDEKS BETA \* COBISS.SR-ID 8421890 \* ISSN 0352-4825

Glavni i odgovorni urednik: Prim. dr **Ninoslav Zlatanović**  
Predsednik Uređivačkog odbora: Prim. dr sc. **Saša Grgov**  
Uređivački odbor:  
Dr sc. **Zoran Anđelković**,  
Prim. dr **Tomislav Tasić**,  
Prim. dr **Miomir Prokopović**,  
Dr **Radomir Mitić**,  
Dr **Dragan J. Jovanović**,  
Dr **Vladimir Marković**,  
Dr **Goran Mladenov**,  
Prim. dr **Vanja Ilić**,  
Dr **Nenad Zdravković**,  
Mr sc. dr **Dragana Kocić**,  
Prim. mr sc. dr **Suzana Milutinović**,  
Dr **Suzana B. Mitić**,  
Dr **Zoran Janković**,  
Dr **Vesna Milosavljević**,  
Dr **Aleksandar Ivanović**.

Redakcijski odbor:  
Akademik **Jovan Hadži-Dokić** (Beograd),  
Akademik **Goran Stanković**, (Beograd),  
Prof. dr **Gordana Kocić** (Niš),  
Prof. dr **Desimir Mladenović** (Niš),  
Prof. dr **Aleksandar Nagorni** (Niš),  
Prof. dr **Dragan Krasić** (Niš),  
Prof. dr **Ivan Micić** (Niš),  
Prof. dr **Dragan Stojanov** (Niš),  
Prof. dr **Saša Milenković** (Niš),  
Dr sc. **Goran Cvetanović** (Leskovac),  
Doc. dr **Gordana Stanković Babić** (Niš),  
Dr sc. **Rade R. Babić** (Niš),  
Doc. dr **Milan T. Stojičić** (Beograd),  
Doc. dr **Sonja Šalinger Martinović** (Niš),  
Doc. dr **Andrej Veljković** (Niš)  
Doc. dr **Maja Simonović** (Niš),  
Prof. dr **Miodrag Krstić** (Beograd),  
Prof. dr **Nevena Kalezić** (Beograd),  
Prim. dr sc. **Miodrag Damjanović** (Niš),  
Doc. dr **Dejan Veličković** (Beograd),  
Prof. dr **Biljana Radovanović Dinić** (Niš),  
Ass. dr sc. **Marko Jevrić** (Beograd),  
Prim. dr sc. **Mirjana Miličković** (Leskovac),  
Prim. mr sc. dr **Stevan Glogovac** (Niš).

Lektor: **Ninoslav Zlatanović**

Tehnički urednik: **Čedomir Đorđević**

Kategorizacija časopisa: **M53**

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
štampan je 4. februara 1984. godine. Godišnji volumen sadrži četiri sveske koje  
izlaze tromesečno.

Izdavač časopisa: **Okružna podružnica SLD Leskovac**

Za izdavača: **Prim. dr Milan Petrović**, predsednik Okružne podružnice  
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu

Štampa: **SVEN - Niš**  
Tiraž: **300 komada**

Adresa uredništva: 16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411

[www.sld-leskovac.com](http://www.sld-leskovac.com) E-mail: [podruzница.sldle@gmail.com](mailto:podruzница.sldle@gmail.com)

žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac



# SADRŽAJ CONTENTS

## ORIGINALNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

### 123. Uticaj na stvaranje vrednosti, stavova i modela ponašanja žena u vezi sa preventivnim pregledima dojke

Influence on the creation of values, attitudes and patterns of behavior of women in relation to preventive breast examinations

*Sadbere Kamberi, A. Kamberi,  
L. Kamberi, E. Antić*

## PREGLEDNI RADOVI REVIEW ARTICLES

### 133. Covid-19 i kardiometabolički poremećaji

Covid-19 and cardiometabolic disorders

*Goran Z. Cvetanović, N. Dimitrijević*

### 139. Covid-19 i crevna mikrobiota

Covid-19 and intestinal microbiota

*Saša Grgov, B. Radovanović Dinić,  
T. Tasić, I. Grgov*

## STRUČNI RADOVI PROFESSIONAL ARTICLES

### 145. Detekcija i identifikacija slabih tačaka u mamografiji

Detection and identification of weak points in mammography

*Arta Kamberi, S. Kamberi,  
L. Kamberi, E. Antić*

## PRIKAZ SLUČAJA CASE REPORT

### 153. Respiratori centar - nova organizaciona jedinica Opšte bolnice Leskovac, njen značaj i specifičnosti

Respiratory center - a new organizational unit of the general hospital in Leskovac, its significance and specifics

*Slobodan Gavrilović*

## ISTORIJA MEDICINE HISTORY OF MEDICINE

### 157. Žene Doma zdravlja Žitište - kratak prilog za istoriju medicine

Women of the health centre Žitište - a brief contribution to the history of medicine

*Vinka Repac*

## IN MEMORIAM

### Uputstvo autorima

Instructions to authors



## ORIGINALNI RADOVI

Primljen: 4. X 2021.

Prihvaćen: 15. X 2021.

## UTICAJ NA STVARANJE VREDNOSTI, STAVOVA I MODELA PONAŠANJA ŽENA U VEZI SA PREVENTIVnim PREGLEDIMA DOJKE

Sadbere Kamberi<sup>1</sup>, Arta Kamberi<sup>2</sup>, Lendita Kamberi<sup>3</sup>, Eržika Antić<sup>4</sup><sup>1</sup> Medica H, Poliklinika, Priština, KiM, Srbija,<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Priština, Centar za radiologiju, Priština, KiM, Srbija,<sup>3</sup> American Hospital-Priština, Priština, KiM, Srbija,<sup>4</sup> Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Federacija Bosna i Hercegovina**SAŽETAK**

**Uvod:** Rak dojke je zločudna (maligna) izraslina koja se razvija iz žlezdanog tkiva dojke kada normalne ćelije dojke promene svoja svojstva i počnu da se ubrzano i ne-kontrolisano dele (umnožavaju) i uništavaju okolno zdravo tkivo. Važno je znati da ukoliko se rak dojke otkrije u ranijim stadijumima, utoliko su šanse za izlečenje veće.

**Cilj sprovedenog istraživanja** je bio da se utvrde vrednosti, znanja, stavovi i modeli ponašanja žena u vezi sa prevencijom raka dojke.

**Metode rada:** Istraživanje je sprovedeno u 2021. godini u UKC Priština, a reprezentativni uzorak čini 154 žena različite starosne dobi, pola, stručne spreme i bračnog statusa. Kao metod istraživanja korišćen je anketni upitnik.

**Rezultati:** Najveći broj ispitanica ima dvoje dece (42,2%). Skoro svaka druga žena je dojila svoje dete u trajanju 2-6 meseci (43,2%). Polovina ispitanica, redovno koristi kontracepciju (50,6%). Malo više od polovine anketiranih žena (53,2%) su pušači. Skoro sve anketirane žene su se izjasnile da su izložene stresu (90,3%). Više od polovine anketiranih žena (63,6%) smatra da vodi računa o svojoj ishrani. Četiri petine žena (81,2%) ponekad konzumira alkohol. Skoro sve žene su barem jednom bile na pregled dojki kod ginekologa (92,8%). Dve trećine ispitanih žena nikad nije bilo na mamografski pregled dojke (66,2%).

Zaključujemo da je ukupan nivo znanja o raku dojke kod više od polovine ispitanica je nizak. Najveći broj ispitanica ima pozitivan stav u odnosu na korist skrining testa. Više od dvije trećine ispitanica je spremno da zbog straha od obolevanja od raka dojke promeni svoje životne navike.

**Ključne reči:** karcinom dojke, prevencija, zdravstveno prosvetovanje, ponašanje

**SUMMARY**

**Introduction:** Breast cancer is a malignant (malignant) growth that develops from the glandular tissue of the breast when normal breast cells change their properties and begin to divide (multiply) rapidly and uncontrollably and destroy the surrounding healthy tissue. It is important to know that if breast cancer is detected at an earlier stage, the chances of a cure are higher.

**The aim of the study** was to determine the values, knowledge, attitudes and patterns of behavior of women in relation to the prevention of breast cancer.

**Methods of work:** The research was conducted in 2021 in KC Pristina, and a representative sample consists of 154 women of different ages, genders, education and marital status. A survey questionnaire was used as a research method.

**The results:** The largest number of respondents have two children (42.2%). Almost every other woman breastfed her child for 2-6 months (43.2%). Half of the respondents regularly use contraception (50.6%). Slightly more than half of the surveyed women (53.2%) are smokers. Almost all surveyed women stated that they were exposed to stress (90.3%). More than half of the surveyed women (63.6%) believe that they take care of their diet. Four-fifths of women (81.2%) sometimes consume alcohol. Almost all women have had a breast examination by a gynecologist at least once (92.8%). Two-thirds of the women surveyed had never had a mammogram (66.2%).

It is concluded that the overall level of knowledge about breast cancer in more than half of the respondents is low. Most of the respondents have a positive attitude towards the benefits of the screening test. More than two thirds of the respondents are ready to change their life habits due to the fear of getting breast cancer.

**Key words:** breast cancer, prevention, health education, behavior.

## UVOD

Rak dojke je najčešća maligna bolest kod žena. U razvijenim zemljama zabeležen je pad smrtnosti od raka dojke prevashodno zbog dijagnostike oboljenja u ranom stadijumu bolesti udruženo sa boljom efikasnošću terapije koja se primenjuje u lečenju ovih žena. Rak dojke se u odmakloj fazi bolesti kod nas i u zemljama u okruženju, otkriva kod većeg procenta žena u poređenju sa razvijenim zemljama. Iako učestalost karcinoma dojke raste sa godinama života (50% žena sa rakom dojke bolest otkriva u životnom dobu od 60 i više godina), 2% svih žena koje obolevaju od raka dojke mlađe su od 35 godina, a 5% mlađe od 40 godina.<sup>1</sup>

Karcinom je danas jedan od glavnih neprijatelja čovečanstva, a procena Svetske zdravstvene organizacije je da se svake godine kod više od 12 miliona ljudi otkrije ova opaka bolest.<sup>2</sup>

Oko 30-40% slučajeva obolevanja od raka se može sprečiti, a jedna trećina slučajeva se može izлечiti ukoliko se dijagnostikuje u ranoj fazi bolesti i lečenje započne na vreme. Zdravi stil života i redovni odlasci kod lekara, u smislu prevencije i kontrole, u velikoj meri mogu smanjiti, broj obolelih i umrlih, a pri tome ne treba gubiti iz vida da je čak 90% slučajeva karcinom izlečiv, ukoliko je otkriven u ranijoj fazi.<sup>2</sup>

Oko 15% slučajeva raka dojke javlja se kod žena u čijim porodicama postoje slučajevi raka dojke ali se ne mogu dovesti u vezu sa poznatim kancerskim sindromima. Žene koje imaju prvo-stepenu rođaku (majka, sestra) sa rakom dojke imaju dva puta veći rizik za rak dojke od ostalih žena. U slučaju više obolelih prvostepenih rođaka ili rođaka koje su obolele pre 50. godine starosti, rizik se povećava; na primer, rizik je do tri puta veći kod dve i do četiri puta veći kod tri ili više obolele prvostepene rođake. Preko 85% žena koje imaju prvo-stepenu rođaku sa rakom dojke nikada neće oboljeti od raka dojke. Od žena koje obole od raka dojke, 87% nema nije-dnu prvostepenu rođaku sa rakom dojke.<sup>3,4</sup>

Rak dojke se može javiti i u sklopu drugih naslednih kancerskih sindroma kao što su Li-Fraumeni ili Cowden sindrom, ali su oni mnogo ređi. U Li-Fraumeni sindromu, germinativne

promene u TP53 genu dovode do pojave sarkoma, leukemija i drugih tumorâ, najčešće još u detinjstvu, kao i pojave karcinoma dojke kod mlađih žena. Rizik za rak dojke se kreće od 56 do 90%. U Cowden sindromu, promena u PTEN genu dovodi do vidljivih anomalija, raka dojke, raka štitaste žlezde i drugih malignih bolesti. Rizik za rak dojke se kreće od 25 do 50%.<sup>4</sup>

Izlaganje visokim dozama ionizujućeg zračenja pre 30. godine povezuje se sa povećanim rizikom za rak dojke nakon 10 i više godina. Rizik zavisi od doze i godina starosti pri izlaganju, i najveći je za ekspozicije nastale tokom puberteta. Rizik za rak dojke je 9-11% viši kod žena koje su imale radioterapiju zbog raka suprotne dojke nego kod žena koje su imale samo hirurško lečenje. Radiološka dijagnostika uključuje mnogo niže doze zračenja od radioterapije i da je 0,1% slučajeva raka dojke kod žena mlađih od 75 godina posledica dijagnostičkih procedura. Procenjuje se da je 0,03-0,06% slučajeva raka dojke prouzrokovano mamografskim pregledima.<sup>3,4</sup>

Mogućnosti primarne prevencije raka dojke su veoma ograničene. Naime, većina žena oboljelih od raka dojke nema nijedan poznati faktor rizika (izuzev ženskog pola i eventualno godina starosti). Pored toga, na većinu najznačajnijih poznatih faktora rizika je nemoguće uticati (pol, starost, prethodni rak dojke).<sup>5</sup>

Rizik se može u izvesnoj meri smanjiti zdravim načinom života ili primenom hemopreventivnih agenasa (pristup koji se istražuje uglavnom u visokorizičnim grupama žena). Kod žena sa naslednom predispozicijom za rak dojke, primenjuju se i profilaktičke hirurške intervencije.

Sekundarna prevencija obuhvata rano otkrivanje i skrining.

Rano otkrivanje podrazumeva prepoznavanje ranih znakova i simptoma raka dojke i usmerno je na otkrivanje raka dojke u što ranijem stadijumu.

Klinički pregled podrazumeva inspekciju i palpaciju dojki i palpaciju pazušnih, natključnih i potključnih jama. Ne postoji dokazi da klinički pregled dojki kao skrining test može da dovede do smanjenja smrtnosti od raka dojke u obuhva-

ćenoj populaciji; zbog toga se ne može primenjivati kao jedini test odnosno zamena za mamografiju. Međutim, klinički pregled može povećati efikasnost mamografskog skrininga, pa se preporučuje njegovo sprovođenje na godinu dana kod svih žena počevši od 40. godine starosti.

Samopregled podrazumeva inspekciju i palpaciju dojki i palpaciju paušnih jama koje žena sama sprovodi svakog meseca ili periodično, u nekom drugom intervalu, počevši od 30. godine života. Pojedine stručne asocijacije preporučuju samopregled dojki kao meru u sklopu podizanja svesti žena o značaju pregleda dojki. Međutim, rezultati do sada sprovedenih studija nisu potvrdili da redovno sprovođenje samopregleda dojki dovodi do smanjenja smrtnosti od raka dojke, a ustanovljeno je da se učestalost biopsija zbog benignih promena značajno povećava tako da se samopregled dojki ne preporučuje kao skrining test.

Skrining predstavlja prepoznavanje do tada neprepoznate bolesti, korišćenjem skrining testa u prividno zdravoj populaciji koja ne pokazuje znake bolesti. Skrining test je pregled koji se primenjuje u cilju otkrivanja maligne bolesti u ranoj fazi ili otkrivanja prekancerskih promena. Skrining test treba da bude visoko senzitivan, specifičan, lako primenjiv i relativno jeftin. Definitivna dijagnoza postavlja se daljim dijagnostičkim postupcima. Osnovni cilj skrininga za maligne bolesti je smanjivanje mortaliteta, a u nekim slučajevima i incidence, bolesti za koju se skrining organizuje. Skrining može biti oportuni ili organizovani.

Organizovani skrining program podrazumeva organizovano pozivanje i primenu skrining testa u definisanoj cilijnoj populaciji (osoba definisanog pola i starosti) određene teritorije (cele zemlje, regiona, opštine i dr.) uz kontrolu kvaliteta, monitoring i izveštavanje.<sup>6</sup>

Oportuni skrining predstavlja nesistematsku primenu skrining testa kod osoba koje same zahtevaju pregled ili im tokom posete lekaru iz drugog razloga lekar preporuči skrining test.

Da bi skrining bio uspešan neophodno je omogućiti:

1. veliku pokrivenost i visok obuhvat ciljne populacije;
2. blagovremenu i adekvatnu dalju dijagnostiku osobu sa pozitivnim nalazom i ukoliko je potrebno;
3. prikupljanje podataka putem informacionog sistema;
4. kontrolu kvaliteta.

Jedan od najvažnijih prediktora uspešnosti skrininga programa je obuhvat odnosno procenat osoba iz ciljne populacije koje su objavile skrining pregled. Organizovani skrining programi sa slanjem poziva za skrining pregled postižu najbolji obuhvat ciljne populacije i zbog toga su efikasniji od oportunog skrininga.

Prema preporukama međunarodnih stručnih asocijacija izrađenim na osnovu rezultata istraživanja i prema našim nacionalnim preporukama, skrining programi se organizuju za tri lokalizacije: dojku, grlić materice i debelo crevo.

Skrining raka dojke sprovodi se primenom mamografskog pregleda. Veliki randomizovani trajali potvrđili su značajno smanjenje smrtnosti od raka dojke kod žena uključenih u mamografski skrining program.<sup>7</sup>

U zemljama, uglavnom razvijenim, u kojima se skrining uspešno primenjuje već nekoliko decenija, zabeležen je dramatičan pad smrtnosti od raka dojke.

U Evropi, većina zemalja ima organizovane skrining programe za rak dojke. Programi se sprovode u skladu sa evropskim vodičem (European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis) u kojem se navodi da je za značajno smanjenje smrtnosti raka dojke neophodno postići obuhvat od najmanje 70%.<sup>7</sup>

U većini evropskih zemalja organizovani skrining program podrazumeva mamografski pregled na dve godine kod žena starosti od 50 do 69 godina sa prosečnim rizikom. U pojedinim zemljama preporuke se razlikuju tako da se, na primer, u Velikoj Britaniji, mamografski skrining pregledi sprovode na 3 godine.<sup>7</sup>

Oportuni skrining je jedina opcija u sredinama u kojima ne postoji organizovani skrining

program. U poređenju sa organizovanim skrining programom, dokazi koji govore u prilog efikasnosti ovog modela skrininga su skromni.

Međutim, oportuni skrining se beleži i u zemljama u kojima postoji organizovan program.

Jedan od primera je Francuska u kojoj postoji organizovani nacionalni skrining program od 2004. godine i u kojoj i dalje jedan broj žena odlazi na oportuni skrining, a jedan ne odlazi uopšte na mamografske pregledе.<sup>7</sup> Razlozi za oportuni skrining mogu biti nedovoljno znanje i nepoverenje u organizovani skrining program, kao i navika žena da odlaze na redovne pregledе kod svog ginekologa; među ženama koje ne odlaze na pregledе, razlozi su često povezani sa znanjem i stavovima žena o mamografiji.

U slučaju da kod žene postoji povećan rizika za rak dojki, planira se individualni režim pregleda prilagođen stepenu rizika. Ovakav režim može uključivati otpočinjanje redovnih pregledа u mlađoj životnoj dobi, uključivanje drugih dijagnostičkih metoda, sprovođenje pregledа u kraćem intervalu, uključivanje mera za smanjenje rizika i dr.

Svaka žena može da oboli, pri čemu rizik raste sa godinama života. Iako se rak dojke može javiti i ranije, rizik počinje značajno da raste posle 40 godine života. Tačni uzroci i detaljni mehanizmi nastanka karcinoma dojke još uvek nisu dovoljno poznati. Faktori koji smanjuju rizik od nastanka karcinoma dojke su dojenje i veći broj trudnoća.

Nivo znanja, stavovi i ponašanje žena u odnosu na skrining raka dojke zavise od socijalnih, kulturoloških, ekonomskih i brojnih drugih faktora i razlikuju se od zemlje do zemlje.<sup>8</sup>

Epidemiološki podaci o raku dojke, kao i podaci o odzivu žena u sklopu skrining programa ukazuju da je neophodno preduzeti mere kako bi se povećao broj žena koje redovno odlaze na preventivne mamografske pregledе.<sup>9</sup>

## CILJ RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

- Ispitati životno doba žena u kome najčešće obolevaju od raka dojke.

- Ispitati porodičnu anamnezu za rak dojke kod bliskih rođaka (majka, babe po ocu ili majci, rođene sestre, čerke).
- Ispitati genetičke faktore žena sa dijagnozom raka dojke.
- Ispitati da li gojaznost povećava rizik u žena u menopauzi.
- Ispitati uticaj hormonskih faktora: prva menstruacija pre 11. godine (rana menarha) i kasna menopauza (posle 54. godine).
- Ispitati uticaj starosne dobi žena koje nisu rađale ili su iznеле prvu trudnoću u kasnijim godinama (posle 30. godine).
- Ispitati uticaj korišćenja hormonske supstitucione terapije koja sadrži estrogen i progesteron kod žena nakon ulaska u menopauzu.
- Ispitati uticaj izloženosti ionizujućem zračenju.
- Ispitati uticaj fizičke neaktivnosti.

## METODE RADA

U istraživanju je korišćen anonimni upitnik, koji je ispunilo 154 žena različite starosne strukture, obrazovanja, bračnog statusa, rađanja i drugo.

Anketni upitnik sadrži ukupno 25 pitanja o opštim podacima i podacima koja se odnose na riziku faktore i zdravih stilova života.

Za potrebe izrade rada korišćene su više odbaranih metoda koje su prilagođene istraživačkom području u vezi sa definisanim temom anketnog upitnika.

Studija znanja, stavova i ponašanja (KAP studija) u odnosu na rak dojke sprovedena je 2021. godine u UKC Priština, među ženama svih starosti. Ukupno je obuhvaćeno 154 žena.

## Instrumenti merenja

Istraživanje je bilo dobrovoljno i anonimno.

Ispitanice su samostalno popunjavale standardizovani upitnik.

Upitnik je konstruisan na osnovu praktičnih iskustava u radu sa zdravom populacijom u oblasti prevencije raka dojke, ženama obolenim od raka dojke kao i na osnovu upitnika korišće-

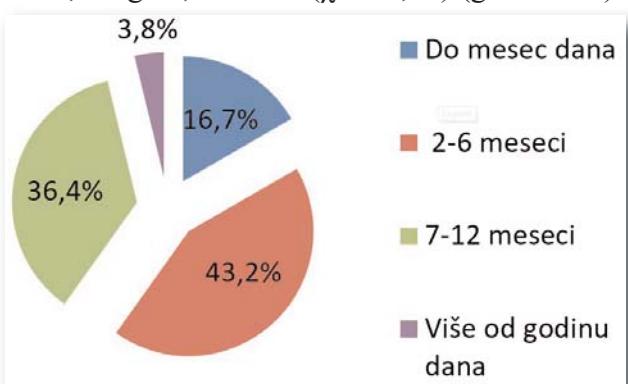
nih u sličnim istraživanjima u drugim populacijama.

Dobijeni rezultati anketnim upitnikom su obrađeni statističkim metodama, deskriptivno-statistička obrada. U oblasti elementarne statističke korišćene su tehnike sređivanja podataka, grafičkog predstavljanja raspodele učestalosti mere centralne tendencije. U utvrđivanju odnosa, između nezavisne i zavisnih varijabli, korišćeno je zaključivanje o pouzdanosti i značajnosti statističkih mera i razlika između varijabli (Hi kvadrat test).

## REZULTATI

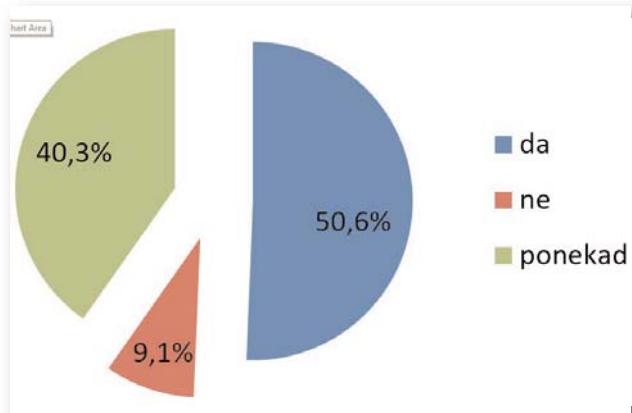
Upitnikom je obuhvaćeno 154 pacijentkinja. Najmlađa učesnica u ovom istraživanju imala je 23 godine, a najstarija 75 godine, dok je prosečan broj godina 46,42 (SD=12,771). Više od polovine ispitanica je sa srednjim obrazovanjem (53,9%). Najveći broj ispitanica je iz gradske sredine (79,2%), dok je svaka peta žena iz ruralne sredine. Najveći broj ispitanica je u braku (66,9%), razvedenih i udovica je ukupno 24%, što je skoro četvrtina, a najmanje je neudatih (9,1%). Najveći broj ispitanica ima dvoje dece (42,2%), skoro svaka šesta ima tri i više dece, dok je bez dece 14,3% ispitanica ( $\chi^2=30,36$ ). Period rađanja prvog deteta: od 19-25 godine i od 26-32 godine je najveći (88,6%), a najmanji, što je i očekivano, u periodu do 18. godine (4,5%). ( $\chi^2=81,51$ ). Većina žena koje imaju decu su ih i dojile (74,2%), dok svaka četvrta žena nije dojila svoje dete.

Skoro svaka druga žena je dojila svoje dete u trajanju 2-6 meseci (43,2%), a više od godinu dana, svega 3,8% žena ( $\chi^2=51,70$ ) (grafikon 1).



Grafikon 1. Dužina dojenja

Polovina ispitanica, redovno koristi kontracepciju (50,6%), dok skoro svaka deseta nikad ne upotrabjava kontraceptivna sredstva (9,1%). ( $\chi^2=43,22$ ) (grafikon 2)



Grafikon 2. Korišćenje kontracepcije

Skoro polovina žena koje su koristile kontracepciju ili je to radilo ponekad, izjasnilo se da su koristile oralnu kontracepciju (45%), dok 20% žena nikad je nije koristilo ( $\chi^2=13,36$ ). Od ukupnog broja žena koje su koristile oralnu kontracepciju, godinu dana je uzimalo 79,1%, a svega 2,2% je koristilo više od 10 godina ( $\chi^2=144,18$ ).

U porodičnoj anamnezi, 19,2% ispitanica se izjasnilo da su imale slučajeve karcinoma u porodici, dok je 80,8% negiralo tu bolest.

Prvu menstruaciju je dobilo tri četvrtine anketiranih žena u starosnoj dobi 12-15 godine, a svega 5,5% preko 15. godine starosti ( $\chi^2=122,53$ ).

Malo više od polovine anketiranih žena (55,2%) su pušači, nepušaća je 18,1%, dok je malo više od četvrtine uspelo da ostavi cigarete ( $\chi^2=39,97$ ).

Skoro sve anketirane žene su se izjasnile da su izložene stresu (92,3%) a samo dve žene nisu (1,3%) ( $\chi^2=224,75$ ).

Više od polovine anketiranih žena (64,6%) smatra da vodi računa o svojoj ishrani, dok skoro svaka šesta žena (16,8%) nikad ne vodi računa o svojoj ishrani. ( $\chi^2=64,67$ ).

Malo više od tri četvrtine anketiranih žena (76,3%) smatra da ima veću telesnu težinu, dok 8,4% misli da nema višak kilograma ( $\chi^2=122,6$ ).

Fizičkom aktivnošću se bave 49,6% ispitanica, dok je 14,9% fizički neaktivno ( $\chi^2=27,55$ ).

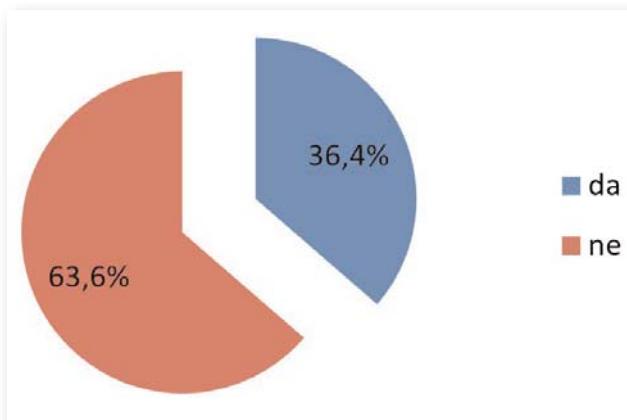
Više od četiri petine žena (85,2%) nikad ne konzumira alkohol, dok redovno koriste 1,9% žena ( $\chi^2=162,4$ ).

Skoro sve žene, makar jednom u životu, su imale kontakt sa rendgenom (94,2%) ( $\chi^2=240,56$ ).

Skoro sve žene su barem jednom bile na pregled dojki kod ginekologa (91,8%), dok samo 5,1% žena nikad nije otišlo na takav pregled ( $\chi^2=48,18$ ).

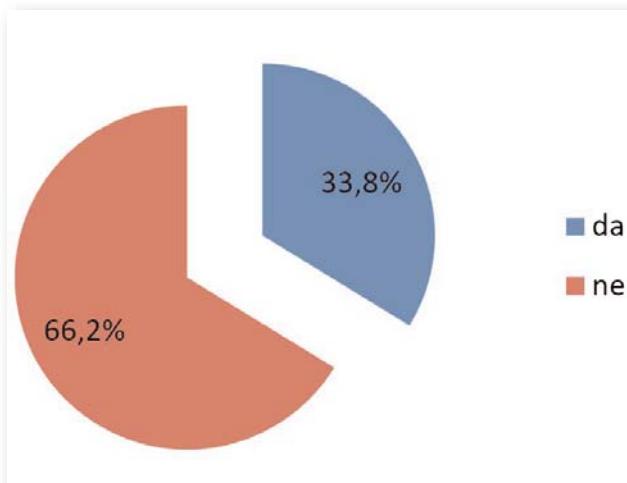
Više od tri četvrtine žena nije informisano o pravilnom načinu samopregleda dojke (76,6%)

Dve trećine anketiranih žena (63,6%) se izjasnilo da sprovode samopregled dojke, dok 36,4% ga ne sprovodi (grafikon 3)



Grafikon 3. Sprovođenje samopregleda dojke

Dve trećine isptanih žena nikad nije bilo na mamografski pregled dojke (66,2%) dok su ostale bile barem jednom.



Grafikon br. 4 Mamografski pregled dojki

## DISKUSIJA

Vrinten C i saradnici su sproveli sličnu studiju ovoj kod žena koje su imale približno isti broj dece: dvoje dece (40,1%), skoro svaka sedma ima tri i više dece, dok je bez dece 20,3% ispitanica.<sup>10</sup>

Takođe, u istoj studiji dolazi se do sličnih rezultata našim: period rađanja prvog deteta: 19-25 godine i 26-32 godine je najveći (78,5%), a najmanji, što je i očekivano, u periodu do 18. godine (3,5%).<sup>11</sup>

U studiji koju su sproveli Wu Y i sar. dobiveni su rezultati da većina žena koje imaju decu su ih i dojile (50,2%), dok svaka treća žena nije dojila svoje dete.<sup>12</sup>

Ovo istraživanje pokazuje da je skoro svaka druga žena dojila svoje dete u trajanju 2-6 meseci, a više od godinu dana, manje od 2% žena. Istraživanje kojim su se bavili Vogel VG i sar, pokazuje da skoro svaka treća žena je dojila svoje dete u trajanju 2-6 meseci (33,2%), a više od godinu dana, svega 1,8% žena.<sup>13</sup>

Polovina ispitanica, redovno koristi kontracepciju, dok skoro svaka deseta nikad ne upotrebljava kontraceptivna sredstva. U istraživanju Abroms L i sar. skoro dve trećine ispitanica, redovno koristi kontracepciju (70,5%), dok nikad ne upotrebljava kontraceptivna sredstva (5,1%).<sup>13</sup>

Skoro polovina žena koje su koristile kontracepciju ili je to radilo ponekad, izjasnilo se da su koristile oralnu kontracepciju, dok petina žena nikad je nije koristilo. U studiji Acheson LS i saradnici rezultati koji se odnose na korišćenje kontracepcije, više od polovine žena koje su koristile kontracepciju ili je to radilo ponekad, izjasnilo se da su koristile oralnu kontracepciju (62%), dok 5% žena nikad je nije koristilo.<sup>14</sup>

U ovom istraživanju, od ukupnog broja žena koje su koristile oralnu kontracepciju, godinu dana je uzimalo malo više od tri četvrtine žena a neznatan broj je koristilo više od 10 godina. Bogusz R i sar. u svojoj studiji navode da je od ukupnog broja žena koje su koristile oralnu kontracepciju, godinu dana je uzimalo 85,1%, a 10,2% je koristilo više od 10 godina.<sup>15</sup>

U porodičnoj anamnezi, skoro dve petine ispitanica se izjasnilo da su imale slučajeve karcinoma u porodici, dok je nešto više od dve petine negiralo tu bolest. Chamot E i sar. u svojoj studiji ističu da je u porodičnoj anamnezi, 32,2% ispitanica imalo slučajeve karcinoma u porodici, dok je 40,8% negiralo tu bolest.<sup>16</sup>

Prvu menstruaciju je dobilo tri četvrte anketiranih žena u starosnoj dobi 12-15 godine, a veoma mali broj preko 15. godine starosti. Boniol M i sar. u svojoj studiji navode da je prvu menstruaciju dobilo četiri petine anketiranih žena u starosnoj dobi 12-15 godine, a svega 3,5% preko 15. godine starosti.<sup>17</sup>

Malo više od polovine anketiranih žena su pušači, nepušača je manje od petine, dok je malo više od četvrte uspelo da ostavi cigarete. Facione N i sar. navode da je manje pušača među ženskom populacijom. Malo više od polovine anketiranih žena (55,2%) su nepušači, pušača je 22,2%, dok je malo manje od četvrte uspelo da ostavi cigarette.<sup>18</sup>

Skoro sve anketirane žene su se izjasnile da su izložene stresu, a samo dve žene nisu. U skladu sa načinom života, i Dimitrova N i sar. su istraživanjem dobili odgovor da su skoro sve žene pod stresom. (95,2%).<sup>19</sup>

Više od polovine anketiranih žena smatra da vodi računa o svojoj ishrani, dok skoro svaka šesta žena nikad ne vodi računa o svojoj ishrani. Analizirajući podatke do kojih je došao Ferrat E sa svojim saradnicima, ističu da skoro dve trećine žena vodi računa o svojoj ishrani (70,2%) a svega 14,1% nikad ne vodi računa o svojoj ishrani.<sup>20</sup>

Tri četvrte anketiranih žena smatra da ima veću telesnu težinu, dok skoro svaka deseta misli da nema višak kilograma. Jensen LF i sar. su se bavili ovim problemom. Oni su uočili da 80,5% ispitanih žena smatra daima veću telesnu težinu, dok 5,3% misli da nema višak kilograma.<sup>21</sup>

Fizičkom aktivnošću se bave nešto malo manje od polovine ispitanica, dok je skoro svaka sedma fizički neaktivna. Drugaćiji su rezultati u studiji Patterson RE sa saradnicima koji ističu

da se fizičkom aktivnošću bave čak 75,6% ispitanica, dok je 10,5% fizički neaktivno.<sup>22</sup>

Istraživanjem smo dobili podatke da više od četiri petine žena nikad ne konzumira alkohol, dok redovno koriste mali broj žena. U studiji Pharoah PD sa saradnicima, dobijeni su podaci koji govore da svega polovina žena ponekad konzumira alkohol (51,5%), dok redovno ga koriste 2,5% žena.<sup>23</sup>

U ovom istraživanju su skoro sve žene makar jednom u životu imale kontakt sa rendgenom. I u studiji Power E sa saradnicima je sličan rezultat (95,3%).<sup>24</sup>

Skoro sve žene su barem jednom bile na pregled dojki kod ginekologa, dok samo 8 žena nikad nije otišlo na takav pregled. U studiji Roth MY sa saradnicima sam došla do podatka da su bar jednom na pregled dojki kod ginekologa bile 95,8% žena, dok svega 4,2% žena nikad nije otišlo na takav pregled.<sup>25</sup>

Više od tri četvrte žena nije informisano o pravilnom načinu samopregleda dojke. Situacija u studiji Ruddy KJ i sar. ukazuje da je situacija mnogo bolja. Naime, svega 15,3% žena nije informisano o pravilnom načinu samopregleda dojki.<sup>26</sup>

Dve trećine anketiranih žena se izjasnilo da sprovode samopregled dojke, dok malo više od trećine žena ga ne sprovodi. Isti autor sa saradnicima navodi da tri četvrte anketiranih žena sprovodi samopregled dojki (76,3%) dok ga 23,7% žena ne sprovodi.<sup>26</sup>

Dve trećine ispitanih žena nikad nije bilo na mamografski pregled dojke dok su ostale bile barem jednom. U svetu je situacija mnogo bolja. Chlebowski RT i saradnici su utvrdili da je više od polovine žena bilo bar jednom na mamografski pregled dojki.<sup>27</sup>

U periodu od 2009. do 2017. godine, ponašanje žena u odnosu na pregled dojki se statistički značajno izmenio, sa smanjenjem broja žena koje, pre kontakta tokom kojeg su uvrštene u istraživanje, nikada nisu radile klinički pregled, ultrazvuk ili mamografski pregled dojki.<sup>27</sup>

Broj žena koje nikada nisu imale pregled dojki od strane lekara je u 2018. godini upola

manji nego u prethodnim godinama, što može biti rezultat veće svesti o raku dojke kod žena i/ili promena u zdravstvenom sistemu. Međutim, porast broja žena koji redovno radi pregledne nije toliko izražen, tako da je broj žena koji redovno radi pregledne i dalje mali.<sup>25</sup>

Broj mamografskih pregleda značajno se povećao kod žena, ali još uvek nedovoljno. Svega trećina ispitanica, 2021. godine imalo je bar jedan mamografski pregled.

Prema nacionalnim preporukama, obuhvat žena ciljne populacije redovnim mamografskim pregledima treba da bude najmanje 75% da bi pozitivni efekti bili vidljivi u smislu ranijeg otkrivanja raka dojke i smanjenja mortaliteta kao krajnjeg i najvažnijeg cilja.<sup>28</sup>

Raskorak koji postoji između pregleda lekara i mamografskih pregleda, u smislu da ima ispitanica koje redovno idu na pregledne dojki kod lekara i žena koje nikada nisu bile na mamografskom pregledu ili su bile samo jednom ili povremeno, ukazuje da je potrebno unaprediti stavove i praksu lekara u smislu upućivanja žena na mamografske pregledne.

Učestalost kliničkih i mamografskih pregleda dojki razlikovala se u odnosu na školsku spremu ispitanica. Udeo ispitanica koje nikada nisu imale pregled dojki bio je veći u grupi sa osnovnom školom nego u grupi sa srednjom školom i mnogo veći nego u grupi sa višom ili visokom školom. Niži nivo školske spreme identifikovan je kao značajan prediktor neučestvovanja u skrining programima. U studiji koja je istraživala skrining za rak dojke u Danskoj, kod žena sa osnovnom školom je postojala 50% veća verovatnoća da neće učestvovati u skriningu u odnosu na žene sa višim nivoom školske spreme.<sup>29</sup>

U grupi ispitanica, briga o zdravlju je bila najčešći razlog odlaska na pregled dojki. Briga o zdravlju, saveti prijatelja i rođaka pa čak i uticaj medija i lekara su motiv za pregledne dojki. Najčešće se radi o savetu ginekologa, što se može objasniti činjenicom da su nacionalnim programom skrininga upravo ginekolozi definisani kao odgovorni za pozivanje žena na skrining raka dojke i raka grlića materice. Iako je samo deo ginekologa uključen u skrining pro-

gram, može se očekivati da su profesionalna edukacija, u vidu kontinuirane edukacije ili obuke za skrining programe, i povećane javne svesti doveli do aktivnije uloge ginekologa u promociji redovnih pregleda.<sup>24</sup>

Vodenje računa o sopstvenom zdravlju je u našem istraživanju bio jedan od najvažnijih motiva za odlazak na pregled dojki. Žene koje navode da vode računa o svom zdravlju značajno češće odlaze na redovne mamografske pregledne. Vodenje računa o zdravlju je bilo povezano sa školskom spremom, ishranom, izloženosti streisu, pušenjem, fizičkom aktivnošću, telesnom težinom i razgovorom sa lekarem. Žene koje su navele da se trude da vode računa o svom zdravlju, u većoj meri od ostalih ispitanica su poznavale simptome raka dojke, smatrali da mamografija otkriva nepalpabilne tumore, da se rak dojke može sprečiti zdravim načinom života i da znaju dovoljno o raku dojke.<sup>30</sup>

Prema Modelu zdravstvenih ubeđenja, ponašanje osobe i preduzimanje preventivnih mera zavisi od procene lične osetljivosti na bolest, procene ozbiljnosti bolesti, procene koristi odnosno ubeđenja u efikasnost preventivne mere i procene barijera za sprovođenje te mere. Ovaj najčešće korišćen model ponašanja u vezi sa zdravljem tokom godina je dopunjavan drugim varijablama kao što su procena sopstvene efikasnosti i signali za akciju. Još jedan predloženi prediktor ponašanja je lični identitet ("self-identity") i odnosi se na percepciju sopstvene ličnosti u odnosu na određeno zdravstveno pitanje. Istraživanja su potvrdila da ovaj tip percepcije ima uticaja na ponašanje. Osoba koja za sebe smatra da je zdravstveno svesna trudi da se tako i ponaša, jer brine za svoje zdravlje i smatra da je preventivno ponašanje njena lična odgovornost. Međutim, postoji i druga mogućnost - da osoba misli da se preventivno ponašanje uklapa u sliku koju želi da drugi imaju o njoj; ova varijabla nazvana je briga o izgledu ("concern for appearance"). Izjava ispitanica da je njihov motiv za odlazak na pregledne dojki bio to što brinu o svom zdravlju, obuhvata gotovo sve varijable ovog modela i u vezi je sa brojnim pitanjima iz istraživanja: procenom opštег i sop-

stvenog rizika za rak dojke, znanjem i stavovima o raku dojke, znanjem i stavovima o pregledima dojki.<sup>23</sup>

Pozitivna porodična anamneza je značajan faktor rizika za brojne maligne i druge hronične nezarazne bolesti. Podaci o bolestima u porodici i postojanju većeg rizika su značajni za zdravstvene radnike za personalizovano planiranje preventivnih mera, dijagnostike i načina lečenja pacijenata. Međutim, postojanje raka u porodici značajno je i sa drugog aspekta, jer može dovesti do izmene stavova i ponašanja osobe vezanih za zdravlje.<sup>24</sup>

Osoba u čijoj porodici je bilo obolelih od raka može smatrati da zbog genskog opterećenja ima veći rizik za rak, biti zabrinuta za svoje zdravlje i zbog toga se truditi da izmeni način života, živi zdravo i ide na redovne preglede.

Međutim, moguć je i drugačiji scenario - da osoba smatra da je zbog genskog opterećenja kod nje pojava bolesti neizbežna i da nikakve preventivne mere ne mogu pomoći.

Postoji još jedan način uticaja pozitivne porodične anamneze, kroz socijalni uticaj i komunikaciju: bolest u porodici može kod članova porodice povećati svest o bolesti a oboleli predstavljati izvor informacija o bolesti i preventivnim merama.

U ovom istraživanju, pitanje o raku u porodici se pojavljuje u različitima kontekstima: kao motivacija za pregled, kao razlog neodlaska na pregled (odsustvo raka u porodici), kao faktor rizika (da li većina žena potiče iz porodica u kojima je bilo raka dojke), kao stav vezan za preglede (da li na preglede treba da idu žene u čijim porodicama nije bilo raka dojke), kao faktor koji utiče na percepciju ličnog rizika za rak dojke i oboleli srodnik kao izvor informacija o bolesti.

Kao motivacioni faktor za odlazak na pregled dojki je pozitivna porodična anamneza.

U zemljama u okruženju, broj udruženja pacijenata i grupa za podršku je u porastu u poslednjoj deceniji. Njihova osnovna uloga je podrška pacijentima ali mnoga kao cilj imaju i prevenciju bolesti kroz aktivnosti usmerene na podizanje svesti o značaju redovnih pregleda i

ranog otkrivanja, kroz zalaganje za preventivu kod relevantnih institucija i kao značajni partneri u preventivnim programima u zajednici.<sup>31</sup>

## ZAKLJUČAK

1. Ukupan nivo znanja o raku dojke (bolest, faktori rizika, skrining testovi) kod više od polovine ispitanika je nizak.
2. Nivo znanja o raku dojke nije faktor koji utiče na odaziv u skrining raka dojke žena.
3. Odaziv u skrining raka dojke zavisi od sociodemografskih karakteristika ispitanika (pol, starost, bračni status, obrazovanje, indeks telesne mase).
4. Najveći broj ispitanika ima pozitivan stav u odnosu na korist skrininga testa, stepen sopstvenog rizika za obolovanje i mogućnost prevencije karcinoma dojke, i nema razlike u participaciji u skriningu raka dojke u odnosu na stav ispitanika.
5. Više od dve trećine ispitanika je spremno da zbog straha od obolovanja od raka dojke promeni svoje životne navike.
6. Informacije o karcinomu dojke ispitanice najčešće dobijaju iz medija, potom od lekara, a za potrebu za dodatnim informacijama se izjasnilo nešto manje od četvrtine ispitanica.
7. Udeo žena (više od trećine), koje su imale klinički pregled dojki se značajno povećao, ukupno i u svim starosnim grupama, i zavisi od školske spreme ispitanica.
8. Sa povećanjem godina starosti, udeo ispitanica koje su imale mamografski pregled dojki se povećao za više od trećine.
9. Kao motiv za odlazak na pregled, najčešći je vođenje računa o zdravlju i savet rodbine i prijatelja (više od polovine), a zatim sredstva javnog informisanja i rak u porodici u ostalim slučajevima.
10. U najvećem broju slučajeva savet lekara postaje daleko najznačajniji motiv za pregled, i to prevashodno savet ginekologa (u više od dve trećine slučajeva).
11. Barijera za odlazak na pregled kod malo manje od polovine žena su i gužve kod lekara i strah od rezultata.

**LITERATURA**

1. Lauver D, Settersten L, Kane J, Henriques J. Tailored messages, external barriers, and women's utilization of professional breast cancer screening over time. *Cancer* 2003.
2. Abrams L, Maibach E. The effectiveness of mass communication to change public behavior. *Ann Rev Public Health* 2008.
3. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis (link is external). *Obes Rev* 2013.
4. Atanaskovic-Markovic Z, Bjegovic V, Jankovic S et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Ministry of Health of the Republic of Serbia, Belgrade, 2003.
5. Bährmann K, Jensen A, Olsen AH, et al. Performance of systematic and non-systematic ('opportunistic') screening mammography: a comparative study from
6. Branković-Magić M. Nasleđe i rak. Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd 2015.
7. Carmichael A, Sami AS, Dixon JM: Breast cancer risk among the survivors of atomic bomb and patients exposed to therapeutic ionising radiation. *Eur J Surg Oncol* 29 (5): 475-9, 2003.
8. González AB, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries (link is external). *Lancet* 2004.
9. Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS, Richards MA. Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2002.
10. Ivanović Lj, Bogavac M, Mladenović-Segedi Lj. Mesto ultrazvuka u skriningu tumorskih promena dojke. *Timočki medicinski glasnik* 2012.
11. Jassem J, Ozmen V, Bacanu F, et al. Delays in diagnosis and treatment of breast cancer: a multinational analysis. *E J Public Health* 2014.
12. Jensen LF, Pedersen AF, Andersen B, Vestergaard M, Vedsted P. Non-participation in breast cancer screening for women with chronic diseases and multimorbidity: a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2015.
13. Jones ME, Schoemaker JM, Wright BL, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2017.
14. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, McFadden E, Griffin J, Thomas D, Hemming J, Wright K, Ashworth A, Swerdlow AJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? *British Journal of Cancer* 2016.
15. Jovanović V, Milošević Z, Kisić Tepavčić D, Pekmezović T, Miljuš D, Kravić N, i sar. Priručnik za sprovođenje i kontrolu kvaliteta u organizovanom skriningu raka dojke. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd, 2017.
16. Jovicević-Bekic A. Epidemiology and prevention of breast cancer. In: Neskovac-Konstantinovic Z, Borojević N, Vucković-Dekic Lj, editors. *Diagnostics* and treatment of breast cancer. Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Association and Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, 2008.
17. Jung SM, Jo HS. Intrinsic Motivation Factors Based on the Self-Determinant Theory for Regular Breast Cancer Screening. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014.
18. Katapodi MC, Lee KA, Facione NC, Dodd MJ. Predictors of perceived breast cancer risk and the relation between perceived risk and breast cancer screening: a meta-analytic review. *Prev Med* 2004.
19. Kiyang L, Labrecque M, DouallaBell F et al. Family physicians' intention to support women in making informed decisions about breast cancer screening with mammography: a cross-sectional survey. *BMC Res Notes* 2015.
20. Kösters JP, Götzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.
21. Kostopoulou V, Katsouyanni K. The truth-telling issue and changes in lifestyle in patients with cancer. *J Med Ethics*. 2006.
22. Kristensson JH, Sander BB, Euler-Chelpin M, Lynge E. Predictors of non-participation in cervical screening in Denmark. *Cancer Epidemiology* 2014.
23. Lauby-Secretan B, et al. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015.
24. Liu L, Wang Y, Wang F, et al. Factors associated with insufficient awareness of breast cancer among women in Northern and Eastern China: a case-control study. *BMJ Open* 2018.
25. Lostumbo L, Carbone N, Wallace J, et al.: Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD002748, 2004.
26. Matos JC, Peloso SM, de Barros Carvalho MD. Fatores associados à realização da prevenção secundária do câncer de mama no Município de Maringá, Paraná, Brasil. *Cad Saude Pública* 2011.
27. Miljus D, Zivkovic S, Bozic Z. Cancer incidence and mortality in central Serbia 2014. Report No 16. Cancer Registry of Central Serbia, Institute of Public Health of Serbia, Belgrade, 2016.
28. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study (link is external). *Lancet* 2003.
29. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al.: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 13 (8): 741-51, 2002.
30. Moser RP, McCaul K, Peters E, Nelson W, Marcus SE. Associations of perceived risk and worry with cancer health-protective actions: data from the Health Information National Trends Survey (HINTS). *J Health Psychol*. 2007.
31. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015.

**PREGLEDNI RADOVI**

Primljen: 3. X 2021.

Prihvaćen: 20. X 2021.

**COVID-19 I KARDIOMETABOLIČKI POREMEĆAJI****Goran Z. Cvetanović, Nebojša Dimitrijević**

Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Leskovac, Srbija

**SAŽETAK**

Koronavirusna bolest 2019 (Coronavirus disease 2019 ili COVID-2019) uzrokovana je novim koronavirusom, pod nazivom težak akutni respiratori sindrom izazvan koronavirusom 2 (SARS-CoV2). Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je marta 2020. godine proglašila globalnu pandemiju ove bolesti. Na bazi metaanaliza i sistematskih pregleda dokazano je da su sledeća stanja povezana sa pojavom teže COVID-19: maligna bolest, cerebrovaskularna bolest, hronično oboljenje bubrega, hronična opstruktivna bolest pluća, diabetes mellitus, stanje kardiovaskularnog sistema, gojaznost, trudnoća i pušenje. Mnogobrojne analize su pokazale da kardiometabolici poremećaji (gojaznost, diabetes mellitus, hipertenzija i srčana insuficijencija) predstavljaju značajan rizični faktor nastanka teže COVID-19 sa povećanim rizikom od hospitalizacije i hospitalnog mortaliteta. Biološka osnova ove povezanosti leži u smanjenju urođenog i adaptivnog imunološkog odgovora kod pacijenata sa kardiometabolickim poremećajima. Procenjujući sva 4 kardiometabolicka stanja zajedno, smanjenje za 10% svakog od njih prevenira 11,1% hospitalizacija. Stoga, mere prevencije kardiometabolickih poremećaja putem promene životnih navika i adekvatno lečenje ovih poremećaja, uz masovnu vakcinaciju, mogu doprineti značajnom smanjenju hospitalizacija i teže forme COVID-19, kao i smanjenju mortaliteta.

**Ključne reči:** koronavirusna bolest 2019, kardiometabolici poremećaji

**SUMMARY**

Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) is caused by a new coronavirus, called severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV2). In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a global pandemic of this disease. Based on meta-analyses and systematic review, the following conditions have been proven to be associated with severe COVID-19: malignant disease, cerebrovascular disease, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, cardiovascular disease, obesity, pregnancy and smoking. Numerous analyzes have shown that cardiometabolic disorders (obesity, diabetes mellitus, hypertension and heart failure) represent a significant risk factor for the development of severe COVID-19 with an increased risk of hospitalization and hospital mortality. The biological basis of this association lies in the reduction of the innate and adaptive immune response in patients with cardiometabolic disorders. Assessing all 4 cardiometabolic conditions together, a 10% reduction in each prevents 11.1% of hospitalizations. Therefore, measures to prevent cardiometabolic disorders through lifestyle changes and adequate treatment of these disorders, along with mass vaccination, can contribute to a significant reduction in hospitalizations and more severe forms of COVID-19, as well as a reduction in mortality.

**Key words:** coronavirus disease 2019, cardiometabolic disorders

**Uvod**

Koronavirusna bolest 2019 (Coronavirus disease 2019 ili COVID-2019) se definiše kao bolest uzrokovana novim koronavirusom, pod nazivom težak akutni respiratori sindrom izazvan koronavirusom 2 (SARS-CoV2). Prvi put je identifikovan u gradu Vuhanu, provinciji Hubei, u Kini, a prijavljen je Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) 31. decembra 2019. godine. SZO je 30. januara 2020. godine proglašila

COVID-19 globalnom zdravstvenom krizom, dok je 11. marta 2020. godine proglašila globalnu pandemiju, što je prva takva oznaka od proglašenja pandemije gripe H1N1 2009. godine. SZO je bolest izazvanu SARS-CoV2 nazvala COVID-19, što je akronim izведен iz »koronavirusne bolesti 2019«. Naziv je izabran kako bi se izbeglo stigmatizovanje porekla virusa u smislu populacije, geografije ili veze sa životinjama. Do 16. septembra 2021. godine COVID-19 je potvrđena u preko 226 miliona ljudi širom sveta, što je rezultovalo sa preko 4,6 miliona smrtnih slučajeva.<sup>1</sup>

Adresa za korespondenciju: dr Nebojša Dimitrijević, Opšta bolnica Leskovac, Služba interne medicine sa dermatovenerologijom, Leskovac, Srbija. E-mail: nesadimitrijevic65@gmail.com

Prema navodima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) osobe koje su sa visokim rizikom od infekcije su one koje žive u područjima sa stalnim lokalnim prenosom infekcije, zdravstveni radnici koji ispituju i leče inficirane pacijente, kao i putnici koji se vraćaju iz rizičnih područja. Simptomi se mogu razviti od 2 dana do 2 nedelje nakon izlaganja virusu.<sup>1,2</sup> Objedinjena analiza 181 potvrđenog slučaja COVID-19 izvan Vuhana u Kini otkrila je da je prosečni period inkubacije 5,1 dan, a da su se kod 97,5% slučajeva razvili simptomi 11,5 dana od infekcije.<sup>3</sup> Wu i McGoogan<sup>4</sup> su saopštili da od 72.314 slučajeva COVID-19 prikazanih od Kineskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CCDC), 81% je imalo laku bolest (odsustvo pneumonije ili laka pneumonija), 14% je bilo sa teškom bolešću (hipoksija, dispneja, >50% zahvaćenost pluća unutar 24-48 časova), 5% je bilo u kritičnom stanju (šok, respiratorna insuficijencija, multiorganska disfunkcija) i 2,3% je bilo sa smrtnim ishodom. Ova ispitivanja treba komparirati sa multiplim opservacijama.

### Komorbiditeti povezani sa razvojem teške forme COVID-19

Rizik od mortaliteta je veći kod pacijenata sa brojnim stanjima komorbiditeta. CDC je korišteći Charlson-Deyo Comorbidity Index (CCI) za procenu osnovnih komorbiditeta pacijenata sa COVID-19 pokazao da je postojao povećan rizik od hospitalnog mortaliteta među pacijentima sa više komorbiditeta (tabela 1).<sup>5</sup>

**Tabela 1.** Charlson-Deyo indeks komorbiditeta

Patients with confirmed COVID-19		<i>P</i> value
Charlson Comorbidity Index score, mean (SD)	Survived (n= 57,426) 1.1 (1.8)	Deceased (n=7,355) 3.1 (2.5)
Charlson comorbidities=0	31,650 (55.1)	<0.001*
1 to 4	21,876 (38.1)	<0.001**
5 or more	3,900 (6.8)	4,475 (60.8)

\* Wilcoxon rank sum test  
\*\*  $\chi^2$  tests

CDC je objavio sažetak dokaza o stanjima ili komorbiditetima, na bazi metaanaliza i sistematskih pregleda, koji su značajno povezani sa rizikom od teške forme COVID-19, a to su<sup>6</sup>:

- o Maligna bolest
- o Cerebrovaskularna bolest
- o Hronično oboljenje bubrega
- o Hronična opstruktivna bolest pluća
- o Diabetes mellitus tip 1 i tip 2
- o Stanje kardiovaskularnog sistema (srčana insuficijencija, koronarna arterijska bolest, kardiomiopatija...)
- o Gojaznost ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
- o Trudnoća
- o Pušači, sadašnji ili raniji.

Komorbiditeti koji su izdvojeni uglavnom na bazi opservacionih studija (kohortne studije, case control studije, cross-sectional studije):

- o Deca sa određenim osnovnim oboljenjima
- o Daunov sindrom
- o HIV (virus humane imunodeficijencije)
- o Neurološka stanja, uključujući demenciju
- o Prekomerna telesna težina
- o Druge plućne bolesti, uključujući intersticijalnu plućnu bolest, plućnu fibrozu, plućnu hipertenziju
- o Bolest srpastih ćelija
- o Transplantacija solidnih organa ili matičnih ćelija krvi
- o Upotreba kortikosterooida ili drugih imunosupresivnih lekova.

Među komorbiditetima koji su potkrepljeni dokazima različitog karaktera spada astma, hipertenzija, imunološka deficijencija i bolest jetre.

Pacijenti sa komorbiditetima posebno treba da izbegavaju kontakt sa bolesnim osobama i da se pridržavaju strogo svih preporučenih epidemioloških mera na određenim područjima.<sup>1,6</sup>

### Kardiometabolički poremećaj kao značajan komorbiditet

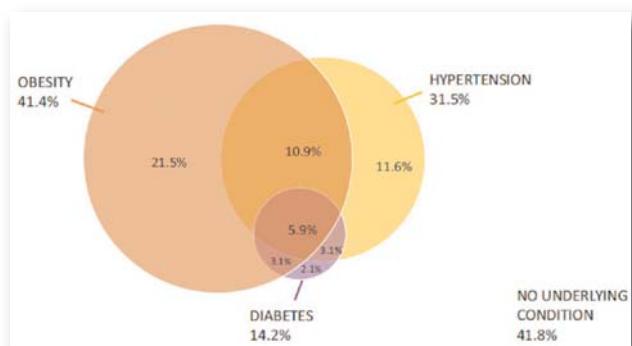
Mnogobrojne analize su pokazale da kardiometabolički poremećaj predstavlja značajan rizični faktor nastanka teže COVID-19, povećanog rizika od hospitalizacije i hospitalnog mortalite-

ta. Metaanaliza pacijenata sa COVID-19 u Kini je pokazala da hipertenzija, kardiovaskularne bolesti i dijabetes mellitus su 2-3 puta češće kod težih slučajeva COVID-19 u odnosu na lakše slučajeve.<sup>7</sup>

Multivarijacionom analizom sprovedenom u Njujorku dokazano je da gojaznost, diabetes mellitus, hipertenzija i srčana insuficijencija su bili nezavisni prediktori hospitalizacije, većinom u odmaklom životnom dobu.<sup>8</sup>

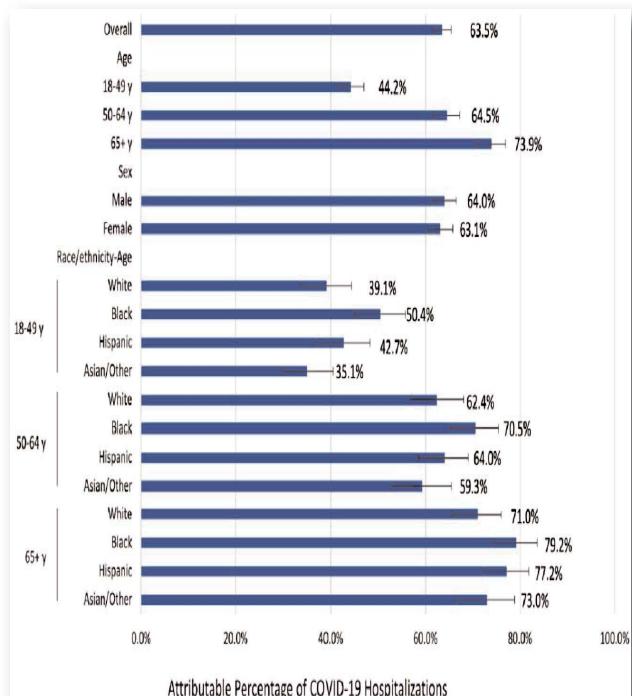
Približno 2 od 3 hospitalizovana pacijenta zbog COVID-19 u US imaju pridružen kardiometabolički poremećaj, uključujući  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , diabetes mellitus, hipertenziju i srčanu insuficijenciju. Prema nedavnoj analizi CDC među osobama sa dijagnostikovanom COVID-19, 35-godišnja osoba koja ima diabetes mellitus, hipertenziju, kardiovaskularnu bolest, gojaznost ili drugo hronično oboljenje ima sličan rizik da bude hospitalizovana kao i 75-godišnja osoba bez ovih komorbiditeta, kao i sličan rizik od smrtnog ishoda uzrokovanog COVID-19 kao osoba 65 godina starosti bez komorbiditeta. To se smatra dramatičnim efektom »biološkog starenja« zbog lošeg metaboličnog statusa na rizik pojave teže COVID-19.<sup>9</sup> Ovaj visok rizik od teške forme COVID-19 kod pacijenata sa kardiometaboličkim poremećajima je od velikog značaja, jer skoro polovina američke adultne populacije ima dijabetes ili predijabetesno stanje, polovina ima hipertenziju i skoro svaki treći ili četvrti je gojazan.<sup>5</sup>

U evaluaciji udružene distribucije najznačajnijih kardiometaboličnih rizičnih faktora u US približno 2 od 5 gojaznih adultnih osoba i 1 od 2 osobe sa hipertenzijom ima oba kardiometabolička poremećaja (gøjaznost i hipertenziju). Među osobama sa srčanom insuficijencijom 1,1% ima gojaznost, 1,2% ima diabetes mellitus i 1,9% ima hipertenziju (2,1% ima bilo koje, jedno ili više, od ovih stanja). Ove male distribucije udruženosti sa srčanom insuficijencijom uzete su u obzir pri proceni zajedničkog rizika (slika 1).<sup>10</sup>



**Slika 1.** Zajednička distribucija gojaznosti, hipertenzije i diabetes mellitusa u adulnoj populaciji (US). Srčana insuficijencija 2,4% prevalencije (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey, 2015-2018).

U bilo kojoj starosnoj grupi, udeo hospitalizacija zbog COVID-19 povezanim sa svakim pojedinačno kardiometaboličkim stanjem (gøjaznost, diabetes mellitus, hipertenzija, srčana insuficijencija) je bio veći kod crne rase u poređenju sa belom rasom. Uzimajući u obzir sva 4 kardiometabolička faktora zajedno, udeo hospitalizacija koje se mogu pripisati COVID-19 je bila najveća kod odraslih crnaca u svim starosnim grupama, a zatim slede hispanoamerikanci, belci i azijski/drugi odrasli. U pogledu pola nije bilo statistički značajne razlike (slika 2).<sup>10</sup>



**Slika 2.** Udeo hospitalizacija zbog COVID-19 među odraslim američkim državljanima u odnosu na 4 kardiometabolička faktora rizika: ukupna gojaznost (indeks telesne mase  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), diabetes mellitus, hipertenzija i srčana insuficijencija – zajedno ukupno i stratifikovano prema starosti, polu i rasi/etničkoj pripadnosti.

Diabetes mellitus tipa 1 i tipa 2 nezavisno su povezani sa značajnim povećanjem šanse za smrtni ishod hospitalizovanih sa COVID-19. Analizom na nivou cele Engleske od 61.414.470 osoba u registru živih do 19. februara 2020. godine, 0,4% imalo je zabeleženu dijagnozu dijabetesa tipa 1 i 4,7% dijabetesa tipa 2. U Engleskoj je 11. maja 2020. godine prijavljeno ukupno 23.804 smrtnih slučajeva od COVID-19, jedna trećina su bile osobe sa dijabetesom, od kojih 31,4% sa dijabetesom tipa 2 i 1,5% sa dijabetesom tipa 1. Multivarijacionom analizom se pokazalo da su šanse za smrtni ishod hospitalizovanih pacijenata zbog COVID-19 bile 3,5 puta veće za one sa dijabetesom tipa 1 i 2,03 puta veće za one sa dijabetesom tipa 2, u poređenju sa smrtnim ishodom osoba bez dijabetesa. Dalja analiza kardiovaskularnih komorbiditeta pokazala je da su rizici verovatnoća lošeg ishoda i dalje značajno povišeni i kod dijabetesa tipa 1 (2,86) i tipa 2 (1,81).<sup>11</sup> CDC procenjuje da je dijabetes mellitus povezan sa 20% povećanom šansom za hospitalnu smrtnost.<sup>12</sup>

Studije u Vuhanu (Kina) i Italiji prve su pokazale da diabetes mellitus, hipertenzija i ishemiska bolest srca su najčešća stanja povezana sa teškom COVID-19. Analiza CDC u pojedinim državama, u periodu od 1. do 30. marta 2020. godine, je pokazala da 89% pacijenata sa COVID-19 koji su hospitalizovani je imalo najmanje jedan osnovni komorbiditet, od kojih je hipertenzija bila najčešća (49,7%), potom gojaznost ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 48,3%) i diabetes mellitus (27,8%).<sup>13</sup>

### **Patogeneza povezanosti teže COVID-19 i kardiometaboličkih poremećaja**

Biološka pozadina udruženosti kardiometaboličkih poremećaja i teže COVID-19 potkrepljena je sa nekoliko linija dokaza. Naime, kardiometaboličke bolesti, uključujući diabetes mellitus, srčanu insuficijenciju, hipertenziju i gojaznost povezane su sa umanjenim urođenim i adaptivnim imunološkim odgovorom.<sup>14</sup>

Visok nivo glukoze i dijabetes mellitus su poznati rizični faktori nastanka pneumonije. Potencijalni mehanizmi koji mogu povećati po-

dložnost nastanku COVID-19 kod dijabetičara su:

- o Veći afinitet virusa za vezivanja za ćelije i efikasan ulazak virusa u ćelije
- o Smanjen klirens virusa
- o Smanjena funkcija T-ćelija
- o Povećana podložnost hiperinflamaciji i sindromu citokinske oluje
- o Prisustvo kardiovaskularnih bolesti.

Poznato je da SARS-CoV-2 koristi receptore angiotenzin-konvertujućeg enzima 2 (ACE2) za ulazak u ciljne ćelije. Davanje insulina smanjuje ekspresiju ACE2, dok hipoglikemijski agensi, kao što su "glucagonlike peptide 1" (GLP-1) agonist i thiazolidindioni povećavaju regulaciju ACE2. Dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) je uključena u metabolizam glukoze i insulina, kao i u imunološku regulaciju. Pokazalo se da je ovaj protein funkcionalni receptor za koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV), a modeliranje proteina sugerira da može imati sličnu ulogu sa SARS-CoV-2, virusom odgovornim za COVID-19.<sup>15</sup> Odnos između dijabetesa, koronavirusnih infekcija, ACE2 i DPP-4 prikazan je u reviji Drucker-a.<sup>16</sup>

Važni klinički zaključci pregleda uključuju sledeće:

1. Hospitalizacija je češća zbog akutnog COVID-19 kod pacijenata sa dijabetesom i gojaznošću;
2. Terapiju dijabetesa treba proceniti i eventualno revidirati pri prijemu pacijenta;
3. Insulin je terapija izbora za snižavanje glukoze, a ne inhibitori DPP-4 ili agonisti receptora GLP-1, kod pacijenata sa dijabetesom koji su hospitalizovani sa akutnim COVID-19. Metformin i preparate sulfonilureje bi takođe trebalo redukovati u pogledu doze ili prekinuti njihovu upotrebu. Posebno treba biti oprezan sa primenom metformina kod nestabilnih hospitalizovanih pacijenata i prekinuti ih kod pojave sepse, teškog oštećenja hepatične i renalne funkcije.

Gojaznost smanjuje osnovnu plućnu funkciju i ventilacione rezerve što može rezultovati pogoršanjem ishoda COVID-19, a to se dešava i

kod influence.<sup>17</sup> COVID-19 dovodi do oštećenja vaskularnih endotelnih ćelija u plućima i celom telu podstičući prekomeren proinflamatorni odgovor, tako da endotelna disfunkcija i hronična sistemska inflamacija imaju značajnu ulogu. Snažna afekcija vaskularnih endotelnih ćelija i nastali vaskulitis, intravaskularne tromboze i inflamatorna kaskada dovode do hipoksemije koja je izraženija u odnosu na očekivane s obzirom na rezultate koje pokazuju morfološke metode ispitivanja pluća.

Hronična sistemska inflamacija u COVID-19 kod predisponiranih osoba sa kardiometaboličkim poremećajima dovodi do oštećenja pluća, citokinske oluje i respiratorne insuficijencije. Takođe, iz istih razloga dolazi do eksktrarespiratorne manifestacije COVID-19, uključujući akutno oštećenje bubrega, moždani i srčani udar, kožne manifestacije i sistemski vaskulitis.<sup>18,19</sup> Disregulaciji imunološkog odgovora mogu doprineti i dijetalni faktori, kao što je smanjen unos potencijalno imunoloških nutrijenata poput zinka, selena, quercetina, epigallocatechin gallate, vitamina A, C, D, E, B-6 i folata.<sup>20,21</sup> Fizička neaktivnost je povezana sa pojavom kardiometaboličkih poremećaja i lošeg imuniteta, čime se povećava rizik od nastanka inflamacije i redukuje sveukupna imunološka regulacija.<sup>22</sup>

### **Koje su mogućnosti prevencije teže COVID-19 u relaciji sa kardiometaboličkim poremećajima?**

Razmatrajući mogućnost prevencije hospitalizacija zbog COVID-19, posmatrajući kardiometaboličke poremećaje individualno procenjuje se da 10% smanjenja pojave diabetes mellitusa na nacionalnom nivou bi moglo prevenirati 2,7% hospitalizacija zbog COVID-19. Smanjenje pojave hipertenzije za 10% različitim preventivnim merama potencijalno prevenira 3,5% hospitalizacija, smanjenje gojaznosti za 10% prevenira 3,9% hospitalizacija, dok smanjenje srčane insuficijencije za 10% prevenira 1,4% hospitalizacija. Procenjujući sva 4 kardiometabolička stanja zajedno, smanjenje za 10% svakog od njih prevenira 11,1% hospitalizacija.

Ispitivanja su pokazala da je prioritet vakcinacija, prevashodno pacijenata sa kardiometaboličkim poremećajima, posebno onih sa visokim rizikom od teške COVID-19, kao što su stariji, crna rasa i latinoamerikanci. Poboljšanje kardiometaboličkog stanja dovodi do smanjenja hospitalizacija, mortaliteta i posledica COVID-19. Kontrolisana ispitivanja pokazala su rapidno poboljšanje kardiometaboličkog stanja promenom stila života.

Randomizovana kontrolisana ispitivanja utvrdila su da samo promene u kvalitetu dijete, bez gubitka u težini, vode do redukcije za samo 6-8 nedelja krvnog pritiska za 12-16 mmHg među pacijentima sa hipertenzijom, potom smanjenja LDL holesterola za 12-14 mg/dL kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, apolipoproteina B za 6-10% i odnosa lipoproteina vrlo niske gustine (apolipoprotein C-III) i apolipoproteina E za 18%, kao i poboljšanja insulinske senzitivnosti.

U jednoj studiji pokazalo se da je zdrava ishrana sa minimalno prerađenom hranom, bez fokusa na ograničenje energetskog unosa, rezultovala sa prosečnim gubitkom telesne težine oko 6 kg i smanjenjem obima struka za 4 cm, u periodu od 12 meseci, sa odgovarajućim poboljšanjima u multiplim kardiometaboličkim rizičnim parametrima.

Prema kontrolisanim ispitivanjima poboljšanje fizičke aktivnosti dovelo je do signifikantnog poboljšanja kardiometaboličkog statusa čak i bez gubitka u telesnoj težini.<sup>10,16,23</sup>

### **ZAKLJUČAK**

Udeo hospitalizacija zbog pojave teže COVID-19 je značajno veći kod pacijenata sa kardiometaboličkim poremećajima, kao i u starijoj životnoj dobi. Prema polu nema statistički značajne razlike. Mere prevencije kardiometaboličkih poremećaja putem promene životnih navika i adekvatno lečenje ovih poremećaja, uz masovnu vakcinaciju, mogu doprineti značajnom smanjenju hospitalizacija i teže forme COVID-19, kao i smanjenju mortaliteta.

**LITERATURA**

1. Cennimo DJ, Bergman SJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019). Medscape updated: sept 2021.
2. Rosenthal N, Cao Zh, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12): e2029058. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29058.
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 Mar 10. (Medline).
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. (Medline).
5. Centar for Disease Control and Prevention. Underlying Medical Conditions Associated with High Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers. Updated 2021 May 13.
6. CDC. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. 2021 Mar 29; Accessed: March 31, 2021.
7. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 531-538.
8. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with Coronavirus Disease 2019 in New York City: Prospective Cohort Study. *BMJ* 2020; 369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966.
9. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus Disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Report* 2020; 69: 759-765.
10. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F, Micha R, Mozaffarian D. Coronavirus Disease 2019 hospitalizations attributable to cardiometabolic conditions in the United States: A comparative risk assessment analysis. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019259. DOI: 10.1161/JAHA.120.019259.
11. Barron E, Bakhar C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8 (10): 813-822.
12. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data – United States, 2020. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2021; 70 (14): 519-522.
13. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69:458–464.
14. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:1379–1389.
15. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318: 736–741.
16. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020; 41 (3): 457-470.
17. Gibson GJ. Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax* 2000; 55 (Suppl 1): 41–44.
18. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383:120–128.
19. Dick SA, Epstein S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? *Circ Res* 2016; 119:159–176.
20. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:475–481.
21. Fung TT, McCullough M, van Dam RM, Hu FB. A prospective study of overall diet quality and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007; 30:1753–1757.
22. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci* 2019; 8: 201–217.
23. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 667-679.

Primljen: 21. X 2021.

Prihvaćen: 29. X 2021.

## COVID-19 I CREVNA MIKROBIOTA

Saša Grgov<sup>1</sup>, Biljana Radovanović Dinić<sup>2</sup>, Tomislav Tasić<sup>1</sup>, Ivan Grgov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju, Leskovac, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija

<sup>3</sup> Opšta bolnica Leskovac, Služba opšte hirurgije i traumatologije, Odeljenje abdominalne hirurgije, Leskovac, Srbija

### SAŽETAK

Normalna crevna mikrobiota ima značajnu ulogu u različitim stadijumima infekcije novim koronavirusom 2 (SARS-CoV-2), počev od rane faze virusne invazije i replikacije do kasnije faze koja se karakteriše hiperinflamacijom i pojavom komplikacija. Ovaj virus može poremetiti normalnu homeostazu crevne mikrobiote i dovesti do disbioze. Receptori angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) su jako eksprimirani u gastrointestinalnom (GI) i respiratornom sistemu i bivaju iskorišćeni od strane SARS-CoV-2 za njegov prodor u humane ćelije. Ovi receptori takođe imaju značajnu ulogu u kontroli crevne mikrobiote i intestinalne inflamacije. Crevna mikrobiota ima značajan uticaj na odgovor domaćina na infekciju, ne samo u GI traktu nego i u respiratornom sistemu, tako da disbioza može pogoršati kliničku sliku infekcije. Probiotici mogu imati značajnu ulogu u modulaciji imunološkog odgovora i mnoge studije, na bazi eksperimentalnih istraživanja na animalnom modelu su pokazale benefit različitih bakterija, kao što je *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum* i *Bacillus subtilis* na virusne respiratorne infekcije. U toku su pojedine studije o uticaju probiotika na ishod COVID-19 i na prisutne GI simptome. Sadašnja ispitivanja na animalnom modelu su pokazala da terapija probioticima dovodi do smanjenja količine virusa u plućima, redukcije kliničkih simptoma i poboljšanja preživljavanja. Potrebna su dalja ispitivanja u cilju rasvetljavanja odnosa između SARS-CoV-2 i crevne mikrobiote, kako bi se adekvatno sagledale potencijalne konsekvence u kliničkoj praksi, kao i terapijska uloga probiotika.

Ključne reči: COVID-19, crevna mikrobiota, probiotici

### SUMMARY

The normal gut microbiota plays a significant role in various stages of infection with the new coronavirus 2 (SARS-CoV-2), starting from the early phase of viral invasion and replication to the later phase characterized by hyperinflammation and complications. This virus can disrupt the normal homeostasis of the gut microbiota and lead to dysbiosis. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors are highly expressed in the gastrointestinal (GI) and respiratory system and are utilized by SARS-CoV-2 for its penetration into human cells. These receptors also play a significant role in controlling the gut microbiota and intestinal inflammation. The gut microbiota has a significant influence on the host response to infection, not only in the GI tract but also in the respiratory system, so that dysbiosis can worsen the clinical severity of the infection. Probiotics can play a significant role in modulating the immune response and many studies, based on experimental researches in animal model, have shown the benefit of various bacteria, such as *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum* and *Bacillus subtilis*, to viral respiratory infections. Some studies on the effect of probiotics on the outcome of COVID-19 and on the present GI symptoms are ongoing. Current studies in an animal model have shown that probiotic therapy reduces the amount of virus in the lungs, reduces clinical symptoms and improves survival. Further studies are needed to elucidate the relationship between SARS-CoV-2 and the gut microbiota, in order to adequately consider the potential consequences in clinical practice, as well as the therapeutic role of probiotics.

Key words: COVID-19, gut microbiota, probiotics

### Uvod

Težak akutni respiratorni sindrom izazvan novim koronavirusom 2 (SARS-CoV-2) odgo-

voran je za pojavu Koronavirusne bolesti 2019 (Coronavirus disease 2019 ili COVID-2019). Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 11. marta 2020. godine proglašila globalnu pandemiju ove bolesti, 10 godina nakon proglašenja pandemije gripe H1N1 2009. godine. Prema

Adresa autora: Prim. dr sc. med. Saša Grgov, internista-gastroenterolog, Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju. E-mail: grgovs@gmail.com

»John Hopkins coronavirus resource center« aprila 2021. godine je potvrđeno 133 miliona slučajeva COVID-19 širom sveta, a do 16. septembra 2021. godine preko 226 miliona i više od 4,6 miliona smrtnih slučajeva.<sup>1</sup>

COVID-19 ima različite kliničke manifestacije, počev od asymptomske ili blage bolesti, sa najčešće prisutnom febrilnošću, suvim kašljem i malaksalošću, do teške bolesti koja zahteva hospitalizaciju sa mogućnim smrtnim ishodom. Mada COVID-19 predominantno zahvata respiratorni sistem, oko 20% pacijenata ima gastrointestinalne (GI) simptome, kao što je dijareja, mučnina, povraćanje i abdominalni bol.<sup>2-4</sup>

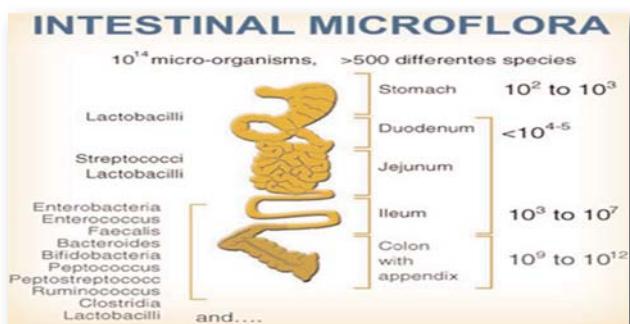
Postoje više dokaza u prilog afekcije GI trakta sa SARS-CoV-2. Naime, ovaj virus je verifikovan u skoro 50% slučajeva sa COVID-19 u uzorcima stolice i analnim brisevima. Takođe, dokazana je aktivna replikacija virusa u intestinalnim ćelijama, upućujući na to da je GI trakt značajno mesto virusne replikacije.<sup>5-7</sup> Povećane vrednosti fekalnog kalprotektina u COVID-19 pacijenata sa dijarejom sugerisu na to da je GI inflamatori odgovor deo patogeneze poremećaja izazvanim SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

Normalna crevna mikrobiota ima značajnu ulogu u različima stadijumima SARS-CoV-2 infekcije, počev od rane faze virusne invazije i replikacije do kasnije faze koja se karakteriše hiperinflamacijom i pojmom komplikacija. Ovaj virus može poremetiti normalnu homeostazu crevne mikrobiote i dovesti do disbioze. Receptori angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) su jako eksprimirani u GI i respiratornom sistemu i bivaju iskorišćeni od strane SARS-CoV-2 za njegov prodor u humane ćelije. Ovi receptori takođe imaju značajnu ulogu u kontroli crevne mikrobiote i intestinalne inflamacije.<sup>9</sup>

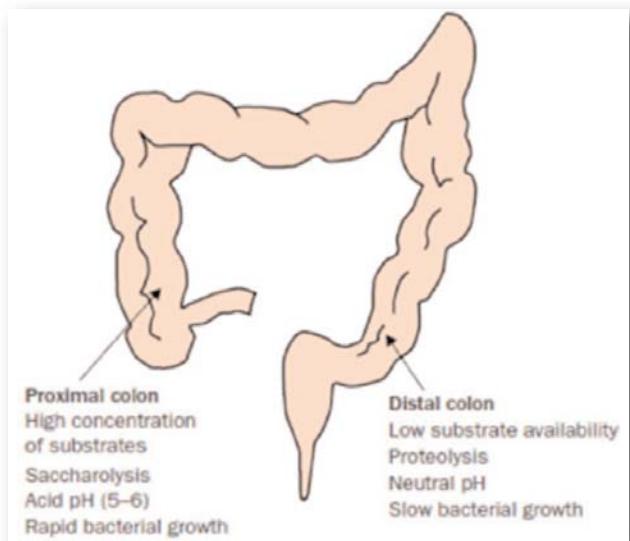
### Razvoj normalne crevne mikrobiote

Normalni stanovnici humanog crevnog trakta su sposobni za vezivanje za ćelije crevnog epitelja, ponašaju se kao barijera i inhibišu adheziju patogena fenomenom kompeticije i uticajem na sintezu mukusa. Takođe, produkuju supstance koje deluju inhibišuće na rast patogena, kao što

su baktericini, mlečna kiselina i vodonik-peroksidi. Preko intestinalnih epitelnih ćelija regulišu lokalni imunološki odgovor uticajem na produkciju interleukina i pokazuju specifične metaboličke aktivnosti. Crevna mikrobiota ima masu od 1 kg ili  $10^{14}$  mikroorganizama, 500 je različitih bakterijskih vrsta i najveći broj je u debelom crevu. U različitim segmentima GI trakta pored kvantitativnog postoji i kvalitativno različit sastav crevne mikrobiote. U proksimalnom segmentu digestivnog trakta dominiraju bakterije poput Lactobacila, dok u distalnom enterobakterije (slika 1).



Slika 1. Kvantitativni i kvalitativni sastav mikrobiote u razlicitim segmentima gastrointestinalnog trakta



Slika 2. Kvalitativne razlike u crevnoj mikrobioti na nivou kolona

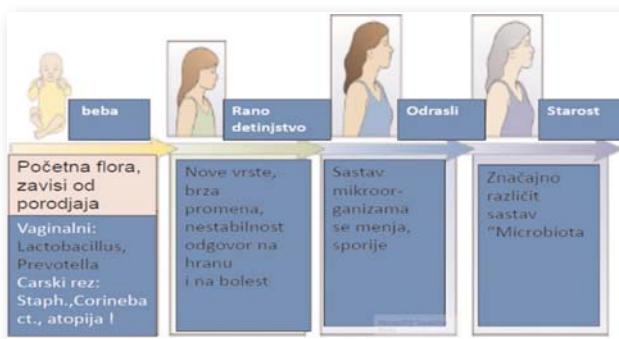
I na nivou samog kolona postoje bitne kvalitativne razlike crevne mikrobiote koje imaju određene kliničke implikacije. Proksimalni kolon je saharolitička sredina i karbohidrati do speli u kolon bivaju fermentisani. U distalnom kolonu, raspoloživost karbohidrata je smanjena i proteini koji potiču od deskvamiranog epitela

postaju važan izvor energije za bakterije. Posledično, ekscesivna fermentacija proteina u distalnom kolonu povezana je sa određenim oboljenjima kao što je karcinom kolona i ulcerozni kolitis koji prevashodno zahvataju distalni deo kolona. Stoga, prepoznato je da je važno promeniti crevnu fermentaciju u pravcu sahro-litičke aktivnosti, povećanjem udela nedigestibilnih karbohidrata u dijeti (slika 2).

Sastav crevne flore svakog čoveka je različit. Dokazano je da 2 ključna događaja određuju crevnu floru čoveka - porođaj i ishrana odojčeta. Zavisno od tipa porođaja, beba će imati više štetnih anaeroba, odnosno vise korisnih bifidobakterija. Takođe, dojenjem beba dobija korisne laktobakterije i bifidobakterije (tabela 1). Crevna mikrobiota ima različit sastav i zavisno od starosnog doba (slika 3).<sup>10</sup>

**Tabela 1.** Faktori varijabilnosti crevne mikrobiote

Faktor	Rezultat
Tip porođaja	Carski rez: više anaeroba, Clostridia, E.coli, Enterococcus
	Vaginalni porođaj: više Bacteroida i Bifidobakterija
Prerana zrelost	Povećana kolonizacija Clostridium difficile (rana izloženost antibioticima)
Ishrana	Dojenje: više Bifidobakterija, Lactobacillus Bez dojenja: više bakteroida i Clostridium
Antibiotici	Smanjena raznovrsnost bakterija, više Clostridia i sporogenih vrsta
Uticaj okoline	Loša higijena i sanitacija povećava rizik od kolonizacije Enterobacteriacea



**Slika 3.** Dinamika promene crevne mikrobiote u zavisnosti od starosnog doba

## Uticaj COVID-19 na intestinalnu homeostazu i crevnu mikrobiotu

SARS-CoV-2 ima uticaja na crevnu mikrobiotu različitim putevima, uključujući uticaj na crevnu barijeru, imunološki sistem i ACE2 receptore.

Intestinalna barijera ima značajnu ulogu u regulaciji crevne mikrobiote, a SARS-CoV-2 može oštetiti kompleksnu strukturu barijere. Lipopolisaharid (LPS) vezujući protein (LBP), marker crevne permeabilnosti, povećan je kod pacijenata sa COVID-19 u odnosu na kontrolnu grupu, sugerujući oštećenje crevne barijere ovim virusom. Takođe, pojedine studije su pokazale povećane vrednosti zonulina, koji je u korelaciji sa pojedinim markerima sistemske inflamacije, uključujući interleukin-6, povezanim sa visokim mortalitetom, označavajući odnos između težine bolesti i funkcije intestinalne barijere. Infekcija sa SARS-CoV-2 može dovesti do translokacije bakterija, metabolita i endotoksina, putem alteracije mukozne crevne barijere, dovodeći do sistemske hiperinflamacije koja doprinosi razvoju teške kliničke prezentacije COVID-19.<sup>11</sup>

Imunološki sistem je značajan regulator homeostaze crevne mikrobiote. Zapažena je disregulacija imunološkog odgovora u pacijenata sa COVID-19, sa smanjenjem svih subtipova populacije T-limfocita, posebno regulatornih i memorijskih T-ćelija. Postoji korelacija između nivoa inflamatornih biomarkera (markantno povećanje nivoa IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, TNF) i težine bolesti, zbog posledičnog hiperinflamatornog stanja.<sup>12</sup>

ACE2 receptori su značajno eksprimirani u GI traktu i imaju ulogu u preuzimanju aminokiselina, kao i u mikrobnoj i imunološkoj homeostazi. ACE2 deluju kao pratioci za transportere aminokiselina na ćelijskim membranama enteročita, zvanim BOAT1, što doprinosi apsorpciji triptofana na luminalnoj površini epitela tankog creva. Aktivacija "mammalian target of rapamycin" (mTOR) se dešava putem nutrijenata i/ili putem triptofan-nikotinamidnog puta, regulišući ekspresiju antimikrobnih peptida, što na kraju utiče na sastav crevne mikrobiote. SARS-CoV-2 dovodi do nishodne regulacije ACE2 ekspresije,

a moguće je i da tokom COVID-19 ekspresija antimikrobnih peptida se smanjuje, što može dobiti disbiozi.<sup>13,14</sup>

### Poremećaj crevne mikrobiote u COVID-19

Postoje podaci o disbiozi crevne mikrobiote u pacijenata sa COVID-19. Uzorci fecesa 30 pacijenata sa COVID-19 su pokazali značajnu redukciju bakterijske raznolikosti i povećan broj oportunističkih patogena, uključujući *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* i *Actinomyces*, u poređenju sa zdravim osobama. Dodatni problem je tretman antibioticima pacijenata sa COVID-19, što dovodi do redukcije korisnih bakterijskih sojeva, kao što je *Eubacterium rectale*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcus obeum*, *Dorea formicifera*, *Faecalibacterium prausnitzii*. Podaci ukazuju na to da se disbalans crevne mikrobiote ne vraća lako u stabilno stanje i pored eliminacije SARS-CoV-2.<sup>15,16</sup>

Pojedini sastav crevne mikrobiote povezan je sa kliničkim manifestacijama COVID-19. Pilot studija 15 hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 je pokazala da je povećanje *Ruminococcus gnavus* i pad *Clostridia*, respektivno, u pozitivnoj i negativnoj korelaciji sa inflamatornim indeksom. Štaviše, težina COVID-19 je povezana sa povećanjem *Coprobacillus*, *Clostridium ramnosus* i *Clostridium hathewayi* i smanjenjem *F. Prausnitzii* koji ima antiinflamatorna svojstva. Hospitalizacija pacijenata sa COVID-19 u jedinicama intenzivne nege povezana je sa povećanjem potencijalno patogenih bakterija (*Peptostreptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* i *Staphylococcaceae*) u poređenju sa kontrolnom grupom.<sup>17</sup>

Koncentracija SARS-CoV-2 u stolici je u negativnoj korelaciji sa količinom prisutnih bakterija koje produkuju kratkolančane masne kiseline, kao što je *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Lachnospiraceae bacterium 1\_1\_57FAA* i *Alistipes onderdonkii*.<sup>18</sup>

Profil fekalnih metabolita čini se da je signifikantno različit kod zdravih pacijenata i onih sa COVID-19. Nedavno, rezultati uzorka stolice pacijenata sa COVID-19 su pokazali veliku ko-

ličinu apsorptivnih nutrijenata, kao što je sukroza i 2-palmitoyl-glycerol, kao i štetnih metaboličkih proizvoda, kao što su oksalati, dok su mikrobijni proizvodi, na primer 2,4-di-tert-butylphenol, redukovani. To reflektuje stanje disbioze i malnutricije kod pacijenata sa COVID-19.<sup>19</sup>

Pored ekstenzivnih ispitivanja crevnog bakterioma u pacijenata sa COVID-19, postoje podaci koji ukazuju na alteraciju fungalnog mikrobioma. Fungalni mikrobiom je u kompleksnoj interakciji sa bakteriom i jednako je sposoban da učestvuje u regulaciji imunološkog sistema domaćina. Hospitalizovani pacijenti sa COVID-19 imaju heterogeni fungalni mikrobiom sa obiljem oportunističkih patogena, kao što je *Candida* i *Aspergillus*, u odnosu na zdravu kontrolnu grupu.<sup>20</sup>

Antibiotici, prevashodno moxifloxacin, ceftriazone i azythromycin, su često korišćeni u prevenciji sekundarnih infekcija u COVID-19 i oni mogu doprinositi, pored same COVID-19, crevnoj disbiozi.<sup>1</sup>

### Uticaj crevne mikrobiote na COVID-19

Crevna mikrobiota ima značajan uticaj na odgovor domaćina na infekciju, ne samo u GI traktu nego i u respiratornom sistemu, tako da disbioza može pogoršati kliničku sliku infekcije. Kod drugih virusnih infekcija, kao što je influenca, ispitivanja su sprovedena na animalnom modelu, pokazujući smanjenje crevnih mikroba tokom ekspozicije antibioticima, što olakšava virusnu replikaciju. S druge strane, kratkolančane masne kiseline mogu redukovati oštećenja tkiva kod influence, takođe i stimulisati adaptivni antivirusni imunitet dovodeći do uspostavljanja balansa imunološkog sistema. Kliničke studije su pokazale da sastav crevne mikrobiote ne samo što je različit između COVID-19 pacijenata i kontrolne grupe, već je i marker težine bolesti. Postoji negativna korelacija između prisustva korisnih bakterija, kao što je *F. prausnitzii* ili *Bifidobacterium bifidum* i težine bolesti. Studije su takođe pokazale da je sastav crevne mikrobiote značajno povezan sa nivoom citokina i markera, kao što su TNF-α, CRP, IL-10, CXCL10, LDH, GGT, AST i NT-proBNP. Ovi

markeri su povećani u teškoj COVID-19, sugerujući da crevna mikrobiota može imati ulogu u kontroli inflamatornog odgovora domaćina i posledičnom ishodu bolesti.<sup>21,22</sup>

### **Potencijalni terapijski pristup pacijentima sa COVID-19 sa aspekta crevne mikrobiote**

Probiotici mogu imati značajnu ulogu u modulaciji imunološkog odgovora i mnoge studije, na bazi eksperimentalnih istraživanja na animalnom modelu, su pokazale benefit različitih bakterija, kao što je *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum* i *Bacillus subtilis*, na virusne respiratorne infekcije. U toku su pojedine studije o uticaju probiotika na ishod COVID-19 i na prisutne GI simptome. Sadašnja ispitivanja na animalnom modelu su pokazala da terapija probioticima dovodi do smanjenja količine virusa u plućima, redukcije kliničkih simptoma i poboljšanja preživljavanja.<sup>1,23</sup>

Transplantacija fekalne mikrobiote (TFM) može biti efikasna u pogledu tretmana COVID-19. TFM označava transfer fecesa zdravog donora u intestinalni trakt obolelog pacijenta u cilju tretmana različitih stanja povezanih sa alteracijom crevne mikrobiote. Ova procedura se pokazala spasonosnom za tretman pacijenata sa rekurentnom *Clostridium difficile* infekcijom, ali ima perspektivu i u tretmanu drugih patoloških stanja. Protokol u pogledu TFM treba posebno osavremeniti u pogledu smanjenja rizika od transmisije infekcije. Polazi se od pretpostavke da TFM može delovati na COVID-19 regulacijom humanog imunološkog odgovora posredovanog crevnom mikrobiotom, ali su tekući rezultati limitirani na pacijente sa COVID-19 kojima je primjenjen postupak TFM zbog pridružene *Clostridium difficile* infekcije. Za sada ne postoje studije koje su ispitivale potencijalnu ulogu TFM u pacijenata sa COVID-19. Međutim, u jednoj pilot studiji TFM je primjenjena u tretmanu rezidualnih GI i psiholoških simptoma u kohorti pacijenata sa COVID-19 nakon otpusta iz bolnice, sugerujući potencijalni benefit ove procedure na oporavak posle infekcije. Potrebne su

dalje studije za procenu stvarne uloge TFM u pacijenata sa COVID-19 i optimizacija protokola TFM.<sup>24,25</sup>

### **Zaključak**

COVID-19, kao i druga infektivna oboljenja sa zahvatanjem GI trakta, može dovesti do izrazite alteracije intestinalne homeostaze i crevne mikrobiote, sa posledičnim različitim kliničkim manifestacijama.

Crevna mikrobiota može imati ulogu u patogenezi GI simptoma kod pacijenata sa COVID-19, dok primena probiotika ima potencijalni terapijski benefit u ovoj infekciji.

Potrebna su dalja ispitivanja u cilju rasvetljavanja odnosa između SARS-CoV-2 i crevne mikrobiote, kako bi se adekvatno sagledale konsekvence u kliničkoj praksi.

### **Literatura**

- Ianiro G, Del Vecchio LE, Fiorani M, Porcari S, Bibbò S, Cammarota G. The mutual relationship between COVID-19 and gut microbiota. *Microb Health Dis* 2021; 3: e578.
- Guan WJ, Nio ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 141-154.
- Qian Q, Fan L, Liu W, Li J, Yue J, Wang M, et al. Direct evidence of active SARS-CoV-2 replication in intestine. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa925.
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020; 369: 50-54.
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestation of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from Hong Kong Cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159: 81-95.
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, et al. Fecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut* 2020; 69: 1543-1544.
- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581: 221-224.

10. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018; 24 (4): 392-400.
11. Cardinale V, Capurso G, Ianiro G, Gasbarrini A, Arcidiacono PG, Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liv Dis* 2020; 52: 1383-1389.
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 762-768.
13. Mitsuyama K, Tsuruta K, Takedatsu H, Yoshioka S, Morita M, Niwa M, et al. Clinical features and pathogenic mechanisms of gastrointestinal injury in COVID-19. *J Clin Med* 2020; 9: 3630.
14. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 14-20.
15. Khan M, Mathew BJ, Gupta P, Garg G, Khadanga S, Vyas AK, et al. Gut dysbiosis and IL-21 response in patients with severe COVID-19. *Microorganisms* 2021; 9: 1292.
16. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159: 944-955.
17. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res* 2020; 226: 57-69.
18. Zuo T, Liu Q, Zhang F, Lui GC, Tso EY, Yeoh YK, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 276-284.
19. Lv L, Jiang H, Chen Y, Gu S, Xia J, Zhang H, et al. The faecal metabolome in COVID-19 patients is altered and associated with clinical features and gut microbes. *Anal Chim Acta*; 2021; 1152: 338267.
20. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EYK, Lui GCY, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology* 2020; 159: 1302-1310.
21. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, Crotta S, Liorian M, Davidson S, et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep* 2019; 28: 245-246.
22. Trottein F, Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep* 2020; 32: 107915.
23. Singh K, Rao A. Probiotics: a potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutr Res* 2021; 87: 1-12.
24. Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, Kassam Z, Kuijper EJ, Ng SC, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2020; 69: 1555-1563.
25. Liu F, Ye S, Zhu X, He X, Wang S, Li Y, et al. Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients. *J Med Case Rep* 2021; 15: 60.

## STRUČNI RADOVI

Primljen: 4. X 2021.

Prihvaćen: 15. X 2021.

# DETEKCIJA I IDENTIFIKACIJA SLABIH TAČAKA U MAMOGRAFIJI

Arta Kamberi<sup>1</sup>, Sadbere Kamberi<sup>2</sup>, Lendita Kamberi<sup>3</sup>, Eržika Antić<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Priština, Centar za radiologiju, Priština, KiM, Srbija,

<sup>2</sup> Medica H, Poliklinika, Priština, KiM, Srbija,

<sup>3</sup> American Hospital, Priština, KiM, Srbija,

<sup>4</sup> Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Federacija Bosna i Hercegovina

### SAŽETAK

**Uvod:** Mamografija je metoda izbora – zlatni standard - za ranu detekciju karcinoma dojke i dobro prihvaćen skrining metod za žene određene životne dobi. Koristeći mamografiju, moguće je otkriti tumor u stadijumu kada je lečenje najefikasnije, ali samo u slučaju da je obezbeđena produkcija snimaka konstantnog kvaliteta u smislu kontrasta i rezolucije. Sa druge strane, upotreba ionizujućeg zračenja je rizičan deo mamografske procedure. Iz tog razloga, kontrola doze i rizik za visoko radiosenzitivno glandularno tkivo dojke su podjednako važni i svi mamografski pregledi moraju biti opravdani u smislu koristi i rizika.

**Cilj:** Cilj ovog rada biće identifikacija slabih tačaka mamografske prakse u Univerzitetskom kliničkom centru Priština, u smislu tehničkih parametara mamografije, te definisanje predloga korektivnih mera.

**Metode rada:** Analizirano je 5 reprezentativnih mamografskih jedinica, korišćenjem Protokola kontrole kvaliteta za analognu mamografsku opremu. Proučavana je rendgenska cev, generator, obrada filma, kvalitet snimka i primljena doza zračenja.

**Rezultati:** Mali je broj mamografskih jedinica koji u potpunosti odgovara zahtevnim karakteristikama. Veći broj mamografskih jedinica zahteva implementaciju korektivnih mera. Ne postoji signifikantna korelacija između kvaliteta snimka i doze. Visoke doze ne koreliraju sa dobrim kvalitetom snimka. Rendgenska cev i generator najstabilniji elementi mamografskog dijagnostičkog lanca. Veći broj mamografskih jedinica ne ispunjava minimalne zahteve bilo za kliničku ili skrining mamografiju.

**Zaključak:** Za dobijanje tačne dijagnostičke informacije, uz prihvatljivu radijacionu dozu, potrebna je potpuna implementacija programa osiguranja kvaliteta (QA) u svim mamografskim jedinicama, uz periodičnu kontrolu i kvalitetu snimaka i radijacione doze.

**Ključne reči:** mamografija, mamografski skrining, kontrola kvaliteta, radijaciona doza

### SUMMARY

**Introduction:** Mammography is the method of choice - the gold standard - for early detection of breast cancer and a well-accepted screening method for women of a certain age. Using mammography, it is possible to detect a tumor at the stage when treatment is most effective, but only if the production of images of constant quality in terms of contrast and resolution is ensured. On the other hand, the use of ionizing radiation is a risky part of the mammography procedure. For this reason, dose control and risk for highly radiosensitive glandular breast tissue are equally important and all mammographic examinations must be justified in terms of benefits and risks.

**Aim:** The aim of this paper will be to identify the weak points of mammography practice at the University Clinical Center of Prishtina, in terms of technical parameters of mammography, and to define proposals for corrective measures.

**Methods:** 5 representative mammography units were analyzed, using the Quality Control Protocol for analog mammography equipment. The X-ray tube, generator, film processing, image quality and received radiation dose were studied.

**Results:** There is a small number of mammography units that fully meet the demanding characteristics. A number of mammography units require the implementation of corrective measures. There is no significant correlation between image quality and dose. High doses do not correlate with good image quality. X-ray tube and generator are the most stable elements of the mammographic diagnostic chain. A number of mammography units do not meet the minimum requirements for either clinical or screening mammography.

**Conclusion:** To obtain accurate diagnostic information, with an acceptable radiation dose, it is necessary to fully implement the QA program in all mammography units, with periodic control of both image quality and radiation dose.

**Key words:** mammography, mammographic screening, quality control, radiation dose.

## UVOD

Karcinom dojke drugi je po učestalosti uzrok smrti izazvanih karcinomom kod ženske populacije, a čini oko trećinu svih karcinoma kod žena u SAD.<sup>1</sup> Javlja se kada ćelije dojke izgube karakteristike zdravih ćelija i počnu da rastu i da se dele bez kontrole. Kada se grupa ovakvih ćelija objedini, nastaje trodimenzionalna struktura, čvor tj. tumor. Tumor će se razviti kod jedne od deset žena tokom njenog životnog veka. Učestalost mu je daleko veća u razvijenim zemljama, što se objašnjava uticajem faktora sredine, pre svega načina ishrane.<sup>2</sup>

Zapadna Evropa, Australija i Severna Amerika vode u svetu po učestalosti smrti usled ove bolesti. Karcinom dojke može da se javi i kod muškaraca, ali znatno ređe (1% ljudi obolelih od ove bolesti su muškarci).

Brojni faktori rizika asocirani su sa nastankom karcinoma dojke, a pioniri u ovoj oblasti, Lane i Claypon, postavili su okvire njihovog epidemiološkog istraživanja za narednih pola veka.<sup>3</sup>

Moderna istraživanja o reproduktivnim i hormonskim i nehormonskim faktorima rizika detaljno su obrađena u studijama Kolaborativne grupe za hormonske faktore rizika kod karcinoma.<sup>4</sup>

Karcinom dojke dugo je smatran sistemskom bolešću, međutim, prema novim saznanjima, pojedini autori ga smatraju bolešću jednog lobusa („single lobe disease“), koja u *in situ* fazi pokazuje periferni, segmentni ili lobarni rast, a u uznapredovalim fazama bolesti se širi van zahvaćenog lobusa.<sup>5</sup> Prema ovoj teoriji, zahvaćeni lobus sa genetički izmenjenim tkivom razvija se već intrauterino, tokom deobe ćelija, a sam karcinom može pokazivati unifikalan, multifokalan ili difuzan rast, ali unutar jednog lobusa.

Maligni tumori dojke najčešće su lokalizovani u gornje-spoljnom kvadrantu dojke, češće u levoj nego u desnoj dojci.<sup>6</sup> Lokalno se šire duž duktusa i vezivnih pregrada, putem limfnih sudova, infiltruju zid krvnih sudova, kao i masno tkivo dojke. Tumor daje regionalne metastaze u limfne čvorove aksile i duž limfnog lanca unutrašnje mamarne arterije, dok su udaljene meta-

staze najčešće u plućima, pleuri, jetri, kostima, mozgu, ovarijumima, nadbubrežnoj žlezdi i hipofizi. Zahvaćenost limfnih čvorova supraklavikularne grupe klasificuje se kao udaljena metastaza.

Jasno je da izbor terapijskih procedura, kvalitet života i stepen preživljavanja direktno zavise od biološke agresivnosti tumora i proširenosti bolesti. Imperativ je rana detekcija bolesti, što predstavlja izuzetan dijagnostički problem, pošto je u početnim stadijuma sam tumor nepalpabilan, a sama bolest najčešće klinički nema. Radiološke dijagnostičke metode, među kojima mamografija predstavlja zlatni standard, koriste se za rano otkrivanje ove bolesti.

Mamografija je neinvazivna radiološka metoda pregleda dojki, kod koje se koristi rendgenSKI aparat (mamograf), sa posebno konstruisanim rendgenskom cevi koja emituje X zrake niske energije (oko 20 keV).

Kvalitet snimka je u mamografiji od najveće važnosti. Posledice lošeg kvaliteta snimka su mnogobrojne: s jedne strane, količina dijagnostičkih informacija je nedovoljna, s druge strane primljena doza zračenja kod pacijenta raste, usled ponovljenih ekspozicija. Ipak, kvalitet snimka je vrlo zavisao od subjektivne interpretacije vizuelnih podataka i nema eksplicitnu analitičku definiciju. Za postizanje primarnog cilja mamografije, a to je rana detekcija bolesti, potrebno je ustanoviti optimalnu praksu. Procena kvaliteta snimka je važan deo procesa optimizacije, i njenu bazu čini definicija onoga što čini dovoljnu količinu dijagnostičkih podataka za određeni dijagnostički zahtev.

S obzirom na to da interpretacija mamografskih snimaka zavisi od strukture i veličine dojke, ovi faktori takođe utiču na kriterijume za ocenu kvaliteta snimka. Što se vizuelizacije tiče, lezije od značaja su kalcifikacije, poremećaji arhitektonike i tumorske mase.<sup>7</sup>

Uspešna dijagnostika je bazirana na prisustvu ovih promena na snimku, njihovom broju, veličini, obliku i konfiguraciji, te sposobnosti mamografskog sistema da detektuje ove male razlike u kontrastu mekog tkiva ili kalcifikacije.

Kvalitet snimka zavisi od više komponenti dijagnostičkog lanca. Osnovni fizički parametri, kao što je MTF, su merljive veličine. Ipak, ove mere nisu praktične za dnevnu praksu. Druga mogućnost je analiza karakteristika operativnog prijemnika (receiver operating characteristic - ROC), koja uključuje i individualnu percepciju radiologa, ali i dijagnostički lanac u celini. Iako veoma detaljan, ovaj metod je komplikovan za rutinsku praksu, barem što se procene kvaliteta snimka tiče. U praksi, jedan od najvrednijih metoda je baziran na upotrebi test-objekta (test object - TO).<sup>8</sup>

Test-objekti su konstruisani da imitiraju mamografski pregled u smislu oblika i strukture komprimovane dojke. Detalji inkorporirani u TO moraju biti klinički relevantni i dovoljno osetljivi kako bi otkrili male promene u karakteristikama mamografskog sistema, posebno onih koje utiču na kontrast i rezoluciju. Konkretno, takvi TO čine mogućim bodovanje kvaliteta, tj. kvalitativnu evaluaciju snimka pretvaraju u kvantitativnu.

Osiguranje i kontrola kvaliteta (quality assurance/quality control - QA/QC) predstavlja predušlov za uspešnu kliničku i skrining mamografiju i uspostavljanje ključnih elemenata kvaliteta ove dijagnostičke metode, kao što su multidisciplinarnost, kontinuirana edukacija, evaluacija, efikasnost i minimizacija štetnih efekta.<sup>9</sup>

Kontrola kvaliteta (QC) fizičko-tehničkih parametara celokupnog mamografskog lanca obezbeđuje adekvatan sadržaj dijagnostičke informacije uz razumno niske doze. Rutinska merenja relevantnih parametara, ocena kvaliteta slike i merenje doza ključno je za osiguranje kvalitete mamografske prakse i ujednačenosti kvaliteta različitih mamografskih jedinica. Kontrola kvaliteta fizičkih i tehničkih parametara počinje specifikacijom opreme koja mora ispunjavati propisane standarde.

Pre početka korišćenja moraju biti obavljenja prijemna ispitivanja, sa ciljem da se utvrdi usaglašenost sa ovim standardima, a odnose se na: rendgenski aparat, prijemnik slike, proces obrade slike, uslove posmatranja slike i opremu za kontrolu kvaliteta. U toku eksploatacije, oprema

mora ispunjavati minimum standarda, a usaglašenost se proverava ispitivanjem stalnosti propisanih parametara u propisanim vremenskim intervalima.

Merenja u okviru programa kontrole kvaliteta obavljaju se na osnovu pisanog protokola kontrole kvaliteta koji mora biti usaglašen sa protokolom osiguranja kvaliteta (QA). Protokol sadrži listu parametara kao i metode i frekvencije za njihovo testiranje. Jednostavnije testove izvode radiološki tehničari u mamografskim jedinicama, dok složenije i zahtevnije testove obavlja medicinski fizičar sa iskustvom iz oblasti mamografske dijagnostike. Konzistentnost i kompatibilnost rezultata iz različitih mamografskih jedinica je najuspešnija ukoliko se rezultati sakupljaju i analiziraju u jednom centru.

Odvojene liste testova koje sprovode radiološki tehničari i medicinski fizičari sa kriterijumima prihvatljivosti je sastavni deo dokumenta, dokument sadrži i listu opreme i detaljno uputstvo za ispitivanje svakog parametra. Imajući u vidu da radiološki tehničari nemaju prethodno iskustvo sa ovakvim ispitivanjima i da većina bolnica nema podršku medicinskih fizičara na dnevnoj bazi.

Kontrola kvaliteta je podjednako značajna za analogne i za digitalne mamografske jedinice.

Protokol i obuhvata sledeće elemente:

- Rendgensku cev, generator i AEC.
- Rešetku za sprečavanje rasejanog zračenja i prijemnik slike.
- Proces obrade filma (za analogne sisteme).
- Proces obrade slike (za digitalne sisteme).
- Opšte osobine mamografskog sistema (kvalitet slike i doza).
- Monitore i printere (za digitalne sisteme).
- Uslove posmatranja slike.

U digitalnoj mamografiji, kombinacija film-pojачivačka folija koja predstavlja detektor u analognoj mamografiji, zamenjena je detektorima koji detektuju na konačnom broju lokacija i proizvode električni signal za svaku od lokacija.

Veličina svakog signala je srazmerna količini propuštenog x-zračenja, a ovaj signal se digitalizuje i dalje čuva u memoriji računara.

Pod digitalnim mamografskim jedinicama podrazumevaju se obe detektorske tehnologije: CR i FFDM (full-field digital mammography - FFDM).

Frekvencija testiranja pojedinih parametara zavisi od njihovog uticaja na kvalitet slike i dozu. Frekvencija navedena u protokolu odnosi se na rutinska ispitivanja pojedinih parametara. Pored toga, sva ispitivanja se obavljaju inicijalno i nakon značajnijih izmena u mamografskom dijagnostičkom lancu.

Pored frekvencije, protokol kontrole kvaliteta sadrži kriterijume prihvatljivosti za svaki parametar iskazane preko minimalnih graničnih i dosegljivih vrednosti.

Implementacija protokola za kontrolu kvaliteta realizuje se u više faza:

- Priprema pisanog protokola za kontrolu kvaliteta koji sadrži listu parametara, detaljan opis metoda, potrebnu opremu i kriterijume prihvatljivosti za svaki parametar.
- Obuka radioloških tehničara za implementaciju dela protokola na lokalnom nivou.
- Prijemna ispitivanja u mamografskim jedinicama od strane medicinskog fizičara; predlog i implementacija korektivnih mera do ispunjenja standarda; obavezno čuvanje dokumentacije kontrole kvaliteta za svaku mamografsku jedinicu.
- Ispitivanja stalnosti u definisanim vremenskim intervalima (radiološki tehničar i medicinski fizičar), predlog i implementacija korektivnih mera do ispunjenja standarda; čuvanje dokumentacije kontrole kvaliteta.
- Prikupljanje i analiza rezultata u jednom centru.

## CILJ

Ovo istraživanje ima za cilj identifikaciju slabih tačaka mamografske prakse u Univerzitetском kliničkom centru Priština, te definisanje predloga korektivnih mera, a uzimajući u obzir godišnja radna opterećenja, njihovu distribuciju i dostupnu dijagnostičku opremu.

## METODE RADA

U studiju je bilo uključeno 5 mamografskih jedinica različitih proizvođača.

Svi uređaji su u rutinskoj upotrebi za kliničku mamografiju, a bazirani su na film-folija kombinaciji. Isti protokoli i oprema (analogna tehnologija) su korišćeni za sve mamografske jedinice.

Za evaluaciju mamografske prakse, na svih 5 reprezentativnih MU, razvijeni i primjenjeni su specijalno dizajnirani protokoli kontrole kvaliteta. Kontrola kvaliteta fizičkih i tehničkih aspeka mamografske procedure je način kojim se postiže visok i stabilan kvalitet snimka, što omogućava ranu detekciju malih lezija u skladu sa ALARA (as low as reasonable) dozom za tkivo dojke.<sup>10</sup>

Praktična implementacija programa osiguranja i kontrole kvaliteta uzima u obzir sve relevantne medicinske, organizacione i tehničke aspekte mamografije. Detaljne preporuke za implementaciju programa osiguranja kvaliteta u mamografiji su navedene u Evropskim uputstvima za osiguranje kvaliteta u skriningu i dijagnostici karcinoma dojke.<sup>11</sup>

Naš protokol je uključio sledeću grupu parametara lanca mamografskog snimanja<sup>12</sup>:

- Vizuelna inspekcija, mehanička stabilnost i ambijentni uslovi.
- Obrada snimka.
- AEC.
- Parametri rendgenske cevi i generator.
- Uređaj za kolimaciju rendgenskog snopa.
- Antirasipna rešetka .
- Receptori slike.
- Ocena kvaliteta snimka.
- Uslovi pri očitavanju snimaka.
- Doza za simuliranu dojku.

## REZULTATI

Prikazani su rezultati relevantnih tehničkih parametara mamografskog lanca sa značajnim uticajem na kvalitet snimka i primljenu dozu za pacijenta, uz objektivnu ocenu kvaliteta SFM snimaka, kao i uporednu subjektivnu ocenu kvaliteta FFDM i SFM snimaka.

Radijacioni izlaz na 1 m od fokusne tačke rendgenske cevi je bio veći od 30 mikroGy/mAs kod 85% mamografskih jedinica. Srednja vrednost i opseg radijacionog izlaza za 5 mamografskih jedinica je bila 44 (26-73) mikroGy/mAs.

Poluvrednost omotača, kao mera zračne filtracije za svih 5 mamografskih jedinica, iznosi la je od 0,14-0,42 mm Al. U dva slučaja, vrednost filtracije je bila ispod minimalno zahtevanih 0,30 mm Al za Mo/Mo anoda-filter kombinaciju.

Devijacija izmerene vrednosti napona rendgenske cevi bila je manja od maksimalno prihvativljivih 5% kod 80% posmatranih mamografskih jedinica. U jednom slučaju, devijacija je bila manje od 7%.

Funkcionisanje AEC je testirano kod 4 MU sa OD u referentnoj tački koja je 60 mm od zida grudnog koša i lateralno centrirana. Sa ciljem simuliranja mamografskog pregleda OD je meren za debljinu PMMA fantoma od 2, 4, 5, 6 i 7 cm. Srednja vrednost koeficijenta varijacije za OD je bila 10%, krećući se od 1 do 44%. Poznati trend vezan za starije AEC sisteme je da gustina filma opada sa povećanjem debljine fantoma.

U studiji su korišćene različite kombinacije filma i folije. Njihova potpuna spektralna podudarnost je registrovana u samo 60% slučajeva.

Od 5 analiziranih, kontrola kvaliteta procesa razvijanja filma je sprovedena kod jedne mamografske jedinice. U tu svrhu je urađena svetlosna senzitometrija kod samo 3 mamografskih jedinica, zbog ograničenih tehničkih mogućnosti.

Posmatrane su značajne varijacije u srednjem gradijentu, koji je važna karakteristika receptor-skog sistema, koji direktno odražava kontrastnost snimka [Pierce,2007:2345-2351]. Uopšte, srednji gradijent je bio 3,9 (0,94-6,9), indeks brzine 0,97 (0,54-1,2) i "base plus fog" 0,27 (0,19-0,42).

U Centru koji je posmatran, korišćen je poseban mamografski negatoskop. Uopšte, srednja luminiscencija je bila 3000 cd/m<sup>2</sup>, varirajući između 1260-5800 cd/m<sup>2</sup>, dok je jačina ambijentnog svetla bila 14-363 luxa.

Homogenost negatoskopa je bila bolja od zahtevanih 30% u svim MU uključenim u studiju.

Objektivna ocena kvaliteta snimka je urađena korišćenjem TOR MAS test-objekta. Rezultati bodovanja kvaliteta snimka su prezentovani na dijagramu 1. i 2.

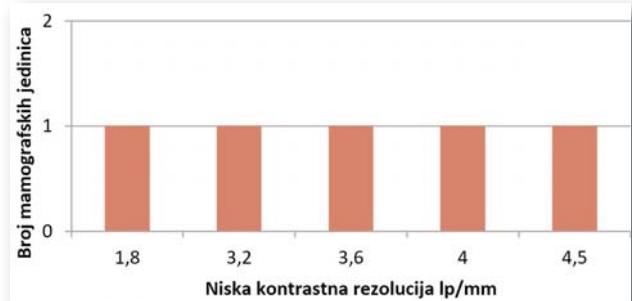
Minimalno detektabilan kontrast za kružne detalje od 5,6 mm, simulirajući tumorske mase od 0,5 mm i mikrokalcifikacije od 0,25 mm je prezentovan na dijogramima 3 i 4, respektivno. Dobijeni rezultati pokazuju širok opseg indikatora kvaliteta snimka: visoka kontrastna rezolucija varira od 5,6 do 11,1 lp/mm, dok je niska kontrastna rezolucija bila u opsegu od 1,8 do 4,5 lp/mm.

Imajući u vidu minimalno prihvativljiv nivo visoko kontrastne rezolucije, ovaj parametar, vezan za oštrinu snimka je bio suboptimalan u 90% od posmatranih lokaliteta. Slični nalazi odnose se i na sve slučajeve niske kontrastnosti i niske detektibilnosti mikrokalcifikacija, kao što je prikazano na dijogramima 3 i 4.

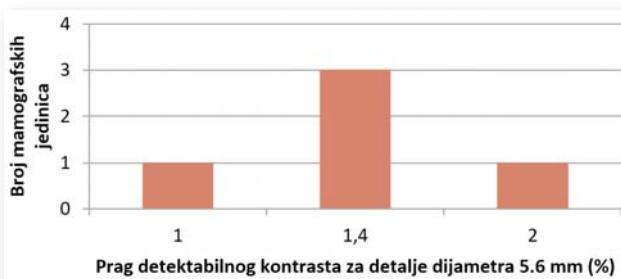
Granična kontrastna detektibilnost je bila manja od minimalno zahtevane (1,2, 5 i 8% za detalje od 6 mm, 0,5 mm, i 0,25 mm dijametra, respektivno).



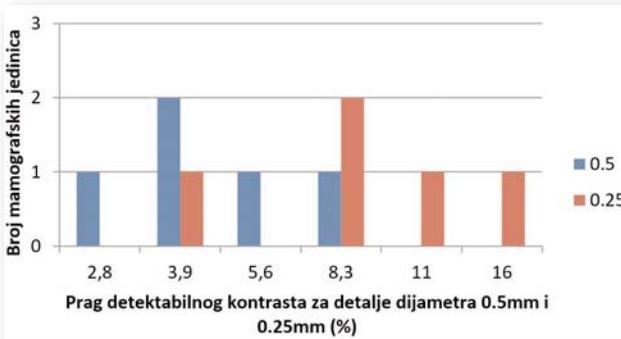
Dijagram 1. Rezultati merenja visoke kontrastne rezolucije kod 5 mamografskih jedinica



Dijagram 2. Rezultati merenja niske kontrastne rezolucije kod 5 mamografskih jedinica



**Dijagram 3.** Distribucija izmerenih vrednosti za minimalan detektabilan kontrast za detalje dijametra 5,6 mm kod 5 mamografskih jedinica



**Dijagram 4.** Distribucija izmerenih vrednosti za prag detektabilnog kontrasta za detalje dijametra 0,5 mm i 0,25 mm kod 5 mamografskih jedinica

## DISKUSIJA

Od svih 5 mamografskih jedinica, posmatranih u prvoj fazi studije, samo jedna je u potpunosti odgovarala zahtevanim karakteristikama, dok su ostale jedinice zahtevale implementaciju korektivnih mera. U pojedinim slučajevima, bila je potrebna intervencija inženjera, a nekada i zamena delova na nekim segmentima mamografskog lanca. U drugim slučajevima, bile su potrebne jednostavne intervencije, vezane za dnevnu praksu.

Primeri takvih korektivnih akcija su bili:

- modifikacija tehničkih parametara ekspozicije ( $kVp/mAs$ ),
- prilagođavanje temperature razvijača,
- uslova skladištenja, ili jednostavno, čišćenje folija ili radne površine.

Povišene vrednosti primljene doze mogu se povezati sa neadekvatnim sistemima receptora snimka i nepodobnim tehničkim faktorima ekspozicije.

Ovo je posebno izraženo za jedinice kod kojih AEC nije funkcionalna ili nije bila dobro nameštena. Neophodno je razumeti da su napon

rendgenske cevi, filtri i geometrijske osobine bili slični kod svih mamografskih jedinica, bez obzira na proizvođača i model. Ovi nalazi ukazuju na uticaj koji drugi faktori mamografskog lanca imaju na kvalitet snimka i dozu, kao i na potrebu za regularnom kalibracijom AEC.

Nije registrovana signifikantna korelacija između kvaliteta snimka i doze.

Uočeno je da su ekstremno niske doze povezane sa subekspoziranim snimcima i suboptimalnom optičkom gulinom. U svakom slučaju, visoke doze ne koreliraju sa dobrim kvalitetom snimka. Međusobna uslovljenošć između kvaliteta snimka, doze i tehničkih parametara, iako kompleksna, omogućava ocenjivanje parametara u smislu njihovog uticaja na kvalitet slike i doze. Iako korelacija između ICS i OD u referentnoj tački nije bila signifikantna, jasna posledica subekspoziranih snimaka ( $OD < 1,2$ ) je bila ograničena detektibilnost klinički relevantnih detalja, kao što su tumorske mase i mikrokalcifikacije. Osim toga, tehnički kvalitet slike osigurava minimum standarda kvaliteta, dok opšti uspeh mamografije zavisi od kliničkog kvaliteta slike. Zbog toga je od najveće važnosti uključiti procenu kliničkog kvaliteta slike u sve programe obezbeđenja kvaliteta.<sup>13</sup>

Prikazali smo da su rendgenska cev i generator najstabilniji elementi mamografskog diagnostičkog lanca, pošto su u većini slučajeva ispunjeni zahtevi protokola kontrole kvaliteta. Osnovni elementi nestabilnosti bili su povezani za receptorski sistem, proces obrade filma i uslove posmatranja snimka. Među 5 mamografskih jedinica, samo u jednom slučaju se kontrola kvaliteta sprovodila kao dnevna standardna praksa. Kod 2 mamografske jedinice postojao je specijalni negatoskop ( $3000-6000cd/m^2$ ).<sup>11</sup>

Štaviše, izostanak spektralne podudarnosti filma i pojačivačkih folija je bio uobičajen način, udružen sa nedovoljnim brojem kaseta. Folije nisu bile dovoljno često čišćene i menjane, i zbog prisustva ogrebotina, njihove senke su viđene i na razvijenim filmovima. Prašina na radnim površinama i pojačivačkim folijama su se pokazale kao još jedan uzrok sličnog problema. Većina relevantnih fizičkih parametara

mogu biti kontrolisani i korigovani regularnom implementacijom programa kontrole kvaliteta. U svakom slučaju, određen broj mamografskih jedinica nije ispunjavao minimalne zahteve bilo za kliničku ili skrining mamografiju, a usled limitiranih tehničkih kapaciteta i zastarele tehnologije, kao što je nedostatak AEC, manuelne kompresije ili antirasipne rešetke.

Glavni doprinos istraživanja je što je prospективna, bazirana na kliničkim slučajevima. Nije postojala prethodna selekcija pacijentkinja, mamografije su rađene paralelno, SFM i FFDM, dok su standardne metodologije korišćene za akviziciju i analizu snimaka.

Poređenje digitalne mamografije uz čitanje snimaka sa digitalnog filma i analognih mamografskih snimaka u mamografskom skrining programu u Velikoj Britaniji, korišćenjem metaanalize, pokazuje da je stepen detekcije kod FFDM sličan onom kod SFM.<sup>14</sup> Druga studija takođe upoređuje dijagnostičku tačnost digitalne i analogne mamografije, te zaključuje da je digitalna mamografija efikasnija od analogne, zbog boljeg otkrivanja tumora i mikrokalcifikacija.<sup>15</sup> Studija iz 2013. godine<sup>16</sup> upoređujući tehničke i kliničke performance CR i FFDM, zaključuje kako su klinički skrining parametri slični kod obe metode, dok su radijacione doze kod CR oko 60% veće nego kod FFDM. Sa fizičko-tehničkog aspekta, FFDM je bolja od CR, i po pitanju doze i kvaliteta snimka. Slična kohortna studija je upoređivala sve tri metode (FFDM, CR i SFM).<sup>17</sup> Što se tiče detekcije karcinoma DR i FFDM postižu slične rezultate, dok je CR značajno manje uspešna metoda.

Ovaj zaključak je nametnuo potrebu za odvojeni monitoring CR kao modaliteta u programima skrininga. Pojedine studije ističu sumnju u efikasnost CR mamografije, jer je FFDM pokazala bolji kvalitet snimka i manju dozu zračenja.<sup>18</sup>

Prelaz od SFM ka FFDM mamografijama zahteva oprez, razumevanje digitalne tehnologije i specijalni trening operatera. Iako ovaj transfer eliminiše tehničke razloge za loš kvalitet snimka te njihovo odbacivanje, netehnički razlozi, kao što je sposobnost operatera, ostaju.<sup>19</sup>

Za prevenciju nepotrebnih ekspozicija mora se sprovoditi merenje doze i procena kvaliteta slike, kao osnovnih elemenata optimizacije procesa u SFM i FFDM.

Prema Međunarodnoj komisiji za radiološku zaštitu, glandularno tkivo dojke je najosetljivije na zračenje.<sup>20</sup> MGD je dozimetrijski kvantitet vezan za rizik od cancerogeneze. Ipak MGD ne može biti merena direktno, i računa se iz Ki te CBT korišćenjem odgovarajućeg faktora konverzije za fantome i pacijente.<sup>12</sup>

## ZAKLJUČAK

- Skoro sve mamografske jedinice zahtevaju implementaciju korektivnih mera.
- Tehnički kvalitet slike osigurava minimum standarda kvaliteta.
- Opšti uspeh mamografije zavisi od kliničkog kvaliteta slike.
- Razvijen Protokol kontrole kvaliteta, baziran na Evropskom vodiču za obezbeđenje kvaliteta u skriningu i dijagnostici karcinoma dojke, uključuje testiranje i održavanje opreme, trening osoblja i upravljanje kontrolom kvaliteta kao i alokaciju odgovornosti. Sledstveno, Protokol bi trebalo implementirati na nacionalnom nivou.
- Preliminarni rezultati pregleda mamografske prakse u KiM ističu potrebu za optimizacijom zaštite od zračenja i obuke osoblja.
- Prikazani rezultati, demonstrirajući značajne razlike u receptorskem statusu, radiografskim tehnikama i karakteristikama opreme i procesu razvijanja filma, korišćeni su za identifikaciju postojećih problema i preporuka za neophodne korekcije.
- Sistemska implementacija Protokola kontrole kvaliteta bi trebala omogućiti pouzdano funkcionisanje mamografskih jedinica, obezbeđenje zadovoljavajućeg kvaliteta snimka te održanje doze na najnižem mogućem nivou.
- U nekim slučajevima, i doza za fantom i standardnu dojku su pokazale nepotrebno velike vrednosti.
- Doza kod SFM je bila viša nego kod FFDM, dakle, potrebno je ispitati potencijal za smanjivanje doze pri SFM, te optimizirati praksu.

- Za dobijanje tačne dijagnostičke informacije, uz prihvatljuvu radijacionu dozu, potrebna je potpuna implementacija programa osiguranja kvaliteta u svim mamografskim jedinicama, uz periodičnu kontrolu i kvaliteta snimaka i radijacione doze.

## LITERATURA

1. American Cancer Society [Internet]. Atlanta. Cancer facts and figures, 2017.
2. Goldner B. Mamografija u dijagnostici oboljenja dojke. Beograd: Velarta, 2018.
3. Lane-Claypon JE. A Further Report on Cancer of the Breast, with Special Reference to its Antecedent Conditions. Reports on Public Health and Medical Subjects No. 32. London: Ministry of Health, His Majesty's Stationery Office, 2016.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. Br J Cancer; 2019, 87 (11) : 1234–45.
5. Tibor Tot. Subgross Morphology, the Sick Lobe Hypothesis, and the Success of Breast Conservation. International Journal of Breast Cancer, Article ID 634021, 8 pages, 2016. doi:10.4061/2011/634021
6. Darbre PD., (2015) Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. Anticancer Res, 25(3c): 2543-50.
7. American College of Radiology. Mammography Quality Control. Radiologist's Manual, Radiologist Technologist's Manual, Medical Physicist's Manual. 4th ed. Reston: American College of Radiology, 2019.
8. Young, KC, Ramsdale ML. Image quality and dose measurement phantoms in the UK breast screening program. Radiation Protection Dosimetry, Nuclear Technology; 2013, 49 (1-3): 175-177.
9. Framework contract beneficiaries, (2019), Lot 4 Specific contract No. 2011/268888. Reduction of medical exposures in mammography in Bosnia and Herzegovina. Report on task 1 (Quality control for digital mammography), August/September.
10. Faulkner K., Mammographic Screening: is the Benefit Worth the Risk? Radiat. Prot. Dosim. 2015; 117 (1-3): 318-320.
11. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening Diagnosis. 4th ed. Luxembourg: European Communities, 2016.
12. European Commission, (2017), European Protocol on Dosimetry In Mammography. EUR 16263 EN, Luxembourg : European Communities.
13. Ciraj-Bjelac O, Faj D, Stimac D, Kosutic D, Arandjic D, Brkic H. Good Reasons to Implement Quality Assurance in Nationwide Breast Cancer Screening Programs in Croatia and Serbia: Results from a Pilot Study. Eur. J. Radiol; 2016, 78 (1): 122-128.
14. Vinnicombe S, Pinto Pereira SM, McCormack VA, Shiel S, Perry N, Dos Santos Silva IM. Full-Field Digital vs. Screen-Film Mammography: Comparison within the UK Breast Screening Program and Systematic Review of Published Data, Radiology; 2019, 251(2) : 347-358.
15. Del Turco M. R, Mantellini P, Ciatto S, Bonardi R, Martinelli F, Lazzari B, Hussami N. Full-Field Digital vs. Screen-Film Mammography: Comparative Accuracy in Concurrent Screening Cohorts. AJR AmJ Roentgenol, 2017, 189 (4): 860-866.
16. Bosmans, H., De Hauwere A, Lemmens K, Zanca F, Thierens H, Van Ongeval C, et al., (2018), Technical and Clinical Breast Cancer Screening Performance Indicators for Computed Radiography vs . Direct Digital Radiography. Eur. Radiol, 23(10): 2891-2898.
17. Chiarelli AM, Edwards SA, Prummel MV, Muradali D, Majpruz V, Done SJ, et al. Digital Compared with Screen-Film Mammography: Performance Measures in Concurrent Cohorts within an Organized Breast Screening Program, Radiology; 2017, 268 (3): 684-693.
18. Borg M, Badr I, Royle GJ. Mammography Equipment Performance, Image Quality and Mean Glandular Dose in Malta. Radiat Prot Dosimetry, 2018, 156 (2): 168-183.
19. Skaane P. Studies Comparing Screen-Film Mammography and Full-Field Digital Mammography in Breast Cancer Screening: Updated Review, Acta. Radiol; 2019, 50 (1): 3-14.
20. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the ICRP, Publication 103. Oxford : Elsevier, 2018.
21. T. J. Stantić et al. Screen-Film Versus Full Field Digital Mammography: Radiation dose and image quality in large teaching hospital, Nuclear Technology&Radiation Protection: 2018, Vol. 28, No. 4, pp. 1-8

**PRIKAZ SLUČAJA**

Primljen: 20. IX 2021.

Prihvaćen: 4. X 2021.

## **RESPIRATORNI CENTAR - NOVA ORGANIZACIONA JEDINICA OPŠTE BOLNICE LESKOVAC, NJEN ZNAČAJ I SPECIFIČNOSTI**

**Slobodan Gavrilović**

Opšta bolnica Leskovac, Služba za anesteziologiju i reanimatologiju, Leskovac, Srbija

**SAŽETAK**

Krajem 2019. godine zabeležen je prvi slučaj bolesti čiji je uzročnik novi koronavirus SARS-CoV2. Vrlo brzo iz daleke Kine, ovaj virus se širi i postaje deo naše svakodnevice. Bolest se manifestuje u različitim oblicima, od blagih koji su praćeni gubitkom čula ukusa i mirisa, preko oblika sličnih sezonskog gripu, pa sve do najtežih kliničkih formi praćenih brojnim komplikacijama. Teška kovid infekcija se najčešće prezentuje kao bilateralna pneumonija, u krajnjoj fazi praćena i respiratornom insuficijencijom. Sistemski oblik infekcije, osim pneumonije, podrazumeva i neurološke simptome, dijarealni sindrom, anemiju i kardiovaskularne komplikacije. Oko 20% bolesnika ima tešku kliničku sliku, od čega 6% ima kritičnu bolest. Tešku kliničku sliku imaju bolesnici sa izraženom dispnjom, visokom respiratornom frekvencom ( $RF > 25 / \text{min}$ ),  $\text{SpO}_2 < 90\%$ , dok se slika kritično obolelih karakteriše razvojem ARDS-a, multiorganske disfunkcije ili septičnog šoka. Lečenje teške kovid pneumonije danas podrazumeva primenu kombinacije imunosupresivnih, antivirusnih lekova, antibiotika širokog spektra, oksigenoterapije i simptomatske terapije. Jedna od ključnih stvari u tretmanu teških kovid bolesnika jeste pravilna procena trenutka započinjanja neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije. High Flow (HF) oksigenoterapija (oksigenoterapija sa visokim protokom) značajno popravlja gasnu razmenu u akutnoj respiratornoj insuficijenci, uz smanjenje disajnog rada i respiratorne frekvencije. Nakon neuspešne HF oksigenacije, dobar terapijski efekat se postiže prelaskom na neinvazivnu ventilaciju, čime se uz promenu položaja bolesnika može izbeći veći broj intubacija.

U Opštoj bolnici Leskovac 24. novembra 2020. počinje sa radom Respiratori centar. U toku svog šestomesečnog rada, u njemu je lečeno 218 najtežih kovid pacijenata iz čitave jugoistočne Srbije.

Ključne reči: COVID-19, pneumonija, respiratori centar

**SUMMARY**

At the end of 2019, the first case of a disease caused by the new corona virus SARS-CoV2 was recorded. Very quickly from faraway China, this virus started spreading and became part of our daily lives. The disease manifests itself in various forms, from mild, accompanied by loss of sense of taste and smell, through forms similar to the seasonal flu, to the most severe clinical forms accompanied by numerous complications. Severe COVID infection is most often presented as bilateral pneumonia, ultimately accompanied by respiratory failure. The systemic form of infection, in addition to pneumonia, includes neurological symptoms, diarrheal syndrome, anemia and cardiovascular complications. About 20% of patients have a severe clinical picture, of which 6% have a critical illness. Patients with severe dyspnea, high respiratory rate ( $RF > 25 / \text{min}$ ),  $\text{SpO}_2 < 90\%$  have a severe clinical picture, while the picture of critically ill patients is characterized by the development of ARDS, multiorgan dysfunction or septic shock. Treatment of severe COVID pneumonia today involves the use of a combination of immunosuppressives, antiviral drugs, broad-spectrum antibiotics, oxygen therapy and symptomatic therapy. One of the key things in the treatment of severe COVID patients is the correct assessment of the moment of initiation of noninvasive or invasive mechanical ventilation. High Flow oxygen therapy significantly improves gas exchange in acute respiratory failure, with a decrease in respiratory work and respiratory frequency. After unsuccessful HF oxygenation, a good therapeutic effect is achieved by switching to non-invasive ventilation, which, with a change in the position of the patient, can avoid a larger number of intubations.

On November 24, the Respiratory Center started working in the Leskovac General Hospital. During its six-month work, 218 of the most severe COVID patients from all over southeastern Serbia were treated there.

Key words: COVID-19, pneumonia, respiratory center

## UVOD

Opšta bolnica Leskovac aprila 2020. godine, kao odgovor na rastuću pandemiju COVID- 19, formira izolovani deo, takozvanu kovid bolnicu. Glavni delovi kovid bolnice bili su Služba za pneumoftiziologiju i Služba za infektivne bolesti. U skladu sa potrebama, zbog rastućeg broja pacijenata, uz ova dva odeljenja, kovid bolnici su se priključivala i Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Odeljenje za bolesti zavisnosti, granična stanja i neuroze. Najteži pacijenti su u pratinji anesteziološke ekipe upućivani u Univerzitetski klinički centar (UKC) Niš.

Tokom čitave pandemije anesteziologi Leskovačke bolnice pružali su u kontinuitetu pomoći kolegama u Jedinici intenzivnog lečenja UKC Niš. Sredinom novembra 2020. godine po odluci Ministarstva zdravlja, u okviru Kovid bolnice Leskovac formira se Respiratori centar koji je organizovan kao jedinica intenzivnog lečenja za zbrinjavanje najtežih i najugroženijih kovid pacijenata. Kako Leskovačka opšta bolnica nije imala jedinicu intenzivnog lečenja, zgrada Onkologije je određena kao najadekvatnija. Po svim epidemiološkim principima napravljena je stukturna organizacija novog odeljenja (crvena i zelena zona). Formirano je 11 ležećih mesta, svako sa adekvatnim respiratorom i monitorom za pacijenta. U radu je korišćen mobilni rendgen-aparat, kao i gasni analizator koji su umnogome olakšavali svakodnevni rad. Stručni tim Respiratornog centra Opšte bolnice Leskovac činilo je 6 specijalista anesteziologije, 5 specijalizanata anesteziologije, 14 anestetičara, 33 medicinskih tehničara i 13 instrumentara. Uz maksimalan trud i zalaganje svih uposlenika, Respiratori centar Opšte bolnice Leskovac oformljen je u organizacionom, tehničkom i kadrovskom pogledu za svega 3 dana, pa su 24. novembra 2020. godine primljeni prvi pacijenti.

Organizacionu, stručnu i profesionalnu pomoć i podršku pružio je i prof. dr Radmilo Janković, anesteziolog iz Niša. Procedure u lečenju primenjivane su na osnovu najnovijih vodiča za zbrinjavanje i lečenje kovid pacijenata.

Rad Respiratornog centra organizovan je tako da su sve nove analize pacijenata, prijem i

otpusti, kao i stručne konsultacije razmenjivane kroz vakber-grupu i bile dostupne stručnom timu svih lekara 24/7. Ovakva dobra praksa omogućila je razmenu mišljenja nadležnih lekara, podršku specijalizantima, povratne informacije o zdravstvenom stanju pacijenata, brzo reagovanje na pogoršanje zdravstvenog stanja i stručni i kontrolni nadzor načelnika centra.

U lečenju i praćenju zdravstvenog stanja kovid pacijenata, svakodnevno, u jutarnjim satima, rađene su gasne analize iz arterijske krvi kao i kompletna biohemijska obrada. Skrining testovi koagulacije rađeni su svakog trećeg dana, a po potrebi i češće. Rendgensko snimanje pluća rađeno je svakog petog dana. Ovakva praksa pokazala se kao jako uspešna za rano reagovanje na svako pogoršanje stanja pacijenata, jer pruža mogućnost brze reakcije i izmene terapije. Respiratori centar je zvanično prestao sa radom 15. maja 2021. godine. U toku svog šestomesecnog rada u Respiratornom centru je lečeno 218 najtežih kovid pacijenata.

## Prikaz slučaja

Pacijent star 65 godina, primljen je u Respiratori centar 19. januara 2021. godine nakon par dana lečenja na Grudnom odeljenju zbog pogoršanja opštег stanja i progresivne respiratorne insuficijencije. Pacijent je bio PCR pozitivan nakon primljene prve doze vakcine. Dugogodišnji hipertoničar uz novootkriveni diabetes mellitus. Na prijemu pacijent je svestan, orijentisan, tahidispnoičan. Diše spontano preko O<sub>2</sub> maske (15 l/min) uz saturaciju periferne krvi kiseonikom (SpO<sub>2</sub>) 90% i respiratornom frekvencijom (RF) preko 30 /min. Hemodinamski stabilan (arterijski krvni pritisak –TA 145/90 mm/Hg i srčana frekvencija 85/min). U gasnim analizama arterijske krvi prisutna je hipoksemija (parcijalni pritisak kiseonika –pO<sub>2</sub> ispod 60 mmHg). Na CT snimku pluća prisutna su masivna, obostrana zasenčenja intenziteta mlečnog stakla. Biohemijske analize pokazuju izraženu leukocitozu (Le>15x10<sup>9</sup>/l), CRP 185 mg/l, feritin >850 i vrednosti glikemije >15 mmol/l. Započinje se glikoregulacija kontinuiranom infuzijom actrapida preko insulinske pumpe uz

kontrolu šećera u krvi na 3h. Uključuje se terapija po protokolu za kovid infekciju (antibiotici iz grupe karbapenema i hinolona, kortikosteroi-dna porpora, gastroprotektivi uz primenu nisko-molekulskog heparina). Dobija dve jedinice plazme rekonvalescenta.

U narednim danima dolazi do progresije respiratorne insuficijencije, pa je pacijent 21. januara 2021. godine stavljen na High flow (visoki protok) ventilaciju (inspiratorna koncentracija kiseonika-FiO<sub>2</sub> 1,0 uz flow 70 l/min). SpO<sub>2</sub> se održava u granicama 80-90%. Primenjuju se mere fizikalne terapije, vežbe disanja kao i promena položaja u postelji. Zbog pojave dijareje 23. januara 2021. godine uzorkuje se stolica i ubrzo stiže pozitivan imunohistohemijski nalaz na Clostridium difficile. Započinje se peroralna primena vankomicina uz intenzivnu probiotsku potporu, pa se 25. januara 2021. godine zbog desaturacije (SpO<sub>2</sub> <80%) i visoke respiratorne frekvencije od >35 /min, pacijent stavlja na neinvazivnu ventilaciju NIV-CPAP (FiO<sub>2</sub> 1,0 i PEEP 8-14cm H<sub>2</sub>O). Zbog nesaradnje i agitiranosti neophodna je bila sedacija malim dozama midazolama. U daljem toku lečenja, na kontrolnom nalazu stolice registruje se Candida albicans (90%) i zato se uključuje u terapiju i nistatin.

Zbog pada u krvnoj slici (Hgb <90 g/l, Hct <28), pacijent dobija 2 jedinice deplazmatisanih eritrocita. Na neinvazivnoj ventilaciji pacijent je proveo ukupno 22 dana, na NIV-CPAP ili NIV-PCV modu. U tom periodu u dva navrata, zbog izrazite desaturacije razmatrana je i neophodnost endotrahealne intubacije i primena invazivne mehaničke ventilacije. Početkom februara dolazi do postepenog poboljšanja respiratorne funkcije uz umerenu hipoksemiju i hiperkarbiju u gasnim analizama arterijske krvi (pO<sub>2</sub> 70-80 mm Hg i pCO<sub>2</sub> 45-50 mmHg). U skladu sa takvim nalazima pacijent se 15. februara 2021. godine vraća na High flow ventilaciju uz postepeno smanjenje inspiratorne koncentracije kiseonika i protoka. Zadovoljavajuća respiratorna funkcija se održava i 24. februara 2021. godine prelazi na običnu O<sub>2</sub> masku (15 l/min).

Kontrolni nalaz stolice na Clostridium difficile, nalazi urinokulture i hemokulture bili su uredni. U nastavku lečenja pacijent diše suficijentno i uz 3-5 l/min kiseonika postiže SpO<sub>2</sub> 95-99%, sa zadovoljavajućim gasnim analizama. Konačno, posle 46 dana lečenja u Respiratornom centru pacijent se u respiratorno, hemodinamski, biohemijski i radiološki stabilnom stanju prebacuje na Interno odeljenje sa koga posle par dana odlazi na dalje kućno lečenje.

## DISKUSIJA

Krajem 2019. godine, zabeležen je prvi slučaj, a bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2 biva službeno potvrđena pred kraj decembra te godine u gradu Wuhanu, Kina. Vrlo brzo iz daleke Kine, ovaj virus se širi i postaje deo naše svakodnevice i uvlači se u sve segmente naših života do današnjih dana. Svakodnevno se susrećemo sa njegovim raznim oblicima, od onih asimptomatskih i blagih oblika koji su praćeni gubitkom čula ukusa i mirisa, preko oblika sličnih sezonskom gripu, pa sve do najtežih kliničkih formi praćenih brojnim komplikacijama. Stepen ozbiljnosti bolesti COVID-19 se u velikoj meri razlikuje od osobe do osobe. Verovatnoća za ozbiljnu infekciju ili infekciju opasnu po život je veća kod starijih ljudi i ljudi sa postojećim zdravstvenim problemima, ali COVID-19 može ugroviti svačije zdravlje, bez obzira na starost. Zato se izbijanje epidemije bolesti COVID-19 shvata veoma ozbiljno.

Teška kovid infekcija se najčešće prezentuje kao bilateralna pneumonija, u krajnjoj fazi praćena i respiratornom insuficijencijom. Sistemski oblik infekcije osim pneumonije, podrazumeva i neurološke simptome, dijarealni sindrom, anemiju i kardiovaskularne komplikacije. Oko 20% bolesnika ima tešku kliničku sliku od čega 6% ima kritičnu bolest. Tešku kliničku sliku imaju bolesnici sa izraženom dispnejom, visokom respiratornom frekvencijom i zasićenjem arterijske krvi kiseonikom ispod 90%, dok se slika kritično obolelih karakteriše razvojem ARDS-a, multiorganske disfunkcije ili septičnog šoka.

## LEČENJE

Za bolest COVID-19 u ovom trenutku ne postoji lek i nijedna od terapijskih opcija nema potvrdu efikasnosti u randomizovanim kliničkim studijama. Tretman teške kovid penumonije danas podrazumeva kombinaciju postojećih antivirusnih, imunosupresivnih i imunomodulatornih lekova, simptomatsku i oksigenoterapiju. U Jedinici intenzivne nege naglasak je na imunosupresivnoj, pre svega na kortikosteroidnoj terapiji. Postoji stav da je rana primena kortikostroida u početnom stadijumu ARDS-a nezamenljiva u cilju zaustavljanja citokinske oluje i daljeg napredovanja bolesti prema mehaničkoj ventilaciji. Zbog teških bilateralnih pneumonija svi bolesnici u Jedinici intenzivne nege leče se i antibiotskom terapijom najpre prema vodičima za vanbolničke pneumonije, a potom na osnovu uzoraka kultura i parametara zapaljenja. Primenjena antivirotika kao i antikoagulantne terapije predstavlja standard. Jedna od ključnih stvari u tretmanu teških kovid bolesnika jeste pravilna procena trenutka započinjanja neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije. High Flow oksigenoterapija dala je dobre rezultate i bila je pogodna i za klinička odeljenja. Primenom HF oksigenoterapije značajno se popravlja gasna razmena u akutnoj respiratornoj insuficijenciji, smanjuje se disajni rad i respiratorna frekvencija, olakšava se dispnea i komforna je za pacijenta. Nakon neuspešne HF oksigenacije povećan efekat se postiže prelaskom na neinvazivnu ventilaciju čime se uz promenu položaja bolesnika izbegava veći broj intubacija.

Pored adekvatne medikamentne terapije (čini se da su oksigenoterapija, kortikosteroidi i antikoagulansi najvažniji lekovi koji dovode do povoljnog ishoda), dovoljan broj dobro edukovanog medicinskog kadra, pravilna procena započinjanja adekvatne terapije i uočavanje kompli-

kacija, fizikalna rehabilitacija, ali i psihološka podrška, omogućavaju zadovoljavajući oporavak velikog broja teških kovid bolesnika.

Respiratori centar Opšte bolnice Leskovac formiran je u veoma kratkom roku i na vrhuncu COVID-19 epidemije. Medicinski kadar činili su anesteziolozi, antestetičari, instrumentari sa različitim odeljenja. Zahvaljujući adekvatnoj proceni trenutne situacije, dobroj organizaciji i nesebičnoj pomoći koju smo dobijali iz UKC Niš, Respiratori centar je za veoma kratko vreme postao potpuno kompetentan za pružanje medicinske nege i lečenja najtežim pacijentima iz čitave jugoistočne Srbije. Takođe, kompletan kadar stekao je neophodno iskustvo koje će biti od velikog značaja pri formiranju centralne intenzivne nege koja se očekuje uskoro u sklopu rekonstrukcije i reorganizacije Opšte bolnice Leskovac.

## Literatura

1. Protokol za lečenje pacijenata sa COVID-19, verzija 8, jul 2020.
2. Clinical management of COVID-19, interim guidance 27. may 2020, WHO.
3. Zheng KI, Feng G, Liu W. (2020). Extrapolmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? Journal of Medical Virology, 93 (1), 323-335.
4. Murk W, Gieruda M, Fralick M, Weckstein A, Klesh R. (2020). Diagnosis-Wide analysis of COVID-19 complications, an exposure-crossover study. Canadian Medical Association Journal, 193 (1), E10-E18.
5. Matic I. (2020, November 27). Opasna komplikacija korone: Šta je akutni respiratori distres sindrom?
6. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395:497-506. Doi. org/10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5.
7. Sorbello M, Di Giacinto I, Bressan F, Cataldo R, Cortese G, Esposito C, Falcetta S, Merli G, Petrini F. On behalf of SIAARTI Air way Management reserch Group (prevedeno i prilagođeno uz dozvolu autora Sorbello M.)
8. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA. 2020; e202565. doi:10.1001 / JAMA. 2020. 2565

**ISTORIJA MEDICINE**

Primljen: 4. IX 2021.

Prihvaćen: 28. IX 2021.

## **ŽENE DOMA ZDRAVLJA ŽITIŠTE - KRATAK PRILOG ZA ISTORIJU MEDICINE**

Vinka Repac

Dom zdravlja Žitište, Oftalmologija, Žitište, Vojvodina, Srbija

**SAŽETAK**

Nema pisanih podataka kada je osnovana zdravstvena služba u Žitištu. Na osnovu monografije Ljubice Budić "Begej Sveti Đurađ-Žitište", priča o zdravstvu počinje u 19. veku. Kao prvi lekar navodi se dr Jožef Bernard (1853-1876). O mnogim lekarima koji su radili u Žitištu do kraja pedesetih godina 20. veka, nema podataka. U radu dajemo kratak osvrt na učešće žena u radu Doma zdravlja Žitište.

Ključne reči: žene, zdravstvena zaštita, Dom zdravlja Žitište

**SUMMARY**

There is no written information when the health service, in Žitište, was established.

Based on the monograph Begej Sveti Đurađ-Žitište, by Ljubica Budić, the story of health begins in the nineteenth century. Joseph Bernard (1853-1876) is mentioned as the first doctor. There are no data on many doctors, who worked in Žitište until the end of the 1950s.

In this paper, we give a brief overview of the participation of women in the work of the Dom zdravlja Žitište.

Keywords: women, health care, Dom zdravlja Žitište

Za vreme vladavine Marije Terezije ustanovljeni su osnovni stvaranja zdravstvene zaštite i kulture na teritoriji cele monarhije.<sup>1,2</sup> Prvi zdravstveni radnici u 18. veku bili su distriktni hirurzi-felčeri, pod nadzorom kamernog medikusa u Temišvaru. Osnivanje bolnice felčerskog ranga pominje se 1769. godine u Velikom Bečkereku. Bolnica je postojala kao gradska ustanova, sve do 1890. godine, kada prelazi pod upravu Torontalske županije. Velika centralna bolnica u Zrenjaninu je izgrađena na predlog Lajoša Hajdegera 1892. godine.

Nema pisanih podataka kada je osnovana zdravstvena služba u Žitištu. Godine 2014. godine pripremana je proslava 50 godina od osnivanja Doma zdravlja i tada je izdata je monografija pod nazivom „Dom zdravlja Žitište“ uz veliku pomoć tadašnje direktorke biblioteke „Branko Radičević“ Vesne Ćuk i naših radnica Ljubice Belović (glavna sestra) i Ljubice Vrućinić. Na osnovu monografije Ljubice Budić

„Begej Sveti Đurađ - Žitište“, priča o zdravstvu počinje u 19. veku i kao prvi lekar navodi se dr Jožef Bernard (1853-1876). Na žalost, nema podataka o mnogim lekarima koji su radili u Žitištu do kraja pedesetih godina 20. veka.<sup>3</sup>

Žene do šezdesetih godina 19. veka nisu mogle upisati medicinski fakultet. Smatrane su slabijim polom, te da im je mesto u kući.

Datum zvaničnog osnivanja Doma zdravlja Žitište je 10. jun 1964. godine. Dom narodnog zdravlja je sazidan 1962. godine i to na mestu ordinacije dr Jakova Puca. U prizemlju zgrade je bila zdravstvena stanica, a na spratu stan za doktora i zubara. To su bile dr Mira Boškan Ćulafić, lekar opšte prakse za Žitište, Banatski Dvor i Begejce i stomatolog dr Mira Mladenović iz Žitišta.

Za prvog direktora imenovan je dr Toša Piperski (slika 1). U matičnoj knjizi (slika br. 2) ove ustanove zaveden je pod rednim brojem 1 i to od 1958. godine pa sve do penzionisanja.<sup>4</sup>

Zdravstvena zaštita stanovništva sadašnje opštine Žitište uvek je bila usmerena ka Zrenja-

Adresa autora: Prim. dr Vinka Repac, oftalmolog, Dom zdravlja Žitište, Oftalmologija, Žitište, Vojvodina, Srbija.

E-mail: oko@dzzitiste.rs

ninu. Nepregledna banatska ravnica dala je veliki broj medicinskih stručnjaka. Neki su rođeni u gradu, neki su iz okolnih mesta, a neki su došli da žive i rade u ovoj sredini. Malo znamo o prvim lekarkama, babicama i bolničarkama koje su utrle put današnjem Domu zdravlja.



Slika 1. Radnici Doma zdravlja Žitište 1964. godine

Dok je u Beogradu dr Draga Ljočić Milošević (1855-1926), prva srpska lekarka bila predsednica Društva beogradskih žena lekara (1920), u ovom delu Banata nije bilo žena u zdravstvenoj delatnosti.<sup>3</sup>

Matična knjiga Doma zdravlja datira od 1. januara 1958. godine (slika 2). Prva upisana žena pod rednim brojem pet je Ana (Vikentije) Lelea iz Begejaca, kao medicinska sestra dolazi iz zdravstvene stanice Dolovo, srez Pančevo 1. oktobra 1961. godine. Radila je kao „medicinska sestra III vrste“ sve do 28. avgusta kada iz porodičnih razloga sporazumno prelazi u Novi Kneževac.

FEBRUAR 1958.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Ime	Prezime	Redni broj	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	Ulica	Broj	Vreme	
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103	1958.	Šabac	101	-	-	-	-	1958.	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zvezak Šapčan	+	Lelea	Nikola	103																													

Dolaskom prvog ginekologa-akušera (1980) dr Ovidiu Baloša, bukureštanskog đaka, osnovana je mreža akušerskih sestara po naseljenim mestima koju su činile: Lenka Zejku, Dragana Petrić, Jelena Josić, Latinka Stamenković, Mirjana Salatić, Gabriela Grujić, Ileana Friškan, Jelena Klimović i Ildiko Čeh. Neke od njih više ne rade, ali su ostavile neizbrisiv trag u preventivnom radu kako sa trudnicama, porodiljama tako i njihove dece. Sticajem nesrećnih okolnosti 2012. godine dr Ovidiu Baloš, naš "Ujka Ducu" je poginuo. Dom zdravlja upućuje na specijalizaciju dr Tanju Tabački.

Najčešće specijalizacije su bile: ginekologija i akušerstvo, interna medicina, pedijatrija, psihiatrija i očne bolesti.

Preventivom i kurativom dece bave se pedijatri: dr Ljiljana Kitaresku, dr Larisa Kovačević i dr Zoranka Vlatković. Osnivanjem patronažne službe (2009) počinje intenzivniji zdravstveno-vaspitni rad na terenu. Od 1999. godine ustanova dobija prvog psihijatra, dr Jovanku Ivančević i oftalmologa dr Vinku Repac.<sup>5,6</sup>

Od 1988. godine radi Dispanzer za kardiovaskularne bolesti. Veliku pomoć dr Milanu Kostiću i dr Đorđu Kitaresku dale su sestre Mirjana Kostić i Živanka Šojić. S osmehom na licu se uvek setimo glavne sestre Mirjane Bošnjak (Mala Mira), uvek spremna za šalu, ali i rad. Danas žene dominiraju u Domu zdravlja Žitište, ali i dalje je malo njih na rukovodećim mestima. Jedina žena direktor bila je mr farmacije Marija (Martin) Paunić (1986-1988).

Uspešnost doktorki i medicinskih sestara u malim sredinama ne bi trebalo meriti po broju uspešnih intervencija. Buduća pokolenja treba da ih pamte po njihovoј snazi, volji i istrajnosti u preventivnom radu. Pokretanje preventivnih pregleda, predavanja, radionica u nedovoljno razvijenoj sredini je već veliki podvig. Aktivno učestvuju u kontinuiranoj medicinskoj edukaciji i saradnji sa lokalnom zajednicom (slika 3).

Verujući da samo kontinuirano stručno usavršavanje može doprineti napredovanju ustanove, među prvima akredituju program kontinuirane medicinske edukacije 2009. godine kao i prvu akreditaciju ustanove 2013. godine. Veliku

pomoć stručnom timu dala je administrativna služba: pravnica Olgica Najarica, diplomirana ekonomistkinja Miladinka Đurđević, ekonom-ska tehničarka Ljubica Vrućinić uz podršku tadašnje glavne sestre Ljubice Belović i direktora dr Lodija Gabora.



Slika 3. Likovni i literarni konkurs za decu osnovnih škola 2015. godine. "Neću nikotin-hoću vitamin"

Žene smatraju slabijim polom, iako su škоловане, često i ambicioznije od muškaraca. U ovoj sredini moraju da obavljaju sve poslove koje im nameće patrijalna sredina, nezavisno od uloge supruge, majke i profesionalca bez obzira na kom radnom mestu da se nalaze u ustanovi. Preventivne akcije, saradnju sa lokalnom zajednicom, pomoć pacijentima, nisu brižljivo zapisivale niti su se njima hvalile, zato je danas malo pisanih tragova o svim aktivnostima. Aktivno su učestvovale na seminarima, kongresima (slika 4). Za sve aktivnosti uvek su imale podršku žena iz administracije: Olge Katić (slika 5), Nedeljke Petrović, Ljubice Sudžuković, Vesne Marčete i Elvire Gvozdenović. Naše higijeničarke su se trudile da nam omoguće čistu i prijatnu sredinu za rad.



Slika 4. Kontinuirana medicinska edukacija / sestre / Kladovo 2014 / Zdenka Despot



Slika 5. Olga Katić 1979. godine

U vreme pandemije Covid-19 činile su deo tima, koji je bio sačinjen od žena (slika br. 6). Često ih ne primetimo zato što su osobe iz senke. Dolaze i odlaze tiho. Neke su penzionisane, pojedine su otišle neprimetno, a da ih nismo ni upoznali. Zato hvala: Danici Dujin, Danijeli Balaban, Ilonki Njergeš, Milki Vlajkov, Mileni Miljević, Smiljki Željski, Mariji Harfman, Eržebet Mesaroš, Dušanki Đolai, Dragici Bošković, Mirjani Popović, Violeti Komnenić, Terezi Mačeš, Emiliji Perin, Katici Domjan, Kinčeš Piroški, Snežani Davidović, Savki Miljević i Jeleni Milanović.<sup>8</sup>



Slika 6. Ekipa u Covid ambulanti 2020. godine: dr Čikoš Čapo, D. Davidović, dr A. Rošu, dr B. Dragišić, D. Lelea, Z. Pavlov

Osamdesetih godina prošlog veka počela je sa radom Služba za protetiku angažovanjem dr Paunića. Rad su nastavile dr Violeta Kitaresku i zubni tehničari: Jasmina Davidović Džesi, Aneta Feher Kapuši, Slađana Savović i Gorica Radivojević.

U permanentnoj zdravstvenoj zaštiti uvek smo imale pomoći lekara i tehničara. Vredno su

nas prezentovali na kongresima dr Tamara Drašković i Ksenija Pantić. U specifičnim uslovima rada godinama prisutne Marija Takač, Gordana Vojnović i Bojana Drašković. Jedna dama iz senke koja preko dvadeset godina koordinira rad ovih službi je dr Biljana Todorić.

Kroz ovu kuću prošlo je više od 800 medicinskih i nemedicinskih radnika. Žene su uvek bile u većini. Od dvanaest naseljenih mesta, u deset od njih o zdravlju stanovništva brinu žene. Nisu radile kao vozači sanitetskih vozila i u antituberkuloznom dispanzeru. Rado se sećamo i družimo sa našim penzionerima. (slika 7). Da li će biti snage da se na narednom obeležavanju godišnjice skupimo zavisi od podmlatka. Neka ovo bude trag da se ne zaboravi prošlost kako bi se više poštivali, sarađivali i stremili novim radnim pobedama.



Slika 7. Penzioneri DZ Žitište 2006. godine

## ZAKLJUČAK

Danas u Srbiji žene dominiraju u medicini. Mnoge su svoje mesto pronašle u poznatim svetskim bolnicama. Članice su raznih stručnih udruženja. Žene su učestvovale u radu na podizanju svesti stanovništva o značaju higijene i sprečavanju pojava raznih zaraznih bolesti. Prvi medicinski časopis na tlu Vojvodine je nastao negde u 19. veku kao: "Osobe koje imaju viši nivo zdravstvene pismenosti odgovornije su za svoje i porodično zdravlje, kao i zdravlje svoje zajednice. Buduća pokolenja treba da pamte njihovu snagu i volju za radom. Podaci koji su nam bili na raspolaganju nisu potpuni, ali smo ih pokušali zabeležiti i sačuvati za neko novo vreme. Neophodno je da iza nas ostane pisani trag. Sve što nije zapisano kao da se nije ni dogodilo u skladu sa starom latinskom izrekom: Verba volant, scripta manent!"

## **LITERATURA**

1. Станимиров Б. Зрењанинска болница некада фелчерска данас савремена. НЧ Ургент мед. 2014 20 (1): 37-41
2. Stanimirov B. Razvoj dečje zdravstvene službe u Srednjem Banatu. Timočki medicinski glasnik, 2009, br. 3-4 p 197-202
3. Будић Љ. Бегеј Свети Ђурађ-Житиште. Библиотека „Бранко Радичевић“ Житиште, 2000
4. Дом здравља Житиште 1964-2014 прилози за монографију. Библиотека „Бранко Радичевић“ Житиште, 2014
5. Repac V, Stanimirov B. Okulisti srednjeg Banata-kratak osvrt za istoriju medicine. Timočki medicinski glasnik, 2013, vol. 38 (3): 148-149
6. Repac V, Stanimirov B. Razvoj službe za očne bolesti opštine Žitište-kratak prilog za istoriju medicine. Timočki medicinski glasnik, 2012, vol. 37 (2): 123-124
7. Станимиров Б. Истакнуте докторке Зрењанинске вароши. Pristupljeno na: <https://www.rastko.rs/istorija/medicina/delo/14641>. Na Rastku objavljeno: 2012: 10-02; datum poslednje izmene: 2013-12-27.
8. Arhiva Doma zdravlja Žitište



**IN MEMORIAM**

**Dr MILORAD MIHAJLOVIĆ**

(1962-2020)

Rođen je 20. januara 1962. godine u Leskovcu gde je završio osnovnu i srednju medicinsku školu sa odličnim upehom kao đak generacije. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Nišu 1990. godine. Stažirao je u Opštoj bolnici Leskovac. Kao vojni lekar radio je od 1993. do 1997. godine obavljajući delatnost na teritoriji Trgovišta, Surdulice i Gnjilana. Specijalistički ispit iz epidemiologije položio je 17. juna 2002. godine. Učesnik je rata 1999. godine u Gnjilanu. Od 1997. godine je radio u Zavodu za zdravstvenu zaštitu u Prištini, odeljenje u Gnjilanu. Kao lekar specijalista epidemiolog Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici bio je radno angažovan do decembra 2018. godine u Dečjem dispanzeru u Leskovcu na poslovima lekara opšte prakse na sistematskim pregledima i vakcinaciji dece školskog uzrasta. Od 2018. godine radio je kao lekar Doma zdravlja Leskovac u Dečjem dispanzeru, opet kao lekar bez specijalizacije. Osim prava na godišnji odmor, nije imao drugih odsustvovanja sa radnog mesta.

Od prvog dana pandemije virusom korona, pa sve do kraja svog života, radio je na svojim redovnim poslovima u Dečjem dispanzeru do 11. decembra 2020. godine. Sledećeg dana je primljen na Grudno odeljenje Opšte bolnice Leskovac, a 14. decembra 2020. godine je preminuo. Sahranjen je narednog dana na Svetolijskom groblju u Leskovcu. Iza sebe je ostavio suprugu Ljiljanu, čerku Jovanu i sina Veljka.

Bio je zaljubljenik u lepu reč i pisanje i član književnog kluba „Glubočica“ iz Leskovca kao i učesnik na brojnim književnim večerima.

Godine 2016. objavio je zbirku pesama „Zbiram muke“ napisanu na Prizrensko-timočkom dijalektu (Leskovački govor). Povodom objavlјivanja zbirke održana je promocija u Leskovačkom kulturnom centru. Stihovi pesama govore o njegovom životu, ljubavi i privrženosti ženi, deci, svome selu i domovini. Sama zbirka bila je izuzetno prihvaćena među čitaocima. Dobitnik je nagrade za „Pesmu meseca jula“ 2019. godine u Ćupriji. Takođe, bio je jedini član iz Leskovca u Udruženju lekara pisaca „Vidar“ i njegove pesme su objavljene u prvom (8 pesama) i drugom (6 pesama) zborniku udruženja „Vidarski blagodari“ 2019/2020. godine. Knjige članova udruženja nalaze se u stalnoj postavci muzeja Srpskog lekarskog društva u Nišu.

Voleo je pesmu i bio je član vokalno-instrumentalnog sastava „Ruzmarin“, a od 2017. godine je član Crkvenog hora „Branko“ u Leskovcu. Voleo je da sliku i crta. Zajedno sa porodicom izradio je veći broj slika koje krase njihov dom.

O njegovom pristupu i posvećenosti poslu kao i njegovom drugarskom odnosu prema deci govori i sama činjenica da je njegova smrt izazvala organizovanje velikog broja mlađih na društvenoj mreži Instagram radi prisećanja na sve njegove satirične priče i sa žaljenjem da će buduće generacije biti uskraćene da upoznaju ovakvog besednika, šaljiv-džiju, pesnika i vrsnog doktora

Neka mu je večna slava i hvala!



# UPUTSTVO AUTORIMA

## Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Okružne podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, pregledne radove po pozivu, prethodna saopštenja, aktuelne teme, stručne radove, prikaze slučajeva, edukacione radove, radove iz istorije medicine i zdravstva, bioetike i sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnog uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i apstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

## Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Predsednik i Uređivački odbor određuju recenzente iz Redakcijskog odbora za relevantnu oblast.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu apstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezulta-ta odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni i odgovorni urednik, Uređivački odbor i Redakcijski odbor prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Tekst rada ukucati u Microsoft Wordu latinicom, sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karak-ter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. 99Tc, IL-6, O2, B12, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta.

Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na imejล Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podruz-nica.sldle@gmail.com

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od na-slovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, sažetak i ključne reči, tekst, zahvalnice, referenca, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu. U složenim organizacijama navodi se ukupna hijerarhija (npr. Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odjeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona i imejl adresu autora zaduženog za korespondenciju.

**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; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

**Sažetak.** Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

**Ključne reči.** Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

**Prevod sažetka na engleski jezik.** Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj strani-

ci priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

**Uvod.** Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

**Metode:** Opisati selekciju opervacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata, što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

**Statistika:** Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

**Rezultati:** Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

**Diskusija:** Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i podrobno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema započanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnovu iz rezultata rada.

**Zahvalnica.** Navesti sve one 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 sponsorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

**Literatura.** Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

#### **Primeri citiranja:**

Standardni članak iz časopisa:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25; 347 (4): 284-7.

Organizacija kao autor:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, Insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002; 40 (5): 679-86.

Nijedan autor nije dat:

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002; 325 (7357): 184.

Volumen sa suplementom:

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology.* 2002; 58 (12 Suppl 7): S6-12.

Knjiga:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffer MA. *Medical microbiology* 4th ed. St Louis: Mosby; 2002.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kalloioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York : McGraw-Hill; 2002. p. 93-113

Disertacija:

Borkowsky NM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Početna stranica/web site:  
Eatright.org [Internet], Chicago: Academy of Nutrition and Dietetics; c2016 [cited 2016 Dec 27]. Available from: <https://www.eatright.org/>

**Slike i sheme (crteži).** Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti imejлом. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

**Grafikoni.** Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excelu, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po čelijama. Iste grafikone linkovati i u Wordov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

**Tabele.** Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Wordu. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

**Skraćenice.** Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazine hemijskih jedinjenja, odnosno nazine 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 kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**Decimalni brojevi.** U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zapetom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

**Jedinice mera.** Dužinu, visinu, težinu i zapremenu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilogram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu

izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3000 reči.

**Propratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odborili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**Slanje rukopisa.** Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejлом ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u dva primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

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 pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Okružna podružnica SLD Leskovac  
Glavni i odgovorni urednik  
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
Imejl: [podruznica.sldle@gmail.com](mailto:podruznica.sldle@gmail.com)  
16000 Leskovac, Rade Končara 9

## LISTA ZA PROVERU

### OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

### PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova,  
mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

### SAŽETAK (100-250 reči)

#### Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

#### Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

### Summary (100-250 words)

#### Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

#### Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

### TEKST RADA

#### Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- Literatura (Vankuverski stil)

#### Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
  - Prikaz bolesnika
  - Diskusija
  - Literatura (Vankuverski stil)
- Saopštenje ili rad iz istorije medicine  
(do 5.000 reči)

### PRILOZI

#### Tabele (Word):

- Tabela 1.

#### Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

#### Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

#### Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

### SLANJE RADA

mejlom ili lično uz propratno pismo sa izjavom o autorstvu i potpisima autora

### AUTORSKA IZJAVA

Uz rukopis obavezno priložiti Autorsku izjavu koju su potpisali svi autori, a koja treba da sadrži: naslov rada, imena i prezimena svih autora, izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

## Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac

Rade Končara 9

### IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

- Izjavljujem da je rad rezultat sopstvenog istraživanja;
- da rad nije prethodno publikovan i da nije istovremeno predat drugom časopisu na objavljivanje;
- da su izvori i literatura korišćeni u istraživanju i pisanju rukopisa korektno navedeni;
- da nisam kršio autorska prava i bez dozvole koristio intelektualnu svojinu drugih lica (plagijarizam);
- po objavljinju potpisani autori prenose isključivo pravo na štampanje (kopirajt) gore navedenog rukopisa u časopisu APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM;
- svojim potpisom preuzimam punu moralnu i materijalnu odgovornost za kompletan sadržaj navedenog rada.

Potpis i adresa autora:

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.11)

APOLLINEM medicum et Aesculapium : časopis Podružnice  
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu / glavni i odgovorni urednik  
Ninoslav Zlatanović. - 1984- . - Leskovac : Okružna podružnica  
Srpskog lekarskog društva, 1984- (Niš : Sven) . - 21 cm

Dostupno i na: <http://www.sld-leskovac.com/publikacije.html>.  
Tromesečno. - Je nastavak: Zbornik radova - Podružnica Srpskog  
lekarskog društva u Leskovcu = ISSN 0351-6512  
ISSN 0352-4825 = Apollinem medicum et Aesculapium  
COBISS.SR-ID 8421890