

# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



*Medicinski časopis Podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu  
Journal of the regional section of Serbian Medical Association in Leskovac*

Vol 21, sveska 4, oktobar-decembar 2023.

ISSN 0352 - 4825





# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

## ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESKULAPI-  
UM HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO  
DEOSQUE OMNES ITEMQUE DEAS TESTES  
FACIO ME HOC IUSURANDUM ET HANC  
CONTESTATIONEM PRO VERIBUS ET IUDI-  
CIO MEO INTEGRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM,  
HIGJOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM /  
POZIVAM ZA SVEDOKE SVE BOGOVE /  
BOGINJE, DA CU OVU ZAKLETVU I OVO  
PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM MOĆIMA /  
SVOM RASUDIVANJU, U POTPUNOSTI  
OČUVATI...

A handwritten signature in black ink.

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**,  
Dr **Nebojša Dimitrijević**,  
Prim. dr **Zoran Todorović**,  
Prim. dr **Tomislav Tasić**,  
Prim. dr **Goran Tojaga**,  
Dr **Radomir Mitić**,  
Dr **Nenad Zdravković**,  
Mr sc. dr **Dragana Mitić Kocić**,  
Prim. dr **Zoran Cakić**,  
Prim. mr sc. dr **Suzana Milutinović**,  
Prim. dr **Miomir Prokopović**,  
Prim. dr **Irena Ignjatović**,  
Dr **Slobodan Gavrilović**,  
Prim. dr **Vanja Ilić**,  
Dr **Suzana B. Mitić**,  
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 **Biljana Radovanović Dinić** (Niš)  
Prof. dr **Saša Milenković** (Niš),  
Dr sc. **Goran Cvetanović** (Leskovac),  
Prof. 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 **Eržika Antić** (Travnik, FBiH)  
Prof. dr **Ivica Lalić** (Novi Sad)  
Ass. dr sc. **Marko Jevrić** (Beograd),  
Prim. dr sc. **Mirjana Miljković** (Leskovac),  
Prim. mr sc. dr **Stevan Glogovac** (Niš),  
Mr sc. dr **Dejan Janjić** (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:

**Okruga 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:  
[www.sld-leskovac.com](http://www.sld-leskovac.com)

16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411  
E-mail: [podruznicia.sldle@gmail.com](mailto:podruzница.sldle@gmail.com)

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

Naslovna strana: **Parkinsonova bolest**

---

---

# SADRŽAJ CONTENTS

## ORIGINALNI RADOVI

### ORIGINAL ARTICLES

#### 179. Kvalitet života pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti

Quality of life of patients with Parkinson's disease

*Igor Madžarević, J. Džipković, S. Flakron, E. Antić*

## PREGLEDNI RADOVI

### REVIEW ARTICLES

#### 187. Najnovije preporuke u tretmanu nevaricealnog gornjeg gastrointestinalnog krvarenja

The latest recommendations in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding

*Saša Grgov*

## STRUČNI RADOVI

### PROFESSIONAL ARTICLES

#### 199. Etički problemi u istraživanjima na ljudskim embrionima

Ethical problems in research on human embryos

*Filip Katanić, S. Kalembert, V. Kopitović,  
S. Milatović, T. Katanić, N. Vico Katanić,  
J. Havrljenko, D. Stajić, I. Lalić, A. Šipka, M. Bojović*

#### 203. Magnetna rezonanca u oftalmologiji

Magnetic resonance in ophthalmology

*Rade R. Babić, G. Stanković-Babić,  
S. Babić, K. Babić, N. Babić, A. Jevremović*

#### 207. Poremećaj metabolizma gvožđa kod hereditarnih hemohromatozoa

Disorder of iron metabolism in hereditary hemochromatosis

*Ana Golubović, I. Ignjatović,  
M. Petković, S. Janković, A. Janković*

## ISTORIJA MEDICINE

### HISTORY OF MEDICINE

#### 213. Dr Leposava Miljković Vitanović (1882-1961) - Prva žena lekar iz Leskovca

Dr. Leposava Miljković Vitanović (1882-1961) - The first female doctor from Leskovac

*Marija M. Jugović*

## Uputstvo autorima

Instructions to authors



## ORIGINALNI RADOVI

Primljeno: 8. XI 2023.

Prihvaćeno: 4. XII 2023.

## KVALITET ŽIVOTA PACIJENATA OBOLELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI

Igor Madžarević<sup>1</sup>, Jelena Džipković<sup>2</sup>, Sefaj Flakron<sup>3</sup>, Eržika Antić<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinički centar Crne Gore, Klinika za psihijatriju, Podgorica, Crna Gora

<sup>2</sup> Specijalna bolnica za plućne bolesti, dardulica, Srbija

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

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

## SAŽETAK

Uvod: Parkinsonova bolest (PD) je hronična bolest centralnog nervnog sistema koju karakterišu i fizički i psihički simptomi. Pacijenti sa PD pate od depresije, anksioznosti, apatijske i prekomerne dnevne pospanosti, što utiče na kvalitet njihovog zdravlja. Postoji potreba da se identifikuju i leče ovi simptomi kako bi se poboljšao kvalitet života ovih pacijenata.

Cilj: da se ispita u kom stepenu je narušen kvalitet života kod pacijenata sa parkinsonizmom, da se ispitaju stavovi i znanja pacijenata sa parkinsonizmom o svojoj bolesti i terapijskim modalitetima koji posredno utiču na kvalitet njihovog života, da se na osnovu odgovora i rezultata sprovedene ankete predlože mere poboljšanja kvaliteta života kod ispitanika sa parkinsonizmom.

Metode rada: Podaci su prikupljeni iz KC Crne Gore. U cilju sprovođenja ovog istraživanja formiran je upitnik koji je sadrži ukupno 46 pitanja. Ispitivanje je sprovedeno u periodu od 01. januar 2023. godine do 01. septembra 2023. godine. U anketnom ispitivanju je učestvovalo 82 ispitanika sa parkinsonizmom koji se leče u KC Crna Gora. Rezultati su predstavljeni kao procentualna zastupljenost pojedinačnih odgovora ispitanika. Statistička analiza je sprovedena primenom statističkog programa SPSS 20 i neparametrijskih testova Mann-Whitney testa i Kruskal Wallis testa, a statistička značajnost je definisana vrednostima za p.

Rezultati: Kod 44,5% je dijagnostikovano sa PD tokom sedam godina pre ove studije. Pored toga, više od polovine uzorka (57,5%) imalo je druge prateće bolesti, kao i da većina njih (66,9%) nije bila hospitalizovana zbog Parkinsonove bolesti. Prosečna ocena kvaliteta života bila je 80,3 (SD = 37,9). Što teže dimenzija PDQ-39, mobilnost je bila glavno pitanje koje je ugrožavalo kvalitet života pacijenata sa PD ( $M = 24,5$ ,  $SD = 10,9$ ), a zatim slede aktivnosti svakodnevnog života ( $M = 13,3$ ,  $SD = 7,6$ ).

Zaključak: Kvalitet života kod pacijenata sa PD određuje više faktora zasnovanih na domenu. Među faktorima koji utiču na kvalitet života su česti prijemi u bolnicu, nivo obrazovanja i bračni status. Da bi se poboljšao kvalitet života kod pacijenata sa PD, potreban je sveobuhvatan pristup u mnogim domenima zdravstvene zaštite, uključujući fizioterapiju, konvencionalnu farmakoterapiju, druge tretmane i psihološku podršku.

Ključne reči: parkinsonizam, kvalitet života, sestrinske intervencije

## SUMMARY

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a chronic disease of the central nervous system characterized by both physical and psychological symptoms. Patients with PD suffer from depression, anxiety, apathy and excessive daytime sleepiness, which affects the quality of their health. There is a need to identify and treat these symptoms in order to improve the quality of life of these patients.

Objective: to examine to what degree the quality of life of patients with Parkinsonism is impaired, to examine the attitudes and knowledge of patients with Parkinsonism about their disease and therapeutic modalities that indirectly affect their quality of life, to suggest, based on the answers and results of the conducted surveys measures to improve the quality of life in subjects with Parkinsonism.

Work methods: Data were collected from the Central Committee of Montenegro. In order to conduct this research, a questionnaire containing a total of 46 questions was created. The survey was conducted in the period from January 1, 2023 to September 1, 2023. years. 82 respondents with parkinsonism who are being treated at the Center for Disease Control and Prevention of Montenegro participated in the survey. The results are presented as a percentage representation of the respondents' individual answers. Statistical analysis was carried out using the statistical program SPSS 20 and the non-parametric tests Mann-Whitney test and Kruskal Wallis test, and statistical significance was defined by p values.

Results: 44.5% were diagnosed with PD during the seven years prior to this study. In addition, more than half of the sample (57.5%) had other co-morbidities and most of them (66.9%) were not hospitalized for Parkinson's disease. The average quality of life score was 80.3 (SD = 37.9). Regarding the PDQ-39 dimensions, mobility was the main issue that compromised the quality of life of PD patients ( $M = 24.5$ ,  $SD = 10.9$ ), followed by activities of daily living ( $M = 13.3$ ,  $SD = 7.6$ ).

Conclusion: Quality of life in PD patients is determined by multiple domain-based factors. Among the factors that affect the quality of life are frequent hospital admissions, level of education and marital status. To improve the quality of life in patients with PD, a comprehensive approach is needed in many domains of health care, including physiotherapy, conventional pharmacotherapy, other treatments and psychological support.

Key words: parkinsonism, quality of life, nursing interventions

## Uvod

Parkinsonova bolest (PD) je hronična bolest centralnog nervnog sistema koju karakterišu i fizički i psihički simptomi [1]. Pacijenti sa PD pate od depresije, anksioznosti, apatijske i prekomerne dnevne pospanosti, što utiče na kvalitet njihovog zdravlja. Postoji potreba da se identifikuju i leče ovi simptomi kako bi se poboljšao kvalitet života ovih pacijenata [2].

Pacijenti pogodjeni PD imaju motoričke i nemotorne simptome, a lečenje ovih simptoma može poboljšati njihov kvalitet života. Primanje nege od multidisciplinarnog tima takođe pomaže u poboljšanju kvaliteta života [3, 4]. Pacijenti sa PD imaju neuropsihijatrijske simptome i blago kognitivno oštećenje, što utiče na njihov kvalitet života [5, 6]. Napredovanje bolesti može uticati na psihosocijalni domen i veštine efikasnog suočavanja, što zahteva psihosocijalno prilagođavanje pacijenata i negovatelja. Stepen prilagođavanja zavisi od kvaliteta života, a to može biti od koristi negovateljima pacijenata sa PD [7].

KoL se odnosi na standard zdravlja, udobnosti i sreće koji doživljava pojedinac ili grupa [8]. Život sa PB je izazovan jer utiče na sve aspekte života pacijenta. Počevši od blagih simptoma, bolest postepeno napreduje do nivoa gde aktivnosti svakodnevnog života postaju teške i utiču na kvalitet života. Smanjenje kvaliteta života može dovesti do stigme, pogoršanja kognicije i većeg oštećenja pokretljivosti, uključujući aktivnosti svakodnevnog života [9]. Nekoliko faktora utiče na kvalitet života kod pacijenata sa parkinsonizmom. Studija je prijavila smanjenje kvaliteta života pacijenata sa PD, što je primećeno i u fizičkim i psihološkim parametrima [10, 11].

Dostupni su različiti modaliteti lečenja za lečenje simptoma povezanih sa PD koji rezultiraju poboljšanjem kvaliteta života u ovoj grupi pacijenata [12, 13]. Neuspeh u rešavanju problema kvaliteta života dovodi do negativnih posledica po pojedinca i njegovu porodicu. Zbog toga je važno pozabaviti se faktorima koji utiču na kvalitet života i preuzeti inicijativu za poboljšanje kvaliteta života pacijenta.

## Specifičnosti zdravstvene nege obolelih od Parkinsonove bolesti

Parkinsonova bolest je povezana sa manjim nivoom dopamina koji je rezultat uništavanja pigmentisanih neuronskih ćelija u supstanciji nigra u regionalnim bazalnim ganglijama mozga. Neuronski putevi se projektuju od supstancije crne do striatum tela, gde su neurotransmiteri ključni za kontrolu složenih pokreta tela. Gubitak zaliha dopamina u delovima mozga dovodi do više ekscitatornih neurotransmitera nego inhibitornih neurotransmitera, što dovodi do neravnoteže koja utiče na dobro kretanje.

Početni klinički simptomi Parkinsonove bolesti uključuju drhtavicu, suptilno smanjenje sposobnosti, smanjen zamah ruke na strani koja je prva uključena, tiki glas, smanjenu ekspresiju lica, smanjen osećaj mirisa, malaksalost, anhedoniju, sporost u razmišljanju (Hauser & Benbadis, 2020).

Postoje četiri kardinalna znaka Parkinsonove bolesti, od kojih su dva od prva tri neophodna za postavljanje kliničke dijagnoze. To su tremor u mirovanju, rigidnost, bradikinezija i posturalna nestabilnost. Sa uvođenjem levodope, stopa smrtnosti je opala za približno 50%, a dugovečnost je produžena za mnogo godina (Hauser & Benbadis, 2020).

## Utvrđivanje potreba za zdravstvenom negom

Ciljevi nege za pacijente sa Parkinsonovom bolešću uključuju poboljšanje funkcionalne mobilnosti, održavanje nezavisnosti u izvođenju ADL-a, promovisanje bezbednosti i sprečavanje optimizacije padova, poboljšavanje rada creva, postizanje i održavanje prihvatljivog statusa ishrane, postizanje efikasne komunikacije, razvoj pozitivnih mehanizama za suočavanje i edukaciju pacijenata i njihove porodice o procesu bolesti i strategijama samopomoći za upravljanje simptomima i poboljšanje ukupnog kvaliteta života.

Sledeći prioriteti sestara za pacijente sa Parkinsonovom bolešću:

- Prepoznati i proceniti znake i simptome Parkinsonove bolesti.
- Pratiti progresiju bolesti i proceniti motoričke i nemotorne simptome.
- Davanje propisane lekove, kao što su dopaminergički lekovi ili antiholinergici .
- Pružati podršku i edukaciju pacijenata i porodicama o Parkinsonovoj bolesti, opcijama lečenja i modifikacijama načina života.
- Olakšati fizikalnu i radnu terapiju radi optimizacije mobilnosti, ravnoteže i funkcionalnih sposobnosti.
- Pratiti i upravljati potencijalnim komplikacijama, kao što su padovi, disfagija ili kognitivne promene.
- Ponuditi emocionalnu podršku i savetovanje pacijenata i porodica kako bi se izborili sa uticajem Parkinsonove bolesti.
- Koordinirati negu i upućivanje na specijaliste, kao što su neurolozi ili logopedi.
- Zakazivanje redovnih pregledau cilju praćenja napredovanja bolesti, adekvatnih planova lečenja i rešavanje svih problema ili promene simptoma.

Terapijske intervencije i sestrinske akcije za pacijente sa Parkinsonovom bolešću mogu uključivati:

1. Poboljšanje respiratorne funkcije
2. Poboljšanje senzorne i kognitivne funkcije
3. Poboljšanje govora i komunikacije
4. Poboljšanje fizičke mobilnosti
5. Održavanje odgovarajuće nutritivne ravnoteže
6. Lečenje disfagije i poteškoće sa gutanjem
7. Promovisanje bezbednosti i sprečavanje povreda
8. Promovisanje pozitivnog suočavanja i pružanje emocionalne podrške
9. Pokretanje edukacije pacijenata i zdravstvenih podučavanja
10. Pružanje farmakološke podrške.

## CILJ

Na osnovu svega napred navedenog postavljeni su ciljevi istraživanja:

- da se ispita u kom stepenu je narušen kvalitet života kod pacijenata sa parkinsonizmom,
- da se ispitaju stavovi i znanja pacijenata sa parkinsonizmom o svojoj bolesti i terapijskim modalitetima koji posredno utiču na kvalitet njihovog života,
- da se na osnovu odgovora i rezultata sprovedene ankete predlože mere poboljšanja kvaliteta života kod ispitanika sa parkinsonizmom.

## Materijali i metode

### Studija dizajna i podešavanja

Ova studija ima poprečni presek, opisni dizajn. Ovaj dizajn je odabran da ispita faktore koji utiču na kvalitet života kod pacijenata sa PD. Podaci su prikupljeni iz KC Crne Gore. Pre prikupljanja podataka dobijeno je etičko odobrenje i dozvola sa lokacija za istraživanje. Ova podešavanja su izabrana na osnovu dostupnosti uzoraka za studiju. Populacija ove studije uključivala je pacijente sa dijagnozom PD. Učesnici su izabrani na osnovu njihove dostupnosti tokom perioda prikupljanja podataka, a za odabir učesnika je korišćen metod uzorkovanja bez verovatnoće.

U cilju sprovođenja ovog istraživanja formiran je upitnik koji je sadrži ukupno 39 pitanja. Prvih 8 pitanja upitnika se odnosi na osnovne demografske i socioekonomske podatke o pacijentima, dok se preostalih 31 pitanja odnosi na ispitivanje kvaliteta života kod ovih ispitanika. Ispitivanje je sprovedeno u periodu od 01. januara 2023. godine do 01. septembra 2023. godine. U anketnom ispitivanju je učestvovalo 82 ispitanika sa parkinsonizmom koji se leče u KC Crna Gora. Rezultati su predstavljeni kao procentualna zastupljenost pojedinačnih odgovora ispitanika. Statistička analiza je sprovedena primenom statističkog programa SPSS 20 i neparametrijskih testova Mann-Whitney testa i Kruskal Wallis testa, a statistička značajnost je definisana vrednostima za p.

### Kriterijumi uključivanja i isključenja

Pacijenti kojima je dijagnostikovan PD i koji su bili na lečenju od PD imali su pravo da učestvuju u studiji. Pacijenti sa PD sa teškim komorbiditetima, kao što su moždani udar, vezani za krevet ili druge teške medicinske bolesti, kontraindikovane su za primenu upitnika. Pored toga, teški kognitivni i pacijenti sa demencijom isključeni su iz učešća u studiji.

### Izvor podataka i alati

Podaci su prikupljeni korišćenjem upitnika. Anketa je podeljena pacijentima koji su ispunili kriterijume za uključivanje i odlučili da učestvuju u studiji. Obrazac za saglasnost je uključivao detaljne informacije o svrsi studije, rizicima i koristima, kao i poverljivosti informacija učesnika. Učesnici su mogli pristupiti upitnicima tek nakon što su pročitali i potpisali obrazac za saglasnost. Učesnici su obavešteni da će njihove informacije biti dostupne samo istraživačkom timu. Obavešteni su da će njihovi odgovori biti prijavljeni u zbirnom obliku i da će biti uništeni nakon objavljanja studije.

### Rezultati

Demografske i kliničke karakteristike pacijenta iz ispitivanog uzorka ( $N=82$ ).

Prema rezultatima istraživanja, struktura ispitanika je takva da ima više muškaraca (59,5%) nego osoba ženskog pola (40,5%).

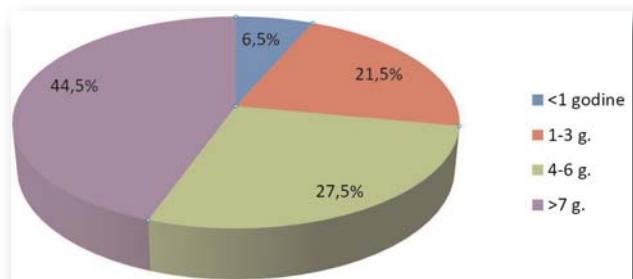
Prema godinama starosti, najveći broj ispitanika je u grupi 51-64 godina (41,2%) dok je najmanje ispitanika u grupi <35 godina - 12% (bolelih od Parkinsonove bolesti).

Statistička analiza sprovedena primenom neparametrijskog Mann-Whitney testa je pokazala da značajno veći broj ispitanika uključenih u ovu studiju ima 51-64 godina starosti ( $p<0,001$ ).

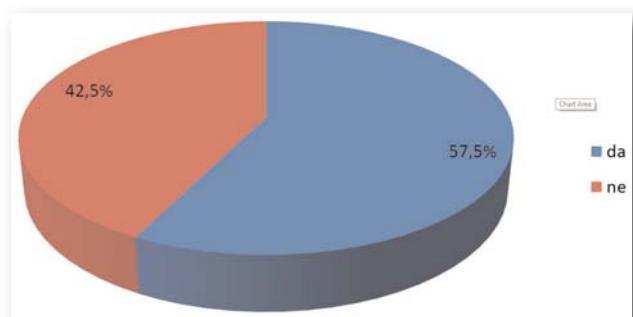
Najveći broj ispitanika koji je učestvovao u ovom istraživanju je bio u braku (81,5 %), a najmanje onih koji su udovci/udovice. Postoji statistička značajna razlika među ispitivanim varijablama (analiza sprovedena primenom neparametrijskog Mann-Whitney testa) ( $p<0,01$ ).

Skoro isti je broj ispitanika, bolelih od Parkinsonove bolesti, koji su učestvovali u ovom istraživanju je završio srednju školu ili višu/visoku (40,6% i 40,9%), dok je njih 18,8 % završilo samo osnovnu školu. Statistička analiza sprovedena primenom neparametrijskog Mann-Whitney testa je pokazala da značajno veći broj ispitanika koji je učestvovao u ovom istraživanju ima završenu srednju i višu/visoku školu u poređenju sa onima koji imaju osnovno obrazovanje ( $p<0,01$ ).

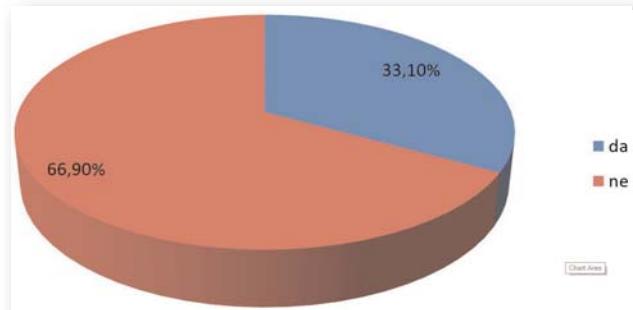
Najveći broj ispitanika u ovom istraživanju je zaposleno (85,2 %), dok je njih 14,8 % reklo da ne radi. Statistička analiza sprovedena primenom neparametrijskog Mann-Whitney testa je pokazala da postoji statistički značajna razlika u distribuciji odgovora na pitanje o trenutnom zaposlenju ( $p>0,05$ ).



Grafikon 1. Vreme od postavljanja dijagnoze



Grafikon 2. Prateće bolesti



Grafikon 3. Hospitalizacija zbog Parkinsonove bolesti

Kod 44,5% je dijagnostikovano sa PD tokom sedam godina pre ove studije (grafikon 1). Pored toga, više od polovine uzorka (57,5%) imalo je druge prateće bolesti (grafikon 2) kao i da većina njih (66,9%) nije bila hospitalizovana zbog Parkinsonove bolesti (grafikon 3).

### Kvalitet života pacijenata sa Parkinsonovom bolešću

Prosečna ocena kvaliteta života bila je 80,3 (SD = 37,9). Rezultati za dimenzije PDQ-39 su navedeni u tabeli 1. Što se tiče dimenzija PDQ-39, mobilnost je bila glavno pitanje koje je ugrožavalo kvalitet života pacijenata sa PD ( $M = 24,5$ , SD = 10,9), a zatim slede aktivnosti svakodnevnog života ( $M = 13,3$ , SD = 7,6).

**Tabla 1.** Deskriptivna statistika za PDK-39 i njegove podskale

Descriptivna statistika						
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Cronbach's Alpha
Kvalitet života	82	14.00	150.00	80.3049	37.94137	.89
Pokretljivost (mobilnost)	82	1.00	40.00	24.5000	10.98512	.94
Aktivnosti u svakodnevnom životu	82	.00	24.00	13.3415	7.63232	.94
Emotivno blagostanje	82	.00	24.00	12.5732	7.18027	.93
Stigma	82	.00	16.00	5.9268	5.12505	.89
Socijalna podrška	82	.00	12.00	4.3659	3.78272	.84
Kognitivne sposobnosti	82	.00	16.00	7.4390	4.57340	.89
Komunikacija	82	.00	12.00	5.6707	3.82666	.87
Telesna nelagodnost	82	1.00	12.00	6.4878	3.36006	.78

N: BROJ; Std: standardna devijacija

### Diskusija

PD je složen neurološki poremećaj zbog svoje progresivne prirode, individualnih varijacija i raznovrsnosti manifestacija koje se javljaju tokom bolesti. Uprkos visoko specijalizovanim informacijama dostupnim u naučnoj literaturi i napretku terapijskih opcija, postoji nekoliko nezadovoljenih potreba pacijenata [2, 21].

Literatura sugerira da bi ispitivanje simptoma i njihovog uticaja na kvalitet života kod pa-

cijenata sa PD moglo pomoći da se poboljšaju opcije lečenja [22]. Razumevanje tereta bolesti na različitim geografskim lokacijama širom sveta omogućice dalje razumevanje patofiziologije i uticaj bolesti. Prevalencija blagog kognitivnog oštećenja kod pacijenata sa PD kreće se od 17% do 53% [5]. Regionalna studija koja je imala za cilj da poveća razumevanje PD u različitim zemljama regionala istraživala je uticaj različitih faktora na kvalitet života i zdravstvene potrebe pacijenata sa PB [23]. Prema ovoj studiji, faktori životne sredine, jedinstveni genotip i kulturni uticaji mogu uticati na komplikacije bolesti i kvalitet života. Druga studija je izvestila da su anksioznost i depresija bili najčešće zanemareni nemotorički simptomi u PD [6].

Motorna i psihosocijalna disfunkcija i psihiatrijski komorbiditeti (npr. bradikinezija, rigidnost, zamrzavanje hoda, depresija, umor, kognitivni pad i poremećaji spavanja) su uobičajeni kod pacijenata sa PD, a ovi faktori mogu smanjiti kvalitet života pacijenata. Kao što se i očekivalo, naša studija je otkrila da je na kvalitet života uopšte uticala bolest, što je u skladu sa drugim studijama iz različitih zemalja [24]. Nivo obrazovanja je bio važan faktor koji je negativno uticao na kvalitet života u ovoj studiji. Slični rezultati su zabeleženi i u drugim studijama gde je niži nivo obrazovanja učesnika bio u korelaciji sa njihovim ekonomskim statusom [25,26]. Biti neoženjen je imao negativan uticaj na kvalitet života učesnika sa PD. Pored toga, ponovljeni prijemi u bolnicu mogu indirektno ukazivati na povećanu težinu bolesti, a ovaj faktor je bio povezan sa smanjenim QOL-om kod tih pacijenata.

Ovo je studija koja je procenila kvalitet života pacijenata sa PD u Crnoj Gori. Iako je studija zasnovana na ograničenom broju pacijenata, rezultati pružaju uvid u sveobuhvatnu negu pacijenata sa PD. Da bi se poboljšao kvalitet života, pacijentima sa PD potrebna je fizička rehabilitacija uz konvencionalnu farmakoterapiju i druge tretmane, pored blagovremene dodatne psihoterapije. Ograničenja ove studije su da određeni faktori koji se odnose na kvalitet života, kao što su trajanje bolesti, težina bolesti, sistem medi-

cinskih usluga i pruženi tretman, nisu analizirani. Pored toga, studija je bila ograničena upotrebom PDQ-39 bez drugih instrumenata za merenje specifičnijih faktora, ograničenog broja pacijenata i prirode subjektivnosti ankete.

## Zaključak

Kvalitet života kod pacijenata sa PD određuje više faktora zasnovanih na domenu. Među faktorima koji utiču na kvalitet života su česti prijemi u bolnicu, nivo obrazovanja i bračni status. Da bi se poboljšao kvalitet života kod pacijenata sa PD, potreban je sveobuhvatan pristup u mnogim domenima zdravstvene zaštite, uključujući fizioterapiju, konvencionalnu farmakoterapiju, druge tretmane i psihološku podršku.

## Literatura

1. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: a systematic review. Alzahrani H, Venneri A. *J Parkinsons Dis.* 2018;8:233–245.
2. Comparative effectiveness of device-aided therapies on quality of life and off-time in advanced Parkinson's disease: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. Antonini A, Pahwa R, Odin P, et al. *CNS Drugs.* 2022;36:1269–1283.
3. COVID-19 and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [PREPRINT] Afraie M, Moradi G, Mohammadzadeh P, Azami M, Riyahifar S, Moradi Y. *Acta Neurol Belg.* 2022;1–15.
4. Diet quality, sleep and quality of life in Parkinson's disease: a cross-sectional study [PREPRINT] Dunk D, Mulryan P, Affonso S, O'Keeffe GW, O'Keeffe M, Sullivan AM. *Ir J Med Sci.* 2022
5. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. Kalia LV, Kalia SK, Lang AE. *Mov Disord.* 2015;30:1442–1450.
6. Effects of LSVT-BIG via telerehabilitation on non-motor and motor symptoms and quality of life in Parkinson's disease [PREPRINT] Ekmekyapar Fırat Y, Turgay T, Sogun SS, Günel Karadeniz P. *Acta Neurol Belg.* 2022
7. Excess deaths from Alzheimer's disease and Parkinson's disease during the COVID-19 pandemic in the USA. Li S, Han L, Shi H, Chong MK, Zhao S, Ran J. *Age Ageing.* 2022;51:0.
8. Factors influencing psychosocial adjustment and quality of life in Parkinson patients and informal caregivers. Navarta-Sánchez MV, Senosiain García JM, Riverol M, et al. *Qual Life Res.* 2016;25:1959–1968.
9. How do Parkinson's disease patients manage Ramadan fasting? An observational study. Kamel WA, Al Hashel JY, Damier P. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175:560–563.
10. Influence of mild cognitive impairment, depression, and anxiety on the quality of life of patients with Parkinson disease. Wiesli D, Meyer A, Fuhr P, Gschwandtner U. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2017;7:297–308.
11. IN-HOME-PD: The effects of longitudinal telehealth-enhanced interdisciplinary home visits on care and quality of life for homebound individuals with Parkinson's disease. Fleisher JE, Hess SP, Klostermann EC, et al. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022; 102: 68–76.
12. Inpatient enhanced multidisciplinary care effects on the quality of life for Parkinson disease: a quasi-randomized controlled trial. Marumoto K, Yokoyama K, Inoue T, et al. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2019;32: 186–194.
13. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2011;26:2371–2380.
14. Non-motor symptoms in Parkinson's disease: an explorative network study. Engels G, Douw L, Kerst Y, Weinstein H, Scherder E, Vlaar A. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;66:237–240.
15. Opara JA, Jaracz K. Quality of life of post-stroke patients and their caregivers . *J Med Life.* 2010;3:216–220.
16. Opara JA. Activities of Daily Living and Quality of Life in Alzheimer Disease. *J Med Life.* 2012;5:162–167.
17. Parkinson's disease in the MENASA countries. Khalil H, Chahine L, Siddiqui J, Aldaa jani Z, Bajwa JA. *Lancet Neurol.* 2020;19:293–294.
18. Parkinson's disease. Bloem BR, Okun MS, Klein C. *Lancet.* 2021;397:2284–2303.
19. Perceived stigma and quality of life in Parkinson's disease with additional health conditions. Islam SS, Neargarder S, Kinger SB, Fox-Fuller JT, Salazar RD, Cronin-Golomb A. *Gen Psychiatr.* 2022;35:0.
20. Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease. Kuhlman GD, Flanigan JL, Sperling SA, Barrett MJ. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;65:86–90.
21. Psychometric characteristics of PIMS--compared to PDQ-39 and PDQL--to evaluate quality of life in Parkinson's disease patients: validation in Spanish (Ecuadorian style) Serrano-Dueñas M, Serrano S. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:126–132.
22. Quality of life and concerns of Parkinson's disease patients and their caregivers during COVID-19 pandemic: an Indian study. Banerjee S, Mukherjee A, Bhattacharyya B, Mohanakumar KP, Biswas A. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25:676–682.
23. Quality of life and motor outcomes in patients with Parkinson's disease 12 months after deep brain stimulation in China [PREPRINT] Zhang Y, Chen L, Sun B, et al. *Neuromodulation.* 2022
24. Quality of life in Parkinson's disease patients: progression markers of mild to moderate stages. Moreira RC, Zonta MB, Araújo AP, Israel VL, Teive HA. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75:497–502.
25. Recommendations for the treatment of patients with Parkinson disease during Ramadan. Damier P, Al-Hashel J. *JAMA Neurol.* 2017;74:233–237.

26. Severity of depressive and motor symptoms impacts quality of life in Parkinson's disease patients at an academic movement clinic: a cross-sectional study. Lacy B, Piotrowski HJ, Dewey RB Jr, Husain MM. Clin Park Relat Disord. 2023;8:100180.
27. Social isolation, loneliness and mental health sequelae of the Covid-19 pandemic in Parkinson's disease. McDaniels B, Subramanian I. Int Rev Neurobiol. 2022;165:197–227.
28. The impact of mind-body exercises on motor function, depressive symptoms, and quality of life in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Jin X, Wang L, Liu S, Zhu L, Loprinzi PD, Fan X. Int J Environ Res Public Health. 2019;17:31.
29. Which type of mind-body exercise is most effective in improving functional performance and quality of life in patients with Parkinson's disease? A systematic review with network meta-analysis. Mustafaoglu R, Ahmed I, Pang MY. Acta Neurol Belg. 2022;122: 1433–1446.



**PREGLEDNI RADOVI**

Primljen: 7. XII 2023.

Prihvaćen: 11. XII 2023.

**NAJNOVIJE PREPORUKE U TRETMANU NEVARICEALNOG GORNJEG GASTROINTESTINALNOG KRVARENJA****Saša Grgov**

VIP Medical, Leskovac, Srbija

**SAŽETAK**

Akutno gornje gastrointestinalno krvarenje (GGIK) zahteva često hospitalizaciju pacijenta i sa značajnim je morbiditetom i mortalitetom. Tretman GGIK uključuje sledeće postupke: inicijalna evaluacija, hemodinamska resuscitacija i stratifikacija rizika, preendoskopski tretman, endoskopski tretman i postendoskopski tretman. Inicijalno pacijenta treba hemodinamski stabilizovati kristaloidnim rastvorima, transfuzijama krvi i primenom inhibitora protonke pumpe (IPP). Eritromicin pre endoskopije kao prokinetički znacajno poboljšava vizuelizaciju u toku endoskopije kod klinički teških krvarenja. Endoskopska hemostaza je indikovana kod visoko rizičnih stigmata kad je reč o krvarenju iz peptičkog ulkusa (PU). Nakon endoskopske hemostaze treba ordinirati IPP. U slučaju rekrvarenja primeniti sekundarnu endoskopsku hemostazu. Ako nakon toga dođe do ponovnog krvarenja ili kod perzistentnog krvarenja treba pokušati novim endoskopskim terapijskim postupcima kao što je topikalna terapija ili tzv cap-mounted klipsevi. Ako se krvarenje ne sanira indikovana je transkateterska angiografska embolizacija (TAE), dok u slučaju njenog neuspeha ili tehničke nemogućnosti izvođenja primenjuje se hirurgija.

Ključne reči: nevaricealno gornje gastrointestinalno krvarenje, tretman

**SUMMARY**

Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) often requires hospitalization of the patient and is associated with significant morbidity and mortality. Treatment of UGIB includes the following procedures: initial evaluation, hemodynamic resuscitation and risk stratification, pre-endoscopic treatment, endoscopic treatment and post-endoscopic treatment. Initially, the patient should be hemodynamically stabilized with crystalloid solutions, blood transfusions and the use of proton pump inhibitors (PPIs). Erythromycin before endoscopy as a prokinetic significantly improves visualization during endoscopy in clinically severe bleeding. Endoscopic hemostasis is indicated in high-risk lesions when it comes to bleeding from a peptic ulcer (PU). PPIs should be prescribed after endoscopic hemostasis. In case of rebleeding, apply secondary endoscopic hemostasis. If bleeding occurs again or in the case of persistent bleeding, new endoscopic therapeutic procedures such as topical therapy or so-called cap-mounted clips should be tried. If the bleeding does not stop, transcateter angiographic embolization (TAE) is indicated, while in case of its failure or technical impossibility, surgery is used.

Key words: non-variceal upper gastrointestinal bleeding, treatment

**Uvod**

Akutno gornje gastrointestinalno krvarenje (GGIK) je čest urgentan klinički problem širom sveta, sa procenjenom incidencijom od 61-78/100.000 ljudi. Zahteva često hospitalizaciju pacijenta i nosi značajan morbiditet i mortalitet. Godišnja incidenca opada kao posledica prime-ne moćne antisekretorne terapije, efektivnog tretmana komorbiditeta i rane endoskopske dijagnoze i terapije. Ipak, 30-to dnevni mortalitet ostaje visok, oko 11%. Smatra se da je to posle-

dica većeg učešća starije populacije, komorbiditeta i češće ciroze jetre i varicealnog krvarenja.

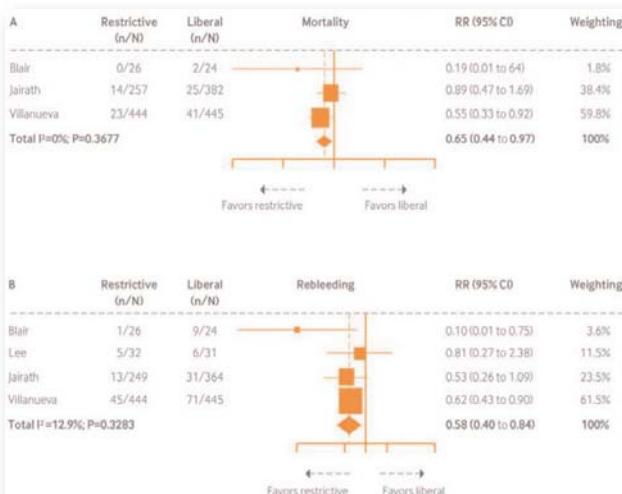
Različiti su uzroci GGIK: peptički ulkus, gastroduodenalne erozije, ezofagitis, variksi, Mallory-Weiss sindrom, vaskularne malformacije, tumori i retki uzroci kao što je aortoenteralna fistula i hemobilija. Od nevaricealnih uzroka GGIK najčešći je peptički ulkus (preko 80%), dok su ostali uzroci redi.

Tretman GGIK uključuje sledeće postupke: inicijalna evaluacija, hemodinamska resuscitacija i stratifikacija rizika; preendoskopski tretman, endoskopski tretman i postendoskopski tretman [1-4].

## Inicijalna evaluacija i hemodinamska resuscitacija

Prema najnovijim preporukama Evropske asocijacije za gastrointestinalnu endoskopiju (ESGE) kod pacijenata sa akutnim GGIK potrebna je inicijalna procena hemodinamskog statusa i promptna nadoknada intravaskularnog volumena ograničenim količinama kristaloidnih rastvora. Cilj hemodinamske resuscitacije je korekcija intravaskulane hipovolemije, popravka tkrivne perfuzije i prevencija multiorganske disfunkcije [5].

Restriktivni pristup transfuzijama eritrocita kod vrednosti hemoglobina (Hb)  $\leq 7\text{ g/dL}$ , sa ciljnim vrednostima posle transfuzije  $7\text{-}9\text{ g/dL}$  preporučuje se kod hemodinamski stabilnih pacijenata bez značajnih komorbiditeta. Liberalni pristup transfuzijama eritrocita kod vrednosti Hb  $\leq 8\text{ g/dL}$ , sa ciljnim vrednostima Hb posle transfuzije  $\geq 10\text{ g/dL}$ , preporučuje se kod hemodinamski stabilnih pacijenata sa značajnim komorbiditetima i kod hemodinamski nestabilnih pacijenata (stroga preporuka, srednji nivo dokaza) [5]. Metaanaliza Odutayo i saradnika [6] na bazi 5 randomizovanih kontrolisanih studija (RCT) na ukupno 1965 pacijenata sa GGIK je pokazala da je restriktivni pristup transfuzijama krvi u poređenju sa liberalnim bio povezan sa nižim mortalitetom (RR 0.65, 0.44-0.97) i redukcijom rekrvarenja (RR 0.58, 0.40-0.84) (slika 1). Slične rezultate su pokazale i druge studije [7].



Slika 1. Metaanaliza restriktivnog prema liberalnom pristupu transfuzijama krvi u pogledu mortaliteta (A) i rekrvarenja (B).

## Stratifikacija rizika

Kod pacijenata sa GGIK preporučuje se primena validnih skoring sistema za stratifikaciju u visoko i nisko rizičnu grupu pacijenata, što može pomoći u odluci o vremenu endoskopije i otpuštanja pacijenta iz bolnice. Postoje mnogo brojni skoring sistemi, najpoznatiji je Glasgow-Blatchford skor (GBS) i Rockal skor (RS) [8].

Nizak GBS ( $\leq 1$ ) ima veliki značaj u preendoskopskoj stratifikaciji rizika i označava vrlo nizak rizik od rekrvarenja i potrebe za intervencijom u hospitalnim uslovima, kao i od mortaliteta unutar 30 dana. Stoga, za ove pacijente nije potrebna rana endoskopija i hospitalizacija. Pouzdanost u identifikaciji ovih pacijenata je 98% (95% CI, 89-100%) i ESGE daje strogu preporuku i srednji nivo dokaza za upotrebu ovog skora [5]. (tabela 1).

Tabela 1. Modifikovani GBS i potpuni GBS (GBS, Glasgow-Blatchford skor)

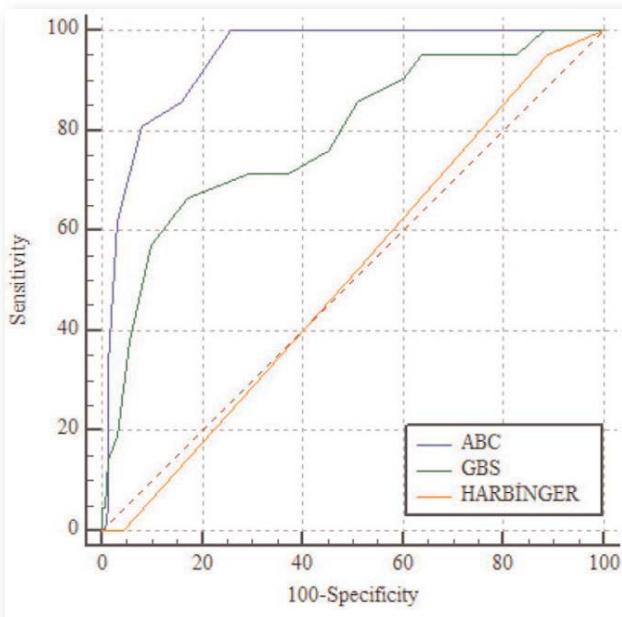
MODIFIKOVANI GBS	Klinički parametri (vrednosti)		Skor
Srčana frekvencija/min	$\geq 100$		1
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	100-109	1	
	90-99	2	
	<90	3	
Ureja u krvi (mg/dL)	19-22.3	2	
	22.4-27.9	3	
	28.0-69.9	4	
	$\geq 70$	6	
Hemoglobin (g/dL)	Muškarci 12.12.9 10-11.9 <10	Žene 10-12 ..... <10	1 3 6
POTPUNI GBS			
Komorbiditeti	Bolest jetre Popuštanje srca		2 2
Prezentacije	Sinkopa Melenia		2 1

Tabela 2. Preendoskopski (starost, šok, komorbiditet) i potpuni postendoskopski Rockal skor (dodatao endoskopska dijagnoza i endoskopske stigmate).

Varijabla	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Bodovi
Starost (godine)	<60	$\geq 60$ ili $\leq 79$	$\geq 80$		Maks. 2
Šok	SrFr <100 SKP $\geq 100$	SrFr $\geq 100$ SKP $\geq 100$	SKP <100		Maks. 2
Komorbiditet	Nema		Popuštanje srca Ishemija srca Nedis. malignitet Drugi komorbiditet	Ren.insuf. Bolest jetre Dis.malign.	Maks. 3
Dijagnoza	Mallory Weiss, nema lezije	Sve druge dijagnoze	Malignitet GGI trakta		Maks. 2
Endoskopska stigmata	Čista baza ili tačkice		Aktivno krvarenje, adherentni koagulum ili ogoljeni krvni sud		Maks. 2
Totalni skor					Maks. 11

Preendoskopski i potpuni postendoskopski Rockall skor koriste parametre identifikovane multivarijantnom analizom u predikciji ishoda GGIK. Pacijenti sa potpunim Rockall skorom od 0-2 imaju stopu ponovnog krvarenja manju od 5% i minimalni mortalitet (0-0,9%), dok oni sa potpunim skorom od 8-11 imaju mortalitet do 40% (tabela 2).

Ukoliko se napravi uporedna analiza prediktivne vrednosti ova dva skora u pogledu procene potrebe za endoskopskom intervencijom i rekvarenja GBS i potpuni Rockal skor su u prednosti u odnosu na preendoskopski Rockal skor. U pogledu procene potreba za transfuzijama krvi GBS je u prednosti u odnosu na potpuni Rockal skor, dok u pogledu procene intrahospitalnog mortaliteta Rockal skor je u prednosti u odnosu na GBS [9].



Slika 2. Predikcija potrebe za lečenjem pacijenta u jedinici intenzivne nege

Upotreba samo jednog skora je nedovoljna za predikciju svih ishoda u GGIK. Stoga je u upotrebi još skoring sistema među kojima su:

- AIMS65 (albumini, INR, mentalni status, sistoni krvni pritisak, starost preko 65 godina) koji je važan u proceni intrahospitalnog mortaliteta.
- ABC skor – International Bleeding Risk score (starost, urea, kreatinin, albumini, mentalni status, ciroza jetre, malignitet, vrednost

skora Američke asocijacije anesteziologa ili ASA), koji je dobar u predikciji potrebe za lečenjem pacijenta u jedinici intenzivne nege.

- HARBINGER skor (Horibe gastrointestinal bleeding prediction score) – Schock index (sistolni krvni pritisak, srčana frekvencija), urea, kreatinin, upotreba inhibitora protonskih pumpa u prethodnih 7 dana.

Uporedna analiza Taşlıdere i saradnika [10] je pokazala da su ABC skor i GBS u prednosti u odnosu na HARBINGER skor u pogledu procene potreba za lečenjem pacijenta u jedinici intenzivne nege (slika 2).

Visoko rizičnu grupu označavaju pacijenti sa GBS  $\geq 12$ , potpunim Rockal skorom  $\geq 6$ , ABC skorom  $\geq 8$  i AIMS65 skorom  $\geq 3$ . Međutim, za razliku od nisko rizične grupe pacijenata, preporuke za procenu visoko rizične grupe nisu dobro standardizovane te su potrebna dalja ispitivanja [1].

### Antitrombocitna i antikoagulantna terapija

Preporuke za antitrombocitnu terapiju (AT) u slučaju pojave GGIK:

- Ako je acetil salicilna kiselina (ASA) primenjena u primarnoj kardiovaskularnoj (KV) profilaksi privremeno se prekida njena upotreba
- Ako je ASA primenjena u sekundarnoj KV profilaksi nastavlja se njena upotreba, ako je prekid ipak neophodan, treba da bude što kraći, 3-5 dana
- Ako je pacijent na dvojnoj AT u sekundarnoj KV profilaksi, nastavlja se ASA, drugi lek se prekida najduže 5 dana [5].

Optimalno vreme za nastavak uzimanja ASA i/ili drugih antitrombocitnih agenasa u uslovima akutnog GGIK (na primer krvarenja iz peptičkog ulkusa) nije adekvatno proučeno. Pojedine metaanalize su pokazale da je vremenski interval za razvoj akutnog koronarnog sindroma nakon prekida AT procenjen na 7 dana, a na 14 dana za cerebrovaskularni događaj. Posle 5 dana prekida ASA, 50% cirkulišućih trombocita je novo i stoga može da proizvodi tromboksan koji

igra ključnu ulogu u trombotičkim događajima. Dakle, ASA se može privremeno prekinuti i nastaviti u roku od 5 dana kod pacijenata za koje se smatra da su pod visokim rizikom od ponovnog krvarenja. Sve u svemu, postoje dobri dokazi za održavanje, ili barem samo privremeni prekid, a zatim brzi nastavak terapije ASA kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem koji razviju hemoragiju iz peptičkog ulkusa [11].

Preporuke za oralnu antikoagulantnu terapiju (OAT) u slučaju pojave GGIK:

- Kod terapije vitamin K antagonistima (VKA) i hemodinamske nestabilnosti prekida se lek, daju se niske doze vitamina K, koncentrati protrombinskog kompleksa (PCC) ili zamrzнута sveža plazma (ZSP) i kod visokog trombogenog rizika pravi se "most" sa niskomolekularnim heparinom (LMWH)
- Kod primene direktnih oralnih antikoagulansa (DOAC) i teškog kontinuiranog krvarenja lek se prekida, primenjuje se reverzni agens i PCC
- AK terapiju ponovo uvesti po kontroli krvarenja, poželjno unutar 7 dana
- Brzo dejstvo DOAC treba računati pri prekidu leka
- Treba koristiti skoring sisteme za procenu rizika od tromboze (CHA2DS2-VASc) i rizika od krvarenja (HAS-BLED)

Primenom niskih doza vitamina K vrednosti INR počinju da padaju za 2-4 časa i normalizuju se unutar 24 časa. PCC imaju prednost nad ZSP zbog bržeg dejstva, manjeg volumnog opterećenja, nije potrebno ispitivanje krvne grupe i nema opasnosti od transmisije infektivnih agenasa [12-14]. Kod prekida DOAC treba računati na brz prestanak dejstva, njihov poluživot je 8-12 časova, sa potpunim gubitkom efekta posle 24 časa, tako da je vreme najbolji antidot. Kod masivnih krvarenja pri primeni dabigatranu može se uključiti hemodializa i PCC, kao i idarucizumab kao specifični antidot. Idarucizumab ispoljava dejstvo za par minuta, neželjeni efekat u 6,8% do 23% može biti tromboembolizam. Andexanet se može koristiti kao antidot kod anti

faktora Xa DOAC (apixaban, rivaroxaban), u njegovom nedostatku treba dati PCC. Pri ponovnom vraćanju u terapiju VKA treba imati u vidu da se adekvatni antikoagulantni efekat postiže do 5 dana, u poređenju sa DOAK koji ispoljavaju efekat za par časova [15, 16].

Da li je potrebna gastroprotekcija sa inhibitorima protonskih pumpa (IPP) kod primene OAT u cilju prevencije GGIK?

Za razliku od ASA, primena OAT ne dovodi do mukoznih oštećenja i ulceracija ali može povećati rizik od krvarenja iz preegzistentnih mukoznih lezija. Stoga, preporuka ESGE je da kod primene OAT potrebno je dati IPP u cilju gastroprotekcije samo u sledećim situacijama: 1. Stariji od 75 godina; 2. Istorija peptičkog ulkusa ili gastrointestinalnog krvarenja; 3. Konkomitanta primena ASA [5].

Retrospektivna kohortna studija iz Kine na 5041 pacijentu je pokazala da upotreba IPP je bila povezana sa redukcijom GGIK u pacijenata koji korste dabigatran, ali samo u onih sa prethodnom istorijom ulkusne bolesti [17].

### Farmakološka preendoskopska terapija

Visoke doze IPP intravenski pre endoskopije, prema većini preporuka, dovode do smanjenja endoskopskih stigmata krvarenja i smanjenja potreba za endoskopskom terapijom. Ali ova terapija po preporuci ESGE ne treba da odloži ranu endoskopiju (unutar 24 časa od prezentacije krvarenja) [5].

Nedavna Cochrane sistematska revija analizom 6 RCT na ukupno 2223 pacijenta pokazala je da primena IPP pre endoskopije dovodi do signifikantne redukcije potreba za endoskopskom hemostazom (OR 0.68, 95% CI 0.50-0.93) i signifikantne redukcije rekrvarenja (OR 0.81, 95% CI 0.62-1.06), dok nije bilo značajnog uticaja na potrebe za hirurškom intervencijom, mortalitet, potrebe za transfuzijama krvi i dužinu hospitalizacije. U zaključku ove studije navodi se da su IPP od koristi posebno kad se ne može uraditi rana endoskopija ili je kontraindikovana [18].

## Nazo (oro) gastrična sonda i endotrahealna intubacija

Ne preporučuje se rutinska primena nazogastrične ili orogastrične aspiracije i lavaže u pacijenata sa GGIK (stroga preporuka, srednji novo dokaza) [5].

Studije su pokazale da nazo ili orogastrična aspiracija uglavnom ne diferencira gornje od donjeg gastrointestinalnog krvarenja kod pacijenata sa melenom, niti ima prediktivan značaj u pogledu prisustva visoko rizične krvareće lezije koja bi zahtevala endoskopsku terapiju. S druge strane, neželjeni efekti poput bola, nazalnog krvarenja ili neuspela plasiranja sonde dešavaju se u 34% pacijenata. Takođe, ne postoji razlika u učešću rekrvarenja i mortaliteta [19].

Ne preporučuje se rutinska profilaktička endotrahealna intubacija u cilju protekcije respiratornih puteva pre gornje gastrointestinalne endoskopije u neselektivnim pacijenata sa GGIK (stroga preporuka, visok novo dokaza) [5]. Intubacija pacijenta radi se samo kod poremećaja svesti i aktivnog povraćanja krvi. Pacijenta treba što pre ekstubirati nakon endoskopije.

Studije su pokazale da endotrahealna intubacija pre endoskopije kod GGIK može biti povezana sa većim rizikom od aspiracije, pneumonije, produžetkom dužine hospitalizacije i potencijalno većeg mortaliteta [20].

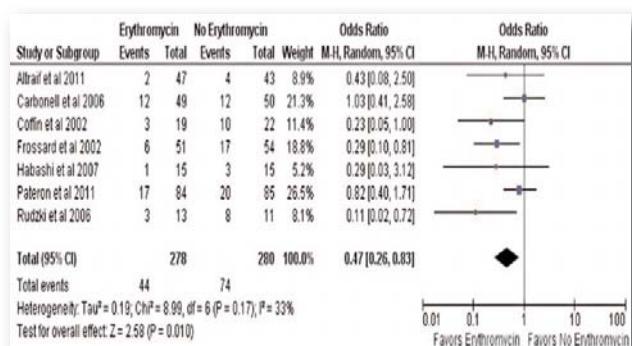
## Prokinetici pre endoskopije

Najnoviji vodič ESGE preporučuje primenu eritromicina, 250 mg infuzije 30-120 minuta pre gornje gastrointestinalne endoskopije, kod klinički teških i perzistentnih aktivnih krvarenja (stroga preporuka, visok nivo dokaza) [5]. Sličnu ali manje strogu preporuku daje i vodič Američkog koledža gastroenterologa (ACG Guideline) [21].

Preporuke za primenu eritromicina kao prokinetika zasnivaju se na činjenici da u 3-19% slučajeva zbog loše vidljivosti usled prisustva krvi u želucu nije moguća adekvatna endoskopska opservacija. Eritromicin poboljšava vizuelizaciju gastrične mukoze prokinetičkim efektom, odnosno indukcijom antralnih kontrakcija slično

fazi III interdigestivnog migratornog motornog kompleksa. Ovaj efekat je bolji od efekta metoklopramida, za čiju primenu postoje insuficijentni dokazi. Oprez pri primeni eritromicina potreban je zbog mogućnosti produženja GT intervala i pojave ventrikularne tahiaritmije tipa »torsade de pointes«. Međutim, ovaj neželjeni efekat je redak, veća je mogućnost kod ponavljane primene eritromicina i kod visokih doza. Stoga, treba obratiti pažnju na postojeći elektrokardiogram, oboljenja srca, elektrolitske abnormalnosti, hepatičnu disfunkciju, konkurentnu terapiju antiaritmima i lekovima koji produžavaju QT interval.

Metaanaliza i sistematska revija Rahman-a i saradnika [22] na 598 pacijenata pokazala je da primenom eritromicina pre endoskopije značajno je postignuto poboljšanje vizuelizacije gastrične mukoze ( $p<0.01$ ), redukcija »second look« endoskopije ( $p<0.01$ ) i redukcija dužine hospitalizacije ( $p<0.01$ ). U pogledu dužine endoskopskog pregleda, potreba za hirurgijom i potrebna za transfuzijama krvi nije bilo statistički značajne razlike. I druge studije su pokazale povoljan efekat eritromicina datog pre endoskopije (slika 3).



Slika 3. Efekat primene eritromicina pre endoskopije u nekoliko studija

## Kad je pravo vreme za endoskopiju kod GGIK?

Optimalno vreme endoskopije kod GGIK je predmet debate. Pri računanju vremena endoskopije treba uzeti u obzir vreme od prezentacije krvarenja, a ne vreme od hospitalizacije pacijenta. Stoga, u upotrebi je nekoliko termina u pogledu vremena endoskopije posle pojave krvarenja [1, 23]:

- Hitna endoskopija – unutar 6 h od prezentacije krvarenja
- Urgentna endoskopija - unutar 12 h
- Rana endoskopija – unutar 24 h
- Odložena endoskopija – posle 24 h

Rana endoskopija nakon hemodinamske resuscitacije je stroga preporuka sa visokim nivoom dokaza od strane ESGE. Benefit rane endoskopije je bolja stratifikacija rizika, kraća hospitalizacija i veća mogućnost upotrebe terapeutske endoskopije odnosno endoskopske hemostaze.

Urgentna endoskopija nema prednost u pogledu ishoda u odnosu na ranu endoskopiju.

Za sad nema čvrstog konsenzusa po pitanju definicije hitne endoskopije, ali većina podataka u literaturi ukazuje na to da bi to bila endoskopija unutar 6 h od prezentacije krvarenja. Hitna endoskopija ne donosi benefit, čak je gori ishod u odnosu na urgentnu i ranu endoskopiju [5].

Velika kohortna retrospektivna studija Guo i saradnika [24] na 6474 pacijenta sa nevaricealnim GGIK pokazala je da hitna u odnosu na ranu endoskopiju nosi veći tridesetodnevni mortalitet, češća je bila potreba za ponovnom endoskopijom i češći je bio prijem u jedinicu intenzivnog lečenja ( $p<0.001$ ). Odložena endoskopija u odnosu na ranu endoskopiju je bila sa većim tridesetodnevnim mortalitetom ( $p=0.003$ ), većim intrahospitalnim mortalitetom ( $p=0.022$ ) i većom potrebom za transfuzijama krvi ( $p=0.018$ ). Stoga, zaključak je ove studije da je potrebna adekvatna resuscitacija pacijenta potom rana endoskopija unutar 24 h od prezentacije krvarenja.

Sve studije preporučuju hemodinamsku stabilizaciju pre endoskopije, ali većina tih studija je isključila iz ispitivanja pacijente sa hipotenzivnim šokom koji nisu uspeli da se hemodinamski stabilizuju nakon inicijalne resuscitacije. U slučajevima nemogućnosti hemodinamske stabilizacije pristup je individualan i zavisan je od slučaja i timske procene kliničkog stanja pacijenta.

Upotreba AT, OAT i vrednosti INR ne treba da utiču na određivanje vremena endoskopije

kod pacijenata sa GGIK (stroga preporuka, nizak nivo dokaza). Potpuni prekid antitrombotičnog efekta ovih lekova nije neophodan za izvođenje dijagnostičke i terapeutске endsokopije, jer se onda pacijent uvodi u tromboembolijski rizik. INR preko 2.5 nije rizični faktor rekrvarenja, te je endoskopija efektivna kod ovih pacijenata. S druge strane, vrednost INR od 2.5 je signifikantni prediktor tromboembolizma [5]. Ova preporuka ESGE je bitno različita od preporuke istog udruženja iz 2015. godine gde je sugerisana endoskopija sa ili bez endoskopske hemostaze kad vrednosti INR budu manje od 2.5 kod pacijenata na VKA [25].

### **Endoskopski prediktivni faktori kod krvarenja iz peptičkog ulkusa (PU)**

U predikciji rekrvarenja i mortaliteta kod krvarenja iz PU pacijenti se klasificuju u visoko i nisko rizičnu grupu po endoskopskoj Forrest klasifikaciji, prema preporukama ESGE (stroga preporuka, visok nivo dokaza) [5]. Pacijenti iz visoko rizične grupe zahtevaju hospitalizaciju, dok se pacijenti iz nisko rizične grupe mogu tretirati ambulantno (tabela 3). Dodatni faktori u predikciji lošeg ishoda su: veličina ulkusa preko 2 cm, veći nekrvareći vidljivi krvni sud u ulkusu i lokalizacija ulkusa u rizičnom polju (proksimalni deo male krivine želuca i zadnji zid bulbusa duodenuma). U oko 15% pacijenata na inicijalnoj endoskopiji dolazi do neuspeha endoskopske hemostaze, dok u 25% pacijenata se dešava rekrvarenje nakon inicijalne uspešne endoskopske hemostaze [26, 27].

**Tabela 3.** Forrest klasifikacija krvarenja iz PU: visoko rizična grupa (Fla, Flb, FlIa, FlIb) i nisko rizična grupa (FlIc, FlII)

Forrest grupa	Opis	Rekrvarenje
Fla	Aktivno krvarenje u mlazu	~ 90%
Flb	Aktivno slivajuće vensko krvarenje	~ 50%
FlIa	Nekrvareći vidljivi krvni sud u ulkusu	~ 50%
FlIb	Ulkus sa adherentnim koagulumom	~ 30%
FlIc	Ulkus sa hematinizovanim tačkicama	~ 10%
FlII	Ulkus sa čistim beličastim dnom	< 5%

## Endoskopski tretman krvarećeg PU

Postoje mnogobrojni modaliteti endoskopske terapije krvarenja kod visoko rizičnih stigmata po Forrest klasifikaciji. Pri tome, bilo koja endoskopska terapija je efikasnija od farmakološke monoterapije. Ne preporučuje se endoskopska monoterapija epinefrinom zbog visokog procenta rekrvarenja, do 36% (stroga preporuka, visok nivo dokaza). Injekcione metode, izuzev monoterapije epinefrinom su jednako efikasne kao termalne i mehaničke metode [5]. Veće studije su pokazale da je kombinacija epinefrina sa klipsevima jednako efikasna kao i monoterapija klipsevima [28], što je pokazala i naša prospektivna studija [29]. Endoskopisti radije koriste epinefrin nakon aplikacije klipsa, nego pre aplikacije klipsa da bi se izbegao otok tkiva sa epinefrinom i time otežalo plasiranje klipsa. Drugi razlog je sanacija rezidualnog krvarenja nakon aplikacije klipsa.

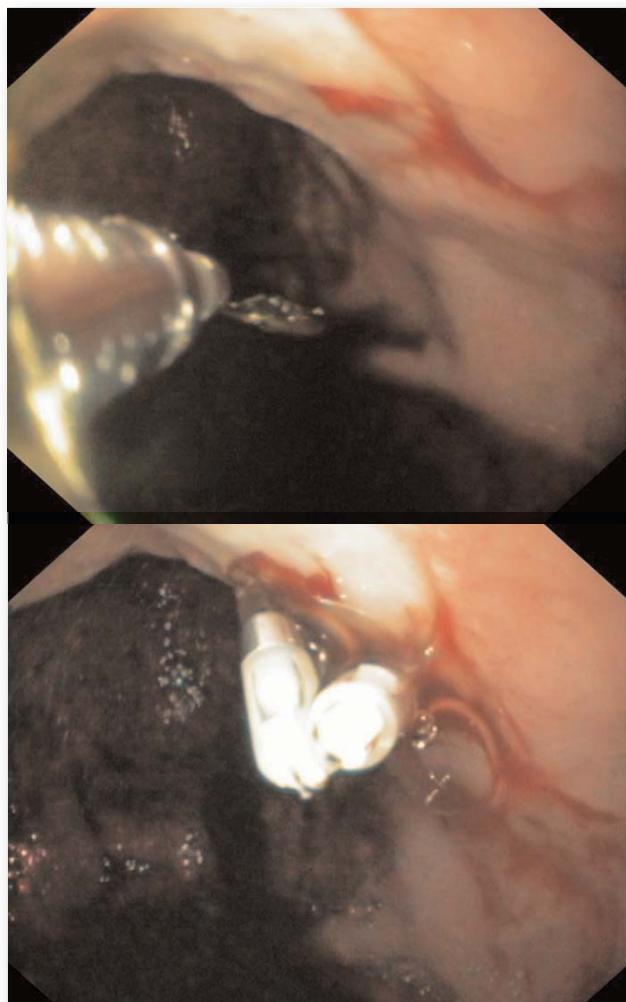
Kod visoko rizičnih stigmata krvarenja iz PU (Forrest Ia, Ib, IIa i IIb) primenjuje se endoskopski tretman dok se kod nisko rizičnih stigmata (Forrest IIc i III) ne primenjuje endoskopska hemostraza, daju se oralno IPP i pacijent se testira na Helicobacter pylori (H. pylori) (slika 4).



Slika 4. Endoskopski tretman krvarećeg peptičkog ulkusa (F, Forrest; IPP, inhibitor protonske pumpe)

Problematičan je pristup tretmanu Forrest IIb lezije (ulkus sa adherentnim koagulumom). Preporuka ESGE je uklanjanje koagulum, potom endoskopska hemostaza ako se nađe visoko rizična Forrest Ia, Ib ili IIa lezija ispod koagulum [5]. Vodič Američkog koledža gastroenterologa ne može dati preporuke za ili protiv endoskopske terapije Forrest IIb lezije rezistentne na in-

tenzivno ispiranje vodom [21]. Većina endoskopista u praksi ne uklanja mehanički omčom ili forcepsom adherentni koagulum ako se ne može ukloniti intenzivnim ispiranjem vodom i nastavlja samo medičkamentnu terapiju sa IPP. Možda bi primena dopler endoskopske sonde razrešila dilemu, jer bi detekcija arterijskog signala ispod koaguluma bila od praktičnog značaja. Ali za sada važeći vodič ne preporučuje rutinsku primenu dopler endoskopske sonde u tretmanu krvarećih ulkusa [5].



Slika 5. Plasiranje klipseva na krvareći ulkus zadnjeg zida korpusa želuca (S. Grgov, OB Leskovac)

Nakon endoskopske hemostaze ako dođe do rekurentnog krvarenja radi se ponovna endoskopija i sekundarna endoskopska hemostaza. Sekundarnom endoskopskom hemostazom postiže se kontrola krvarenja u 73% slučajeva, sa znacajno manje komplikacija u odnosu na hirurgiju. U slučaju perzistentne hemoragije ili rekurentne hemoragije nakon sekundarne endoskopske he-

mostaze treba pokušati novim endoskopskim modalitetima poput Cap-mounted klipseva ili topikalne terapije. U slučaju neuspeha i ove terapije indikovana je transkateterska angiografska embolizacija (TAE) ili ako ne postoji mogućnost izvođenja ove radiološke metode ili je i ona bez uspeha primenjuje se hirurška intervencija.

Mehanička terapija podrazumeva primenu klipseva. Klasični klipsevi koji su u upotrebi (EZ clip) plasiraju se preko radnog kanala endoskopa (Through-The-Scope clips), od nerđajućeg su čeličnog materijala i nedostatak je što se ne mogu ponovo otvoriti ako su pogrešno plasirani (slika 5).

Unapredjene verzije Through-The-Scope clipseva su Clips Master, kojim se mogu tokom jednog provlačenja aplikatora kroz radni kanal plasirati tri klipsa (slika 6) i Instinct clip (slika 7) koji ima širok ugao otvaranja i može se nakon plasiranja ponovo otvoriti i plasirati na drugo mesto [30].

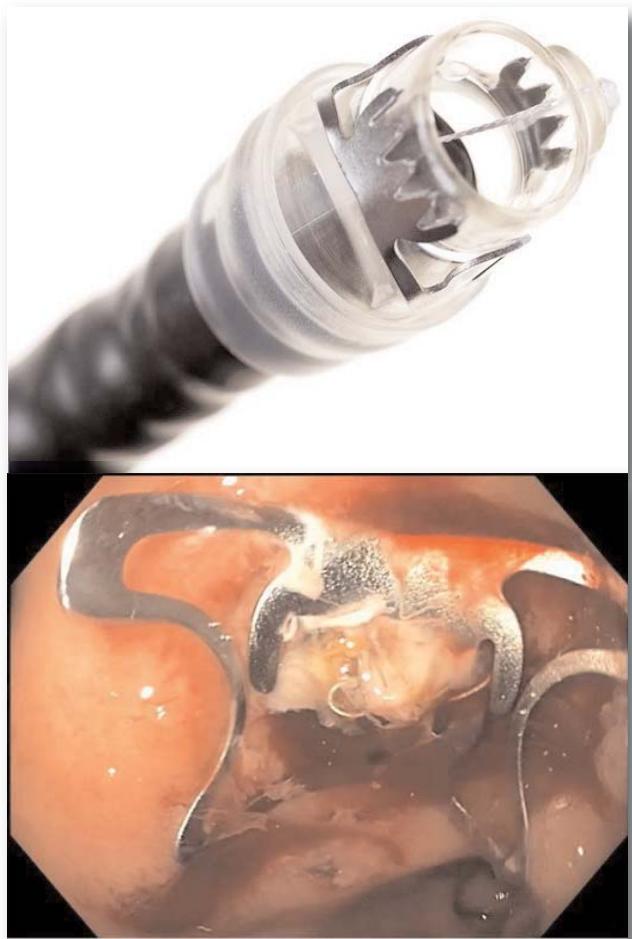


Slika 6. Clip Master



Slika 7. Instinct Clip

Najnovije verzije klipseva, koje se ne plasiraju putem radnog kanala su tzv Cap mounted clips. Najpoznatiji je Oversco Over The Scope Clip (OTSC) sistem, koji je postavljen na spoljnoj površini transparentnog cilindra plasiranog na distalni deo endoskopa (slika 8). Klips je heksagonalnog oblika, može obuhvatiti veću površinu tkiva, mehanizmom sukcije obuhvata se krvareća lezija i zaustavlja se krvarenje. Sukcija i plasiranje klipsa se vrši na sličan način kao band ligiranje variksa povlačenjem trake preko radnog kanala endoskopa. Indikacije su terapija spašavanja kod perzistentnog ili rekurentnog krvarenja iz visoko rizičnih krvarećih lezija, pre svega PU. Mnoge studije ukazuju na to da bi mogla biti i prva linija terapije visoko rizičnih krvarećih lezija [1].



Slika 8. Oversco OTSC sistem: plasiranje na veći krvareći ulkus duodenuma

Topikalna terapija ima nekoliko modaliteta od kojih je najispitivniji TC-325 (Hemospray). Radi se o anorganskom absorbentnom prašku koji dovodi do rapidne koncentracije faktora

koagulacije na krvarećem mestu formirajući koagulum. Aplikuje se preko sprej katetera bez direktnog kontakta sa krvarećom lezijom (slika 9)

Preporuka ESGE za primenu topikalne terapije je perzistentno krvarenje iz lezija gornjeg gastrointestinalnog trakta refrakternog na standardnu terapiju (slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza zbog relativno malog broja studija) [5].



Slika 9. TC-325 (Hemospray)

Prednosti topikalne terapije su:

- Laka upotreba
- Nije neophodno precizno definisanje mesta krvareće lezije
- Lezije na teškim lokalizacijama
- Velike krvareće areje
- Lezije kod primene antiagregacione i antikoagulantne terapije

Ograničenja topikalne terapije su:

- Arterijsko krvarenje u mlazu
- Vezivanje samo za mesta sa aktivnim krvarenjem, bez efekta na primer na ogoljeni krvni sud bez aktivnog krvarenja
- Ispiranje unutar 12 do 24 časa (privremeni karakter) (1)

## Postendoskopski tretman GGIK

Rutinska ponovna (»second-look«) endoskopija se definiše kao planirana ponovljena endoskopija prethodno dijagnostikovane krvareće lezije, koja se obično izvodi u roku od 24 sata nakon inicijalne endoskopije.

Prema preporukama ESGE rutinska ponovna endoskopija se ne preporučuje (stroga preporuka, visok kvalitet dokaza) [5]. Randomizovane kontrolisane studije su pokazale da ponovna endoskopija ne donosi prednost u pogledu dužine boravka pacijenta u jedinici intenzivne nege, u pogledu potrebe za hirurškom intervencijom i mortaliteta. Jedina prednost je kraća hospitalizacija od jednog dana [31].

Ponovna endoskopija je potrebna samo za selekcionisanu grupu pacijenata:

1. Kod loše endoskopske vizuelizacije, nekompletног pregleda ili suboptimalno postignute endoskopske hemostaze
2. Kod odluke endoskopiste pri ponovnom uvođenju ASA u terapiju u pacijenata sa visoko rizičnim endoskopskim stigmatama
3. U slučaju rekrvarenja.

ESGE preporučuje visoke doze IPP nakon endoskopske hemostaze, kao i za pacijente sa Forrest IIb ulkusnom lezijom (adherentni koagulum) koja nije tretirana hemostazom. IPP treba dati u bolusu 80 mg, potom 8 mg/h, 72 sata posle endoskopije. Visoke doze IPP mogu se dati i kao intravenski bolus 2 x dnevno ili oralno 2 x dnevno kao alternativni tretman (stroga preporuka, visok nivo dokaza) (grafikon 1). Nije poznato da li je potreban intragastični PH 7 da bi se sprečila liza koaguluma pepsinom ili je dovoljno da za taj efekat PH bude 4-5 (5). Studije su pokazale da intermitentna terapija sa IPP ima dobar efekat kao i kontinuirana infuzija sa IPP nakon endoskopske hemostaze u pogledu parametara kao što je rekurentno krvarenje unutar 7 dana, potrebe za radiološkom ili hirurškom intervencijom i mortaliteta [32]. Pojedine studije su pokazale jednak efekat i oralne administracije IPP 2 x dnevno [33].

Dodatna oralna terapija sa IPP 2 x dnevno od 4-14 dana nakon inicijalne endoskopije dovodi

do redukcije rekrvarenja u značajnijoj meri u odnosu na jednodnevnu primenu IPP, u visoko rizičnih pacijenata koji su bili podvrgnuti endoskopskoj hemostazi [21].

Pacijenta nakon endoskopskog zbrinjavanja treba testirati na H. pylori. Eradikacija H. pylori značajno smanjuje rizik od recidiva gastričnog i duodenalnog ulkusa. Takođe, za 75% je manji rizik od rekrvarenja iz ulkusa u poređenju sa primenom samo antisekretorne terapije. S obzirom na to da je senzitivnost testa na H. pylori u vreme krvarenja niska, sa oko 55% lažno negativnog nalaza, preporučuje se ponovi test na H. pylori posle 4 nedelje ako je inicijalni test bio negativan [34, 35].

## Zaključak

Inicijalni pristup pacijentima sa GGIK je hemodinamska resuscitacija, gde restriktivni pristup transfuzijama krvi ima višestruku prednost u odnosu na libaralni, kad su pacijenti hemodinamski stabilni bez značajnih komorbiditeta. U isto vreme treba pacijenta, na bazi validnih skoring sistema, pre endoskopije klasifikovati u nisko i visoko rizičnu grupu. Nizak GBS ( $\leq 1$ ) ima veliki značaj u preendoskopskoj stratifikaciji rizika i označava vrlo nizak rizik od rekrvarenja i potrebe za intervencijom u hospitalnim uslovima, kao i od mortaliteta unutar 30 dana. Za razliku od nisko rizične grupe, kriterijumi mnogih skoring sistema za procenu visoko rizične grupe pacijenata nisu dobro standardizovani, te su potrebna dalja ispitivanja. Stav u pogledu prekida AT i OAT bazira se na proceni rizika od krvarenja i rizika od tromboze. Farma-kološka preendoskopska terapija sa IPP i prima-na eritromicina pre endoskopije kod klinički teških krvarenja ima značajan benefit. Ranu endoskopiju unutar 24 h od prezentacije krvarenja treba uraditi nakon hemodinamske resuscitacije pacijenta. Forrest endoskopsku klasifikaciju treba koristiti u proceni nisko i visoko rizičnih stigmata krvarenja iz PU, što je od značaja u proceni rekrvarenja i mortaliteta. Kod visoko rizičnih stigmata indikovana je endoskopska terapija (injekcione, termalne ili mehaničke metode), nakon toga treba dati IPP. Kod rekrvarenja

treba primeniti sekundarnu endoskopsku hemostazu, dok u slučaju neuspeha sekundarne endoskopske hemostaze ili perzistentnog krvarenja treba pokušati sa topikalnim sprejevima ili tzv cap-mounted klipsevima. Daljim studijama treba ispitati eventualnu primenu »cap-mounted« klipseva kao prvu liniju terapije kod visoko rizičnih stigmata. U slučaju izostanka efekta ove terapije indikovana je TAE, dok u slučaju njenog neuspeha ili nemogućnosti izvođenja, hirurška intervencija.

## Literatura

1. Alali AA, Barkun AN. An update on the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Review article. *Gastroenterology Report* 2023; 11: goad011.
2. Patel SD, Desai R, Patel U, Singh S, Patel Z, Patel N, et al. Thirty-day readmissions after upper and lower gastrointestinal hemorrhage: a national perspective in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 582–90.
3. Wuerth BA, Rockey DC. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nation-wide analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63:1286–93.
4. Gupta A, Agarwal R, Ananthakrishnan AN. "Weekend effect" in patients with upper gastrointestinal hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:13–21.
5. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 1-221.
6. Odutao A, Desborough MJR, Trivella M, Stanley AJ, Doree C, Collins GS. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 5: 334-60.
7. Stanley A, Laine L. Management of acute gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364: I536doi: 10.1136/bmj.I536.
8. Cazacu SM, Alexandru DO, Statie R-C, Iordache S, Ungureanu BS, Iovanescu VF, et al. The accuracy of pre-endoscopic scores for mortality prediction in patients with upper GI bleeding and no endoscopy performed. *Diagnostics* 2023; 13: 1188. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061188>.
9. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study BMJ 2017; 356 :i6432 doi:10.1136/bmj.i6432.
10. Taşlıdere B, Biberi Keskin E, Özdemir S, Atsız A, Sönmez E. Comparison of Glasgow Blatchford and New Risk Scores to Predict Outcomes in Patients with Acute Upper GI Bleeding. *Bezmialem Science* 2023;11(1):100-7.

11. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, et al. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(14): 1760-76.
12. Subramaniam K, Spilsbury K, Ayonrinde OT, Latchmiah F, Mukhtar SA, Semmens JB, et al. Red blood cell transfusion is associated with further bleeding and fresh-frozen plasma with mortality in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Transfusion* 2016; 56: 816-26.
13. Fabricius R, Svenningsen P, Hillingsø J, Svendsen LB, Sillesen M. Effect of transfusion strategy in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a nationwide study of 5861 hospital admissions in Denmark. *World J Surg* 2016; 40: 1129-36.
14. Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 660-4.
15. Liesenfeld KH, Gruenenfelder F, Clemens A. Enhanced elimination of dabigatran: Identifying the appropriate patient for the use of continuous venovenous hemodialysis instead of intermittent hemodialysis-A simulation analysis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56(5): 597-608.
16. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 431-41.
17. Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015; 149 (3): 586-95.
18. Kanno T, Yuan Y, Tse F, Howden CW, Moayyedi P, Leontiadis GI. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 7;1(1):CD005415. doi: 10.1002/14651858.CD005415.pub4. PMID: 34995368; PMCID: PMC8741303.
19. Rockey DC, Ahn C, de Melo SW Jr. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding. *J Investig Med* 2017; 65(4): 759-764.
20. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII – renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76 (4): 959-74.
21. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2021;116 (5): 899-917.
22. Rahman R, Nguyen DL, Sohail U, Almashhrawi AA, Ashraf I, Puli SR, et al. Pre-endoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29(3): 312-7.
23. Siau K, Hodson J, Ingram R, Baxter A, Widlak MM, Sharratt C, et al. Time to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: Results from a prospective multicentre trainee-led audit. *United European Gastroenterology Journal* 2019; 7(2):199-209.
24. Guo CLT, Wong SH, Lau LHS, Lui RNS, Mak JWY, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut* 2022; 71(8):1544-50.
25. Gralnek IM, Dumonceau J-M, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1-46.
26. Camus M, Jensen DM, Kovacs TO, Jensen ME, Markovic D, Gornbein J. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA: large ulcers do worse. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(10):1080-9.
27. Lolle I, Møller MH, Rosenstock SJ. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(10):1165-71.
28. Waddell KM, Stanley AJ, Morris AJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: where are we in 2017? *Frontline Gastroenterol* 2017; 8(2): 94-97.
29. Grgov S, Radovanović-Dinić B, Tasić T. Could application of epinephrine improve hemostatic efficacy of hemoclips for bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70 (9): 824-9.
30. Goelder SK, Brueckner J, Messmann H. Endoscopic hemostasis state of the art – Nonvariceal bleeding. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8 (4): 205-11.
31. Chiu PWY, Joeng HKM, Choi CLY, Tsoi KKF, Kwong KH, Lam SH, et al. Highdose omeprazole infusion compared with scheduled second-look endoscopy for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2016; 48(8):717-22.
32. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174(11):1755-62.
33. Javid G, Zargar SA, U-Saif R, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, et al. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(7):1236-43.
34. Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D, García-Iglesias P, Brullet E, Gallach M, et al. Has *H. pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3):398-405.
35. Lim LG, Ho KY, So JB, Khor CJ, Lim LL, Teoh PL, et al. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* for peptic ulcer bleeding in clinical practice - factors associated with non-diagnosis and non-treatment, and diagnostic yield in various settings. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 Suppl 1:157-61.



**STRUČNI RADOVI**

Primljeno: 29. XI 2023.

Prihvaćeno: 4. XII 2023.

## **ETIČKI PROBLEMI U ISTRAŽIVANJIMA NA LJUDSKIM EMBRIONIMA**

**Filip Katanić<sup>1,2</sup>, Sandro Kalember<sup>1,2</sup>, Vesna Kopitović<sup>2</sup>, Stevan Milatović<sup>1,3</sup>,  
Teodora Katanić<sup>1</sup>, Nina Vico Katanić<sup>1,3</sup>, Jelena Havrljenko<sup>2</sup>, Dragan Stajić<sup>1,3</sup>,  
Ivica Lalić<sup>4</sup>, Aleksandar Šipka<sup>1</sup>, Marko Bojović<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija

<sup>2</sup> Specijalna ginekološka bolnica „Ferona“, Novi Sad, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

<sup>4</sup> Univerzitet Privredna akademija u Novom Sadu, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

**SAŽETAK**

**Uvod:** U svakoj vrsti istraživanja mora se obratiti pažnja na etički aspekt istraživanja. Embrionalne pluripotentne matične ćelije, imaju potencijal da formiraju sve vrste ćelija i samim tim imaju ogroman potencijal za lečenje najrazličitijih bolesti. Istraživanje matičnih embrionalnih ćelija etički je i politički veoma kontroverzan pojam. Procena korisnih posledica istraživanja nije nimalo jednostavna te se mora adekvatno proceniti koliki je realni potencijal ovih ćelija.

**Zaključak:** Iako je benefit ogroman, ova istraživanja imaju posledice u vezi sa pitanjima koja se tiču pre svega zdravlja čoveka, njegovog viđenja sebe, koncepta osobe, identiteta i vrste, kao i moralnih prava i obaveza koja su povezana sa tim, te je stoga neophodna pravna regulativa na nacionalnom i međunarodnom nivou.

**Ključne reči:** etika, etičnost istraživanja, vantelesna oplodnja, IVF, embrion, PGT.

**SUMMARY**

**Introduction:** In every type of research, attention must be paid to the ethical aspect of research. Embryonic pluripotent stem cells can form all types of cells and thus have a massive potential for treating various diseases. Embryonic stem cell research is an ethically and politically very controversial concept. Assessing the beneficial consequences of research is complex, and the real potential of these cells must be adequately evaluated.

**Conclusion:** Although the benefit is enormous, this research has implications related to issues that primarily concern human health, self-perception, the concept of person, identity, and species, as well as the moral rights and obligations associated with it, and therefore, legal regulation on national and international levels.

**Keywords:** etics, ethical considerations in research, in vitro fertilisatio, IVF, embryo, PGT.

**Uvod**

Reč „etika“ nastala je od grčke reči ethos, što znači „običaj“ i označava akademsku disciplinu koja koristi niz intelektualnih instrumenata za analizu moralnosti. Razvoj etike naučnoistraživačkog rada u medicinskim naukama, kao i formulisanje etičkih regulativa, započeo je znatno kasnije od razvoja etike lekarskog poziva. Nagli razvoj naučnih saznanja u poslednjim decenijama, koji je nastao najvećim delom kao rezultat naučnoistraživačkog rada, znatno je uticao na promenu shvatanja uloge samih istraživanja. Pokazala se potreba da se anticipiraju i spremno

dočekaju rezultati takvih istraživanja kako bi se mogle odrediti sve njihove etičke implikacije na praksi zdravstvene zaštite i život ljudi uopšte. Osim ogromnog naučnotehnološkog progrusa, rezultati tih istraživanja otvorili su i niz etičkih dilema i pitanja [1, 2].

U svakoj vrsti istraživanja mora se obratiti pažnja na etički aspekt istraživanja. Sve nacionalne i međunarodne smernice stavljaju poseban akcenat na kodeks ponašanja po kojem bi trebalo da se ponašaju svi istraživači u kliničkim istraživanjima kako bi podržali ono osnovno i najbitnije, a to je da se zaštite prava i bezbednost svih ispitanika koji igraju centralnu ulogu istraživanja, bilo oni sami, njihovi podaci ili njihovi

biološki uzorci bez kojih samo istraživanje ne bi bilo ni moguće [2-4].

Otkrivanje, izolacija i kultivacija ćelija ljudskog embriona predstavlja jedno od najznačajnijih otkrića u biomedicini. Ove ćelije imaju jedinstvenu biološku sposobnost za samoobnavljanjem. Obnavljanje je beskonačno, a u toku tih procesa one zadržavaju izvanredan kapacitet da se diferenciraju u bilo koji oblik ljudskog tkiva. Uz sve to kultivacija matičnih ćelija embriona ima ogroman potencijal za razvoj novih oblika regenerativne medicina za lečenje fatalnih stanja koja inače ne bi bila izlečiva. Pomaže je ironija da otkriće ćelija sa tako ogromnim potencijalom za poboljšanjem i produženjem naših sopstvenih života treba da nosi sa sobom neka od najvažnijih pitanja o vrednosti samog života. Pitanja o vrednosti života pojavljuju se ovde u možda najoštijem obliku u pitanju da li se život za one koji već postoje treba poboljšati na račun mogućeg ljudskog života koji je tek nastao [5, 6].

### **Etičnost istraživanja na ljudskim embrionima**

Embrionalne pluripotentne matične ćelije, imaju potencijal da formiraju sve vrste ćelija i samim tim imaju ogroman potencijal za lečenje najrazličitijih bolesti. Istraživanja koja koriste humane embrionalne matične ćelije mogla bi da pomognu da se bolje razume rani čovekov razvoj, da se koriste za istraživanje mogućih toksičnih efekata (npr. dejstvo leka) i što je najvažnije, koriste se u oblasti regenerativne medicine [6, 7].

Pluripotentne matične ćelijske linije mogu se izvesti iz blastociste nastale u postupku in vitro fertilizacije (IVF). Međutim, istraživanja matičnih embrionalnih ćelija etički je i politički veoma kontroverzan pojam jer uključuje uništanje ljudskim embriona. U Sjedinjenim Američkim Državama, jedno od glavnih pitanja jeste kada počinje ljudski život i usko je povezan sa raspravama o abortusu. Nije sporno da embrioni imaju potencijal da postanu ljudska bića. Ako se implantiraju u matericu žene u odgovarajućoj hormonskoj fazi, embrion bi se

mogao implantirati, razviti u plod i postati živo-rođeno dete. Međutim, neki ljudi veruju da je embrion osoba sa istim moralnim statusom kao i odrasla osoba ili živo dete. Što se tiče verskih i moralnih uverenja, veruje se da ljudski život počinje od začeća i da je zato embrion osoba. Prema ovim mišljenjima, embrion ima interes i prava koja se moraju poštovati, a uzimanje blastociste i eksperimentisanje radi dobijanja linija embrionalnih matičnih ćelija smatra se kao ekstremno ubistvo [8].

Sva istraživanja na humanim embrionima sa sobom nose veliki broj pitanja na koja nauka vremenom treba da pokuša da odgovori: „Kada život počinje?”, „Kada embrion počinje da bude moralno značajan?”, „Postoji li nešto više moralno u korišćenju embriona stvorenih u istraživačke svrhe u poređenju sa embrionima postojećeg viška koji su nastali tokom procesa asistiranih reproduktivnih tehnologija”, „Kada može biti opravданo korišćenje embriona za istraživanja?”, „Šta je etično u pitanju sa destruktivnim istraživanjem embriona?”, „Šta je važno kada govorimo o vrednosti potencijalnih posledica destruktivnog istraživanja embriona”, „U čemu je prava vrednost ljudskog embriona“...[9, 10].

Neki naučnici imaju stav da embrion treba da ima neku dozu zaštite od momenta kada spermatozoid oplodi jajnu ćeliju, a moralni status mu raste kako počinje da liči na ljudsko biće. Oni koji se slažu sa ovim viđenjem navode da postoji nekoliko faza razvoja embriona u kojima bi se njegova zaštita trebala povećati a to su: implantacija embriona oko šestog dana od oplođenje, pojava primitivne brazde oko četrnaestog dana od oplođenje, momenat od koga bi beba mogla da preživi ako se rodi prerano i rođenje [9, 10].

Pojedine grupe naučnika drže se stava da ljudski embrion treba da se zaštitи od 14. dana iz razloga što:

- posle četrnaestog dana embrion ne može da se razdvoji u blizance (pre ovog vremena, embrion još uvek može da se razvije u dve ili više beba, ili može da se ne razvije uopšte);
- pre četrnaestog dana, embrion nema centralni nervni sistem, a samim tim ni čula (ako

- možemo da uzimamo organe za transplantaciju od pacijenata koji su doživeli moždanu smrt, onda možemo i da koristimo embrione sastavljene od 100 ćelija koji ne sadrže nervni sistem);
- oplodnja sama po sebi je proces, a ne trenutak (embrion u svojim najranijim fazama razvoja ne može da se posmatra kao individua) [9, 10].

Predsednik Buš je 2001. godine u skladu sa svojim izričitim stavovima o životu, dozvolio saveznim nacionalnim institutima za zdravlje finansiranje istraživanja matičnih ćelija koristeći embrionalne matične ćelije koje su već postojele u to vreme, zabranivši finansiranje za dobijanje ili upotrebu dodatnih novih linija embrionalnih matičnih ćelija. Ova politika bila je odgovor na mogućnost da istraživanja na embrionima imaju veliki potencijal za razumevanje i lečenje degenerativnih bolesti, a istovremeno se suprotstavljala daljem uništavanju embriona. Prilikom mandata Obame, omogućeno je finansiranje za provođenje istraživanja na matičnim embrionalnim ćelijama i dobijanje novih linija ćelija od embriona doniranih za istraživanje nakon što su žena ili bračni par koristili IVF i ukoliko je utvrđeno da oni nisu potrebni za reproduktivne svrhe [9, 11].

Pluripotentne embrionalne matične ćelijske linije čija nuklearna DNK-a odgovara određenoj osobi imaju nekoliko naučnih prednosti. Linije matičnih ćelija koje odgovaraju osobama sa specifičnim bolestima mogu poslužiti kao in vitro modeli bolesti, objasniti patofiziologiju bolesti i uočiti potencijalne nove terapije. Linije prilagođene pojedincima nude i mogućnost o personalizovanoj autolognoj transplantaciji matičnih ćelija. Jedan pristup za stvaranje takvih linija jeste kroz nuklearni prenos somatskih ćelija (Somatic cell nuclear transport) tehnika kojom je nastala ovca Doli. Kod ove tehnike reprogramiranje se postiže nakon prenosa nuklearne DNK iz ćelije donora u oocitu iz kojeg je uklonjeno jedro. Međutim, stvaranje ljudskih matičnih ćelija ovom tehnikom danas nije samo naučno nemoguće, već je i izuzetno etički kontroverzno [9, 12, 13].

Bez obzira na korist koju pluripotentne embrionalne matične ćelije imaju u stvaranju imunokompatibilnog tkiva, ta korist je verovatno moguća samo za cenu toga da se uključe ili u moralno spornu praksu ljudskog (terapijskog) kloniranja, ili u moralno spornu praksu korištenja (i uništavanja) velikog broja embriona kako bi se stvorio dovoljan raspon linija matičnih ćelija za banke organa [12, 13].

Procena korisnih posledica istraživanja embrionalnih matičnih ćelija nije ni malo jednostavna. Postoje složenosti povezane sa procenom koliko je realan potencijal ovih ćelija, kao i poređenje sa njihovim nedostacima i faktorima koji su ponekad zanemareni, a mogu imati ozbiljne posledice na istraživanja [13, 14].

U svemu ovome i preimplantaciona genetska dijagnostika (PGD) kao ustanovljena medicinska procedura koja omogućava parovima sa rizikom od prenošenja genetskih bolesti da obezbede da njihova deca ne budu pogodena bolešću, a bez prolaženja kroz proces prenatalne dijagnostike je našla svoju primenu. Sama PGD kao kombinovana upotreba reproduktivnih i genetičkih tehnologija za odabir embriona pre implantacije u cilju izbegavanja bolesti je potencijalno opasna u smislu neoeugeničke zloupotrebe u pravcu obezbeđivanja 'poželjnih' karakteristika budućem potomstvu. Ovo može biti korak ka podršci razvoja genetičkog inžinerstva na embrionima – uticaju na gene embriona ne iz zdravstvenih razloga već u cilju stvaranja potomstva sa željenim osobinama. Mnogi naučnici se protive ovakvom pristupu jer se većina ljudskih karakteristika formira pod uticajem većeg broja gena, koji ne interaguju samo jedni sa drugima već i sa sredinom u kojoj se organizam razvija. Stoga se embrioni sa izmenjenim genima ne moraju razviti u željene osobine [13, 15].

Ono što je veoma bitno je to da studije koje uključuju ludske embrione, gamete i matične ćelije, radovi u kojima se izveštavaju o eksperimentima koji uključuju ludske embrione i gamete, matične ćelije ljudskog embriona i srodnih materijala i klinička primena matičnih ćelija, moraju da sadrže potvrdu da su svi eksperimenti izvedeni u skladu sa odgovarajućim smernicama i propisima. Radovi moraju imati etičku izjavu kojom se identificuju odbori za odobra-

vanje eksperimenata i koji opisuju sve relevantne detalje. Etička izjava mora takođe da potvrdi da je informisani pristanak dobijen od svih primalaca i/ili davalaca ćelija ili tkiva, gde je to potrebno i da opisuje uslove doniranja materijala za istraživanje, kao što su ljudski embrioni ili gameti. Samim tim u mnogim zemljama u svetu su odobrena istraživanja na humanim embrionima, ali ona se moraju izvoditi prema najvišim etičkim standardima navedenim u mnogim dokumentima, kao što su: Nuremberg kod iz 1947. godine, Helsinška deklaracija iz 1964. godine, UNESCO Univerzalna deklaracija o bioetici i ljudskim pravima iz 2005. [14, 16, 17]. Dileme su da li je, ukoliko nešto nije okarakterisano kao embrion, moguće i eksperimentisanje na njemu, kao i šta uraditi s viškom embriona stvorenim postupkom IVF koji neće biti implantirani u matericu, ali činjenica je da istraživanje na embrionima ima veliki značaj, pre svega, zbog embrionalnih matičnih ćelija koje se dobijaju izolovanjem iz embriona u stadijumu blastociste, jer one imaju sposobnost da se razviju u veliki broj različitih tipova ćelija te stoga nude značajne mogućnosti za lečenje različitih oboljenja [18, 19, 20, 21].

### Zaključak

Iako je benefit ogroman, sva ova istraživanja imaju posledice u vezi sa pitanjima koja se tiču pre svega zdravlja čoveka, njegovog viđenja sebe, koncepta osobe, identiteta i vrste, kao i moralnih prava i obaveza koja su povezana sa tim, te je stoga neophodna pravna regulativa na nacionalnom i međunarodnom nivou. Nekoliko odredbi dotiču ova pitanja, ali ni jednom nisu regulisana sva relevantna. Sva se slažu da kada zakon dopušta istraživanje na embrionima in vitro, on mora osigurati adekvatnu zaštitu, međutim, nije jasno šta bi to bila adekvatna zaštita, niti je jasno šta se podrazumeva pod pojmom „embrion“.

### Literatura

- Ristanović D, Dačić M. Osnovi metodologije naučnoistraživačkog rada u medicini. 7th ed. Beograd: Medicinski fakultet Beograd; 2006.
- Li H, Moon JT, Purkayastha S, Celi LA, Trivedi H, Gichoya JW. Ethics of large language models in medicine and medical research. *Lancet Digit*. 2023; 5(6): 333-335.
- Amstrong JS, Sperry T. The ombudsman: Business school prestige-Research versus teaching. *Interfaces*. 1994;24:13-43.
- Eba J, Nakamura K. Overview of the ethical guidelines for medical and biological research involving human subjects in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.*. 2022; 52(6): 539-544.
- Alkindi S, Dennison D. Umbilical Cord Blood Banking and Transplantation: A short review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2011;11(4):455-461.
- Eldarov C, Gamisonia A, Chagovets V, Ibragimova L, Yarigina S, Smolnikova V, Bobrov M. LC-MS analysis revealed the significantly different metabolic profiles in spent culture media of human embryos with distinct morphology, karyotype and implantation outcomes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(5): 2706.
- de Wert G, Mummery C. Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. *Hum Reprod*. 2003; 18(4):672-682.
- President's Council on Bioethics (US). Monitoring Stem Cell Research: A Report of the President's Council on Bioethics. President's Council on Bioethics. 2004.
- Rivron NC, Arias AM, Pera MF, Moris N, M'hamdi HI. An ethical framework for human embryology with embryo models. *Cell*. 2023; 186(17): 3548-3557.
- Ehrlich K, Williams C, Farsides B. The embryo as moral work object: PGD/IVF staff views and experiences. *Sociol Health Illn*. 2008; 30(5): 772-787.
- Lo B, Parham L. Ethical issues in stem cell research. *Endocr. Rev*. 2009; 30(3): 204-213.
- McHugh PR. Zygote and "clonote"—the ethical use of embryonic stem cells. *N Engl J Med*. 2004;351:209–11.
- Zhai J, Xiao Z, Wang Y, Wang H. Human embryonic development: from peri-implantation to gastrulation. *Trends Cell Biol*. 2022; 32(1): 18-29.
- Shambrott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(23):13726-31.
- Green RM. Building baby from the genes up. *Washington Post*. 2008; 13.
- Dolgin E. Time to ditch stand-alone stem cell oversight panels, experts say. *Nat Med*. 2013;19:250.
- Umbrello, S., & Balistreri, M. Human enhancement and reproductive ethics on generation ships. ARGUMENTA. 2023; 1-15.
- Andorno R. The Oviedo Convention: a European legal framework at the intersection of human rights and health law. 2005; 2: 135.
- Hug, K. Therapeutic perspectives of human embryonic stem cell research versus the moral status of a human embryo—does one have to be compromised for the other? *Med*. 2006; 42(2): 107-114.
- Lapaeva, V. Status of Human Embryo in vitro as Ethical and Legal Issue: Religious Roots of Diverging Approaches. *Legal Issues in the Digital Age*. 2023; 4(1): 4-23.
- Fabbri M, Ginoza M, Assen L, Jongsma K, Isasi R. Modeling policy development: examining national governance of stem cell-based embryo models. *Regen. Med*. 2023; 18(2): 155-168.

Primljeno: 25. XII 2023.  
Prihvaćeno: 26. XII 2023.

## MAGNETNA REZONANCA U OFTALMOLOGIJI

Rade R. Babić<sup>1,2</sup>, Gordana Stanković-Babić<sup>3</sup>, Strahinja Babić<sup>4</sup>,  
Katarina Babić<sup>5</sup>, Nevena Babić<sup>1</sup>, Aleksandar Jevremović<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija  
<sup>2</sup> Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija  
<sup>3</sup> Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija  
<sup>4</sup> Ergosana, Beograd, Srbija  
<sup>5</sup> Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija

### SAŽETAK

U dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka i orbite magnetna rezonanca (MR) je zauzela vodeće mesto, postala suverena, dominantna i bez premca. Cilj rada je da kroz prikaz odabranih MR pregleda, prikažemo MR oftalmološku sliku oboljenja oka i orbite. Ilustruju se aplazija nervusa optikusa, endokrina orbitopatija, bazocelularni karcinom donjeg očnog kapka, meningiom orbite, maligni melanoma horoideje. Autori zaključuju da je MR slika patoloških stanja i oboljenja oka i orbite tipična, dok je MR relevantna u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka i orbite.

Ključne reči: oftalmologija, radiologija, magnetna rezonanca

### SUMMARY

In the diagnosis of pathological states and disorders of the eye and orbit magnetic resonance (MR) has taken a leading position and become sovereign, dominant and unrivaled. The aim is to show the selected MR examination MR ophthalmic image display eye diseases and orbit. Illustrate the optic nerve aplasia, endocrine ophthalmopathy, basal cell carcinoma of the lower eyelid, orbit meningioma, malignant melanoma choroid. The authors conclude that the MR image of the pathological conditions and diseases of the eye and orbit typical, while the MR diagnostic relevant in pathological conditions and diseases of the eye and orbit.

Key words: ophthalmology, radiology, magnetic resonance

### Uvod

Magnetna rezonanca (MR) je nejonizujuća, neinvazivna radiološka metoda pregleda koja se zasniva na primeni jakog magnetnog polja i savremene računarske tehnike za obradu slike u cilju vizuelizuje i dijagnostike anatomskeg, morfološkog i funkcionalnog stanja svih organa ljudskog tela. MR je našla primenu i u oftalmologiji, u vizuelizaciji i dijagnostici oka, orbite, periorbitalnog tkiva, centralnog nervnog sistema, hipofize i drugih anatomske struktura [1-25].

### Naš rad

Cilj rada je da kroz prikaz odabranih MR pregleda, skrenemo pažnju na MR sliku oboljenja

oka, orbite i periorbitalnog tkiva, dok materijal rada čine MR tomogrami iz višegodišnjeg rendgenografskog materijala [19].

Ilustracijama prikazujemo MR oftalmološku sliku nekih karakterističnih patoloških stanja oka i orbite.

Aplazija nervusa optikusa predstavlja retku anomaliju oka. Odlikuje je urođeni nedostatak n. optikusa, centralnih retinalnih krvnih sudova i retinalnih ganglijskih ćelija. Obično je jednostrane lokalizacije, ili samostalna ili udružena sa anomalijama drugih organa i sistema [2, 7].

Mi smo se u našem radu sreli sa desnostranim mikrooftalmusom i aplazijom optičkog nerva kod devojčice, koja je bila treće dete iz treće uredne trudnoće, rođena u terminu. Neonatalni period protekao je bez osobnosti. Porodična očna anamneza: negativna. Prečnik rožnjače desnog oka bio je 7,5 mm i 10 mm levo. Oftalmoskopski: na

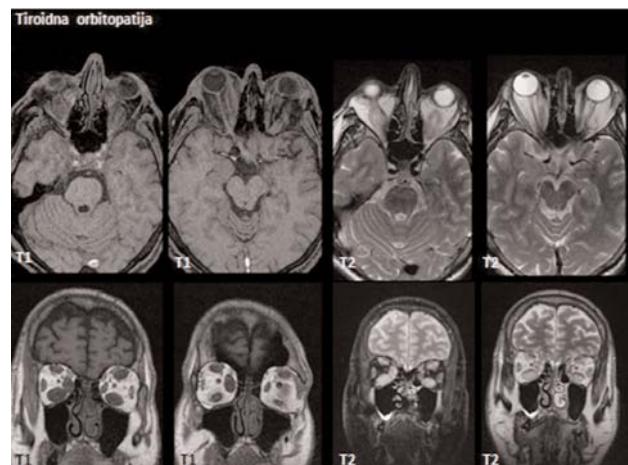
desnom oku bili su odsutni glava optičkog živca i centralni retinalni krvni sudovi. Ehografija: B-sken potvrdio je manje desno oko (Lax 13,80 mm), odsustvo n. optikusa i normalnu veličinu levog oka (Lax 18,30 mm). Pedijatrijski, neurološki pregledi i kariotip bili su normalni. Magnetna rezonanca: u T2 desno smanjen volumen očne jabučice sa ipsilateralnim odsustvom n. opticus-a i nedostkom očnog sočiva. (slika 1). Levo, očna jabučica uredne MR prezentacije, sa razvijenim i uredno formiranim n. opticus-om. Moždani parenhim infratentorialno i supratentorialno uredne MR prezentacije.



**Slika 1.** Aplazija nervusa optikusa. MR endokranijuma T2. Desno smanjen volumen očne jabučice sa ipsilateralnim odsustvom n. opticusa

Tiroidna orbitopatija je genetski uslovljeno autoimuno oboljenje, koje dovodi do zapaljenja svih struktura očne duplje. Usled edema orbitalnog tkiva javlja se egzofthalmus, koji daje izgled "velikih i buljavih očiju". Pokreti očnih jabučica su ograničeni. Može se javiti u svim starosnim strukturama. Češća je kod mlađih žena i bolesnika sa hipertireozom, mada se može javiti i kod osoba sa normalnom funkcijom tiroideje. Sa lečenjem se može početi kada se postigne nor-

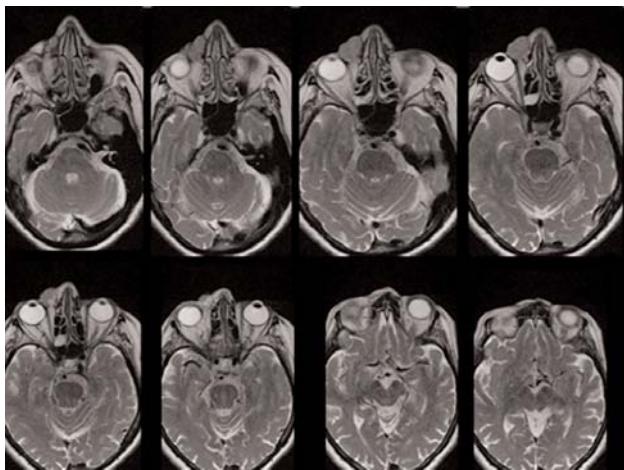
malna funkcija tiroideje. Za postavljanje dijagnoze od relevantnog značaja je oftalmološki, endokrinološki i rendgenološki pregled [1-4, 13, 14, 18, 19]. Mi smo MR pregledom endokranijuma dijagnostikovali obostrani egzofthalmus sa otokom svih struktura orbite kod 40-godišnje bolesnice sa poremećenom funkcijom tiroidne žlezde (slika 2).



**Slika 2.** Tiroidna orbitopatija. MR endokranijuma T1 i T2 u aksijalnoj i koronarnoj ravni. Obostrano egzofthalmus udružen sa otokom svih struktura orbite

Tumori očnih kapaka su najčešći tumori u oftalmologiji [1-5, 13, 14, 19]. Mogu da potiču od epitela kože i njenih adneksa (znojne žlezde, lojne žlezde, folikuli dlake), melanogenog sistema, masnog, mišićnog i nervnog tkiva, krvnih sudova i dr. Od tumora očnih kapaka najčešći su tumori epitelnog porekla, a među njima bazocekaljni karcinom (carcinoma basocellulare) sa više od 90% svih malignih tumora kapaka. Klinički se odlikuje postepenim, gotovo neprijetnim, bezbolnim početkom sa stvaranjem čvrste bezbolne formacije u čijem centru se stvara ulceracija. Ako je tumor sklerozirajuće prirode onda on prodire mnogo dublje i šire no što klinički izgleda. Bazocelularni karcinom najčešće počinje na koži donjeg kapka i unutrašnjeg ugla, sa tendencijom zahvatanja ruba kapka. Tumor infiltrše sve veću površinu i postepeno prodire u dubinu tkiva kapka i njegove okoline. Tumor sporo napreduje. Ne daje metastaze. Vremenom infiltrše orbitu. Intrakranijalnim prodorom može da izazove letalni ishod. Dijagnoza se postavlja oftalmološkim, rendgenološkim i patohistološkim pregledom. Od rele-

vantnog značaja je MR. Mi smo MR pregledom endokranijuma dijagnostikovali bazocelularni karcinom očnog kapka u 40-godišnje bolesnice. (slika 3) Tumor je bio širokom bazom lokalizovan na donjem očnom kapku, u unutrašnjem uglu, kao nepravilna, jasno delineirana formacija, koja delimično naleže na koren nosa, koji dovodi do ipsilateralnog egzoftalmusa.



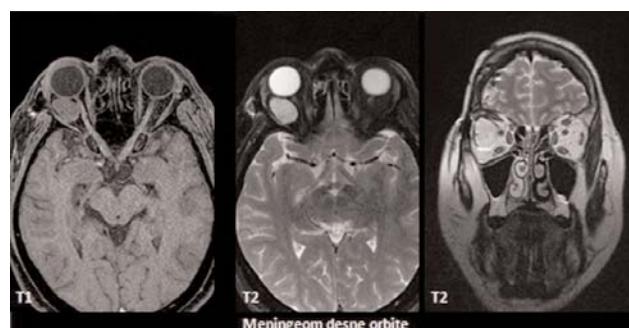
**Slika 3.** Bazocelularni karcinom donjeg očnog kapka desno. MR kranijuma T2. Desno i medijalno na donjem očnom kapku, unutrašnjem uglu i delimično korenu nosa nepravilna formacija, veličine oko 4 x 3 cm, jasno-nejasno ograničena, sa prodorom u dubinu periorbitalnog tkiva i nosa. Očna jabučica je potisnuta, dislocirana i izbačena iz osne ravnoteže praćena egzoftalmusom

Tumori vidnog živca u orbiti su brojni i raznovrsni, zavisno od toga da li potiču od samih vlakana, njihovih vezivnih pregrada, ili od omotača živca. Najčešći su meningeomi i gliomi. Meningeomi su češći kod odraslih, a gliomi kod dece. U kliničkoj slici dominiraju dva simptoma:

- rano smanjenje vida - predstavlja najčešće prvi znak koji se javlja, praćen oštećenjem vidnog polja, sve do amauroze i
- egzoftalmus aksijalnog tipa - nešto se kasnije manifestuje od prethodnog znaka, a nastaje usled pritiska tumora na očnu jabučicu [1-5, 19].

Pokretljivost bublusa na strani tumora je očuvana. Blagi i bezbolni pad oštine vida, diskoloracija i nejasne granice vidnog živca na očnoj pozadini, naročito kod žena, mogu biti prvi znaci meningeoma orbite. Prognoza zavisi od prirode tumora. Kod dece gliom se može pro-

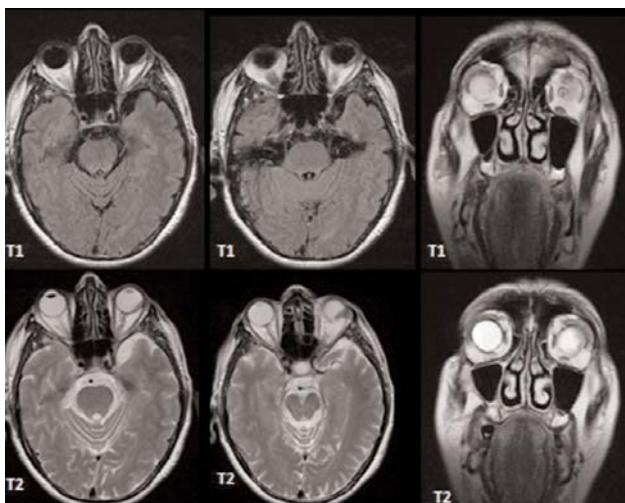
širiti na mozak. Od relevantnog značaja su rendgenološke metode pregleda - rendgenografija (kranijuma, orbita, paranasalnih šupljina), CT (mozga, orbita, paranasalnih šupljina); MR (mozga, orbita, paranasalnih šupljina), ehosonografija (oka i orbita), color doppler sonografija (karotida i drugih krvnih sudova vrata i lica) i druge radiološke metode pregleda. Mi smo MR pregledom endokranijuma (slika 4) vizuelizovali u desnoj orbiti tumor nervus optikusa kod 40-godišnje bolesnice u vidu retrobulbarne ovalne oštore delineirane formacije veličine oko 1x2 cm, hiposignalna u T1 i hipersignalna u T2, koji deluje ekspanzivno, potiskuje, dislocira očnu jabučicu i izbacuje je iz osne ravnoteže uzrokujući egzoftalmus.



**Slika 4.** Meningeom desne orbite. MR u T1 i T2, aksijalni i koronarni presek. U desnoj orbiti retrobulbarno ovalna, jasno i oštore ocrtna formacija veličine 10x20 mm, hiposignalna u T1, hipersignalna u T2, koji potiskuje očnu jabučicu prema napred, uzrokujući egzoftalmus, dok je n. opticus potisnut prema medijalno

Maligni melanoma horoide je najčešći primarni intraokularni tumor u odraslim. Daleko je najčešći uvealni melanom (oko 80% slučajeva). Obično se javlja u šestoj deceniji života. Dijagnostikuje se slučajno. Razvija se asimptomatski, ili se razvija kao simptomatski intraokularni tumor sa padom oštine vida i ispadima u vidnom polju u zavisnosti od lokalizacije, veličine, prisustva, odnosno odsustva prateće ablacija retine. Oftalmoskopski: prikazuje se kao pigmentna ili apigmentna prominentna subretinalna tumorska masa udružena sa sekundarnom ablacijom retine. Ehosonografski: u B scanu vizuelizuje se u vidu pečurkaste formacije na zadnjem polu oka sa sekundarnom ablacijom retine. MR je u dijagnostici melanoma malignum choroideae od relativnog značaja [1-5, 14, 15,

19]. Mi smo MR pregledom endokranijuma maligni melanom vizuelizovali u 50-godišnje bolesnice u horoideji levog oka u zadnoj polovini lateralno nepravilnu formaciju, hiperdenznu u T1, hipodenznu u T2, koja strči u lumen oka (slika 5).



**Slika 5.** Maligni melanom horoideje levog oka. MR kranijuma u T1 i T2, aksijalni i koronarni presek. U levoj lateralnoj polovini očne jabučice, u horoideji nepravilna formacija hipersignalna u T1, hiposignalna u T2, a izbočene i neravne konture prema staklastom telu, koja bazom doseže do spoljašnje kapsule ipsilateralnog bulbusa,

## Zaključak

Autori u radu daju kroz prikaz karakterističnih slučajeva, osvrt na neka patološka stanja i oboljenja oka i orbite koja se mogu dijagnostikovati i prepoznati MR pregledom kranijuma i orbita. MR je relevantan u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka i orbite i nezamenjiv.

## Literatura:

1. Stanković Babić Gordana: Pedijatrijska oftalmologija. Medicinski fakultet u Nišu. Galaksijanis-Niš. 2020.
2. Kanski JJ: Clinical ophthalmology. Butterworth Heinemann. Edinburg, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. 2003.
3. Blagojević M, Litričin O: Oftalmologija. Medicinska knjiga Beograd/Zagreb 1984.
4. Olga Litričin i sar. Tumori oka Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd.1998.
5. Olga Litričin, Milan Blagojević, Dobrosav Cvetković: Oftalmologija. Elitna medicina-Medicinska knjiga. Beograd. 2004.
6. Lovro Bojić, Milan Ivanišević, Veljko Rogošić, Davor Galetović, Mladen Lešin. Meningeum orbite – kliničko zapažanje. Acta clinica Croatia. 2007; 46 (1). [http://hrcak.srce.hr/index.php?id\\_clanak\\_jezik=25268&show=clanak](http://hrcak.srce.hr/index.php?id_clanak_jezik=25268&show=clanak)
7. Gordana Stanković-Babić, Ana Oros, Sonja Cekić, Milena Vujanović, Rade R. Babić: Unilateral optic nerve aplasia associated with microphthalmos. Vojnosanit Pregl 2012; 69(3): 286–290.
8. Babić RR , Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A: Radiološki informacioni sistem - brend u radiologiji. U knjizu prof. dr S. Strahinjića, doc dr N. Pavlovića i dr sc. RR Babića - Novi trendovi u nefrologiji. Sven Niš. Niš. 2013.
9. Babić RR, Stanković-Babić G: Periorbitalno strano telo dijagnostikovano Agfa CR-30 digitalnim procesorom. Acta Ophthalmologica 2012; 38 (1-2): 28-31.
10. Cekić S, Risimić D, Stanković-Babić G, Babić R, Jovanović I, Djordjević-Jocić J: Papilaedema as a diagnostic challenge – report of three cases. Cent Eur J Med 2012; 7 (1);100-107.
11. Babić RR, Stanković-Babić G: Povrede oka iz vatrenog oružja – rendgenološki prikaz dva bolesnika. Acta Ophthalmologica 2013; 39 (1-2): 27-31.
12. Babić RR, Stanković-Babić G: Radiološke metode pregleda u dijagnostici patoloških stanja oboljenja oka. Acta Ophthalmologica 2007; 33 (1-2): 12-16.
13. Babić RR, Stanković-Babić G: Rendgenološko-oftalmološka slika bolesnog oka. Acta Ophthalmologica 2007; 33 (1-2): 17-22.
14. Babić RR, Stanković-Babić G, Zlatanović G, Živić M, Višnjić Z, Djordjević-Jocić J, Tomašević B, Dinić Z, Dinić S: Dijagnostičke mogućnosti radioloških metoda pregleda u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka. Acta Medica Medianae 2006; 4: 46-49.
15. Babić RR., Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Babić N, Jevtić N: Kompjuterizovana tomografija u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka i orbite. Acta Ophthalmologica 2015; 41 (2):15-19
16. Babić RR, Babić, Aleksandra Marjanović: Osnovi magnetne rezonance. Apollinem medicum et aesculapium 2014; 12(1): 46-61
17. Babić RR, Babić S, Marjanović A, Pavlović MD, Pavlović M, Stanković-Babić G: Magnetna rezonanca. MATERIA MEDICA 2014; 30(2): 1121-1130.
18. Veselinović D, Veselinović A, Cvetanović M: Neuritis vidnog živca. Galaksija - Niš. Niš. 2015.
19. Babić RR: Filmoteka - rendgenogrami stečeni višegodišnjim radom u struci od 1991-2015.g.
20. Babić R, G. Stanković-Babić, S. Babić, A. Marjanović, D. M. Pavlović, N. Babić, L. M. Pavlović: Etičnost informacione tehnologije u kliničkoj i radiološkoj praksi . APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2018; 16 (3):25-29.
21. Stanković-Babić G, Babić R, Milošević Z: The ophthalmic information system. Acta Medica Medianae 2018;57(1):116-121.
22. Stanković-Babić G, Babić R, Cekić S, Kostovska V, Vujanović M: Apertov sindrom – prikaz slučaja. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2019; 17 (4): 6-9. 10-13.
23. Babić S, Veljković N, Marjanović A, Babić N, Stanković-Babić G, Babić R: Klinički aspekti nekih sindroma. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2020; 18 (1): 25-29.
24. Babić R, Stanković-Babić G, Govedarović N, Babić S, Marjanović A, Babić N: Rendgenološka slika oftalmoloških sindroma. Medicinska reč 2020; 1 (1): 36-39.
25. Babić R, Babić S, Marjanović A, Babić N, Stanković Babić G: Radiološka prezentacija civilizacijskih bolesti. Medicinska reč 2022; 3(1): 18–25.

Primljeno: 13. XII 2023.  
Prihvaćeno: 22. XII 2023.

## POREMEĆAJ METABOLIZMA GVOŽĐA KOD HEREDITARNIH HEMOHROMATOZA

Ana Golubović<sup>1</sup>, Irena Ignjatović<sup>1</sup>, Marko Petković<sup>2</sup>, Slavoljub Janković<sup>3</sup>, Aleksa Janković<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja Varvarin, Srbija

<sup>2</sup> Dom zdravlja Čićevec, Srbija

<sup>3</sup> Dom zdravlja Niš, Srbija

<sup>4</sup> Vojска Srbije, Vojna pošta 5007/8, Vranje, Srbija

### SAŽETAK

**Uvod:** Gvožđe je važan oligoelement za ljudski organizam. Ima ključnu ulogu u organizmu kao kofaktor mnogih proteina u čiji sastav ulazi

**Cilj:** Ovaj rad ima za cilj da na osnovu pregleda stručne literature ukaže na poremećaj metabolizma gvožđa, oštećenja pojedinih tkiva i organa usled akumulacije gvožđa u njima kod Hereditarnih hemohromatoza.

**Metodologija:** Ovaj rad zasnovan je na relevantnim publikacijama dobijenim elektronskim selektivnim pretraživanjem o patofiziologiji, kliničkim karakteristikama i dijagnostičkoj evaluaciji preopterećenja gvožđem koja se zasniva na laboratorijskim nalazima i specifičnim analizama mutacija gena.

**Zaključak:** Naše bolje razumevanje molekularne patofiziologije metabolizma gvožđa pomaže u proceni preopterećenja gvožđem i na vreme postavljenje dijagnoze Hereditarne hemohromatoze uz pomoć analize mutacija C282I i H63D u HFE genu, ali i dodatnih mutacija u genima HFE, transferin receptor 2 (TfR2) i hepcidin može u budućnosti omogućiti lečenje u najranijim fazama bolesti i sprečiti oštećenja vitalnih organa i omogućiti ovim pacijentima kvalitetniji život.

**Ključne reči:** gvožđe, hemohromatoza, mutacija gena, flebotomija

### SUMMARY

**Introduction:** Iron is an important trace element for the human body. As a cofactor of many proteins in which it is part, it has a key role in the body.

**Objective:** This essay, based on a review of professional literature, aims to point out the disorder of iron metabolism, the damage of certain tissues and organs due to the accumulation of iron in them in Hereditary hemochromatosis.

**Methodology:** This work is based on relevant publications obtained through an electronic selective search on the pathophysiology, clinical features and diagnostic evaluation of iron overload based on laboratory reports and specific gene mutation analyses.

**Conclusion:** Better understanding of the molecular pathophysiology of iron metabolism is helping us in the evaluation of iron overload and the timely diagnosis of Hereditary hemochromatosis with the help of the analysis of the C282I and H63D mutations in the HFE gene, but also additional mutations in the HFE genes, transferrin receptor 2 (TfR2) and hepcidin can in the future, enable treatment in the earliest stages of the disease and prevent damage to vital organs. That will enable better quality of life for these patients.

**Key words:** iron, hemochromatosis, gene mutation, phlebotomy

### Uvod

Gvožđe je važan oligoelement za ljudski organizam. Ima ključnu ulogu u organizmu kao kofaktor mnogih proteina u čiji sastav ulazi. Ovaj rad ima za cilj da na osnovu pregleda stručne literature ukaže na poremećaj metabolizma gvožđa, oštećenja pojedinih tkiva i organa usled akumulacije gvožđa u njima kod hereditarnih

hemohromatoza. Preopterećenje gvožđem može biti asimptomatsko ili se može manifestovati značajnim oboljenjima parenhimnim organima. Ako izabrani lekar posumnja na poremećaj metabolizma gvožđa kod pacijenata, uputi na dalju dijagnostiku, otkrije se problem na vreme i leći se na odgovarajući način pre krajnjeg oštećenja organa, pokazalo se da je očekivani životni vek sličan u poređenju sa odgovarajućim populacijama bez poremećaja metabolizma gvožđa. Osnovna terapije je periodična flebotomija.

## Metodologija

Ovaj rad zasnovan je na relevantnim publikacijama dobijenim elektronskim selektivnim pretraživanjem o patofiziologiji, kliničkim karakteristikama i dijagnostičkoj evaluaciji preoperćenja gvožđem koja se zasniva na laboratorijskim nalazima i specifičnim analizama mutacije gena.

## Apsorpcija, transport i skladištenje gvožđa u ćelijama

Gvožđe je važan oligoelement za ljudski organizam. Ima ključnu ulogu u organizmu kao kofaktor mnogih proteina u čiji sastav ulazi. U organizmu gvožđe se nalazi u fero-Fe<sup>2+</sup> ili ferijonu-Fe<sup>3+</sup>. Gvožđe se transportuje kroz ćeliju i cirkulaciju vezano za proteine i skladišti se zajedno sa proteinima. Zbog toga se 0,1% gvožđa nalazi slobodno u cirkulaciji [1]. Oko 80% gvožđa prisutnog u ljudskom organizmu se koristi za sintezu hemoglobin u eritoblastima. Ostalih 15-20% se nalazi u okviru mišićnih vlakana (mioglobin) kao i drugim tkivima i organizmima u sastavu ostalih proteina [2]. Celokupna količina gvožđa u ljudskom organizmu je 3-5 g pri čemu se skoro 2,5 g nalazi u hemoglobinu [3]. Dnevne potrebe zavise od uzrasta, ali se kreću od 1-2 mg. Povećana potreba je kod žena u reproduktivnom periodu, adolescenata i trudnica 2-4 mg. Normalnom ishranom dnevno se unosi oko 15-20 mg gvožđa, od čega se resorbuje 1-2 mg i isto toliko se izgubi deskvamacijom sluzokože digestivnog trakta, bubrežnih kanalića i epiderma kože, znojenjem i preko kose i noktiju [4]. Žene dodatno gube gvožđe tokom mesečnog menstrualnog ciklusa koje može iznositi 17-35 mg [3]. Apsorpcija gvožđa mora da odgovara njegovim dnevnim gubicima, jer nije razvijen fiziološki put ekskrecije gvožđa. Apsorpcija gvožđa se odvija prevashodno na nivou duodenuma i proksimalnog jejunuma. Gvožđe uneto hranom može se apsorbovati kao gvožđe vezano za hem i kao nehem gvožđe. Gvožđe vezano za hem nalazi se u mesu kao sastavni deo hemoproteina: hemoglobina i mioglobina. Gvožđe se iz apsorbovanog hema u enterocitima pod dejstvom hemoksidaze oslobađa kao Fe<sup>2+</sup> [5]. Ne-

hem gvožđe je prisutno u hrani kao Fe<sup>3+</sup>. Da bi se apsorbovalo, nehem gvožđe se redukuje u Fe<sup>2+</sup>, neenzimski, pod dejstvom želudačne kiselina i redukujućih supstanci prisutnih u hrani, poput askorbinske kiseline [6] ili enzimski, dejstvom duodenalne citohrom b-reduktaze [7], kao i transmembranskog proteinskog kompleksa STEAP2 (engl. Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 2) [7, 8]. Redukovani Fe<sup>2+</sup> je bolje rastvorljiv i pogodan za apsorpciju. Vezivanjem gvožđa za apoferitin u enterocitima nastaje feritin, oblik u kome se gvožđe skladišti. Oslobađanje gvožđa iz feritina u enterocitima i njegov transport u cirkulaciju omogućen je zahvaljujući feroportinu 1 (FPN1), nakon čega transportovano gvožđe oksiduje u Fe<sup>3+</sup> dejstvom ferooxsidaze i ceruloplazmina. U cirkulaciji, gvožđe je prisutno kao slobodno gvožđe i gvožđe u sastavu transferina. Slobodno gvožđe se u cirkulaciji najčešće nalazi kao gvožđe-citrat ili gvožđe-acetat u vrlo niskim koncentracijama [9]. Transferin (TF) je β1-globulin koji transportuje gvožđe od mesta apsorpcije do cijnih ćelija na kojima se nalazi transferinski receptor. U cirkulaciji se može naći kao: apotransferin, bez vezanog gvožđa, monoferittransferin, koji vezuje jedan atom Fe<sup>3+</sup> i diferittransferin ili holotransferin, koji vezuje dva atoma Fe<sup>3+</sup> i jedan karbonatni anjon. Postojanje ove tri forme transferina sprečava moguće toksične efekte gvožđa u slučaju povećane apsorpcije. S druge strane, stabilnost gvožđa vezanog za TF zavisi od nekoliko faktora, poput oksidacionog stanja gvožđa, proteinske konformacije transferina i pH sredine [5]. Gvožđe se u sastavu TF prenosi do ciljnih tkiva koja moraju da poseduju specifičan receptor na površini svojih ćelija, transferinski receptor 1(TFR1) [12]. U uslovima niske koncentracije serumskog gvožđa povećava se nivo ekspresije transferinskog receptora na membranama ćelija ciljnih tkiva i obrnuto, čime je TFR1 odgovoran za homeostazu gvožđa na nivou ćelije [10]. Hepatociti i ćelije retikuloendoteljnog sistema, poput makrofaga i monocita, predstavljaju glavne ćelije za skladištenje gvožđa u ljudskom organizmu. Gvožđe, oslobođeno iz endozoma, u ćeliji može da bude uskladišteno u sastavu proteina feritina; može da bude iskoris-

šćeno u metaboličkim putevima (poput sinteze hema u mitohondrijama) ili može da bude transportovano iz ćelije preko transporter-a feroprotina 1. Feritin je glavni protein odgovoran za skladištenje gvožđa, pre svega u tkivima i organima koji vrše sintezu hemoglobina i drugih hemoproteina [13]. Nastaje vezivanjem gvožđa za protein apoferitin. Atomi Fe<sup>+2</sup>, oslobođeni iz endozoma, predaju se apoferitinu. Feritin može da se nađe i u nukleusu i u mitohondrijama. Izvesna količina feritina može se naći i u cirkulaciji i kao takva služi kao dobar pokazatelj stanja depoa gvožđa u organizmu. Pod normalnim okolnostima, 95% uskladištenog gvožđa se nalazi vezano sa feritinom, dok se preostalih 5% nalazi u obliku hemosiderina [1]. Hemosiderin je drugi oblik uskladištenog gvožđa, koji nastaje kada se prevaziđe kapacitet feritina za vezivanje i skladištenje gvožđa. Hemosiderin je delimično deproteinisan feritin u obliku agregata i za razliku od feritina, nerastvorljiv je u vodi. Gvožđe se sporo oslobođa iz hemosiderina [11]. Adekvatan sadržaj gvožđa u telu i distribucija gvožđa zahtevaju održavanje koncentracije gvožđa uplazmi u normalnim granicama i regulaciju zasićenja transferina. Normalna zasićenost transferinom je između 20% i 45% i omogućava adekvatnu isporuku gvožđa ćelijama, čime se izbegavaju bolesti metabolizma gvožđa.

Nasledna hemohromatoza je recesivni poremećaj koji karakteriše akumulacija gvožđa u parenhimskim ćelijama, praćena oštećenjem tkiva oksidativnim stresom [10]. Poremećaj se uglavnom može pripisati mutacijama C282I i H63D u HFE genu, ali su prijavljene dodatne mutacije u genima HFE, transferin receptor2 (TfR2) i hepcidin [14,20]. Gen za naslednu hemohromatozu identifikovan je 1996. Gen se naziva HFE gen [19].

### Epidemiologija

Nasledna hemohromatoza (HH), koja pogoda oko 1 od 400 osoba i ima procenjenu učestalost nosioca od 1 od 10 osoba severnoevropskog porekla, dovodi do disfunkcije više organa uzrokovane povećanim taloženjem gvožđa i može se lečiti ako se rano otkrije [15]. Simptomi hemo-

hromatoze se obično pojavljuju u odrasлом dobu nakon što telo akumulira značajnu količinu viška gvožđa [16]. Simptomi se obično javljaju posle 40-te godine kod muškaraca, a kod žena i kasnije.

### Laboratorijska dijagnostika

U cilju laboratorijske dijagnostike poremećaja u metabolizmu gvožđa mogu se koristiti različiti pokazatelji, kao što su koncentracija gvožđa u serumu, ukupni kapacitet vezivanja gvožđa (engl. total iron binding capacity, TIBC), procenat saturacije transferina, slobodni kapacitet vezivanja gvožđa (engl. unsaturated iron binding capacity, UIBC), koncentracija transferina, nivoi transferinskog receptora, feritin i drugi. Kod hemoromatoza vrednosti serumskog gvožđa su visoke, TIBC je nizak, UIBC je nizak, procenat saturacije transferina je visok kao i vrednost feritina [13].

Tabela 1.

Oboljenje	Hereditarna hemohromatoza
Koncentracija serumskog gvožđa	visoka
TIBC	nizak
UIBC	nizak
Procenat saturacije transferina	visok
Feritin	visok

Feritin je protein u krvi čiji je nivo u korelaciji sa količinom gvožđa uskladištenog u telu. Nivo feritina u krvi je visok kod pacijenata sa hemohromatozom i drugim stanjima koja izazivaju povećanje nivoa gvožđa u telu. Pošto feritin takođe može biti povišen kod određenih infekcija kao što su virusni hepatitis i druga inflamatorna stanja u telu, sam povišen nivo feritina nije dovoljan za tačnu dijagnozu hemohromatoze. Serumsko gvožđe, TIBC i zasićenje transferina se često izvode zajedno. Serumsko gvožđe je mera količine gvožđa u serumu (tečni deo krvi). TIBC je mera ukupne količine gvožđa koja se može prenositi u serumu transferinom, proteinom koji prenosi gvožđe u serumu iz jednog dela tela u drugi. Zasićenost transferina je broj izračunat deljenjem serumskog gvožđa sa TIBC - to je broj koji odražava koji procenat transferina se koristi za transport gvožđa. Kod

zdravih osoba, zasićenost transferinom je između 20% i 45%. Kod pacijenata sa naslednom hemohromatozom, zasićenje serumskog gvožđa i transferina može biti visoko. Shodno tome, ako je zasićenje transferinom oko 45% ili više, potrebno je ispitati prisustvo mutacija C282I ili H63D da bi se potvrdila dijagnoza nasledne hemohromatoze. Pošto serumsko gvožđe može biti povišeno jelom i može da varira tokom dana, merenje serumskog gvožđa treba da se vrši natašte, obično ujutru pre doručka.

### Znaci i simptomi

Neki ljudi sa naslednom hemohromatozom nikada nemaju simptome i ne dolazi do razvoja kliničkih manifestacija bolesti. Kada se znaci i simptomi javi, obično su nespecifični i uključuju: bolove u zglobovima, umor i malaksalost, gubitak polnog nagona, gubitak menstrualnog krvarenja, bol u gornjem desnom delu abdomena.

Jetra je jedan od glavnih organa gde se sklanjaju gvožđe. Akumulacija gvožđa u jetri može poremetiti funkciju jetre, dovesti do fibroze i ciroze. Približno tri četvrtine ljudi koji imaju simptome u vreme dijagnoze imaju poremećaj u funkciji jetre [17]. Ciroza jetre može izazvati brojne komplikacije i na kraju dovesti do insuficijencije jetre ili smrti. Ovo se odnosi samo na ljudе sa velikom akumulacijom gvožђа tokom decenija. Ljudi sa cirozom takođe imaju povećan rizik od razvoja raka jetre. Bolest jetre je često teža kod ljudi sa naslednom hemohromatozom koji takođe imaju hronični hepatitis B ili C ili koji konzumiraju višak alkohola, tako da je važno identifikovati i lečiti ova stanja [18].

Gvožđe u koži, zajedno sa pigmentom melaninom, može potamniti kožu i dati osobi preplanuli izgled ili ponekad može uzrokovati da koža izgleda sivo i to najčešće na otkrivenim delovima, rukama, nogama,

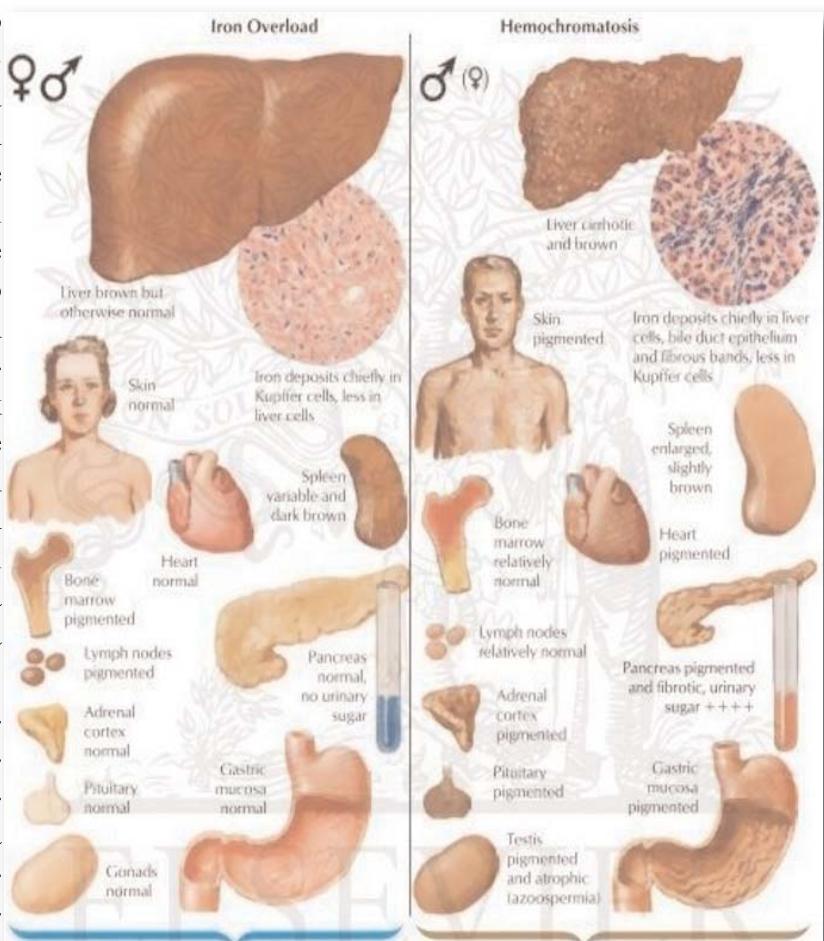
ma, vratu i licu a manje po pokrivenim delovima kože.

Uzrok bolova u zglobovima kod osoba sa hemohromatozom nije u potpunosti razjašnjen. Jedna hipoteza je da višak gvožđa dovodi do sakupljanja kristala kalcijuma u zglobnim prostorima. Ovi kristali mogu izazvati bol u zglobovima i vremenom dovode do deformiteta zglobova. Najčešće su zahvaćeni zglobovi šaka, posebno zglobovi drugog i trećeg prsta.

Neki pacijenti mogu razviti osteoporozu ili osteopeniju što dovodi do preloma kostiju.

Akumulacija gvožђа u pankreasu može ometati proizvodnju insulina i izazvati dijabetes melitus.

Nakupljanje gvožђа u hipofizi u mozgu može da ometa hipofiznu kontrolu polnih hormona. Kod muškaraca, oštećenje hipofize može dovesti do impotencije i/ili gubitka libida (seksualni nagon). Kod žena, oštećenje hipofize može dovesti do prestanka ili pojave neredovne menstruacije.



Akumulacija gvožđa u srcu može da izazove proširenje srca i može da ometa njegov normalan sistem električne provodljivosti, što utiče na srčani ritam. U teškim slučajevima može se razviti srčana insuficijencija. Retko, srčana bolest je prvi znak hemohromatoze.

### Lečenje

Lečenje pacijenata sa kliničkim fenotipom nasledne hemohromatoze se obično odvija putem flebotomije radi uklanjanja viška zaliha gvožđa [21]. U početku terapije vađenje krvi se sprovodi jednom do dva puta nedeljno. Količina krvi koja se vadi iznosi 470 ml. Kada se nivo gvožđa vrati u opseg normalnih vrednosti, vađenje krvi se izvodi uglavnom na svaka dva ili četiri meseca. Raspored vađenja krvi zavisi od toga kojom brzinom se gvožđe akumulira u telu. Deplecija gvožđa flebotomijom je osnova lečenja i veoma je efikasna u sprečavanju komplikacija preopterećenja gvožđem ako se započne pre razvoja ciroze [22]. Flebotomija ostaje glavni oslonac lečenja, a novi tretmani koji se proučavaju uključuju eritrocitaferezu i 'mini-hepcidine' [23]. Poznato je da preopterećenje gvožđem igra kancerogenu ulogu u hepatocelularnom karcinomu i drugim vrstama karcinoma, što verovatno podržava smanjenje gvožđa kod ovih pacijenata.

Kod pacijenata sa cirozom jetre i srčanom insuficijencijom za smanjivanje koncentracije gvožđa koriste se lekovi kao sto su: Deferoxamine, Exjade, Ferriprox [24].

Promene u ishrani pacijenta zbog ograničavanja unosa gvožđa mogu pomoći u smanjenju simptoma. Potrebno je da izbegavaju suplemente koji sadrže gvožđe, izbegavaju suplemente koji sadrže vitamin C jer ovaj vitamin povećava apsorpciju gvožđa, smanje unos hrane bogate gvožđem i obogaćene gvožđem i da izbegavaju ribe i školjke koji nisu termički obrađene kao i da ograniče unos alkohola, jer to može oštetiti jetru.

### Zaključak

Naše bolje razumevanje molekularne patofiziologije metabolizma gvožđa pomaže u proceni preopterećenja gvožđem i na vreme postavljenje dijagnoze Hereditarne hemohromatoze uz pomoć analize mutacije C282I i H63D u HFE genu, ali i dodatnih mutacija u genima HFE, transferin receptor 2 (TfR2) i hepcidin može u budućnosti omogućiti lečenje u najranijim fazama bolesti i sprečiti oštećenja vitalnih organa i omogućiti ovim pacijentima kvalitetniji život.

### Literatura

- Edison ES, Bajel A, Chandy M. Iron homeostasis: new players, newer insights. *Eur J Haematol.* 2008 Dec;81(6):411–24 doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01143.x.
- Andrews PA. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 2000 Apr 27;342(17):1293; author reply 1294.doi: 10.1056/NEJM200004273421716.
- Stevan Ilić, Interna medicina, Medicinski fakultet u Nišu, Prosveta, Sept 2004.
- Vesna Pešić, Dušanka Zogović, Biljana Spremo-Potparević, Bosiljka Plećaš; Iron homeostasis, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Physiology, 61(1):42-64
- Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2015 Jul;1852(7):1347–59doi: 10.1016/j.bbadiis.2015.03.011.
- Sharp PA. Intestinal iron absorption: regulation by dietary & systemic factors. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Für Vitamin- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr.* 2010 Oct;80(4-5):231–42.doi: 10.1024/0300-9831/a000029.
- McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. 2001 Mar 2;291(5509):1755-9doi: 10.1126/science.1057206.
- Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloreductases. *Blood.* 2006 Aug 15;108(4):1388–94doi: 10.1182/blood-2006-02-003681
- Grootveld M, Bell JD, Halliwell B, Aruoma OI, Bomford A, Sadler PJ. Non-transferrin-bound iron in plasma or serum from patients with idiopathic hemochromatosis. Characterization by high performance liquid chromatography and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Biol Chem.* 1989 Mar 15;264(8):4417–22PMID: 2466835
- Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001 Oct;33(10):940–59.doi: 10.1016/s1357-2725(01)00063-2.

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 21 - Sveska 4

oktobar-decembar/2023.

- 11.Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Tietz NW, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics: with 12 color plates. 4. ed. St. Louis, Mo: Elsevier, Saunders; 2006. 2412 p.
12. Tapasree Goswami , Nancy C AndrewsHereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing 2006 Sep 29;281(39):28494-8. doi: 10.1074/jbc.C600197200
- 13.Vesna Čorić. Metabolizam gvožđa I laboratorijska dijagnostika pokazatelja metabolizma gvožđa January 2016, 67(1):6-13DOI: 10.5937/medpodm1601006C
14. Biasiotto G 1,Belloli S ,Ruggeri G ,Zanella I ,Gerardi G ,Corrado M ,Gobbi E ,Albertini A ,Arosio P. Identification of new mutations of theHFE, hepcidin, and transferrin receptor 2 genes by denaturing HPLC analysis of individuals with biochemical indications of iron overload.2003 Dec;49(12):1981-8doi: 10.1373/clinchem.2003.023440.
15. J.N. Feder, A. Gnarke, W. Thomas, Z. Tsuehihashi, D.A. Ruddy, A. Basava, F. Dormishian, R. Domingo Jr., M.C. Ellis, A. Fullan, L.M. Hinton, N.L. Jones, B.E. Kimmel, G.S. Kronmal,P. Lauer, V.K. Lee, D.B. Loeb, F.A. Mapa, E. McClelland, N.C. Meyer, G.A. Mintier, N. Moeller, T. Moore,E. Morikang, R.K. Wolff. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis.1996 Aug;13(4):399-408.doi: 10.1038/ng0896-399.
16. Bruce R Bacon, MDJanet L Kwiatkowski, MD, MSCE Patient education: Hereditary hemochromatosis (Beyond the Basics),July2022
17. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, et al. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999; 116:193.doi: 10.1016/s0016-5085(99)70244-1.
18. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. 1998 Dec 1;129(11): 932-9. doi: 10.7326/0003-4819-129-11\_part\_2-199812011-00003.
19. Charles Patrick Davis, MD, PhD, Hereditary Hemochromatosis (Iron overload).2022 Sept
20. Antonello Pietrangelo, Hereditary Hemochromatosis: 2006 Jul;1763(7):700-10doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.05.013.
21. Reena J Salgia, Kimberly Brown Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis2015 Feb;19 (1):187-98doi: 10.1016/j.cld.2014.09.011
22. H. Jacob Alexander, Kris V Kowdley HFE-associated hereditary hemochromatosis 2009 May;11(5):307-13 doi: 10.1097/GIM.0b013e31819d30f2.
23. Pushpjeet Kanwar, Kris V Kowdley. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update2013 Aug;7(6):517-30.doi: 10.1586/17474124.2013.816114.
- 24.<http://hemochromatosishelp.com/hemochromatosis-treatment/>

**ISTORIJA MEDICINE**

Primljen: 29. XI 2023.  
Prihvaćeno : 22. XII 2023.

## **DR LEPOSAVA MILJKOVIĆ VITANOVIĆ (1882-1961) PRVA ŽENA LEKAR IZ LESKOVCA**

**Marija M. Jugović**

Narodna biblioteka „Radoje Domanović“, Leskovac, Srbija

**SAŽETAK**

Leposava Miljković, udata Vitanović (1882-1961) bila je prva žena civilni lekar u Leskovcu i prva žena iz Leskovca sa završena dva fakulteta u inostranstvu. Studije medicine završila je 1919. godine na Ženevskom univerzitetu u Švajcarskoj. Pored zvanja doktora medicine stekla je i zvanje profesora istorije i geografije na Istorijsko-filozofskom fakultetu Sofijskog univerziteta u Bugarskoj. Svoj radni vek provela je kao bolnički lekar radeći za potrebe službe, u više mesta Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca/Jugoslavije i Federativne Narodne Republike Jugoslavije u periodu od 1919. do 1952. godine.

Ključne reči : Leposava Miljković Vitanović, Leskovac, lekar, Medicinski fakultet u Ženevi, Istorijsko-filozofski fakultet u Sofiji.

**SUMMARY**

Leposava Miljković, married Vitanović (1882-1961) was the first female civilian doctor in Leskovac and the first women from Leskovac to hold two international university degrees. She completed her medical education at the University of Geneva in 1919. She was also a professor of history and geography, a degree obtained from the University of Sofia, the Faculty of History and Philosophy. She spent her working life as a hospital doctor, working in several locations throughout the Kingdom of Serbs, Croats and Slovenes / Yugoslavia and Federal People's Republic of Yugoslavia from 1919 to 1952 when she retired in Leskovac.

Keywords: Leposava Miljković Vitanović, Leskovac, doctor, Faculty of Medicine in Geneva, Faculty of History and Philosophy in Sofia.

Leposava Miljković rođena je 2. jula 1882. godine u Leskovcu od oca Trajka, rodom iz sela Manojlova, koji je, doselivši se u Leskovac, prvo imao pekarsku, a zatim potkivačku radnju i majke Aleksandre, rođene Stojiljković, rodom iz Vinarca, sela nedaleko od Leskovca.

S obzirom na to da je rođena ubrzo nakon oslobođenja Leskovca od turske vlasti (1877/78), u varoši, čije će stanovništvo u narednim decenijama, uz velike napore i pomoć „srpske nacionalne uprave“, raditi na svom nacionalnom, ekonomskom, političkom i kulturno-prosvetnom prosperitetu, Leposava će u datim okolnostima, svoje školovanje graditi i ostvariti, pre svega, sopstvenom ambicijom, uz veliku podršku svojih roditelja, završivši pri tom dva fakulteta u inostranstvu, u vremenu kada je u tadašnjoj Srbiji bio neznatan broj univerzitetski

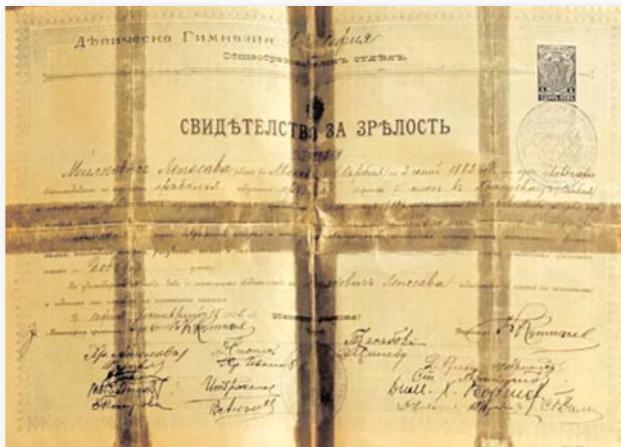
obrazovanih osoba, a pogotovo mali broj univerzitetski obrazovanih žena.

Žensku osnovnu školu i nižu gimnaziju<sup>1</sup> završila je u Leskovcu. U Kragujevcu završava 6. razred gimnazije<sup>2</sup>, a zatim školovanje nastavlja u Bugarskoj. U Sofiji, 15. decembra 1905. godine, završava državnu Devojačku gimnaziju (Odeljenje opštег obrazovanja), a zatim na sofijskom Istorijsko-filozofskom fakultetu upisuje studije istorije i geografije. Studije završava 18. februara 1911. godine i stiče zvanje diplomiranog profesora istorije i geografije.

Leposava se nakon završenih studija vraća u Leskovac s namerom da se u rodnom gradu zaposli. Međutim, ubrzo počinju balkanski ratovi<sup>3</sup> i ona se tada, dosledna sveopštoj slobodarskoj ideji o daljem utemeljenju srpskog nacionalnog identiteta, posvećuje humanitarnom radu kao član jedne od brojnih društveno-humanitarnih, patriotskih organizacija<sup>4</sup>, koje su izuzetno organizovano i savesno delovale širom tadašnje

Adresa autora: Marija Jugović, diplomirani bibliotekar, Narodna biblioteka „Radoje Domanović“, Leskovac, Srbija  
E-mail: marijajug@yahoo.com

Kraljevine Srbije. Svedočeći o strahotama koje su ratovi doneli – pogibije, ranjavanja, bolesti čiji su ishodi najčešće bili tragični, i baveći se humanitarnim radom koji je, najverovatnije, obavljala i pri sanitetskoj službi, Leposava donosi odluku o daljem školovanju i obrazovanju za novu profesiju, drugačiju od profesije za koju je već imala zvanje – donosi odluku da postane lekar. Po završetku balkanskih ratova, u dogovoru sa roditeljima, odlučuje da studije medicine upiše u Švajcarskoj.



Svedočanstvo zrelosti državne Devojačke gimnazije u Sofiji (1905)



Diploma Istorijsko-filozofskog fakulteta Univerziteta u Sofiji (1911)<sup>4</sup>

Odlazi prvo u Sofiju, gde joj 1. jula 1914. godine Ministarstvo narodne prosvete Kraljevine Bugarske potvrđuje i overava autentičnost potpisa i pečata koji se nalaze na Svedočanstvu zrelosti državne Devojačke gimnazije u Sofiji<sup>7</sup>, kao i na Diplomi Istorijsko-filozofskog fakulteta Univerziteta u Sofiji<sup>8</sup>. U istom danu, navedenu overu na svedočanstvu i diplomi, koje će

Leposava priložiti na uvid prilikom upisa studija medicine u Ženevi, Ministarstvo inostranih dela Kraljevine Bugarske prevodi sa bugarskog na francuski jezik.

Po Leposavinom povratku iz Sofije, njena majka Aleksandra prodaje svoj miraz i njih dve, ubrzo, sa neznatnom svotom novca, odlaze u Ženevu. Leskovac su, putujući preko Soluna i Italije, najverovatnije napustile pre početka Prvog svetskog rata, nakon čega se Aleksandra, smestivši kćer u Ženevu, koju neće videti narednih pet godina, vraća u domovinu.

Leposava, sa solidnim znanjem francuskog jezika, koji je učila tokom školovanja, upisuje studije medicine na Ženevskom univrezitetu u Švajcarskoj 24. oktobra 1914. godine.<sup>9</sup>

Prvu godinu studija finansira iz sopstvenih sredstava, stanjući privatno<sup>10</sup>. Odlazi redovno na predavanja, a slobodno vreme provodi u usavršavanju francuskog jezika, savlađivanju grada i pripremanju predstojećih ispita. Njena upornost i marljivost u radu rezultiraće time da sve ispite iz prve godine položi u roku i sa odličnim uspehom, zbog čega je tokom daljeg školovanja, izvesno vreme, bila stipendista Univerziteta u Ženevi, a kasnije i stipendista Ministarstva prosvete Kraljevine Srbije za Švajcarsku, koje se nalazilo pri Generalnom konzulatu Kraljevine Srbije sa sedištem u Ženevi. Predstavnik ovog Ministarstva bio je Dimitrije J. Rošu, koga je na ovaj položaj 1917. godine postavio ministar prosvete sa Krfa (Vlada u izbeglištvu) u cilju sprovođenja što kvalitetnijeg i uspešnijeg školovanja srpskih učenika i studenata u Švajcarskoj. Tom prilikom je radi rešavanja tekućih pitanja njihovog školovanja i donošenja odgovarajućih zakonskih odluka, formiran i Prosvetni odbor, čiji su članovi bili Dimitrije J. Rošu, predstavnik Ministarstva prosvete, Jovan N. Tomić, bibliotekar Narodne biblioteke iz Beograda i dr Lazar Marković.

Deo finansijske pomoći za plaćanje školarine Leposava je dobijala i iz „Srpskog fonda za pomoć“, koji je, sa sedištem u Njujorku i filijalom u Bernu, osnovala gospođa Mabel Grujić (rođena Danlop), Amerikanka, udata za srpskog diplomata Slavka Grujića. Inače, Mabel Grujić

su zbog njenog izuzetnog humanitarnog rada, koji se ogledao u pružanju finansijske i materijalne pomoći srpskom narodu u mirnodopskim, a posebno u ratnim okolnostima, kao i u isticanju i afirmisanju slavne srpske prošlosti na predavanjima koje je držala u Americi i Evropi, smatrali jednom od najvećih „dobročiniteljki“ srpskog naroda.<sup>11</sup>

Međutim, i pored pomoći koju je primala, Leposava Miljković<sup>12</sup> se, u jednom periodu svog školovanja, našla u izuzetno teškoj materijalnoj i zdravstvenoj situaciji zbog čega se 31. decembra 1917. godine Molbom<sup>13</sup> обратила gospodinu Dimitriju J. Rošuu, predstavniku Ministarstva prosvete u Ženevi, sledećim rečima:

*Gospodinu Predstavniku  
Ministarstva Prosvete,*

*Živeći isključivo od 50 din. mesečno, koje dobijam od fonda Gospode Grujić, bila sam prinudena da radim fizički posao od kog sam obolela, jer sam radila po najvećoj ladnoći i kiši u bašti od 7 s. ujutru do 7 s. u veče. Pošto sada ne samo što nisam u stanju usled bolesti da zarađujem neku sumu, no moram se i lečiti, to molim učito da mi se odredi neka novčana pomoć za lečenje, na čemu ću Vam biti večito blagodarna. Od fonda G-đe Grujić sam tražila, no do sada nisam ništa dobila.*

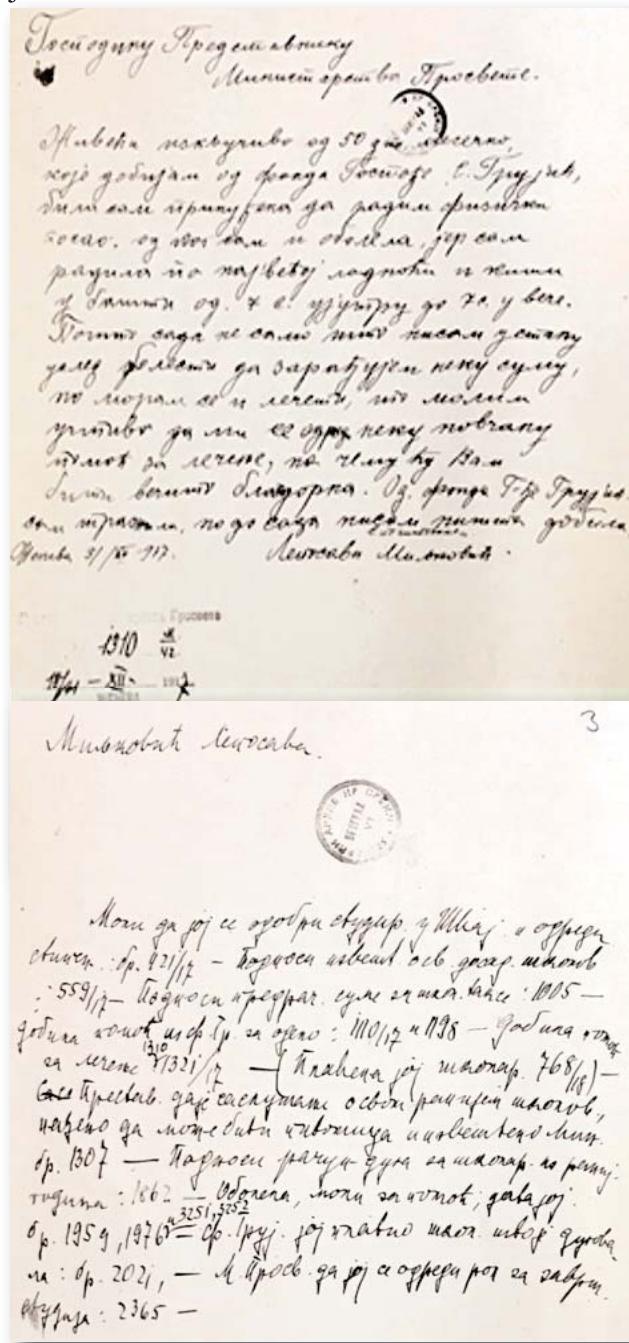
*S poštovanjem*

*Ženeva 31/ XII-917.*

*Leposava Miljković*

Gospodin Rošu je molbu prosledio Prosjetnom odboru koji je, ocenivši datu situaciju teškom, usvojio istu, nakon čega je finansijska pomoć za Leposavu počela da se realizuje. Leposavine molbe, izveštaji o radu i školovanju, predračuni, kao i podaci da su joj školarina i troškovi za lečenje plaćeni, kako od strane Ministarstva prosvete Kraljevine Srbije u Ženevi, tako i iz Fonda gospode Grujić, nalaze se popisani u dokumentu<sup>14</sup> koji se čuva u Arhivu Srbije. U Arhivu Srbije nalazi se i Leposavina popunjena Prijava za srpsku državnu pomoć sa njenom fotografijom upućena Prosjetnom od-

boru<sup>15</sup>, kao i spisak sa 64 imena i prezimena srpskih studenata koji su primali srpsku državnu stipendiju Ministarstva prosvete Kraljevine Srbije za Švajcarsku. Pored svakog imenovanog studenta naveden je naziv studija, mesto studiranja i novčani iznos stipendije. Na ovom spisku Leposava Miljković upisana je pod rednim brojem 28.<sup>16</sup>



Molba Leposave Miljković za odobrenje novčane pomoći upućena gospodinu Dimitriju J. Rošuu, predstavniku Ministarstva prosvete Kraljevine Srbije u Ženevi, (1917) i Dokument sa navedenim molbama, izveštajima, predračunima i podacima o plaćenoj školarini i lečenju Leposave Miljković (1918)

# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 21 - Sveska 4

oktobar-decembar/2023.

<b>ПРИЈАВА ЗА СРПСКУ ДРЖАВНУ ПОМОЋ.</b>	
Молим Просветни Одбор, да ми одреди српску државну помоћ, ради универзитетских студија. Прилажем ове податке.	
1.	Име и презиме.
2.	Место и датум рођења.
3.	Име и занавеште родитеља; где се они сада налазе.
4.	Где је и как матурирао.
5.	Кодово сестарства име век у Србији или војсци.
6.	Коју групу наука и које предмете је учео до сада.
7.	Коју групу наука жели учити по предметном.
8.	Где жељи учити.
9.	Де ли био уписан прошлог семестра и где.
10.	Кад је дошао у Италију, и где се бавио до сада.
11.	Задак и колико који туђи изјавије.
12.	Када су обављене према војсци (брз и датум акта).
13.	Име ли какву приватну или преводачку службу, или да ли је у првом и како се надражавао до сада.
14.	Примедбе о изузетим појавама – ако их буде било.
Јелачик својом чашчицом да су сви горе наведени подаци тачни, што је подано описаном документацијом у овој арези.	
Датум: 9/28 маја 1918 Потпис: <i>Лепосава Милjkовић</i> Месност: <i>Женева</i> Адреса: <i>avenue de l'air 15</i>	

Molba za odobrenje srpske državne pomoći upućena Prosvetnom odboru Ministarstva prosvete Kraljevine Srbije u Ženevi (1918)

Živeći izuzetno скромно у Швајцарској, Leposava je godine svog studiranja posvetila nemornom radu, učenju i obrazovanju, koje će, diplomiravši 30. jula 1919. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Ženevi, krunisati zvanjem doktora medicine.

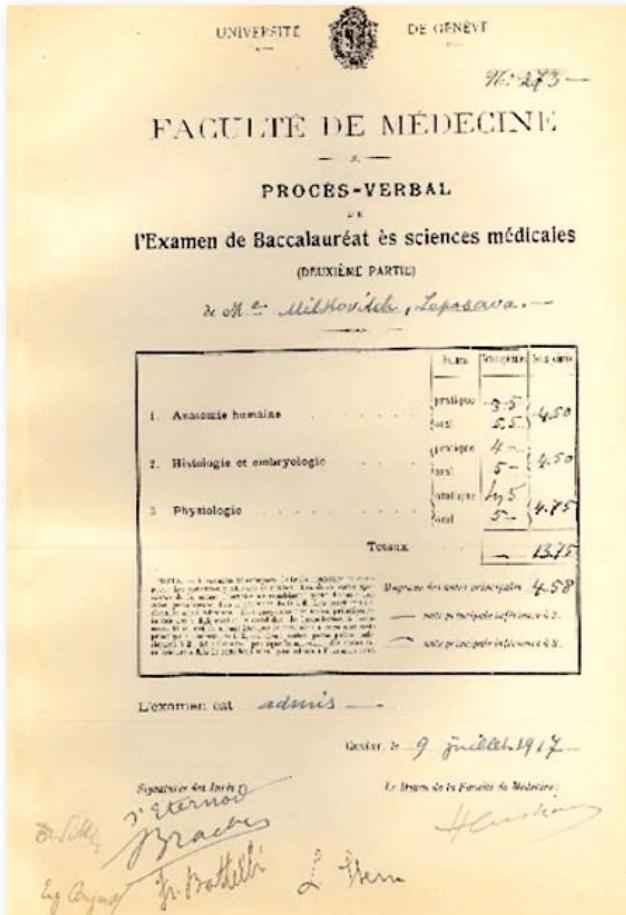
Po Ustavu ženevskog Medicinskog fakulteta odbranila je na francuskom jeziku doktorsku tezu pod nazivom „De la pneumonie prolongée à type fébrile intermittent chez l'enfant“, koja u prevodu glasi „Producena upala pluća sa intermitentnim febrilnim stanjem kod dece“. Doktorska teza štampana je u vidu knjige i u Registru doktorskih teza Medicinskog fakulteta Univerziteta u Ženevi zavedena je 9. avgusta 1919. godine pod rednim brojem 901.<sup>17</sup>

S obzirom na то да је била одличан student, usledila је понуда да остane на Катедри за medicinu u Ženevi radi daljeg usavršavanja. Dr Leposava Miljković ponudu uz zahvalnost odbi-

ja, znajući, pre svega да је као lekar u tim teškim posleratnim godinama, bila потребна svom, ratom i болешћу, stradalom народу. U posleratnom periodu u nekadašnjoj Kraljevini Srbiji, lekara je, као и ostalog medicinskog osoblja, bilo прiličно мало. Skoro polovina srpskog lekarskog kadra, deleći sudbinu svog народа i vojske, stradala је u balkanskim ratovima i u Prvom svetskom ratu najвише od zaraznih болести, na prvom mestu od pegavog tifusa.

901. MILJKOVITCH, Lepossava. — De la pneumonie prolongée à type fébrile intermittent chez l'enfant. (Clinique infantile; prof. D'Espine). — Genève, imp. du Commerce, 1919, 32 p. et une planche. [9.VIII.19.]

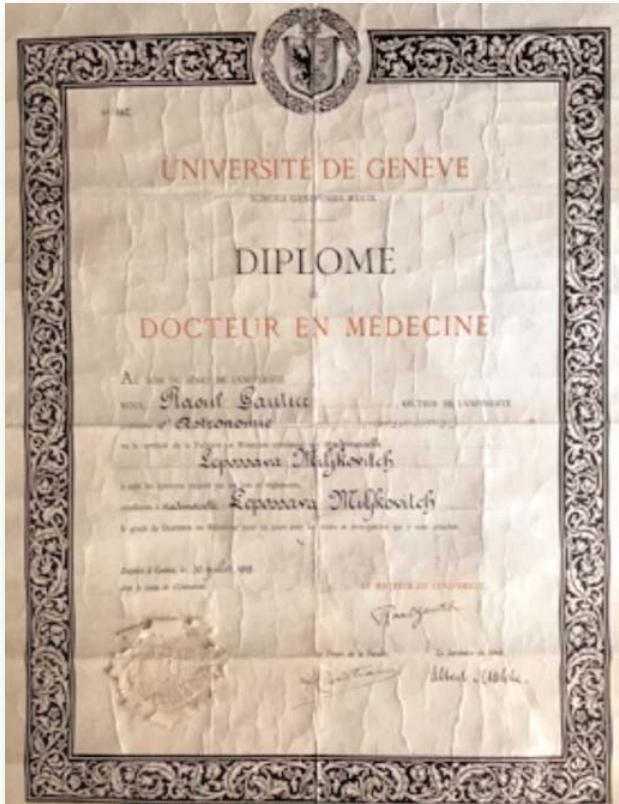
Iz Registra doktorskih teza Medicinskog fakulteta Univerziteta u Ženevi



Indeks ocena nakon 2. godine (1917)<sup>18</sup>

O броју жена лекара у ратном и послератном периоду dr Vera S. Gavrilović у књизи „Жене лекари у ратовима 1876–1945. на тлу Југославије“ износи sledeći podatak: „Уоћи балканских ратова 1912–1913. Србија је имала 21 жену лекара и две у Аустро-Угарској, да би се до 1918. број popeo

na 44. Uoči Drugog svetskog rata 1941. godine broj žena lekara povećao se na 500<sup>21</sup>. Na osnovu ovih podataka<sup>21</sup>, a s obzirom na to da je Medicinski fakultet u Beogradu osnovan tek 1920. godine, saznajemo da je dr Leposava Miljković pri-padala grupi žena lekara koje su diplomirale u inostranstvu i kojih je u Srbiji nakon Prvog svetskog rata bilo samo 44.

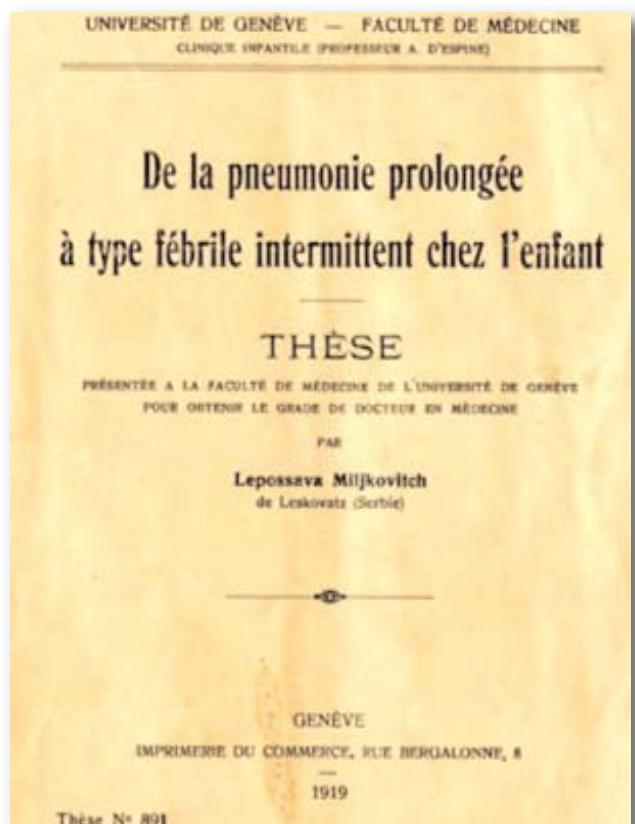


Diploma Medicinskog fakulteta Univerziteta u Ženevi<sup>19</sup>

Dolaskom iz Ženeve u Leskovac, avgusta meseca 1919. godine, dr Leposava ubrzo počinje da radi u leskovačkoj Sreskoj bolnici. U Bolnici<sup>22</sup>, čiji je upravnik bio dr Spira Nikolić, radila je kao lekar opšte prakse na Internom odeljenju.

U porodičnoj arhivi, za razliku od ostalih dokumenata, nije sačuvano rešenje o njenom prvom službenom nameštenju. Međutim, u Spomenici<sup>23</sup> posvećenoj obeležavanju stogodišnjice osnivanja Srpskog lekarskog društva<sup>24</sup>, pronađen je podatak da je Leposava 1919. godine radila u Leskovcu. Podatak je naveden u istorijskom dokumentu koji je, 31. oktobra 1919. godine, potpisao dr Vojislav M. Subotić. U ovom dokumentu nalazimo popisana imena stradalih i živih lekara iz perioda od 1912. do 1919.

godine. U spisku „živih građanskih lekara“<sup>25</sup>, koji su radili van Beograda, ime dr Leposave Miljković navedeno je pod rednim brojem 116. Pored imena naveden je i Leskovac kao naziv mesta u kojem je radila. Uvidom u ovaj spisak saznajemo i to da je Leposava bila jedina žena građanski lekar koja je tada radila u Leskovcu. Takođe, u njenom personalnom dosijeu, u dokumentu Ličnih i službenih podataka, koji se nalazi u Arhivu Jugoslavije u fondu Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja Kraljevine Jugoslavije (personalije), navodi se da je kao bolnički lekar u Leskovcu počela da radi 1919. godine.<sup>26</sup>



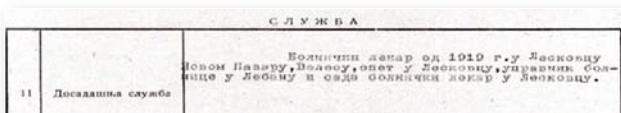
Doktorska teza: "De la pneumonie prolongée à type fébrile intermittent chez l'anfant"<sup>20</sup>

Ako se, u istoriji razvoja leskovačke zdravstvene službe, 1882. godina uzima za godinu kada je Leskovac dobio prvog sreskog lekara, doktora Đordja Dalaropulovića<sup>28</sup>, onda se 1919. godina sa sigurnošću može uzeti za godinu kada je u Leskovcu, kao civilni sreski lekar, počela da radi prva žena lekar – dr Leposava Miljković. U leskovačkoj Sreskoj bolnici dr Leposava radila je od 1919. do sredine 1921. godine.

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 21 - Sveska 4

oktobar-decembar/2023.



Iz dokumenta Ličnih i službenih podataka dr Leposave Miljković u kojem se navodi da je njeno prvo radno mesto bolničkog lekara bilo u Leskovcu 1919. godine

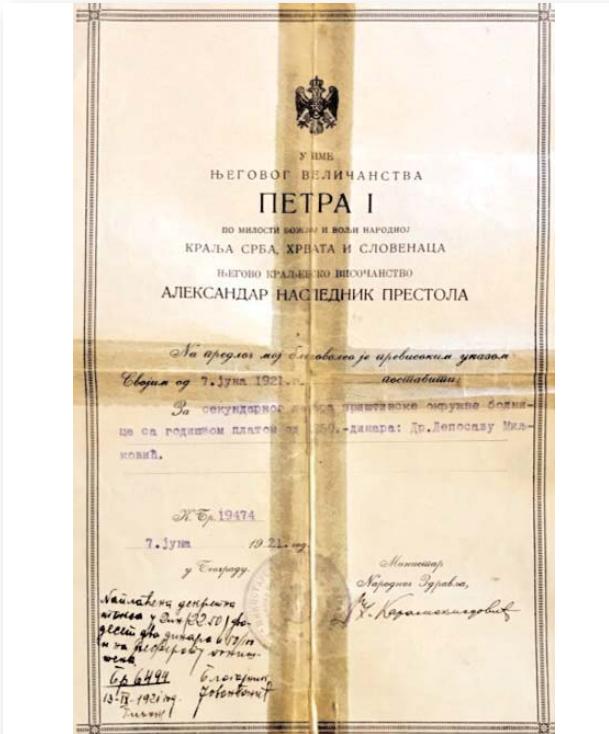
U knjizi „Razvoj zdravstvene službe u leskovačkom kraju 1878–2005“, dr Vukadin Ristić navodi podatak da je u Leskovcu „...prema raspoloživoj dokumentaciji osobljje bolnice na dan 5. jula 1920. godine posle dve godine od oslobođenja...“<sup>29</sup> činilo samo dva lekara – doktora Spiru Nikolića, upravnika Bolnice i doktorku Leposavu Miljković, kao i dva bolničara, dve bolničarke, jednu pralju i po jednog previjača, ekonoma, kuvara i administratora.

Dokaz da je dr Leposava u Leskovcu radila i 1921. godine nalazimo u njenom venčanom listu u kojem piše da je po zanimanju bila „lekar sreške bolnice“ u Leskovcu. Ova godina predstavljala je, inače, životnu prekretnicu za dr Leposavu Miljković, kako na privatnom, tako i na profesionalnom planu. Udaje se 14. februara 1921. godine za Genu Vitanovića, činovnika, sa kojim je imala čerku Vasiljku, a zatim, početkom juna 1921. godine, dobija premeštaj na novo radno mesto. Ukazom<sup>30</sup> Njegovog Veličanstva Petra I Karađorđevića, kralja Srba, Hrvata i Slovenaca i Njegovog Kraljevskog Visočanstva, Aleksandra I Karađorđevića, nalednika prestola, a na predlog ministra narodnog zdravlja, 7. juna 1921. godine postavljena je za sekundarnog lekara Okružne bolnice u Prištini sa godišnjom platom od 250 dinara. Nakon nekoliko meseci rada, 22. oktobra iste godine, takođe na predlog ministra narodnog zdravlja, novim Ukazom<sup>31</sup> kralja Aleksandra I Karađorđevića, postavljena je za sekundarnog lekara Okružne bolnice u Novom Pazaru.

Ubrzo su, najverovatnije zbog nedostatka lekarskog kadra u oblastima u kojima je radila, usledila rešenja o novim radnim mestima.

Rešenjem Ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca<sup>32</sup> 22. maja 1925. godine postavljena je za drugog lekara Đakovičkog sreza, oblasti Zetske sa sedištem na Cetinju, a zatim, 11. novembra 1925. godine,

„po potrebi službe“ postaje i lekar sreza Štavičkog u tadašnjoj Raškoj oblasti<sup>33</sup>. Već naredne godine, 5. aprila 1926. Ministarstvo narodnog zdravlja postavlja je za lekara bolnice u Sjenici.



Ukaz kralja Petra I Karađorđevića o postavljenju dr Leposave Miljković Vitanović za sekundarnog lekara Okružne bolnice u Prištini (1921)



Ukaz kralja Aleksandra I Karađorđevića o njenom postavljenju za sekundarnog lekara Okružne bolnice u Novom Pazaru (1921) (slika desno)

Pored svog lekarskog poziva, koji je devet godina obavljala u tadašnjoj Zetskoj i Raškoj oblasti, živeći sa porodicom u Novom Pazaru, dr Leposava je, kao diplomirani student filozofije, odlukom Ministarstva prosvete Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca (Odeljenje za srednju nastavu)<sup>35</sup>, 21. marta 1928. godine, postavljena za suplenta novopazarske Gimnazije u kojoj je izvено vreme obavljala i profesorski poziv.



Uverenje Ministarstva prosvete – Odeljenja za Srednju nastavu o postavljenju dr Leposave za suplenta Gimnazije u Novom Pazaru (1928)



Fotografija učenika novopazarske Gimnazije sa profesorom dr Leposavom Miljkovićem Vitanovićem (1928)

Za Leposavu su ovo bile godine uspešnog, ali i napornog rada. Često je, i na teško pristupačnom terenu, u tamošnjim selima i zaseocima, po pozivu, obilazila, lečila i savetovala sve kojima je bila neophodna lekarska pomoć. Energična po-

prirodi i već iskusna u svom poslu, uspevala je da odgovori na sve zahteve pacijenata, čime je stekla veliki ugled i poštovanje među stanovništvom u tim krajevima. Međutim, 2. januara 1930. godine Rešenjem ministra socijalne politike i narodnog zdravlja Kraljevine Jugoslavije<sup>36</sup> premeštena je iz ovih oblasti i postavljena za lekara Doma narodnog zdravlja u Vranju, gde je na dužnosti bila do 22. septembra 1930. godine. Nakon toga službu nastavlja da obavlja u Preševu sve do početka juna 1931. godine, kada je Dekretom bana Kraljevske banske uprave Vardarske banovine<sup>37</sup> sa sedištem u Skoplju, 6. jula 1931. godine, postavljena za sekundarnog lekara Banovinske bolnice u Velesu, gde će provesti narednih pet godina. Leposava je u Velesu radila u boljim uslovima, u bolnici koja je bila dobro opremljena i imala brojniji medicinski kadar. Leposava će ovde, posvećena, kao i uvek, savesnom i besprekornom radu na svim medicinskim programima, a posebno radu sa decom, provesti znatno spokojnije godine svoga života, kako u profesionalnom, tako i u društvenom okruženju.



Dr Leposava Miljković Vitanović (sedi u prvom redu levo) i dr Antun Saso, upravnik bolnice (sedi u prvom redu u sredini) sa medicinskim i pomoćnim osobljem ispred Banovinske bolnice u Velesu

Ipak, na sopstvenu molbu koja se odnosila na zaposlenje u Leskovcu, a uz odlične preporuke iz veleške Bolnice, koje su dr Leposavu isticale kao „marljivu i pouzdanu u službi“<sup>38</sup>, Dekretom bana Vardarske banovine<sup>39</sup>, 13. februara 1936. godine postavljena je za asistenta VII grupe Banovinske bolnice u Leskovcu. Odbivši tada ponudu Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja Kraljevine Jugoslavije za radno

mesto u Nišu ili u Beogradu, nakon 15 godina враћа se u Leskovac, u svoj rodni grad, iz koga je otišla davne 1921. godine. U Leskovac dolazi kao iskusni lekar verujući da je napokon završila sa daljim službenim preimenovanjima.<sup>40</sup> Kupuje kuću pored Bolnice, stiče prijatelje, uključuje se u društvena zbivanja u gradu, drži javna predavanja iz oblasti medicine<sup>41</sup>, neumorno radi kao bolnički i školski lekar, baveći se pomalo i privatnom praksom.

Međutim, uoči Drugog svetskog rata, 1941. godine, po nalogu Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja, dr Leposava Miljković Vitanović postavljena je za upravnika Bolnice u Lebanu, u kojoj će, u teškim ratnim godinama, odvojena od porodice, hrabro i nepogrešivo obavljati svoj lekarski poziv sve do 1943. godine kada je penzionisana. Po završetku rata, oktobra meseca 1944. godine, zbog nedostatka lekarskog kadra, reaktivirana je za potrebe zdravstvene službe i vraćena u leskovačku Okružnu bolnicu u kojoj će nastaviti s radom kao bolnički lekar V položajne grupe<sup>42</sup>.

Razvoj zdravstvene službe u Leskovcu je, posle Drugog svetskog rata, započeo u izuzetno teškim uslovima. Sprovođen je uz veliki entuzijazam i besprekoran stručni rad tadašnjeg medicinskog kadra. Nakon oslobođenja, 11. oktobra 1944. godine, Leskovac je od zdravstvenih ustanova imao staru Gradsku bolnicu, Uredsku i Opštinsku ambulantu, Dom narodnog zdravlja i četiri apoteke. „Od lekarskog kadra bilo je sedam lekara i ukupno 25 zdravstvenih radnika.“<sup>43</sup> Rad na svim zdravstvenim poljima, a pre svega rad na lečenju i suzbijanju zaraznih bolesti koje su se pojavile kao posledica rata i bombardovanja, kao i dalji rad na razvoju zdravstvene zaštite stanovništva i poboljšanju sveopštih higijenskih uslova bili su zadaci, koji su svi lekari i zdravstveni radnici u Leskovcu i okolini odgovorno i s uspehom sprovodili u delo tokom teških posleratnih godina. Dr Leposava Miljković Vitanović radila je u Gradskoj bolnici zajedno sa dr Bogdanom Vukčevićem, ginekologom<sup>44</sup> i dr Bosiljkom Budimir, koja je bila internista i ujedno upravnik Bolnice.



Dr Bosiljka Budimir, dr Leposava Miljković Vitanović, babcica Rodna Popović (u prvom redu s leva na desno) i dr Bogdan Vukčević i dr Rajna Kostić (u drugom redu) ispred leskovačke Gradske bolnice (1945)

Broj lekara i medicinskog osoblja u Leskovcu i okolini vremenom se povećavao, tako da je već 1946. godine u Leskovcu bilo 380 zdravstvenih radnika<sup>45</sup>. Poboljšali su se znatno i uslovi za rad, čime su se, s obzirom na to da su pre rata lekari iz leskovačkog kraja bili članovi Podružnice Srpskog lekarskog društva u Nišu (1921), stvorili odgovarajući uslovi za osnivanje Podružnice Srpskog lekarskog društva i u Leskovcu.

Podružnica Srpskog lekarskog društva u Leskovcu osnovana je 1. marta 1947. godine<sup>46</sup>. Osnivačka Skupština, na kojoj se okupilo 18 lekara iz Leskovačkog, Vlasotinačkog i Jablaničkog okruga, održana je u zgradи tadašnjeg Higijenskog zavoda. Među osnivačima Podružnice<sup>47</sup> bila je i dr Leposava Miljković Vitanović. Njen angažovanje u formiranju Podružnice u Leskovcu rezultat je njenog dugogodišnjeg požrtvovanog bavljenja lekarskom strukom zbog čega je bila cenjena i poštovana u svom profesionalnom okruženju.

U leskovačkoj Gradskoj bolnici radila je sve do 1952. godine, kada je, nakon bogatog radnog staža, vraćena u status penzionera.

\*\*\*

Doktorka Leposava Miljković Vitanović bila je prva žena iz Leskovca sa završenim medicinskim fakultetom i prva žena civilni lekar u Leskovcu. Svom lekarskom pozivu bila je izuzetno posvećena. Kao veliki humanista i odličan dijagnostičar, uvek se, ispunjavajući Hipokratosu zakletvu, neumorno zalagala za svakog pacijenta bez obzira na njegovo nacionalno poreklo, socijalni status, versku pripadnost ili političko ubeđenje. Svojim visokostručnim i požrtvovanim radom ušla je u istoriju zdravstvene službe Leskovca i okoline, a samim tim i u istoriju razvoja zdravstvene službe jugoslovenskog, a pre svega srpskog naroda. Govorila je odlično francuski, nemački i bugarski jezik.

Životni krug dr Leposave Miljković Vitanović završio se u mestu u kojem se rodila i iz kojeg je i krenula na svoj dug i uspešan obrazovni i profesionalni put. Preminula je 31. januara 1961. godine u Leskovcu gde je i sahranjena.

### Literatura i izvori:

1. AJ-39, fond Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja Kraljevine Jugoslavije (personalije).
2. Arhiva Univerziteta u Ženevi.
3. AS-fond Ministarstva prosvete u izbeglištvu – Krf (1916 – 1924).
4. Veljković, Vlastimir. Razvoj zdravstva u Leskovcu. Leskovac: Odbor za proslavu 100-godišnjice organizovane zdravstvene zaštite stanovništva i 75-godišnjice organizovane zdravstvene službe i stacionarnog lečenja bolesnih, 1982.
5. Gavrilović, Vera S. Žene lekari u ratovima 1876 – 1945. na tlu Jugoslavije. Beograd: Naučno društvo za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije, 1976.
6. „Izveštaj beogradskog ženskog društva u njegovih podružina za 1936 god.“, Domaćica, 1 (11. april 1937): 26.
7. Marković, Živko V. Srbi u Švajcarskoj : studenti 1863 – 1918. I . Cirić: Udruženje srpskih pisaca Švajcarske : Ž. Marković, 2018.
8. Milanović, Jasmina. „Mabel Grujić i Delfa Ivanić, dobročiniteljke srpskog naroda“, Istorija 20. veka, 32, 1 (2014): 9-26.
9. Milanović, Jasmina. „Humanitarni rad i zadužbine odbora gospođa „Kneginja Ljubica“, Leskovački zbornik 55 (2015): 159,160.
10. Ristić, Vukadin. „Počeci i razvoj zdravstvene službe u leskovačkom kraju“ Leskovački zbornik 52 (2012): 94.
11. Ristić, Vukadin. Razvoj zdravstvene službe u leskovačkom kraju : 1878–2005. Leskovac: Narodni muzej, 2006.
12. Srpsko lekarsko društvo: spomenica: 1872–1972, Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 1972.

### Periodika:

1. Domaćica : organ beogradskog ženskog društva (Beograd: 1937).
2. Istorija 20. veka : časopis Instituta za savremenu istoriju (Beograd, 2014).
3. Leskovački zbornik (Leskovac, 2012, 2015).
4. Srp. kraljevska niža Gimnazija u Leskovcu školske 1897–1897 godine : svoje XVIII godine (od direkt. leskovačke n. gimnazije). Godišnji izveštaj za školsku 1896 –1897. godinu (Leskovac, 1897).

### Porodična arhiva

(dokumenta i fotografije) Marije Jugović, rođene Ivović, unuke dr Leposave Miljković Vitanović:

1. Dekret kraljevske Banske uprave Vardarske banovine, Br. 15094 (1931).
2. Dekret kraljevske Banske uprave Vardarske banovine, Br. 1911 (1936).
3. Diploma Medicinskog fakulteta Univerziteta u Ženevi doktorke Leposave Miljković.
4. Diploma Filozofskog fakulteta Univerziteta u Sofiji Leposave Miljković.
5. Doktorska teza Leposave Miljković “De la pneumonie prolongée a type febrile intermittent chez l’fant“.
6. Izveštaj Komisije za ocenjivanje činovnika i službenika – Banovinska bolnica Vardarske banovine u Velesu, Br. 15 (1936).
7. Rešenje Ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine Srbija, Hrvata i Slovenaca, Z. Br. 19961 (1925).
8. Rešenje Ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine Srbija, Hrvata i Slovenaca, Z. Br. 48305 (1925).
9. Rešenje Ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine Srbija, Hrvata i Slovenaca, Br. 15548 (1926).
10. Rešenje Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja Kraljevine Jugoslavije, O. Br. 12266 (1930).
11. Svedočanstvo zrelosti državne Devičke gimnazije u Sofiji Leposave Miljković.
12. Uverenje Ministarstva prosvete Kraljevine Srbija, Hrvata i Slovenaca (Odeljenje za srednju nastavu), SNBr. 4906 (1928).
13. Ukaz Aleksandra I Karađorđevića, kralja Srbija, Hrvata i Slovenaca, K. Br. 38034 (1921).
14. Ukaz Petra I Karađorđevića, kralja Srbija, Hrvata i Slovenaca i Aleksandra I Karađorđevića, naslednika prestola, K. Br. 19474 (1921).
15. Fotografije

Spisak skraćenica:

AJ - Arhiv Jugoslavije

AS - Arhiv Srbije

Fusnote:

1. Podatak da je IV razred Niže gimnazije u Leskovcu, uz novčanu pomoć, pohađala školske 1896/1897. godine nalazimo u Godišnjem izveštaju direktora Srpske kraljevske Niže gimnazije u Leskovcu za školsku 1896/1897 godinu, u kome na strani 20, u poglavlju „Državno blagodejanje“, stoji: „U ovoj školskoj godini primali su državno blagodejanje: Iz III razreda : Dimitrije Nikolić – 10 dinara; Luka Jovović – 68 dinara; i Milan Živković – 56. dinara; Iz IV razreda: Leposava Miljkovića – 40. dinara; i Hristina Delićeva 38. dinara.“.
2. Podatak o završenom 6. razredu Gimnazije u Kragujevcu preuzet je sa Svedočanstva zrelosti državne Devačke gimnazije, koju je Leposava Miljković završila u Sofiji 1905. godine.
3. Svedočanstvo zrelosti državne Devačke gimnazije u Sofiji Leposave Miljković čuva se u porodičnoj arhivi Marije Jugović, rođene Ivović (dalje u tekstu – porodična arhiva).
4. Diploma Istorijsko-filozofskog fakulteta Univerziteta u Sofiji Leposave Miljković, (porodična arhiva).
5. „Balkanski ratovi 1912–1913. godine mobilisali su celokupnu srpsku javnost. Sva ženska društva Kraljevine Srbije su aktivno učestvovala u sanitetskim službama. Beogradsko žensko društvo i Kolo srpskih sestara su osnovali svoje rezervne bolnice koje su radile u Beogradu, a članice iz unutrašnjosti su bile angažovane u drugim rezervnim bolnicama. Članice Odbora gospoda „Kneginja Ljubica“ su se takođe posle završenih bolničkih kurseva uključivale u rad vojnih i civilnih bolnica. Osim u negovanju, članice Društva su prikupljale, šile i prosleđivale Crvenom krstu i bolnicama preobuku i rublje za ranjenike, sanitetski materijal, posteljinu.“ U: Jasmina Milanović „Humanitarni rad i zadužbine odbora gospoda „Kneginja Ljubica“, Leskovački zbornik 55 (2015): 159, 160.
6. Ženska humanitarna društva koja su svoje pododbole i podružnice imale u Leskovcu bila su: Kolo srpskih sestara, Društvo „Kneginja Ljubica“, Beogradsko žensko društvo i dr.
7. Overu autentičnosti potpisa i pečata na Svedočanstvu zrelosti državne Devačke gimnazije u Sofiji, Ministarstvo prosvete Kraljevine Bugarske zavodi pod br. 13450, a Ministarstvo inostranih dela pod br. 2643.
8. Overu autentičnosti potpisa i pečata na diplomi Istorijsko-filozofskog fakulteta Univerziteta u Sofiji, Ministarstvo prosvete Kraljevine Bugarske zavodi pod br. 13449, a Ministarstvo inostranih dela Kraljevine Bugarske pod br. 2644.
9. Podatak o tačnom datumu upisa studija medicine u Ženevi (Švajcarska) dođen je iz arhive Univerziteta u Ženevi 26. februara 2019. godine.
10. Leposava Miljković je tokom studiranja u Ženevi stanovala privatno na sledećim adresama: Rue Grenus 15, Quai-Cheval-Blanc 17, Boulevard Carl-Vogt 75, Villa Emilienne, Rue des Maraîchers 42, Pl. Tacconnerie 3, Avenue du Mail 13,15, Boulevard Carl-Vogt 101. U: Živko V. Marković, Srbi u Švajcarskoj: studenti : 1863 –1918. I, (Cirih : Udruženje srpskih pisaca Švajcarske : Ž. Marković, 2018), 111.
11. Jasmina Milanović, „Mabel Gruić I Delfa Ivanić, dobročiiteljke srpskog naroda“, Istorija 20. veka 1 (2014): 9-26.
12. Dosije Leposave T. Miljković, studenta medicine u Ženevi, čuva se u Arhivu Srbije, u fondu Ministarstva prosvete u izbeglištvu – Krf (1916-1924), pod brojem 373-3-52 (Registar A/34).
13. Arhiv Srbije, fond Ministarstva prosvete u izbeglištvu – Krf (1916-1924) – 373-3-52, Molba br. 1310 (dalje u tekstu AS, MPs-Ž).
14. AS, MPs-Ž -373-3-52 , Dokument u kojem su popisane molbe, izveštaji, predračuni, i podaci o plaćenoj školarini i lečenju Leposave Miljković.
15. AS, MPs-Ž -374-1-100, Prijava za srpsku državnu pomoć.
16. AS, MPs-Ž-373-3-96, Spisak srpskih studenata u Švajcarskoj koji su primali državnu pomoć Ministarstva prosvete Kraljevine Srbije za Švajcarsku.
17. Dokument je dobijen iz arhive Univerziteta u Ženevi 26. februara 2019. godine.
18. Dokumenta vezana za Indeks ocena dobijena su iz arhive Univerziteta u Ženevi 26. februara 2019. godine.
19. Diploma Medicinskog fakulteta Univerziteta u Ženevi doktorke Leposave Miljković (porodična arhiva).
20. Doktorska teza dr Leposave Miljković (porodična arhiva).
21. Vera S. Gavrilović, Žene lekari u ratovima 1876 – 1945. na tlu Jugoslavije, (Beograd : Naučno društvo za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije, 1976), 21, 49.
22. Sreska bolnica u Leskovcu počela je sa radom 1. novembra 1909. godine.
23. Srpsko lekarsko društvo : spomenica : 1872 –1972, (Beograd : Srpsko lekarsko društvo, 1972): 116-124.
24. Srpsko lekarsko društvo osnovano je 1872. godine u Beogradu kao stručno udruženje lekara Srbije. Jedno je od najstarijih društvenih organizacija kod nas i jedno od najstarijih lekarskih društava u Evropi.
25. Srpsko lekarsko društvo : spomenica ... 123.
26. Srpska vojna komanda je početkom 1915. godine otvorila vojnu bolnicu u Leskovcu, u sali Gimnazije. Bolnica je radila sve do dolaska okupatorskih snaga 8. novembra 1915. godine. Doktorka koja je, nakon dolaska iz šabačke vojne bolnice 1915. godine, kao vojni lekar radila u 2. rezervnoj vojnoj bolnici u Leskovcu bila je dr Zorka Brkić Popović, rodom iz Šapca. Ubrzo se, prilikom povlačenja srpske vojske preko Albanije, teško razbolela zbog čega je prebačena u Vrњačku Banju u kojoj je preminula 30. novembra 1915. godine.
27. Arhiv Jugoslavije, fond Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja (personalije) - 39, f-201, Lični i službeni podaci (dalje u tekstu AJ-39, f-201, personalije).
28. „Prema odredbama Zakona o uređenju sanitarne službe i čuvanju narodnog zdravlja, koji je usvojila Kneževina Srbija, Leskovac je 1882. godine dobio

- prvog sreskog lekara...Te daleke 1882. godine za prvog sreskog lekara sreza leskovačkog imenovan je dr Đorđe Dalaropulović.“ U: Vlastimir Veljković, Razvoj zdravstva u Leskovcu, (Leskovac: Odbor za proslavu 100-godišnjice organizovane zdravstvene zaštite stanovništva i 75-godišnjice organizovane zdravstvene službe i stacionarnog lečenja bolesnih: 1982), [17].
29. Vukadin Ristić, Razvoj zdravstvene službe u leskovačkom kraju :1878 –2005, (Leskovac: Narodni muzej, 2006), 79.
30. Ukaz Petra I Karađorđevića, kralja Srba, Hrvata i Slovenaca i Aleksandra I Karađorđevića, naslednika prestola, K. Br. 19474 (1921), (porodična arhiva).
31. Ukaz Petra I Karađorđevića, kralja Srba, Hrvata i Slovenaca i Aleksandra I Karađorđevića, naslednika prestola, K. Br. 19474 (1921), (porodična arhiva).
32. Rešenje Ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca (Odeljenje za zdravstvenu službu), Z. Br. 19961 (1925), (porodična arhiva).
33. Rešenje Ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca (Odeljenje za zdravstvenu službu), Z. Br. 48305 (1925), (porodična arhiva).
34. Rešenje Ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca, Br. 15548 (1926), (porodična arhiva).
35. Uverenje Ministarstva prosvete Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca (Odeljenje za srednju nastavu), SNBr. 4906 (1928), (porodična arhiva).
36. Rešenje Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja Kraljevine Jugoslavije, O. Br. 12266 (1930), (porodična arhiva).
37. Dekret Kraljevske banske uprave Vardarske banovine, K. I Br. 15094 (1931), (porodična arhiva).
38. Izveštaj Komisije za ocenjivanje činovnika i službenika - Banovinska bolnica Vardarske banovine u Velesu, Br. 15 (1936), (porodična arhiva).
39. Dekret Kraljevske banske uprave Vardarske banovine, K. I Br. 1911 (1936), (porodična arhiva).
40. Sva navedena rešenja, ukazi, uverenja i dekreti o službenim nameštenjima od 1921. do 1936. godine, kao i fotografije, čuvaju se u porodičnoj arhivi.
41. Tokom izrade rada pronađen je samo jedan izvor o održanim predavanjima. „U toku ove godine Uprava je priredila jednu veliku uspelu zabavu i tri matinea. G-đa Dr. Leposava Vitanović je održala predavanje „O tuberkulozi“ na jednom matineu, a g. Dr. Kašiković o svojim utiscima u Leskovcu, na drugom matineu.“ U: „Izveštaj beogradskog ženskog društva i njegovih podružina za 1936 god.“, Domaćica : organ beogradskog ženskog društva, 1 (11. april 1937): 26.
42. AJ-39, f-201, personalije, List ličnih i službenih podataka.
43. Vukadin Ristić, Razvoj zdravstvene službe ... , 124.
44. „Prvi ginekolog koji je došao iz Beograda 1945. godine bio je dr Bogdan Vukčević. Do tada Ginekološko-akušerska služba nije imala svog ginekologa već su to obavljali hirurzi.“ U: Vukadin Ristić, „Počeci i razvoj zdravstvene službe u leskovačkom kraju“, Leskovački zbornik 52 (2012): 94.
45. Vukadin Ristić, Razvoj zdravstvene službe ... 124.
46. Vukadin Ristić, Razvoj zdravstvene službe ... 131, 132.
47. Osnovni cilj Podružnice SLD-a u Leskovcu bio je, pored afirmisanja značaja i uloge lekara u društvu, rad na intenzivnom razvoju zdravstvene službe uvođenjem savremenih dijagnostičkih metoda u lečenju, rad na prevenciji i sprovođenju zdravstvene zaštite stanovništva, kao i dalji rad na širenju zdravstvene kulture u Leskovcu i okolini.
48. Deo rada o životu i delu dr Leposave Miljković Vitanović zasnovan je na kazivanju njene kćerke Vasilje Vitanović, udate Ivović. Leposavin profesionalni rad prikazan je uz korišćenje raspoložive literature, dokumentacije iz porodične arhive, kao i dokumentacije iz Arhiva Srbije, Arhiva Jugoslavije i arhive Univerziteta u Ženevi.



# 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.

Radovi od 2023. godine štampaće se na srpskom i engleskom jeziku. Engleska verzija mora da bude lektorisana. Nekoristiti za prevod Google translate.

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 odgovara- ju 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 imejл Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podružnica.sldle@gmail.com

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne 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, reference, 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 imejл 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 segmenta 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, pu-

na imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvanican naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici 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 zaključima koji su objavljeni.

**Metode:** Opisati selekciju opservacionog 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 zapažanjima 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 sponzorstva, 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, Kallioniemi 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 imejlovim. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njen objavljinje. 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 celijama. 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 nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u 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, kilo-

gram - 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 sađe: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljinje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i održili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reproducovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljinje 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, imejlovim 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 zнатно će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljinja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Okrugna podružnica SLD Leskovac  
Glavni i odgovorni urednik  
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
Imejl: [podruznicaslde@gmail.com](mailto:podruznicaslde@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 objavljivanju 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





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