

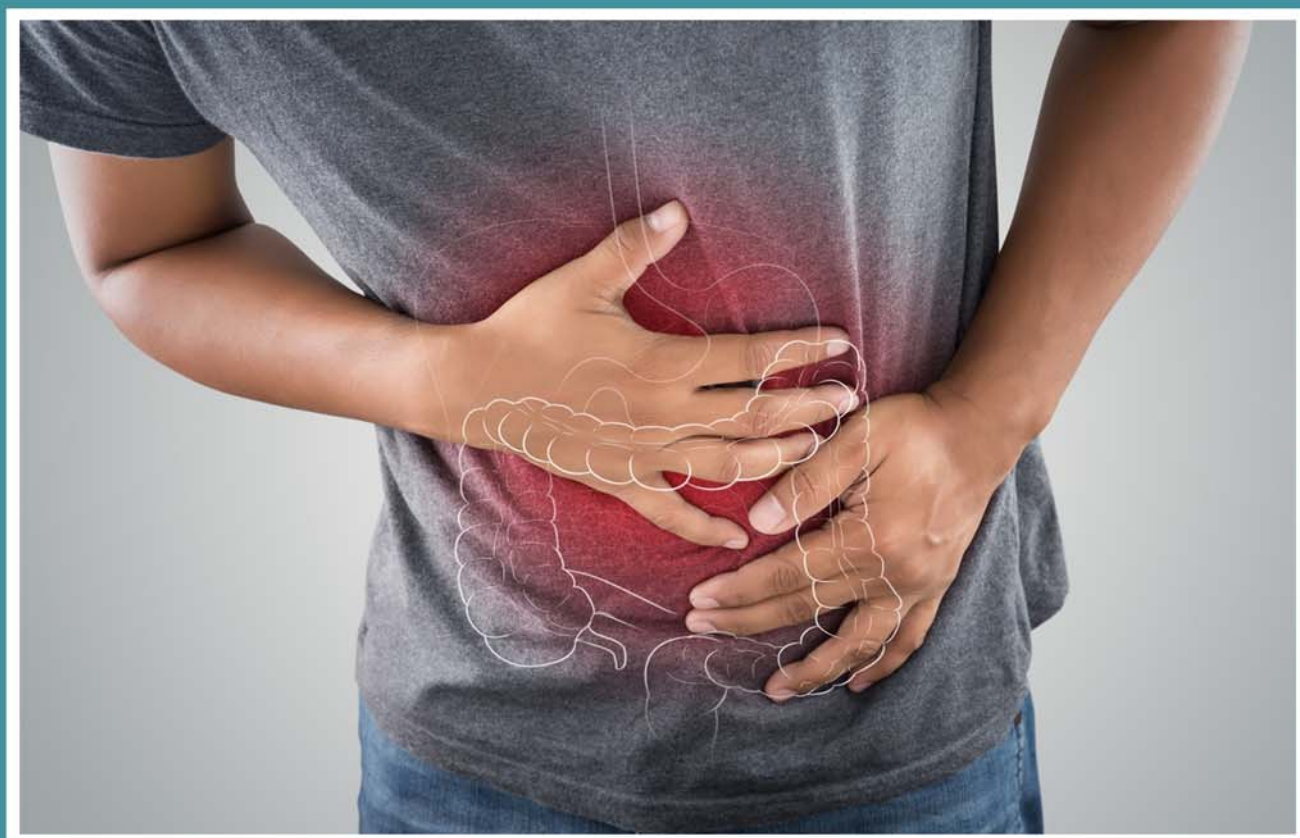
# A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



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

Vol 22, sveska 4, oktobar-decembar 2024.

ISSN 0352 - 4825





# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

## ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

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,  
Prim. 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-Đokić (Beograd),  
Akademik Goran Stanković, (Beograd),  
Prof. dr Gordana Kocić, dopisni član SANU (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),  
Prof. dr Milan T. Stojičić (Beograd),  
Dr sc. Goran Cvetanović (Leskovac),  
Prof. dr Gordana Stanković Babić (Niš),  
Dr sc. Rade R. Babić (Niš),  
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: Okružna podružnica SLD Leskovac

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

Štampa: SVEN - Niš  
Tiraž: 300 komada

Adresa uredništva: 16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411  
www.sld-leskovac.com E-mail: podruznica.sldle@gmail.com

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

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
HYGEAMQUE AC PANACEAM IUURO  
DEOSQUE OMNES ITEMQUE DEAS TESTES  
FACIO ME HOC IUSIURANDUM ET HANC  
CONTESTATIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO  
MEO INTEGRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM,  
HIGIJOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I  
POZIVAM ZA SVEDOKE SVE BOGOVE I  
BOGINJE, DA ČU OVU ZAKLETVU I OVO  
PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM MOĆIMA I  
SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI  
OČUVATI...

AMA

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

Naslovna strana: **Ulcerative Colitis**

---

<https://northeastdigestive.com/blog/what-is-the-difference-between-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/>

---

# SADRŽAJ

## CONTENTS

### ORIGINALNI RADOVI

#### ORIGINAL ARTICLES

**181. Upotrebna vrednost dvokomponentnog Mayo skora u kliničkom praćenju aktivnosti ulceroznog kolitisa - naši rezultati**

Use of two component Mayo score variant in follow up of ulcerative colitis activity - our results

Tomislav Tasić, S. Grgov, D. Benedeto Stojanov, B. Radovanović Dinić, I. Grgov, M. Grgov

### PREGLEDNI RADOVI

#### REVIEW ARTICLES

**191. Uloga feritina i perspektive njegovih novih primena**

The role of ferritin and perspectives of its new applications

Danijela Ristić Georgijev

### STRUČNI RADOVI

#### PROFESSIONAL ARTICLES

**201. Histerosalpingografska prezentacija anomalija materice**

Hysterosalpingographical presentation of uterine anomalies

Rade R. Babić, J. Popović, S. Babić, K. Babić, N. Babić, A. Jevremović

**207. Urografska prezentacija bolesnog bubrega**

Urographic presentation of diseased urosystem

Rade R. Babić, S. Babić, K. Babić, N. Babić, A. Jeremić, G. Stanković Babić

### PRIKAZ SLUČAJA

#### CASE REPORT

**213. Metastatski bazocelularni karcinom**

Metastatic basal cell carcinoma

Milan Stojičić, M. Marinković, M. Nikolić Živanović, M. Jurišić

### EDUKACIONI RADOVI

#### EDUCATION WORK

**219. Mehanizam nastanka rezistencije prema antibioticima i načini njenog izbegavanja**

The mechanism of resistance to antibiotics and ways to avoid it

Jelena Miljković, D. Bogdanović, S. Đorđević

**228. Jezičke nedoumice u medicini - kako pisati skraćenice**

Language conflicts in medicine - how to write abbreviations

Strahinja Babić, K. Babić, N. Babić, A. Jevremović, G. Stanković Babić, R. R. Babić

**232. Staračka nagluvost - presbiakuzija - bolest trećeg doba**

Senile deafness -Presbycusis- disease of the elderly

Jelena Petrović Kandić, M. Tikić, E. Stanković, K. Antić

### Uputstvo autorima

#### Instructions to authors



## ORIGINALNI RADOVI

Primljeno: 18. XII 2024.  
Prihvaćeno: 18. XII 2024.

## UPOTREBNA VREDNOST DVOKOMPONENTNOG MAYO SKORA U KLINIČKOM PRAĆENJU AKTIVNOSTI ULCEROZNOG KOLITISA - NAŠI REZULTATI

Tomislav Tasić<sup>1</sup>, Saša Grgov<sup>1</sup>, Danijela Benedeto Stojanov<sup>2</sup>,  
Biljana Radovanović Dinić<sup>2</sup>, Ivan Grgov<sup>3</sup>, Milica Grgov<sup>4</sup>

1. General Hospital Leskovac, Gastroenterology Department, Leskovac, Serbia
2. Gastroenterology Clinic, Clinical Center Nis, Nis, Serbia
3. General Hospital Leskovac, Department of Surgery, Leskovac, Serbia
4. Pulmology Clinic, Clinical Center Nis, Nis, Serbia

### SAŽETAK

Uvod: Ulcerozni kolitis (UC) spada u grupu inflamatornih bolesti creva (IBD), hronične zapaljenjske bolesti sa recidivima. Javlja se u bilo kom životnom dobu, češći kod mladih i ljudi srednjih godina. Incidencija u SAD je oko 10-12 slučajeva godišnje na 100.000, sa vrhuncem incidencije u dobi od 15-25 godina, a prevalencija je 1/1000. Zapaljenje gotovo uvek zahvata rektum, kontinuirano je i može zahvatiti celo debelo crevo, širi se u sluzokoži i u manjoj meri u submukozi. Glavne histološke karakteristike su apscesi kripe, poremećena arhitektura kripe i iscrpljivanje mucina. U 55% slučajeva bolest ima oblik proktitisa, u 30% oblik levostranog kolitisa, a u 15% ekstenzivnog kolitisa. Reč je o hroničnoj inflamatornoj bolesti, koja nameće potrebu za preciznijim merenjem stepena njegove aktivnosti. Kliničari koriste laboratorijske parametre kao što su sedimentacija (ESR), C-reaktivni protein (CRP), leukociti (WBC) ili trombociti (Plt), povezane sa čestim invazivnim metodama (endoskopske procene) za procenu aktivnosti ulceroznog kolitisa (UC). Koriste se Povell-Tuck indeks ili Mayo skor sličan Indeksu aktivnosti bolesti (DAI) koji su opisali Sutherland et al. Povell-Tuck indeks iz 1978. uključuje neke laboratorijske parametre kao što su ESR, RBC (crvena krvna zrnca), Alb. (albumini), ili klinički parametri kao što su prisustvo tahikardije, povišena temperatura, dehidracija. Cilj rada: Prikazati vrednost kliničkih skorova u proceni aktivnosti UC, uporediti skorove i individualne laboratorijske parametre u proceni aktivnosti UC. Materijali i metode: Retrospektivno istraživanje sprovedeno na pacijentima lečenim na Odeljenju za gastroenterologiju i hirurgiju Opšte bolnice Leskovac i Klinici za gastroenterologiju Kliničkog centra Niš, od januara 2015. do decembra 2019. godine. Dijagnoza je postavljena na osnovu anamneze, kliničkih parametara, laboratorije, endoskopije sa patohistologijom, radioloških istraživanja. Obuhvaćeni su pacijenti starosti od 18 godina do 83 godine, prosečne starosti 54,69 ± 17,32 godine. Ukupno je bilo 72 pacijenta, 41(57%) muškaraca i 31(43%) žena, i podeljeni su prema kliničkim parametrima u tri grupe povezane sa aktivnošću bolesti: blaga (10 pacijenata, 13,9%), umerena (47 pacijenata, 65,3%) i teška (15 pacijenata, 20,8%) bolest. Koristili smo i upoređivali vrednosti kompletnog i parcijalnog, kao i numeričkog dvokomponentnog skora za praćenje aktivnosti bolesti, zajedno sa endoskopskim i laboratorijskim parametrima. Koristili smo Pearsonov korelacioni test i Student t statističke testove. Rezultati: Pokazali smo statistički značajnu korelaciju između Mayo skora i pojednostavljenog parcijalnog ( $r_s = 0,93$ ,  $p_s = 0,01$ ) i numeričkog Mayo skora ( $r_s = 0,73$ ,  $p_s = 0,01$ ) u proceni aktivnosti UC, kao i između parcijalnog i numeričkog Mayo skora, rezultat ( $r_s = 0,81$ ,  $p_s = 0,01$ ). Tako smo dokazali da delimični Mayo rezultati i numerički rezultati od 6 bodova sastavljeni samo od komponenti kao što su broj stolice i krvarenje mogu biti jednako efikasni kao i puni Mayo rezultati u proceni aktivnosti UC i određivanja kliničkog odgovora kod pacijenata. Na osnovu značajnih razlika između kliničkih stadijuma UC, detektovali smo različite nivoe ESR ( $p < 0,05$ ), Fe (serumsko gvožđe) ( $p < 0,05$ ) i Albumina ( $p < 0,05$ ). Zaključak: Značaj ovih parametara je da se postiže jednostavna procena aktivnosti bolesti, bez česte upotrebe invazivnih metoda, sa veoma koreliranom vrednošću sa kompletnim Mayo skorom i numeričkim dvokomponentnim skorom. Od laboratorijskih parametara, nivo ESR, Fe i Albumina mogao bi da igra značajnu ulogu u proceni aktivnosti UC.

Ključne reči: ulcerozni kolitis, Mayo skor, korelacija.

### SUMMARY

Introduction: Ulcerative colitis (UC) belongs to the group of inflammatory bowel disease (IBD), a chronic inflammatory disease with relapses, occurs at any age, more common in young or middle-aged people. The incidence in the US is around 10-12 cases per year per 100,000, with a peak incidence at the age of 15-25, and the prevalence is 1/1000. Inflammation almost always affects the rectum, is continuous and can affect the entire colon, spreads in the mucosa and to a lesser extent in the submucosa. The main histological features are crypt abscesses, disturbed crypt architecture and mucin depletion. In 55% of cases disease has a form of proctitis, in 30% has the form of left-sided colitis, and in 15% as extensive colitis. It is a chronic inflammatory disease, which imposes the need for more precise measurement of the degree of its activity. Clinicians use laboratory parameters such as sedimentation (ESR), C reactive protein (CRP), Leucocytes (WBC) or platelet (Plt), associated with frequent invasive methods (endoscopic assessments) for assessing the activity of UC. Powell-Tuck index or Mayo score similar to the Disease Activity Index (DAI) described by Sutherland et al., are used. Powell-Tuck index from 1978 includes some laboratory parameters like ESR, RBC (red blood cells), Alb. (albumins), or clinical parameters such as the presence of tachycardia, elevated temperature, dehydration. Aim of the study: To show the value of clinical scores in assessing UC activity, to compare scores and individual laboratory parameters in the assessment of UC activity. Materials and methods: Retrospective study conducted on patients treated at the Department of Gastroenterology and Surgery of the General Hospital Leskovac and Gastroenterology Clinic of Clinical Center Nis, from January 2015 to December 2019. Diagnosis based on history, clinical parameters, laboratory, endoscopy with pathohistology, radiological exploration. Patients older than 18 years, and up to 83 years are included, average age 54.69 ± 17.32 years. Total of 72 patients, 41(57%) men and 31(43%) women, and divided, according to clinical parameters into three groups related to disease activity: mild (10 patients, 13.9%), moderate (47 patients, 65.3%) and severe (15 patients, 20.8%) disease. We used and compared the values of complete and partial, as well as numerical two-component score to monitor disease activity, together with endoscopic and laboratory parameters. We used Pearson correlation test and Student t statistical tests. Results: We demonstrated a statistically significant correlation between the Mayo score and the simplified partial ( $r_s = 0.93$ ,  $p_s = 0.01$ ) and numerical Mayo score ( $r_s = 0.73$ ,  $p_s = 0.01$ ) in the assessment of UC activity, as well as between the partial and numerical Mayo score ( $r_s = 0.81$ ,  $p_s = 0.01$ ). We have thus proved that partial Mayo scores and 6-point numerical scores composed only of components such as stool count and bleeding can be as effective as full Mayo scores in assessing UC activity and determining the clinical response in patients. Based on significant differences between clinical stages of UC, we detected different levels of ESR ( $p < 0.05$ ), Fe (serum iron) ( $p < 0.05$ ), and Alb. ( $p < 0.05$ ). Conclusion: The significance of these parameters is that a simple assessment of disease activity is achieved, without frequent use of invasive methods, with a very correlated value with the complete Mayo score and numeric two component score. Of the laboratory parameters, level of ESR, Fe, and Alb., could play a significant role in assessing UC activity.

Key words: Ulcerative Colitis, Mayo Score, Correlation.

## INTRO DUCTION

Ulcerative colitis (UC), which belongs to the group of inflammatory bowel diseases (IBD), is a chronic inflammatory disease with relapses, which occurs at any age, but more often in younger or middle-aged people. The annual incidence of UC is 24.3 per 100,000 person-years in Europe, 6.3 per 100,000 person-years in Asia and the Middle East, and 19.2 per 100,000 person-years in North America. The highest prevalence of UC is in Europe, 505 per 100,000 persons; North America, 249 per 100,000 persons; The incidence in the USA is somewhere around 10-12 cases per 100,000 per year, with the peak incidence at the age of 15-25 years, and the prevalence is 1/10,000 [1].

The inflammation almost always affects the rectum, it is continuous and can affect the entire colon, it spreads in the mucosa and to a lesser extent in the submucosa. The main histological characteristics are crypt abscesses, disturbed crypt architecture and mucin depletion [2]. In 55% of cases it appears in the form of proctitis, in 30% it has the form of left-sided colitis (up to F. Lientalis) and in 15% as extensive colitis, with involvement of the transferum and more proximally [3, 4]. It is a chronic inflammatory disease prone to relapses, which necessitates a more precise measurement of the degree of its activity. Many clinicians use simple laboratory parameters such as sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), Le count (WBC) or platelet count (Plt). In clinical studies, these parameters are often accompanied by frequent invasive methods (endoscopic evaluations), with the necessary adequate preparation. For the purpose of evaluating the activity of ulcerative colitis (UC), the Mayo score, Powell-Tuck index, or Mayo score similar to the Disease Activity Index (DAI) described by Sutherland et al. The Powell-Tuck index from 1978 also includes some laboratory (Se, RBC/Hct, Alb) and clinical parameters such as the presence of tachycardia, elevated temperature, dehydration, etc. [5].

In recent years, the literature has emphasized the importance of the so-called "mucosal healing" parameter, as the ultimate goal of success-

ful UC therapy, as a short-term and long-term prognosis parameter. Definition of endoscopic remission: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) 0, and reduction of Mayo endoscopic score  $\geq 1$  or reduction of UCEIS  $\geq 2$  to define endoscopic response to therapy in UC, and the term of histological healing is also an option, the parameters of which are still incompletely defined [6]. There is still no valid definition of histological healing, but it has been suggested that this term could mean the absence of fragility, bleeding, erosion and ulceration in all considered segments of the intestine [7]. The most frequently applied pathohistological scores are Geboes score and Nancy score [8].

In this regard, endoscopy could be taken as the "gold standard" in the assessment of UC activity, especially in the follow-up protocols of larger studies. In the study by Schoepfler et al., it was proven that for ileocolonic and colonic localization of the disease, elevated fecal markers, calprotectin and lactoferrin, as well as PMN elastase in the study by Langhorstai et al. from 2016, can be a reliable surrogate marker for endoscopically and histologically inactive IBD [9, 10].

Aomatsu et al show that the faecal level of CHI3L1 /Chitinase 3-like-1 (CHI3L1) shows a strong affinity for chitin, a polymer of N-acetylglucosamine, which can be useful in assessing the severity and activity of mucosal inflammation in pediatric IBD patients, in the adult population Buisson and colleagues also prove a good correlation of the level of both biohumoral markers with the endoscopic degree of IBD activity [10-12].

Thorsvik et al prove that Fecal NGAL /Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)/ also known as lipocalin 2 is a promising biomarker for IBD. Existing biomarkers are mostly in granulocytes, NGAL is mostly with epithelial localization and can provide additional diagnostic quality [13].

## OBJECTIVE OF THE STUDY

To show the utility value of clinical scores in the assessment of UC activity.



To compare endoscopic and simplified scores in the assessment of UC activity.

To compare scores and individual biohumoral parameters in the assessment of UC activity.

**MATERIAL AND METHODS**

Retrospective study conducted on patients treated at the Gastroenterology Department of Leskovac General Hospital from January 2015 to December 2019. Diagnosis based on history, clinical parameters, laboratory, endoscopy with pathohistology, radiological exploration. Patients older than 18 years were included. and up to 83 years, average age  $54.69 \pm 17.32$  years. a total of 72 patients, 41 men and 31 women, and divided, according to clinical parameters, into three groups according to disease activity: mild, moderate and severe form of the disease.

All patients underwent clinical and laboratory examination with reference to parameters of inflammation, ESR, WBC, CRP, HG, Hct, RBC, Alb, Plt, Fe, MCV, with mandatory endoscopic and pathohistological confirmation of the disease. All patients were classified by grade according to the clinical and endoscopic parameters contained in the Mayo score.

According to the clinical and endoscopic parameters contained in the Mayo score, all patients were classified according to the severity of the disease into three groups. BYOCHEMICAL ANALYZER AU-680-ZA of the central biochemical laboratory of the Clinical Center was used for biohumoral analysis and Olympus video colonoscope, Olympus EXERA CV-160 video processor, with CLV-160 xenon light source was used for endoscopic examinations of patients.

UC activity in patients was also assessed according to the parameters included in the partial Mayo score, which does not include endoscopy parameters, as well as according to the simplest 6-point Likert scale which grades only the number of stools and the degree of bleeding. The values obtained by these scores were compared using the Pearson correlation statistical test. The mean values of certain laboratory parameters between these groups were compared and statistically analyzed.

Statistical tests of arithmetic mean, standard deviation,  $\chi^2$  test with Yates correction, correlation test and Student's t test were used.

**RESULTS**

Our study included a total of 72 patients with UC, of which 41 were male and 31 were female. According to our results, gender does not affect the severity of the clinical picture, using the Chi square test.  $\chi^2=0.98 < \chi^2 (1 \text{ and } 0.05)= 3.84$  and  $p>0.05$ . Odds ratio=  $1.17(0.67<OR<4.34)$  RR= $1.07(0.67<RR<1.71)$  Taylor series 95% . Confident Limits for RR.

The average age of patients with a mild form of UC is 55.1 years. And in the groups with moderate and severe form it was 54.69 years.  $t= 0.94 < t(SS \text{ and } 0.05) = 1.99 \Rightarrow (p>0.05)$ , there is no statistically significant difference in the average age (Diagram 1.). There is also no statistically significant difference between the group with mild and severe form of UC,  $t= 0.67 < t(SS \text{ and } 0.05) = 2.06 (p>0.05)$  (Diagram 2).

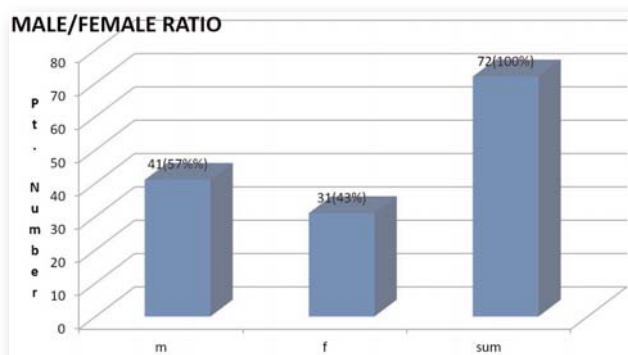


Diagram 1. Ratio of gender representation of patients in the examined population

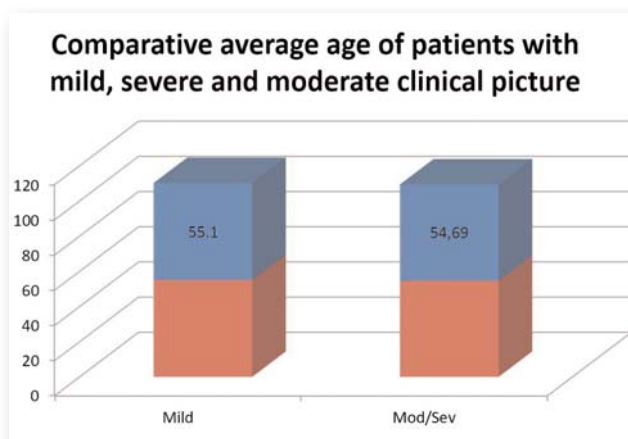


Diagram 2. Comparative average age of patients with mild, severe and moderate clinical picture.

In the observed population, the group with a moderate severity of the clinical picture (47 patients) is the most numerous, then the group with a severe clinical picture (15 patients) and finally the group with a mild form (10 patients). The average values of the complete Mayo score differ significantly between mild and severe forms of UC,  $t=4.81 > t(23, i 0.05)=2.07$ , The values of the numerical Mayo score also differ significantly between the mild and severe stage,  $t=6.09 > t(23 \text{ and } 0.05)=2.07$  (Diagram 3).

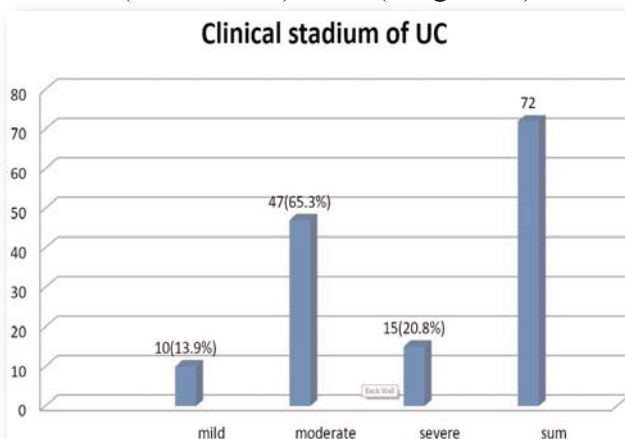


Diagram 3. Proportion of patients according to clinical stage

In the observed population, there was correlation of endoscopic extension and clinical degree of disease activity.  $r=0.56$  The correlation between the degree of endoscopic extension and the clinical stage of disease activity/Mayo score/ which was established in the observed population belongs to the correlations of the medium degree of connection  $p < 0.01$  (Diagram 4).

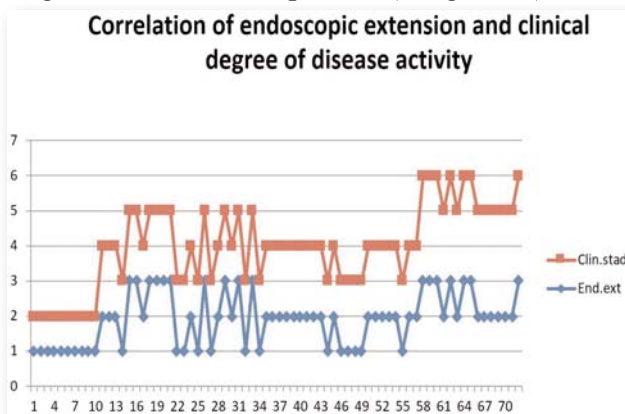


Diagram 4. Correlation of endoscopic extension and clinical degree of disease activity.  $r=0.56$  The correlation between the degree of endoscopic extension and the clinical stage of disease activity/Mayo score/ which was established in the observed population belongs to the correlations of the medium degree of connection  $p < 0.01$ .

$r=0.92$  Correlation ratio between the Mayo value and the partial Mayo score of UC activity in the observed population,  $p < 0.01$ , there is a high degree of positive correlation (Diagram 5).

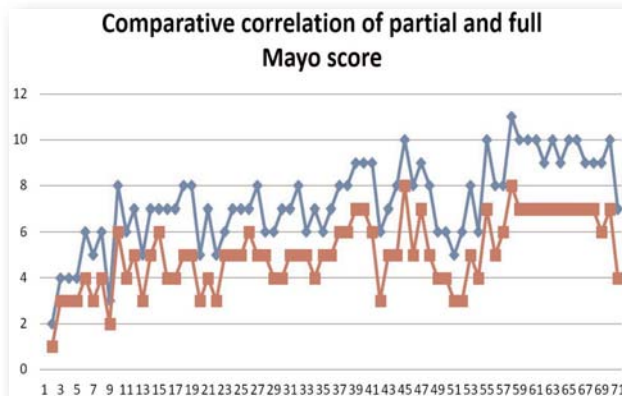


Diagram 5. Comparative correlation of partial and full Mayo score

$r=0.73$  Correlation ratio between the Mayo value and the numerical Mayo score of UC activity in the observed population,  $p < 0.01$ , there is a high degree of positive correlation. (Diagram 6).

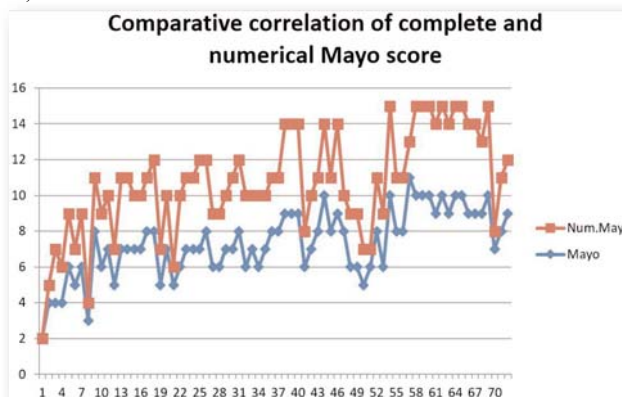


Diagram 6. Comparative correlation of complete and numerical Mayo score

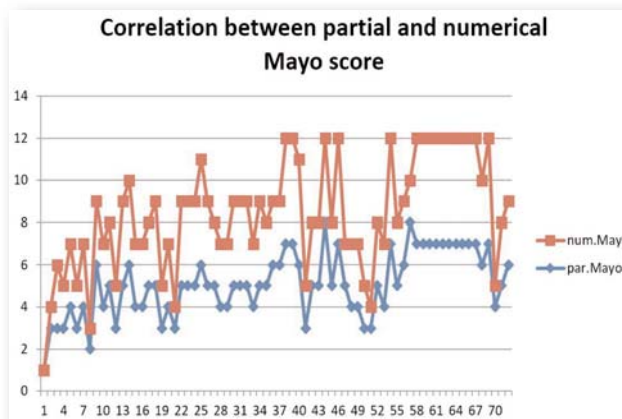
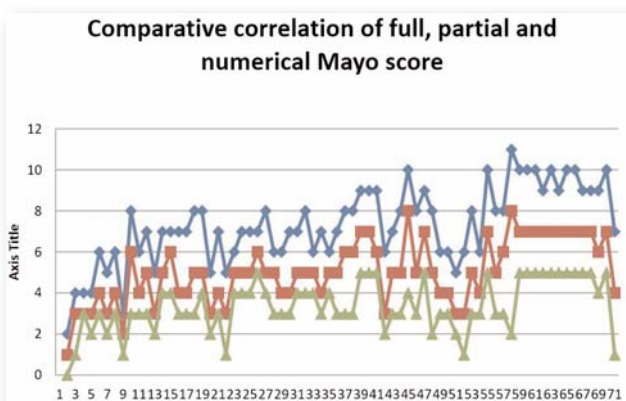


Diagram 7. Comparative correlation of partial and numerical Mayo score.  $r=0.81$  Correlation of the value of the partial Mayo score and the average score of 6 points of UC activity in the observed population, shows a high degree of positive association  $p < 0.01$

The Diagram 8. shows a comparative correlation of the values of the complete, partial and numerical Mayo score in the examined population, a high degree of correlation has been proven between all the mentioned variants of the Mayo score, i.e. Between complete and partial  $r=0.93$  ( $p=0.01$ ), as well as between complete and numerical two-component Mayo score version  $r=0.73$  ( $p=0.01$ ), including a high correlation between partial Mayo and two-component numerical Mayo score.



**Diagram 8.** Comparative correlation of full, partial and numerical Mayo score.

On Table 4. biohumoral analyzes were presented, the mean values of which were compared between groups, and the Student's T test found significant differences between groups with mild and severe forms of UC when it comes to CRP values,  $t=2.73 > t(23 \text{ and } 0.05)=2.07$   $p < 0.05$ ;

**Table 1.** Descriptive statistics of biohumoral findings of mild form of UC.

Mild UC	N	Mean	STDEV
CRP	10	20.55	24.54
ESR	10	17.90	11.76
RBC	10	4.33	0.61
Hg	10	124.7	29.58
Hct	10	37.23	8.00
WBC	10	8.15	3.51
Plt	10	323.1	130.48
Fe	10	14.28	8.54
MCV	10	75.75	7.81
Alb	10	40.3	5.25

**Table 2.** Descriptive statistics of biohumoral findings of the moderate UC group.

Moder. UC	N	Mean	STDEV
CRP	47	47.69	53.99
ESR	47	40.60	25.85
RBC	47	3.99	0.75
Hg	47	121.68	21.18
Hct	47	44.83	57.7
WBC	47	8.62	3.15
Plt	47	290.48	131.08
Fe	47	8.71	6.06
MCV	47	77.48	4.91
Alb	47	35.74	6.36

**Table 3.** Descriptive statistics of biohumoral findings of the group of severe form of UC.

Severe UC	N	Mean	STDEV
CRP	15	90.70	79.95
ESR	15	73.53	34.9
RBC	15	3.90	0.72
Hg	15	106.26	23.27
Hct	15	33.14	4.72
WBC	15	12.55	4.70
Plt	15	404.13	147.30
Fe	15	4.80	3.84
MCV	15	76.33	6.67
Alb	15	30.8	6.18

**Table 4.** Significance of differences between laboratory parameters depending on the severity of the clinical picture.

	CRP	ESR	RBC	Hg	Hct	WBC	Plt	Fe	MCV	Alb
Mild/Sev	Sign.	Sign.	NS	NS	NS	Sign	NS	Sign	NS	Sign

ESR values also differ significantly between these groups of patients by Student's T test  $t=2.82 > t(23 \text{ and } 0.05)=2.07$   $p < 0.05$ ;

It was found that WBC values differ significantly between these groups by Student's T test,  $t=2.58 > t(23 \text{ and } 0.05)=2.07$   $p < 0.05$ ;

When it comes to serum Fe values, a statistically significant difference was found by

Student's T test between these groups of patients  $t=3.88 > (23 \text{ and } 0.01) = 2.82 p < 0.01$ ;

Albumin values are significantly different between these groups of patients by Student's T test  $t=4.07 > (23 \text{ and } 0.01) = 2.82 p < 0.01$ ;

A statistically significant difference between the mean values of the Mayo score in patients with mild and severe forms of UC was also verified, Student's T test,  $t=6.09 > (23 \text{ and } 0.01) = 2.82 p < 0.01$ ;

## DISCUSSION

UC is an idiopathic disease that occurs as a result of the interaction of genetic factors and exposure to environmental factors. Crohn's disease (CD) and UC do not show extreme differences between the sexes in both incidence and prevalence, only sporadic evidence not based on large, well-designed studies indicated that female gender is related to the clinical picture in CD, while UC is more often present in males, according to Goodman et al. [14], which is in accordance with the results of our study, where the  $\chi^2$  test proved that there is no significant difference in the distribution of the clinical degree of severity of UC of the observed group according to gender, as well as that there is no significant difference in the average age of patients between patients with the most severe and the mildest clinical picture. Extraintestinal manifestations, especially rheumatological conditions and Fe-deficient anemia, in many studies were more often manifested in females, but those studies were geographically limited and with a small number of subjects, and it is believed that these tendencies could be related to the influence of hormonal status in women. In these studies, an increased incidence of colorectal cancer (CRC) was established in male patients with long-standing IBD compared to females, and in connection with the potential influence of hormonal factors on the course of the disease and pregnancy, it is recommended that fertile women with IBD should plan possible conception in periods of disease remission [14, 15].

The highest percentage of patients in our study, about 65%, belonged to the group of mo-

derate disease activity according to the applied Mayo score, and about 13% had a mild and 20% with a severe clinical picture, there is also a positive correlation with the endoscopic extent of the disease medium grade, as we proved in our study, which is also mentioned by Balint et al. in their study on 104 patients, published in 2018, in which they offered a modified panMayo score of a maximum of 45 points in which, in addition to the usual endoscopic Mayo score added and calculated value of the score of endoscopic expansion, as a parameter of correlation of endoscopic and clinical activity of the disease and endoscopic degree of extensivity. The PanMayo score showed a moderate degree of correlation with the endoscopic Mayo score and a high degree of correlation with the partial Mayo score, while the correlation of endoscopic extension and endoscopic Mayo score was not significant. It is significant that in this study the authors also found a high correlation between the PanMayo score and the histological score according to Riley, although other studies mention a lower degree of correlation (medium degree) of clinical and histological scores, although different histological scores are questionable as Nancy and Geboes [16].

In our series of patients, we proved a high degree of correlation ( $r=0.92$ ) between the values of the full and partial Mayo score, which includes clinical parameters without endoscopy, which is shown by the coincidence of the curves in our study. This data is supported by the statements in the review paper of Peyrin-Biroulet and associates from 2016 [17]. Lewis et al. in their study from 2008, on 45 subjects, also showed a useful value with a high degree of correlation of the partial and complete Mayo score for monitoring the condition of patients during treatment with Rosiglitazone [18]. Our study shows the close correlation curve between the full Mayo score and the numerical two-component so-called Likert scale, in our group of patients it was established that there is a high degree of correlation/ $r = 0.73$ / between these scores, with a high degree of correlation between the partial Mayo score and the two-component Likert score ( $r = 0.81$ ), as well as the comparati-

ve correlation curves of all three variants of the Mayo score used in our study, which is similar to the results of the study by Lewis et al. [19] from 2008 with 105 patients where the established degree of correlation between these scores was  $r=0.88$ . According to Higgins et al., who in their series of 66 patients compared the correlation of invasive and non-invasive scoring systems (St. Marks index and UCDAI with SSCAI and SEO index), a high degree of correlation was also found (0.86 and 0.70), so that the authors conclude that the contribution of the endoscopic component in the standard scores for assessing UC activity is small, and that for a satisfactory clinical assessment it is sufficient to monitor parameters such as stool frequency and the occurrence and degree of bleeding, analogous to the Likert score used in our study, which is of importance for simplification and better patient compliance in clinical studies [20]. In the study by Pagnini et al [21] on 75 patients from 2015, a high degree of correlation of clinical and indices that also imply the use of endoscopic criteria was also proven, with a slightly lower degree of correlation (medium degree, for the Mayo score  $r=0.35$ ) with histological scores. However, the authors conclude that the histological analysis of inflammatory changes in UC provides additional contribution in the prognostic sense and predictive significance regarding the risk of possible future exacerbation, i.e. that minimal histological changes (especially related to the degree of presence of basal plasma cells in the mucosa) probably mean a longer period of remission. Descriptive statistical values of the group of patients with a mild form of UC are shown, descriptive statistical values of the group with a moderate and severe form of UC also. It is observed that there is a visible deviation in the values of certain biohumoral parameters, especially between the groups with a mild and severe form of the disease.

In our series of patients, the Student's t test found a statistically significant difference in the mean values of CRP between the groups with severe and mild clinical picture, which is in accordance with the found good correlation of CRP and clinical scores for UC in the aforemen-

tioned study by Pagnini et al. [21]. We also found a statistically significant difference in the mean value of Le between the mentioned groups of patients, which is analogous to the results of a prospective study by Ricanek et al [22]. We do not find a significant alteration of the number of platelets in connection with the activity of UC. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) is the next biohumoral parameter that in our study also differs significantly between the group with a mild and severe clinical picture and can be monitored as an indicator of the degree of IBD activity, which correlates with other clinical and biohumoral parameters, as stated in review work by Rodriques and associates from 2020 [23]. A significant difference in serum albumin level was found between the groups with mild and severe clinical form of patients in our study, analogous to the results of the study by Mak and associates from 2020 [24], which was conducted on 113 patients, and which also proved the importance of biohumoral markers such as are the level of Albumin, CRP, platelets, hemoglobin, ESR, but also fecal markers (Calprotectin, FIT) in monitoring the activity of IBD. Finally, the registered level of serum iron in patients in our study differs significantly between the groups with mild and severe form of UC. In the review work of Nielsen and associates from 2018 [25], a significant number of patients with IBD have a reduced level of serum iron and transferrin saturation, according to these authors, a "cut off" value of 16% saturation is indicated for substitution therapy with Fe preparations, although a value of 20% is often mentioned in the literature due to the presence of the inflammation factor. Serum ferritin is also an important parameter according to these authors, because its value in patients with IBD is partially influenced by different degrees of inflammation, which through increased expression due to cytokine stimulation can raise ferritin values independently of the level of available iron. Therefore, in these conditions, a ferritin level below 30  $\mu\text{g/L}$  is certainly considered an iron deficiency, but also a ferritin value over 100  $\mu\text{g/L}$ , due to the presence of chronic inflammation, can be associated with functional anemia and iron defi-

ciency. In patients with more severe forms of IBD and more pronounced inflammation, as well as in patients who show intolerance or poor response to oral therapy and in conditions where a rapid therapeutic response and improvement of quality of life is required, parenteral preparations of Fe for i.v. application are indicated, with adequate dosage according to the calculated total iron deficit in the body, as well as monitoring for possible adverse reactions (anaphylaxis)<sup>25</sup>. The retrospective character of our study and the relatively small number of patients are its limiting factors of objectivity, which imposes the need for further research on a more representative sample as well as a possible meta-analysis of data obtained from a larger number of similar studies published so far.

## CONCLUSION

We proved a statistically significant correlation between the Mayo score and simplified partial and numerical Mayo scores in the assessment of UC activity, as well as between the partial and numerical Mayo scores. Likert scores composed only of components such as stool count and bleeding may be as effective as the full Mayo score in assessing UC activity and determining clinical response in patients. The importance of these parameters is that a quick and simple assessment of disease activity is achieved, without the frequent use of invasive methods (endoscopic evaluations), with a highly correlating value with the complete Mayo score, which is more convenient for patients and can increase compliance. The correlation between the degree of endoscopic extension and the clinical stage of disease activity (by the Mayo score) has been proven. Further research on a larger number of patients in the assessment of these indicators of UC activity is necessary for a better assessment of their validity. In our study, no significant difference in the frequency or severity of the clinical picture of UC between the sexes was proven. In our study, no significant correlation between the average age by clinical stages was proven. Of the laboratory parameters, based on significant differences between

the clinical stages of UC, the level of CRP, ESR, Le, Fe and Alb could play a significant role in the assessment of UC activity.

## References

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.k
2. James SD, Wise PE, Zuluaga-Toro T, Schwartz DA, Washington MK, Shi C. Identification of pathologic features associated with "ulcerative colitis-like" Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13139-13145.
3. Pezerović D, Zulj M, Klarin I, Majnarić L, Vcev I, Vcev A. Clinical expression of inflammatory bowel diseases--a retrospective population-based cohort study; Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 2010. *Coll Antropol*. 2013 Sep;37(3):919-27.
4. Raine T, a, Bonovas S, Burisch J et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2022 Jan; 16(1): 2–17.
5. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut*. 2005;54:782–8.
6. Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Pariente B, Pineton de Chambrun G, Walsh AJ, Panes J, Travis SP, Mary JY, Marteau P. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(6):801-813.
7. Maneesh D, and. Loftus EV, Jr., Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease - A True Paradigm of Success? *MD Gastroenterology & Hepatology* 2012 Jan; 8(1):29-38.
8. Yarlak A Kaye William M, Nag A. The impact of clinical symptoms and endoscopic and histologic disease activity on health related quality of life in patients with ulcerative colitis following treatment with multimatrix mesalazine. *Quality of Life Research* (2021) 30:1925–1938
9. Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, Cribblez DH, Seibold F. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Oct;50(10):1697-706.
10. Langhorst J, Boone J, Lauche R, Rueffer A, Dobos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 10, Issue 7, July 2016, Pages 786–794,
11. Aomatsu T, Imaeda H, Matsumoto K, Kimura E, Yoden A, Tamai H, Fujiyama Y, Mizoguchi E, Andoh A. Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of dis-

- ease activity in paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):941-8.
12. Buisson A, Vazeille E, Minet-Quinard R, Goutte M, Bouvier D, Goutorbe F, Pereira B, Barnich N, Bommelaer G. Faecal chitinase 3-like 1 is a reliable marker as accurate as faecal calprotectin in detecting endoscopic activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(10):1069-79.
  13. Thorsvik S, Bakke I, van Beelen Granlund A, Røyset ES, Damås JK, Østvik AE, Sandvik AK. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the gut in Crohn's disease. *Cell Tissue Res.* 2018 Nov;374(2):339-348.
  14. Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(12):740-754.
  15. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA, Citera G, Arturi P, Sampaio-Barros PD, Flores Alvarado DE, Burgos-Vargas R, Santos E, Palleiro D, Gutiérrez MA, Vieyra-Sousa E, Pimentel-Santos F, Paira SO, Berman A, Barrezueta CV, Vazquez-Mellado J, Collantes-Estevez E; RE-SPONDIA Group. Fundación Reumatológica Argentina Dr. Osvaldo García Morteo. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(51):e5652.
  16. Bálint, A., Farkas, K., Szepes, Z. et al. How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system. *BMC Gastroenterology* (2018) 18:7.
  17. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, Colombel JF, Hanauer SB, Rycroft B. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar;14(3):348-354.
  18. Lewis JD, Lichtenstein GR, Deren JJ, et al. Rosiglitazone for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2008;134(3):688-695.
  19. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-1666.
  20. Higgins P, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is Endoscopy Necessary for the Measurement of Disease Activity in Ulcerative Colitis? *Am J Gastroenterol* 2005;100:355-361.
  21. Pagnini C, Menasci F, Festa S, Rizzati G, Corleto VD et al. Application of clinical indexes in ulcerative colitis patients in regular follow-up visit: correlation with endoscopic "mucosal healing" and implication for management. Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3674-3681.
  22. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46: 1081-1091.
  23. Rodrigues BL, Mazzaro MC, Nagasako CK, Ayrizono MLS, Fagundes JJ, Leal RF. Assessment of disease activity in inflammatory bowel diseases: Non-invasive biomarkers and endoscopic scores. *World J Gastrointest Endosc.* 2020;12(12):504-520.
  24. Mak LY, Tong TSM, Cheung KS, Chen LJ, Lui KL, Lau KS, Leung WK. Combined Use of Common Fecal and Blood Markers for Detection of Endoscopically Active Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Mar;11(3):e00138.
  25. Nielsen OH, Soendergaard C, Elbaek Vikner M, Weiss G., Rational Management of Iron-Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2018, 10, 82.





**PREGLEDNI RADovi**

Primljeno: 18. IX 2024.  
Prihvaćeno: 27. XI 2024.

**ULOGA FERITINA I PERSPEKTIVE  
NJEGOVIH NOVIH PRIMENA**

**Danijela Ristić Georgijev**

Zdravstveni centar Vranje, Opšta bolnica Vranje, Služba za kliničko-  
biohemijsku laboratorijsku dijagnostiku, Vranje, Srbija

**SAŽETAK**

Feritin je glavni protein za skladištenje gvožđa u organizmu i često dijagnostičkim testovima određuje u serumu kao marker za procenu statusa gvožđa. Feritin ima ključnu ulogu u održavanju intracelularnog balansa gvožđa, jer uravnotežuje štetne i korisne efekte gvožđa. Dva citoplazmatska proteina, regulatorni protein gvožđa 1 i 2 (IRP1 i IRP2), prepoznaju i vezuju se za određene regione u ciljnim mRNK, tzv. elementi koji reaguju na gvožđe (IRE). Interakcija IRP i IRE zavisi od intracelularnog statusa gvožđa i na osnovu njega, IRP/IRE reguliše apsorpciju, izvoz, korišćenje i skladištenje gvožđa. Količina intracelularnog gvožđa i feritina zavisi i od obima procesa degradacije feritina, feritinofagije.

Sve češće govorimo o feritinu kao molekulu koji aktivno učestvuje u upali, kao proinflamatorni i antiinflamatorni medijator. U eksperimentalnim uslovima zapaženi su proinflamatorni efekti H-feritina na ljudske makrofage, povećanjem ekspresije proinflamatornih citokina i signalnog receptorskog proteina NLRP3. Indukcija H-feritina inflamatornim citokinom TNF- $\alpha$ , posredovana je familijom transkripcionih faktora, nuklearni faktor kapa-B (NF- $\kappa$ B), što je zaštitni mehanizam ćelije i rani odgovor na oksidativni stres. Feritin pokazuje i imunosupresivne efekte, zasnovane na indukciji antiinflamatornog citokina, interleukina 10. Takođe, feritin potiskuje određene funkcije T-limfocita, vrši supresiju B-limfocita i njihove proizvodnje antitela i pokazuje supresivne efekte na važne funkcije granulocita.

Struktura molekula feritina omogućila mu je primenu u bionanotehnološkim istraživanjima za ciljne biomedicinske primene. Apoferitinski kavez predstavlja model transportera za kontrolisanu isporuku terapeutika u onkologiji, bez štetnih interakcija sa biološkim tkivima i posledičnog toksičnog efekta. Feritinski nanokavezi značajni su i za transport dijagnostičkih molekula, preovlasno kontrastnih agenasa. Danas se ova osobina feritinskih molekula ispituje i u proizvodnji vakcina zbog njihove potentnosti i bezbednosti.

**SUMMARY**

Ferritin is the main iron storage protein in the body and is often determined in serum by diagnostic tests as a marker for assessing iron status. Ferritin has a key role in maintaining intracellular iron balance, as it balances the harmful and beneficial effects of iron. Two cytoplasmic proteins, iron regulatory protein 1 and 2 (IRP1 and IRP2), recognize and bind to defined regions in target mRNAs, the so-called iron-responsive element (IRE). The interaction of IRP and IRE depends on the intracellular iron status and, based on it, IRP/IRE regulates iron absorption, export, utilization and storage. The amount of intracellular iron and ferritin also depends on the extent of the ferritin degradation process, ferritinophagy.

We are increasingly talking about ferritin as a molecule that actively participates in inflammation, as a pro-inflammatory and anti-inflammatory mediator. In experimental conditions, the proinflammatory effects of H-ferritin on human macrophages were observed, by increasing the expression of proinflammatory cytokines and the signaling receptor protein NLRP3. The induction of H-ferritin by the inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  is mediated by a family of transcription factors, nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B), which is a cell protection mechanism and an early response to oxidative stress. Ferritin also shows immunosuppressive effects, based on the induction of the anti-inflammatory cytokine, interleukin 10. Also, ferritin suppresses certain functions of T-lymphocytes, suppresses B-lymphocytes and their production of antibodies and shows suppressive effects on important functions of granulocytes.

The structure of the ferritin molecule has enabled its use in bionanotechnological research for targeted biomedical applications. The apoferritin cage represents a transporter model for the controlled delivery of therapeutics in oncology, without harmful interactions with biological tissues and the consequent toxic effect. Ferritin nanocages are also important for the transport of diagnostic molecules, primarily contrast agents. Today, this characteristic of ferritin molecules is tested in the production of vaccines because of their potency and safety.

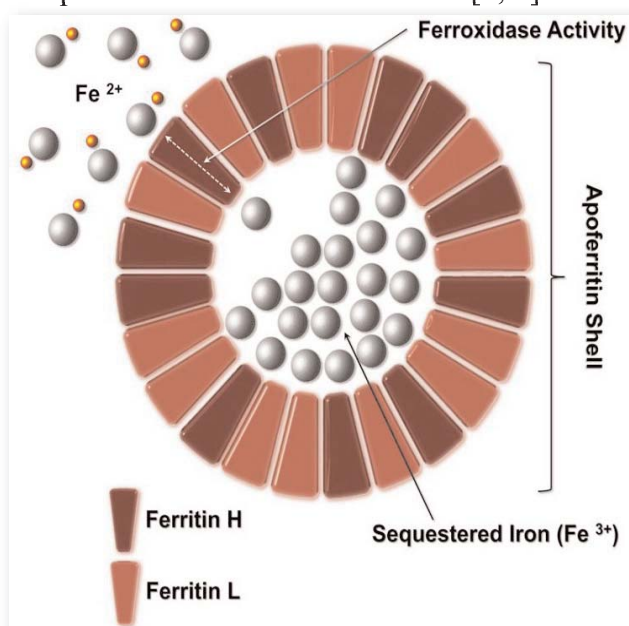
Adresa autora: **Dr Danijela Ristić Georgijev**, spec. kliničke biohemije, Zdravstveni centar Vranje, Opšta bolnica Vranje, Služba za kliničko-biohemijsku laboratorijsku dijagnostiku, Vranje, Srbija  
E-mail: nelabiohemija@yahoo.com

**Uvod**

Feritin je sveprisutan, specijalizovan protein za skladištenje gvožđa i jedan od najvažnijih proteina koji učestvuju u regulaciji homeostaze gvožđa. Feritin, simetričan i stabilan molekul, identifikovao je Laufberger davne 1937. godine. Poslednjih godina, sve je više saznanja o njegovim novim, dinamičnim i složenim ulogama u različitim fiziološkim i patološkim procesima. Specifičnosti strukture molekula feritina omogućile su njegovu primenu u bionanotehnološkim istraživanjima, što otvara široke mogućnosti njegove primene u dijagnostici, prevenciji i terapiji različitih bolesti.

**Osnovne karakteristike strukture i lokalizacije feritina**

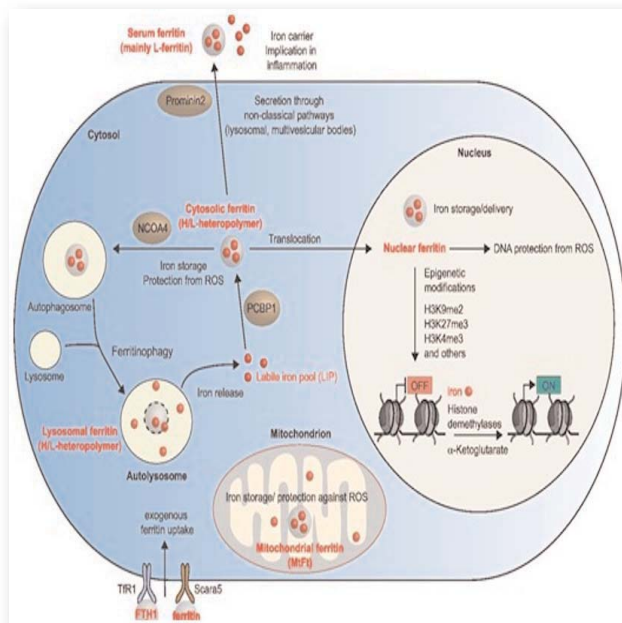
Feritin je složen protein, veliki molekul, koji se kod čoveka sastoji iz 24 subjedinice dve vrste, L-feritin (laki lanac) i H-feritin (teški lanac) [1]. Odnos H-subjedinica i L-subjedinica u feritinu varira u zavisnosti od vrste tkiva i fiziološkog statusa ćelije, a ovaj odnos se menja i u različitim patološkim procesima, kao odgovor na različite stimulse. Različiti odnosi H- i L-subjedinica posledica su različite regulacije njihove ekspresije na transkripcionom, posttranskripcionom i translacionom nivou [1, 2].



Mary Ann Knovich, Jonathan A. Storey, Lan G. Coffman, and Suzy V. Torti, Ferritin for the Clinician, Blood Rev. 2009 May; 23(3): 95–104. (Ferritin Structure, preuzeto i prilagođeno)

Pri sintezi feritina, subjedinice formiraju strukturu gotovo sfernog nanokaveza, koji može da primi oko 4500 do 5000 atoma gvožđa [1, 3]. Ove dve podjedinice imaju različite funkcije. H-feritin ima funkciju feroksidaze (oksiduje Fe<sup>2+</sup> u Fe<sup>3+</sup>), dok L-feritin vrši skladištenje gvožđa, mineralizaciju unutar jezgra feritina i igra ulogu u stabilnosti samog molekula [4, 5]. Sinergističkim delovanjem obe subjedinice, pri čemu L-feritin povećava aktivnost H-feritina, brzo se formira gvozdено jezgro [1].

Feritin je protein koji skladišti gvožđe u intracelularnom i ekstracelularnom odeljku, pri čemu se najveći deo feritina u organizmu nalazi unutar ćelije. Intracelularno, feritin je prvenstveno opisan kao citosolni protein, ali ga ima i u drugim delovima ćelije, kao što su jezgro, mitohondrije i lizozomi, dok se mali deo nalazi ekstracelularno, u serumu, sinovijalnoj i cerebrospinalnoj tečnosti [1, 6, 7]. U citosolu opisujemo i tzv. labilni bazen katjona gvožđa (LIP), koji čini manje od 5% ukupnog gvožđa, jer je najveći deo gvožđa u ćeliji vezan za proteine [4]. Iz njega se slobodno gvožđe može ugraditi u feritin, ukoliko ga ima previše, ili ukoliko gvožđa ima malo, može doći do degradacije feritina tokom procesa feritinofagije (kada ga ima u lizozomima), što povećava LIP [1].

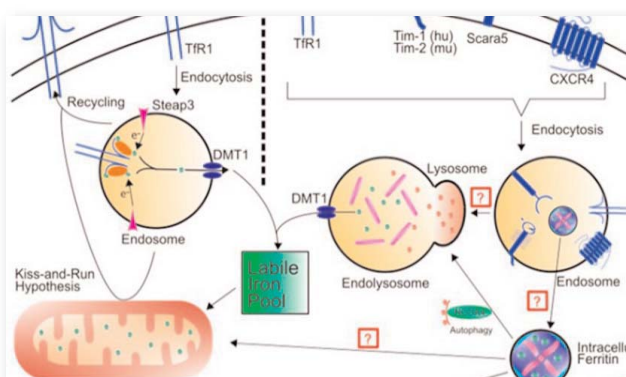


Marina Plays, Sebastian Müller, Raphaël Rodriguez, Chemistry and biology of ferritin, Metallomics, Volume 13, Issue 5, May 2021, mfab021, (Localizations and functions of ferritin in the cell, preuzeto i prilagođeno)

Ekstracelularno, feritin u serumu služi kao marker za procenu statusa gvožđa u organizmu i često se određuje dijagnostičkim testovima. Serumski feritin je siromašan gvoždem i predominantno se sastoji od L-subjedinica, koje su delimično glikozilisane [8]. Serumski feritin verovatno se primarno sekretuje iz makrofaga slezine i ćelija proksimalnih tubula bubrega, ali i hepatocita i Kupferovih ćelija jetre, a ne „curi“ iz oštećenih ćelija, kako se ranije pretpostavljalo [9, 10]. Uloge serumskog feritina nisu potpuno jasne. Veruje se da feritin u serumu služi za isporuku gvožđa iz jedne ćelije u drugu i vezuje slobodno gvožđe iz intersticijalnih prostora [9]. Ulazak feritina u ćeliju obavlja se njegovim vezivanjem za određene receptore na površini različitih tipova ćelija i endocitozom [10].

### Feritinski receptori

Postojanje receptora za koje se feritin vezuje objašnjava neke mehanizme za isporuku gvožđa ćeliji. Obezbeđivanje potrebne količine gvožđa za sve vitalne procese u organizmu je veoma precizno regulisano, jer i nedostatak, i preopterećenje gvoždem, dovodi do patoloških promena u organizmu [11, 12]. Ranija istraživanja pružala su podatke da se potrebna količina gvožđa tkivima obezbeđuje putem transferina i transferinskih receptora. Danas se zna da se, transferinom obično isporučuju dva atoma gvožđa, dok se feritinom ćeliji mogu obezbediti mnogo veće količine gvožđa, iako je serumski feritin „siromašniji“ gvoždem nego u tkivima, na primer, u jetri [9].



Brian Chiou, Brian Chiou, Emerging and Dynamic Biomedical Uses of Ferritin, *Pharmaceuticals* 2018, 11(4), 124, (Schematic of transferrin and ferritin uptake and intracellular destiny, preuzeto i prilagođeno)

Nađeno je nekoliko tipova receptora koji mogu da vežu feritin. H- i L-ferritin koriste različite receptore [10]. Prvi tip je receptor koji vezuje H-ferritin na površini određenih tipova ljudskih ćelija, poznat kao TIM-1 receptor (T ćelijski imunoglobulin i protein domena mucina 1, T cell immunoglobulin and mucin domain protein-1) i može biti mehanizam za unos gvožđa u ćeliju, kada postoji njegova ekspresija na površini ćelije [13]. Takođe, utvrđeno je da se H-ferritin može vezati i za transferinski receptor 1 (TfR-1), odnosno da se dva liganda, i transferin i H-ferritin, mogu vezati za isti receptor, koji koordiniše preuzimanje gvožđa od strane ciljnih ćelija [14]. Još jedan tip receptora za feritin, tzv. SCARA5 receptor, pripada klasi receptora čistača A, peti član ove klase, (Scavenger receptor class A member 5), za koji se predominantno vezuje L-ferritin [15]. Istraživanja su pokazala da se, H-ferritin može vezati i za CXC hemokinski receptor 4 (CXCR4), čija stimulacija indukuje hemotaksiju različitih tipova leukocita, igrajući važnu ulogu u inflamaciji i metastazama malignog procesa [16]. Ovaj receptor vezivanjem specifičnog liganda, inicira određenu intracelularnu signalizaciju i ima povećanu ekspresiju u mnogim malignim procesima [17].

H-ferritin, vezujući se za specifične receptore, učestvuje u imunološkim reakcijama. Prisustvo receptora na površini ćelije za koje se feritin vezuje, ukazuje na mogućnost da feritin igra ulogu signalnog molekula i imunoregulatora [18]. Ostaje nerazsvetljeno, koliki je pojedinačni značaj navedenih receptora u organizmu i preko kojih receptora feritin predominantno ostvaruje svoje efekte na ciljne ćelije.

### Uloga feritina u metabolizmu gvožđa i gvoždem kontrolisana ekspresija feritina

Osnovna funkcija feritina je deponovanje gvožđa, koje je kao esencijalni element neophodno za većinu ćelijskih procesa i ima vitalnu ulogu za rast i razvoj organizma. Čitav niz važnih uloga u ćeliji gvožđe ostvaruje prvenstveno unutar hema, prostetične grupe u hemoproteinima (hemoglobin, mioglobin, citohromi, katalaza

i dr.), koji su neophodni za život ćelije, zbog čega je od velikog značaja održavanje potrebne količine gvožđa u ćeliji [19]. Ali nasuprot tome, gvožđe pokazuje izrazitu hemijsku reaktivnost, pa je višak gvožđa potencijalno toksično, zbog sposobnosti da učestvuje u Fentonovoj reakciji [1]. Zbog toga je koncentracija gvožđa strogo regulisana, a feritin u ćeliji ima važnu antioksidativnu, citoprotektivnu ulogu, jer kontroliše dostupnost slobodnog gvožđa, štiteći proteine, lipide i DNK od potencijalno toksičnog dejstva gvožđa [5]. Feritinu pripada ključna uloga održavanja intracelularnog balansa gvožđa, jer uravnotežuje štetne i korisne efekte gvožđa [5]. U jezgru je predominantno H-feritin i sekvstrirajući gvožđe sprečava oksidativno oštećenje, istovremeno obezbeđujući gvožđe za procese u kojima je neophodno [7]. Mitohondrijalni feritin skladišti višak mitohondrijalnog gvožđa, vrši kontrolisanje mitohondrijalnog labilnog nivoa gvožđa, štiteći mitohondrije u uslovima oksidativnog stresa, što ćelije čini otpornijim [20, 21]. Mitohondrijalni feritin je posebno zastupljen u ćelijama sa izraženom respiratornom i metaboličkom aktivnošću, a po sastavu pokazuje veliku sličnost sa citosolnim H-feritinom [20].

Ekspresija i proizvodnja feritina strogo su kontrolisane na transkripcionom, posttranskripcionom i translacionom nivou [22]. Ekspresija citosolnog feritina je uglavnom odgovor na količinu citoplazmatske frakcije gvožđa u LIP-u, odnosno, količina „labilnog“ gvožđa dominantno određuje količinu ćelijskog feritina [23]. LIP sadrži ćelijsko metabolički i katalitički reaktivno gvožđe [24]. Povećanje LIP-a u ćeliji može biti posledica ili povećanog stvaranja slobodnog gvožđa, ili povećane degradacije feritina.

Dva citoplazmatska proteina, poznati kao regulatorni protein gvožđa 1 i 2 (IRP1- Iron regulatory protein 1 i IRP2- Iron regulatory protein 2), prepoznaju i vezuju se za odgovarajuće regione u ciljnim mRNK, identifikovane kao elementi koji reaguju na gvožđe (IRE-Iron responsive element) [25]. Kakva će biti interakcija IRP i IRE zavisi od intracelularnog statusa gvožđa i na osnovu njega, IRP/IRE reguliše apsorpciju,

izvoz, korišćenje i skladištenje gvožđa (25). Neki autori su pomenutu interakciju nazvali IRP/IRE mašinerija, jer veoma precizno posttranskripciono reguliše ekspresiju ciljnih gena, u zavisnosti od statusa gvožđa u ćeliji [26].

IRE su nekodirajuće sekvence mRNK ciljnih proteina koji učestvuju u homeostazi gvožđa. IRE su odgovorne za koordinisanu posttranskripcionu regulaciju više proteina koji su povezani sa gvožđem, od kojih ćemo pomenuti: feritin, ferroportin (FPN), eritroidnu delta-aminolevulinat sintazu (delta-ALA), transporter dvovalentnog metala 1 (DMT1) i transferinske receptore (TfR) [27]. Ćelijsko gvožđe je najpoznatiji efektor promena u regulaciji ciljnih mRNK sa IRE [28]. Višak ćelijskog gvožđa promovise translaciju mRNK feritina i sintaze delta-ALA, ali istovremeno i degradacije mRNK TfR [29].

IRP su proteini rastvoreni u citosolu, čija se aktivnost menja u zavisnosti od intracelularnog statusa gvožđa. IRP mogu delovati kao pojačivač ili inhibitor translacije, zavisno od funkcije proteina u homeostazi gvožđa u ćeliji. Vezivanje IRE-IRP dovodi do inhibicije translacije feritina, a produženog poluzivota mRNK TfR. Ukratko, nedovoljna količina gvožđa u ćeliji dovodi do povećanog vezivanja IRP za IRE, što inhibira sintezu feritina [26]. Povećan nivo gvožđa u ćeliji otežava interakciju IRP-IRE, čime se promovise translacija feritina [30]. Gvožđe se može vezati i direktno za IRP, dovodeći do njegovih konformacionih promena i u krajnjem ishodu olakšava translaciju feritina [31]. Takođe, vezivanje IRP za IRE mogu da moduliraju i drugi faktori osim gvožđa, a posebno se izdvaja NO, važan signalni molekul, čiji se ciljevi razlikuju zavisno od njegovog redoks stanja [32]. Poremećaj IRP-IRE signalnog puta u patološkim okolnostima dovodi do poremećaja homeostaze gvožđa.

Količina intracelularnog gvožđa i feritina zavisi i od obima procesa degradacije feritina, feritinofagije. Feritinofagija je autofagični proces, kojim se korišćenjem specifičnog kargo receptora, koaktivatora nuklearnog receptora 4 (NCOA4), feritin transportuje do lizozoma, gde se njegovom degradacijom oslobađa gvožđe

[33, 34]. Feritinofagija, uz NCOA4 koji je povećava, učestvuje u intracelularnoj homeostazi gvožđa i veoma je važna u procesu recikliranja gvožđa iz feritina [35]. Povećana feritinofagija, povećanjem nivoa gvožđa može da dovede do Fentonove reakcije [34]. Ovaj mehanizam povezan je sa indukcijom ferroptoze, programirane ćelijske smrti zavisne od slobodnog gvožđa, koju karakteriše akumulacija velike količine ROS i veza sa brojnim patološkim stanjima [36, 37]. Ferroptozna se razlikuje od apoptoze i različitih formi nekroze, a karakteriše je akumulacija membranskih lipidnih peroksida. U ferroptozu, lipidna peroksidacija započinje na unutrašnjim membranama, a zatim zahvata plazma membranu, dovodeći do izrazitog jonskog disbalansa i permeabilnosti membrane, i u krajnjem ishodu smrti ćelije [36].

### **Uloga feritina u inflamaciji i regulacija ekspresije feritina u njoj**

Feritin je pozitivan reaktant akutne faze (PAF), povišen kod brojnih akutnih i hroničnih upalnih stanja i smatra se nespecifičnim markerom inflamacije. Određeni PAF povećavaju se pretežno kod određenih bolesti, dok drugi PAF pokazuju manji porast, što se verovatno može objasniti različitim obimom proizvodnje i sekrecije citokina i drugih medijatora zapaljenja u različitim patološkim stanjima [38]. Poznato je da citokini imaju glavnu ulogu u regulaciji PAF, delujući na citokinske receptore na membranama ciljnih ćelija, čime se aktiviraju odgovarajući signalni putevi [39]. Proinflamatorni citokini (IL-1 $\beta$ , TNF-alfa, IL-6) stimulišu proizvodnju PAF [39, 40]. Tako se u literaturi navodi da je feritin povišen kod hroničnih bolesti jetre, Parkinsonove bolesti, Alchajmerove bolesti, malignih bolesti, reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa, hronične bolesti bubrega, različitih infekcija [23, 41]. Rezultati brojnih istraživanja ukazuju na važnost feritina u determinisanju lokalizacije, obima i karaktera oksidativnog stresa, koji je osnova za inflamatorne, maligne bolesti i stanja izmenjene oksigenacije [23].

Feritin štiti organizam tokom infekcije, ograničavajući dostupnost gvožđa za patogene

uzročnike, što kao posledicu ima inflamatornu hipoferemiju [42, 43]. Citokini u inflamaciji utiču na apsorpciju gvožđa iz makrofaga, intracelularnu „trgovinu“ gvožđem, ekspresiju receptora transferina i transkripciju mRNK H-feritina [44]. Neka istraživanja dala su rezultate da oralna suplementacija gvožđem u toku infekcije nepovoljno utiče na tok infektivne bolesti [45]. Hipoferemija i hiperferitinemija su očekivan nalaz kod ljudi u infekciji [42, 46]. Inflamacija menja relativan odnos L- i H-subjedinica u nekom tkivu.

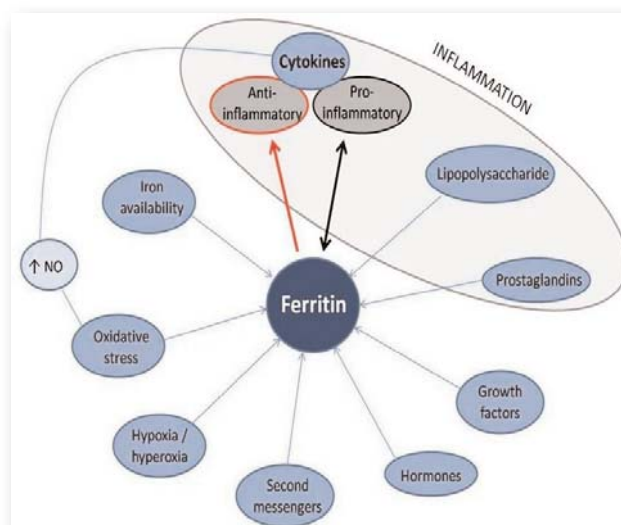
Danas sve češće govorimo o feritinu kao molekulu koji aktivno učestvuje u upali, kao proinflamatorni i antiinflamatorni medijator [22]. U literaturi se posebno naglašavaju imunomodulatorna svojstva H-feritina [47, 48]. Inflamacija povećava ekspresiju feritina, a feritin može pojačati inflamatorni odgovor, jer on nije samo proizvod inflamacije, već se opisuje i kao signalni molekul, koji verovatno uzima aktivno učešće u imunološkoj regulaciji [48]. U eksperimentalnim uslovima zapaženi su proinflamatorni efekti H-feritina na ljudske makrofage, povećanjem ekspresije proinflamatornih citokina i signalnog receptorskog proteina NLRP3 (The NOD-like receptor protein 3; NLRP3) [47]. Proinflamatorni citokini mogu indukovati ekspresiju feritina, kao što i feritin može indukovati proinflamatorne citokine, što ukazuje na postojanje složenih mehanizama međusobne interakcije citokina i feritina [48]. Citokini značajno utiču na ekspresiju feritina na različitim nivoima (transkripcionom, posttranskripcionom i translacionom nivou) [23]. Faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) su proinflamatorni citokini koji indukuju transkripciju H-feritina, što sugeruje povezanost upale i regulacije feritina [49]. Istraživanja su pokazala da TNF- $\alpha$  indukuje selektivnu transkripciju H-feritina, bez uticaja na L-feritin, nezavisno od nivoa gvožđa, u mišićnim ćelijama, fibroblastima i adipocitima [50]. Ovim se može objasniti povezanost između inflamacije i sastava subjedinica feritina. Indukcija H-feritina inflamatornim citokinom TNF- $\alpha$ , posredovana je familijom transkripcionih faktora, nuklearni faktor kapa-B (NF-kB) [51]. NF-kB je porodica indu-

cibilnih transkripcionih faktora, koji indukuje ekspresiju različitih gena i na taj način reguliše inflamaciju [52]. Različiti stimulusi (citokini, virusi, cAMP i drugi), aktiviraju višestruke signalne puteve, čiji je konačni cilj NF-kB [51]. NF-kB se translocira u jezgro i aktivira transkripciju ciljanih genskih regiona, u ovom slučaju regiona za feritin. NF-kB indukcija feritina je zaštitni mehanizam ćelije, te se NF-kB može smatrati i "senzorom" za ROS i ranim odgovorom na oksidativni stres, a tako i faktorom koji ograničava negativan uticaj ROS-a [51]. Iako je dokazano da je glavni regulator ekspresije feritina dostupnost gvožđa, feritin, signalni molekul slično citokinu, putem nezavisnim od gvožđa aktivira NF-kB i povećanu ekspresiju IL-1 $\beta$  [48].

Interleukin-1 $\beta$  post-transkripciono indukuje sintezu feritina i može menjati translacionu efikasnost mRNK za feritin, jer povećanoj sintezi feritina ne prethodi povećanje mRNK [53, 54]. Citokini indirektno povećavaju i translaciju feritina, preko azot-oksida, jer indukuju sintazu azot oksida (iNOS). NO ima ulogu signalnog molekula i dovodi do aktivacije IRP1 i IRP2 i njihovog povećanog vezivanja za IRE, čime se inhibira sinteza feritina [55].

Pored proinflamatornog dejstva, feritin pokazuje i imunosupresivne efekte, u čijoj osnovi je indukcija važnog antiinflamatornog citokina, interleukina 10 (IL-10) [56]. Suprotni efekti feritina verovatno se mogu objasniti aktivacijom različitih signalnih puteva, različitim efektorima, koji deluju na različite receptore [22]. Sam mehanizam nije u potpunosti rasvetljen. U in vitro eksperimentima utvrđeno je da, feritin potiskuje određene funkcije T-limfocita i vrši supresiju B-limfocita i njihovu proizvodnju antitela [57]. Takođe, pokazuje supresivne efekte na važne funkcije granulocita: fagocitozu i proizvodnju vodonik peroksida [58]. U in vitro uslovima nađeno je, da je H-feritin negativan regulator CXCR4 receptora hemokina, a koja ima značajnu ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i migraciji ćelija [16]. Imunosupresivni efekti feritina, uz njegovu ulogu signalnog molekula, posebno dejstvom feritina na CXCR4 receptore hemoki-

na, ukazuju na njegovo moguće učešće u patogenezi autoimunih bolesti [18, 59].



Cristina Rosário, Gisele Zandman-Goddard, Esther G Meyron-Holtz, David P D'Cruz, Yehuda Shoenfeld, The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome, BMC Med. 2013 Aug 22:11:185. (Control of ferritin expression, preuzeto i prilagođeno)

Povezanost hormona štitaste žlezde, insulina, IGF-1, lipopolisaharida Gram-negativnih bakterija i feritina

Pored gvožđa, inflamacije, oksidativnog stresa, na ekspresiju feritina utiču hormoni štitaste žlezde, faktori rasta, prostaglandini, sekundarni glasnici, lipopolisaharid Gram negativnih bakterija i dr. Postojanje brojnih regulatornih puteva ekspresije feritina ukazuju na važnost modulacije sastava i nivoa feritina u ćeliji [51].

Istraživanja su pokazala da tireostimulirajući hormon (TSH) i ciklični AMP (cAMP) povećavaju transkripciju mRNK H-subjedinice feritina (60). Tačnije, TSH povećava transkripciju H-feritina, verovatno preko cAMP-a [60]. Feritin je od hormona trijodtironina (T3) regulisan post-transkripciono, jer T3 utiče na vezivanje IRP1 sa IRE. Pored toga, TSH i T3 indukuju fosforilaciju IRP2 [23]. Insulin i insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1), takođe, utiču na regulaciju feritina, indukujući transkripciju mRNK za H- i L-feritin [61].

Lipopolisaharid (LPS), kao glavna komponenta spoljašnje membrane gram-negativnih bakterija, snažan je aktivator imunog sistema i uzrokuje povećanu ekspresiju feritina [62].

### Primena feritina u bionanotehnologiji

Proteinski molekuli su u poslednje vreme našli primenu u bionanotehnologiji, gde su im korišćenjem njihovih prirodnih karakteristika omogućene nove funkcije, što je od posebne važnosti za dijagnostiku i terapiju različitih bolesti.

Feritin, svojim prirodnim odlikama, zauzima posebno mesto u ovim istraživanjima [63]. Molekul feritina, kao proteinski nanokavez, pokazuje visoku stabilnost (termičku i hemijsku), sposobnost da inkapsulira i isporuči molekule, kao što to radi sa gvožđem, te je ova osobina upotrebljena za ciljane biomedicinske primene [64]. Neki citostatici korišćenjem bionanotehnoloških postupaka, kompleksiraju se sa prelaznim metalima ili naelektrisanim pomoćnim molekulima u molekulu feritina, čime se omogućava postepeno oslobađanje leka iz feritina, kao molekula za ciljanu isporuku. Upravo apoferitinski kavez predstavlja odličan model transportera za kontrolisanu isporuku terapeutika u onkologiji [65]. Mnogi citostatici pokazuju štetne interakcije sa biološkim tkivima, što dovodi do njihovog toksičnog efekta, kao i neadekvatnog prodora lekova u tkiva, uz nemogućnost postizanja željene koncentracije lekova u ciljnom tkivu. Primarne i metastatske ćelije karcinoma pokazuju povećanu ekspresiju transferinskog receptora (TfR-1), za koji H-feritin pokazuje afinitet, što omogućava primenu H-feritinskih nanokaveza u lečenju maligniteta [66]. Delovanjem na transferinske receptore, ciljanom selektivnošću pomoću H-feritina, lek (daunomycin, cisplatin, doksorubicin), postiže raniju intratumorsku aktivnost i zaustavlja progresiju tumora [66]. Poseban značaj imaju istraživanja puteva intracelularne isporuke proteinskih lekova, koji zbog svoje trodimenzionalne strukture, hidrofilno-hidrofobne prirode, otežano ulaze u ciljnu ćeliju [67]. Feritinski nosači omogućavaju inkapsulaciju različitih lekova, ne izazivaju imunološke i inflamatorne odgovore i mogu proći krvno-moždanu barijeru [67].

Feritinski nanokavezi i proteini slični feritinu značajni su i za transport dijagnostičkih molekula, preovlasno kontrastnih agenasa za metode

snimanja kao što su kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI)(64)(68).

Danas se sve više govori o mogućoj upotrebi feritinskih molekula u proizvodnji vakcina, preovlasno zbog njihove potentnosti i bezbednosti (68). Brojne prednosti molekula feritina mogu se iskoristiti ne samo za vakcine protiv raznih bolesti, već i protiv autoimunih i malignih bolesti [68].

### Zaključak

Najviše proučavana i najbolje istražena uloga feritina sigurno je njegova uloga sveprisutnog proteina za skladištenje gvožđa. Feritinu pripada ključna uloga održavanja intracelularnog balansa gvožđa, pokazujući važnu antioksidativnu, citoprotektivnu ulogu.

Povišeni nivo feritina u inflamaciji nije samo posledica akutno-fazne reakcije, već on može imati aktivnu ulogu u patogenetskom mehanizmu tih bolesti, što dodatno utiče na inflamaciju i može pogoršati tok bolesti.

Feritin je jedinstven molekul, sposoban da unutar svog nanokaveza može prenositi prirodne i neprirodne metalne komplekse i male organske molekule odgovarajućih karakteristika, što otvara široke mogućnosti njegove primene u dijagnostici, prevenciji i terapiji različitih bolesti.

Od otkrića molekula feritina do danas, dokazane su njegove brojne uloge u organizmu čoveka, a specifičnost i jedinstvenost njegove strukture pokrenule nova istraživanja za nove i još uvek nepoznate karakteristike ovog savršenog molekula.

### Literatura

1. Marina Plays, Sebastian Müller, Raphaël Rodriguez, Chemistry and biology of ferritin, *Metallomics* 2021 May 12; 13(5):mfab021.
2. K White, H N Munro, Induction of ferritin subunit synthesis by iron is regulated at both the transcriptional and translational levels, *J Biol Chem.* 1988 Jun 25;263(18):8938-42.
3. Nan Jian, Miriam Dowle, Richard D Horniblow, Chris Tselepis and Richard E Palmer, Morphology of the ferritin iron core by aberration corrected scanning transmission electron microscopy, *Nanotechnology*, Vol. 27, 46LT02.
4. Artem Melman, Fadi Bou-Abdallah, Iron mineralization and core dissociation in mammalian homopoly-

- meric H-ferritin: Current understanding and future perspectives, *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2020 Nov;1864(11):129700.
5. K Orino, L Lehman, Y Tsuji, H Ayaki, S V Torti, and F M Torti, Ferritin and the response to oxidative stress, *Biochem J.* 2001 Jul 1; 357(Pt 1): 241–247.
  6. Sonia Levi, Paolo Arosio, Mitochondrial ferritin, *Int J Biochem Cell Biol.* 2004 Oct;36(10):1887-9.
  7. Nodar Surguladze, Stephanie Patton, Anna Cozzi, Michael G Fried, James R Connor, Characterization of nuclear ferritin and mechanism of translocation, *Biochem J.* 2005 Jun 15;388(Pt 3):731-40.
  8. Mary Ann Knovich, Jonathan A Storey, Lan G Coffman, Suzy V Torti, Frank M Torti, Ferritin for the clinician, *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95-104.
  9. Lyora A Cohen , Lucia Gutierrez, Avital Weiss, Yael Leichtmann-Bardoogo, De-liang Zhang, Daniel R Crooks, Rachid Sougrat, Avigail Morgenstern, Bruno Galy, Matthias W Hentze, Francisco J Lazaro, Tracey A Rouault, Esther G Meyron-Holtz, Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a non-classical secretory pathway, *Blood.* 2010 Sep 2;116(9):1574-84.
  10. Brian Chiou, James R Connor, Emerging and Dynamic Biomedical Uses of Ferritin, *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 Nov 13;11(4):124.
  11. Cecilia Algarín, Patricio Peirano, Marcelo Garrido, Felipe Pizarro, Betsy Lozoff, Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning, *Pediatr Res.* 2003 Feb;53(2):217-23.
  12. Shunji Tomatsu, Koji O. Orii, Robert E. Fleming, Christopher C. Holden, Abdul Waheed, Robert S. Britton, Monica A. Gutierrez, Susana Velez-Castrillon, Bruce R. Bacon, and William S. Sly, Contribution of the H63D mutation in HFE to murine hereditary hemochromatosis, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Dec 23; 100(26): 15788–15793.
  13. Thomas T Chen, Li Li, Dong-Hui Chung, Christopher D C Allen, Suzy V Torti, Frank M Torti, Jason G Cyster, Chih-Ying Chen, Frances M Brodsky, Eréne C Niemi, Mary C Nakamura, William E Seaman, Michael R Daws, TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis, *J Exp Med.* 2005 Oct 3;202(7):955-65.
  14. Li Li 1, Celia J Fang, James C Ryan, Eréne C Niemi, José A Lebrón, Pamela J Björkman, Hisashi Arase, Frank M Torti, Suzy V Torti, Mary C Nakamura, William E Seaman, Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Feb 23;107(8):3505-10.
  15. Jau Yi Li, Neal Paragas, Renee M Ned, Andong Qiu, Melanie Viltard, Thomas Leete, Ian R Drexler, Xia Chen, Simone Sanna-Cherchi, Farah Mohammed, David Williams, Chyuan Sheng Lin, Kai M Schmidt-Ott, Nancy C Andrews, Jonathan Barasch, Scar5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery, *Dev Cell.* 2009 Jan;16(1):35-46.
  16. Runsheng Li, Cherry Luo, Marjelo Mines, Jingwu Zhang, Guo-Huang Fan, Chemokine CXCL12 induces binding of ferritin heavy chain to the chemokine receptor CXCR4, alters CXCR4 signaling, and induces phosphorylation and nuclear translocation of ferritin heavy chain, *J Biol Chem.* 2006 Dec 8;281(49):37616-27.
  17. Weiqiang Zhou, Shanchun Guo, Mingli Liu, Matthew E Burow, Guangdi Wang, Targeting CXCL12/CXCR4 Axis in Tumor Immunotherapy, *Curr Med Chem.* 2019;26(17):3026-3041.
  18. Stefania Recalcati, Pietro Invernizzi, Paolo Arosio, Gaetano Cairo, New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity, *J Autoimmun.* 2008 Feb-Mar;30(1-2):84-9.
  19. Sophie Genslueckner, Bernhard Wernly, Christian Datz, Elmar Aigner, Iron, Oxidative Stress, and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, *Antioxidants (Basel).* 2024 Feb 7;13(2):208.
  20. Sonia Levi, Maddalena Ripamonti, Marko Dardi, Anna Cozzi, Paolo Santambrogio, Mitochondrial Ferritin: Its Role in Physiological and Pathological Conditions, *Cells.* 2021 Aug 3;10(8):1969.
  21. Alessandro Campanella, Elisabetta Rovelli, Paolo Santambrogio, Anna Cozzi, Franco Taroni, and Sonia Levi, Mitochondrial ferritin limits oxidative damage regulating mitochondrial iron availability: hypothesis for a protective role in Friedreich ataxia, *Hum Mol Genet.* 2009 Jan 1; 18(1): 1–11.
  22. Cristina Rosário, Gisele Zandman-Goddard, Esther G Meyron-Holtz, David P D'Cruz, Yehuda Shoenfeld, The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome, *BMC Med.* 2013 Aug 22;11:185.
  23. Frank M Torti, Suzy V Torti, Regulation of ferritin genes and protein, *Blood.* 2002 May 15;99(10):3505-16.
  24. Silvina Epsztejn, Or Kakhlon, Hava Glickstein, William Breuer, Z.Ioav Cabantchik, Fluorescence Analysis of the Labile Iron Pool of Mammalian Cells, *Analytical Biochemistry*, Vol. 248, Issue 1, 15 May 1997, Pages 31-40.
  25. Tracey A Rouault, The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease, *Nat Chem Biol.* 2006 Aug;2(8):406-14.
  26. De-Liang Zhang, Manik C. Ghosh, and Tracey A. Rouault, The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis - an update, *Front Pharmacol.* 2014; 5: 124.
  27. E C Theil, R A McKenzie, H Sierzputowska-Gracz, Structure and function of IREs, the noncoding mRNA sequences regulating synthesis of ferritin, transferrin receptor and (erythroid) 5-aminolevulinic synthase, *Adv Exp Med Biol.* 1994;356:111-8.
  28. Zähringer J , Baliga BS , Munro HN, Novel mechanism for translational control in regulation of ferritin synthesis by iron, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 01 Mar 1976, 73(3):857-861.
  29. E C Theil, The IRE (iron regulatory element) family: structures which regulate mRNA translation or stability, *Biofactors.* 1993 May;4(2):87-93.
  30. Raffaella Gozzelino, Miguel P. Soares, Coupling Heme and Iron Metabolism via Ferritin H Chain, *Antioxid Redox Signal.* 2014 Apr 10; 20(11): 1754–1769.



31. Zhi Dong Zhou, Eng-King Tan, Iron regulatory protein (IRP)-iron responsive element (IRE) signaling pathway in human neurodegenerative diseases, *Molecular Neurodegeneration* volume 12, Article number: 75 (2017).
32. J S Stamler, D J Singel, J Loscalzo, Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms, *Science*. 1992 Dec 18;258(5090):1898-902.
33. Joseph D Mancias, Xiaoxu Wang, Steven P Gygi, J Wade Harper, Alec C Kimmelman, Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy, *Nature*. 2014 May 1;509(7498):105-9.
34. Wen Hou, Yangchun Xie, Xinxin Song, Xiaofang Sun, Michael T Lotze, Herbert J Zeh 3rd, Rui Kang, Daolin Tang, Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin, *Autophagy*. 2016 Aug 2;12(8):1425-8.
35. Magdalena Gryzik, Ayush Srivastava, Giovanna Longhi, Michela Bertuzzi, Alessandra Gianoncelli, Fernando Carmona, Maura Poli, Paolo Arosio, Expression and characterization of the ferritin binding domain of Nuclear Receptor Coactivator-4 (NCOA4), *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017 Nov;1861(11 Pt A):2710-2716.
36. Scott J Dixon, Kathryn M Lemberg, Michael R Lamprecht, Rachid Skouta, Eleina M Zaitsev, Caroline E Gleason, Darpan N Patel, Andras J Bauer, Alexandra M Cantley, Wan Seok Yang, Barclay Morrison 3rd, Brent R Stockwell, Ferroptosis: an iron-independent form of nonapoptotic cell death, *Cell*. 2012 May 25;149(5):1060-72.
37. Minghui Gao, Prashant Monian, Qihui Pan, Wei Zhang, Jenny Xiang, Xuejun Jiang, Ferroptosis is an autophagic cell death process, *Cell Res*. 2016 Sep;26(9):1021-32.
38. C Gabay, I Kushner, Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54.
39. H Moshage, Cytokines and the hepatic acute phase response, *J Pathol*. 1997 Mar;181(3):257-66.
40. A Koj, Termination of acute-phase response: role of some cytokines and anti-inflammatory drugs, *Gen Pharmacol*. 1998 Jul;31(1):9-18.
41. Serkan Seyhan, Ömer Nuri Pamuk, Gülsüm Emel Pamuk, and Necati Çakır, The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Eur J Rheumatol*. 2014 Sep; 1(3): 92–95.
42. Fredric M Pieracci, Philip S Barie, Iron and the risk of infection, *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6 Suppl 1:S41-6.
43. K G Wooldridge, P H Williams, Iron uptake mechanisms of pathogenic bacteria, *FEMS Microbiol Rev*. 1993 Nov;12(4):325-48.
44. M Fahmy, S P Young, Modulation of iron metabolism in monocyte cell line U937 by inflammatory cytokines: changes in transferrin uptake, iron handling and ferritin mRNA, *Biochem J*. 1993 Nov 15;296 ( Pt 1)(Pt 1):175-81.
45. Sunil Sazawal, Robert E. Black, Ibrahim Kabole, Arup Dutta, Usha Dhingra, Mahdi Ramsan, Effect of Iron/Folic Acid Supplementation on the Outcome of Malaria Episodes Treated with Sulfadoxine-Pyrimethamine, *Malar Res Treat*. 2014; 2014: 625905.
46. S Kent, D Dunn, Etiology of hypoferrremia in a recently sedentary Kalahari village, *Am J Trop Med Hyg*. 1993 Apr;48(4):554-67.
47. Piero Ruscitti, Paola Di Benedetto, Onorina Berardicurti, Noemi Panzera, Nicolò Grazia, Anna Rita Lizzi, Paola Cipriani, Yehuda Shoenfeld, Roberto Giacomelli, Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations, *Scientific Reports* volume 10, Article number: 12232 (2020).
48. Richard G Ruddell, Diem Hoang-Le, Joanne M Barwood, Paul S Rutherford, Terrance J Piva, Dianne J Watters, Paolo Santambrogio, Paolo Arosio, Grant A Ramm, Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells, *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):887-900.
49. Y Wei, S C Miller, Y Tsuji, S V Torti, F M Torti, Interleukin 1 induces ferritin heavy chain in human muscle cells, *Biochem Biophys Res Commun*. 1990 May 31;169(1):289-96.
50. L L Miller, S C Miller, S V Torti, Y Tsuji, F M Torti, Iron-independent induction of ferritin H chain by tumor necrosis factor, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 1;88(11):4946-50.
51. E L Kwak, D A Larochele, C Beaumont, S V Torti, F M Torti, Role for NF-kappa B in the regulation of ferritin H by tumor necrosis factor-alpha, *J Biol Chem*. 1995 Jun 23;270(25):15285-93.
52. Ting Liu, Lingyun Zhang, Donghyun Joo, Shao-Cong Sun, NF-κB signaling in inflammation, *Signal Transduction and Targeted Therapy* volume 2, Article number: 17023 (2017).
53. D J Piñero, J Hu, B M Cook, R C Scaduto Jr, J R Connor, Interleukin-1beta increases binding of the iron regulatory protein and the synthesis of ferritin by increasing the labile iron pool, *Biochim Biophys Acta*. 2000 Sep 20;1497(3):279-88.
54. L Schiaffonati, E Rappocciolo, L Tacchini, L Bardella, P Arosio, A Cozzi, G B Cantu, G Cairo, Mechanisms of regulation of ferritin synthesis in rat liver during experimental inflammation, *Exp Mol Pathol*. 1988 Apr;48(2):174-81.
55. G Weiss, B Goossen, W Doppler, D Fuchs, K Pantopoulos, G Werner-Felmayer, H Wachter, M W Hentze, Translational regulation via iron-responsive elements by the nitric oxide/NO-synthase pathway, *EMBO J*. 1993 Sep;12(9):3651-7.
56. C P Gray, A V Franco, P Arosio, P Hersey, Immunosuppressive effects of melanoma-derived heavy-chain ferritin are dependent on stimulation of IL-10 production, *Int J Cancer*. 2001 Jun 15;92(6):843-50.
57. Y Matzner, C Hershko, A Polliack, A M Konijn, G Izak, Suppressive effect of ferritin on in vitro lymphocyte function, *Br J Haematol*. 1979 Jul;42(3):345-53.
58. H W Hann, M W Stahlhut, S Lee, W T London, R S Hann, Effects of isoferritins on human granulocytes, *Cancer*. 1989 Jun 15;63(12):2492-6.
59. Benjamin F Chong, Chandra Mohan, Targeting the CXCR4/CXCL12 axis in systemic lupus erythemato-

- sus, *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Oct;13(10):1147-53.
60. G D Chazenbalk, H L Wadsworth, B Rapoport, Transcriptional regulation of ferritin H messenger RNA levels in FRTL5 rat thyroid cells by thyrotropin, *J Biol Chem*. 1990 Jan 15;265(2):666-70.
61. N Yokomori, Y Iwasa, K Aida, M Inoue, M Tawata, T Onaya, Transcriptional regulation of ferritin messenger ribonucleic acid levels by insulin in cultured rat glioma cells, *Endocrinology*. 1991 Mar;128(3):1474-80.
62. Tom Scott, Marcy Dimmick Owens, Thrombocytes respond to lipopolysaccharide through Toll-like receptor-4, and MAP kinase and NF-kappaB pathways leading to expression of interleukin-6 and cyclooxygenase-2 with production of prostaglandin E2, *Mol Immunol*. 2008 Feb;45(4):1001-8.
63. Basudev Maity, Takafumi Ueno, Design of Bioinorganic Materials at the Interface of Coordination and Biosupramolecular Chemistry, *Chem Rec*. 2017 Apr;17(4):383-398.
64. Abhinav Mohanty, Akankshika Parida, Rohit Kumar Raut, and Rabindra K. Behera, Ferritin: A Promising Nanoreactor and Nanocarrier for Bionanotechnology, *ACS Bio Med Chem Au*. 2022 Jun 15; 2(3): 258–281.
65. Yanan Luo, Xuenv Wang, Dan Du, Yuehe Lin, Hyaluronic acid-conjugated apoferritin nanocages for lung cancer targeted drug delivery, *Biomater. Sci*, Vol.3, 2015 Oct.3.1386.
66. Serena Mazzucchelli, Michela Bellini, Luisa Fiandra, Marta Truffi, Maria A Rizzuto, Luca Sorrentino, Erika Longhi, Manuela Nebuloni, Davide Prosperi, Fabio Corsi, Nanometronomic treatment of 4T1 breast cancer with nanocaged doxorubicin prevents drug resistance and circumvents cardiotoxicity, *Oncotarget*. 2017 Jan 31;8(5):8383-8396.
67. Federica Palombarini, Elisa Di Fabio, Alberto Boffi, Alberto Macone, Alessandra Bonamore, Ferritin Nanocages for Protein Delivery to Tumor Cells, *Molecules*. 2020 Feb; 25(4): 825.
68. Na Kyeong Lee, Seongeon Cho, In-San Kim, Ferritin – a multifaceted protein scaffold for biotherapeutics, *Exp Mol Med*. 2022 Oct; 54(10): 1652–1657.

## STRUČNI RADOVI

Primljeno: 26. XII 2023.

Prihvaćeno: 28. XI 2024.

## HISTEROSALPINGOGRAFSKA PREZENTACIJA ANOMALIJA MATERICE

Rade R. Babić<sup>1,2</sup>, Jasmina Popović<sup>3</sup>, Strahinja Babić<sup>4</sup>,  
Katarina Babić<sup>5</sup>, Nevena Babić<sup>6</sup>, Aleksandar Jevremović<sup>6</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, Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

<sup>4</sup>. Ergosana, Beograd, Srbija

<sup>5</sup>. Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija

<sup>6</sup>. Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

### SAŽETAK

Anomalije materice su brojne i raznovrsne. Njihovo poznavanje i dijagnostikovanje je od izuzetnog kliničkog značaja. Radom se prikazuju histerosalpingografska slika uterus bicornis unicollis, uterus bicornis biicollis, uterus septus, uterus subseptus, uterus duplex. U dijagnostici anomalija uterusa, histerosalpingografija je metoda izbora. Autori ističu da je rano i pravilno postavljena dijagnoza anomalija materice od relevantnog značaja.

Ključne reči: anomalija, uterus, histerosalpingografija

### SUMMARY

Abnormalities of the uterus are many and diverse. The knowledge and diagnostic of uterus anomalies are of an exceptional clinical importance. The paper presents hysterosalpingographical images of uterus bicornis unicollis, uterus bicornis biicollis, uterus septus, uterus subseptus, uterus duplex. The hysterosalpingography is the method of choice in diagnosis of uterus anomalies. The authors point out that the proper and on-time diagnosis of uterine anomalies are of relevant importance.

Keywords: anomalies, uterus, hysterosalpingography

### Uvod

Unutrašnji ženski polni organi, izuzev ovarijuma, razvijaju se iz desnog i levog embrionalnog kanala - ductus paramesonephrici s. ductus Müller [1, 2]. Prema genetičkom zapisu, gornji segment Müllerovih kanala daje jajovode odgovarajuće strane. Srednji i donji segment Müllerovih kanala se najpre medijalnom stranom pri ljube, spoje, stope i formiraju zajednički uterovaginalni kanal, iz kojeg će se razviti materica i vagina [1-6].

Brojni i raznovrsni, progenetički i metagenetički faktori remete genetički zapis organogeneze Müllerovih kanala rezultirajući brojnim i raznovrsnim anomalijama materice, pa tako:

- Müllerovi kanali celom dužinom ostaju odvojeni - tada pregrada između njih formira uterus septus;

- pregrada između Müllerovih kanala parcijalno iščezne, kada nastaje uterus subseptus;
- Müllerovi kanal su neprohodnog lumena, kada nastaje aplazija uterusa;
- ili ne postoji genetički zapis za formiranje Müllerovih kanala kada nastaje agenezija materice i sl [7, 8].

American Society of Reproductive Medicine anomalije materice deli na:

Tip I: - Agenesis uteri – ne postoji genetička informacija, pa se materica nije razvila.

- Aplasia uteri – postoji genetička informacija ali se materica nije formirala.
- Hypoplasia uteri – materica se zametnula, formirala i nedovoljno razvila.

Tip II: - Uterus unicornis (jednoroga maternica) nastaje kada tokom organogeneze jedan od Müllerovih kanala zaostaje u razvoju, a drugi se normalno razvija. Tada se razvija materica iz formiranog Müllerovog kanala. Ona je asimetri-

Adresa autora: Prof. Dr Rade R. Babić, radiolog, Univerzitetni klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija. E-mail: gordanasb@mts.rs

čno postavljena u maloj karlici i nagnuta na strani Müllerovog kanala iz kojeg je nastala. Na mestu zakržljalog Müllerovog kanala obrazuje se šira ili uža vezivnotkivna traka koja predstavlja rudiment drugog roga materice, bez ikakvog kliničkog značaja. Dešava se, da se na zakržljivoj strani obrazuje šira, delimično kanalisana vezivnomišićna cev, koja nepotpuno ili potpuno komunicira sa jednorogom matericom. Na distalnom kraju ove rudimentirane vezivnomišićne cevi može se formirati manje ili više normalno razvijenu tuba, kroz koju može proći oplođena jajna ćelija i usaditi se u rudimentiran organ.

Tip III: - Uterus didelphus et vagina duplex (dvostruka materica sa dvostrukom vaginom) nastaje kada se iz oba Müllerova kanala razvije po jedna samostalna, leva i desna, potpuno odvojena i funkcionalna materica, od kojih svaka ima svoju vaginu. Ova materica je valjkastog izgleda, sa dubokim urezom koji u potpunosti razdvaja levu od desne materice i sa jednim anteroposteriornim naborom postavljenim između zadnje strane dvostruke materice i rektuma tzv. vezikorektalni ligament.

Tip IV: - Uterus bicornis (dvoroga materica) nastaje kada izostane spajanje Müllerovih kanala u gornjim partijama. Tada se formiraju dva materična roga sa urezom po sredini. Ukoliko se urez spusti prema cervikalnom kanalu i dalje na vaginu razvija se uterus bicornis bicollis. U slučaju da središnja pregrada dospe do unutrašnjeg ušća materice nastaje uterus bicornis unicollis. Kod uterus bicollis unicollis vagina i grlić su normalno razvijeni.

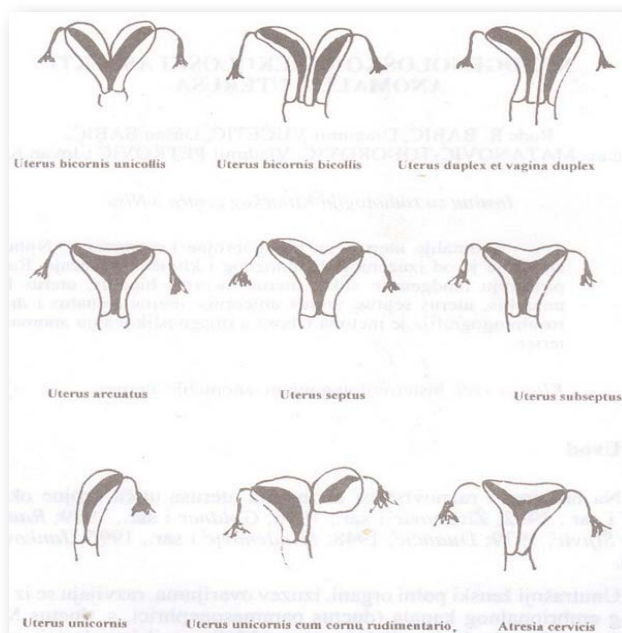
Tip V: - Uterus septus (pregrađena materica) formira se kada je stapanje Müllerovih kanala u potpunosti završeno, ali uzdužna pregrada koja deli Müllerove kanale, ne iščezne već ostane i spusta se sa dna materice kroz materičnu šupljinu do cervikalnog kanala. Katkada pregrada koja se spušta sa dna materice, ne doseže cerviks već materičnu šupljinu deli parcijalno, tada nastaje uterus subseptus (delimično pregrađena materica). U oba varijeteta materica je normalnog normalnog kruškolikog oblika.

Tip VI: - Anomalije koje nastaju zbog uzimanja dietilstilbestrola tokom fetalnog života.

Anomalije materice mogu se razviti samostalno ili biti udružene sa drugim anomalijama najčešće polnih organa, urosistema, kostno-zglobnog sistema i dr.

Brojnost i raznovrsnost anomalija materice prikazane su shemom 1 [9].

Anomalije materice predstavljaju samo jedan od faktora neplodnosti i reproduktivnih smetnji. U zavisnosti od varijeteta, anomalija materice klinički može biti asimptomatska ili se manifestuje amenorejom, bolom, pobačajem, prevremenim porođajem i sl [4]. Neke od anomalija uterusa, kao npr. uterus didelphus, otkrivaju se slučajno kliničkim pregledom. Od dijagnostičkog značaja su radiološke metode pregleda – histerosalpingografija (HSG), ultrazvuk (UZ) i magnetna rezonanca (MR) [2, 3, 5, 6, 10, 11, 12].



Shema 1. Anomalije materice [9]

### Naš rad

Rad ima za cilj da prikaže raznolikost histerosalpingografske slike anomalija materice, dok materijal rada čine analogni i digitalni histerosalpingogrami sa varijetetima anomalija materice odabrani iz filmoteke, nastale višedecenijskim radom u struci [9].

Ilustracijama prikazujemo rendgenske slike pojedinih varijeteta anomalija materice.

### Uterus bicornis unicollis [9]

Analogna histerosalpingografija (slika 1). Stav: ležeći. Projekcija: anteroposteriorna (AP). Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo.

Radiološki nalaz: Uterus bicornis unicollis. Cerviks je urednog mesta, oštro ocrtane konture, dijametra u granici normale, prohodan. Od cerviksa poput rašlji, izdvajaju se dva odvojena, vretenasta tela materice, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjeni kontrastnim sredstvom. Rog i jedne i druge materice su infundibularnog izgleda, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjeni kontrastnim sredstvom, prohodni. Jajovodi su urednog mesta, vijugavog toka, oštro ocrtane konture, dijametra u granici normale, prohodni.



Slika 1.

### Uterus bicornis unicollis [9]

Analogna histerosalpingografija (slika 2). Stav: ležeći. Projekcija: anteroposteriorna (AP). Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo.

Radiološki nalaz: Uterus bicornis unicollis. Kod ove bolesnice, u jednoj renomiranoj zdravstvenih ustanova u Srbiji, anomalija je dijagnostikovana kao uterus unicolis (slika 2a). Dobijena histerosalpingografska slika, pozicija plasiranog katetera preko kojeg je aplikovano kontrastno sredstvo i dr. pobudili su kod nas sumnju na postavljenu dijagnozu, pa smo u dogovoru sa bolesnicom, pregled ponovili. Novi histerosalpingografski pregled je urađen kod nas, u Centru za radiologiju KC Niš. Nakon ponovljenog pregleda mi smo dijagnostikovali uterus bicornis unicollis (slika 2b) sa pravilnim i

prohodnim cerviksom. Od cerviksa poput rašlji, izdvojila su se dva vretenasta tela materice, oštro ocrtane konture i homogeno ispunjeni kontrastnim sredstvom. Rog i jajovod i jedne i druge rašlje materice bili su uredne prezentacije. Nakon hirurške korekcije anomalije materice, bolesnica je iz dve uzastopne trudnoće rodila po jedno dete, jednu devojčicu i jednog dečaka.



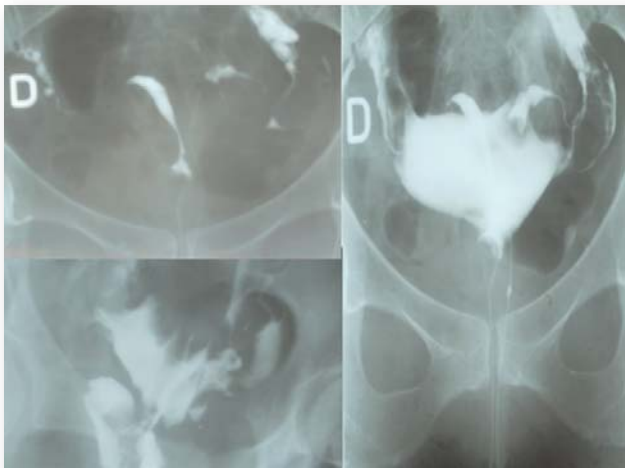
Slika 2.

### Uterus didelphus [9]

Analogna histerosalpingografija (slika 3). Stav: ležeći. Projekcija: anteroposteriorna (AP) i I kosi. Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo.

Radiološki nalaz: Uterus didelphus. Klinički se dijagnostikuju dva cerviksa. Kroz jedan, a zatim kroz drugi cerviks plasirani su kateteri preko kojih je aplikovano kontrastno sredstvo. Najpre je kontrastno prikazana desna, a zatim leva materica, svaka sa svojim cerviksom i jajovodom. Oba cerviksa su urednog mesta, oštro ocrtane konture, dijametra u granici normale, prohodni. Obe materice su vretenastog izgleda, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjene kontrastnim sredstvom. Rogovi i jedne i druge materice pravilni i prohodni, dok su jajovodi ured-

nog mesta, vijugavog toka, oštrocrtane konture, dijametra u granici normale, homogeno ispunjeni kontrastnim sredstvom, prohodni.



Slika 3.

### Uterus unicornis [9]

Digitalna histerosalpingografija (slika 4). Stav: ležeći. Projekcija: anteroposteriorna (AP). Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo.

Radiološki nalaz: Uterus unicornis. Cerviks je pravilan i prohodan. Materica je vretenastog izgleda, lučnog toka, usmerena lateralno levo, oštrocrtane konture, homogeno ispunjene kontrastnim sredstvom. Rog materice pravilan i prohodan. Jajovod urednog mesta, vijugavog toka, oštrocrtane konture, dijametra u granici normale, prohodan.

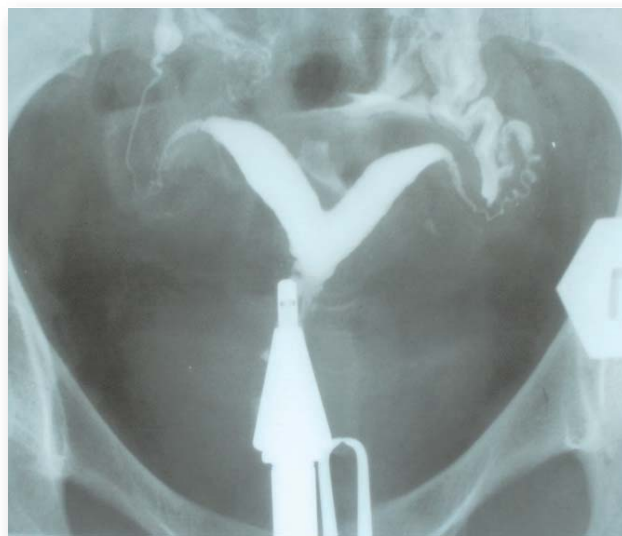


Slika 4.

### Uterus septus [9]

Analogna histerosalpingografija (slika 5). Stav: ležeći. Projekcija: anteroposteriorna (AP). Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo.

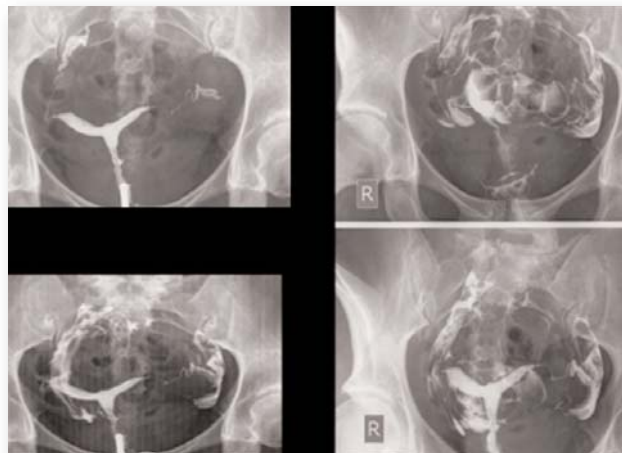
Radiološki nalaz: Uterus septus.. Cerviks je urednog oblika i prohodan. Materica urednog, kruškolikog izgleda. U kontrastno ispunjenoj šupljini materice vizuelizuje se defekt oštrocrtane konture, koji se pruža od fundusa prema cerviksu za 2/3 materice, deleći je na dve oštrocrtane šupljine, homogeno ispunjene kontrastnim sredstvom. Rogovi materice i jajovodi uredne rendgenološke vizuelizacije.



Slika 5.

### Uterus subseptus [9]

Digitalna histerosalpingografija (slika 6). Stav: ležeći. Projekcija: anteroposteriorna (AP) i I kosi. Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo.



Slika 6.

Radiološki nalaz: Uterus subseptus.. Cerviks pravilan i prohodan. U kontrastno ispunjenoj šupljini materice vizuelizuje se defekt oštrocrtane konture, koji se pruža od fundusa prema cerviksu za 2/3 materice, deleći je na dve oštrocrtane šupljine, homogeno ispunjene kontrastnim sredstvom. Rogovi materice i jajovodi uredne rendgenološke vizuelizacije.

ne konture, koji se pruža od fundusa prema cervixu za 1/3 materice, dajući joj izgled jednakostranične trokake zvezde, homogeno ispunjene kontrastnim sredstvom. Rogovi materice i jajovodi urednog rendgenološkog nalaza.

## Diskusija

Varijeteti anomalija materice su brojni i raznovrsni, sa incidencom 3,2% u fertilnoj populaciji [13]. Među anomalijama materice dvoroga materica (uterus bicornis) je relativno česta anomalija i javlja se u 5-6% opšte populacije [13]. Uterus didelphys je retka anomalija razvoja maternice, može se očekivati u jedne od 5.000 i više trudnica [14]. Anomalije materice mogu biti samostalne ili udružene sa drugim anomalijama spoljašnjih genitalija, urosistema i dr.

Potrebno je imati u vidu mogućnost nastanka placente akrete, inkrete ili perkrete kod svih bolesnica sa kongenitalnim anomalijama materice, kao i kod prenatalno dijagnostikovane membranozne posteljice [15].

Anomalije materice su jedna od karika neplodnosti i reproduktivnih smetnji kod žena. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji neplodnost predstavlja bolest reproduktivnog sistema u kojoj se javlja odsustvo trudnoće nakon 12 ili više meseci redovnih nezaštićenih odnosa [16]. Tako npr. uzroci neplodnosti kod 33.000 parova u Italiji (2007) su: muški faktor 34,3%, problemi sa jajovodima 13,2%, problemi sa ovulacijom 5,2 %, endometrioza 6,0%, smanjena rezerva jajnika 5,2%, višestruki spontani pobačaji 0,6%, višestruki ženski faktor 6,6%, i ženski i muški faktor 16,3% i neobjašnjena neplodnost 12,2% [17].

Pa ipak, anomalije materice ne moraju da budu prepreka začeća, trudnoće i porođaja. Tako npr. jednoroga materica je potpuno sposobna da obavlja funkciju, pa se kod nje začeće, trudnoća i porođaj odvijaju i teku normalno. Izuzetno porođaj sa jednorogom matericom može biti praćen rupturom materice, koja je nešto češća nego kod normalno razvijene materice, što je i razumljivo ako se sagleda embrionalni razvoj jednoroge materice.

Zabeležena je blizanačka trudnoća u dvostrukom uterusu, koja je završila spontanom porođajem u 35. nedelji trudnoće prvoga pa drugoga blizanca u razmaku od tri dana [14].

Klinički, anomalije materice često ostaju neprepoznate, a po prvi put se dijagnostikuju kod ispitivanja steriliteta, spontanog pobačaja, u toku trudnoće, zatim, prilikom ultrazvučnog pregleda, kada se konstatuje plod u jednoj materici, a katkad se dijagnostikuje i u toku porođaja [18]. Posledice anomalije materice, kao što je uterus bicornis, mogu biti zastoj u rastu ploda, karlična prezentacija, kosi položaj ploda i dr. Zbog smanjenog volumena uterusa, fetus nije u mogućnosti da se pravilno rotira i dostigne punu veličinu i gestacijsku starost, što najčeće kao posledicu ima preveremeno rođenje.

Hirurška korekcija anomalije materice ne leči neplodnost žene, već sanira problem kod začeća, isključuje pobačaj, prevremeni porođaj i sl.

Dijagnoza se postavlja kombinacijom kliničkog, radiološkog i laparoskopskog preleda. Od radioloških metoda pregleda koje se koriste u dijagnostici anomalija materice su histerosalpingografija (HSG), ultrazvuk (EHO) i magnetna rezonanca. Od relevantnog značaja je pravilno uzeta anamneza i adekvatan fizički pregled. Radiolog i radiološki tehničar moraju da poznaju karakteristike, indikacije, kontraindikacije kontrastnog sredstva koje se koristi u HSG [19-23].

## Zaključak

Varijeteti anomalija materice su brojne i raznovrsne. Radiološke metode pregleda su u dijagnostici anomalija materice suverene i dominantne. Histerosalpingografija je od relevantnog značaja u dijagnostici anomalija materice i metoda izbora. Histerosalpingografska slika anomalija materice je tipična. Od presudnog značaja je svakako, znanje radiologa, ginekologa, radiološkog tehničara i ginekološke medicinske sestre koji čine tim od relevantnog značaja i aksiom sveukupne dijagnostike.

**Literatura:**

1. Nikolić I: Embriologija čoveka. Data Status. Beograd. 2007.
2. Babić RR, Vučetić D, Babić D, Matanović-Todorović D, Petković V, Kitić J: Rendgenološko-ginekološki aspekti anomalija uterusa. *Acta medica Medianae* 1998; 5: 73-81.
3. Lazić J i sar. Radiologija. Medicinskaknjiga/Medicinske komunikacije. Beograd. 1997.
4. Mladenović D, Bogdanović Z, Mihajlović A: Ginekologija i akušerstvo. Zavod za nastavna sredstva. Beograd. 1995.
5. Jankov S, Trajkovski J, Garevski K: Histerosalpingografski naodi niz rtg slika. Zbornik na trudovi I kongresa na radiolozi na Makedonija. Ohrid. 1995.
6. Kitić J, Babić RR, Vučetić D, Babić D: Naši nalazi urođenih anomalija uterusa dijagnostikovani histerosalpingografijom. Zbornik sažetaka Tečeg intersekcijskog sastanka radiologa Jugoslavije. Novi Sad. 1992. 29.
7. Suh BY, Kalan JM: Septate uterus with left fallopian tube hypoplasia and ipsilateral ovarian agenesis. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 567-569
8. Sergio Conti Ribeiro, Lucas Yugo Shiguehara Yamakami, Renata Assef Tormena, Walter da Silva Pinheiro, Jose Alcione Macedo de Almeida, Edmund Chada Baracat: Septate uterus with cervical duplication and longitudinal vaginal septum. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 254-256.
9. Filmoteka rendgenograma dr sc. Radeta R. Babića
10. Radulović N: Atlas ginekološke sonografije. Dečje Novine. Beograd. 1991.
11. Babić R, Milošević Z, Stanković-Babić G: Web technology in health information system. *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 2012; 29 (2): 81-87.
12. Babić R, Milošević Z, Djindjić B, Stanković-Babić G: Radiološki informacioni sistem. *Acta Medica Medianae* 2012;51(4):39-46.
13. Maksimović M, Bogavac M: Skrivena kongenitalna malformacija uterusa i trudnoća Timočki Medicinski Glasnik 2011; 36 (2): 120-126.
14. Dražančić A: Anomalije uterusa i trudnoća. Prikaz dvoplodne trudnoće u uterusu didelphysu. *Gynaecol Perinatol* 2003;12(1):21-25
15. Sparić R, Kadija S, Tadić J, Dokić M, Milenković V: Intrapartalna resekcija gravidnog roga dvorođe materice zbog membranozne placente perkrete. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2007; 1-2: 85-87.
16. F. Zegers-Hochschild F, G.D. Adamson DG, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S. on behalf of ICMART and WHO Human: The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Reproduction* 2009; 24 (11): 2683-2687.
17. Ministero del lavoro, salute e politiche sociali. Relazione del ministro del Lavoro, della salute e delle Politiche sociali al parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (Legge 19 febbraio 2004, N. 40, articolo 15) - Attività anno 2007 centri procreazione medicalmente assistita. Roma. 2009.
18. Acien P: Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993; 8: 122-126.
19. Babić RR: Neželjene pojave od kontratsnih sredstava pri urografiji sa predlogom mera za smanjenje rizika. Doktorska disertacija. Univrzitet u Beogradu. 1998.
20. Babić R, Babić S, Marjanović A, Babić N, Pavlović D, Pavlović L: Histerosalpingografija u službi žena. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2016: 14 (1): 1-5.
21. Babić R, Babić S, Marjanović A, Babić N: Salpingitis – histerosalpingografska prezentacija. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2016: 14 (1): 1-6.
22. Babić R, Babi S, Marjanović A, Babić N, Pavlović D: Vizualizacija unutrašnjih ženskih polnih organa histerosalpingografijom. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2016: 14 (4): 23-27.
23. Babić R, Stamenković N, Babić S, Marjanović A, Babić N, Stamenković : Rendgenološki aspekti anomalija materice dijagnostikovane histerosalpingografijom. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2017: 15 (1): 37-40.



Primljeno: 26. XII 2024.

Prihvaćeno: 28. XI 2024.

## UROGRAFSKA PREZENTACIJA BOLESNOG BUBREGA

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

<sup>1</sup>. Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija

<sup>2</sup>. Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija

<sup>3</sup>. Ergosana, Beograd, Srbija

<sup>4</sup>. Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija

<sup>5</sup>. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

### SAŽETAK

Uvod: Malo je sistema kao urogenitalni i organa kao bubreg sa toliko anomalija i bolesti. Objašnjenje za brojnost i raznovrstnost anomalija i bolesti leži u nekim činjenicama.

Cilj rada: Rad ima za cilj da prikaže Prikazati radiološku sliku patoloških stanja i oboljenja urosistema dijagnostikovanog intravenskom urografijom primenom digitalne tehnike i da ukaže na dijagnostične mogućnosti i vrednost primene digitalne tehnike u radiološkoj dijagnostici.

Materijal rada: čine 19.000 IVU pregledanih bolesnika u Centru za radiologiju UKC Niš, u periodu (1990 – 2023), literaturna saopštenja autora i koautora i višegodišnje iskustvo u struci. Rezultati rada su prikazani su ilustrativno.

Diskusija i zaključak: U radu su prikazani brojna i raznovrsna patološka stanja i oboljenja urosistema. Među vrednim radiološkim metodama pregleda IVU je zadržala vodeću poziciju. Primena digitalne tehnike učinila je IVU brzom, laganom i efikasnom metodom pregleda, dok su dobijeni urogrami zadovoljavajućeg kvaliteta, kontrastnosti i adekvatne vizualizacije urosistema.

Ključne reči: radiologija, intravenska urografija, urosistem, bubreg

### SUMMARY

There are few systems like the urogenital system and organs like the kidney with so many anomalies and diseases. The explanation for the number and variety of anomalies and diseases lies in some facts.

The aim of the paper is to show the radiological picture of pathological conditions and diseases of the urosystem diagnosed by intravenous urography using digital technique and to point out the diagnostic possibilities and the value of using digital technique in radiological diagnostics.

The material of the work consists of 19,000 IVU examined patients at the Center for Radiology of the University Hospital of Niš, in the period from 1990 to 2023, literal statements of the author and co-authors and many years of experience in the profession.

The results of the work are presented illustratively. Discussion and Conclusion - Numerous and diverse pathological conditions and diseases of the urosystem are presented in the paper. Among valuable radiological examination methods, IVU has maintained its leading position. The application of digital technology made IVU a fast, easy and efficient method of examination, while urograms of satisfactory quality, contrast and adequate visualization of the urosystem were obtained.

Ključne reči: radiology, urographic, urosystem, kidney

### Uvod

Malo je sistema kao urogenitalni i organa kao bubreg sa toliko anomalija i bolesti. Objašnjenje za brojnost i raznovrstnost anomalija i bolesti urosistema leži u nekim činjenicama [1-23].

Radiološke metode pregleda u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja urosistema su brojne, raznovrsne, suverene, dominantne, bez konkurencije i neizostavne [1-10]. U primeni su: nativna rendgenografija urotrakta, intravenska urografija (IVU), ehosonografija bubrega i mo-

kračne bešike, MSCT urosistema, MR urosistema, scintigrafija urosistema i dr [1-10]. Ove radiološke metode pregleda nemaju iste mogućnosti, niti isti značaj u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja urosistema [1-23].

### Naš rada

Rad ima za cilj da prikaže radiološku sliku patoloških stanja i oboljenja urosistema dijagnostikovanu intravenskom urografijom (IVU) primenom digitalne tehnike i da ukaže na dijagnostične mogućnosti i vrednost primene digitalne tehnike u radiološkoj dijagnostici.

Adresa autora: Prof. dr Rade R. Babić, radiolog. Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija. E-mail: gordanasb@mts.rs

Materijal rada čine 19.000 IVU pregledanih bolesnika u Centru za radiologiju UKC Niš, u periodu (1990 – 2023), literaturna saopštenja autora i koautora i višegodišnje iskustvo u struci.

Rezultati rada prikazani su ilustrativno.



Slika 1a Slika 1b

Urođeni nedostatak desnog bubrega. Unilateralna, medijalna i pelvična ektopija levog bubrega udružena sa malrotacijom po horizontalnoj osi.

Metoda pregleda: nativna rendgenografija urotrakta i intravenska urografija.

Prikazani su: nativni rendgenogram urotrakta (1a) i urogram u toku 15 minuta (1b). Rendgenske slike su digitalno obrađene.

Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®.

Rendgenološki nalaz: Senka desnog bubrega odsutna. Levi bubreg urednog je položaja i nepravilnog mesta. Postavljen je nisko u maloj karlici, neposredno iznad mokraćne bešike. Smanjenog je volumena, funkcionalan je, malrotiran po horizontalnoj osi, hilusom orijentisan medijalno. Bubreg je redukovanog pijelokaliksnog sistema, urednih čašica i pijelona. Njegov ureter pravilnog je položaja i orificijuma, skraćenog je i nepravilnog toka, dijametra u granicama normale, prohodan. Mokraćna bešika je urednog položaja, oblika, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjena kontrastnim sredstvom.

Obostrano udvojeni i elongirani bubrezi. Elongirana velika čašica za gornji pol desnog bubrega. Rašljast ureter levog bubrega. Adenom prostate.



Slika 2.

Metoda pregleda: nativna rendgenografija urotrakta i intravenska urografija. Prikazan je urogram u toku 15 minuta. Rendgenske slike su digitalno obrađene.

Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®.

Radiološki nalaz: Bubrezi su urednog položaja, elongirani, funkcionalni, udvojenih pijelokaliksnih sistema sa dominacijom donjih. Velika čašica za gornji pol desnog bubrega elongirana. Desni ureter pravilnog je položaja, toka, dijametra, prohodan. Levi ureter je rašljast sa rašljom u visini trećeg lumbalnog pršljena (L3), dijametra u granicama normalnog, prohodan. Mokraćna bešika urednog je položaja, oštro ocrtane konture, lučno elevirane baze zbog uvećane prostate.

Cista za donji pol levog bubrega. Metoda pregleda: nativna rendgenografija urotrakta i intravenska urografija. Rendgenske slike su digitalno obrađene. Prikazani su nativni rendgenogram urotrakta (3a) i urogram u toku 5 minuta (3b).

Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®.



Slika 3a Slika 3b

Radiološki nalaz: Desni bubreg je urednog položaja, oblika, funkcionalan, razgranatog pijelokaliksnog sistema, urednih čašica i pijelona. Levi bubreg je urednog mesta, deformisan, nepravilne konture. U donjem polu mekotkivna promena, oštro ocrtane konture, dijametra oko 9 cm koja se kontratsno ne prebojava, patognomična za cistu. Pijelokaliksni sistem ipsilateralnog bubrega je deformisan i potisnut cistom prema kranijalno. Ureteri su pravilni i prohodni. Mokraćna bešika urednog urografskog nalaza.



Slika 4.

Pokretan desni bubreg.

Metoda pregleda: nativna rendgenografija urotrakta i intravenska urografija. Rendgenska slika digitalno obrađena. Prikazan je urogram u

toku 15 minuta.

Stav: stojeći.

Projekcija: antero-posteriorna.

Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®.

Radiološki nalaz: Desni bubreg je pokretan. Donjim polom postavlja se u visini projekcije petog lumbalnog (L5) i prvog sakralnog pršljena (S1), funkcionalan je, razgranatog pijelokaliksnog sistema, urednih čašica i pijelona, dok je njegov ureter vijugavog toka, dijametra u granici normale, oštro ocrtane konture, prohodan. Levi bubreg je ortotopičnog mesta, urednog oblika, funkcionalan, urednih čašica i pijelona, a njegov ureter urednog je urografskog nalaza. Mokraćna bešika urednog oblika, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjena kontrastnim sredstvom.



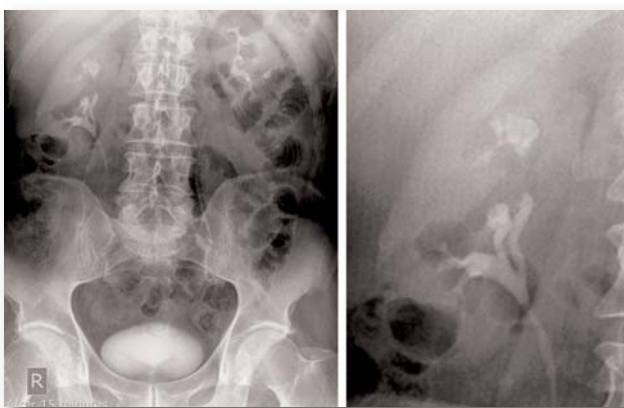
Slika 5

Tumor mokraćne bešike.

Metoda pregleda: nativna rendgenografija urotrakta i intravenska urografija. Rendgenska slika digitalno obrađena. Prikazan je urogram u toku 10 minuta.

Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®.

Radiološki nalaz: U zidu mokraćne bešike, levo, duž gornje konture, defekt u kontrastu dijametra 5 cm, nejasno delinearane konture, koji zahvata ipsilateralni orificijum i dovodi do ekskluzije levog bubrega. Desni bubreg i njegov ureter urednog urografskog nalaza.



Slika 6a

Slika 6b

Tumor čašica za gornji pol desnog bubrega.

Metoda pregleda: nativna rendgenografija urotrakta i intravenska urografija. Rendgenska slika digitalno obrađena. Prikazani su urogram u toku 15 minuta (6a) i ciljan i uvećan renogram desnog bubrega (6b).

Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®.

Radiološki nalaz: Pijelokaliksni sistem desnog bubrega je utrostručen. U čašicama za gornji pol desnog bubrega mekotkivna promena koja narušava izgled čašica. Velika čašica za gornji pol u proksimalnoj polovini odsutnog lumen u dužini kojih 2 cm. Levi bubreg, levi ureter i mokraćna bešika urednog urografskog nalaza.



Slika 7a

Slika 7b

Kalkuloza levog i desnog bubrega sa desnostranom hidronefrozom.

Metoda pregleda: nativna rendgenografija urotrakta i intravenska urografija. Rendgenska slika digitalno obrađena. Prikazani su nativni rendgenogram urotrakta (7a) i urogram u toku 60 minuta (7b).

Kontrastno sredstvo: Ultravist 370.

Radiološki nalaz: Obostrano u visini drugog lumbalnog pršljena (L2) senke intenziteta kalcijuma dijametra do 23 mm koje odgovaraju multipnim, anorganskim konkrementima pijelokaliksni sistema oba bubrega. Bubrezi su funkcionalni. Desni pijelokaliksni sistem dilatiran, baloniranih čašica. Levo, osim čašice za donji pol ipsilateralnog bubrega koja je deformisana konkrementom, ostale su urednog urografskog nalaza. Mokraćna bešika urednog je položaja, oblika, oštro ocrtane konture, maskirana crevnim sadržajem.

### Diskusija i zaključak

U radu su prikazana patološka stanja i oboljenja urosistema dijagnostikovana IVU po standardnom protokolu, vizuelizovana digitalnim procesorom.

Digitalna radiologija u odnosu na analognu ima značajnu prednost, a ona proizilazi iz činjenica:

- radni proces od registracije bolesnika do dobijanja digitalne rendgenske slike odvija se na računaru uz momentalnu komunikaciju, dakle bez papira, formulara, filmova, čekanja i dr.;
- sam digitalni procesor svojom efikasnošću daje prednost digitalnoj radiologiji;
- pruža automatizaciju procesa rada;
- moćni alati omogućavaju obradu digitalne rendgenske slike i dr.

Autor zaključuje da:

- 1) malo je sistema kao urogenitalni i organa kao bubreg sa toliko anomalija i bolesti;
- 2) među vrednim radiološkim metodama pregleda IVU je zadržala vodeću poziciju;
- 3) svaka pa i najmanja količina bilo kojeg i.v. aplikovanog jednog kontrastnog sredstva može

dovesti do niza neželjenih rekacija, koje ugrožavaju zdravlje i život bolesnika;

4) Primena digitalne tehnike učinila je IVU brzom, laganom i efikasnom metodom pregleda;

5) dobijeni urogrami su zadovoljavajućeg kvaliteta, kontrastnosti i adekvatne vizuelizacije urosistema.

### Literatura

1. Babić R, Babić S, Marjanović A, Babić N: Radiološka prezentacija anomalija bubrega. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2022; 20 (2): 87-92.
2. Babić RR: Radiološka slika kongenitalnih anomalija bubrega. Magistarski rad. Medicinski fakultet u Nišu. 1994.ž
3. Babić RR: Radiološka slika anomalija bubrega. Monografija. Grafika Galeb – Niš. Niš. 1996.
4. Babić MR., Stanković G, Babić RR: Urografija kod dece – dijagnozna korist i opasnosti. Zbornik radova XXVI pedijatrijskih dana Niša. 1987. 147-155.
5. Babić RR: Radiološka slika hipoplastične čašice bubrega. *Acta Medica Medianae* 1996;1:99-102.
6. Babić RR: Algoritam radioloških metoda pregleda pri dijagnostici anomalija bubrega. Zbornik radova Jugoslovenskih pedijatrijskih dana, 96 sa međunarodnim učešćem. Niš. 1996. 38-40.
7. Babić RR, Babić RM, Govedarović N, Babić D, Panić L: Ektopija bubrega – incidenca i raznovrsnost. Zbornik radova Jugoslovenskih pedijatrijskih dana ,96 sa međunarodnim učešćem. Niš. 1996. 41-42.
8. Babić RR: Kongenitalne anomalije oblika bubrega – radiološka istraživanja. *Acta Medica Medianae* 1997;4:73-81.
9. Babić RR, Petković V, Radovanović Z, Milatović S, Babić MR, Đorđević V, Mitrović D, Mitov S: Izgled pijelokaliksnog sistema kod izvesnih obolenja urotrakta. *Radiološki Arhiv Srbije* 1999;2:217-225.
10. Babić RR, Radovanović Z, Milatović S, Babić MR: Radiološki aspekti anomalija urosistema. U udžbeniku prof. Spire Strahinjića: "Nefrologija – principi i praksa". Medicinski fakultet u Nišu. Pelikan Print – Niš. Niš. 2001: 189-207.
11. Babić RR, Radovanović Z: Radiološke metode pregleda u dijagnostici urosistema. U udžbeniku prof. Spire Strahinjića: "Nefrologija – principi i praksa". Medicinski fakultet u Nišu. Pelikan Print – Niš. Niš. 2001:215-220.
12. Babić RR, Babić S, Marjanović A: Morbus Lenarduzzi – prikaz bolesnika. *Apollinem medicum et aesculapium* 2015;13(4):11-13.
13. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović DM, Babić N, Pavlović ML: Etičnost informacione tehnologije u kliničkoj i radiološkoj praksi. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2018; 16 (3): 25-29.
14. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović DM, Babić N, Pavlović ML: Etičnost informacione tehnologije u kliničkoj i radiološkoj praksi. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2018; 16 (3): 25-29.
15. Babić RR: Retki varijeteti anomalija bbubrega. Zbornik radova 9. godišnjeg sastanaka radiologa Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem. Tara. 2003.
16. Babić RR: The appearance of pyelocalical systemin urotract diseases at 10.000 urographies. Zbornik radova Balkan radiology forum 2003. Herceg Novi. 2003.
17. Babić RR, Babić S: Slepa ršlja rašljastog uretera – Prikaz bolesnika. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2013; 11 (3): 1-4.
18. Krivec O: Medicinska enciklopedija. Leksikografski zavod FNRJ. Zagreb. 1963.
19. Goldner B, Panić I: Klinička rendgenologija urinarnog sistema. Medicinska knjiga Beograd/Zagreb. 1985.
20. Ruckij VA, Mihajlov AN: rendgeno-dijagnostičeskii atlas. Višejšaja škola. Minsk. 1987.
21. Stojkov J, Berić M: redkie anomalii poček. II siezd urologov Ukrainii. Kiev. 1979: 39.
22. Praskalo J, Vulin N. Informacione tehnologije u radiologiji. *INFOTEH-JAHORINA* 2010; 9: 909-912.
23. Babić R: Filmoteka. 2023.



## PRIKAZ SLUČAJA

Primljeno: 18. XI 2024.

Prihvaćeno: 19. XI 2024.

## METASTATSKI BAZOCELULARNI KARCINOM

Milan Stojičić<sup>1,2</sup>, Milana Marinković<sup>1</sup>, Maja Nikolić Živanović<sup>1</sup>, Milana Jurišić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

## SAŽETAK

Uvod: Bazocelularni karcinomi (BCC) predstavljaju klinički i histopatološki heterogenu grupu spororastućih tumora koju karakteriše lokalni rast. Infiltrativni, metatipični i sklerozantni podtipovi mogu infiltrirati i razoriti dublje strukture. Za razliku od drugih kožnih tumora incidenca udaljenih metastaza kod BCC-a je retka i iznosi 0,0028% do 0,55%. U radu prikazujemo slučaj pacijenta sa dugogodišnjim recidivnim BCC-om u periorbitalnoj regiji kod koga su se javile multiple metastaze u plućnom parenhimu.

Prikaz pacijenta: Muškarac starosti 76 godina javio se u kliniku zbog recidivnog BCC-a sa invazijom dubokih struktura u desnoj periorbitalnoj regiji. Tokom prethodnih 20 godina operisan je 15 puta zbog BCC-a. Kompjuterizovana tomografija (CT) glave i vrata pokazala je tumorsku masu koja infiltrira desnu suznu žlezdu i lateralni pravi mišić bez infiltriranja očne jabučice. CT grudnog koša pokazao je multiple metastaze u plućnom parenhimu uz uvećanje mediastinalnih limfnih čvorova. Tumorska masa je radikalno uklonjena uz prezervaciju očne jabučice. Defekt je rekonstruisan lokalnim kožnim reznjem uz protektivnu tarzorafiju. Indikovana je hemioterapija po protokolu vepesid-karboplatin. Tokom petogodišnjeg praćenja lokalni nalaz je bio bez recidiva dok je nalaz na plućima bio stacionaran.

Zaključak: Za lečenje BCC-a potreban je multidisciplinarni pristup kako bi se postigao optimalan terapijski ishod sa akcentom na značaj edukacije pacijenata i lekara opšte medicine o rizicima nelečenih ili neadekvatno tretiranih lezija kože. Neophodna je i promocija preventivnih mera, uključujući redovne dermatološke preglede i zaštitu od UV zračenja.

Cljučne reči: metastatski bazocelularni karcinom, bazeliom, metastaze, kožni tumori, tumori glave i vrata

## SUMMARY

Introduction: Basal cell carcinomas (BCC) are a clinically and histopathologically heterogeneous group of slow-growing malignancies characterized by local growth. Subtypes such as infiltrative, metatypic, and sclerosing can invade and ruin deep structures. Unlike other skin malignancies, the incidence of distant metastases in BCC is extremely low, ranging from 0.0028% to 0.55%. This study represents a case of a patient who had long-term recurrent BCC in the periorbital region with multiple metastases in the lung parenchyma.

Case report: A 76-year-old man presented to the clinic with recurrent BCC involving deep structures in the right periorbital region. He had 15 BCC surgeries over the past 20 years. Computed tomography (CT) of head and neck showed malignant mass invading the right lacrimal gland and lateral rectus muscle but not the eyeball. Chest CT revealed pulmonary metastasis, as well as enlargement of the mediastinal lymph nodes. The malignant mass was completely excised while preserving the eyeball. The defect was closed with a local skin flap and protective tarsorrhaphy. Chemotherapy with the vepesid-carboplatin protocol was recommended. The local findings were without recurrence during the five-year follow-up period, whereas the lungs' findings remained unchanged.

Conclusion: To obtain an optimal therapeutic success in the treatment of BCC, a multidisciplinary approach is required, with a focus on educating patients and general practitioners about potential risks of untreated or inadequate treated skin lesions. It is also crucial to promote preventive measures such as frequent dermatological exams and UV radiation protection.

Keywords: metastatic basal cell carcinoma, metastases, skin tumors, head and neck tumors.

## Uvod

Bazocelularni karcinom (BCC) je najčešći maligni tumor u ljudskoj populaciji. Dominantno se pojavljuje kod osoba bele rase, na koži fo-

toeksponiranih regija, posebno u predelu gornje dve trećine lica [1-5]. Najveći rizik od obolevanja imaju muškarci starije životne dobi, pri čemu se vrhunac incidencije beleži između 70 i 80 godine života [4, 6]. Ovaj spororastući tumor nastaje kao posledica dugogodišnje ekspozicije ultravioletnim zracima, jonizujućem zračenju, hemijskim agensima kao što su arsen, anilin, ka-

Adresa autora: Doc. dr Milan Stojičić, specijalista za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, direktor Klinike za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Beograd, Srbija. E-mail: milan.stojicic@med.bg.ac.rs

tran, azbest, kao i na području nekih ožiljaka. Rizik od razvoja BCC-a povećan je kod osoba sa genetičkim anomalijama, sindromima ili pacijenata koji su na dugotrajnoj imunosupresivnoj terapiji [4, 6].

BCC-i predstavljaju klinički i histopatološki heterogenu grupu tumora. Karakteriše ih lokalni rast, pri čemu određeni histološki podtipovi mogu infiltrirati i razoriti duboke strukture, kao što su mišići, hrskavica ili kosti rezultujući funkcionalnim i estetskim nedostacima [4, 6]. Bez obzira na histopatološkim pregledom potvrđenu radikalnost postignutu hirurškom ekscizijom tumora, kod oko 5% pacijenata doći će do pojave recidiva u prvih 12 meseci, dok će se kod oko 50% pacijenata de novo tumor pojaviti u narednih pet godina [2, 4]. Pacijenti sa BCC-om visoke učestalosti (više od 9 BCC-a otkrivenih u periodu od tri godine) imaju povećan rizik za razvoj limfoma, leukemije, kao i karcinoma dojke i kolona [7, 8]. U poređenju sa skvamocelularnim karcinomom kože (SCC), koji daje udaljene metastaze kod 3,7% do 5,2%, BCC metastazira znatno ređe, sa incidencijom od 0,0028% do 0,55% [2, 4, 9, 10]. U ovom radu prikazujemo pacijenta sa BCC-om kod koga su dijagnostikovane multiple metastaze u plućima.

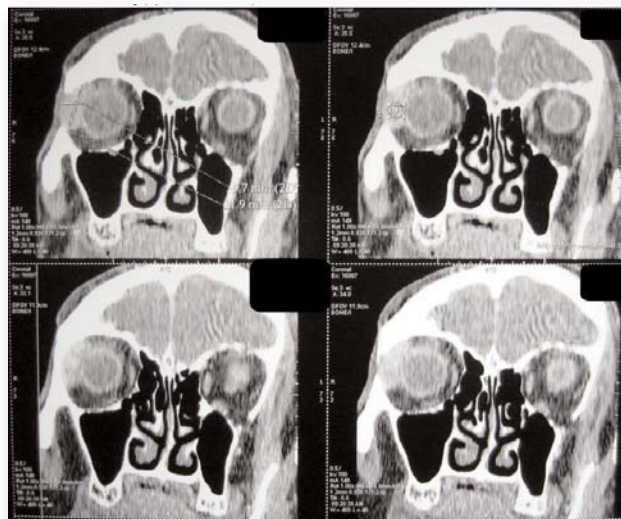
### Prikaz bolesnika

Pacijent starosti 76 godina javio se u kliniku zbog prisustva tumora kože lokalizovanog u predelu desne strane lica sa invazijom dubokih struktura u desnoj periorbitalnoj regiji. Žalio se na intenzivan bol u oku, uzrokovan keratitisom, na koji prethodna terapija nije delovala (figura 1). U ličnoj anamnezi navode se hipertenzija, diabetes mellitus tip II i ishemijska bolest srca zbog koje su mu implantirana dva stenta. Pre dvadeset godina, pacijentu je prvi put dijagnostikovao BCC u desnoj preaurikularnoj regiji, koji se potom proširio na slepoočnu oblast. Tokom narednih godina, usled novonastalih bazocelularnih karcinoma i njihovih recidiva na licu, pacijent je operisan ukupno 15 puta. Tri godine pre nego što je došao u našu ustanovu, zbog recidiva BCC-a sa infiltracijom desne parotidne žlezde, urađena mu je totalna parotidektomija uz

žrtvovanje facijalnog živca. Kompjuterizovanom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancom glave i vrata detektovano je prisustvo tumorske mase lokalizovane između desne očne jabučice i zigomatične kosti dimenzija oko 20x10 mm koja je zahvatila suznu žlezdu i lateralni pravi mišić očne jabučice. Opisana promena je bila u kontaktu sa očnom jabučicom ali je nije infiltrirala (figura 2).



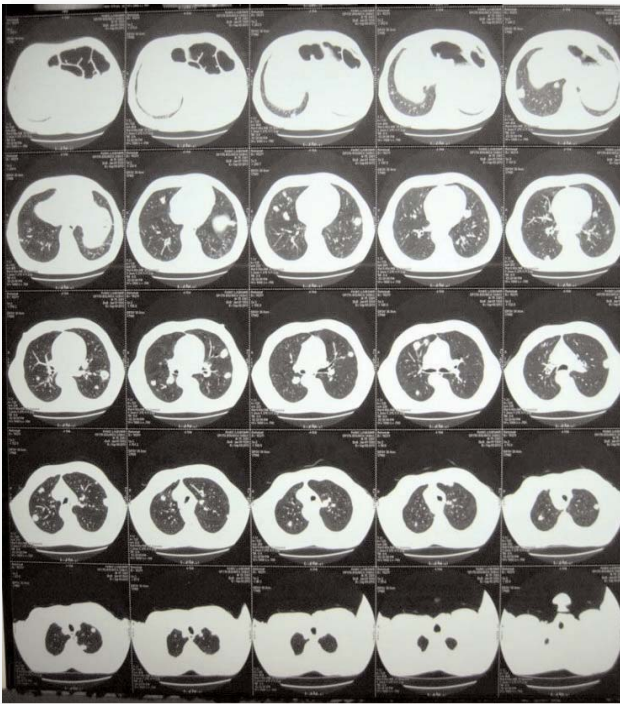
**Figura 1.** Preoperativni nalaz. U predelu kožnog autotransplantata lokalizovanog preaurikularno kao i u predelu desnog gornjeg i donjeg očnog kapka prisutne tumorske lezije koje klinički imponuju kao bazocelularni karcinom. Desna ušna školjka je ranije amputirana zbog multiplih recidivirajućih kožnih tumora.



**Figura 2.** U poziciji između desne očne jabučice i zigomatične kosti postoji solidno tkivo dimenzija oko 20x10 mm koje angažuje suznu žlezdu i lateralni pravi mišić očne jabučice. Opisana promena je u kontaktu sa očnom jabučicom ali je ne infiltrirala.



U okviru preoperativne pripreme pacijentu je urađen ultravučni pregled vrata i pazušnih jama koji je bio uredan. Radiografijom pluća, a zatim i CT-om grudnog koša konstatovane su bilateralne multiple pojedinačne i slivene subpleuralne infiltracije tipa sekundarnih depozita dijame-tra do 27 mm (figura 3). U srednjem medijastinu-mu su opisani pojedinačni limfni čvorovi prečnika do 11 mm.



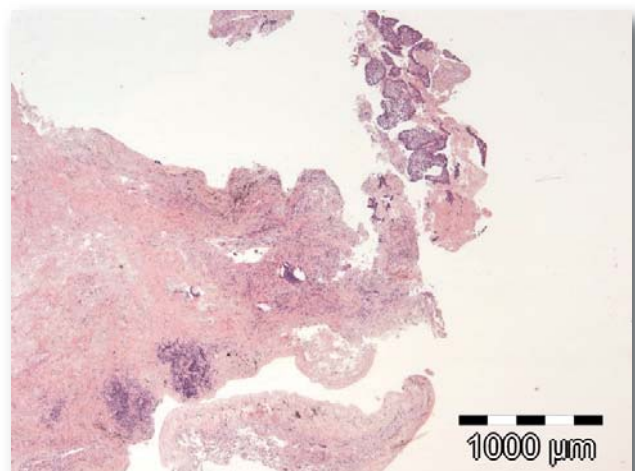
**Figura 3.** Bilateralno difuzno u plućima prisutne su multi-ple pojedinačne i slivene infiltracije tipa sekundarnih de-pozita, najveće do 27 mm. U pleuralnim prostorima nema prisutne slobodne tečnosti. Disajni putevi su slobodni. U srednjem medijastinumu prisutni pojedinačni limfni nodusi dijametra do 11 mm. Koštano-mišićni zidovi toraksa su slobodni.

Tokom operativnog zahvata uklonjena je tu-morska masa koja je zahvatala meka tkiva pe-rriorbite, delove kapaka, suznu žlezdu i lateralni pravi mišić, kao i deo lateralnog zida orbite, ali je očna jabučica sačuvana jer je to pacijent izri-čito zahtevao. Rekonstrukcija je učinjena lokal-nim kožnim režnjevima uz protektivnu tarzora-fiju (figura 4). Histopatološkim pregledom pre-parata utvrđeno je da se radi o BCC-u infiltra-tivnog podtipa, sa čistim resekcionim margina-ma. Zbog prisutnih sekundarnih depozita u plu-ćima, učinjena je levostrana video asistirana to-rakoskopska eksploracija (VATS) kojom je uzet uzorak tkiva. Histopatološkim pregledom prepa-

rata utvrđeno je da se radi o metastazama bazo-celularnog karcinoma (imunofenotip TTF-1-, p63+/-, CK-7+ fokalno). Primenom histohe-mijskih analiza dokazana je sekrecija neutralnih i kiselih intracitoplazmatskih mucina (PAS+, PAS-D+, ALCIAN-BLUE+, MUCICARMIN-).



**Figura 4.** Intraoperativni prikaz. Radikalno je uklonjena tumorska masa kao i deo lateralnog zida orbite.



**Figura 5.** Histopatološki preparat sekundarnog depozita iz pluća. U plućnom parenhimu prisutan BCC, insularnog tipa rasta. Stroma tumora je fibroblastična sa oskudnim zapaljenjskim infiltratom. Pleomorfizam tumorskih ćelija nije naglašen.

Na osnovu odluke onkološkog konzilijuma indikovana je hemioterapija po protokolu vepesid-karboplatin. Pacijent je primio tri ciklusa karboplata, podeljena u tri seanse, dok vepesid nije dobijao (figura 5). Tokom petogodišnjeg praćenja pacijenta u predelu desne strane lica nije registrovana pojava lokoregionalnih recidi-va, dok je nalaz na plućima bio stacionaran (fi-gura 6). Nakon tog perioda pacijent se više nije javljao na kontrolne preglede.



**Figura 6.** Postoperativni nalaz. Lokalni nalaz bez prisustva recidiva tumora. Prisutni multipli ožiljci od prethodnih operacija kao i znaci periferne paralize facijalnog živca.

### Diskusija

BCC čini 80% svih karcinoma kože [10]. Procenjeno je da u beloj populaciji rizik za nastanak BCC-a tokom života iznosi oko 30% [11]. Bez obzira na visoku učestalost BCC-a, u literaturi je opisano manje od 500 slučajeva pacijenata sa metastazama [10]. Faktori koji povećavaju verovatnoću za nastanak metastaza BCC-a su muški pol, primarni tumor većih dimenzija, lokalizacija primarnog tumora u regiji glave i vrata, agresivni podtipovi tumora, perineuralna invazija, dugogodišnje prisustvo primarnog BCC kao i njegova rekurentnost [3, 4, 10, 12, 13]. U ovom radu prikazan je slučaj metastatskog BCC-a lokalizovanog u predelu lica kod belca, starije životne dobi. Epidemiološke karakteristike našeg pacijenta su u korelaciji sa slučajevima opisanim u literaturi [3, 11]. Tokom 39 godina postojanja Klinike za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju UKCS, operisana su ukupno 4 pacijenta sa metastazama BCC-a i to: jedan u vrat, jedan u pluća i dva u kičmu, što predstavlja učestalost od 0,08%.

Bez obzira na primarnu lokalizaciju BCC-a zbog ograničenih podataka u literaturi teško je predvideti potencijalna mesta metastaziranja. U oko polovine slučajeva metastazirajućih BCC-a,

sekundarni depoziti se nalaze u regionalnim limfnim čvorovima (53-56%), kod trećine pacijenata prisutni su u plućima (33-36%) i kod petine u kostima (oko 20%) [10]. Najređe lokalizacije gde se mogu očekivati metastaze BCC-a su kičmena moždina, dvanaestopalačno crevo, slezina ili nadbubrežne žlezde [13-15]. U literaturi je opisan nastanak sekundarnih depozita u periodu od 2,5 do 40 godina od pojave primarnog BCC-a [3, 13, 14]. Kod našeg pacijenta je 20 godina proteklo od pojave prvog BCC-a u predelu lica, pa do registrovanja metastaza.

Imajući u vidu veoma nisku učestalost metastatskog BCC-a, Lattes i Kesser su definisali kriterijume koji moraju biti ispunjeni kako bismo tačno postavili dijagnozu [16]. Primarni tumor i metastaze moraju imati sličnu histopatološku prezentaciju, bez visokog stepena skvamozne diferencijacije. Potrebno je isključiti mogućnost da sekundarni depozit nastane direktnom infiltracijom primarnog tumora. Primarni tumor mora poticati iz bazalnih ćelija kože i ne sme biti porekla pljuvačnih žlezda ili mukoznih membrana [16]. Imajući u vidu navedene kriterijume, diferencijalna dijagnoza metastatskog BCC-a uključuje SCC, adenokarcinom dojke, karcinom Merkelovih ćelija, kao i karcinome porekla ekkrinih i apokrinih žlezda [3]. Prema literaturi skvamocelularna diferencijacija BCC-a povećava rizik za nastanak udaljenih metastaza [3]. U takvim slučajevima potrebno je uraditi dodatne analize histopatološkog preparata, kako bi se isključila mogućnost prisustva slabo diferentovanog SCC-a [3]. Kod našeg pacijenta histopatološkom analizom preparata nije pokazana skvamozna niti duktusna diferencijacija, te je isključena mogućnost da se radilo o SCC-u ili tumoru porekla ekkrinih ili apokrinih žlezda. Nije pokazana pozitivnost na citokeratin 20, čime je isključena mogućnost da se radi o karcinomu Merkelovih ćelija, dok je negativan TTF-1 imunofenotip isključio mogućnost da se radi o tumoru poreklom iz plućnog parenhima.

Na osnovu kliničkih i histopatoloških karakteristika opisano je više od 26 podtipova bazocelularnog karcinoma [12]. Sposobnost metastaziranja značajno se razlikuje među podtipovima.

U najvećem broju slučajeva metastaze BCC-a registrovane su kod agresivnih formi tumora, kao što su infiltrativni, sklerozantni i metatipični [3, 10, 12]. Kod našeg pacijenta radilo se o recidivirajućem infiltrativnom podtipu. Prema studiji Wysonga sa saradnicima prosečna veličina metastazirajućeg BCC-a iznosi oko 7,5 cm, dok je kod tumora većih od 25,0 cm pojava metastaza očekivana [10, 17]. Za razliku od drugih studija gde su primarni tumori imali veće dimenzije, u našem slučaju dijametar tumora iznosio je oko 20x10 mm.

Prema Evropskom konsenzusu radikalna ekscizija tumora predstavlja zlatni standard u lečenju primarnog tumora, dok se Mohsova mikrografska hirurgija savetuje kod rekurentnih BCC-a visokog rizika ili tumora koji su lokalizovani u kritičnim anatomskim regijama [6]. Skoro 90% svih BCC-a mogu se izlečiti jednostavnim hirurškim procedurama. Za razliku od njih, BCC visokog rizika često zahtevaju multidisciplinarni pristup. Ova grupa uključuje BCC koji zahtevaju posebne hirurške veštine zbog delikatne lokalizacije (kao što su kapci, nos, uši ili usne) i veličine tumora, što otežava očuvanje funkcije i postizanje zadovoljavajućeg estetskog rezultata. Takođe, neophodno je proširiti resekcione margine kod slabo diferentovanih i infiltrativnih podtipova BCC-a na licu, kod recidivnih i multilokularnih tumora koji su višestruko tretirani i kod BCC-a koji se pojavio na koži prethodno izloženoj zračenju [6].

Istraživanja su pokazala da u patogenezi metastatskog BCC-a značajnu ulogu igra mutacija gena koji učestvuju u Hedgehogovom signalnom putu te su samim tim razvijeni lekovi kao što su vismodegib i sonidegib koji inhibišu ovaj signalni put [6, 18-20]. Kod pacijenata kod kojih je primena inhibitora Hedgehogovog signalnog (HHI) puta kontraindikovana može se primeniti i imunoterapija anti-PD1 antitelima kao što je cemiplimab [6, 20]. Radioterapija ili hemioterapija se savetuju kod pacijenata koji nisu kandidati za operaciju [6]. U našem slučaju učinjena je radikalna operacija kojom je uklonjeno tumorsko tkivo, lateralni pravi mišić očne jabučice kao i lateralni zid orbite, dok je očna jabučica

ostala intaktna. Nastali defekt rekonstruisan je lokalnim kožnim režnjem, nakon čega je učinjena tarzorafija kako bi se postigao bolji funkcionalni i estetski rezultat. Nije postojala mogućnost za primenu HHI kao i anti-PDI antitela. Za tretiranje sekundarnih depozita u plućima od strane medikalnih onkologa indikovana primena hemioterapije po protokolu vepresid-karboplatin, ali je pacijent dobijao samo karboplatin.

Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa metastatskim BCC iznosi oko 20% [3]. U našem slučaju tokom praćenja nije registrovana pojava recidiva BCC niti pojava de novo karcinoma. Sa druge strane, nalaz na plućima je bio stacionaran, bez obzira na primenjenu hemioterapiju.

### Zaključak

Metastatski BCC je izuzetno retka, ali ozbiljna komplikacija najčešćeg oblika kožnog maligniteta. Prikaz pacijenta sa metastatskom formom BCC naglašava značaj rane dijagnostike i pravovremenog lečenja primarnih lezija. Iako je BCC obično lokalizovan i sporog rasta, faktori kao što su dugotrajno ignorisanje simptoma, neadekvatno lečenje, imunokompromitovana stanja ili agresivne histološke varijante mogu doprineti njegovoj progresiji i metastaziranju.

Ovaj slučaj ukazuje na potrebu za multidisciplinarnim pristupom, kako bi se postigao optimalan terapijski ishod. Pored toga, naglašava se važnost edukacije pacijenata i lekara opšte medicine o rizicima nelečenih ili neadekvatno tretiranih lezija kože, kao i promocija preventivnih mera, uključujući redovne dermatološke preglede i zaštitu od UV zračenja.

### Literatura

1. Kim T, Kim DH, Lee SE, Yang M-Y, Kim YS. An unusual case of basal cell carcinoma with lung and endobronchial metastasis. *Ann Dermatol.* 2022;34(6):472–4. <https://doi.org/10.5021/ad.20.007> PMID: 36478429
2. Verma S, Sahni S, Zeb S, Esposito MJ, Talwar A. A rare case of endobronchial and lung metastasis in basal cell carcinoma. *JAAPA.* 2014;27(1):27–8. <https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000436517.61546.4f>
3. Laga AC, Schaefer IM, Sholl LM, French CA, Hanna J. Metastatic basal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2019;152(6):706–17. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz089> PMID: 31355851

4. Dimitrijevic M V, Brasanac D C, Todorovic N R, Petrovic M G, Dimitrijevic A M. Basal cell carcinoma - principles of treatment. *Srp Arh Celok Lek.* 2023;(00):10–10. <https://doi.org/10.2298/sarh220830010d>
5. Jović M, Marinković M, Sudecki B, Jurišić M, Bukumirić Z, Jovanović M, et al. COVID-19 and cutaneous squamous cell carcinoma-impact of the pandemic on unequal access to healthcare. *Healthcare (Basel).* 2023;11(14). <https://doi.org/10.3390/healthcare11141994> PMID: 37510435
6. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer.* 2023;192(113254):113254. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113254> PMID: 37604067
7. Chiang A, Solis DC, Rogers H, Sohn GK, Cho HG, Saldanha G, et al. Prevalence and risk factors for high-frequency basal cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1493–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.088> PMID: 32735972
8. Saldanha G, Ording AG, Bylsma LC, Darvalics B, Solis D, Tang JY, et al. High-Frequency Basal Cell Carcinoma in Danish patients: prevalence and consistency. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e646–8. <https://doi.org/10.1111/jdv.16512> PMID: 32314479
9. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors. WHO classification of skin tumours. International Agency for Research on Cancer; 2018.
10. Ahmad S, Song D, Reyes JV, Durrance RJ, Jaiswal V, Pokhrel NB, et al. Giant basal cell carcinoma of anterior chest wall reveals metastasis to lungs: A case report. *Clin Case Rep.* 2022;10(2):e05421. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5421> PMID: 35140975
11. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303–17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060> PMID: 29782900
12. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal cell carcinoma. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.* PMID: 29494046
13. Gellatly M, Cruzval-O'Reilly E, Mervak JE, Mervak BM. Metastatic basal cell carcinoma with atypical pattern of spread. *Radiol Case Rep.* 2020;15(12):2641–4. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.09.054> PMID: 33088379
14. Verberghet H, Schok T, Wouda S, Aarts F. Accidental discovery of metastasized basal cell carcinoma. *Acta Chir Belg.* 2022;122(3):222–4. <https://doi.org/10.1080/00015458.2022.2025723> PMID: 35019811
15. Samia AM, Nenow JM, Boyer P. A case of metastatic basal cell carcinoma (BCC) with spinal and pulmonary metastases treated with vismodegib, sonedigib, and radiotherapy. *Cureus.* 2022;14(3):e23273. <https://doi.org/10.7759/cureus.23273> PMID: 35449646
16. Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin; report of two cases. *Cancer.* 1951;4(4):866–78. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195107\)4:4<866:aid-cnrc2820040424>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195107)4:4<866:aid-cnrc2820040424>3.0.co;2-f) PMID: 14859207
17. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):615–6. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.3064> PMID: 23677097
18. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1089-1100.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.004> PMID: 30003981
19. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):332. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5> PMID: 28511673
20. Fordham SA, Shao EX, Banney L, Azer M, Dettrick A. Management of basal cell carcinoma with pulmonary metastasis. *BMJ Case Rep.* 2023;16(1):e251700. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-251700> PMID: 36599494

## EDUKACIONI RADOVI

Primljeno: 4. XI 2024.

Prihvaćeno: 27. XI 2024.

**MEHANIZAM NASTANKA REZISTENCIJE PREMA  
ANTIBIOTICIMA I NAČINI NJENOG IZBEGAVANJA****Jelena Miljković, Dejan Bogdanović, Slaviša Đorđević**

Dom zdravlja Lebane, Služba za zdravstvenu zaštitu odraslog stanovništva, Lebane, Srbija

**SAŽETAK**

Sticanje rezistencije prema antibioticima predstavlja deo evolutivnog ciklusa bakterija. Ova pojava se ne može izbeći ali se može usporiti, racionalnom upotrebom antibiotika. Neracionalnom primenom antibiotika povećava se selektivni pritisak na bakterije, što dovodi do izdvajanja rezistentnih klonova koji daljim umnožavanjem postaju dominantni. Bakterije stiču rezistenciju različitim mehanizmima: mutacijom, horizontalnim transferom gena, prenosom gena rezistencije poreklom iz mikroorganizama koji produkuju antibiotike, ali su za smanjenje osetljivosti prema antibioticima od značaja i neki fiziološki mehanizmi (biofilm infekcije). Izučavanjem mehanizama koji su u osnovi indukcije rezistencije primenom antibiotika, dolazi se do saznanja koja mogu biti od značaja za uspostavljanje protokola sprovođenja antibiotske profilakse i terapije. Multirezistentne bakterije, uzročnici hospitalnih infekcija, predstavljaju terapijski problem, pri čemu se poseban značaj pridaje izraženoj rezistenciji virulentnih bakterija, kao što je stafilokok, i pojavi rezistencije *S. aureusa* na vankomicin. Postavljanje etiološke dijagnoze, izolovanjem i identifikovanjem uzročnika infekcije i izradom antibiograma, omogućava sprovođenje terapije ciljano, izborom antibiotika užeg spektra delovanja, što predstavlja osnovu racionalne primene antibiotika. Kontinuirana saradnja mikrobiologa i kliničkog lekara, ali i razvoj savremenih, brzih i preciznih metoda za dijagnozu bakterijskih infekcija, predstavlja savremen pristup prevazilaženju bakterijske rezistencije.

Ključne reči: mehanizmi rezistencije prema antibioticima, neracionalna primena antibiotika, prevazilaženje bakterijske rezistencije

**SUMMARY**

To acquire a resistance by antibiotics pretend to be a part of evolutionary cycle of bacteria. This appearance we could not avoid but it can be decelerate with rational usage of antibiotics. Selective pressure on bacteria increases with irrational usage of antibiotics, which lead to separating resistant clones that with further increase becomes dominant. A bacterium acquires resistance with different mechanisms: by mutation, by horizontal transfer of genes, by transmission of genes resistance that trace one's origin from microorganisms that produce antibiotics, but there are some physiology mechanisms (biofilm infections) that are of significant importance for an increase of sensitivity suitable antibiotics. Studying some mechanisms which are in basic of induction resistance with usage of antibiotics, get to knowledge which can be of significant importance for establishing protocol for putting an antibiotic prophylaxis and therapy effect. Multiresistant bacterium, as a cause of hospital infections, presents one of the therapy problem, where the special importance have an expressive resistance of virulent bacterium, such as staphylococcus, and the appearance of resistance *Staphylococcus aureus* on vankomicin. To make etiology diagnosis, by isolating and equating causes of infection, and also making an antibiogram, make possible to put therapy into effect, by selection of antibiotics with narrow spectrum of performing, that present base of rational usage of antibiotics. Continuity cooperation between microbiologist and clinical doctor, but also development of modern, fast and precise methods for diagnosis bacteria infections, are modern access of exceeding bacteria resistance.

Key words: mechanisms of resistance to antibiotics, irrational use of antibiotics, overcoming bacterial resistance

**Uvod**

Savremena farmakoterapija podrazumeva poznavanje farmakoloških karakteristika lekova. Racionalna terapija je primena adekvatnog leka ili lekova na način u dozi i trajanju koje je individualno za svakog bolesnika. Antibiotici su

jedna od najvažnijih grupa lekova. To su lekovi koji se najviše propisuju i koriste. Oni se koriste pre svega za lečenje infekcija, ali i u druge svrhe. U transplantaciji, imunosupresiji i tu je primena profilaktička. Procene su da je uvođenje antibiotika, naročito penicilina, produžilo životni vek svakom stanovniku planete za 10 godina. Da bi antibiotici ostali efikasni i bezbedni za primenu neophodna je njihova racionalna pri-

Adresa autora: Dr Jelena Miljković, lekar, Dom zdravlja Lebane, Lebane, Srbija.

E-mail: jelenamiljkovic80@gmail.com

mena. Antibiotici se najčešće klasifikuju po hemijskoj strukturi (postoje i druge kriterijumi) u sledeće grupe:

- Beta-laktamski antibiotici: penicilini, cefalosporini i dr.
- Makrolidi i njima slični antibiotici
- Aminoglikozidi
- Tetraciklini i hloramfenikol
- Glikopeptidi
- Sulfonamidi
- Hinoloni
- Antituberkulotici.

Mehanizmi dejstva antibiotika su:

- Inhibicija sinteze ćelijskog zida (npr. beta-laktamski antibiotici, glikopeptidi, fosfomicin, bacitracin, cikloserin)
- Inhibicija funkcije citoplazmatske membrane (polimiksini)
- Inhibicija sinteze proteina (npr. aminoglikozidi, eritromicin odnosno makrolidni antibiotici, hloramfenikol, linkomicini, tetraciklini)
- Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina (npr. hinoloni, fluorohinoloni, rifampicin)
- Inhibicija metaboličkih puteva (npr. sulfonamidi, trimetoprim).

Svaki antibiotik ima svoj spektar dejstva. Neki su baktericidi, neki bakteriostatici.

### POSLEDICE NERACIONALNE PRIMENE ANTIBIOTIKA

Antibiotici su veoma efikasni, lako dostupni i organizam ih dobro podnosi. Sve to je dovelo do njihove prevelike i neracionalne primene.

Posledice neracionalne primene antibiotika su:

- smanjenje efikasnosti antibiotika zbog razvoja rezistencije bakterija
- porast alergijskih reakcija, neželjenih efekata i interakcija i
- povećanje troškova lečenja.

Na nekritičnu upotrebu antibiotika utiču mnogi faktori:

- lekari koji žele da primene što efikasniji lek
- pacijenti koji žele što brže izlečenje
- nedovoljno znanje principa farmakoterapije
- uticaj farmaceutske industrije.

Antibiotici su efikasni u lečenju mnogih infekcija. Ali usled neracionalne primene efikasnost se smanjuje. Globalni porast rezistencije na antibiotike predstavlja ozbiljnu pretnju, jer se smanjuje efikasnost uobičajenih antibiotika. Npr. izveštaj Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance Systema (GLASS) ističe alarmantne podatke stope rezistencije preovlađujućih patogena, npr: 42% *E. coli* rezistentne na cefalosporine III generacije i 35% meticilin-resistant *S. aureus*, 79,4% *Klebsiella pneumoniae* i 60% *N. gonorrhoeae* na ciprofloksacin itd [1]. SZO je u 2024. objavila ažuriranu listu bakterija otpornih na lekove koje najviše ugrožavaju ljudsko zdravlje. Izdvojeno je 15 porodica bakterija grupisane po prioritetu u kritične, visoke i srednje patogenosti.

Kritični prioritet:

- *Acinetobacter baumannii*, otporan na karbapenem
- *Enterobacteriaceae*, otporne na cephalosporine treće generacije i karbapenem
- *Mycobacterium tuberculosis*, otporan na rifampicin.

Visok prioritet:

- *Salmonella typhi* otporna na fluorohinolone
- *Shigella* spp. otporna na fluorohinolone
- *Enterococcus faecium* otporna na vancomicin
- *Pseudomonas aeruginosa*, otporna na karbapenem
- Non-typhoidal *Salmonella*, otporna na fluorohinolone
- *Neisseria gonorrhoeae* otporna na cephalosporine treće generacije i fluorohinolone
- *Staphylococcus aureus*, meticilin rezistentan.

Srednji prioritet:

- Streptococcus pneumoniae otporna na makrolide
- Haemophilus influenzae, ampicillin rezistentan
- Group B streptococci, penicillin rezistentan [2].

Racionalnom primenom antibiotika omogućuje se njihova efikasnost i produžava se njihova upotreba, jer rezistencija na antibiotike direktno je proporcionalna neracionalnoj primeni i to predstavlja veliki problem.

### OSNOVNI PRINCIPI RACIONALNE PRIMENE ANTIBIOTIKA

Osnovni principi racionalne primene su:

- Antibiotike primenjivati samo kada je njihov povoljan efekat naučno dokazan.
- Pre upotrebe antibiotika treba uzeti bris ili uzorak da bi se izolovao uzročnik infekcije i određuje se njegova osetljivost na antibiotike.
- Antibiotik koji će se upotrebiti u terapiji bira se na osnovu najverovatnijeg uzročnika i njegove osetljivosti, vrste infekcije i osobina bolesnika-to je empirijska terapija, i na osnovu antibiograma-to je ciljana terapija.
- Primenuje se antibiotik koji ima najuži spektar delovanja. Doza se određuje na osnovu starosti, stanja bubrega i jetre i kliničke slike pacijenta.
- Tok terapije zavisi od toga o kojoj vrsti infekcije se radi, gde je lokalizovana, kolikog je intenziteta.
- Ako se u prvih 72h antibiotik ne pokaže efikasnim treba primeniti drugi lek. Koristi se jedan antibiotik. Ako je potrebno da se spektar delovanja proširi, poveća efikasnost ili spreči rezistencija onda se antibiotici kombinuju.
- Antibiotici se primenjuju profilaktički samo ako se zna najverovatniji uzročnik infekcije. Primenuju se u jednoj dozi i retko duže vreme.

Principi racionalne upotrebe AB:

- Indikacija (da li uopšte dati AB)
- Izbor (koji AB)
- Režim doziranja (koju dozu i kako)
- Način aplikovanja (kako dati)
- Trajanje terapije (koliko dugo)
- Kombinacija AB (kada i zašto)
- Profilaksa (kada i zašto).

Pošto je neracionalna upotreba antibiotika jedan od najčešćih uzroka rezistencije u daljem tekstu biće opisani mehanizmi rezistencije bakterija.

### REZISTENCIJA BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE I KAKO JE PREVAZIĆI

Otkrićem penicilina počelo je novo razdoblje u medicini. Tada se mislilo da će to biti kraj infektivnih oboljenja. Ali već nakon četiri godina upotrebe penicilina beleže se prvi podaci o pojavi rezistencije na ovaj antibiotik. Uvođenjem sve većeg broja antibiotika smatralo se da će se bakterijske infekcije kontrolisati, ali rezistencija se brzo širila i pokazalo se da to neće biti slučaj. Krajem dvadesetog veka sve je veći broj multirezistentnih bakterija. Penicilin rezistentan Streptococcus pneumoniae i meticilin rezistentan Staphylococcus aureus često su rezistentni i prema drugim antibioticima [3].

Sa pojavom rezistencije enterokoka prema vankomicinu i intermedijarne osetljivosti i rezistencije Staphylococcus aureusa prema ovom antibiotiku, saznalo se da za neke infekcije neće biti efikasnih antibiotika.

Rezistencija na antibiotike kod bakterija širi se na tri načina:

- prenošenjem bakterija između različitih osoba
- prenošenjem gena rezistencije između bakterija (obično na plazmidima)
- prenošenjem gena rezistencije između genetičkih elemenata unutar bakterijske ćelije na transpozomima.

Da bi se ovaj problem prevazišao treba proučiti mehanizme indukcije, transfera rezistencije, mehanizme rezistencije prema pojedinim antibioticima.

## MEHANIZMI INDUKCIJE REZISTENCIJE PRIMENOM ANTIBIOTIKA

Rezistencija bakterija na antibiotike kao posledica njihove primene objašnjava se sa nekoliko mehanizama. Klasičan mehanizam kojim se objašnjava nastanak rezistencije je mutacija i mehanizam horizontalnog transfera. Davies i saradnici predlažu drugi mehanizam. Oni su otkrili da su geni, koji su odgovorni za rezistenciju na neke antibiotike, prisutni u mikroorganizmima koji proizvode te antibiotike. Purifikacijom delovi DNK koji sadrže te gene ekstrahuju se i mogu da se dokažu u antibiotiku i sa upotrebom antibiotika, ti geni koji dovode do rezistencije unose se u organizam bolesnika. [7] Woo i saradnici smatraju da bakterije koje su izgubile sposobnost sinteze ćelijskog zida mogu da olakšaju horizontalni transfer gena rezistencije [9].

## MUTACIJE

Sve češća pojava rezistencije bakterija direktno je proporcionalna sve češćoj upotrebi antibiotika. Ova rezistencija je rezultat evolutivnog procesa bakterija. Usled primene antibiotika, da bi opstale moraju da razviju mehanizme za preživljavanje. Mutacije imaju glavnu ulogu u nastanku rezistencije na antibiotike. Nastale mutacije dovode do promena u genetičkoj strukturi, sticanja novih gena, omogućuju stvaranje novih struktura, proteina, metaboličkih puteva koji omogućavaju bakterijama da se prilagode novim uslovima života. Delovanjem antibiotika osetljive bakterije u jednoj populaciji biće ubijene, dok će mutirane biti otporne. Razmnožavanjem te bakterije će postati dominantne. Mutacije na nivou regulatornih regiona dovešće do prekomernog ispoljavanja urođenih determinanti rezistencije (aktivno ispušavanje, ciljno mesto) i to može doprineti nastanku rezistencije. Mutacije mogu biti i štetne za bakterije, ali kod nekih patogenih bakterija javljaju se mutacije sa hiljadu puta većom frekvencijom nego što je uobičajeno. Ove bakterije su "hipermutatori odnosno "mutatori". "Hipermutatori" imaju značajnu ulogu u nastanku rezistencije na antibiotike. Oni usled povećane sposobnosti akumulacije mutacija, doprinose selekciji rezistentnih bakterija in

vivo. Mutanti sa niskim nivoom rezistencije, nastankom novih mutacija ili sticanjem DNK iz okruženja, razvijaju visoki nivo rezistencije [5].

Istraživanja su pokazala da selekcija fenotipa mutator nastaje u domaćinu i češće kod česte primene antibiotika. *Pseudomonas aeruginosa* izolovan iz sputuma osobe sa cističnom fibrozom i perzistentnom infekcijom koja je izazvana ovom bakterijom, ima viši nivo mutacija u odnosu na *Pseudomonas aeruginosa* koji je izolovan iz drugih vrsta bolesničkog materijala [6]. Ovi sojevi, sa visokim nivoom mutacija imali su i veći nivo rezistencije na antibiotike. Ispitivanjem ovih sojeva utvrđeno je da se mutator fenotip razvio tokom vremena provedenom u domaćinu. Na ovu pojavu mogu uticati različiti faktori, kao što je prisustvo džepova do kojih antibiotik dospeva u malim koncentracijama. Mobilni genetički elementi, kao što su plazmidi i transpozoni, značajni su za prenos rezistencije između bakterija. To je poznato još od 1959. godine, otkrićem rezistencije prema antibiotici uslovljene prisustvom plazmida kod *Shigellae*. Plazmidi su ekstrahromozomski genetički elementi i nalaze se slobodni u plazmi. Ovi genetički elementi predstavljaju zatvoreni prsten DNK koji se sastoji od jednog ili više gena (i više od 500). Različiti su od hromozoma i mogu se sami po sebi replikovati. Jedna ćelija može da sadrži više tipova plazmida. Plazmidi koji nose gene za rezistenciju na antibiotike zovu se R-plazmidi. Nije poznato kako nastaju ti geni. Neki delovi DNK mogu se lako preneti (premestiti-transpose) sa jednog plazmida na drugi ili sa plazmida na hromozome ili obrnuto. Ovi segmenti DNK se nazivaju transpozoni. Spajanje sa akceptorskom DNK može se odigrati nezavisno od uobičajenog mehanizma genetičke rekombinacije. Za vreme spajanja, transpozon može da se replikuje a rezultat je pojava njegove kopije u molekulu DNK donora i akceptora (transpozoni, za razliku od plazmida, ne mogu da se replikuju sami za sebe). Transpozoni mogu da nose jedan ili više gena rezistencije i mogu "stopirati" na plazmidu neku neku novu bakterijsku vrstu. Čak i ako plazmid ne može da se replikuje u novom domaćinu, transpozon može da se premesti u hromozom ili plazmid



novog domaćina. Ovo dovodi do široke distribucije gena rezistencije između različitih bakterijskih vrsta. Globalnom inseminacijom genetičkih elemenata koji su odgovorni za rezistenciju dolazi do rapidne pojave rezistencije na antibiotike. Osnovu multiple rezistencije bakterija čine integroni. To su genetički elementi koji mogu sadržati nekoliko različitih gena odgovornih za rezistenciju. Horizontalni transfer gena odvija se transformacijom, a češće konjugacijom ili transdukcijom. Ovo je veliki problem jer nije moguće eliminisati mutatore iz bakterijske populacije.

### HORIZONTALNI TRANSFER GENA REZISTENCIJE

Prenošenje gena rezistencije između bakterija iste i različitih vrsta je od osnovnog značaja za širenje rezistencije na antibiotike. Poznate su tri mehanizma za prenošenje ovih gena: konjugacija, transdukcija i transformacija. Ovo je veliki problem jer nije moguće eliminisati mutatore iz bakterijske populacije.

**Konjugacija** U međusobnom kontaktu bakterija, hromozomska i ekstrahromozomska DNK prenosi se sa jedne bakterije na drugu. Sposobnost za konjugaciju zapisana je u konjugativnim plazmidima koji prelaze sa jedne bakterije na drugu, koja najčešće pripada istoj vrsti. Izvesni plazmidi prolaze barijeru između vrsta i pošto prihvataju jednog domaćina za drugim, opisuju se kao promiskuitetni plazmidi. Mnogi R-plazmidi mogu biti konjugovani. Prenošenje rezistencije konjugacijom značajno je kod bakterija koje se obično nalaze u visokim koncentracijama, kao što je slučaj u gastrointestinalnom traktu.

**Transdukcija** To je proces gde se plazmidska DNK inkorporira u bakterijski virus ili fag i prenosi između bakterija iste vrste. To je neefikasan način prenosa genetičkog materijala, ali je značajan u kliničkoj praksi u prenošenju rezistencije između sojeva stafilokoka i streptokoka.

**Transformacija** Kod malog broja vrsta, bakterija može, pod prirodnim uslovima, da se transformiše preuzimajući ogoljenu DNK iz svoje okoline i inkorporirajući je u svoj genom preko uobičajenog mehanizma razmene, ali nije značajna kao klinički problem.

### POREKLO GENA REZISTENCIJA

Benveniste i Davies su 1973. godine otkrili da se geni odgovorni za nastanak rezistencije na antibiotike nalaze u mikroorganizmima koji proizvode te antibiotike. Aktinomicete kao što su *Streptomyces* spp. proizvode većinu aminoglikozida kao i streptimicin, gentamicin, neomicin, kanamicin i tobramicin. Oni su dokazali da veliki broj vrsta roda *Streptomyces* sadrži enzime koji deluju na aminoglikozide. *Streptomyces kanamyceticus* ima enzime koji acetilišu 6°-amino grupu kanamicina A, kanamicina B, gentamicinai neomicina [4]. Godine 1993. Webb i Davies su dokazali da se purifikacijom antibiotika iz ovih mikroorganizama koekstrahuju i ostaci mikroorganizama koji sadrže DNK sa genima rezistencije. To su dokazali podatkom da se DNK može amplifikovati iz eritromicina, streptomocina, tobramicina, oksitetraciklina. Istu 16S rRNK genetsku sekvencu sadrže preparati istog antibiotika proizvedeni u različitim farmaceutskim kompanijama [8]. Rezistencija bakterija ovim mehanizmom nastale bi umnoženjem gena rezistencije sa aplikovanim antibiotikom.

### LAKŠI HORIZONTALNI TRANSFER GENA KOD BAKTERIJA KOJE SU IZGUBILE SPOSOBNOST SINTEZE ĆELIJSKOG ZIDA

Ovu hipotezu mehanizma rezistencije pod uticajem antibiotika postavili su Woo i saradnici. Horizontalni transfer gena obavlja se transformacijom, konjugacijom i transdukcijom. Transformacija je najbolje proučeni mehanizam. Primenom beta laktamskih antibiotika nastaju L-forme bakterijskih ćelija. Ove bakterije su izgubile sposobnost da stvaraju ćelijski zid i kod njih je dobijanje gena rezistencije transformacijom lakše [9]. Ova hipoteza može samo delimično da objasni zašto su bakterije rezistentne na beta laktamske antibiotike ili glikopeptide često rezistentne na veliki broj antibiotika.

## MEHANIZMI INDUKCIJE REZISTENCIJE USLOVLJENI FIZIOLOŠKIM FAKTORIMA

### RAZVOJ REZISTENCIJE BAKTERIJA U BIOFILMU

Bakterijski biofilm sadrži veliki broj bakterijskih ćelija uronjenih u sluzavi matriks. On se formira na određenim površinama. Struktura i kompozicija biofilma zavise od mikroorganizma koji su u njemu prisutni i od faktora sredine, pa će na rezistenciju nastalu formiranjem biofilma uticati faktori kao što je usporen rast, smanjena difuzija antibiotika, akumulacija enzima koji su osnova rezistencije. Pretpostavlja se da bakterije koje formiraju biofilm poseduju biofilm fenotip koji uključuje i povećanu rezistenciju na antibiotike. Ispitivanja gena koji su odgovorni za ovu rezistenciju pokazala su da ova pojava nije uvek prisutna. Upoređivanjem RNK *P. aeruginosa* sa kulture i iz biofilma pokazalo je da neki geni kod bakterija u biofilmu mogu da budu odgovorni za rezistenciju. Npr. povećana ekspresija *tolA* gena može da na spoljnoj membrani izmeni strukturu lipopolisaharida i da oteža prodor aminoglikozida u bakterijsku ćeliju. Takođe ekspresija gena koji sadrže informacije za sintezu purina može da doprinese nastanku rezistencije [8].

### RAZVOJ REZISTENCIJE I BRZINA RAZMNOŽAVANJA

Usporene metaboličke aktivnosti i smanjena propustljivost ćelijskih membrana smanjuju količinu hranljivih materija i dovode do usporenog rasta bakterija. Ovaj usporen rast povezan je sa povećanjem rezistencije prema antibioticima. On je povezan i sa povećanom ekspresijom gena koji su odgovorni za ispušavanje antibiotika (*acrAB* kod *E. coli*). Pretpostavlja se da se u stacionarnoj fazi mogu naći ćelije koje su rezistentne na antibiotike i ne zna se kako one nastaju i koji faktori dovode do njihove rezistencije. Primenom antibiotika bakterije su primorane da evoluiraju kako bi održale vrstu. Zato one razvijaju rezistentne klonove. Oni se umnožavaju i postaju dominantni. Ovo je naročito izraženo

ako je primena antibiotika dugotrajna. Antibiotici se ne mogu izbaciti iz kliničke prakse ali se zato evolucija bakterija može usporiti. Da bi se rezistencija usporila i kontrolisala treba preuzeti odgovarajuće mere koje bi se sprovodile sinhronizovano i kontinuirano, kako bi se postigao željeni efekat. Te mere su: kontrola i praćenje infekcija i infektivnih bolesti, racionalna upotreba antibiotika i razvoj novih antibiotika. Postoji više razloga zbog kojih dolazi do neracionalne primene antibiotika. To su primena antibiotika kod virusnih infekcija, nepravilna interpretacija kolonizacije i značaja uslovno patogenih bakterija, neadekvatno tretiranje biofilm infekcija, određivanje kauzalne tek posle neuspeha empirijske terapije. Empirijskom terapijom se obično daju antibiotici širokog spektra dejstva. Ovi antibiotici deluju i na normalnu bakterijsku floru. Dolazi do nastanka rezistencije i ove bakterije su izvor gena rezistencije. Problem su i bolesnici koji se leče ambulantno. Oni, obično, propisane antibiotike ne uzimaju do kraja već sa terapijom prestaju sa povlačenjem kliničkih simptoma. U takvoj situaciji stvoreni su uslovi za razmnožavanje rezistentnih bakterija, simptomi se javljaju ponovo i oni se najčešće tretiraju drugim antibioticima.

Jedan od uslova racionalne primene antibiotika je mikrobiološka dijagnoza. Da bi izolovanje uzročnika bilo uspešno potrebno je pravilno uzorkovanje i slanje bolesničkog materijala. Materijal se uzima pre početka terapije antibioticima. Mikrobiološki pregled traje dugo, a sa terapijom treba početi odmah, pa se izbor antibiotika vrši na osnovu empirijskih saznanja (najčešći izazivači na osnovu lokalizacije). Sa izradom antibiograma terapija se, ako je to potrebno, koriguje. Kod teških infekcija i urgentnih stanja uglavnom se odmah primenjuju najmoćniji antibiotici nove generacije. Neki od njih, kao što je vankomicin, su uskog spektra delovanja. Zato je veoma bitno da se vreme mikrobiološkog pregleda skрати. Zbog toga su istraživanja usmerena na razvoj metoda molekularne biologije, ali su one još u fazi istraživanja.

Da bi se što pre stekla orijentacija o mogućem uzroku infekcije svaki bolesnički materijal

treba da prati uputna dijagnoza. Značajne su i informacije o lokalizaciji infekcije, hroničnim oboljenjima koja mogu dovesti do slabljenja imuniteta, podaci o primenjenoj antibiotskoj terapiji. Na osnovu direktnog mikroskopskog preparata dobijaju se informacije prisustvu polimorfonukleara, koji ukazuju na bakterijsku infekciju, a takođe i o morfološkim karakteristikama uzročnika. Mikroskopski preparati čine rutinski pregled punktata. Standardno se boje po Gramu i metilenskim plavim i za nekoliko časova se mogu dobiti informacije da li je infekcija izazvana G-pozitivnim ili G-negativnim bakterijama, kakva je njihova morfologija i raspored. Ovo je prvi stepenik u dijagnostici infekcija. Kod nekih infekcija bakterije se ne mogu videti na preparatu. Uzrok mnogu biti osobine same bakterije (ne boje se standardnim metodama), mali broj bakterija u uzorku, prethodno pime-njena terapija i odsustvo intaktnih ćelija sa očuvanim zidom.

Racionalnoj primeni antibiotika doprinose i znanja o osetljivosti uzročnika infekcija na antibiotike širom sveta, ali i u lokalnim sredinama. Veoma je značajno praćenje osetljivosti i nastanak rezistencije kod uzročnika hospitalnih infekcija. Jer sve je veći broj imunokompromitovanih hospitalnih bolesnika i sve češće se primenjuju invazivne dijagnostičke i terapijske metode pa uslovno patogene bakterije dovode do nastanka infekcija (koagulaza negativne streptokoke, enterokoke). Najveći značaj među multirezistentnim bakterijama imaju *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinobacter* spp, meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticilin rezistentne koagulaza negativne stafilokoke (MRKNS) i *Enterococcus* spp. *Pseudomonas aeruginosa* i *Actinobacter* spp. su G-negativni nefermentativni bacili [6]. Oni su uzročnici hospitalnih infekcija i većina je multirezistentna čak i na kombinovanu terapiju, što predstavlja veliki terapijski problem. Prevalenca infekcija izazvanih *P. aeruginosa* se razlikuje u određenim sredinama. Prema podacima SENTRY programa za praćenje rezistencije prevalenca je najviša u Južnoj Americi i Aziji 11,4% u Evropi 9,3% u SAD 8,7% a u Kanadi 8,6%. Ovi mikroorganizmi pokazuju dobru osetljivost prema karbapene-

mima (imipenem, meropenem), ali se sve češće beleže izolati koji su rezistentni na ove antibiotike. U osnovi rezistencije su metalo-beta laktamaze. Njihovu sintezu kodiraju geni koji se nalaze u mobilnim genetičkim kasetama umetnutim u integron. Ove bakterije nisu toliko patogene. Izazivaju infekcije uglavnom kod imunokompromitovanih bolesnika, ali njihovo proučavanje je značajno jer se njihovi geni rezistencije mogu preneti na druge G-negativne bakterije. G-pozitivne bakterije, *S. aureus* i MRKNS su najčešće bakterije dobijene iz materijala hirurških bolesnika. Sve je veći broj izolata rezistentnih prema beta laktamima (MRS i MRKNS). Ovi sojevi su često rezistentni i na druge antibiotike [6]. Smith i saradnici su među prvima pokazali smanjenu osetljivost kliničkih izolata MRSA na vankomicin. Autori smatraju da je zbog duge upotrebe ovog antibiotika došlo do mutacija i promene u strukturi ćelijskog zida bakterija u vidu njegovog zadebljanja. Širenje rezistencije MRSA prema vankomicinu bi bio veliki problem i predložene su preporuke za otkrivanje i kontrolu ovih sojeva:

- u mikrobiološkoj laboratoriji bi trebalo ispitivati osetljivost na vankomicin određivanjem minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).
- edukacijom zdravstvenog osoblja u smislu kontrole i sprovođenja mera prevencije zbog moguće pojave smanjene osetljivosti na vankomicin
- stalno praćenje pojave smanjene osetljivosti na vankomicin u laboratorijama, ali i na klinikama
- verifikacija i prijavljivanje izolata.

Weigel i saradnici su 2002. godine prikazali izolat MRSA rezistentan na vankomicin. Genetičkim ispitivanjem oni su dokazali da je do rezistencije došlo zbog transfera Tn 1546 sa *Enterococcus faecalis* koji je izolovan iz materijala istog bolesnika. Gen odgovoran za rezistenciju nalazi se na konjugovanom plazmidu i do transfera je došlo in vivo.

### MEHANIZMI REZISTENCIJE BAKTERIJA PREMA POJEDINIM GRUPAMA ANTIBIOTIKA

Nekoliko glavnih mehanizama koje u su bakterije razvile prema antibioticima su:

- promena veznog mesta antibiotika
- enzimska inaktivacija antibiotika
- promena propustljivosti ćelijskih membrana za antibiotike
- aktivno ispumpavanje antibiotika (efluks)
- prekomerna produkcija enzima
- premošćavanje mehanizma dejstva antibiotika.

### MEHANIZMI REZISTENCIJE BAKTERIJA NA BETA LAKTAMSKE ANTIBIOTIKE

Beta laktami su najveća i najčešće primenjena grupa antibiotika. Tu spadaju: penicilini, cefalosporini, monobakami, karbapenemi. Ovi antibiotici inhibišu sintezu ćelijskog zida bakterije tako što se vežu za penicilin vezujuće proteine (PBP). To su enzimi koji su značajni za sintezu ćelijskog zida. Pored toga oni aktiviraju autolitičke enzime bakterija. Veliki problem predstavlja rezistencija pneumokoka na beta laktame.

### REZISTENCIJA POSREDOVANA PENICILIN VEZUJUĆIM PROTEINIMA.

Ova rezistencija može biti urođena i stečena. Enterokok ima urođenu rezistenciju na cefalosporine, jer cefalosporini imaju niski afinitet za vezivanje sa PBP (penicilin binding protein). Stečena rezistencija nastaje mutacijom gena na hromozomu i to dovodi do smanjene količine PBP (penicilin binding protein) ili promene njihovog afiniteta vezivanja za beta laktame.

### REZISTENCIJA POSREDOVANA BETA

koji se vezuju za beta laktame i dovode do oštećenja beta laktamskog prstena i time onemogućavaju da se antibiotik veže za PBP (penicilin binding protein). G-pozitivne bakterije luče beta laktamaze u svoju okolinu, a G-negativne u

periplazmatski prostor. Lučenje ovog enzima može biti posredovano genima na plazmidima kao što je penicilaza *S. aureusa*. Kod većine G-negativnih bakterija ovi enzimi su na hromozomu.

### REZISTENCIJA POSREDOVANA SMANJENOM PROPUSTLJIVOŠĆU SPOLJNE MEMBRANE I AKTIVNIM ISPUMPAVANJEM.

Kod G-negativnih bakterija spoljašnja membrana ćelijskog zida onemogućuje prolaz beta laktama do veznog mesta. Kod većine enterobakterija vezivanjem za protein - porin beta laktami prolaze kroz spoljašnju membranu. Urođena rezistencija je posledica slabog afiniteta porina za beta laktame. Stečena rezistencija nastaje zbog smanjenog ispoljavanja ili oštećenja porina a uzrok su mutacije. Međutim, glavni mehanizam rezistencije je aktivno ispumpavanje (efluks).

### MEHANIZAM REZISTENCIJE NA GLIKOPEPTIDE

Glikopeptidi (vankomicin, teikoplanin) deluju samo na G-pozitivne bakterije (osim urođeno rezistentnih *Leuconostoc* spp, *Lactobacillus* spp, *Pediococcus* spp. i *Erysipelotrix rhusiopahtiae*). Ovi antibiotici se vezuju za D-alanil-D-alanin i sprečavaju dejstvo enzima transglikozidaze i sprečavaju ugradnju D-alanil-D-alanina. Rezistencija na ove antibiotike opisana je kod enterokoka. Rezistencija nastaje izmenom veznog mesta i dolazi do manjeg afiniteta za vezivanje sa antibiotikom. Umesto D-alanil-D-alanina sintetiše se D-alanil-D-laktat ili D-alanil-D-serin.

### MEHANIZAM REZISTENCIJE NA AMINOGLIKOZIDE

Aminoglikozidi se dobijaju od *Micromonospora* spp. (gentamicin, sisomicin i netilmicin) ili od *Streptomyces* spp (streptomycin, neomicin, kanamicin, tobramicin, paramicin). Deluju tako što aktivnim transportom kroz ćelijsku membranu ulaze u ćeliju, vezuju se za 30S podjedinicu ribozoma i onemogućuju translokaciju mRNK u

toku sinteze proteina [2]. Rezistencija nastaje zbog nepropustljivosti ćelijske membrane, izmene ciljnog mesta na ribozomu ili zbog enzimske modifikacije antibiotika.

### MEHANIZAM REZISTENCIJE NA HINOLONE

Hinoloni inhibišu DNK girazu i sprečavaju spiralizaciju i despiralizaciju. Dva mehanizma dovode do rezistencije na hinolone. Smanjenje propustljivosti ćelijske membrane ili mutacije na hromozomu dovode do promene enzime DNK giraze i dolazi do smanjenog ispoljavanja porina spoljašnje membrane.

### MEHANIZAM REZISTENCIJE NA TETRACIKLINE

Tetraciklini su bakteriostatski antibiotici. Oni ulaze u bakterijsku ćeliju, vezuju se 30S podjedinicu ribozoma i sprečavaju sintezu polipeptida. Aktivnim ispumpavanjem antibiotika, promenom veznog mesta na ribozomu i stvaranjem modifikovanih enzima nastaje rezistencija.

### MEHANIZAM REZISTENCIJE NA HLOORAMFENIKOL

U manjim dozama hloramfenikol deluje bakteriostatski a u većim baktericidno. Deluje tako što se veže za peptidiltransferazu na 50S podjedinicu ribozoma i sprečava sintezu proteina. Rezistencija nastaje dejstvom hloramfenikol acetiltransferaze koja inhibiše antibiotik, a može nastati i zbog smanjene propustljivosti spoljašnje membrane.

### MEHANIZAM REZISTENCIJE MLSb FUNKCIONALNE GRUPE ANTIBIOTIKA

MLS grupu antibiotika makrolidi, streptogramini A i B i linkozamidi. Oni se vezuju za 50S podjedinicu ribozoma i ometaju elongaciju peptidnog lanca. G-negativne bakterije zbog slabe propustljivosti spoljašnje membrane imaju urođenu rezistenciju na ove antibiotike. Stečena rezistencija nastaje zbog promena na ribozomu i smenjenog afiniteta za MLSb antibiotike. Ređe rezistencija nastaje zbog enzimske inaktivacije.

### Zaključak

Za istraživanje novih mehanizama delovanja antibiotika kojima bi se prevazišli problemi rezistencije bakterija na postojeće antibiotike neophodno je poznavanje mehanizama rezistencije. Pored ovoga, racionalna upotreba antibiotika je jedna od veoma bitnih mera za usporavanje nastanka i širenja rezistencije. Jedan od vidova racionalne upotrebe antibiotika je i korišćenje antibiotika uskog spektra delovanja. Za ovo je potrebno precizno odrediti uzročnika i njegovu osetljivost prema antibioticima.

### Literatura

1. World Health Organization Antimicrobial resistance <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/antimicrobial-resistance>
2. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024 isbn 978-92-4-009346-1 (electronic version) isbn 978-92-4-009347-8 (print version)
3. Anderil JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicilin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1818-24
4. Benevinste R, Davies Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 2276 - 2280
5. Chopra L, O'Neill AJ, Miller K. The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistant bacteria. *Drug Resistance Updates* 2003; 6: 137-145
6. Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blasquez J. High frequency of hypermutatable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 288: 1251 -1254
7. Webb V, Davies J. Antibiotic preparations contain DNA: a source of drug resistance genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2379 -8
8. Witheley M, Bangera MG, Bumgarner RE, Parsek MP, Teitzel HM, Lory G, Greenberg EP. Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature* 2001; 45: 1761 -70
9. Woo PCY, to APC, Lau SKP, Yen KY. Facilitation of horizontal transfer of antimicrobial resistance by transformation of antibiotic-induced cell-wall-deficient bacteria. *Medical Hypothesis* 2003; 4: 503-508.

Primljeno: 26. XI 2023.

Prihvaćeno: 29. XI 2024.

## JEZIČKE NEDOUMICE U MEDICINI - KAKO PISATI SKRAĆENICE

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

<sup>1</sup>. Ergosana, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>. Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>. Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

<sup>4</sup>. Univerzitetski klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

<sup>5</sup>. Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija

### SAŽETAK

Skraćenice nastaju skraćivanjem reči, spajanjem početnih slova ili grupa slova pojedinih višesložnih naziva. Neke skraćenice imaju na kraju tačku, a neke nemaju tačku. Međunarodne skraćenice se pišu latinicom, mada neke mogu da se preslovljavaju na ćirilicu. Skraćenice mogu da postanu reči (imenice) pa čitaju kao skraćenice i menjaju po padežima. Skraćenice preuzete iz stranog jezika pišu se i čitaju kako se izgovaraju i menjaju se po padežima. Cilj našeg izlaganja je da prikazemo koje su to reči koje se mogu pisati skraćeno u tekstu, ukazati na njihovo pravilno pisanje i značenje i ukazati koje su to jezičke nedoumice u medicini.

Zaključak: Koliko god puta ponavljali određena pravopisna pravila, uvek će se potkrasti neka greška.

Ključne reči: skraćenice, medicina, jezik

### SUMMARY

Abbreviations are created by shortening words, joining initial letters or groups of letters of certain polysyllabic names. Some abbreviations end with a period and some do not. International abbreviations are written in Latin, although some can be translated into Cyrillic. Abbreviations can become words (nouns) so they are read as abbreviations and named by case. Abbreviations taken from a foreign language are written and read as they are pronounced and change according to case. The goal of our presentation is to show which words can be spelled in the text, to indicate their correct spelling and meaning, and to indicate which linguistic ambiguities there are in medicine. Conclusion: No matter how many times you repeat certain spelling rules, some mistake will always creep in.

Key words: abbreviations, medicine, language

### Uvod

Prilikom pisanja medicinskog izveštaja ili rada za objavljivanje u časopisu javlja se potreba da se pojedine reči u tekstu pišu skraćeno, naročito kada je ograničen prostor za objavljivanje teksta. Da bi se u tekstu pravilno pisale reči skraćeno i znalo njihovo značenje potrebno je pridržavati se određenih pravila pravopisa. U čitanju se skraćenica izgovara potpuno, kao da nisu skraćenice. Nakon upotrebljene skraćenice obavezno se stavlja znak interpunkcije. U primeni su domaće ili opšte skraćenice, zatim, međunarodne, merne, verbalizovane i verzalne skraćenice.

Cilj našeg izlaganja je da prikazemo koje su to reči koje se mogu pisati skraćeno u tekstu i ukazati na njihovo pravilno pisanje i značenje.

### Domaće (opšte) skraćenice

Domaće (opšte) skraćenice pišu se malim početnim slovom reči koja se skraćuje, a na mestu ispuštenih slova stavlja se tačka:

v.d. = vršilac dužnosti;

s.r. = svojom rukom.

Neke skraćenice mogu označavati dve ili tri reči, ali svakako bi smo iz konteksta shvatili o čemu se radi:

gl. = glavni ili glagol;

sv. = sveska ili sveti.

Domaće (opšte) skraćenice mogu se svrstati u dve podgrupe:

1. Početne skraćenice;

2. Sažete skraćenice.

Početne skraćenice – svode se na slovo sa početaka reči, a javljaju se kao:

Adresa autora: Dr Strahinja Babić, lekar, Ergosana, Beograd, Srbija.

E-mail: gordanasb@mts.rs

Skraćenice koje sadrže samo prvo slovo reči:

g. = godina ili gospodin (u zavisnosti od konteksta);

l.k. = lična karta;

n.e. = nove ere;

o.g. = ove godine.

Skraćenice koje se sastoje iz početne grupe suglasnika:

br. = broj;

str. = strana, stranica;

i sl. = i slično;

i dr. = i drugo, i drugi;

na pr. ili npr. = na primer.

Skraćenice koje se sastoje iz početne grupe do drugog samoglasnika:

med. = medicina;

prof. = profesor;

god. = godina;

neob. = neobičan;

vol. = volume

ul. = ulica.

Skraćenice koje se sastoje iz početne grupe do trećeg ili četvrtog samoglasnika:

fiziol. = fiziologija;

Radiol. Jugosl. = Radiologica Jugoslavica (radiološki časopis koji je izlazio u SFR Jugoslaviji)

Skraćenice koje se sastoje od dela reči do sufiksa:

srp. = srpski;

rus. = ruski;

grč. = grčki;

ital. = italijanski.

Sažete skraćenice koje svode na početno slovo reči (ili grupu slova) i karakteristična slova (završno slovo ili slog):

Složene skraćenice sa tačkom:

tzv. = takozvani;

ppuk. = potpukovnik;

Složene skraćenice bez tačke grade se od prvog i poslednjeg slova u reči:

dr = doktor;

mr = magistar (a ne mag.);

gđa = gospođa;

gđica = gospođica (po pravopisu se više neupotrebljava reč gospođica, već samo gospođa)

Kombinovane složene skraćenice:

dr sc. = doctor scientiae (doktor nauka; Dr sci. je skraćenica u anglosaksonskom jeziku, a nije skraćenica u srpskom jeziku).

### Međunarodne skraćenice

Međunarodne skraćenice uglavnom su zasnovane na latinskim izrazima i pišu se latinicom:

aa = arterije;

vv = vene;

o = oculus;

etc. = et cetera (ili na srpskom itd.= i tako dalje);

L.S.= Locus Sigili (zamenjuje se našim srpskim M.P. = Mesto Pečata);

P.S. = Post Scriptum (srpski naknadno dopisano, može se pisati i ćirilicom П.С.).

### Merne skraćenice

Merne skraćenice su međunarodne skraćenice preuzete su u izvornom obliku.

Pišu se velikim slovom latinice:

T = tesla;

V = volt;

W = vat;

J = džul;

A = amper;

C = kulon;

F = farad;

ili malim slovom latinice, izvorno, ili se pre-slovljava na ćirilicu:

kg = kilogram (ili ćirilicom кг);

l = litar (ili ćirilicom л);

m = metar (ili ćirilicom м).

Danas, domaći i međunarodni časopisi u pozicijama pisanja rada insistiraju na upotrebu

međunarodnih i mernih skraćenica. Obavezno je korišćenje međunarodnog sistema mera (SI) i standardnih međunarodnih prihvaćenih termina: MSCT (multislajсна kompjuterizovana tomografija), MR (magnetna rezonanca), MRI (magnetna rezonanca imidžing), HSG (histerosalpingografija), IVU (intravenska urografija), RCP (retrogradna holangiopankreatografija), ICA (unutrašnja karotidna arterija), MCA (arteria cerebri media), CRP (C reaktivni protein) i sl.

### Verbalizovane skraćenice

Verbalizovane skraćenice sastavljene su od početnih slova višeslovnih naziva. Pišu se velikim slovima bez razmaka između njih. Funkcionišu kao posebna kategorija reči, kao imena ili kao opšte imenice. Najčešće označavaju nazive institucija, organizacija, programa i sl:

UKC = Univerzitetski klinički centar;

VMA = Vojnomedicinska akademija;

VMC = Vojnomedicinski centar;

VSS = viša stručna sprema;

RF = Ruska Federacija;

RS = Republika Srbija;

RAS = Radiološki Arhiv Srbije (radiološki časopis koji je izlazio u RS).

Strane verbalizovane skraćenice mogu se preuzimati u izvornom obliku (USA), mogu se preslovljavati u ćirilicu (YCA) i mogu se preraditi prema čitanju (USA = Ju-Es-Ej).

Domaće verbalizovane skraćenice ili prilagođene strane skraćenice pišu se sa padežnim nastavkom kao malo slovo sa crticom:

UKC-u (Univerzitetskom kliničkom centru);

RIS-u (Radiološkom informacionom sistemu);

JAT-u (Jugoslovenskom aerotransportu).

Izuzetak je ako se reči prerade prema čitanju kada se padežni nastavak dodaje završnom formatu:

Bio sam u studiju Bi-Bi-Sija (nepravilno je Bi-Bi-Si-ja).

### Verzalne skraćenice

Verzalne skraćenice nastaju pretvaranjem verbalizovanih skraćenica u celovitu reč ili njihovim kombinovanjem nastaju dvočlani ili višeslojni izrazi:

Bio sam u studiju Bibisija, a zatim idem u RTS-ovu redakciju.

Danas, domaći i međunarodni časopisi, u uputstvu autorima naglašavaju da skraćenice treba koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljive. Takve standardne skraćenice su npr.:

DNK = dezoksiribonukleinska kiselina;

COVID-19 = korona virusna bolest 2019;

SARS-CoV-2 = koronavirus 2;

SIDA = sindrom stečene imunodeficijencije (francuski: Syndrome d'immuno déficience acquise);

AIDS = sindrom stečene imunodeficijencije (енлески: Acquired immune deficiency syndrome);

CVI = cerebrovaskularni insult i sl.

Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere.

Skraćenice se ne koriste u naslovu rada.

Pri pisanju rada treba izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju (sažetak rada), ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Pri pisanju rada jedinice mera navoditi isključivo prema skraćenicama Međunarodnog sistema jedinica (SI): m - metar, kg - kilogram, l = litar ili njihovim delovima. Zatim, temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg), dokle sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja treba navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).



### Zaključak

Prilikom pisanja reči se skraćuju da bi se uštedelo u prostoru. Reči koje se često pojavljuju u tekstu treba skraćivati. U skraćivanju reči treba biti uzdržan. Koliko god puta ponavljali određena pravopisna pravila, uvek će se potkrasti neka greška.

### Literatura

1. Kostić A: Medicinski rečnik. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb. 1971.
2. Propozicije za pisanje rada u Acta Medica Medianae. 2023.
3. Propozicije za pisanje rada u Acta Medica Hammeumi. 2023.
4. Propozicije za pisanje rada u Apollinem medicum et aesculapium. 2023.

Primljeno: 24. X 2024.

Revidirano: 1. XII 2024.

Prihvaćeno: 13. XII 2024.

## STARAČKA NAGLUVOST - PRESBIAKUZIJA - BOLEST TREĆEG DOBA

Jelena Petrović Kandić<sup>1</sup>, Milica Tikić<sup>1</sup>, Emilija Stanković<sup>1</sup>, Katarina Antić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Dom zdravlja Merošina, Služba za zdravstvenu zaštitu odraslog stanovništva, Merošina, Srbija

<sup>2</sup>. Dom zdravlja Despotovac, Despotovac, Srbija

### SAŽETAK

Uvod: Presbiakuzija–staračka nagluvost je fiziološki proces gubitka sluha zasnovan na individualnim genetičkim karakteristikama sa jedne strane i egzogenim faktorima kao što su uticaj životne sredine, način ishrane, dejstvo toksina, izloženost buci, neurološki problem, hronične bolesti sa druge strane.

Cilj: Cilj nam je da ukažemo na značaj ovog oboljenja u starijoj populaciji, na razumevanju pacijenta, što ranijem postavljanju dijagnoze i blagovremenom lečenju kako se zbog slabije komunikacije pacijenti ne bi isključili iz društvenog života.

Metod: Rad o presbiakuziji zasnovan je na elektronskim pretragama relevantnih naučnih radova o presbiakuziji i oštećenju sluha kao i udžbenika iz oblasti otorinolaringologije, audiologije i otologije kako domaćih tako i inostranih autora.

Rezultati: Rezultati studija o presbiakuziji pokazuju da nisu nađene razlike u gubitku sluha između desnog i levog uha kao i između muškaraca i žena. Gubitak sluha većeg stepena je gotovo stoprocentan kod starijih od 80 godina. Presbiakuzija većeg stepena utiče na nastanak depresije i moguće demencije koje su podložne rehabilitaciji, ali se nedovoljno koristi zbog društvenih stavova koji potcenjuju sluh. Rezultati genetičkih ispitivanja ukauju na značaj nasleđa na nastanak ove bolesti, ali i na buduće pravce istraživanja i potencijalne terapijske puteve.

Zaključak: Pregledana literatura ukazuje da skoro svaka druga osoba starija od 75 godina ima presbiakuziju. Ovi pacijenti pored oštećenja sluha imaju i druge hronične bolesti, zbog čega su česte posete lekaru. Oštećen sluh otežava komunikaciju, oni postaju anksiozni, depresivni frustrirani što ih vodi u izolaciju. Iz tog razloga potrebno je razumevanje lekara, što ranije postavljanje dijagnoze i blagovremeno lečenje kao i razumevanje porodice i okoline u cilju poboljšanja kvaliteta života

Gljučne reči: presbiakuzija, sensorineuralno oštećenje, tinitus, slušna pomagala

### SUMMARY

Introduction: Presbycusis is age-related hearing loss is a physiological process of hearing loss that is based on individual genetic features, as well as on exogenous factors, such as environmental impact, nutrition, effects of toxins, noise exposure, neurological issues, chronic diseases, etc.

Objective: The objective of the paper is to point to the significance of the condition in older population by showing full understanding of the issue, making early diagnosis and implementing timely treatment in order to prevent patients exclusion from social life due to reduced communication.

Method: The paper on presbycusis is based on electronic search of relevant scientific papers on presbycusis and hearing loss, as well as of relevant textbooks in the field of otorhinolaryngology, audiology and otology written by home and foreign authors.

Results: The results of the presbycusis studies show that no differences were found in hearing loss between the right and left ears and between men and woman. Hearing loss of higher degree is almost 100% in people over 80 years old. Higher degrees of presbycusis affects the development of depression and possible dementia that are amenable to rehabilitation, but are underutilized due to societal attitudes that undervalue hearing. Results of genetic tests point to the importance of heredity in the development of this disease, but also to future directions of research and potential therapeutic pathways.

Conclusion: Literature overview points to the fact that almost one in two individuals older than 75 suffers from presbycusis. Aside from hearing loss, the patients suffer from various chronic diseases, which makes their visits to the doctor quite frequent. Hearing loss makes communications harder, the patients become anxious, depressive and frustrated, which inevitably leads to isolation. Therefore, the patients need medical understanding, early diagnosis and timely treatment, as well as full support and encouragement of family and environment, that may significantly improve patients quality of life.

Key words: presbycusis, sensorineural damage, tinnitus, hearing aids.

Adresa autora: Dr Jelena Petrović-Kandić, lekar. Dom zdravlja Merošina, Služba za zdravstvenu zaštitu odraslog stanovništva, Merošina, Srbija

E-mail: petrovickandicjelena@yahoo.com

## Uvod

Presbiakuzija - staračka naglupost je fiziološki process gubitka sluha zasnovan na individualnim genetičkim karakteristikama sa jedne strane i egzogenim faktorima kao što su uticaj životne sredine, način ishrane, dejstvo toksina, izloženost buci, ototoksični lekovi, neurološki problemi, hronične bolesti sa druge strane. Gubitak sluha je progresivan sa najvećim pomeranjem praga ka visokim frekvencijama, smanjeno je razumevanje govora, uglavnom u ambijentalnoj buci. Može biti prisutan i tinnitus. Psihosocijalna izolacija i sumnjičavost okoline su uzrokovani gubitkom sposobnosti komunikacije.

## Cilj

Cilj nam je da ukažemo na značaj ovog oboljenja u starijoj populaciji, na razumevanju pacijenta, što ranijem dijagnostikovanju bolesti i blagovremenom lečenju, kako se zbog slabije komunikacije pacijenti ne bi isključili iz društvenog života.

## Metod

Istraživanje i rad o presbiakuziji zasnovan je na elektronskim pretragama relevantnih naučnih radova o presbiakuziji i oštećenju sluha kao i udžbenika iz oblasti otorinolaringologije, audiologije i otologije kako domaćih tako i inostranih autora.

## Staračka naglupost - presbiakuzija

Staračka naglupost (gr. prebys-star, akousis-sluh) je fiziološki process koji se karakteriše progresivom naglupošću perceptivnog tipa i zunjanjem u ušima [1].

## Epidemiologija

Prema istraživanjima presbiakuzija se po učestalosti oboljenja u starosti nalazi na trećem mestu, odmah posle oboljenja kardiovaskularnog sistema i lokomotornog sistema. Ova bolest pogađa skoro trećinu starijih od 65 godina i polovinu starijih od 75 godina. Istraživanja distribucije prema polu pokazala su da je presbiaku-

zija češće zastupljena kod muškaraca. U Srbiji ne postoji precizna baza podataka o broju gluvih i naglupih, približne procene o broju od strane Saveza gluvih je 180 000-190 000 naglupih i više od 30 000 gluvih. Mora se uzeti u obzir da je u našoj zemlji još uvek prisutan stav o diskriminaciji osoba sa invaliditetom, tako da veliki broj pokušava da sakrije svoj slušni hendikep [2]. Predviđa se da će 90 miliona starijih imati značajno oštećenje sluha zbog presbiakuzije do 2050. godine [3].

## Etiopatogeneza

Genetički determinisani i pogođeni životnom sredinom, uvo kao i drugi organi i sistemi u organizmu podležu degenerativnim promenama sa starenjem [4]. Nervus vestibulocochlearis je senzorni kranijalni nerv sastavljen iz tremnog i pužnog korena. Tremni koren prenosi utiske ravnoteže, a pužni koren zvučne signale u CNS [5].

Nervna naglupost nastaje zbog oštećenja receptora perifernog nerva (nervus acusticus) ili nervnih puteva u CNS-u [5]. Specijalizovane nervne ćelije slušnog i vestibularnog sistema su ne mitotične i stoga se ne mogu podvrgnuti replikaciji i obnavljanju [6]. Uzroci presbiakuzije su mnogobrojni. Pored fiziološkog procesa starenja, važan je i uticaj i hroničnih bolesti kao što je arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, cirkulatorni poremećaji, promene osmotskog pritiska labirinta, ototoksični lekovi, način života, dejstvo buke, genetički faktori itd. [7]. Prisutne su aterosklerotične promene na krvnim sudovima. Patohistološki prisutne su degenerativne promene na Kortijevom organu, atrofične promene ganglijskih ćelija spiralnog ganglionu, atrofija nervnih vlakana, atrofijske promene na centralnim putevima slušnog aparata [8]. Pored ovih promena prisutne su i promene na srednjem uhu u vidu zadebljanja bubne opne, labavost ili ankiloza slušnih košćica zbog čega dolazi do slabljenja sprovodnog aparata [1]. Gacek i Šukneht (1993) su dali podelu presbiakuzije na četiri tipa [2]:

1. Sensorineuralna presbiakuzija – atrofija epitela sa propadanjem senzornog epitela

Kortijevog organa, počevši od bazalnog dela i progresivno se širi ka vrhu kohlee. Ove promene su u skladu sa descendentnim padom na audiometrijskoj krivi u visokim tonovima počevši od govornih frekvenci, kada je govorna diskriminacija najčešće očuvana. Proces progredira polako tokom vremena.

2. Neuronska presbiakuzija- obuhvata proces u nervnim ćelijama kohlee i neuronskim putevima koji počinje veoma rano u životu, genetički je predodređen. Efekti gubitka sluha se javljaju onda kada je 90% neurona oštećeno, ali je razumljivost govora ranije značajno promenjena.
3. Metabolička presbiakuzija nastaje usled promena striae vascularis, čime je pogođena cela kohlea. Karakteriše se očuvanom govornom diskriminacijom.
4. Mehanička presbiakuzija nastaje usled zadebljanja bazilarne membrane kohlee, što je izraženije u bazalnom zavoju gde je membrana znatno uža. Karakteriše se postepenim padom, descendentnim tipom audiograma polazeći od visokih frekvenci, polagano ali progresivno [2].

Sa druge strane, neki pojedinci dostižu poodmakle godine i održavaju sasvim normalan sluh. Na primer Sudansko pleme Mebanci koji žive u tihom okruženju, svakodnevno su fizički aktivni, ne koriste duvan ni životinjske masti imaju znatno bolji sluh od onih koji odgovaraju njihovim godinama u industrijalizovanim oblastima. Ovo je navelo neke kliničare da presbiakuziju smatraju "socioakuzisom" i da prevencija kao što je izloženost buci može značajno smanjiti gubitak sluha. Rad u industriji ili rekreativne aktivnosti kao što je lov više su povezani sa muškarcima. Oni su izloženiji buci nego žene tako da je veća incidenca ove bolesti kod muškaraca [6].

### Simptomi i znaci

Gubitak sluha nastaje postepeno, neprimetno, simetrično. Sluh je najpre oštećen u visokim tonovima a kasnije su zahvaćene i niske frekvencije. Pacijent se žali da ne čuje kucanje sata, telefonski poziv, kućno zvono itd. [1]. Brzi govor

se teško razume kao i govor osoba sa visokim glasom (žene, deca). Važne reči iz rečenice, posebno prve, mogu biti izgubljene, pa se celo značenje konverzacije ne može shvatiti. Starije osobe mogu da čuju spor i čist govor koji nije isuviše glasan i sa kratkim rečenicama. Pacijenti osećaju nelagodu u bućnom okruženju, u tim situacijama razumevanje govora je smanjeno (efekat zabave) [4].

Čest prateći neprijatan simptom senzorneuralnog oštećenja sluha je tinitus koji svojim prisustvom pogoršava oštećenje sluha, stvara smetnje u raspoloženju i emocijama. Percepcija tinitusa je udružena sa negativnim emocijama [2].

### Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja detaljnim uzimanjem anamneze, uključujući i profesionalnu anamnezu, porodičnu anamnezu [9]. Pažljivo pregledati anatomske strukture. Spoljašnji ušni kanal treba pregledati na opstrukciju cerumenom ili stranim telom i da li postoje dokazi zapaljenja. Pažljivo pregledati bubnu opnu [10]. Otoskopija kod presbiakuzije pokazuje normalan nalaz [1]. Kvalitativno pomoću Weberovog testa, Rinneovog testa i Schwabahovog testa [9].

Audiometrija čistog tona se koristi za procenu gubitka sluha kod odraslih. Omogućava određivanje nezavisnih pragova u svakom uhu za konduktivni sluh i senzorneuralni sluh. Timpanometrija može da dopuni audiometriju čistog tona. Pored toga, test sposobnosti pacijenta da razume govor. U testu diskriminacije govora pacijentu se predstavlja niz fonetski uravnoteženih reči. Rezultat ovog testa ocena diskriminacije govora, treba biti između 90% i 100% za normalnu diskriminaciju govora. Sposobnost pacijenta da razume govor je veoma važna i posebno ako se procenjuje da li će slušni aparat biti od koristi. Za pacijente sa veoma lošom diskriminacijom upotreba slušnih aparata je ograničena. Umesto toga prednost ima implantacija slušnih pomagala [10]. Da bi se dalje istražio gubitak sluha koriste se i auditivni evocirani potencijali B.E.R.A. (brain electric response audiometry), kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca [10].

## Lečenje

Lečenje presbiakuzije je konzervativno - upotreba vitamina, vazodilatatora, lečenje hroničnih bolesti kao što su oboljenja srca, arterijska hipertenzija, diabetes mellitus itd. Pošto je bolest progresivna, na kraju su neophodna slušna pomagala [11]. Slušna pomagala mogu biti jako korisna pomoć u svakodnevnoj komunikaciji kao i obuka za sluh i obuka čitanja sa usana, resocijalizacija i psihoterapija [4].

Prema tome, važno je preventivno delovati, blagovremeno lečiti hronične bolesti, izbegavati alkohol, cigarete, izbegavati ototoksične lekove, ukazati na važnost zaštite od buke jer izlaganjem zvučnim oscilacijama povećava se broj oštećenih neurosenzornih ćelija odgovornih za prijem i prenošenje zvučnih utisaka što vremenom dovodi do gubitka sluha [12].

## Diferencijalna dijagnoza

Dijagnostički treba isključiti neurinom nervusa akustikusa, emboliju slušne arterije, neurološka i neurohirurška oboljenja kao što su tumori i aneurizme u zadnjoj lobanjskoj jami [11]. Takođe, treba isključiti oštećenje sluha upotrebom ototoksičnih lekova, postojanje autoimune bolesti kao što je lupus, demijelinizacione bolesti kao što je multipla skleroza, akutni endolimfatični hidrops itd. [6].

## Presbiakuzija i psihosocijalne posledice

Međusobna zavisnost sluha, govora i misli je na polju komunikacije toliko očigledna da je još grčki filozof Herodot uvideo da gubitak jedne od njih znatno smanjuje vrednost drugih funkcija. Zbog poteškoća u komunikaciji dolazi do anksioznosti, frustracije, nesigurnosti, izolacije [13]. Što je veći gubitak sluha to su anksiozne reakcije izraženije, te socijalna podrška može smanjiti stres i sprečiti povlačenje osobe iz društvenog života [14].

Rani skrining i praćenje depresije kod osoba oštećenog sluha omogućava inicijalno prepoznavanje grupe pacijenata kojima je slušna rehabilitacija neophodna u prevenciji nastanka men-

talne bolesti [2]. Psihičke bolesti kod starijih osoba izražavaju se promenama u ponašanju i reakcijama za koje se na osnovu medicinske, audiološke, psihološke i socijalne ekspertize može utvrditi da su uzrokovane poremećajem čula sluha. Promene su najviše izražene u emocionalnoj sferi i praćene izmenom uzajamnih socijalnih odnosa i modela komunikacije sa znacima postepenog propadanja ličnosti i smanjenim intelektualnim funkcijama [2].

Slušni hendikep predstavlja društveni, medicinski i socijalni problem što ukazuje na značaj sagledavanja problema gubitka sluha [2]. Za lekare u ordinacijama oštećenje sluha pacijenta predstavlja izazov jer je neophodno da komunicira sa pacijentom koji pored oštećenog sluha ima i druge hronične bolesti. U takvim situacijama mora se pokazati strpljenje i razumevanje [15].

## Rezultati

Elektronskom pretragom odgovarajuće stručne literature i stručnih radova na temu presbiakuzije uočeni su sledeći rezultati: Ni u jednoj starosnoj grupi nisu nađene statistički značajne razlike između desnog i levog uha kao i između muškaraca i žena. Presbiakuzija je otkrivena više od 60 godina nakon klasifikacije SZO. Iako rezultati variraju u zavisnosti od korišćene klasifikacije, umereni gubitak sluha otkriven je kod populacije iznad 72 godine starosti dok je gotovo stoprocentan kod starijih od 80 godina [16]. Gubitak ganglijskih ćelija primećen je kod svih osoba sa presbiakuzijom. Stepenn degeneracije kohlearnih elemenata bio je u velikoj meri povezan sa gubitkom sluha na osnovu audiometrijskih pragova [17]. Presbiakuzija umerenog i većeg stepena utiče na komunikaciju i može doпрineti izolaciji, depresiji i razvoju demencije. Ovi psihološki efekti podložni su rehabilitaciji, koja se nedovoljno koristi delom zbog društvenih stavova koji potcenjuju sluh, delom zbog cene i stigme slušnih pomagala [18]. Četiri audiološke determinante (težina gubitka sluha, vrsta slušnih pomagala, prihvatanje pozadinske buke i pojačanje umetanja) i sedam neaudioloških determinanti (samoopaženi problem sa slu-

hom, očekivanja, demografija, grupne konsultacije, podrška okoline i samostalnost) identifikovani su kao uticaj na usvajanje i upotrebu slušnih aparata [19-20].

S obzirom na to da presbiakuzija predstavlja složenu interakciju između faktora životne sredine i genskih faktora, rezultati studija na nivou genoma i genska osnova ove bolesti predlažu buduće pravce ispitivanja i potencijalne terapijske puteve [21]. Na kraju, studije heritabilnosti između blizanaca i porodične studije pokazale su da genska predispozicija čini veliki i važan factor rizika za nastanak ove bolesti [22].

### Zaključak

Pregledana literatura ukazuje da je staračka naglupost oboljenje vrlo zastupljeno u starijoj populaciji. Naime, skoro polovina starijih od 75 godina ima oštećenje sluha. Ovi pacijenti koji već imaju neku hroničnu bolest, dodatno imaju problem zbog oštećenja sluha. Otežana je komunikacija, prisutno je nerazumevanje okoline zbog čega se izoluju. Njihov socijalni život se smanjuje, postaju anksiozni, depresivni, frustrirani i dolazi do narušavanja kvaliteta života. Kako je ovo oboljenje hronično sa tendencijom pogoršanja, važno je razumevanje kako u svakodnevnom radu lekara sa ovim pacijentima tako i razumevanje porodice i okoline, a sve u cilju poboljšanja kvaliteta života.

### Literatura

1. Stefanović P. Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom patologijom, Medicinski fakultet Beograd, 1994, str 74-75
2. Ninoslava Dragutinović, Fadij Eminović, Radmila Nikić, Milosav Adamović. Neorgansko oštećenje sluha i depresija kod starih osoba
3. Hao Lv, Ziang Gao, Yunfei Wang, Yulie Xie, Mengting Guan, Hua Liao, Yu Xu, Global characteristics and trends of presbycusis researsc from 2002. to 2021.: bibliometric study, 1 Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China; 2Research Institute of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China.
4. M. Aniko, M. Bernal, Sprekelsen. V. Bonkowsk. P. Bradle. S. Lurato Editors. Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery, European Manual of Medicine, 2008, str 130-132
5. Stamenović J. Neurološki pregled, 2008, str 35-40
6. Lalwani K.A. Otolaryngology Head and Neck Surgery, New York University School of Medicine, 2008, str 689-696
7. Jianghui Yang Zhangtao Shao, Duomi Zhang, Kai Wang, Pathogenesis and treatment progress in age-related hearing loss: a literature review, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang, China, 2023.
8. Lević Z. Neurologija, Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2005, str 126-130
9. Jelavić B, Leventić M. Kliničke vještine u otorinolaringologiji i kirurgiji glave i vrata, Sveučilište u Mostaru, 2022, str 27-31
10. Niga T Phan, Jo. Lyn Mc Kenzie, Lisa Huang, Bernard Whitfield, Andrew Chang. Diagnosis and management of hearing loss in elderly patients Focus
11. Stanković M, Otorinolaringologija i hirurgija glave i vrata, Medicinski fakultet Niš, 2009, str
12. Aranđelović M, Jovanović J. Medicina rada, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Nišu, 2009, str 59
13. Baljošević I. Otorinolaringologija za studente Stomatološkog fakulteta, Stomatološki fakultet u Pančevu, 2021, str 10-82
14. Sekulić Maletić I, Petković S, Dragutinović N, Veselinović I Jelčić Lj. The effects of auditory amplification on subjective assessments of hearing impairment and anxiety in people with presbycusis, Sveti Vračevi Hospital, Bijeljina, Helath Sstem-Pharmacy Benu, Belgrade, Health Sstem Medi Group Belgrade, Life Activities Advancement Center Belgrade
15. Zdravković I. Priručnik za lekare opšte medicine, I. P. "Obeležja", Beograd, 2009, str 213-214.
16. Prevalence of presbycusis in an otologically normal population, Antonio Rodrigues- Vallente, Oscar Alvares- Montero, Carmen Goriz- Gil, Jose Ramon Garsia- Berrocal, 2020.
17. Presbycusis : a human temporal bone study of individuals with downward sloping audiometric patterns of hearing loss and review of the literature, Erik G. Nelson et al. 2006.
18. Presbycusis : George A Gates , John H Mils, 2005.
19. Determinans of hearing-aid adoption and use among the elderly : a systematic review, Janet Ho-Yee Nig, Alice Zuen Loke, 2015.
20. Presbycusis and balance disorders in the elderly. Bibliografical review of ethiopathogenic aspects, consequences on quality of life and positive effects of its treatment, Jesus Manrique, Angel Batuecas, Carlos Cenjor, Sol Ferran, Justo Ramon Gomez, Ana Isabel Lorenzo, Jaime Marco, Eusebi Matino, Antonio Morant, Constantio Morera, Nocolas Perez, Ruben Polo, Angel Ramos, Serafin Sanchez, Faustino Nufiez, 2023.
21. Advnces in understanding of presbycusis, Kareen O Tawfik, Kristin Klepper, Joe Salba, Rick A Friedman, 2020.
22. Age-Related Hearing Loss, Michael R Bowi, Sally J Dawson, 2019.

# 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 glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i apstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao suplementum.

## 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 rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni i odgovorni urednik, Uređivački odbor i Redakcijski odbor prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Tekst rada ukucati u Microsoft Wordu latinicom, sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. 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 obliku 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.  $^{99}\text{Tc}$ , IL-6, O<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, CD<sub>8</sub>).

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 imejl Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podrucnica.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. Univerziteti klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona i imejl adresu autora zaduženog za korespondenciju.

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

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

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

**Prevod sažetka na engleski jezik.** Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, pu-

na imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan 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 zaključcima 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 osnova 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, Pfaller MA. *Medical microbiology* 4th ed. St Louis: Mosby; 2002.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kalloniemi 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/](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 imejlom. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. 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 ćelijama. 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 posebnoj 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 posebnoj 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 prepoznatljiviji (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 zapreminu 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.

**Prpratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukciju prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje 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, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u dva primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

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

## LISTA ZA PROVERU

### OPŠTA UPUTSTVA

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

### PRVA STRANICA

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

### SAŽETAK (100-250 reči)

#### Originalan rad:

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

#### Prikaz bolesnika:

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

### Summary (100-250 words)

#### Original article:

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

#### Case report:

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

### TEKST RADA

#### Originalan rad (do 5.000 reči):

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

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

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

### PRILOZI

#### Tabele (Word):

- Tabela 1.

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

- Grafikon 1.

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

- Slika 1.

#### Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

### SLANJE RADA

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

### AUTORSKA IZJAVA

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

Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac

Rade Končara 9

### IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

- Izjavljujem da je rad rezultat sopstvenog istraživanja;
- da rad nije prethodno publikovan i da nije istovremeno predat drugom časopisu na objavljivanje;
- da su izvori i literatura korišćeni u istraživanju i pisanju rukopisa korektno navedeni;
- da nisam kršio autorska prava i bez dozvole koristio intelektualnu svojinu drugih lica (plagijarizam);
- po objavljivanju potpisani autori prenose isključivo pravo na štampanje (kopirajt) gorenavedenog 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)