

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva
The Bulletin of the Zajecar branch of the Serbian Medical Association

TIMOK MEDICAL GAZETTE

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

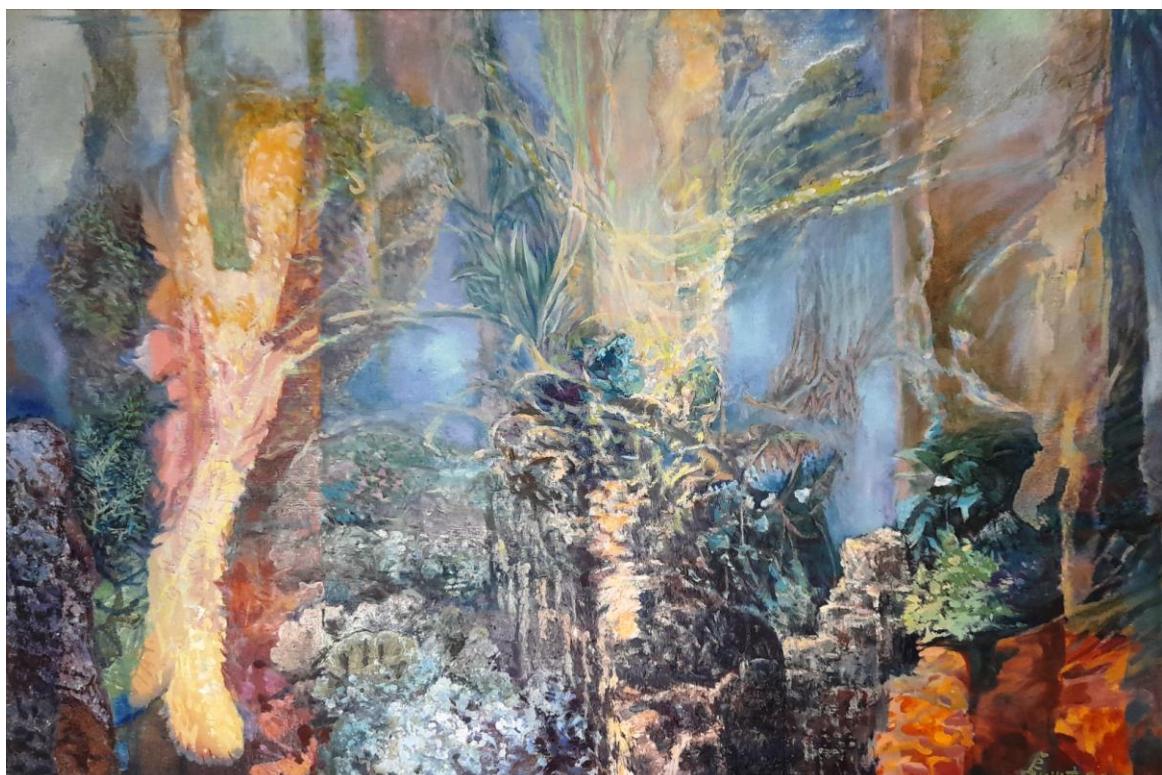
Godina 2021

Year 2021

Vol. 46 Broj 3

Vol. 46 No. 3

YU ISSN 0350-2899



Branko Dinić, Zaječar
Igra svetlosti na dnu Timoka

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva
The Bulletin of the Zajecar branch of the Serbian Medical Association

TIMOČKI MEDICAL GAZETTE

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

UREDNIŠTVO / EDITORIAL

GLAVNI I ODOGOVORNI UREDNIK/

EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD, FESC/, Zaječar

POMOĆNIK GLAVNOG I ODOGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar
Dr med Ivana Aranđelović /MD/, Zaječar

TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik Prof. Dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd
Prof. Dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,
Prim Dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,
Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prof. Dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš
Prof. Dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš
Doc. Dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš
Prim Dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac
Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci. med. Aleksandar Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci. med. Vladimir Mitov /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Mr. sci. med. Dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar
Prim Mr. sci. med. Dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar
Prim Dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist ,Zaječar

Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar
Milan Jovanović, stručni prevodilac za engleski jezik

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Pedijatrijska služba
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmgglasnik@gmail.com
dusanbastac@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

TEKUĆI RAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION

500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik /
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610



RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2020

Bastać Dušan	Mitrović Predrag
Beleslin Branko	Mitrović Slobodan
Biočanin Vladimir	Mladenović Zorica
Bjelaković Goran	Nikolić Maja
Bogavac Mirjana	Nikolić Slobodan
Bulat Petar	Panajotović Ljubomir
Čovičković Šternić Nadežda	Pejčić Tatjana
Ćuk Vladimir	Pešić Srđan
Cvejić Vesna	Radojčić Ljiljana
Cvetković Zorica	Ranković Žarko
Čvorović Vojkan	Romić Predrag
Čvorović Ljiljana	Runić Slobodan
Dikić Đorđević Ana	Saravolac Siniša
Dimitrijević Milovan	Šijački Ana
Đorđević Nataša	Spalević Ljiljana
Đorđević Vidojko	Srzentić Snežana
Golubović Zoran	Stančić Ivica
Ignjatović Mile	Suvajdžić Vuković Nada
Ilić Vekoslav	Tirmenštajn-Janković Biserka
Jakovljević Vladimir	Todorović Jelisaveta
Jelenković Bratimirka	Trbojević Božo
Joksimović Zoran	Vasiljević Mladenko
Jozić Tanja	Veljković Radovan
Kocić Gordana	Vučetić Dušan
Krstić Zoran	Žigić Dane
Manojlović Snežana	Živić Saša
Martinović Žarko	Živković Zorica
Micić Dragan	Živojinović Vesna
Milenković Branislava	

SADRŽAJ

ORIGINALNI RAD

<i>Biljana Kocić</i> INCIDENCIJA RAKA JAJNIKA U NIŠAVSKOM OKRUGU	117
---	-----

PREGLEDNI ČLANAK

<i>Marijana Jandrić-Kočić, Senada Selmanović</i> PREKOMJERNA KONZUMACIJA KALCIJUMA KAO FAKTOR RIZIKA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI.....	120
<i>Dragana Lozanović, Marica Milidrag, Radovan Bogdanović, Ljiljana Sokal Jovanović, Marina Videnović, Ivana Stepanović Ilić</i> ZAŠTO I KADA JE VAŽNA PRIMENA STANDARDIZOVANIH UPITNIKA "AGES & STAGES QUESTIONNAIRES" (ASQ-3)-"UZRASTI I RAZVOJ DETETA", ZA PROCENU I PRAĆENJE RAZVOJA DECE U RANOM DETINJSTVU?	129

PRIKAZ SLUČAJA

<i>Zoran Golubović, Predrag Stoilković, Ivan Golubović, Milan Pejčić, Milan Lazarević, Mihailo Ille, Ivana Golubović, Ivan Milošević, Nebojša Mitić, Dejan Tabaković</i> KOMPLIKACIJE U LEČENJU SEGMENTNIH PRELOMA POTKOLENICE.....	132
<i>Vesna Martić, Aleksandar Stojanov, Tihomir Ilić</i> HAŠIMOTO ENECEFALOPATIJA SA POZITIVNIM OLIGOKLONALNIM TRAKAMA U LIKVORU	137

ISTORIJA MEDICINE

<i>Slađana Matić, Dragana Vučković, Ivana Glišović-Jovanović, Stefan Korica, Marko Simić, Katarina Gambiroža, Mihailo Ille</i> PJER-DŽOZEF DEZOL (PIERRE-JOSEPH DESAULT, 1744-1795).....	141
<i>Ana Mandić, Milan Mandić</i> SANITETSKA SLUŽBA U SRBIJI DO PRVOG SVETSKOG RATA	145
UPUTSTVO SARADNICIMA.....	150

UDK 618.11-006.6-036.22(497.11)
COBISS.SR-ID 53949961

ИНЦИДЕНЦИЈА РАКА ЈАЈНИКА У НИШАВСКОМ ОКРУГУ

Биљана Коцић

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ, ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ НИШ

Сажетак: Увод: Рак јајника је осмо најчешће малигно оболење жена у свету, чинећи 3,4% свих малигних тумора жена. Са највећим је леталитетом међу гинеколошким малигнитетима. Циљ рада био је да се анализира инциденција овог малигнома у Нишавском округу у периоду 1999-2018. године. **Материјал и метод:** Примењен је дескриптивни метод. Популациони регистар за рак Института за јавно здравље у Нишу био је извор података. Израчунате су сирове и стандардизоване стопе инциденције на 100.000 жена. Стандардизација је вршена директном методом. Израчунаван је линеарни тренд стопа инциденције. **Резултати:** У структури малигних болести жена рак јајника чини 5%. Просечна годишња стандардизована стопа инциденције износи 13,5. У посматраном двадесетогодишњем периоду, региструје се пораст линеарног тренда стопа инциденције. Највиша стандардизована стопа бележи се 2016. године (20,4), а најнижа 2002. године (10,1). Болест се не региструје испод петнаесте године живота, а најчешћа је у узрасту 70-74 године. Региструје се статистички значајан пораст тренда стандардизованих стопа инциденције са узрастом. Највиша стандардизована стопа инциденције бележи се у општини Сврљиг (18,5) а најнижа у општини Мерошина (7,2). **Закључак:** Регистровање неповољног тренда инциденције рака јајника указује на недостатак адекватне примарне и секундарне превенције. Неопходно је ефикасно спроводити превентивне мере и едукацију жена у циљу редуковања фактора ризика и раног откривања болести.

Кључне речи: рак јајника, епидемиологија, инциденција

УВОД:

Рак јајника је осмо најчешће малигно оболење жена у свету, са 295 414 новооболелих и стандардизованом стопом инциденције 6,6/100000. Чини 3,4% свих малигних тумора жена [1]. Одсуство раних и специфичних симптома, неразвијеност техника скрининга и ране детекције иницијалних стадијума болести, као и изостанак категоризације високоризичних група, важни су разлози за дијагностиковање карцинома оваријума у одмаклим стадијумима, са петогодишњим преживљавањем од само 29%. Свега 15% се дијагностикује у I стадијуму (локализован тумор) са петогодишњим преживљавањем од 92% [2]. Ризик за оболевање током живота износи 1:75 жена. Болест је са највишим леталитетом међу гинеколошким малигнитетима [3].

У свету је присутан диспаритет инциденције овог малигнома. Највише стопе инциденције региструју се у земљама централне и источне Европе (10,7), северне Европе (8,8) у Полинезији (8,8), северној

Америци (8,1), југоисточној Азији (8,1) и јужној Европи (8,0). Најниже стопе бележе се у земљама средње Африке (4,7), на Карибима (4,6), у земљама јужне (4,9), источне (5,5) и западне (5,6) Африке, као и источне Азије (5,7), и северне Африке (5,7) [1].

Разумевање етиологије болести и идентификација фактора ризика, као и популација под повећаним ризиком од изузетног је значаја за превенцију карцинома јајника [4].

Циљ рада био је да се анализира инциденција овог малигнома у Нишавском округу у периоду 1999-2018.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД:

Примењен је дескриптивни метод. Популациони регистар за рак Института за јавно здравље у Нишу био је извор података. Израчунате су сирове и стандардизоване стопе инциденције на 100 000 жена. Стандардизација је вршена директном методом. Израчунат је линеарни тренд стопа инциденције.

РЕЗУЛТАТИ:

У структури малигних болести жена рак јајника чини 5%. Просечна годишња стандардизована стопа инциденције износи 13,5. У посматраном двадесетогодишњем периоду, региструје се пораст линеарног тренда стопа инциденције. Највиша стандардизована стопа бележи се 2016. године (20,4), а најнижа 2002. године (10,1). Болест се не региструје испод петнаесте године живота, а најчешћа је у узрасту 70-74 године. Региструје се статистички значајан пораст тренда стандардизованих стопа инциденције са узрастом. Највиша стандардизована стопа инциденције бележи се у општини Сврљиг (18,5) а најнижа у општини Мерошина (7,2).

ДИСКУСИЈА

Рак јајника се у Нишавском округу налази на седмом месту по учесталости карцинома у жене, после рака дојке, грила материце, немеланомског рака коже, рака плућа, трахеје и бронха, утеруса и колона. У периоду 1999.-2013. године, рак оваријума је шести најчешћи карцином жене у централној Србији [5].

У посматраном периоду просечна годишња стандардизована стопа инциденције виша је у Нишавском округу у поређењу са стопом у централној Србији [5]. Према публикованим подацима [1], Србија бележи највишу стандардизовану стопу инциденције (16,6), док ниже стопе бележе Мађарска (13,2), Хрватска (12,1), Бугарска (10,9), Босна и Херцеговина (10,5), Румунија (10,4) и најнижу Јапан (9,5).

Слично нашим резултатима, бележи се узлазни тренд стопа инциденције у Србији [5]. Такође, инциденција са узрастом расте и највиша је у узрасту 40.-74. године [6]. Старење популације и висока преваленција фактора ризика могу бити значајни за објашњење пораста тренда инциденције рака јајника [4,5]. Од значаја за пораст инциденције болести су и промене у дијагностичким процедурама и класификацији, пре свега у развијеним земљама [7].

Разлике у стопама инциденције у општинама Нишавског округа могу указати на могућност да жене из градских средина, које су образованије, и којима је доступнија здравствена заштита, чешће посећују

гинеколога од жене из приградских и сеоских средина, сиромашнијих ресурса и нижег нивоа образовања [8,9]. Такође треба узети у обзир и значајну подрегистрацију новооболелих, нарочито у мањим општинама.

Рак јајника је мултикаузално оболење. Етиологија болести још увек није у потпуности разјашњена. Многобројни су фактори ризика који су предмет истраживања: демографски (узраст), репродуктивни (узраст менархе и менопаузе, узраст при порођају, трудноће), гинеколошки (пелвичне инфламације, ендометриоза), хормонални (хормонска контрацепција и терапија), генетски (породична историја, БРЦА мутације), навике (исхрана, физичка активност, гојазност, конзумирање алкохола, кафе и пушење цигарета), као и дојење и нижи социоекономски статус [10].

Генетски и фактори спољашње средине као и навике, спадају међу значајне факторе који могу да утичу на инциденцију болести [10].

Резултати истраживања указују да је позитивна породична анамнеза важан фактор; рођаци у првом степену сродства имају 3-7 пута већи ризик да оболе, нарочито у случају оболевања већег броја рођака и то у млађим годинама [11,12].

Истраживања су показала да многи фактори могу значајно да редукују ризик за настанак болести: трудноћа снижава ризик (по детету RR=0.90)[13], дуже дојење (снижава ризик 22%)[14], и употреба оралних контрацепција (rizik опада за 20% на сваких 5 година коришћења, перзистирајући више од 30 година после прекида коришћења)[15,16].

Такође, студије указују да неки фактори могу да утичу на повећање ризика за настанак болести: пушење цигарета (6%) [17], гојазност (28%) [18], употреба хормонске терапије (37%) [19], као и конзумирање црвеног меса и месних прерађевина (19%) [20].

Запажено је да миграција жене из земаља са ниском инциденцијом у земље са високом инциденцијом, повећава ризик за настанак болести, указујући на значај негенетских фактора ризика [21].

ЗАКЉУЧАК:

Регистровање неповољног тренда инциденције рака јајника указује на недостатак адекватне примарне и секундарне превенције. Неопходно је ефикасно спроводити превентивне мере и едукацију жена у циљу редуковања фактора ризика и раног откривања болести. Круцијални значај у превенцији болести има

ЛИТЕРАТУРА:

1. Globocan 2020.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD,http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2016.
3. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. Lancet (London, England), 2014;384(9951):1376-88.
4. Zhang Y, Luo G, Li M, Guo P, Xiao Y, Ji H, et al. Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: age, period and birth cohort analysis. BMC Cancer 2019;19:984.
5. Antonijevic A, Rancic N, Ilic M, Todorovic B, Stojanovic M, Stefanovic J. Incidence and mortality trends of ovarian cancer in central Serbia. JBUON 2017; 22(2):508-12.
6. Rahmani K, Moradi-Lakeh M, Mansori K, Bidokhti F, Asadi-Lari M. global inequalities in incidence and mortality of ovarian cancer and associated factors: an ecological study. Alzheimers Park Res Ther 2018;1:1001.
7. Bray F, Loos AH, Tognazzo S, La Vecchia C. Ovarian cancer in Europe: crosssectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. Int J Cancer 2005;113(6):977-90.
8. Alberg AJ, Moorman PG, Crankshaw S, Wang F, Bandera EV, Barnholtz-Sloan JS, et al. Socioeconomic status in relation to the risk of ovarian cancer in African-American Women:a population-based case-control study. Am J Epidemiol 2016;184(4):274-83.
9. Praestgaard C, Kjaer SK, Nielsen TS, et al. The association between socioeconomic status and tumour stage at diagnosis of ovarian cancer: A pooled analysis of 18 case-control studies. Cancer Epidemiol 2016;41:71-9.
10. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehinya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. Int J Womens Health 2019;11:287-99.
11. Ziogas A, Gildea M, Cohen P, Bringman D, Taylor TH, Seminara D, et al. Cancer risk estimates for family members of a population-based family registry for breast and ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9: 103-11.
12. Negri E, Pelucchi C, Franceschi S, Montella M, Conti E, Dal Maso L, et al. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. Eur J Cancer. 2003; 39: 505-10.
13. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, Setiawan VW, Visvanathan K, Weiderpass E, Adami HO, et al. Ovarian Cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian Cancer cohort consortium. J Clin Oncol. 2016;34(24):2888-98.
14. Jordan SJ, Siskind V, Green AC, Whiteman DC, Webb PM. Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer Causes Control. 2010;21(1):109-116.
15. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. Hum Reprod Update. 2010;16(6):631-50.
16. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet. 2008;371(9609):303-14.
17. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012;13(9):946-56.
18. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, Qi SF, Du P, Liu DW, Tian QB. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. Jpn J Clin Oncol. 2015;45(12):1107-15.
19. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet. 2015;385(9980):1835-42.
20. Wang HF, Yao AL, Sun YY, Zhang AH. Empirically derived dietary patterns and ovarian cancer risk: a meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2018;27(5):493-501.
21. Kliewer EV, Smith KR. Ovarian cancer mortality among immigrants in Australia and Canada. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995; 4: 453-8.

модификација фактора ризика на које може да се утиче, са усвајањем здравих стилова живота и елиминацијом штетних навика.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутор се захваљује Министарству просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (Број пројектног уговора: 451-03-9/2021-14/200113) за финансијску подршку

UDK 616.1:546.41
COBISS.SR-ID 53973257

PREKOMJERNA KONZUMACIJA KALCIJUMA KAO FAKTOR RIZIKA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Marijana Jandrić-Kočić (1), Senada Selmanović (2,3)

(1) DOM ZDRAVLJA KRUPA NA UNI; (2) DOM ZDRAVLJA „DR MUSTAFA ŠEHOVIĆ“ TUZLA; (3) UNIVERZITET U TUZLI MEDICINSKI FAKULTET

Sažetak: Kalcijum je najzastupljeniji mineral u ljudskom tijelu koji učestvuje u izgradnji kostiju i zuba, prenosu nervnih impulsa, unutarčelijskoj signalizaciji, hormonskoj sekreciji, kontrakciji mišića, koagulaciji, osiguranju normalnog ritma srca i fizioške vrijednosti krvnog pritiska. Prekomjerna koncentracija kalcijuma, predominantno izazvana neprikladnom upotrebom suplemenata, predisponira razvoj kardiovaskularnih bolesti. Visoke vrijednosti kalcijuma u serumu indukuju reprogramiranje i diferencijaciju glatkih mišićnih ćelija u fenotip sličan osteoblastu, translokaciju prohipertrofičnih transkripcijskih faktora kardiomiocita, kompromitovanje dijastoličke relaksacije miokarda i nekrozu njegovog kontraktilnog pojasa, poticanje reakcija koagulacije, stimulaciju agregacije trombocita, hemodinamskih promjena i metaboličkih abnormalnosti. Akutna intoksikacija suplementima kalcijuma rezultuje povećanjem krvnog pritiska. Hronično konzumiranje prekomjerne količine kalcijuma predisponira aterosklerozu i kalcifikaciju krvnih sudova, srčani i moždani udar, hipertrofiju i insuficijenciju srca i poremećaje srčanog ritma. Postoji potreba za jačanjem odgovora i uloge zdravstvenog sistema u informisanju javnosti o nuspojavama prekomjerne konzumacije kalcijuma, ograničavanju širokog propisivanja suplemenata, kao i njihovoj eventualnoj sveobuhvatnoj ponovnoj procjeni.

Ključne riječi: kalcijum, toksičnost, suplementi kalcijuma, kardiovaskularni sistem

Kalcijum u tijelu čovjeka

Kalcijum je najzastupljeniji mineral u ljudskom tijelu (1,5-2% ukupne tjelesne mase, otprilike 1200 g) [1,2]. Oko 98% ukupnog kalcijuma u tijelu nalazi se u kostima [1,2]. Ostatak je lokalizovan u Zubima (1%), tjelesnim tečnostima, mišićima i drugim tkivima (1%) [1,2]. U kostima je kalcijum prisutan u obliku kalcijum-fosfatnih kompleksa, prvenstveno hidroksiapatita koji čini gotovo 40% težine kosti [2]. Kosti predstavljaju lako dostupan izvor kalcijuma (50% jonizovanog i fiziološki aktivnog kalcijuma) [1]. U tjelesnim tečnostima može postojati kao slobodni katjon kalcijuma (50%), vezan za proteine (albumin, globulin, kalmodulin i drugi proteini, 40%) i druge jone (kalcijum fosfat, kalcijum karbonat i kalcijum oksalat, 10%) [3,4]. Koncentracija kalcijuma u serumu zdravih ljudi se nalazi u opsegu od 2,2 do 2,7 mmol/l- (milimola na litar krvi) ili 8,9 - 10,4 mg/dl [4].

Apsorpcija, izlučivanje i homeostaza kalcijuma

Kalcijum se apsorbuje aktivnim transportom (niski i umjereni nivo unosa) i

pasivnom difuzijom (veliki unos) tankom crijevu [2]. Aktivni transport regulišu 1,25-dihidroksivitamin D i njegovi crijevni receptori, dok pasivna difuzija podrazumjeva kretanje ovisno o gradijentu koncentracije [2]. Apsorpcija kalcijuma je obrnuto proporcionalna unosu (naviša je u dojenačkoj dobi i ranom pubertetu, sa starenjem postepeno opada) i nešto niža kod osoba ženskog pola [2]. Oko 50% kalcijuma u plazmi (ionizovani i složeni oblik, ultrafiltrabilna frakcija, isključujući oblik vezan na proteine) slobodno se filtrira kroz bubrežni glomerul, približno 99% istog se reapsorbuje duž tubula [5]. 24 sata urin odrasle osobe sadrži oko 200 mg kalcijuma [5]. U toku 24h fecesom se izluči 140 mg kalcijuma (mješavina neresorbovanog kalcijuma, kalcijuma iz ćelija sluznice i crijevnog sekreta), znojem 35 ± 4 mg [6]. U homeostazi kalcijuma (u nivou koštanog sistema, bubrega i tankog creva) učestvuju paratiroidni hormon, kalcitriol (1,25-dihidroksiholekalciferol) i kalcitonin [7]. Paratiroidni hormon podstiče mobilizaciju kalcijuma iz kosti (stimulacija aktivnosti osteoklasta i osteocita), reapsorpciju kalcijuma u tubulima bubrega i sintezu kalcitriola u istom [7]. Kalcitriol povećava koncentraciju kalcijum-vezujućeg proteina u

tankom crijevu, kalcitonin smanjuje resorpciju koštanog tkiva (inhibiranje aktivnosti osteoklasta) [7]. Homeostazi kalcijuma mogu doprinijeti estrogen, testosteron, hormoni nadbubrežne žlijezde, tiroksin, somatotropin i glukagon [6,7].

Preporučeni dnevni unos kalcijuma

U novorođenačkoj dobi se preporučuje unos 400 mg kalcijuma dnevno [6]. U uzrastu 1–3 godine 500 mg/dan, u uzrastu 4–6 godina 600 mg/dan, u uzrastu 7–9 godina 700 mg/dan [6]. U adolescenciji (uzраст 10–18 godina) se preporučuje unos 1300 mg kalcijuma dnevno, u uzrastu 19–65 godina oko 1000 mg/dan [6]. U uzrastu preko 65 godina preporučuje se unos 1300 mg kalcijuma dnevno, u trudnoći i dojenju 1200 mg/dan [6]. Preporučeni dnevni unos se povećava sa smanjenjem bioraspoloživosti (u situacijama prekomjenog konzumiranja hrane bogate oksalnom i fitinskom kiselinom: špinat, slatki krompir, rabarbara, grah, beskvazni hljeb, sirovi grah, sjemenke, orašasti plodovi, žitarice), ekstremnom fizičkom aktivnošću i mehaničkim opterećenjem, prekomjernom konzumacijom natrijum hlorida, amenorejom (anoreksijska nervoza), intolerancijom na glukozu i vegetarijanskom ishranom [8].

Izvori kalcijuma

Unos kalcijuma obično je povezan sa konzumiranjem mliječnih proizvoda (100-180 mg kalcijuma u 100 g mlijeka i jogurta, 1 g kalcijuma u 100 g tvrdog sira) [8]. U 100 grama žitarica nalazi se 30 mg kalcijuma (obogaćenim, 100-180 mg) [8]. Orašasti plodovi i sjemenke (u prvom redu badem i sezam) su bogati kalcijumom (250-600 mg kalcijuma u 100 g). U 100 g kelja, brokule i potočarke, nalazi se 100-150 mg kalcijuma [8]. Ukupan unos kalcijuma iz pojedinih namirnica se mijenja u skladu sa obrascima potrošnje hrane u određenoj populaciji (mliječni proizvodi obezbjeđuju 72 i 58% ukupnog unosa kalcijuma u Sjedinjenim Američkim Državama i Holandiji, povrće obezbjeđuje 46,9% ukupnog unosa kalcijuma u Kini) [8].

Suplementi kalcijuma

Suplementi za oralnu upotrebu uključuju kalcijum u obliku kalcijum karbonata, kalcijum citrata, kalcijum glukonata, kalcijum laktata i kalcijum fosfata [9-12]. Kalcijum karbonat je najčešći i najisplativiji dodatak

kalcijuma [9]. Kalcijum iz ovog jedinjenja ima apsorpciju sličnu kalcijumu iz mlijeka (uzima se uz obrok, ovisan je o niskoj vrijednosti ph) [9-12]. Kalcijum citrat se može uzimati bez hrane (predominantno kod osoba sa ahlorhidrijom, osoba koje koriste antagoniste receptora histamina tipa 2 ili inhibitore proteinske pumpe) [9]. Ima veću cijenu i manju efikasnost od kalcijum-karbonata (210 mg Ca u 1000 mg suplementa) [9-12]. Kalcijum glukonat i kalcijum laktat su manje koncentrovani oblici kalcijuma [9]. Upotreba kalcijum fosfata nije preporučena (ograničen broj istraživanja) [9]. U Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi 40% osoba uzrasta 19-65 godina i 70% žena uzrasta preko 65 godina koristi suplemente kalcijuma [8].

Uloga kalcijuma u tijelu čovjeka

Kalcijum učestvuje u izgradnji kostiju i zuba, prenosu nervnih impulsa, unutarćelijskoj signalizaciji, hormonskoj sekreciji, kontrakciji mišića, koagulaciji, osiguranju normalnog ritmasca i fizioške vrijednosti krvnog pritiska [13].

Uloga kalcijuma u regulaciji krvnog pritiska

Kalcijum reguliše krvni pritisak putem vazokonstrikcije (promjene u koncentraciji unutarćelijskog kalcijuma u vaskularnim glatkim mišićnim) i povećanja vaskularnog volumena [14]. Svoje dejstvo ostvaruje putem paratiroidnog hormona, vitamina D i sistema renin-angiotenzin-aldosteron [14]. Unos kalcijuma je obrnutu proporcionalan koncentraciji paratiroidnog hormona u plazmi i visini krvnog pritiska [14]. Paratiroidni hormon reguliše krvni pritisak putem povećanja koncentracije slobodnog kalcijuma u citosolu (povećanja vaskularne reaktivnosti, perifernog vaskularnog otpora, reakcije na sistem renin-angiotenzin-aldosteron i simpatički nervni sistem) i receptora paratiroidnog hormona tipa 1 (spaja signalne puteve Gαs adenilat ciklaze, protein kinaze A, Gαq fosfolipaze C, β inozitol trifosfata, unutarćelijskog kalcijuma, protein kinaze C, Gα12/13 fosfolipaze D, RhoA i signalne kaskade aktivirane mitogenom protein kinazom) [14]. Povećana koncentracija kalcitiola modulira krvni pritisak genomske (modifikacija transkripcijskih faktora ekspresije gena unutarćelijskih receptora vitamina D) i negenomske mehanizme (stimulacijom kalcijumskih kanala L-tipa putem cikličnog adenosin monofosfata, signalne kaskade adenilat

ciklaze/*cikličnog* adenozin monofosfata/protein kinaze A/folifopaze C/inozitol fosfata i aktivacijom sistema za prenos kalcijuma) [14]. Unos kalcijuma je obrnuto proporcionalan aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (nizak unos stimulira oslobađanje renina, i posljedičnu sintezu angiotenzina II i aldosterona) [14].

Uloga kalcijuma u regulaciji srčanog rada

Normalna funkcija srca zahtijeva dovoljno visoku koncentraciju kalcijuma u sistoli i nisku u dijastoli [15,16]. Kalcijum predstavlja važan regulator srčane funkcije koji povezuje električnu depolarizaciju sa kontrakcijom kardiomiocita [15,16]. Intracelularni porast kalcijuma omogućava kontraktilnim nitima aktina i miozina da se aktiviraju i klize jedna pored druge, čime skraćuju ćelije i stvaraju snagu za pokretanje krvi [15,16]. Depolarizacija uzrokovana akcionim potencijalom aktivira kalcijumove kanale pod naponom, što omogućava njegov protok preko sarkoplazmatskog retikulumu u citoplazmu [15,16]. Difundovanje kalcijumovih jona pokreće kontrakciju vezujući se za tropomin C unutar miofibrila [15,16]. Zahvaljujući sekvestraciji u sarkoplazmatskom retikulumu (enzimskom procesu zavisnom od adenozin trifosfata) kalcijum se oporavlja do nivoa mirovanja (dijastole) [15,16]. Miociti također posjeduju sarkoplazmatsku kalcijum adenozin trifosfata (mali doprinos ekstruziji kalcijuma) [15,16]. Bliska povezanost između poprečnih tubula i sarkoplazmatskog retikulumau ventrikularnim miocitima osigurava sinhroni porast kalcijuma tokom sistole (što dokazuje izrazito heterogeni prijelaz kalcijuma od površine sarkoleme do ćelijskog centra kao posljedica hemijske detubulacije s formamidom) [15,16].

Uloga kalcijuma u koagulaciji

Kalcijumovi joni igraju važnu ulogu u regulaciji koagulacije. Osim aktivacije trombocita, odgovorni su za aktivaciju nekoliko faktora koagulacije, uključujući faktor koagulacije XIII (odgovoran za kovalentno umrežavanje formiranih ugrušaka fibrina, sprečavajući njihovu prevremenu fibrinolizu). Faktor koagulacije XIII cirkuliše u plazmi kao heterotetramerna protransglutaminaza sastavljena od dimernih podjedinica katalitičkog faktora koagulacije A i zaštitnih, regulatornih

podjedinica faktora koagulacije B. Faktor koagulacije A se aktivira kombinacijom vezivanja kalcijuma i proteolitičkog cjepanja trombina N-terminalne 37-aminokiselinske regije [17]. U ekstrizičnom putu koagulacije krvi, faktor X aktivira se kompleksom tkivnog faktora, faktora VIIa i jona kalcijuma [18].

Smanjena konzumacija kalcijuma

Neadekvatan unos dijetalnog kalcijuma kratkoročno ne daje simptome [18-20]. Hipokalcemija nastaje kao rezultat medicinskih problema ili njihovog tretmana (hipoparatiroidizma, bubrežne insuficijencije, pseudohipoparatiroidizma, insuficijencija jetre, hirurškog uklanjanja želuca, nedostatka vitamina D, hipomagnezijemije, hipermagnezijemije, Fankonijevog sindroma, visoke doze intravenskih bifosfonata, visoke doze diuretika) [18-20]. Dugoročno, neadekvatan unos kalcijuma uzrokuje osteopeniju, osteoporozu i povećava rizik od prijeloma kostiju (osobe starije životne dobi) [18-20].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma

Prekomjerna konzumacija suplemenata kalcijuma, poznata i kao sindrom suplementacije kalcijuma, predstavlja značajan uzrok hipekalcijemija (učestalost premašuju samo primarni hiperparatiroidizam i maligne bolesti) [21-24]. Povišenu koncentraciju kalcijuma u krvi predisponiraju hronične bolesti i lijekovi koji se koriste u njihovoj terapiji (tiazidni diuretici, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora i nesteroidni antiupalni lijekovi) [21-24]. Hiperkalcemija predisponira smanjenje glomerularne filtracije, aterosklerozu, nekontrolisanu hipertenziju, progresivnu srčanu disfunkciju [21-24].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i hipertenzija

Prekomjeran unos suplemenata kalcijuma uzrokuje akutno povećanje koncentracije kalcijuma u serumu, porast krvnog pritiska i ukupnog perifernog vaskularnog otpora [25]. Akutna hiperkalcijemija rezultuje povećanim minutnim volumenom koji brzo napreduje u hemodinamski obrazac s povišenim perifernim vaskularnim otporom [25]. Povećanu koncentraciju kalcijuma u serumu karakteriše neprimjereni visok srčani volumen (izostanak

kompenzacijskog smanjenja srčanog rada uzrokovani perifernom vazokonstrikcijom [25]. Hipertenzija nastaje kao posljedica direktnog uticaja kalcijuma na vaskularne glatke mišićne ćelije (oslobađanje kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma aktivira kalmodulin i miozin kinazu, skraćuje miofilamente i uzrokuje vazokonstrikciju), dok kalcijumom posredovano povećanje oslobađanja epinefrina iz medule nadbubrežne žlijezde doprinosi njenom razvoju [25,26]. Akutna hiperkalcijemija je praćena porastom hematokrita i padom volumena plazme (povećanjem kapilarne filtracije izazvano pritiskom, povećanjem natriureze), nepromjenjenom aktivnošću noradrenalina, renina, aldosterona i dopamina [25,26]. Studija grupe autora iz Kalifornije u kojoj je učestvovalo 57 osoba (7 osoba s normalnom funkcijom bubrega i 50 osoba s blagom do teškom insuficijencijom bubrega) utvrdila je postojanje statistički značajne povezanosti akutnog povećanja koncentracije kalcijuma u serumu i porasta sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (razvoj ili pogoršanje hipertenzije kod jedne osobe s normalnom funkcijom bubrega i 41 osobe s blagom do teškom insuficijencijom bubrega) [27]. Hipertenzivni odgovor na povećanje serumskog kalcijuma bio je izdraženiji kod pacijenata sa uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom (serumski kreatinin > 4 mg/100 ml ili >320 µmol/L) [27].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma, ateroskleroza i kalcifikacija krvnih sudova

Velike opservacione studije utvrđile su da povećanje koncentracije serumskog kalcijuma uzrokovano prekomjernom konzumacijom suplemenata (1g suplementa kalcijuma povećava koncentraciju serumskog kalcijuma 1,22–1,30 mmol/L), ali ne i kalcijuma u ishrani, doprinosi razvoju ateroskleroze i kalcifikacije krvnih sudova [28-32]. Kalcifikacija intime krvnih sudova potiče iz apotičnih glatkih mišićnih ćelija ili matrikularnih vezikula koje se oslobađaju odu blizini unutrašnje elastične lamine [28]. Njen razvoj posjepšuju odlaganje lipida i upala u neointimi [28]. Kalcifikacija se može se javiti i u medijalnom sloju (duž elastičnih lamela i okolnih glatkih mišićnih ćelija) [28]. Visoke koncentracije suplemenata kalcijuma indukuju reprogramiranje i diferencijaciju glatkih mišićnih ćelija u fenotip sličan osteoblastu i generišetaloženje vezikula

kalcifikovanog matriksa u zidu krvnog suda [28]. Osim toga, opterećenje kalcijumom smanjuje paratiroidni hormon (povećava rizik od adinamičke ili niske koštane obnove) [28]. Studija američkih autora koja je obuhvatila 5448 odrasle osobe bez klinički dijagnostikovane kardiovaskularne bolesti utvrdila je postojanje statistički značajne povezanosti prekomjerne upotrebe suplemenata kalcijuma sa kalcifikovanjem koronarnih arterija (relativni rizik 1,22) [29]. Dvogodišnje istraživanje sprovedeno u Sjedinjenim Američkim Državama koje je obuhvatilo 5147 osoba sa verifikovanim promjenama na koronarnim krvnim sudovima ustanovilo je da upotreba suplemenata kalcijuma dovodi do povećanja taloženja kalcijuma u istim (nezavisno od volumena plaka) [30]. Studija grupe britanskih autora je utvrdila da povišene serumske koncentracije kalcijuma i fosfora kod pacijenata na hemodializi povećavaju kardiovaskularni rizik i mortalitet [31]. Hiperkalcijemija indukuje gubitak funkcionalnih receptora kalcijuma na površini vaskularnih glatkih mišićnih ćelija koji direktno sprečavaju taloženje mineralnog matriksa u zidovima krvnih sudova [31]. Primjena kalcimetika kod bubrežnih bolesnika može smanjiti taloženje minerala u glatkim mišićnim ćelijama [31]. Istraživanje grupe autora iz Kanade utvrdilo je da upotreba suplemenata kalcijuma, ali ne i kalcijuma u ishrani, rezultira statistički značajnim povećanjem kalcifikacije abdominalne aorte [33,34]. Studije grupe autora iz Italije i Japana utvrđile su postojanje statistički značajne povezanosti visoke koncentracije serumskog kalcijuma i kalcifikacije infrarenalnog segmenta abdominalne aorte [35,36].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i infarkt miokarda

Prekomjerna konzumacija kalcijuma predisponira ektopični koštani osteoid u arterijama i srčanim zaliscima i razvoj infarkta miokarda [37-42]. Studije američkih autora ustanovile su da izuzetno visok unos kalcijuma (> 2500 mg dnevno) kod osoba starije životne dobi statistički značajno povećava mogućnost infarkta miokarda [37]. Petogodišnje istraživanje u Novom Zelandu koje je obuhvatilo 2421 žena starosti 55 ili više godina, sa očekivanim životnim vijekom dužim od pet godina, utvrdilo je statistički značajno veću učestalost infarkta miokarda kod žena koje su konzumirale 1000 mg kalcijuma dnevno (u odnosu na placebo)

[38]. Osamnaestogodišnja kohortna studija u Švedskoj verifikovala je povišene vrijednosti kalcijuma u serumu kao nezavisni, prospективni faktor rizika infarkta miokarda u muškaraca srednje životne dobi (od 2183 učesnika, miokardni infarkt je razvilo 180 osoba sa statistički značajno većom incijalnom koncentracijom serumskog kalcijuma u odnosu na ostatak kohorte, $2,37 \pm 0,09$ mmol/l naspram $2,35 \pm 0,09$ mmol /l, $p < 0,03$) [39]. Dvanaestogodišnje istraživanje u Sjedinjenim Američkim Državama koje je obuhvatilo 388 229 osoba uzrasta 50-71 godina utvrdilo je statistički značajnu povezanost upotrebe suplemenata kalcijuma i razvoja infarkta miokarda kod osoba muškog pola (RR, 1,19; 95% CI, 1,03-1,37) [40]. Upotreba dijetetskih suplemenata je češća i redovnija kod žena (postignuta ravnoteža i stabilan nivo kalcijuma prije studije), koje imaju blaže izražen učinak dodatnog kalcijuma u odnosu na muškarce (koji su suplemente kalcijuma počeli uzimati u starijoj dobi) [40]. Prema istim autorima, infarkt miokarda ne predisponira ukupno opterećenje, već nagle promjene u unosu i u serumskoj koncentraciji kalcijuma [40]. Jedanaestogodišnja evropska prospективna studija koja je obuhvatila 23 980 učesnika utvrdila je statistički značajnu povezanost upotrebe suplemenata kalcijuma i razvoja infarkta miokarda ($HR = 2,39$; 95% CI 1,12 do 5,12) [41]. Istraživanje u Švedskoj u trajanju od 10,8 godina detektovalo je da povećanje serumskog kacijuma (gornje referentne vrijednosti) statistički značajno povećava incidencu infarkta miokarda kod muškaraca starosti ispod 50 godina [41]. Do sličnih rezultata došla je grupa američkih autora [43]. Muškarci koji su uzimali više od 1000 mg kalcijuma dnevno imali su 20% veći rizik od infarkta miokarda u odnosu na muškarce koji nisu uzimali isti (dodatni unos kalcijuma kod žena nije povezan sa razvojem infarkta miokarda) [43]. Ženska zdravstvena inicijativa utvrdila je da suplementi kalcijuma (1000 mg/dan) povećavaju rizik od infarkta miokarda kod žena koje nisu uzimale suplemente kalcijuma prije ulaska u studiju [44]. Prema istim autorima, prekomjerni unos kalcijuma iz suplemenata proizvodi privremenu hiperkalcemiju povezanu s povećanom koagulabilnošću krvi, vaskularnom kalcifikacijom i krutošću arterija koje predisponiraju infarkt miokarda [43-47].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma, hipertrofija i insuficijencija srca

Funkcija lijeve komore osjetljiva je na poremećaje u metabolizmu kalcijuma [48]. Kontrakciju i relaksaciju kardiomiocita u velikoj mjeri određuje homeostaza citozomalnog kalcijuma [48]. Pozitivna ravnoteža kalcijuma može ubrzati kalcifikaciju mekog tkiva i krvnih sudova što predisponira hipertrofiju lijeve komore čak i bez hiperkalcemije [48]. Povećanje serumskog kalcijuma je potencijalni okidač translokacije prohipertrofičnih transkripcijskih faktora uključenih u razvoj kardiomiocita [48]. Osim toga trajno povećanje intracelularnog kalcijuma može dovesti do prekomjerne aktivacije kalcineurina (kalcineurinski kardiomiociti su neorganizovani i izrazito hipertrofični) [48]. Povećana koncentracija serumskog kalcijuma za posljedicu ima hemodinamske promjene (povećan udarni volumen lijeve komore) i razvoj hipertenzije kojanarušava metabolizam kalcijuma koji opet predisponira hipertrofiju miokarda [48]. Metaboličke abnormalnosti (intolerancija glukoze, dijabetes, centralna pretilost, dislipidemija, hiperurikemija) uzrokovanе povećanom koncentracijom kalcijuma u serumu takođe predisponiraju hipertrofiju lijeve komore [48]. Povećanje koncentracije serumskog kalcijuma rezultira intracelularnom hiperkalcemijom koja narušava repolarizaciju (dijastoličku relaksaciju) miokarda i uzrokuje nekrozu njegovog kontraktilnog pojasa (prekomjerno stezanje miofibrila i naknadnu miocitolizu) što je čini važnim faktorom naprelazu iz kompenzacije u insuficijenciju srca [48,49]. Studija kineskih autora koja je obuhvatila 833 pacijenta oboljela od dijabetesa melitus tipa 2 utvrdila je da osobe sa vrijednostima serumskog kalcijuma u gornjim referentnim granicama imaju statistički značajno veću učestalost hipertrofije lijeve komore (analiza serumskog kalcijuma korigovanog albuminom kao kontinuirane varijable, sa porastom serumskog kalcijuma 1 mg/dl, odnos vjerovatnoča (OR) za hipertrofiju lijeve komore iznosi 2,400 (1,552-3,713), $p < 0,001$) [48].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i poremećaji srčanog ritma

Hiperkalcemija je povezana sa poremećajima srčanog ritma, u prvom redu skraćenim QT intervalom, i tek ponekad sa blago produženim PR segmentom i QRS intervalom

[51]. S hiperkalcijemijom povezana hipertrofična kardiomiopatija uzrokuje transkripcijsku disregulaciju kalcijum zavisne protein kinaze II ili kalcineurinskog puta, konstitutivnu aktivaciju kalcijum zavisne protein kinaze II δ i posljedičnu mutaciju u debelim i tankim nitima sarkomera, što rezultira abnormalnim upravljanjem kalcijuma i aritmogenim potencijalom [52]. Smanjenje ekspresije i aktivnosti gena sarkoplazmatske endoplazmatske retikularne kalcijum adenozin trifosfataze dokazana je na animalnom modelu ali ne i kod ljudi [52]. Opterećenje hipertrofijom i ožiljcima doprinosi razvoju aritmije [52]. U literaturi su opisani slučajevi opetovanih ventrikularnih aritmija (ventrikularne bigeminije, monomorfne i polimorfne ventrikularne fibrilacije) refrakternih na antiaritmisku terapiju koje su nestale sa normalizovanjem vrijednosti kalcijuma u serumu [50-53]. Istraživanje američkih autora koje je obuhvatilo 871 029 učesnika sa dijagnostikovanom fibrilacijom atrijuma utvrdilo je da osobe sa povišenom koncentracijom serumskog kalcijuma imaju veću smrtnost, povećanu dužinu boravka u bolnici, kao i povećane ukupne troškove hospitalizacije u odnosu na osobe sa normalnom koncentracijom kalcijuma [54,55].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i embolija pluća

Smatra se da visoka koncentracija kalcijuma u krvikao posljedica prekomjerne konzumacije suplemenata kalcijuma može imati značajnu ulogu u razvoju embolije pluća [56,57]. Hiperkalcijemija dovodi do vazokonstrikcije, pokreće i ubrzava reakcije koagulacije, stimuliše agregaciju trombocita [57]. Pored toga, ona narušava reapsorpciju natrijuma i vode u bubrežima, dok nekompenzovana poliurija zbog mučnine i anoreksije predisponira dehidraciju i hiperkoagulabilno stanje [57]. Nadalje, povišene koncentracije kalcijuma u serumu imaju citotoksične efekte odgovorne za ćelijsku apoptozu i trombozu [57].

Prekomjerna konzumacija kalcijuma i moždan udar

Prekomjerna konzumacija kalcijuma, predstavlja značajan faktor rizika moždanog udara [58]. Pozitivna ravnoteža kalcijuma (unos>1400 g/dan) tokom dužeg perioda pospješuje vaskularnu kalcifikaciju i razvoj ateroskleroze [58]. Španska studija kontrole

slučaja koje je obuhvatila osobe uzrasta 40-89 godina (2690 osoba sa prvom epizodom nefatalnog ishemijskog moždanog udara i 19 538 kontrola) utvrdila je snažnu povezanost konzumiranja visokih doza suplemenata kalcijuma (≥ 1000 mg/dan) i nefatalnog ishemijskog moždanog udara (odnos verovatnoća 0,76; 95% CI: 0,45-1,26) [58]. Jedanaestogodišnja studija sprovedena u Švedskoj koja je obuhvatila 34670 osobe uzrasta 49-83 godine utvrdila je da prekomjeran unos kalcijuma u ishrani nosi statistički značajan rizik od intracerebralnog krvarenja (prilagođeni relativni rizik 2,04; 95% CI: 1,24-3,35) [59]. Istraživanje australijskih autora ustanovilo je hiperkalcijemijom aktivirani arterijski spazamza etiološki faktor u žarišnim neurološkim lezijama povezanim sa hiperkalcemijom [60]. Studija korejskih autora ustanovila je da visoke koncentracije kalcijuma korigovanog albuminom rezultuju povećanom incidencijom smrtnosti nakon akutnog ishemijskog moždanog udara [61]. Priliv jonizovanog kacijuma u neuronske ćelije posredovan N metil D aspartat receptorima rezultira ishemijskom smrću iste [61]. U prilog ovome govori činjenica da inhibicija efektora toksičnosti jonizovanog kalcijuma (kalmodulina, kalcineurina, neuronske azotoksid sintaze) štiti neurone od toksičnih efekata ekscitacionih aminokiselina [61]. Odgođenoj smrti neurona doprinosi i kalcijumom uzrokovana mitohondrijska disfunkcija (oksidativni stres i akumulacija kalcijuma u mitohondrijama rezultuju bubrenjem i oslobađanjem sadržaja mitohondrija) [61].

ZAKLJUČAK

Prekomjerna koncentracija kalcijuma, uzrokovana predominantno neprikladnom upotrebljom suplemenata, predisponira razvoj kardiovaskularnih bolesti. Visoke vrijednosti kalcijuma u serumu indukuju reprogramiranje i diferencijaciju glatkih mišićnih ćelija u fenotip sličan osteoblastu, translokaciju prohipertrofičnih transkripcijskih faktora kardiomiocita, kompromitovanje dijastoličke relaksacije miokarda i nekrozu njegovog kontraktilnog pojasa, poticanje reakcija koagulacije, stimulaciju agregacije trombocita, hemodinamskih promjena i metaboličkih abnormalnosti. Akutna intoksikacija suplementima kalcijuma rezultuje povećanjem krvnog pritiska. Hronično konzumiranje

prekomjerne količine kalcijuma predisponira aterosklerozi i kalcifikaciju krvnih sudova, srčani i moždani udar, hipertrofiju i insuficijenciju srca iporemećaje srčanog ritma. Postoji potreba za jačanjem odgovora i uloge zdravstvenog sistema u informisanju javnosti o

LITERATURA:

1. National Research Council (US) Committee on Diet and Health. Diet and Health. Implications for Reducing Chronic Disease Risk. National Academies Press (US). Washington (DC). 1989. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218743/>.
2. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academies Press (US). Washington (DC). 1987. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109827/>.
3. Fogh-Andersen N, Christiansen TF, Komarmy L, Sigaard-Andersen O. Measurement of free calcium ion in capillary blood and serum. *Clin Chem.* 1978;24(9):1545-52. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859/>
4. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *CJASN.* 2010; 5(Supplement 1): S23-S30. Dostupno na: https://cjasn.asnjournals.org/content/5/Supplement_1/S23
5. Jeon US. Kidney and calcium homeostasis. *Electrolyte Blood Press.* 2008;6(2):68-76. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894479/>.
6. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. *EFSA Journal.* 2015;13(5):4101. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4101>
7. Savić Lj, Savić D. Serum calcium and phosphorus concentration and alkaline phosphatase activity in healthy children during growth and development. *Med Preg.* 2008; 61(7-8): 393-9. Dostupno na: <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/0025-8105/2008/0025-81050808393S.pdf>
8. Cormick G, Belizán JM. Calcium Intake and Health. *Nutrients.* 2019;11(7):1606. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683260/>
9. Straub DA. Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutrition in Clinical Practice.* 2007; 22 (3): 286-96. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/015426507022003286>
10. Zhao Y, Martin BR, Weaver CM. Calcium bioavailability of calcium carbonate fortified soy milk is equivalent to cow's milk in young women. *J. Nutr.* 2005; 135(10): 2379-82. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jn/article/135/10/2379/669853>
11. Martin BR, Weaver CM, Heaney RP, Packard PT, Smith DL. Calcium absorption from three salts and CaSO₄-fortified bread in premenopausal women. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(13):3874-6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12059174/>
12. American Society of Health-System Pharmacists. Calcium Salts. 2017. Dostupno na: <https://www.drugs.com/monograph/calcium-salts.html>
13. Beto JA. The role of calcium in human aging. *Clin Nutr Res.* 2015;4(1):1-8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4337919/>
14. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure. *Nutrients.* 2019;11(5):1112. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC656648/>
15. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circ Res.* 2017;121(2): 181-95. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5497788/>
16. Singh S, Dodi J, Volkers P, Hethershaw E, Philippou H, Ivaskevicius V, et al. Structure functional insights into calcium binding during the activation of coagulation factor XIII A. *Sci Rep.* 2019; 9:11 324. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47815-z#citeas>
17. Bom VJ, Bertina RM. The contributions of Ca²⁺, phospholipids and tissue-factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation factor X by activated factor VII. *Biochem J.* 1990;265(2):327-36. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1136891/>
18. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC. National Academy Press. 2010.
19. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician.* 2012;58(2):158-62. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279267/>
20. Lewis JL. Hypocalcemia (Low Level of Calcium in the Blood). Merck Manual Professional Version.2020. Dostupno na: <https://www.merckmanuals.com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/electrolyte-balance/hypocalcemia-low-level-of-calcium-in-the-blood>
21. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician.* 2003;67(9):1959-66. Dostupno na: <https://www.aafp.org/afp/2003/0501/p1959.html>
22. Karthikeyan VJ, Khan JM, Lip GYH. Hypercalcemia and the cardiovascular system. *Heart Metab.* 2006;30: 25-9. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/265158735_Hypercalcemia_and_the_cardiovascular_system
23. Machado MC, Bruce-Mensah A, Whitmire M, Rizvi AA. Hypercalcemia Associated with Calcium Supplement Use: Prevalence and Characteristics in Hospitalized

nuspojavama prekomjerne konzumacije kalcijuma, ograničavanju širokog propisivanja suplemenata, kao i eventualnoj sveobuhvatnoj ponovnoj procjeni.

- Patients. J Clin Med. 2015;4(3):414-24. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470136/>
24. Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, Kambayashi Y, Thi T, Nguyen T, et al. Dietary Calcium Intake and Hypertension: Importance of Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. Nutrients. 2019; 11(4): 911. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/nu11040911>
25. Marone C, Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Acute hypercalcemic hypertension in man: Role of hemodynamics, catecholamines, and renin. Kidney International. 1980; 20: 92-6. Dostupno na: <https://core.ac.uk/download/pdf/82266942.pdf>
26. Somchit Eiam, Somchai E, Pongsak P, Visith S, Narongsak C. Acute hypercalcemia-induced hypertension: The roles of calcium channel and alpha-1 adrenergic receptor. Journal of the Medical Association of Thailand. 2004;87(4):410-8. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/8491449_Acute_hypercalcemia-induced_hypertension_The_roles_of_calcium_channel_and_alpha-1_adrenergic_receptor
27. Weidmann P, Massry SG, Coburn et al. Blood Pressure Effects of Acute Hypercalcemia: Studies in Patients with Chronic Renal Failure. Ann Intern Med. 1972;76: 741-5. Dostupno na: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-76-5-741>
28. Leopold JA. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. Trends Cardiovasc Med. 2015;25(4):267-74. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414672/?fbclid=IwAR08Hu7MeEWvH0Q9K5a1ToIxM2XIf0ixZprkixoRNKwPx_QZqxXENcoyzA
29. Anderson JJ, Kruszka B, Delaney JA, He K, Burke GL, Alonso A, et al. Calcium Intake From Diet and Supplements and the Risk of Coronary Artery Calcification and its Progression Among Older Adults: 10-Year Follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Am Heart Assoc. 2016;5(10):e003815. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121484/>
30. Bazarbashi N, Kapadia SR, Nicholls SJ, Carlo J, Gad MM, Kaur M et al. Oral Calcium Supplements Associate With Serial Coronary Calcification. J Am Coll Cardiol Imaging. 2021; 14(1): 259-68. Dostupno na: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2020.06.030>
31. Alam M, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. Cardiovascular Research. 2009; 81 (2):260-8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn279>
32. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2013;199-210. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/098613499790#articleCitationDownloadContainer>
33. Morelli MB, Santulli G, Gambardella J. Calcium supplements: Good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. Atherosclerosis. 2020;296:68-73. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276095/>
34. Hulbert M, Turner ME, Hopman WM. Changes in vascular calcification and bone mineral density in calcium supplement users from the Canadian multi-center osteoporosis study (CaMOS). Atherosclerosis. 2020; 296: 83-90. Dostupno na: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31609-0/fulltext#secsectitle0115](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31609-0/fulltext#secsectitle0115)
35. Naganuma T, Takemoto Y, Uchida J, Nakatani T, Kabata D, Shintani A. Hypercalcemia Is a Risk Factor for the Progression of Aortic Calcification in Kidney Transplant Recipients. Kidney Blood Press Res. 2019;44: 823-34. Dostupno na: https://www.karger.com/Article/FullText/501740?fbclid=IwAR2N3qUESfCYzakUN_FPipKToNc8Nd3LXDZmSAaKzCyiPqxRcF3yPiBCZNg
36. Meneghini M, Regalia A, Alfieri C, Barretta F, Croci D, Gandolfo MT, et al. Calcium and osteoprotegerin levels predict the progression of the abdominal aortic calcifications after kidney transplantation. Transplantation. 2013;96(1):42-8. Dostupno na: https://www.karger.com/Article/FullText/501740?fbclid=IwAR2N3qUESfCYzakUN_FPipKToNc8Nd3LXDZmSAaKzCyiPqxRcF3yPiBCZNg
37. Anderson JJ, Klemmer PJ. Risk of high dietary calcium for arterial calcification in older adults. Nutrients. 2015;5(10):3964-74. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820054/?fbclid=IwAR3s-xfjE1oroBjkHY-RbrsKTi44xU1gCg4CnCVz5qF4OS-JXN-SV5ydQQ>
38. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ. 2008;336(7638):262-6. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2222999/>
39. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: A new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. J Clin Epidemiol. 1997;50(8):967-73. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435697001042#>
40. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. JAMA Intern Med. 2013;173(8):639-46. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381719/>
41. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). Heart. 2012;98(12):920-5. Dostupno na: <https://heart.bmjjournals.org/content/98/12/920.long>
42. Leifsson BG, Ahrén B. Serum calcium and survival in a large health screening program. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(6):2149-53. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8964843/>
43. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and Supplemental Calcium Intake and Cardiovascular Disease Mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. JAMA Intern Med. 2013;1-8.

- Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381719/>
44. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access data set and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505219/>
45. Kopecky SL, Bauer DC, Giulati M, Nieves JW, Singer AJ, Toth PP, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: A clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med.* 2016; 165 (12): 867-8. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27776362/>
46. Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12:105-16. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22283597/>
47. Seely S. Is calcium excess in western diet a major cause of arterial disease? *Int J Cardiol.* 1991;33:191-8. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1743778/>
48. Li J, Wu N, Li Y, Ye K, He M, Hu R. Cross-sectional analysis of serum calcium levels for associations with left ventricular hypertrophy in normocalcemia individuals with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14 (4). Dostupno na:
<https://doi.org/10.1186/s12933-015-0200-9>
49. Knoll K, Kurowski V, Schunkert H, Sager H. Management of hypercalcemia-induced heart failure using mechanical circulatory support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2018; 54 (4):784-5. Dostupno na:
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy139>
50. Guimaraes T, Menezes MN, Cruzb D, do Valec S, Bordaloa A, Veigaa A, et al. Hypercalcemic crisis and primary hyperparathyroidism: Cause of an unusual electrical storm. *Rev Port Cardiol.* 2017. 36 (12): 959.e1-959.e5. Dostupno na:
<https://www.revportcardiol.org/en-hypercalcemic-crisis-primary-hyperparathyroidism-cause-articulo-S2174204917303549?fbclid=IwAR32mWeU35ajIHxE9s-DwPWFiuXCMwukNs9x5C990Wcm8Z3UTq7EM6iPaZA>
51. Vella A, Gerber TC, Hayes DL, Reeder GS. Digoxin, hypercalcemia, and cardiac conduction. *Postgrad Medj.* 1999;75:554-6. Dostupno na:
https://pmj.bmjjournals.com/content/75/887/554?fbclid=IwAR0wlGA_kzNZFHqs8vPfxuS2M43vdSfw_cQS_ws4nV6bvTszfXuL67XctCw
52. Helms SA, Alvarado FJ, Yob J, Tang VT, Pagani F, Russell MW, et al. Genotype-Dependent and -Independent Calcium Signaling Dysregulation in Human Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;134:1738-48. Dostupno na:
https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020086?fbclid=IwAR0gr0ctBf9-uMGMvdSPX7EWGdfAdKu-zoJHzlKIH8Y_WrjPapTHBjOtO8Q
53. Marinheiro R, Parreira L, Amador P, Sardinha F, Gonçalves S, Serra s. Primary Ventricular Fibrillation in a Patient with Mild Hypercalcemia. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(4): 393-6. Dostupno na:
[https://doi.org/10.5935/abc.20180059.](https://doi.org/10.5935/abc.20180059)
54. Abed R, Nassar R, Waiming Lam P. Hypercalcemia is a predictor of worse in-hospital outcomes in patients with atrial fibrillation; a 2016 national inpatient sample analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(11 Suppl): 337. Dostupno na:
<https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/S0735-1097%2820%2930964-5>
55. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, Madders GWP, Eisner DA, Trafford AW, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol.* 2018; 9:1380. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6180171/>
56. Blondon M, Rodabough RJ, Budrys N, Johnson KC, Berger JS, Shikany JM, et al. The effect of calcium plus vitamin D supplementation on the risk of venous thromboembolism. From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):999-1009. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098545/>
57. Koufakis T, Antonopoulou V, Grammatiki M, Karras SN, Ajjan R, Zebekakis P, et al. The Relationship between Primary Hyperparathyroidism and Thrombotic Events: Report of Three Cases and a Review of Potential Mechanisms. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018;12(3):175-180. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305263/>
58. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Rodríguez-Miguel A, Gil MJ. Risk of Ischemic Stroke Associated With Calcium Supplements With or Without Vitamin D: A Nested Case-Control Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005795. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524112/>
59. Larsson SC, Virtamo J, Volk A. Potassium, calcium, and magnesium intakes and risk of stroke in women. *Am J Epidemiol.* 2011;174:35-43. Dostupno na:
<https://academic.oup.com/aje/article/174/1/35/127202>
60. Walker GL, Williamson PM, Ravich RB, Roche J. Hypercalcemia associated with cerebral vasospasm causing infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43(5):464-7. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC490578/>
61. Chung JW, Ryu WS, Kim BJ, Yoon BW. Elevated calcium after acute ischemic stroke: association with a poor short-term outcome and long-term mortality. *J Stroke.* 2015;17(1):54-9. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325634/>
62. Pivovarova NB, Andrews SB. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. *FEBS J.* 2010;277(18):3622-36.

UDK 616-053.2

613.95

COBISS.SR-ID 53946889

ЗАШТО И КАДА ЈЕ ВАЖНА ПРИМЕНА СТАНДАРДИЗОВАНИХ УПИТНИКА "AGES & STAGES QUESTIONNAIRES" (ASQ-3)-"УЗРАСТИ И РАЗВОЈ ДЕТЕТА", ЗА ПРОЦЕНУ И ПРАЋЕЊЕ РАЗВОЈА ДЕЦЕ У РАНОМ ДЕТИЊСТВУ?

*Драгана Лозановић (1), Марица Милидраг (1), Радован Богдановић (1), Љиљана Сокал Јовановић (1),
Марина Виденовић (2), Ивана Степановић Илић (2)*

(1) УДРУЖЕЊЕ ПЕДИЈАТАРА СРБИЈЕ; (2) ИНСТИТУТ ЗА ПСИХОЛОГИЈУ, ОДЕЉЕЊЕ ЗА ПСИХОЛОГИЈУ, ФИЛОЗОФСКИ ФАКУЛТЕТ, УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Сажетак: У педијатријској примарној здравственој заштити једна од основних активности је превенција болести и стања која угрожавају квалитет живота детета и његово свакодневно функционисање у окружењу. Према подацима у свету око 17% деце има неке развојне тешкоће, а тек код 50% њих оне се открију пре пре поласка у школу. Циљ процене развоја је систематично и прецизно рано откривање одступања од нормативног развоја, правовремено предузимање одговарајућих интервенција, као и отклањања или ублажавања поремећаја. Истраживања су показала да је употреба инструмената повећала рано откривање развојних кашњења или поремећаја у развоју (на овај начин открива се 70-80% деце код које постоје развојни проблеми) и дала могућност за рану примену интервентних мера. Сет од 21 упитника Ages & Stages Questionnaires ASQ-3, се користи више од 30 година у свету за скрининг и евалуацију развоја деце посматрањем начина на који деца напредују у важним областима као што су говор, физичка способност, социјалне вештине и вештине решавања проблема све деце узраста од 2 месеца до 5,5 година. Попуњавају га родитељи и враћају професионалцима, а они даље врше процену на основу јасног упутства о поступку уписивања резултата по доменима развоја, бодовања (графички и табеларно) тумачења и саопшавања, као и за обуку родитеља да стимулишу развој кроз игру, тј. како и шта да даље раде са дететом. Радом Удружења педијатара Србије, уз подршку партнерија, залаже се за свеобухватну процену и праћење развоја деце употребом валидних инструмената у оквиру превентивних педијатријских прегледа. Низом пројекта у овој области, едукацијом педијатара и сарадника, применом у пракси, тестиран је и адаптиран а у 2019. години и стандардизован упитник ASQ-3, под називом „Узрасти и развој детета“ (УРД).

УВОД

У педијатријској примарној здравственој заштити једна од основних активности је превенција болести и стања која угрожавају квалитет живота детета и његово свакодневно функционисање у окружењу. Према подацима у свету око 17% деце има неке развојне тешкоће, а тек код 50% њих оне се открију пре пре поласка у школу [1]. То би значило да данас у Србији има 60 000 деце са развојним ризицима и сметњама. Подаци о ситуацији у Србији, добијени током стандардизације упитника „Узрасти и развој детета“ - УРД током 2019. године, указују да је за 8-13% деце потребно стално праћење у неком домену развоја, 4-5% деце је потребно упутити на детаљно испитивање, као и да 16,5% деце не живи у

развојно подстицајно средини [2]. Ако се не чини ништа на нивоу друштва да се преваленција заостајања у развоју смањи на 15% или ниже и ако се заостајање у развоју не решава путем предшколског образовања и патронаже, трошкови су неколико пута виши од актуелних издавања већине држава за здравство, односно образовање [2]. На нивоу појединца, 43% деце која су у ризику не остваре свој развојни потенцијал и вероватно ће као одрасли изгубити 26% просечних годишњих прихода, што има за последицу сиромаштво [3]. Стога су процеси процене, праћења и подршке развоју сваког детета у фокусу рада педијатријске службе.

Циљ процене развоја

Циљ процене развоја је систематично и прецизно рано откривање одступања од нормативног развоја, правовремено

предузимање одговарајућих интервенција, као и отклањања или ублажавања поремећаја [4]. Процена развојног постигнућа и узраста развоја је упоређивање, нормирање развојних постигнућа у односу на узраст у коме се одређена понашања испољавају у развоју здравог детета, које живи у адекватним (стимулативним) срединским условима тј. упоређивање понашања испитиваног детета са типичним (очекиваним, нормативним, уобичајеним) понашањима која се јављају у развоју здравог детета [5].

Како би се ови процеси одвијали на задовољство деце, родитеља, и самих стручњака, савремени педијатри се не могу ослонити само и искључиво на стручан али недовољно систематичан клинички преглед, већ је потребно да додатно користе информације које им могу обезбедити разни алати у виду упитника, тестова и скала. Уз њихову помоћ се за краће време добија свеобухватнији увид у способности детета и стање здравља, а ако постоје и мања одступања и кашњења у развоју, она се рано откривају и помоћ здравствених радника и сарадника стиже на време, када је и најефикаснија [3].

Резултати истраживања

Истраживања су показала да је употреба инструмената повећала рано откривање развојних кашњења или поремећаја у развоју (на овај начин открива се 70-80% деце код које постоје развојни проблеми) и дала могућност за рану примену интервентних мера. Употреба инструмената елиминише неконтролисане ефекте личних и субјективних стандарда и смањује неуједначености стандарда које примењују различити процењивачи [6]. Поновљеном применом појединачних инструмената могуће је пратити резултате.

Сет од 21 упитника Ages & Stages Questionnaires ASQ-3, се користи више од 30 година у свету за скрининг и евалуацију развоја деце посматрањем начина на који деца напредују у важним областима као што су говор, физичка способност, социјалне вештине и вештине решавања проблема све деце узраста од 2 месеца до 5,5 година [7]. Попуњавају га родитељи и враћају професионалцима, а они даље врше процену на основу јасног упутства о поступку

уписивања резултата по доменима развоја, бодовања (графички и табеларно) тумачења и саопшавања, као и за обуку родитеља да стимулишу развој кроз игру, тј. како и шта да даље раде са дететом [8].

У претходних десет година Удружење педијатара Србије, заједно са партнерима, залаже за свеобухватну процену и праћење развоја деце употребом валидних инструмената у оквиру превентивних педијатријских прегледа.

Стандардизован упитник ASQ-3-„узрасти и развој детета“ (УРД)

Низом пројекта у овој области, едукацијом педијатара и сарадника, применом у пракси, тестиран је и адаптиран а у 2019. години и стандардизован упитник ASQ-3, под називом „Узрасти и развој детета“ (УРД). После стандардизације и уноса наших граничних вредности, српска верзија одобрена је од аутора оригиналног ASQ-3, и налази се на порталу издавача (<https://brookespublishing.com/product/asq-3/>).

Удружење је припремило и стручнометодолошко упутство уз српску верзију упитника УРД са описом његовог коришћења као скрининга [8]. Коришћени су наши резултати и препоруке Америчке академије за педијатрију за избор три узраста у којима је потребно свој деци у Србији урадити универзални скрининг, коришћењем српске верије стандардизованих упитника УРД-3 на узрастима:

- 10 месеци (узрасни период од 9 месеци и 0 дана до 10 месеци и 30 дана) или 12 месеци (ако није спроведено у 10. месецу)
- 18 месеци или 24 месеци (ако није спроведено у 18. месецу)
- 30 месеци или 36 месеци (ако није спроведено у 30. месецу).

Циљани скрининг (у било ком узрасту, независно од наведених узраста) може се обавити када лекар, родитељ или други професионалац близак детету изражава забринутост за развој детета или је дете изложено вишеструким ризицима који би могли да угрозе развој [9]. Наша истраживања приликом стандардизације овог инструмента указују да би било пожељно урадити скрининг и у узрасту 48 и 60 месеци [10].

Разлоги зашто је УРД препоручен код нас као инструмент за универзални скриниг

развоја и зашто се залажемо за његову примену лежи у његовим предностима: једноставан је за примену - садржи задатке из свакодневног живота детета и лако се може проверити; усмерен је на оно што дете може да уради; садржи низ пратећих материјала за стручњаке и родитеље (Подстицајне активности); укључује и оспособљава родитеље за праћења и подстицање развоја детета. Упитник УРД може да помогне да се открију таленти детета, као и све области у којима је детету можда потребна помоћ. Попуњава га родитељ или старатељ детета. На овај начин се повећава компетентност и самопоузданје родитеља, а напредак детета потврђује осећање да успешно остварују своју родитељску улогу [11]. Наша искуства током примене и током истраживања у процесу стандардизације потврђују да су и у нашој средини родитељи заинтересовани за овај вид заједничког праћења развоја деце [2].

Поред изнетог, значајни разлози леже у чињеницима да је у Уредби о Националном програму за унапређење развоја у раном детињству јасно дефинисана потреба увођења инструмената у свакодневну праксу педијатара и тимова у развојним саветовалиштима домаћа здравља, а као скрининг за целу популацију препоручени су стандардизовани упитници

Литература:

1. Лозановић Д, Радивојевић Д: Подршка узајамном односу породице и детета у раном детињству. Водич за здравствене раднике и сараднике у примарној здравственој заштити. Удружење педијатара Србије, Београд, 2017; 41-50.
2. Виденовић М, Степановић Илић И, Лозановић Д. Шта смо сазнали стандардизацијом упитника Узрасти и развој детета. У: Зборник предавања 23. семинара Педијатријске школе Србије. Београд; 2021. Доступно на: www.udruzenjepedijatara.rs. преузето 22. 7. 2021.
3. Лозановић Д, Виденовић М, Степановић Илић И. Стандардизовани упитник „Узрасти и развој детета“: ка успешној примени у раду педијатара у Србији. У: Богдановић Р, Радловић Н. Зборник предавања 23. семинара Педијатријске школе Србије. Београд, 2021; Доступно на: www.udruzenjepedijatara.rs. преузето 22. 7. 2021.
4. Миков А, Лозановић Д. Инструменти за процену и праћење развоја деце до пет година. У: Богдановић Р, Радловић Н. (канцеларија): Зборник радова 20. семинара Педијатријске школе Србије. Београд, 2017; 7-15.
5. Лозановић Д, Радивојевић Д: Подршка развоју деце у раном детињству: Инструменти за процену развоја. Удружење педијатара Србије, Београд, 2013.
6. Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, et al. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st ed. Elsevier Saunders, 2019.
7. Squires J, Farrell J, Clifford J, et al. ASQ and ASQ: SE Training Materials by Paul H. Brookes Publishing Co; 2007. Доступно на: <http://products.brookespublishing.com/ASQSE-2-Users-Guide-P851.aspx>, преузето 2.5.2021.
8. Сокал Јовановић Љ, Милидраг М, Лозановић Д. Tim Projekta "Standardizacija upitnika Ages & Stages-3/Uzrasti i razvoj deteta". Стручно-методолошко упутство за примену упитника "Узрасти и развој детета". Доступно на: www.udruzenjepedijatara.rs. преузето 22. 7. 2021.
9. Лозановић Д. Праћење и процена развоја деце у раном детињству. У: Богдановић Р, Радловић Н.: Педијатрија, уџбеник за последипломско усавршавање лекара, II допуњено издање.
10. Виденовић М, Рајић М, Степановић Илић И. и сар. Стандардизација инструмента ASQ-3 за скрининг развоја мале деце у оквиру pilot пројекта система ране интервенције у Србији. Институт за психологију Филозофског факултета Универзитета у Београду. Београд, 2019.
11. Small W. J., Hix-Small H. Examining developmental monitoring and screening in LMICs. Pediatric News, PM: Доступно на: <https://www.mdedge.com/pediatricnews/article/170112/mental-health/examining-developmental-monitoring-and-screening-lmics?print>. Преузето: 7.12.2020
12. Влада Републике Србије. Уредба о Националном програму за унапређење развоја у раном детињству. Сл. Гласник РС 22/16, 2016.
13. Лозановић Д. Зашто се залажемо за примену стандардизованог упитника "Ages & Stages Questionnaires" (ASQ-3) – „Узрасти и развој детета“?. У: Зборник радова: 50. јубиларни Педијатријски дани Србије. Ниш, 2021.

УРД [12]. Осим тога, преко 240 педијатара, 250 педијатријских сестара, патронажних сестара, и бројни здравствени сарадници већ су обучени на курсевима Удружења педијатара Србије и партнера. Педијатри су га применили као скрининг код преко 13 000 деце у Србији. Обављена је и едукација будућих едукатора за целу територију Србије. Очекује се да ће у наредном периоду они обучити колеге у својим окрузима. Не мање важно је да упитник веома добро прихваћен и од стране родитеља [13].

ЗАКЉУЧАК

Изнете чињенице о скринигу, о значају примене стандардизованог инструмента за праћење развоја, упитника УРД, довољни су разлози да се он уведе у свакодневни превентивни рад педијатара. Да би се у пракси применио за скрининг развоја у раном детињству, сви педијатри би требало да се обуче и да се обезбеди довољан број кадрова, педијатара и медицинских сестара за његову примену, као и да то буде обавезујуће, допуном одговарајућих правилника. Потребно је да се од носиоца права обезбеди права коришћења и набави довољан број примерака Српске верзије упитника УРД, сваке године.

UDK 616.718.5-001.5-089-06
COBISS.SR-ID 53981449

KOMPLIKACIJE U LEČENJU SEGMENTNIH PRELOMA POTKOLENICE

Zoran Golubović (1), Predrag Stojiljković (1), Ivan Golubović (1), Milan Pejčić (1), Milan Lazarević (1), Mihailo Ille (2), Ivana Golubović (1), Ivan Milošević (2), Nebojša Mitić (3), Dejan Tabakavić (3)

(1) KLINIČKI CENTAR NIŠ; (2) KLINIČKI CENTAR BEOGRAD; (3) KLINIČKI CENTAR KOSOVSKA MITROVICA

Sažetak: Segmentni prelomi potkolenice spadaju u grupu najtežih preloma lokomotornog sistema. Najčešće se sreću kod politraumatizovanih bolesnika. Lečenje segmentnih preloma potkolenice može biti konzervativno ili operativno. Lečenje segmentnih preloma potkolenice prati čitav niz komplikacija, kao što su usporeno zarastanje, dislokacija fragmenata u jednom ili drugom žarištu preloma, zarastanje preloma u lošoj poziciji, nezarastanje preloma, aseptična i septična pseudoartoza, infekcija oko klinova fiksatora, infekcija rane otvorenog segmentnog preloma potkolenice, jatrogena infekcija, osteomijelitis i amputacija ekstremiteta. U radu se prikazuje bolesnica sa teškim segmentnim prelomom potkolenice na dva nivoa, koja je lečena spoljnom skeletnom fiksacijom. Bez otvaranja žarišta preloma urađena je repozicija u proksimalnom i distalnom delu i prelomi su stabilizovani spoljnim skeletnim fiksatorom. Nakon operativnog zahvata bolesnica je aktivirana sa potpazušnim štakama sa rasteretnim osloncem na povredenu nogu. Ordiniran niskomolekularni heparin, fraxiparin u prevenciji tromboze i tromboembolije pluća i fortikolinn u cilju stimulacije zarastanja preloma. Po zarastanju preloma spoljni skeletni fiksator je odstranjen i bolesnica se vratila svojim radnim i životnim aktivnostima. Na kontrolnom pregledu pet godina nakon segmentnog preloma potkolenice, pacijentkinja ima stabilan i čvrst oslonac na povredenu nogu.

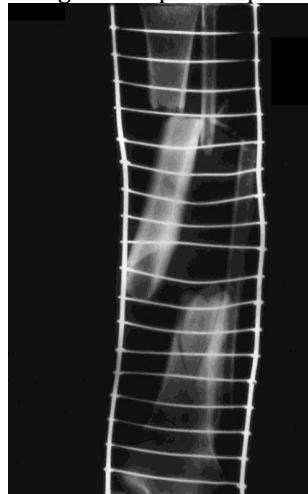
Ključne reči: Segmentni prelom potkolenice, spoljni skeletni fiksator, stabilizacija preloma, prevencija tromboembolije pluća, usporeno zarastanje preloma, petogodišnje praćenje

UVOD

Segmentni prelomi potkolenice predstavljaju prekid kontinuiteta koštanog tkiva dijafize tibije na dva ili više nivoa. Pored konkvasantnih preloma spadaju u najteže prelome lokomotornog sistema. Najčešće nastaju pod dejstvom snažne traume u

saobraćajnom i industrijskom traumatzmu. Između dva nivoa preloma na tibiji postoji intermedijalni fragment, deo tibije koji odvaja dva žarišta preloma. Dužina intermedijalnog fragmenta može varirati od 3 do 20 santimetara (slika1).

Slika 1. Radiografija potkolenice sa segmentni prelom potkolenice u bolesnice stare 40 godina



Kominucija može biti prisutna i u jednom i u drugom žarištu preloma [1,2,3].

CILJ RADA

Cilj rada je bio prikaz uspešnog lečenja bolesnice sa teškim segmentnim prelomom potkolenice, metodom spoljne skeletne fiksacije.

MATERIJAL I METOD RADA

Bolesnica je lečena u Klinici za ortopediju i traumatologiju KC u Nišu metodom

spoljne skeletne fiksacije, bez otvaranja žarišta preloma. Ista je nakon operativnog zahvata, praćena pet godina.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica starica četrdeset godina zadobila je težak zatvoreni segmentni prelom potkolenice pri padu sa visine (slika 2 i 3).

Slika 2 i 3. Segmentni prelom potkolenice, sa dva žarišta preloma u proksimalnom i distalnom delu potkolenice.



Odmah nakon prijema započeto je sa preoperativnom pripremom i bolesnica je operisana pri čemu je nakon repozicije pod kontrolom rentgena urađena stabilizacija

preloma sa dva klina u proksimalni, dva u distalni deo tibije i dva klina u intermedijalni fragment (slika 4 i 5).

Slika 4 i 5. Segmentni prelom stabilizovan spoljnim skeletnim fiksatorom „Mitković“, nakon repozicije preloma pod kontrolom rentgena



U toku hospitalnog lečenja bolesnica je redovno previjena oko klinova spoljnog skeletnog

fiksatora i aktivirana uz pomoć potpazušnih štaka (slika 6).

Slika 6. Segmentni prelom potkolenice stabilizovan spoljnim skeletnim fiksatorom.



Po završenom hospitalnom lečenju bolesnica je upućena na fizikalnu terapiju, u Ribarsku banju. Po završenoj rehabilitaciji, pacijentkinja je nastavila sa rehabilitacijom u mestu življenja. Oslonac na operisanu nogu postepeno je povećavan. Registrovano je usporeno zarastanje preloma i u proksimalnom i u distalnom žarištu

preloma. Po zarastanju preloma i u proksimalnom i distalnom delu tibije spoljni skeletni fiksator je odstranjen.

Na kontrolnom rentgenskom snimku, pet godina nakon preloma vidi se dobro zarastao prelom (slika 7 i 8).

Slika 7 i 8. Rentgenski snimak potkolenice pet godina nakon segmentnog preloma i spoljne skeletne fiksacije.



Kliničkim pregledom utvrđeno je da ne postoji skraćenje povređene noge, da nema angularnih

deformiteta i da pacijentkinja ima čvrst i stabilan oslonac (slika 9 i 10).

Slika 9 i 10. Noge su jednake dužine, bez angularnih deformiteta, što omogućava stabilan i čvrst oslonac na povređenu nogu.



DISKUSIJA

Prema podacima iz literature učestalost segmentnih preloma potkoljenice kreću se od 1% do 6%. U preko 60% slučajeva radi se o otvorenim prelomima potkoljenice. Segmentni prelomi potkoljenice su retko izolovana povreda, i često se sreću kod politraumatizovanih bolesnika [2,3].

Lečenje segmentnih preloma potkoljenice može biti konzervativno ili operativno. Konzervativno lečenje primenjuje se kod nedislociranih segmentnih preloma potkoljenice i kod preloma koji mogu biti reponirani i zadržani u toj poziciji. Metode konzervativnog lečenja su gipsana imobilizacija, klinovi inkorporirani u gips i skeletna trakcija. Segmentni prelomi potkoljenice mogu biti operativno lečeni: osteosintezom pločom i zavrtnjima, intramedularnim klinom i spoljnog skeletnom fiksacijom [4,5]. Nakon repozicije segmentnog preloma potkoljenice, bez otvaranja žarišta preloma, postavljaju se klinovi u proksimalni, distalni fragment i intermedijarni fragment pod kontrolom rentgena. U zavisnosti od veličine intermedijarni fragment može biti stabilizovan sa dva klinova, a ukoliko je mali onda jednim klinom. Postavljaju se kleme i šipka fiksatora i segmentni prelom je stabilizovan spoljnim skeletnim fiksatorom. Još jednom se proverava položaj fragmenata u operacionoj sali. Pacijentu se ordinira niskomolekularni heparin, u prevenciji tromboze i tromboembolije pluća i preparat u cilju stimulacije zarastanja preloma.

Kod otvorenih segmentnih preloma potkoljenice pored primarne obrade rane otvorenog preloma uključuju se antibiotici koji pokrivaju i gram negativnu i gram pozitivnu floru (Ceftriaxon a 2g/24h iv amp. Amikacin a 1g/24h, Metronidazol 500mg/8h). Nakon operativnog zahvata pacijent se aktivira sa potpazušnim štakama.

Previjanje oko klinova spoljnog skletnog fiksatora se radi na sedam dana. U slučaju infekcije oko klinova previjanje se radi češće [6, 7]. Oslonac na povređenu nogu se postepeno povećava, sa zarastanjem preloma. Fizikalna terapija se sprovodi u hospitalnim uslovima ili ambulantno, sa postepenim povećanjem oslonca na povređenu nogu.

Lečenje segmentnih preloma potkoljenice prati čitav niz komplikacija, kao što su usporeno zarastanje segmentnog preloma, dislokacija fragmenata u jednom ili drugom žarištu preloma, zarastanje preloma u lošoj poziciji, nezarastanje preloma, aseptična i septična pseudoartroza, infekcija oko klinova spoljnog skletnog fiksatora, infekcija rane otvorenog segmentnog preloma potkoljenice, jatrogena infekcija, osteomijelitis i amputacija ekstremiteta [8,9,10].

ZAKLJUČAK

Segmentni prelomi potkoljenice spadaju u grupu najtežih preloma lokomotornog sistema. Spoljna skeletna fiksacija predstavlja jednu od

metoda lečenja kako zatvorenih, tako i otvorenih preloma potkolenice.

Ukoliko je moguće treba uraditi repoziciju preloma pod kontrolom rentgena radioskopije, bez otvaranja žarišta segmetnog preloma. Ukoliko se radi o otvorenom segmentnom prelomu neophodno je uraditi primarnu obradu rane otvorenog preloma,

spoljnu skeletnu fiksaciju, ordinirati antitetanusnu zaštitu i antibiotsku terapiju (longacef i amicacin, metronidazol 500m/8h). I kod zatvorenih i otvorenih segmentnih preloma ordinira se i niskomolekularni heparin u prevenciji tromboze i tromboembolije pluća i preparati u cilju stimulacije zarastanja preloma.

LITERATURA:

1. Butković I. Prelomi potkolenice. U: Banovic D. (ed). Traumatologija koštano-zglobnog sistema. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd, 1998;39-46.
2. Golubović Z. Lečenje zatvorenih preloma potkolenice. Zadužbina Andrejević, Beograd, 1997.
3. Golubović I, Vukašinović Z, Stojljković P, Golubović Z, Stamenić S, Najman S.: Open segmental fractures of the tibia treated by external fixation. Srpski Arhiv Celokup. Lek. 2012; 140(11-12); 737-47.
4. Mitković M. Spoljna fiksacija u traumatologiji. Prosveta, Niš, 1992.
5. Golubović Z, Mitković M, Maksimovic M. Retrospectiv analysis of postoperative infections frecvency after open fracture internal fixation treatment. Acta Orthop Jugosl. 1995;26(suppl 1):211-3.
6. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones. Retrospective et prospective analayses. J Bone Joint Surg Am. 1976; 58: 453-8.
7. Ivan Golubović, Branko Ristić, Predrag Stojljković, Milan Ćirić, Ivana Golubović, et al. Results of open tibial fracture treatment using external fixation. Srpski Arhiv Celokup. Lek. 2016;144(5-6):293-299.
8. Golubović Z, Stojljković P, Mačukanović Golubović L, Milić D, Milenković S, Kadija M et al. External fixation in the treatmen of open tibial shaft fractures. Vojnosanitetski pregled 2008;65(5):343-348.
9. Mitković M, Bumbaširević M, Golubović Z, Micić I, Mladenović D, at al. New concept in external fixation. Acta Chir Jugosl. 2005;52(2):107-11.
10. Swiontkowski MF, Aro HT, Donell S, Esterhai JL, Goulet J, at al. Recominat human bone morphogenetic protein- 2 in open tibial fractures. A subgroup analysis of data combined from two prospective randomized study. J Bone Joint Surg Am. 2006;88: 1258-65.

UDK 616.441-06:616.831-002
COBISS.SR-ID 53994761

HAŠIMOTO ENECEFALOPATIJA SA POZITIVNIM OLIGOKLONALNIM TRAKAMA U LIKVORU

Vesna Martić (1), Aleksandar Stojanov (2), Tihomir Ilić (3)

(1) KLINIKA ZA NEUROLOGIJU VMA, BEOGRAD, SRBIJA; (2) KLINIKA ZA NEUROLOGIJU, KLINIČKI CENTAR NIŠ, NIŠ, SRBIJA; (3) MEDICINSKI FAKULTET VOJNO-MEDICINSKE AKADEMIJE, BEOGRAD, SRBIJA

SAŽETAK: Uvod: Hašimoto encefalopatija (HE) je retka bolest koja se često pogrešno dijagnostikuje. Osim visokog nivoa antitela na tiroid-specifičnu peroksidazu (anti-TPO) i antitireoglobulin (anti-TG), neurofiziološki i psihološki testovi su korisni za dijagnozu. Veoma je retko prisustvo oligoklonskih traka u likvoru (CSF) ovih pacijenata. Predstavljamo pacijenta sa HE i oligoklonalnim trakama u likvoru sa dobrim kliničkim odgovorom na terapiju kortikosteroidima. **Prikaz slučaja:** Pacijent, 39 godina, iznenada je razvio fokalni neurološki deficit. Imao je povišena anti-TPO i anti TG antitela, oslabljenu koncentraciju po izveštaju psihologa i oligoklonalne trake u likvoru. Usporavanje električne aktivnosti mozga je normalizovano sa potpunim kliničkim oporavkom pacijenata, posle terapije kortikosteroidima. Pacijent je u kliničkoj remisiji 5 godina posle postavljanja dijagnoze. **Zaključak:** Oligoklonske trake u likvoru mogu biti od pomoći u dijagnozi HE s obzirom da je to još uvek slabo shvaćena bolest. Takođe, brza dijagnoza HE i lečenje kortikosteroidima su važni za potpuni oporavak ovih pacijenata.

Ključne reči: Hašimoto encefalopatija, cerebrospinalna tečnost, oligoklonalne trake

UVOD

Hašimoto encefalopatija (HE) je cerebralni poremećaj kod pacijenata sa autoimunim oboljenjem štitne žlezde [1]. Prvi slučaj HE sa visokom serumskom koncentracijom antitela na tiroid-specifičnu peroksidazu (anti-TPO) i antitireoglobulin (anti-TG), tiroiditisom, kognitivnim opadanjem i tremorom je opisao Brain 1966 [2].

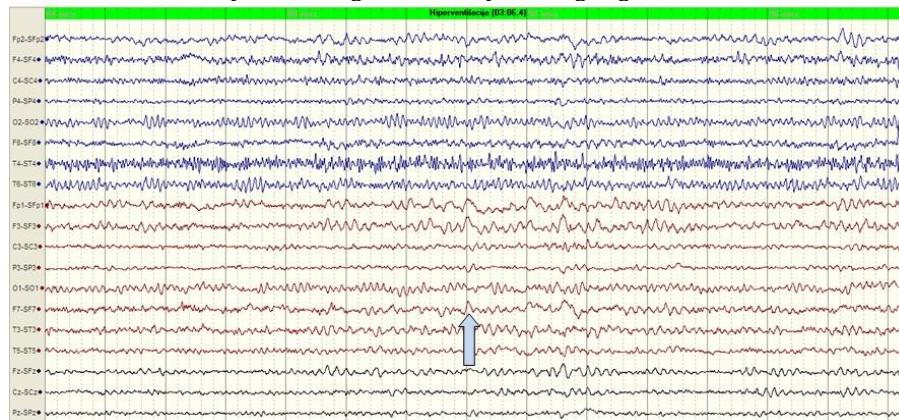
Danas je poznato da je prevalencija ovog poremećaja 2/100 000, pri čemu dominiraju žene (odnos polova 4:1). HE obično počinje u 5-toj ili 6-toj deceniji života [3]. Moguće kliničke manifestacije HE su kognitivno oštećenje, psihijatrijske manifestacije (konfuzija, smetnje u pamćenju, promena svesti od pospanosti u komu, gubitak pamćenja, psihotični simptomi), napadi, fokalni neurološki deficiti, poremećaji pokreta, glavobolja [4]. HE se smatra prazninama malih krvnih sudova mozga. Ovo je praćeno perivaskularnim limfocitnim zapaljenjem u moždanom tkivu, prisustvom nepoznatih patogenih autoantitela i imunih kompleksa kod nekih pacijenata sa HE, specifičnim vezivanjem anti-TPO antitela za astrocite i dobrom odgovorom na lečenje steroidima kao obeležjem dijagnoze [5]. Prisustvo oligoklonskih traka u likvoru

prijavljeno je u samo nekoliko slučajeva HE [6]. Predstavljamo slučaj pacijenta sa HE i oligoklonalnim trakama u likvoru (CSF) sa dobrim oporavkom nakon terapije kortikosteroidima.

PRIKAZ SLUČAJA

Muški pacijent, 39 godina star, je hitno hospitalizovan zbog prolazne konfuzije i afazije (koja se razvila iznenada) sa kasnjom amnezijom za taj period. Bio je normotenzivan sa normalnim srčanim statusom i normalnim neurološkim statusom u vreme hospitalizacije. Angiografija višeslojnog skenera je bila normalna. Na elektroencefalografiji (EEG) urađenoj istog dana, registrovana je intermitentna delta-teta aktivnost u levom frontotemporalnom delu mozga (Slika 1). Sledеćeg dana došlo je do spontanog i skoro potpunog oporavka govornih smetnji, ali je bilo poteškoća oko sećanja imena a konfuzija je i dalje postojala. Magnetna rezonanca glave i ultrazvuk karotidnog duplekss, napravljeni drugog dana, bili su normalni. Pacijent je imao glavobolje, smetnje u koncentraciji i pamćenju i povišena anti-TPO antitela u poslednjih nekoliko godina, iako je sve vreme imao normalan hormonski status štitne žlezde.

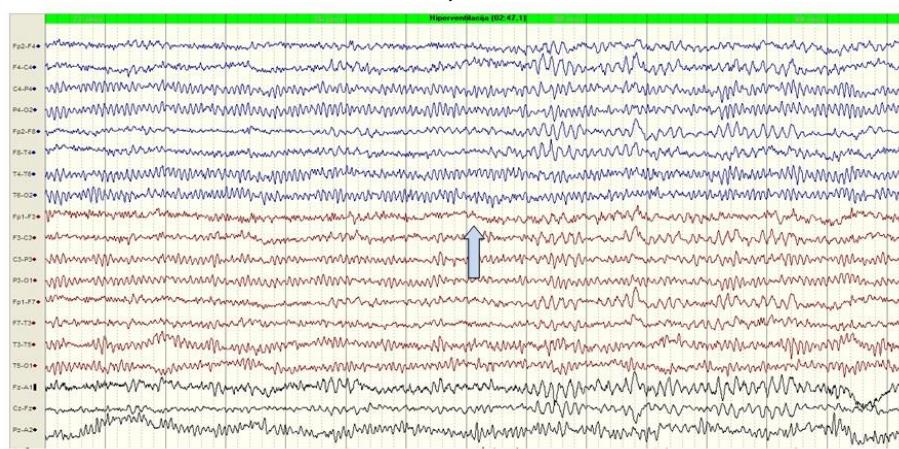
Slika 1. EEG prvog dana hospitalizacije: tokom hiperventilacije teta (oko 6 Hz) i delta (2-3 Hz) aktivnost preko levog frontotemporalnog regiona.



U laboratorijskim nalazima tokom hospitalizacije konstatovane su visoke vrednosti anti-TPO 127,2 IU/ml (0,0-5,7) i anti-TG 1405,47 IU/ml (0,0-4,11), praćene normalnim vrednostima tiroidnih hormona i normalnim ostalim laboratorijskim nalazima. U sadržaju proteina likvora od 0,58 g/l (0,15 – 0,45), bio je prisutan koeficijent albumina od 7,79 (povišen 5,7) sa pozitivnom oligoklonalnom trakom. Izveštaj kliničkog psihologa nije pokazao ni

kognitivnu efikasnost ni kognitivnu disfunkciju, ali je koncentracija bila narušena. Zbog subjektivnog osećaja slabosti u njegovoј desnoj ruci urađena je studija provodljivosti nerva (NCS) i otkrivena je blokada provodljivosti srednjeg nerva u desnoj kubitalnoj regiji. Registrovan je spontani oporavak na kontrolnom EEG-u (intermitentna theta aktivnost nad temporalnim regionima obe hemisfere) (Slika 2).

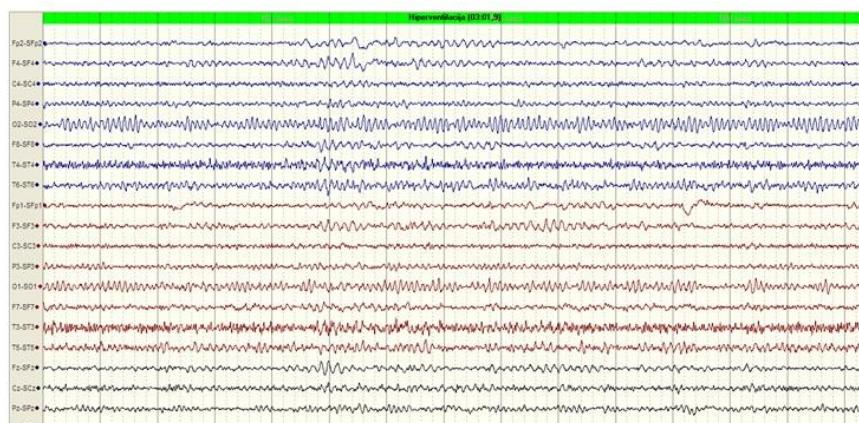
Slika 2. EEG nakon spontanog rešavanja govornih tegoba, a pre početka terapije kortikosteroidima: intermitentna aktivacija HV 6-7 Hz bilateralno



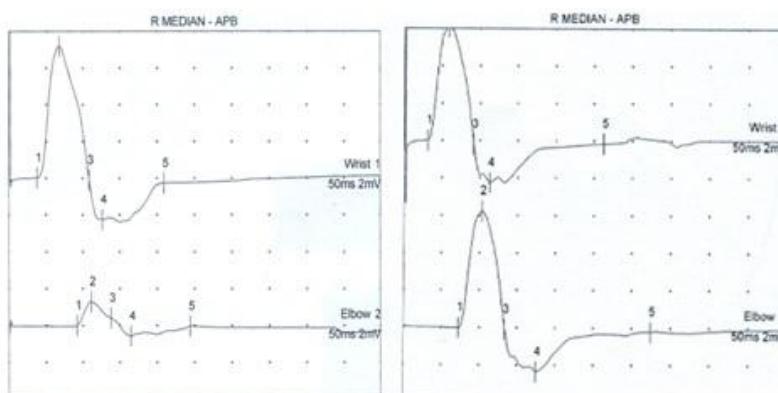
Takođe smo uradili neke dodatne testove kao što su: kulture likvora, autoimune analize, pregled lekova. Svi rezultati su bili normalni. Na osnovu prethodno navedenih nalaza, kod ovog pacijenta je postavljena dijagnoza HE i lečen je trodnevnom pulsnom terapijom kortikosteroidima (500 mg dnevno, iv) praćeno alternativnom oralnom terapijom

kortikosteroidima tokom narednih 6 meseci. Glavobolja se značajno smanjila i konačno prestala, a nakon početka terapije nije bilo konfuzije i smetnji u govoru. Klinički oporavak je praćen, uz neurofiziološki oporavak koji je zabeležen na EEG-u (Slika 3) i NCS-u (Slika 4.). Nije bilo novih kliničkih simptoma niti nekih znakova u narednih 7 godina.

Slika 3. EEG urađen nakon završene terapije kortikosteroidima: tokom hiperventilacije nema promene u osnovnim aktivnostima



Slika 4. Blok provodljivosti srednjeg nerva i normalni nalazi nakon nekoliko meseci terapije kortikosteroidima



DISKUSIJA

HE je veoma retko, slabo shvaćeno i često pogrešno dijagnostikovano oboljenje. Za dijagnozu HE neophodna su abnormalna povišenja tiroïdnih antitela: anti-TPO kod svih pacijenata i anti-TG kod polovine njih [7]. Kod ovog pacijenta oba antitela su umnožena više od stotinu puta, ali nije imao patoloških nalaza tiroïdnih hormona u vreme postavljanja dijagnoze. Zanimljivo je da su početni viši titri antitela na TPO u serumu povezani sa zadovoljavajućim ishodom [8]. Međutim, kako je visok titar plazma anti-TG antitela otkriven kod pacijenata sa B hepatitisom, hepatitisom C, kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 i infekcijom Helicobacter pilori, specifičnost plazma anti-TG antitela u dijagnozi HE je niska [9]. Osim prisustva visokog titra anti-TPO antitela i kliničke manifestacije, ne postoje dobro utvrđeni dijagnostički kriterijumi za HE, pa je HE

dijagnoza isključenja. Mora se imati na umu i isključiti široka lista diferencijalnih dijagnoza (npr. toksične metaboličke encefalopatije, meningoencefalitis, psihiatrijske bolesti, moždani udar, zloupotreba droga itd.). Kod našeg pacijenta tumor markeri, skrining lekova, laboratorijska analiza krvi i likvora i radiološka eksploracija mozga isključuju druge poremećaje koji se smatraju važnim u diferencijalnoj dijagnozi.

Prikazani pacijent je imao akutne smetnje govora, praćene konfuzijom i amnezijom, i rezidualnom glavoboljom nakon jednog dana spontane regresije simptoma. EEG nalazi su nespecifični za HE i najčešća EEG abnormalnost je usporavanje od blagog do teškog stepena, što se primećuje u više od 95% slučajeva. EEG nalazi se mogu koristiti za procenu odgovora pacijenata na terapiju steroidima [10]. Došlo je do značajnog

usporavanja EEG aktivnosti na dan nastanka deficit-a sa smanjenjem sledećeg dana posle spontane regresije simptoma bolesti kod prikazanog pacijenta. Po završetku lečenja i potpunog kliničkog oporavka, EEG se normalizovao.

Pregled likvora može biti potreban da bi se isključio infektivni ili drugi oblik autoimunog encefalitisa. Hiperproteinorahija je prisutna kod 85% pacijenata sa HE i smanjuje se sa lečenjem bolesti [11]. Abnormalno povišenje tiroidnih antitela u likvoru nalazi se kod 62–75% dijagnostikovanih pacijenata sa HE, koje nema kod zdravih osoba. Tiroidna antitela u likvoru mogu da perzistiraju posle kliničkog poboljšanja [12]. Prikazani pacijent je imao hiperproteinorahiju i pozitivne oligoklonalne trake u likvoru, što je veoma retko prisutno kod pacijenata sa HE. Većina pacijenata sa HE ima normalan nalaz mozga na Magnetnoj rezonanci, što se vidi u slučaju prikazanog pacijenta [13].

Dobar odgovor na terapiju steroidima je obeležje dijagnoze HE. Preporučuje se lečenje prednizonom (1-2 mg/kg dnevno). Tretman bi mogao početi visokom dozom IV

metilprednizolona (500–1000 mg/d), a zatim se nastavlja oralnim protokolom. Do 40% pacijenata doživljava potpunu remisiju nakon prvog kursa kortikosteroidne terapije [14]. Neki pacijentima bude bolje bez terapije steroidima. Spontana regresija simptoma kod pacijenta je postignuta nakon jednog dana, dok su preostali simptomi povučeni uključivanjem kortikosteroidne terapije. U slučajevima otpornim na kortikosteroide, treba dodati imunosupresivne lekove, kao što su azatioprin, ciklofosfamid i metotreksat ili imunomodulatornu terapiju kao što je davanje imunoglobulina intravenozno [15]. Pokazalo se da razmena plazme uklanja anti-TPO antitela i značajno ih smanjuje kod pacijenata sa HE, ali bez poboljšanja ni kliničkih ni neurofizioloških parametara [16]. Većina slučajeva ima dobre ishode.

Oligoklonalne trake u likvoru mogu biti od pomoći u dijagnozi HE s obzirom da je to još uvek slabo shvaćeno obolenje. Takođe, brza dijagnoza HE i lečenje kortikosteroidima su važni za potpuni oporavak ovih pacijenata.

LITERATURA:

1. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. Ann N Y Acad Sci 2008; 1142: 254–265.
2. Brain L, Jelinek JH, Baill K. Hashimoto's disease and encephalopathy. Lancet 1966; 2:512-14.
3. Chaigne B, Beaufils E, Jouan Y, et al. Hashimoto's encephalopathy. Rev Med Interne 2012;33: 390– 395.
4. Zhou JY, Xu B, Lopws J, Blamont J, Li L. Hashimoto encephalopathy: literature review Acta Neurol Scand 2017; 135: 285–290.
5. Blanchin S, Coffin C, Viader F, et al. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. J Neuroimmunol 2007;192:13–20.
6. Peschen-Rosin R, Schabert M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. Eur Neurol 1999; 41(2): 79-84.
7. Lee SW, Donlon S, Caplan JP. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. Psychosomatics 2011; 52: 99–108.
8. Litmeier S, Prüss H, Witsch E, Witsch J. Initial serum thyroid peroxidase antibodies and long-term outcomes in SREAT. Acta Neurol Scand 2016;134(6):452-457.
9. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016; 15: 391– 404.
10. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Clin Neurophysiol 2003; 114: 32–37.
11. Jamrozik Z, Janik P, Kiljański J, Kwieciński H. Hashimoto's encephalopathy.Case report and literature review. Neurol Neurochir Pol 2004; 38: 55–59.
12. Payer J, Petrovic T, Lisy L, Langer P. Hashimoto encephalopathy: a rare intricate syndrome. Int J Endocrinol Metab 2012; 10: 506–514.
13. Chen N, Qin W, Wei C, Wang X, Li K. Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: report of two cases. J Neurol Sci 2011; 300: 169–172.
14. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. Neurologist 2007;13:140–147.
15. Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 :455–456.
16. Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy: a case report and review of the literature. J Clin Apher 2015; 30: 188–192.

UDK 616-089:929 Dezol P.
COBISS.SR-ID 54127369

PJER-DŽOZEF DEZOL (PIERRE-JOSEPH DESAULT, 1744-1795)

Sladana Matić (1,2), Dragana Vučković (1), Ivana Glišović-Jovanović (1), Stefan Korica (1), Marko Simić (1), Katarina Gambiroža (1), Mihailo Ille (1,2)

(1) KLINIČKI CENTAR SRBIJE, KLINIKA ZA ORTOPEDSKU HIRURGIJU I TRAUMATOLOGIJU, PASTEROVA 2, BEOGRAD, SRBIJA; (2) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU, DR SUBOTIĆA 8, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Pjer-Džozef Dezol (Pierre-Joseph Desault) (1744-1795) je bio prvi francuski profesor hirurgije. Škola hirurgije koju je osnovao u bolnici Otel Dju (Hôtel-Dieu) je privlačila brojne studente kako iz Francuske, tako i iz drugih zemalja. Osnovao je Žurnal hirurgije (Journal de chirurgerie) 1791. godine kao arhiv najinteresantnijih kliničkih slučajeva. Uveo je brojna poboljšanja u svakodnevnu praksu i konstrukciju različitih hirurških instrumenata. Retko je objavljivao radove, pa su to kasnije činili njegovi učenici, bazirajući se na njegovom učenju. Hirurgiju je podučavao na inovativni način, na francuskom jeziku, sa puno demonstracije i prakse, te se s pravom smatra pretečom savremene medicinske nastave. Iako primarno hirurg, kliničkim posmatranjem Dezol je potpisao akt rođenja nefrologije, a smatra se, zajedno sa Šoparom (Chopart), i pionirom urologije. Njegov uticaj na razvoj medicinske nauke u Francuskoj je veliki, a posebno se ističu njegove sposobnosti organizacije bonice i izuzetna pedagoška aktivnost.

Ključne reči: Pjer-Džozef Dezol, bolnica Otel Dju, francuska hirurgija

Francuski anatomi i ugledni hirurg je rođen u selu Manji Verne (Magny-Vernois), malom mestu blizu Lura, 6. februara 1738. Godine [1], mada se na bisti starog Medicinskog fakulteta mogu naći podaci da je rođen 1744. godine (slika 1). Neslaganja postoje i o tačnom načinu pisanja njegovog prezimena, jer se u zvaničnim dokumentima nalaze i prezimena kao Dusaut, de Sault, Dessault^[2]. Kako Saison navodi u svojoj tezi iz 1970. godine, Dezol je u više navrata pomešan sa imenom jednog lekara, Pjer Dezol (Pierre Desault, 1675-1737) koji je živeo u gradu Bordo (Bordeaux). Dezolov nećak je tvrdio da je Dezol proglašen za plemića od strane Luja XVI i da je dobio grb, što je podatak koji se nije mogao sa sigurnošću utvrditi u dokumentaciji [2].

Rođen je u skromnoj porodici i trebalo je da se školuje za sveštenika, a obrazovanje je stekao od Jezuita. Međutim, vrlo rano se odlučio za studije medicine. Bio je učenik lokalnog berberina, a potom je osnovna znanja o anatomiji i ratnoj hirurgiji stekao u vojnoj bolnici u Belfortu. Zapisivao je istorijat bolesti ranjenika za koje je bio zadužen. Kako kasnije navodi Mari Fransoa Gzavije Biša (Marie François Xavier Bichat, 1771-1802), ova dokumentacija je sadržala razmišljanja koja su

delovala kao plod dugotrajnog iskustva. Omiljeni predmeti su mu bili anatomijska i matematika, te je često primenjivao osnovne matematičke principe u svojim anatomijskim istraživanjima. Preveo je Borelijev „De Motu Animalium“ sa beleškama i ilustracijama.

Izuzetno zainteresovan za topografsku anatomiju i hirurgiju, sa dvadeset godina dolazi u Pariz 1764. godine. Iako još uvek nije diplomirao, u zimu 1766. godine, otvorio je školu anatomije. Iste godine postaje član Hirurškog korpusa. Veoma uspešno je radio kao vanredni profesor od 1766. do 1776. godine. Školu anatomije koju je osnovao je počeo da posjećuju oko 300 studenata, od kojih su mnogi bili stariji od njega. Svoju tezu je odbranio 1776. godine, kao prvi autor u novim prostorijama Kraljevske hirurške akademije (Académie Royale de Chirurgie). Fransou Šopara

Slika 1. Dezolova bista

[https://commons.wikimedia.org/wiki/
File:Pierre_Joseph_Desault_09528.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pierre_Joseph_Desault_09528.jpg)



(François Chopart, 1743-1795) je upoznao u Praktičnoj školi (*L'Ecole pratique*) i ostali su odani prijatelji do kraja života. 1782. postaje hirurg bolnice *D la Charité* (De la Charité). U ovoj bolnici je upoznao Luja Debua d Rošfora (Louis Desbois de Rochefort, 1750-1806) i njegovog zamenika J.N. Korvisara (J.N. Corvisart, 1755-1821), čije su klinike u to vreme bile veoma poznate [1].

Oženio je Margerite Tuvna (Marguerite Thouvenin) u februaru 1782. godine, a dve godine kasnije je dobio sina Aleks-Pjer-Matijasa (Alexis-Pierre-Mathias).

Postao je hirurg u bolnici *Otel Dju* (Hôtel-Dieu) 1785. godine (slika 2). Nakon smrti Moroa (Moreau), povereno mu je gotovo celo

Slika 2. Bolnica Otel Dju

Slika preuzete sa: <https://thisisislyon.fr/things-to-do/historical-monuments/hotel->



hirurško odeljenje te bolnice. Kako opisuje Tenon (1724-1816) u bolnici *Otel Dju* je vladala ogromna nemaština i uslovi su bili veoma loši. Za nekoliko meseci, kao šef hirurgije, Dezol je promenio način upravljanja, unapredio negu bolesnika i uveo predavanja, te je ova bolnica dobila svoju edukativnu ulogu. Dezol se distancirao od hirurške akademije i zastarelih postupaka u bolnici *Otel Dju*. Ovaj konflikt je trajao od 1787. do 1789. godine. Tokom narednih nekoliko godina je prepoznat kao jedan od vodećih francuskih hirurga. Školu anatomije i hirurgije je pohađao veliki broj studenata, ne samo iz svih delova Francuske, već i iz drugih zemalja. Obično je u bolnici bilo oko 100 studenata, a njegovo znanje su primenjivali i mnogi hirurzi Francuske armije. Bio je reformator i same hirurgije i načina njenog podučavanja. Uveo je brojna poboljšanja u svakodnevnu praksu i konstrukciju različitih hirurških instrumenata [3].

Dezol je provodio većinu svog vremena u bolnici *Otel Dju*. Pravio je vizite, previjao bolesnike, izvodio operacije pred studentima u

amfiteatru, kao i obdukcije. Redovno je držao predavanja, ispitivao studente i pratio njihov rad sa pacijentima. Njegov pedagoški program je bio spoj anatomije, operativne prakse i klinike. Smatrao je da je ovakva praksa osnovni način njihovog obrazovanja. Predavanja su izvođena na francuskom, a ne na latinskom, i sadržala su usmeni i praktični deo. Student Lui Mari Lavernji (Louis-Marie Lavergne, 1756-1831) iz Bretona je predavanja iz anatomije zapisao u 23 sveske u Parizu između 1780. i 1781. godine, koje je sačuvao njegov potomak, doktor Ru de La Vinj (Roüault de La Vigne) iz Remea (Rennes). Metod izlaganja u ovim rukopisima je čisto deskriptivni.

Osnovao je „Žurnal hirurgije“ (Journal de chirurgerie) 1791. godine kao arhiv najinteresantnijih

kliničkih slučajeva, koji su uređivali studenti.

Dezol je retko samostalno

objavljivao radove, već je to prepuštao svojim učenicima.

Zajedno sa Šoparom je objavio „Lečenje hirurških bolesti“ (Traitè des maladies chirurgicales) 1779. godine. Među studentima se posebno istakao Biša (slika 3), koga je

Dezol primio u svoj dom i poverio mu deo svojih obaveza, posebno privatnu praksu [1]. Dve godine nakon učiteljeve smrti, 1797. godine, on je napustio hiruršku praksu i postao fiziolog. Dezolovo delo bi nestalo iz istorije medicine da Biša nije objedinio sve njegove lekcije u hirurškom žurnalu i objavio ih u vidu nekoliko knjiga. Njegove hirurške doktrine je objavio u „Dezolovim hirurškim radovima“ (Oeuvres chirurgicales de Desault, 1798-99). Kasnije je napisao traktat o hirurškim operacijama u tri toma, kao i o prelomima i iščašenjima, koji je 1805. preveden na engleski i doživeo tri američka izdanja.

O Dezolovoj slavi u bolnici *Otel Dju*, Biša navodi: „Imao je veliku pozornicu i pokazao veliki talenat, imao plodna polja i sejao je otkrića, svake godine je imao entuzijazam 400 studenata da im prenese svoja znanja“. To je bila primena, kako Biša prenosi, formule Antoana Fransoe d Forkva (Antoine-François de

Slika 3. Dezol i njegov

učenik Biša

<https://www.alamy.com/stock-photo/desault.html>



Fourcroy, 1755-1809): „Malo čitati, puno toga videti, puno toga raditi, to će biti osnova novog obrazovanja.” [3].

Dezol je unapredio i obnovio hiruršku tehniku. Uklanjao je tumore i koristio gipseve i katetere za lečenje svojih pacijenata. U grudnoj hirurgiji, lečio je tumore lekovima i različitim hirurškim metodama. Uradio je kliničku studiju o rektalnom i analnom karcinomu, lečio je prelome vrata butne kosti, a unapredio je i tretman preloma gornjeg ekstremiteta. Dezolov zavoj se koristi sa fiksiranje lakta za bok pacijenta i koristi se kod preloma humerusa (slika 4). Takođe je lečio i ulkuse potkoljenice gipsanom imobilizacijom sa postepenim pritiskom [1].

Slika 4. Dezolov zavoj

<https://www.ingentaconnect.com/content/wk/bpo/2017/00000037/00000003/art00003?crawler=true&mimetype>



na onu koja je posledica poremećaja telesnih tečnosti i onu koja je posledica poremećaja u radu bubrega. Primetio je da je ova prva bezbolna, da joj prethodi žed, suva koža i znaci dehidracije, a da ukazuje na poremećaj metabolizma, bez postojanja problema u radu bubrega, dok je druga posledica zapaljenja ili destrukcije dela bubrega ili bubrega u celini. Definisao je supresiju ili retenciju urina kao bolest kod koje se u bubrežima ne produkuje urin, a uzroke je podelio na zapušenje krvnih sudova bubrega, začepljenje sekretnih tubula gnojem ili krvljui obostranu upalu bubrega. Ova klasifikacija je prevashodno anatomska i zasniva se na njegovim nalazima sa autopsija. U „Žurnalu hirurgije” i „Lečenju hirurških bolesti”, opisao je na 45 strana kliničku sliku simptoma koji nisu uzrokovani nekom lezijom, odnosno nisu hirurške prirode, a ostatak je posvetio litijazama, retencijama i inkontinencijama. Njegovo interesovanje za patologiju urinarnih kanala datira još od 1776. godine kada je svojom tezom obradio modifikaciju jednog Hokinsovog

Dezolova klinička posvećenost i opservacije su mu otvorile put ka novom polju u medicini, polju nefrologije [1]. Posmatrao je svoje nalaze kao patofiziolog, prepoznao je poliuriju (ili kako se to nazivalo, dijabetes) i delio je

instrumenta (Hawkins) za vezikalnu litotomiju [5]. Nešto kasnije se zainteresovao za gumene bužije koje su počele da zamenjuju srebrne sonde, za tretiranje poodmaklih slučajeva gonoreje. Dezol je proširio upotrebu ovog instrumenta za tretiranje opstrukcije donjeg urinarnog trakta. Šopar je 1791. objavio „Lečenje urinarnih bolesti” (Traitè des maladies urinaries), u kome je ponovo koristio beleške sa Dezolovih časova o poremećajima sekrecije i ekskrecije urina. Jedan vek kasnije, u Istoriji hirurgije, njima dvojici se obezbeđuje mesto kao pionirima urologije. Odmah posle njihove smrti medicinsko interesovanje za urinarna oboljenja opada, te je Dezolov rad odmah zaboravljen. Da je njegov rad preživeo, predstavljao bi osnovu moderne nefrologije.

Poslednje godine Dezolovog života su obeležili ružni događaji. Kao žrtva mržnje jednog sudije, odveden je pred sud 1792. godine. Prema podacima iz francuske enciklopedije [4], saslušavan je dva puta u 1792. godini, a 28. maja 1793. je uhapšen dok je držao predavanje i odveden u zatvor u Luksemburgu. Ovaj zatvor je predstavljao samo jedan korak do gilotine. Posle tri dana je oslobođen, zahvaljujući zajedničkom uticaju njegovih pacijenata i učenika. Trideset prvog maja 1795. godine, posetio je prestolonaslednika Luja XVII, sina kralja Luja XVI zbog teške bolesti. Ubrzo nakon toga, 1. juna, Dezol je umro od ataksične groznice [7]. Postojala je sumnja da se radilo o trovanju, jer Dezol nije htio ništa da uradi protiv mladog Luja XVII, a ovaku sumnju je dodatno produbila i vrlo brza Šoparova smrt koji je takođe učestvovao u lečenju prestolonaslednika. Ove tvrdnje su opovrgnute obdukcijom koju je sproveo Biša.

ZAKLJUČAK

Dezol je bio klinički lekar i prevashodno hirurg. U svakom trenutku rada, bio je i odličan pedagog. Međutim, nije pisao, a beleške sa njegovih predavanja su zapisali njegovi studenti. Sve knjige su se pojavile posle njegove smrti. Pti (Petit) piše: „Dezol je gajio predrasude prema medicini, smatrao je da se bazira na pretpostavkama, da je hrana šarlatanima” a njega su zanimale samo precizne činjenice [3]. Njegovi medicinski podaci su bili tačni, mada nije pokušao da ostvari sistematizaciju patologije [6].

Kako Biša navodi, Dezol je bio ubedjen da je podučavanje medicine najbolji način usavršavanja iste. Smatrao je da treba biti jasan,

početi od opserviranih i tačnih činjenica, razmisliti pre delovanja, pratiti evoluciju bolesti i poreediti slične slučajeve. Držao se podalje od

Univerziteta i Akademije, jer nije voleo hipoteze i rasprave. Živeo je i radio isključivo kao bolnički lekar.

LITERATURA:

1. Richet G, Bisaccia C, De Santo NG. P.J.Desault and the birth of nephrology [between 1785 and 1795]. *J Nephrol*. 2003; 16(5): 754-9. PubMed PMID:14733425
2. Huard P. Evelyn Saison, Un pionnier de la chirurgie moderne: Desault. In: *Revue d'histoire des sciences*. 1972;25(1): 95-6.
3. De Santo NG, Bisaccia C, De Santo LS, Cirillo M, Richet G. Pierre-Joseph Desault (1738-1795)- a forerunner of modern medical teaching. *J Nephrol* 2003; 16(5): 742-53. Pub Med PMID:14733424
4. Library Index [internet]. 9th Edition of Encyclopedia Britannica [cited 2015 Mart 01]. Available from: https://www.encyclopedia.com/science/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/pierre-joseph-desault-_cf_chl_captcha_tk_=pmd_5NcjrlQtLhcaKAICz7dN8yD6zAd592Re1LY4eCKWj5k-1631775015-0-gqNtZGzNAxCjcnBszQil
5. Cooper S. A dictionary of practical surgery. 4th ed. London: Rooke Books; Litotomy 1822; 776,780,786,789,790.
6. Olivier C. [Pierre Joseph Desault(1738-1795)]. *Chirurgie* 1970; 96(1): 26-36. Pub Med PMID:4928460
7. Ripley G, Dana CA. The american cyclopaedia - popular dictionary of general knowledge. New York: D. Appleton And Company; 1873.

UDK 355.72(497.11)"18/19"
COBISS.SR-ID 54009865

SANITETSKA SLUŽBA U SRBIJI DO PRVOG SVETSKOG RATA

Ana Mandić, Milan Mandić

DOM ZDRAVLJA SREMSKA MITROVICA, SREMSKA MITROVICA

Sažetak: Moderna medicina u Srbiji počela je da se razvija tek nakon oslobođenja od Turaka u Drugom srpskom ustanku 1815. Prvi evropski obrazovani lekari došli su u Srbiju 1819, po nalogu kneza Miloša. Vojna sanitetska služba, zadužena za sistematsko lečenje i brigu o ranjenim i bolesnim srpskim vojnicima, osnovana je 1835. godine. Prvi vojni lekari i načelnici srpskog saniteta bili su stranci, dr Emerih Lindenmajer (1806-1884) i dr Karlo Beloni (1812 -1878), koji su osnovali vojne bolnice u Beogradu, Ćupriji i Paraćinu. U vreme srpsko-turskih ratova (1876-1878), Srbija je imala svega 19 vojnih lekara na oko 130.000 vojnika, divizije su imale samo previjališta za prvu medicinsku pomoć, a postojao je i jedan sanitetski brod za evakuaciju ranjenika. Strane lekare nasledili su srpski lekari školovani u Beču, dr Vladan Đorđević (načelnik saniteta 1877-1884), dr Mihajlo Mika Marković (načelnik saniteta 1886-1903) i dr Lazar Genčić (načelnik saniteta 1909-1915). Broj vojnih lekara je do 1885 (srpsko-bugarski rat) povećan na po jednog lekara na 1.000 vojnika, a svaka divizija (5.000 vojnika) dobila je poljsku bolnicu sa 200 kreveta i sanitetsku četu sa 5 lekara i 100 bolničara. Do balkanskog rata (1912) otvoreno je 5 stalnih vojnih bolnica sa hirurškim odjeljenjima, a sanitetske čete divizija imale su po 4 lekara i 450 bolničara, i po 4 poljske bolnice za 400 ranjenika. Za evakuaciju i lečenje ranjenika prvi put su korišćeni i sanitetski vozovi. Higijensko-epidemiološka služba bila je zanemarena, te su bile česte pojave dizenterije, trbušnog tifusa i malarije: samo od kolere umrlo je 1913. godine preko 5.000 srpskih vojnika.

Ključne reči: istorija medicine, vojna medicina, sanitetska služba, srpsko-turski ratovi, balkanski ratovi, ratna hirurgija, poljska bolnica.

Nastanak i razvoj vojne medicine u Srbiji

Vojna sanitetska služba, u smislu organizovane medicinske pomoći ranjenim i bolesnim vojnicima pod pokroviteljstvom države, razvila se u Srbiji relativno kasno. Dok je organizovana sanitetska služba, sa vojnim lekarima, hirurzima i bolničarima u svim većim jedinicama i vojnim bolnicama (stalnim i privremenim - poljskim, na samom ratištu) izdržavanim o trošku države, u Evropi već krajem 18. veka postojala u svim razvijenim državama (u Španiji od 1551, u Francuskoj od 1591, u Pruskoj od 1640, a u Rusiji od 1706. godine), u Turskoj, čiji je Srbija u to vreme bila pašaluk, nega ranjenih i bolesnih vojnika bila je u to vreme privatna stvar samih boraca, koji su na bojištu zbrinjavani spontano, bez ikakve organizacije, a zatim puštani kućama da se leče o svom trošku. Iz spisa Vuka Karadžića zna se da je posle boja na Mišaru (1806), gde je teško ranjen (sabljom u teme i desnu ruku), ustanički starešina Luka Lazarević morao sam da se izvuče iz boja i sam sebi previje rane; kad je posle boja došao Karađorđu, vožd je povikao: 'Idi pop Luko

kući te se leči...' A pop Luka mu odgovori: 'Nemo' me terati kući, ako Boga znaš, sve će ovo mene do sutra proći.' Prota Mateja Nenadović navodi da su Luki rane zatim isprali ljutom rakijom, i da je čitav dan i noć držao krpe pune rakije po ranama, te su se ujutro već uhvatile kraste, koje je posle mazao zejtinom, ali je zavoje nosio još nekoliko meseci. Vuk Karadžić takođe поминje da je godine 1807. pri osvajanju Užica teško ranjeni Miloš Obrenović (puščano zrno udarilo ga je iznad leve bradavice i izašlo kroz pleću) na platnu razapetom između tovarnih konja prenet u Beograd, nekom Hećimu Tomi, koji ga je posle 10-12 nedelja izlečio [1,2]. S obzirom da su i najuglednije starešine kao ranjenici bili prepušteni sopstvenim sredstvima, možemo zaključiti kako su prolazili obični borci, koji nisu imali ni slugu, ni novca za lekare. Dr Vladan Đorđević u svojoj Istoriji srpskog vojnog saniteta (1879) navodi da su srpski ustanici već 1804. godine na bojištu imali zavojišta ili ambulancije (previjališta), gde je pružana prva pomoć ranjenicima, koji su zatim otpuštani kućama, da se leče o svom trošku [3].

Srbima su u to vreme bili dostupni samo samouki narodni vidari i travari, kojih je bilo u svakom većem selu (prota Mateja Nenadović u svojim Memoarima pominje kao darovitog vidara bivšeg hajduka Jovana Vrbicu, koji je u Topoli sve ranjenike lečio i puščana zrna iz rana vadio [4]), i malobrojni turski i grčki gradski lekari-hećimi. Hećimi su učili lekarski i apotekarski zanat kroz praksu kod starijih majstora, bez medicinskih knjiga, kao i druge zanatlje onog vremena: njihovo znanje i mogućnosti bile su male (hirurgijom se uopšte nisu bavili, a rane su lečene konzervativno, zavojima i melemima), a ugled u društvu na nivou prostih zanatlja ili slugu. Vuk Karadžić navodi da su svi Srbi koji su imali novca, prelazili u Austriju da se leče: knez Miloš je dobavio prve školovane lekare iz Evrope tek 1819, ali samo za sebe i svoju porodicu. Iako je Miloš učenim lekarima iz Austrije obećavao velike plate (po 600 talira mesečno, više od svih činovnika u Srbiji), ipak je odziv u početku bio slab, pošto su i knjaz i druge srpske starešine tog vremena tretirali i najučenije doktore medicine kao najprostije sluge. Tako je knez Miloš očekivao od svog lekara da ga oblači, obuva mu papuče i bude uz njega od zore do mraka, većinom na nogama, kao i druga posluga, dok se od doktorove žene tražilo da poslužuje za stolom u znatnijim prilikama. Zbog takve službe ga je već 1821. napustio dr Aleksandridi (poreklom Grk), a 1832. i Milošev prvi lekar, dr Jovan Stejić, rodom iz Vojvodine [5]. Međutim, usluge ovih lekara bile su ograničene samo na Milošev dvor; Vukov predlog da se u Kragujevcu osnuje besplatna narodna bolnica za venerične bolesti (u vreme velike epidemije 1829) o trošku države, knez je grubo odbio (sa rečima kad nas нико nije lečio, nećemo ni mi nikoga). Prva narodna bolnica osnovana je tek 1832. u Požarevcu [6].

Razvoj moderne medicine u Srbiji, koja je tek 1830. i zvanično, mada nepotpuno, oslobođena od Turaka (hatišerifom iz 1830. dobila je pravni status vazalne kneževine u Osmanskom carstvu, sa pravom da drži malu vojsku i organizuje zvanične organe državne uprave), tekao je relativno sporo, u skladu sa skromnim materijalnim i političkim mogućnostima tek obnovljene srpske države. U Srbiji se vojni sanitet organizuje tek 1835, kada je vojnom popećitelju (ministru) stavljeno u zadatku da se stara o zdravlju vojnika. U Beogradu je 1837. formirana prva vojna bolnica

(Špitalj soldački), a prema Ustavu iz 1838. u sastav službenog odeljenja Glavnog štaba srpske vojske uveden je i lekar. Prvi vojni lekar u štabu srpske vojske bio je dr Emerih Lindenmajer (1806-1884), poreklom Nemac iz Banata, koji je 1854. imenovan za načelnika sanitetskog odeljenja u Popećiteljstvu vnutrenih dela. U toku svog mandata osnovao je prve srpske vojne bolnice u Beogradu, Kragujevcu i Ćupriji, uveo karantine na granicama i pokušao da uvede higijensko-epidemiološke mere u vojsci. Objavio je i prvu istoriju srpskog saniteta na nemackom jeziku (1876) [9]. U sastavu Administrativnog odeljenja Vojnog ministarstva formiran je 1862. i vojni sanitet. Prilikom turskog bombardovanja Beograda 1862. (nakon incidenta na Čukur-česmi), srpska vojska u gradu organizovala je 4 zavoja ili hirurgičeska mesta [3]. Zakonom o Ustrojstvu voenog Ministarstva iz 1864. regulisana su i mnoga pitanja Sanitetske službe: bolnice su podeljene u stalne i privremene, predviđena su slagališta bolničkog pribora i lekova, a u sastavu sanitetske službe predviđeni su lekari, hirurzi i apotekari. Vojni lekari i apotekari dobili su 1875. oficirske činove [7]. Prvi načelnik srpskog vojnog saniteta (od 1858. do 1877) bio je dr Karlo Beloni (1812-1878), slovački lekar u službi srpske vojske od 1836, koji je za potrebe obrazovanja domaćih kadrova napisao prvi medicinski udžbenik na srpskom jeziku - Poučenje za bolničarsku ili sanitetsku trupu (1866) [10]. Glavni apotekar srpske vojske u to vreme bio je Alojz Helih (1843- 1902), poreklom Čeh, koji je 1872. stupio u srpsku vojsku i stigao do čina majora [12].

Od srpsko-turskih do balkanskih ratova

Pred srpsko-turski rat (1876-1878) u sastavu Ekonomskog odeljenja Ministarstva vojnog, formirano je Sanitetski odsek, a u brigadama i divizijama narodne vojske sanitetska odeljenja; pored toga formirano je i više poljskih bolnica [7]. Na čelo srpskog vojnog saniteta postavljen je 1877. dr Vladan Đorđević (1844-1930), kasniji političar i predsednik vlade poslednjih Obrenovića (1897-1900), vojni hirurg obrazovan u Beču (doktorirao 1869), koji se odmah prihvatio najnužnijih reformi, uključujući i pisanje prvih medicinskih udžbenika na srpskom jeziku - Načela vojne higijene (1874), Sanitetska služba na bojištu (1875) i Landsbergerova ratna hirurška tehnika (1887), od kojih su prva dva objavljena pred sam rat.

Osnovao je 1872. Srpsko lekarsko društvo i pokrenuo časopis Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, a 1876. osnovao je srpsko društvo Crvenog krsta [11].

U ratu 1876. Srbija je mobilisala ukupno 124.000 vojnika, uz još 5.000 ruskih dobrovoljaca. Srpska sanitetska služba imala 19 vojnih lekara, 5 lekarskih pomoćnika, vojnog apotekara, 4 apotekarska pomoćnika i potrebno sanitetsko osoblje iz građanstva. Divizije, jačine oko 5.000 vojnika, imale su zavojiste (previjalište), gde je pružana opštemedicinska i prva hirurška pomoć ranjenicima, a korupsi po 3 poljske bolnice (na samom ratištu), gde su zbrinjavani teži ranjenici pre transporta u vojne bolnice u Beogradu, Kragujevcu i Ćupriji. U toku 1877. u korpusima su obrazovana sanitetska odeljenja, 2-6 poljskih bolnica (ukupno 18) i korpusni sanitetski depo. U većim mestima u Srbiji formirane u 23 rezervne i 3 stalne bolnice [7]. Koliko je vojno medicinsko osoblje u Srbiji u to vreme bilo malobrojno, najbolje se vidi po tome što je na samo 19 vojnih lekara bilo oko 130.000 boraca - drugim rečima, po jedan lekar na 7.000 vojnika. Uprkos nedovoljnem broju zdravstvenih radnika i oskudici u lekovima i zavojnom materijalu, srpski sanitet je u toku rata zbrinuo oko 5.410 ranjenih vojnika i oficira [8].

Srpsko-turski rat 1876-1878. jasno je pokazao materijalne i organizacione nedostatke vojnog saniteta i zdravstvene zaštite vojske i stanovništva u Srbiji tog vremena, pa se ubrzano pristupilo reformama i ulaganju u razvoj sanitetske službe. Prema Zakonu o ustrojstvu vojske iz 1883. sanitetska služba je dobila autonomiju: pri Ministarstvu vojnom formirano je posebno sanitetsko odeljenje, a u divizijskim štabovima uvedeni su referenti saniteta. Radi daljeg razvoja sanitetske službe u vojsci, formiran je 1884. i sanitetski vojni komitet [7].

U srpsko-bgarskom ratu 1885. divizije su imale sanitetsko odeljenje i po jednu sanitetsku četu, sa ukupno 5 lekara, apotekarom, komesarom (intendantom) i 80-100 bolničara, na oko 5.000 vojnika. Svaka divizija imala je i posebnu bolnicu od 200 kreveta, koju su opsluživali 3 lekara, 2 asistenta, dva apotekara, blagajnik, troje sanitetskih kola (sa konjskom zapregom) i veći broj mobilisanih seljačkih kola za evakuaciju ranjenika [7]. Ukupni srpski gubici u kratkotrajnom ratu iznosili su oko 750 poginulih i 4.600 ranjenih boraca [8]. Napredak je bio osetan: za samo 7 godina, od 1878. do 1885., broj raspoloživih lekara u srpskoj vojsci

povećan je sa 1 na 7.000, na 1 na 1.000 vojnika, što se odrazilo na znatno veći procenat zbrinutih ranjenika, koji su se potpuno oporavili.

Za vreme srpsko-turskih ratova 1876-1878. rečni motorni brod Deligrad adaptiran je u sanitetski brod za prevoz lakših ranjenika srpske vojske, a na šlepnu broj 4 montirana su nosila sa držačima za prevoz teških ranjenika. Sačuvani dokumenti iz 15. veka pokazuju da je despot Đurađ Branković (1427-1456) imao na Dunavu lake lađe (šajke) za prevoz i negu ranjenika do bolnice u Smederevu [7].

Od balkanskih ratova do Prvog svetskog rata

Poslednjih godina 19. veka otvorena su hirurška odeljenja u divizijskim bolnicama u Beogradu, Nišu, Kragujevcu, Valjevu i Zaječaru i podignut Pasterov zavod u Nišu (1900), zaslužom dr Mihaila Mike Markovića (1847-1911), koji je bio na dužnosti načelnika vojnog saniteta od 1886 do 1903. Jedan od najznačajnijih organizatora saniteta srpske vojske do prvog svetskog rata, objavio je raspravu Nekoliko reči o uzrocima velikog procenta poboljevanja i umiranja u našoj vojsci (u listu Ratnik, 2/1893) i prvu srpsku Ratnu sanitetsku službu (Beograd, 1890) [13]. Pred balkanske ratove načelnik vojnog saniteta bio je dr Lazar Genčić (Zaječar, 30. aprila 1868 - Beograd, 30. septembra 1942), sanitetski pukovnik srpske vojske. Pošto je završio Medicinski fakultet u Beču 1892. i specijalizirao hirurgiju, vratio se u Srbiju i u Kragujevcu otvorio Prvo hirurško odeljenje Vojne bolnice. Od 1909. bio je načelnik sanitetskog odeljenja, a u Balkanskim ratovima i Prvom svetskom ratu (do kraja 1915) bio je načelnik saniteta Vrhovne komande. U Beogradu je 1912. osnovao prvi sanatorijum u Srbiji – Vračar [14].

Do kraja Prvog svetskog rata Srbija nije imala Medicinski fakultet (Medicinski fakultet u Beogradu osnovan je tek 1920), pa je svo više medicinsko osoblje moralo biti školovano u inostranstvu, većinom u Austro-Ugarskoj (u Beču i Pragu). Pokušaji obrazovanja srednjeg stručnog medicinskog kadra u Srbiji učinjeni su tek početkom 20. veka. Prva Vojnosanitetska škola organizovana je 1901. za pripremanje srednjeg sanitetskog osoblja. Primani su mladići od 15-19 godina sa završena 4 razreda gimnazije ili realke. Školovanje je trajalo 3 godine. Prestala je sa radom početkom Prvog balkanskog rata 1912. [12]. Pored toga, po francuskom uzoru, u srpskoj

vojsci su organizovani kursevi za nosioce ranjenika, i vojnohigijenski kursevi za osposobljavanje lekara za rad u regrutnim komisijama i za suzbijanje malarije [7].

U balkanskim ratovima (1912-1913) sanitetska služba srpske vojske organizovana je po ugledu na ruski i austrougarski ratni sanitet [7], ali kadrovske i materijalne mogućnosti Srbije nisu dozvoljavale da se bilo koji sistem sproveđe u potpunosti. Od sanitetskog osoblja pukovi su imali 1-2 lekara, 56 bolničara (iz divizijske čete), a još 64 vojnika pomagala su pri izvlačenju i nošenju ranjenika. Divizije su imale sanitetsku (bolničarsku) četu (sa 4 lekara, jednim apotekarom, jednim medicinarom i 450 bolničara, od kojih je svakom puku upućivano po 56) i 4 poljske bolnice opremljene za 100 ranjenika i jednim šatorom za 14-16 ležišta. Za evakuaciju ranjenika upotrebljavane su bataljonske dvokolice s konjskom vučom, velika dvoosovinska ranjenička kola iz sastava divizijske sanitetske kolone, a često i seljačka kola. Korišćeni su po prvi put u Srbiji i sanitetski vozovi, sa posebnim vagonima za operacije i previjanje. Higijensko-epidemiološka služba bila je, međutim, zanemarena, a lična higijena vojnika slaba, te su bile česte pojave dizenterije, trbušnog tifusa i malarije. Samo od kolere umrlo je 1913. preko 5.000 srpskih vojnika [7].

Sanitetski vozovi, opremljeni za evakuaciju i lečenje ranjenika i bolesnika, sa medicinskim osobljem i posebnim vagonima za ambulantu sa apotekom, kuhinju i bolesničke postelje, prvi put su upotrebљeni u Krimskom ratu (1853-1856) i Američkom građanskom ratu (1861-1865). Njihovo korišćenje u Evropi počelo je 1866. u Nemačkoj (Austrijsko-pruski rat 1866), 1870. u Francuskoj (Francusko-pruski rat 1870-1871), a 1876. u Rusiji (Rusko-turski rat 1877-1878). Kapacitet sanitetskog voza iznosio je 15-20 vagona, sa 18 ležaja ili 58-75 sedišta po vagonu. Srpska vojska je prvi put upotrebila sanitetske vozove u Prvom balkanskom ratu (1912) - imala je dva sanitetska voza na pruzi Beograd-Ristovac i jedan na pruzi Stalać-Užice. Od osoblja sanitetski voz je imao lekara-sanitetskog oficira (ujedno komandira voza), lekarskog pomoćnika, apotekara, podoficira i 24 bolničara. Voz je mogao da primi oko 200-400 sedećih i 180-200 ležećih ranjenika i bolesnika. U oktobru 1914. formirana su još dva sanitetska voza [7].

ZAKLJUČAK

Srbija je u Prvi svetski rat (1914. godine) ušla sa ukupno 450 lekara i istom organizacijom sanitetske službe kao u balkanskim ratovima. U pukovima su postojala pukovska previjališta, u divizijama bolničarske čete, divizijska zavojišta i poljske bolnice, a u pozadini rezervne i stalne vojne bolnice. Evakuacija ranjenika i bolesnika vršena je sanitetskim kolonama i sanitetskim vozovima [7]. Bio je to ogroman napredak srpske sanitetske službe koja je 1836. imala samo dva lekara. Medicinska pomoć dostupna ranjenim i bolesnim vojnicima za to vreme napredovala je od prostih vojnih previjališta (gde je ranjenicima pružana samo osnovna prva pomoć) do poljskih i stalnih vojnih bolnica, u kojima su do 1912. postojala i hirurška odeljenja. U Srbiji su 1878. postojale samo tri stalne i 23 rezervne vojne bolnice, dok ih je 1915. bilo preko 90, sa preko 100.000 bolesničkih kreveta. Dok su za evakuaciju ranjenika u srpsko-turskim ratovima korišćene mobilisane seljačke taljige sa volovskom vučom (uz jedan sanitetski brod), do 1885. uvedene su bolničke dvokolice i kola sa konjskom vučom, a do 1912. i sanitetski vozovi. Uprkos velikom napretku u organizaciji zbrinjavanja ranjenika, veliki nedostatak vojne medicine u Srbiji bilo je potpuno odsustvo higijensko-epidemiološke službe i protivepidemijskih mera. Od kolere je 1913. umrlo čak 5.000 srpskih boraca, dok je velika epidemija pegavog tifusa 1914-1915. odnela 87 lekara i preko 30.000 boraca. Tek od 1915. su uz pomoć Saveznika preduzete organizovane epidemiološke mere. Zbog nedostatka domaćih kadrova, prvi vojni lekari u Srbiji sredinom 19. veka bili su stranci u srpskoj službi - nemački lekar dr Emerih Lindenmajer, od 1838. prvi šapski lekar srpske vojske, i slovački lekar dr Karlo Beloni, načelnik srpskog vojnog saniteta od 1858-1877. Njih su nasledili srpski lekari školovani u inostranstvu, koji su imali odlučujući uticaj na razvoj i modernizaciju srpske sanitetske službe: dr Vladan Đorđević (načelnik saniteta 1877-1884), dr Mihailo Mika Marković (načelnik saniteta 1886-1903) i dr Lazar Genčić (načelnik saniteta 1909-1915).

LITERATURA:

1. Vuk Stefanović Karadžić, Istorijski spisi, Prosveta, Beograd. 1969;95.
2. Prota Mateja Nenadović, MEMOARI, Antologija SRPSKE KNJIŽEVNOSTI. 2009;25.
3. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd. 1976;10:680.
4. Prota Mateja Nenadović, MEMOARI, Antologija SRPSKE KNJIŽEVNOSTI. 2009;101.
5. Vuk Stefanović Karadžić, Istorijski spisi, Prosveta, Beograd. 1969;219-238.
6. Vuk Stefanović Karadžić, Istorijski spisi, Prosveta, Beograd. 1969;246.
7. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd 1974;(8):345-367.
8. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd 1975;(9):114-122.
9. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd 1972;(5): 87.
10. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd 1970;(1): 549.
11. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd 1971;(2): 610.
12. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd 1972;(3):409.
13. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd 1972;(5):290.
14. Nikola Gažević, Vojna enciklopedija, Vojnoizdavački zavod, Beograd 1972;(3):177.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik

objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove dvojezično, na srpskom i engleskom jeziku iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada a Uredništvo zadržava pravo promene kategorije uz saglasnost autora.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuverskim pravilima: *UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na veb sajtu, ICMJE: www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Pri pisanju teksta na engleskom jeziku treba se pridržavati jezičkog standarda American English i koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima a ime mesto proizvodjača treba navesti u oblim zagradama.

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji (osim u vidu nereceniranih sažetaka u zbornicima radova).

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

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

Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije (2 recenzenta) biće prihvачen za objavljivanje. Posle dobijanja pozitivne recenzije, da bi se rad objavio u elektronskoj verziji na sajtu www.tmg.org.rs i štampao, potrebno je da se uplati naknada za troškove obrade članka, lektorisanje i troškove štampanja za Timočki medicinski glasnik **samo za prvog autora, koja iznosi četiri hiljade dinara (4000 RSD) na tekući račun.** (Tekući račun: 205-167929-22 Srpsko lekarsko društvo-Podružnica Zaječar; svrha: obrada materijala za TMG).

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi, počevši od volumena 45, dvojezično, na srpskom (ćirilica ili latinica) i engleskom jeziku. Radovi koji se šalju samo na srpskom ili samo na engleskom jeziku, neće se uzeti u razmatranje. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: tmgglasnik@gmail.com

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: paunkovic_tiroidea_originalni.doc).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. **Tabele, slike i grafikone umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu.** Prihvatlji formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i png.

VRSTE RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. **Sastavni delovi rada su:** a) **uvod**-(cilj rada kao poslednji pasus uvoda), b) **prikaz bolesnika**, c) **diskusija** i d) **zaključak**. Za razliku od originalnih istraživanja izostaviti poglavje metodologija i rezulat rada. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 4 tabele, ili 4 slike i do 25 referenci (ukupno do 6 stranica teksta). Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. prikazi bolesnika ne smeju imati više od 5 autora.

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene kulture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 2500 reči (6 stranica).

Objavljuju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta). Pisma redakciji imaju do 400 reči, ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka. Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi didaktičkog karaktera.

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba **vidno posebno naznačiti u napomeni posle sažetka a pre teksta**. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i

vreme održavanja, da li je rad i kako publikovan (npr. isti ili drugačiji naslov ili sažetak).

OBIM RADOVA. Celokupni rukopis rada koji čine: naslovna strana, sažetak, tekst rada, spisak literature, svi prilozi odnosno nazivi za njih i legenda (tabele, grafikoni, slike, sheme, crteži) mora iznositi za originalni rad, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5000 reči a za prikaz bolesnika, preliminarno i kratko saopštenje, rad za praksu i edukativni članak do 3000 reči; ostali radovi mogu imati najviše 1500 reči.

Video radovi mogu trajati 5-7 minuta i biti u formatu avi, mp4 (flv). U prvom kadru filma mora se navesti: u nadnaslovu Timočki medicinski glasnik, naslov rada, imena i prezimena i srednje slovo svih autora rada (ne filma), godina izrade. U drugom kadru mora biti usnijmljen tekst rada u vidu sažetka do 350 reči. U poslednjem kadru filma navesti imena tehničkog osoblja (režija, snimatelj, svetlo ton, fotografija i drugo). Uz video rade dostaviti: posebno tekst u vidu sažetka (apstrakta), jednu fotografiju kao ilustraciju prikaza, izjavu potpisano od tehičkog osoblja da se odriče autorskih prava u korist autora rada.

ETIČKA SAGLASNOST. Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisano pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobrenje nadležnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životnjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora ustanove i treba da su u saglasnosti s pravnim standardima. Podaci o tome moraju biti navedeni u odeljku

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

Autori treba da prilože opis doprinosa pojedinačno za svakog koautora u okviru obrasca Submission Letter. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje

istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u Zahvalnici s opisom njihovog doprinosa radu, naravno, uz pisani pristanak.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA. Uz rukopis se prilaže potpisana izjava u okviru obrasca ZA AUTORSTVO Submission Letter kojom se autori izjašnjavaju o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa posetiti internet-stranicu Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (World Association of Medical Editors - WAME; <http://www.wame.org>) pod nazivom „Politika izjave o sukobu interesa“. Na kraju rada, ispod odeljka Napomene, treba u posebnom odeljku Sukob interesa izjasniti se o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu i to za svakog autora pojedinačno (puno ime autora ili inicijali). Na pr. Zoran Petrović: Krka (predavač). Ljiljana Aleksić: nema. Mila Bastać: Pfizer, Sanofi, Bristol-Meyers Squibb (predavač, počasni konsultant, istraživač na naučnom projektu).

PLAGIJARIZAM. Od 1. januara 2019. godine svi rukopisi podvrgavaju se proveri na plagijarizam/autoplajgijarizam preko SCIndeks Assistant-Cross Check (iThenticate). Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplagijarizam biće odbijeni, a autori sankcionisani.

SKRAĆENICE. Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba nавести pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u sažetku, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

DECIMALNI BROJEVI. U tekstu rada na engleskom jeziku, u tabelama, na grafikonima i drugim prilozima decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. 12.5 ± 3.8), a u tekstu na srpskom jeziku sa zarezom (npr. $12,5 \pm 3,8$). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

JEDINICE MERA. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - m, kilogram (gram) - kg (g), litar - l) ili

njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ($^{\circ}\text{C}$), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mmHg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

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

STRUKTURA RADA I PRIPREMA RUKOPISA. Svi podnaslovi se pišu velikim masnim slovima (bold). Originalni rad, metaanaliza, preliminarne i kratko saopštenje obavezno treba da imaju sledeće podnaslove: Uvod (Cilj rada nавesti kao poslednji pasus Uvoda), Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura.

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada;

Obavezno je dostaviti:

predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr);

ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora;

punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju.

SAŽETAK (abstrakt)

Sledi sažetak NA SRPSKOM I ENGLEŠKOM jeziku (najbolje do 350 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Nавesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Zaključak ne sme biti uopšten, već mora biti direktno povezan sa rezultatima rada. Za prikaze bolesnika sažetak treba da ima sledeće delove: Uvod (u poslednjoj rečenici

navesti cilj), Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova sažetak nema posebnu strukturu.

U sažetku ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom i engleskom jeziku jeziku (key words). Ne treba da se ponavljaju reči iz naslova a ključne reči treba da budu relevantne ili opisne i prema MESH pravilima (dostupno na veb sajtu <https://www.nlm.nih.gov/mesh>).

UVOD

Sledeći deo rada je **UVOD** (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim **ciljem članka** u posebnom paragrafu na kraju uvoda.

MATERIJAL I METODE RADA (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i GENERIČKA IMENA LEKOVA I DIJAGNOSTIČKIH REAGENASA.

TIP ISTRAŽIVANJA Transverzalni, longitudinalni, koje su revelantne dijagnostičke metode korišćene, odnosno kako je meren efekat terapije kohortna studija, DEFINICIJA FORMIRANJA kontrolne grupe statističkih metoda koje su korišćene.

KLINIČKA istraživanja. Klinička istraživanja se definisu kao istraživanja uticaja jednog ili više sredstava ili mera na ishod zdravlja. Registarски broj istraživanja se navodi u poslednjem redu sažetka.

REZULTATE (sa istoimenim BOLDIRANIM pod-naslovom) prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate.

ZAKLJUČAK (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavljju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i

naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštре i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4-5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabrala prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al“. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. Biol Reprod. 2003; 68 (2): 595-603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Efect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. Lancet. 2000; 355: 451-5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. BMJ. 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. Pharmacol Res Commun. 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autor:

Brown AM, Stubbs DW, editors. Medical physiology. New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. *Equalities and inequalities in health*. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. *Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists*; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia. Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. *Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society*; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987. p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs*. 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/jun/e/Wawatch.htm>

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15; 100 (10): 3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-

2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

PROPRATNO PISMO (SUBMISSION LETTER).

Uz rukopis obavezno priložiti obrazac koji su potpisali svi autori, a koji sadrži: 1) izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, 2) izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva, i 3) kontakt podatke svih autora u radu (adrese, imejl adrese, telefone itd.). Blanko obrazac treba preuzeti sa internet-stranice časopisa. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reproducovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

NAPOMENA. Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pripremu rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet članaka i redovnost izlaženja časopisa. Za sve dodatne informacije, molimo da se obratite na:

ADRESA REDAKCIJE

Timočki medicinski glasnik, Zdravstveni centar Zaječar, Pedijatrijska služba, Rasadnička bb, 19000 Zaječar
Ordinacija "Dr Bastać", Kosančićev venac 16
19000 Zaječar
Telefoni: 063402396, 019432333
tmgglasnik@gmail.com
<http://www.tmg.org.rs/>

TJMOČKI
MEDICINSKI
GLASNIK

TJMOK
MEDICAL
GAZETTE