

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



TIMOK MEDICAL GAZETTE

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

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

Godina 2023

Vol. 48 Broj 2 i 3

Year 2023

Vol. 48 No. 2&3

YU ISSN 0350-2899



Mile Antić
RIVIJERA

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

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/ EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

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

POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG 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 Arandelović /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

tmglasnik@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 - Каталогизacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

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 2006-2023

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

SADRŽAJ

ORIGINALNI RAD

Biljana Živadinović, Stefan Todorović, Eva Antić, Mina Stojković, Milan Janković
 PATOLOŠKI NALAZ SLUŠNIH EVOCIRANIH POTENCIJALA KOD PACIJENATA SA HIPOPLAZIJOM
 VERTEBRALNE ARTERIJE UDRUŽENOM SA MOŽDANIM UDAROM POSTERIORNE CIRKULACIJE..... 35

Maja Mladenović, Zoran Joksimović, Igor Đorđioski, Anastasija Raščanin, Mila Bastać, Stanislav Tadić, Jasmina Strajnić, Dušan Bastać
 ANALIZA VARIJABILNOSTI ARTERIJSKOG PRITISKA MERENJEM PRITISKA NA OBE RUKE I U FUNKCIJI
 VREMENA U BOLESNIKA SA DE NOVO OTKRIVENOM HIPERTENZIJOM 39

PREGLEDNI ČLANAK

Ivan Pavlović, Dragana Lazarević
 BIODIVERZITET I SEZONSKA DISTRIBUCIJA KRPELJA U JUGOISTOČNOJ SRBIJI 45

Milanka Stojanović, Nadežda Stojčić
 DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ INFLAMATORNIH MARKERA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM PANKREATITISOM ... 49

ISTORIJA MEDICINE

Ranko Jakovljević
 DR.SIGISMUND KRAKOV-KLADOVSKI DANI "ČAST IZNAD ŽIVOTA", 54

UPUTSTVO SARADNICIMA..... 62

UDK 616.13-07
COBISS.SR-ID 127333129

PATOLOŠKI NALAZ SLUŠNIH EVOCIRANIH POTENCIJALA KOD PACIJENATA SA HIPOPLAZIJOM VERTEBRALNE ARTERIJE UDRUŽENOM SA MOŽDANIM UDAROM POSTERIORNE CIRKULACIJE

Biljana Živadinović, Stefan Todorović, Eva Antić, Mina Stojković, Milan Janković

Sažetak: Cilj rada je bio da se utvrdi klinički značaj patološkog nalaza i karakteristike slušnih evociranih potencijala (AEP) kod pacijenata sa moždanim udarom posteriorne cirkulacije izazvanim hipoplazijom vertebralne arterije (VAH). U studiju je uključen 71 pacijent, od kojih je 31 imao moždani udar posteriorne cirkulacije. Rezultati ispitivanja su pokazali da je patološki nalaz AEP statistički značajno povezan sa nalazom posteriornog cirkulacijskog udara (PCS). Promene amplitude AEP predstavljale su istaknutu karakteristiku moždanog udara izazvanog hipoplazijom vertebralne arterije i zahtevaju dalja klinička ispitivanja.

Ključne reči: VAH, VA, PCS, AEP

1. Uvod

Vertebralna arterija (VA) je prva lateralna grana subklavijske arterije. Retko je direktna grana koja proizlazi iz luka aorte. S obzirom na dug tok ove arterije od njenog nastanka, može se podeliti na 4 topografske divizije: pars prevertebralis (V1), pars cervicalis (V2), pars atlantica (V3) i pars intracranialis (V4) [1]. Samo $\frac{1}{4}$ populacije ima obe vertebralne arterije istog kalibra. U opštoj populaciji VA su obično asimetrične u kalibru. U oko 50% slučajeva lumen leve vertebralne arterije je širi, dok je prečnik desne VA ređe veći (25%) [1]. Pored ovih fizioloških razlika u prečniku, jedna od potencijalnih patoloških promena na vertebralnoj arteriji je hipoplazija vertebralne arterije (VAH). Ovaj entitet je neuobičajena urođena anomalija krvnih sudova [2,3]. Ne postoji saglasnost u definisanju VAH. Trenutna definicija znači da je prečnik jednak ili manji od 2 mm, a u nekim studijama i do 3 mm [3]. Pored toga, definicija VAH treba da bude dopunjena i hemodinamskim parametrima, čija je vrednost određena kolor dopler sonografijom (CDS). Dakle, postoji smanjena brzina protoka krvi u VAH, sistolna brzina manja od 40 cm/sec i povećana vrednost indeksa otpornosti ili vaskularne rezistencije (IR) > 0,75. Neke studije definišu jasnu razliku u smanjenju protoka krvi u grupi pacijenata sa hipoplazijom, sa zapreminom protoka VA od $81,6 \pm 16,5$ ml/min, dok je u grupi bez VAH on bio $123 \pm 13,5$ ml/min (4). Osim prethodno pomenute, češće dominacije fiziološke

asimetrije levog VA kalibra, desnostrani VAH je dvostruko češći od levostranog VAH. [4,5].

VAH dovodi do hronične vaskularne insuficijencije vertebrobazilarne arterijske teritorije i, osim dobro poznatih faktora rizika (starost, hipertenzija, srčana oboljenja...), može biti i faktor rizika za moždani udar posteriorne cirkulacije-PCS. Iako se PCS prvenstveno dijagnostikuje kliničkom i radiološkom procenom, korisni podaci i informacije o određivanju lokacije lezije mogu se dobiti elektrofiziološkim putem, posebno slušnim evociranim potencijalima (AEP), koji je važan prediktor procene konačnog ishoda [6]. AEP je elektrofiziološka metoda koja se inače koristi za dijagnostikovanje patoloških promena moždanog stabla [7].

Uzimajući u obzir činjenicu da se svaki AEP talas generiše unutar moždanog stabla vaskularizovanog arterijama posteriorne cirkulacije (VA i njene grane), ova metoda dodaje relevantne informacije za dijagnostiku i lokalizaciju lezija u moždanom stablu [8]. Poseban značaj AEP u dijagnostičkom procesu je i zbog činjenice da je ova metoda klinički pouzdana, nezavisna od jatrogenih komplikacija lekova: barbiturata i anestetika [9].

2. Ciljevi rada

1. Istražiti značaj AEP u dijagnostici moždanog udara posteriorne cirkulacije
2. Odrediti kliničku relevantnost i potencijalnu pozitivnu korelaciju između AEP patološkog nalaza kod pacijenata sa VAH i moždanog udara posteriorne cirkulacije.

3. Utvrditi karakteristike AEP nalaza kod pacijenata sa moždanim udarom posteriorne cirkulacije izazvanim VAH-om.

3. Pacijenti i metode

Ova studija je prospektivna, u koju je uključen 71 pacijent. Od toga, 31 pacijent je bio u eksperimentalnoj grupi, sa moždanim udarom posteriorne cirkulacije. Kontrolnu grupu činilo je 40 pacijenata sa nevaskularnim etiološkim promenama u moždanom stablu. Svim pacijentima je urađena kompjuterska tomografija (CT) mozga, koja je otkrila PCS. U slučajevima malih lezija u moždanom stablu koje se ne mogu detektovati sa CT, urađena je magnetna rezonanca (MRI) mozga. Kolor dopler snimak karotidnih arterija je urađen kod svih pacijenata koristeći aparat Esaote MiLab 70, linearnu sondu 4-11 MHz, sa frekvencijom ponavljanja pulsa PRF od 1-1,8 kHz. Insonacija V2 segmenta vertebralne arterije izvršena je u dva susedna intervertebralna prostora. Pored ostalih uobičajenih parametara (sistolna i dijastolna brzina, indeks rezistencije RI), meren je i prečnik krvnih sudova. Dijagnoza VAH primenom ultrazvuka sa doplerom precizirana je VA prečnikom od 2 mm ili manje. Kod pacijenata sa sumnjom na VAH primećen na dopler ultrazvuku, VAH je verifikovan je kompjuterizovanom tomografskom angiografijom (CTA) ili angiografijom magnetne rezonance (MRA).

Svi pacijenti iz obe grupe su podvrgnuti AEP monitoringu na Nihon Kohdenovom

Neuropack M1 uređaju, sa vremenskom bazom od 10ms, frekvencijom od 5 stimulusa u sekundi, ukupno 2048 stimulusa. Specifičan tip signala (naizmenični klik od 70dB iznad praga čujnosti) stimulisao je slušni nerv i praćena je reakcija generisana duž slušnog puta i registrovana na određenim tačkama skalpa srebrnim disk elektrodama. Aktivne elektrode su postavljene na mastoide (A1, A2), referentna elektroda na temenu, a uzemljene elektrode na čelo. Na ovaj način se može proceniti i periferni i centralni deo slušnog puta, jer je sedam negativnih talasa u roku od 10 ms posle stimulacije sa različitim amplitudom i latencijom (analizirano kasnije) i međutalasn timer latencijom (I-III, III-V, IV intervali međutalasa) dobijeno kao odgovor na stimulus. Patološki nalaz se definiše smanjenom amplitudom talasa (50% manje od normalnih vrednosti), slabo formiranim talasima, odsustvom nekih talasa, kao i produženim apsolutnim latencijama pojedinih talasa, kao i produženim međutalasn timer latencijama, IVL. Referentne vrednosti svih parametara su već uspostavljene kao standard u našoj ustanovi.

Svi dobijeni rezultati su statistički analizirani i prikazani u tabelarnom obliku. Prilikom prijema na odeljenje, pacijenti su potpisali informisani pristanak za potrebne terapijske i dijagnostičke procedure.

4. REZULTATI

Tabela 1. AEP nalaz kod pacijenata i eksperimentalne i kontrolne grupe

AEP nalaz	Eksperimentalna grupa	%	Kontrolna grupa	%
Normalno	7	22,51 %	33	82,5%
Patološki	24	77,49 %	7	17,5%
Ukupno	31	100 %	40	100 %

Prisustvo patološkog AEP nalaza je statistički značajno češće kod pacijenata sa PCS. Hi kvadrat je 25,5; $p < 0,01$.

Tabela 2. Distribucija nalaza AEP kod pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe u odnosu na prisustvo i odsustvo VAH

AEP nalaz	Eksperimentalna grupa sa VAH	Eksperimentalna grupa bez VAH	Kontrolna grupa sa VAH	Kontrolna grupa bez VAH	Ukupno
Normalno	3 (23,07%)	4 (22,22%)	2 (50 %)	31 (86,5 %)	40 (56,3%)
Patološki	10 (76,9 %)	14 (77,77%)	2 (50%)	5 (13,88%)	31 (43,6%)
Ukupno	13 (100%)	18 (100 %)	4 (100%)	36 (100%)	71 (100 %)

Statistički značajna razlika patoloških rezultata AEP između eksperimentalne i kontrolne grupe nije utvrđena u odnosu na prisustvo VAH. Hi kvadrat je bio 1,06; $P > 0,05$.

Tabela 3. Distribucija pojedinačnih, individualnih karakteristika AEP u pacijentima eksperimentalne i kontrolne grupe u odnosu na prisustvo ili odsustvo VAH

AEP nalaz	Eksperimentalna grupa sa VAH	Eksperimentalna grupa bez VAH	Kontrolna grupa sa VAH	Kontrolna grupa bez VAH
Normalan nalaz	3 (23,07%)	4 (22,22%)	2 (50%)	31 (86,1 %)
IVL	2 (15,38%)	4 (22,22 %)	0	1 (2,7 %)
Amplituda	4 (30,76%)	1(5,5 %)	0	1 (2,7 %)
Loše formiran talas	1 (7,69%)	3(16,5%)	0	1 (2,7 %)
Periferni poremećaji	1 (7,69%)	1 (5,5 %)	0	0
Retrokohlearna lezija	0	1 (5,5 %)	2 (50 %)	2 (5,5 %)
Više povezanih promena	2 (15,38 %)	4 (22,22 %)	0	0
Ukupno	13 (100 %)	18 (100 %)	4 (100 %)	36 (100 %)

Promene amplitude kao individualne karakteristike AEP su statistički značajno uočene kod pacijenata sa VAH u eksperimentalnoj grupi u poređenju sa pacijentima sa moždanim udarom, ali bez VAH. Hi kvadrat je bio 7,9; $p < 0,01$

5. Diskusija

VAH je neuobičajena urođena anomalija VA koja rezultira hroničnom vaskularnom insuficijencijom posteriorne cirkulacije mozga [10]. Značaj AEP kao elektrofiziološke metode u dijagnostici ishemijskih promena praćenih lezijama posteriorne cirkulacije može se naći u podacima u literaturi [11]. Rezultati našeg istraživanja su potvrdili da pacijenti sa PCS, kao najtežim stadijumom vaskularne insuficijencije, imaju statistički značajno češći patološki nalaz AEP (77,49%) u odnosu na nevaskularne lezije ispitanika u kontrolnoj grupi (17,55%). Ova razlika je statistički značajna. (Hi kvadrat je bio 25,5; $p < 0,01$) (Tabela 1).

Hipoplazija vertebralne arterije kao poseban etiološki faktor nastanka PCS prikazana je u tabeli 2. Najveći procenat nalaza VAH zabeležen je u eksperimentalnoj grupi pacijenata, njih 41,93% u odnosu na kontrolnu grupu (10%).

Relevantnost AEP-a u dijagnostici vaskularnih lezija moždanog stabla i za lokalizaciju mesta lezije proizilazi iz pretpostavke da oštećenje unutar regiona mozga, koji je generator AEP talasa, rezultira morfološkim promenama, kao i promenama drugih karakteristika AEP nalaza. Pored cerebralnog infarkta kao najtežeg oblika ishemije posteriorne

cirkulacije, u literaturi je opisan i značaj AEP u dijagnostici tranzitornih ishemijskih napada (TIA). Obično pacijenti sa TIA doživljavaju i regresiju bolesti i poboljšanje AEP-a i kliničke manifestacije. U slučajevima ponovljenih epizoda TIA (hronična VB insuficijencija) opisane su trajne promene u AEP analizi. Kao posebna karakteristika AEP kod hronične vertebrobazilarne (VB) insuficijencije opisani su slabo formirani talasi sa promenama amplitude (više od 50% pad amplitude) [12]. Rezultati našeg istraživanja prikazani u Tabeli 2 ilustruju da je procenat patološkog nalaza AEP s bio veći u eksperimentalnoj grupi sa VAH u odnosu na kontrolne grupe sa VAH (77,9%:50%), ali ova razlika nije statistički značajna (Hi kvadrat je 1,06; $p > 0,05$).

U tabeli 3 prikazane su karakteristike AEP nalaza kod pacijenata sa i bez VAH u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi, a utvrđeno je da je samo amplituda talasa statistički značajna. Bolesnici sa ishemijom posteriorne cirkulacije udruženom sa VAH imali su statistički značajno veći procenat promena amplitude (30,76%) u odnosu na ishemijske bolesnike bez VAH (5,5%). Ova razlika je statistički značajna (Hi kvadrat =7,9; $p < 0,01$).

Slične rezultate u vezi sa relevantnošću promena amplitude i talasnih oblika, koje su karakteristike AEP kod hronične VB insuficijencije, opisali su i drugi autori [13].

Karakteristike AEP kod infarkta moždanog stabla, ali bez razlikovanja VAH kao etiološkog faktora, registrovao je Vang H u svojoj studiji. Ovaj autor identifikuje produženu latenciju talasa III i IV kao

najvažniju karakteristiku AEP nalaza kod pacijenata sa PCS [14].

U jednom od radova koji opisuju potencijalne komplikacije stentiranja VA ističe se da su pacijenti koji su imali PCS tokom ove intervencije imali produženu IVL talasa I-V u AEP nalazu [15]. Ove promene u pomenutim talasima su primetili i drugi autori koji su analizirali nalaze AEP kod pacijenata sa doliohektazijom bazilarne arterije i naknadnim prisustvom lakunarnih infarkta u posteriornoj cirkulaciji [16].

Thorvirth i saradnici su opisali odsustvo talasa III kod pacijenata sa lezijom u moždanom mostu [17].

Osim već opisanih promena amplitude i IVL-a, u nekim studijama su prijavljene promene u

apsolutnim latencijama talasa kod pacijenata sa PCS (Drake et al) [18].

5. Zaključak

Patološki nalaz AEP kod pacijenata sa VAH ima veliku dijagnostičku i prognostičku vrednost, jer je statistički značajno povezan sa teškim stadijumima ishemije, odnosno sa moždanim udarom zadnje cirkulacije. Alternacije amplitude talasa, karakteristične za AEP, identifikovane su kao statistički najznačajniji parametar povezan sa moždanim udarom zadnje cirkulacije i pratećom VAH. Potrebne su dalje studije sa većim brojem pacijenata da bi se istražio klinički značaj nalaza AEP kod pacijenata sa ishemijskim lezijama povezanim sa VAH.

LITERATURA:

1. Antić S. Vaskularizacija centralnog nervnog sistema. U Pavlović S, Stefanović N, Vučetić R, Antić S, Čukuranović R, Arsić S. Anatomija centralnog nervnog sistema i čula. Sven. Niš; 2006: 148-157.
2. Arjal RK, Zhu T, Zhou Y. The study of fetal-type posterior cerebral circulation on multislice CT angiography and its influence on cerebral ischemic strokes. *Clinical Imaging* 2014; 38: 221-225.
3. Chuang YM, Chan L, Wu HM, Lee SP, Chu YT. The clinical relevance of vertebral artery hypoplasia. *Acta Neurol Taiwan* 2012; 21(1): 1-7.
4. Szarazova AS, Bartles E, Turčani P. Vertebral artery hypoplasia and the posterior circulation stroke. *Perspectives in medicine* 2012; 1: 198-202
5. Katsanos A, Kosmidou M, Kyritsis A, Giannopoulos S. Is vertebral artery hypoplasia a predisposing factor for posterior circulation cerebral ischemic events? A comprehensive review. *Eur Neurol* 2013; 70: 78-83.
6. Živadinović B, Đurić S, Jolić M, Stamenović J. Diagnostic importance of auditory brainstem potentials of patients with vertebrobasilar insufficiency. *Makedonski Medicinski Pregled* 2004;58(supp1.61): 55.
7. Đurić S, Mihaljev-Martinov J. Akustični evocirani potencijali U Đurić S, Mihaljev-Martinov J. Klinička neurofiziologija. Prosveta. Niš; 1998: 273-285.
8. Thai-Van H, Cozma S, Boutitie F, Disant F, Truy E, Collet L. The pattern of auditory brainstem response wave V maturation in cochlear-implanted children. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(3): 676-689.
9. Rogowski M, Michalska BI. The importance of brain stem evoked potentials in the diagnosis of neurosurgical patients. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35(4): 667-679.
10. Iqbal S. Vertebrobasilar variants and their basic clinical implications. *Int J Med Res Health Sci* 2013; 2(4): 799-808.
11. Viliams A, Barkauskas E, Vilionskis A, Rudzinskaite J, Morkunaite R. Vertebral artery hypoplasia: importance for stroke development, the role of posterior communicating artery, possibility for surgical and conservative treatment. *Acta medica Lituanica* 2003; 10(2): 110-114.
12. Živadinovic B, Stamenovic J, Ljubisavljevic S. The comparative analyses of the auditory evoked potentials and color Doppler sonography findings in patients diagnosed with vertebrobasilar insufficiency. *Neuril.Res* 2014;36(11):939-44.
13. Henry-Le Bras F, Fischer C, Nighoghossian N, Salord F, Trouillas P, Mauguière F. Early and middle latency auditory evoked potentials in vertebrobasilar strokes. *Neurophysiol Clin* 1994; 24(6): 399-412.
14. Wang H, Zhou H, Guo Y, Wang H. Value of high-frequency stimulation ABR in the diagnosis and treatment of posterior circulation ischemia. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2012; 26(16): 724-726.
15. Pandey P, Kansara A, Thirumala P, Tamkus AA, Xavier AR. Neurophysiological monitoring with brainstem evoked potentials can be a valuable tool for patients undergoing vertebrobasilar stenting and angioplasty-initial experience. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30(1): 55-58.
16. Passero S, Nuti D. Auditory and vestibular system findings in patients with vertebrobasilar dolichoectasia. *Acta Neurol Scand* 1996; 93(1): 50-55.
17. Thorwirth V, Volles E, Lossi C, Grunwald F. Auditory evoked brain stem potentials, visual pattern evoked and somatosensory evoked potentials in transient ischemic attacks (TIA). *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1983; 132(1): 41-54.
18. *inClin Electroencephalogr* 1990; 21(2): 96-100.

UDK 616.12-008.331.1-07
COBISS.SR-ID 127345929

ANALIZA VARIJABILNOSTI ARTERIJSKOG PRITISKA MERENJEM PRITISKA NA OBE RUKE I U FUNKCIJI VREMENA U BOLESNIKA SA DE NOVO OTKRIVENOM HIPERTENZIJOM

Maja Mladenović (1), Zoran Joksimović (2), Igor Đorđioski (1), Anastasija Raščanin (2), Mila Bastać (3), Stanislav Tadić(3), Jasmina Strajnić(3), Dušan Bastać (2)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR; (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (3) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA IZ OBLASTI RADIOLOGIJE "MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA", ZAJEČAR

Sažetak: UVOD Prilikom inicijalne posete pacijenta lekarskoj ordinaciji, arterijski krvni pritisak (KP) mora se izmeriti na obe ruke, idealno sa elektronskim uređajima koji pritiske mogu meriti istovremeno na obe ruke. Razlika sistolnog (SKP) i/ili dijastolnog arterijskog pritiska (DKP) između ruku veća od 10 mmHg mora se potvrditi ponovljenim merenjima. Ako se potvrdi, ruku sa višim KP treba koristiti za sva naredna merenja, jer njene vrednosti preciznije odražavaju nivo krvnog pritiska u glavnim arterijama. Korišćenje vrednosti KP na ruci sa većim pritiskom poboljšava predviđanje ishoda. Konzistentna razlika sistolnog i/ili dijastolnog arterijskog pritiska između ruku >15 do 20 mmHg nastaje zbog aterosklerotskih stenozata velikih intratorakalnih ili nadlaktičnih arterija, što zahteva dalje ispitivanje arterijske bolesti. Vrednosti KP se na desnoj i levoj arteriji brahijalis u najvećem broju slučajeva razlikuju, te se kao tačnija uzima veća. Prognostički značaj: za svakih 10 mmHg razlike po Agarwalu (2008) povećava relativni rizik ukupnog mortaliteta za 24%. Radi tačne procene stepena arterijske hipertenzije mora se uzeti u obzir spontana varijabilnost pritiska u funkciji vremena i razlike pritiska između ruku. **CILJEVI RADA:** 1. Analiza spontane varijabilnost arterijskog SKP i DKP na dolasku i ponovljeno nakon 5 do 30 minuta 2. Razlike arterijskog sistolnog i/ili dijastolnog krvnog pritiska između leve (LR) i desne ruke (DR). **MATERIJAL I METODE:** Urađena je prospektivna studija iz baze podataka Internističke ordinacije "Dr Bastać" na 26 pacijenata, prosečne starosti 58±12 godina sa novo-otkrivenom arterijskom hipertenzijom (HTA) putem merenja krvnog pritiska indirektnom manometarskom metodom na prvom pregledu odmah po dolasku i posle 15 minuta. Kontrolnu grupu čine 28 pacijenata koji nemaju hipertenziju. Podaci su statistički obrađeni Studentovim T testom. **REZULTATI RADA** Srednja vrednost (\bar{X}_{sr}) sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (SKP/DKP) ispitivane grupe na dolasku je na desnoj ruci (DR) 166/92 mmHg, na levoj je (LR) 161/93 mmHg, a nakon odmora na DR 153/90 mmHg a LR 149/87. Postoji statistički visoko značajna razlika posebno između SKP na rukama- uvek je viši na desnoj ruci za prosečno 5 mmHg ($p=0.002$) a posle odmora 4 mmHg. Spontana varijabilnost je utvrđena u 10 (40%) ispitanika gde postoji statistički značajan pad tenzije posle odmora. Posle odmora od 15 minuta, značajnost razlika pritiska između ruku se održava, ali se gubi visoka varijabilnost od 40% varijabilnost pritiska nakon odmora. **ZAKLJUČAK:** Arterijski krvni pritisak na dolasku kod novootkrivenih nelečenih pacijenata sa arterijskom hipertenzijom je uvek je viši na desnoj ruci za prosečno 5 mmHg ($p=0.002$) a posle odmora 4 mmHg se ova razlika održava. Spontana varijabilnost je utvrđena u 10 (40%) ispitanika gde postoji statistički značajan pad tenzije posle odmora. Posle odmora od 15 minuta, značajnost razlika pritiska između ruku se održava, ali se gubi visoka varijabilnost pritiska. Prognostički značaj razlike pritisaka između arterija brahijalis: za svakih 10 mmHg razlike se povećava relativni rizik ukupnog mortaliteta za 24%. **ključne reči:** Merenje krvnog pritiska/metode, hipertenzija/dijagnoza, hipertenzija/patofiziologija, varijabilnost arterijskog krvnog pritiska, krvni pritisak/razlika između leve i desne brahijalne arterije, hipertenzija/prognoza

UVOD:

Prema ranijim i najnovijem Evropskom vodiču iz 2023. godine kao i interacionalnim vodičima [1-5],

definicija sistemske arterijske hipertenzije ostaje neizmenjena (skraćeno samo hipertenzija, HTA) i definiše se na bazi ponavljanih merenja u lekarskoj

ordinaciji: jednako i više od 140 mmHg za sistolni pritisak i/ili ≥ 90 mmHg za dijastolni pritisak. Arterijski krvni pritisak (KP) se kao i ranije definiše kao optimalan, normalan, visok normalan ili gradus 1,2, ili 3 prema pritisku izmerenom u ordinaciji (Preporuka ESH klasa dokaza I, nivo dokaza C) [5]. Ipak, mora se znati da postoji kontinuirani odnos između nivoa KP i kardiovaskularnih, renalnih i fatalnih događa već od pritiska $>115/75$ mmHg [6], pa je zato definicija arbitrarna i pragmatična zbog pojednostavljenja dijagnoze i lečenja. Zato je dodatno važno da se osim gradusa hipertenzije baziranog na vrednosti KP, u odluci o većem snižavanju pritiska uzme klasifikacija na stadijume hipertenzije: stadijum 1 nekomplikovana hipertenzija; stadijum 2 prisustvo hipertenzijom posredovanih oštećenja organa (HMOD) ili hronične bubrežne bolesti CKD gradus G3 ili dijabetes; Gradus III prisustvo kardiovaskularne bolesti (KVB) ili (CKD) gradus G4 i G5 [5].

Hipertenzija je najčeći kardiovaskularni poremećaj i standardizovana globalna prevalenca je za osobe od 30-79 godina, 34% za muškarce i 32 % za žene [7]. Pronalaženje slučajeva ili oportunistički skrining za HTA preporučuje se svim odraslim osobama (preporuka ESH klasa I C) [5]. Redovno merenje KP je preporučeno osobama starijim od 40 godina ili ranije kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom (klasa I C) i to jednom godišnje, radi otkrivanja hipertenzije [5].

Pouzdana određivanje krvnog pritiska apartima sa manžetnom na nadlaktici indirektnom metodom sa aneroid manometrom je kamen temeljac dijagnoze i lečenja hipertenzije [8]. Prilikom inicijalne posete ordinaciji, krvni pritisak mora da se izmeri na obe ruke, idealno sa elektronskim uređajima koji ih mogu meriti istovremeno. Razlika pritisa, najčešće SKP-a između ruku >10 mmHg mora se potvrditi ponovljenim merenjima. Ako se potvrdi, ruku sa višim KP treba koristiti za sva naredna merenja, jer njene vrednosti preciznije odražavaju nivo krvnog pritiska u glavnim arterijama. Korišćenje vrednosti KP na ruci sa većim pritiskom poboljšava predviđanje ishoda [9]. Konzistentna razlika sistolnog i/ili dijastolnog arterijskog pritiska između ruku >15 do 20 mmHg nastaje zbog aterosklerotskih

stenozu velikih intratorakalnih ili nadlaktičnih arterija, što zahteva dalje ispitivanje arterijske bolesti [8,9]. Vrednosti KP se na desnoj i levoj arteriji brahijalis u najvećem broju slučajeva razlikuju, te se kao tačnija uzima veća. Prognostički značaj: za svakih 10 mmHg razlike po Agarwalu (2008) povećava relativni rizik ukupnog mortaliteta za 24% [10]. Radi tačne procene stepena hipertenzije mora se uzeti u obzir spontana varijabilnost pritiska u funkciji vremena i razlike pritiska između ruku [10].

CILJEVI RADA:

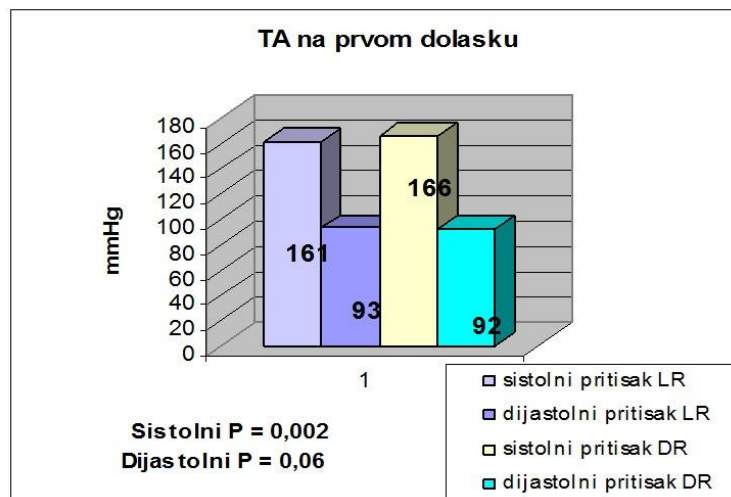
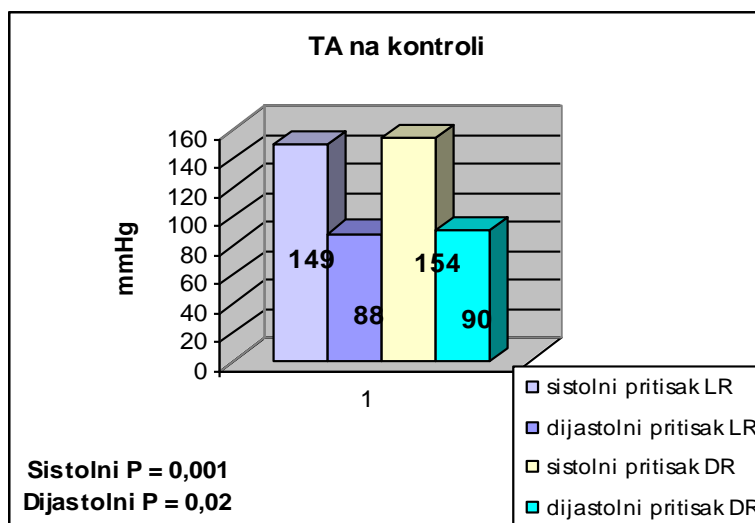
1. Analiza spontane varijabilnost arterijskog SKP i DKP na dolasku i ponovljeno nakon 5 do 30 minuta
2. Razlike arterijskog sistolnog i/ili dijastolnog krvnog pritiska između leve (LR) i desne ruke (DR) na dolasku i posle 5 do 30 minuta.

METODE:

Urađena je prospektivna studija iz baze podataka Internističke ordinacije "Dr Bastać" na 26 pacijenata, prosečne starosti 58 ± 12 godina sa novo-otkrivenom hipertenzijom pre uvođenja lekova putem merenja krvnog pritiska indirektnom auskultatornom manometarskom metodom aparatima nemačke proizvodnje Riester precisa®n na prvom pregledu, odmah na dolasku i posle odmora od 15 minuta. Kontrolnu grupu čine 28 pacijenata koji nemaju hipertenziju a komparabilni su sa ispitivanom grupom hipertenzivnih osoba. Podaci su statistički obrađeni deskriptivnom metodom i Studentovim T testom.

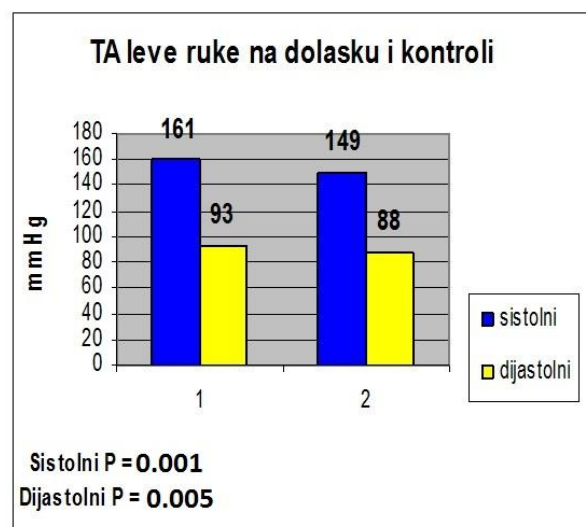
REZULTATI RADA

Komparacijom srednjih vrednosti sistolnih i dijastolnih pritisa između ruku na dolasku (GRAFIKON 1) konstatujemo da postoji statistički visoko značajna razlika između SKP na rukama. Sistolni pritisak je viši na desnoj ruci za prosečno 5 mmHg ($p=0.002$) koja se održava i posle odmora od 15 minuta i tada ostaje 5 mmHg ($p=0.001$). Dijastolni pritisak se ne razlikuje značajno između merenja na levoj i desnoj ruci ($p=0.06$) pri prvom merenju a posle odmora je statistički značajno veći za 2 mmHg ($p=0,02$), što klinički pak nije značajno.

GRAFIKON 1. KOMPARIJAZA SISTOLNIH I DIJASTOLNIH PRITISAKA NA LEVOJ I DESNOJ RUCI PRI PRVOM DOLASKU

GRAFIKON 2. KOMPARIJAZA SISTOLNIH I DIJASTOLNIH PRITISAKA NA LEVOJ I DESNOJ RUCI posle odmora - statistički značajna varijabilnost


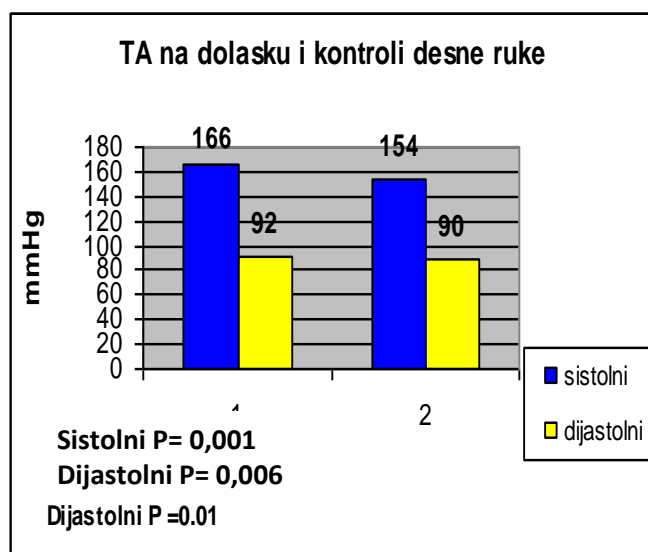
Srednja vrednost (\bar{X}_{sr}) sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (SKP/DKP) ispitivane grupe na dolasku je na levoj ruci (LR) 161/93 mmHg a posle odmora 149/88. (GRAFIKON 3) što je visoko statistički značajno niži pritisak posle odmora: za -

12 mmHg sistolni ($P= 0,001$) a za 5 mm Hg dijastolni ($P=0,005$).

GRAFIKON 3. SREDNJE VREDNOSTI PRITISAKA NA LEVOJ RUCI NA PRVOM PREGLEDU- 1 i na merenju posle odmora (KONTROLA - 2)


Srednje vrednosti pritiska na desnoj ruci (GRAFIKON 4) su pri prvom merenju 166/92 mmHg (GRAFIKON 4), a nakon odmora opadaju na 154/90 mmHg tj. 12 mm sistolni pritisak a nakon odmora je statistički visoko značajno niži 12 mmHg ($p < 0.001$). Dijastolni pritisak je niži samo za 2 mmHg bez statističke značajnosti ($p = 0.06$). Slično je i u kontrolnoj grupi normotenzivnih za sistolni pritisak: na desnoj ruci opada posle

odmora sistolni pritisak za 8 mmHg a, a na levoj za 6 mm Hg. Nasuprot hipertenzivnim pacijentima u osoba kontrolne grupe zdravih u odmoru dijastolni pritisak opada značajno više na obe ruke u odnosu na ispitivanu grupu hipertenzivnih osoba i to na desnoj ruci za 5 mmHg ($p < 0,01$) a na levoj za 4 mmHg ($P < 0,01$).

GRAFIKON 4. SREDNJE VREDNOSTI PRITISAKA NA DESNOJ RUCI NA PRVOM PREGLEDU- 1 i na merenju posle odmora od 15 minuta (KONTROLA - 2)


U individualnoj distribuciji u 24% pacijenata krvni pritisak je pao >10%, a u 16 % pacijenata za >20%- visoka spontana varijabilnost. Na kontrolnom merenju krvnog pritiska posle 15 minuta, značajnost razlika pritiska između ruku se održava.

Spontana varijabilnost je utvrđena u 10 (40%) ispitanika gde postoji statistički značajan pad tenzije posle odmora. Posle odmora od 15 minuta, značajnost razlika pritiska između ruku se održava, ali se gubi visoka varijabilnost.

DISKUSIJA

Naši rezultati pokazuju da je srednji sistolni krvni pritisak na desnoj ruci značajno viši - za 5 mmHg pri prvom merenju i za 4 mmHg posle odmora. Prema literaturnim podacima razlika u vrednostima sistolnog krvnog pritiska između ruku bila je povezana sa neželjenim kardiovaskularnim događajima, kao i mortalitetom od svih uzroka i sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom [10,11]. Krvni pritisak treba meriti na obe ruke tokom lekarskog pregleda u ordinaciji, što se u praksi ne radi baš uvek. Sistolna razlika između ruku od 10 mm Hg se predlaže kao gornja granica normale [11].

Klinički, varijabilnost krvnog pritiska [12] je klasifikovana u 4 glavna tipa na osnovu trajanja vremena praćenja: ultrakratkoročna varijabilnost (od otkucaja do otkucaji), kratkoročna (u roku od 24 sata), srednjoročna (u roku od nekoliko dana), i dugoročna varijabilnost (tokom meseci i godina). Posebno je važno odrediti kratkoročnu varijabilnost merenja pritiska na jednoj pa na drugoj ruci. Simultano merenje na obe ruke, za koje su već napravljeni novi merači jeste najbolja procena za razliku sistolnih i dijastolnih pritiska nad obema brahijalnim arterijama a bez uticaja kratkoročne varijabilnosti [13].

U naših bolesnika u individualnoj distribuciji kod 24% krvni pritisak je pao >10%, a u 16% pacijenata za >20%, pa zaključujemo visoku spontanu varijabilnost krvnog pritiska. Na kontrolnom merenju krvnog pritiska posle 15 minuta, značajnost razlika pritiska između ruku se održava.

Spontana varijabilnost je utvrđena u 10 (40%) ispitanika gde postoji statistički značajan pad tenzije posle odmora.

Varijabilnost krvnog pritiska je snažan faktor rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, hroničnu bolest bubrega, kognitivni pad i

mentalne bolesti. Dijagnostička i terapijska vrednost merenja i kontrole varijabilnosti krvnog pritiska hipertenzivne populacije može da nam da dodatne ključne ciljeve lečenja, a ne samo snižavanje KP do ciljnih vrednosti. Na osnovu prognostičke vrednosti kratkoročne varijabilnosti krvnog pritiska (u praksi na ambulatornom merenju KP, gde se određuje standardna devijacija srednjih 24-časovnih vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska) može se podešavanjem antihipertenzivne terapije postići sniženje varijabilnosti KP i poboljšanje prognoze a ne samo snižavanja srednjeg krvnog pritiska [12,14].

Stoga je veoma značajno svim pacijentima meriti krvni pritisak na obe ruke i to nekoliko puta u intervalima od 15 do 30 minuta. Lekari koji su direktno uključeni u brigu o pacijentima moraju uvek imati na umu da izostajanje merenja krvnog pritiska na obe ruke može dovesti do pogrešne dijagnoze, nepotrebnog testiranja i neodgovarajuće terapije. Sistolna razlika između ruku od 10 mmHg se predlaže kao gornja granica normale [15,16]. Da bi smo do kraja bili odgovorni prema pacijentima najbolje je da mi lekari sami izmerimo krvni pritisak pacijenatima na obe ruke, posebno pri prvom pregledu, koristeći ispravne validirane aparate. Ukoliko ipak prenesemo tu odgovornost na naše medicinske saradnike, moramo biti sigurni da su i oni i oprema koju koriste pouzdani.

ZAKLJUČAK

Arterijski krvni pritisak na dolasku kod novootkrivenih nelečenih pacijenata sa arterijskom hipertenzijom se statistički visoko značajno razlikuje između desne i leve ruke a posebno sistolni pritisak koji je uvek viši na desnoj ruci za prosečno 5 mmHg ($p=0.002$) a posle odmora je 4 mmHg što znači da se ova razlika održava. Spontana varijabilnost krvnog pritiska je utvrđena u 10 (40%) ispitanika gde postoji statistički značajan pad tenzije posle odmora. U naših bolesnika u individualnoj distribuciji postoji visoka spontana varijabilnost: kod 24% krvni pritisak je pao >10%, a u 16 % pacijenata za >20%. Posle odmora od 15 minuta, značajnost razlika pritiska između ruku se održava, ali se gubi visoka varijabilnost pritiska. Prognostički značaj razlike pritiska između arterija brahijalis jeste: za svakih 10 mmHg razlike se povećava relativni rizik ukupnog mortaliteta za 24%.

LITERATURA:

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al., Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953–2041.
5. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension* 2023, 41:000–000. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480
6. Kreutz R, Brunstrom M, Thomopoulos C, Carlberg B, Mancia G. Do recent meta-analyses truly prove that treatment with blood pressure-lowering drugs is beneficial at any blood pressure value, no matter how low? A critical review. *J Hypertens* 2022; 40:839–846.
7. Zhou B, Carrillo-Larco R.M, Danaei G, Leanne M Riley L.M, Paciorek C.J. et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398:957–980.
8. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al., European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39:1293–1302.
9. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:905–914.
10. Agarwal R, Bunaye Z, Bekele D.M. Prognostic significance of between-arm blood pressure differences. *Hypertension* . 2008;51(3):657–62. 2008;51(3):657–62.
11. Clark C.E, Warren F.C, Boddy K, McDonagh S.T.J., Moore S.F, et al. Associations Between Systolic Interarm Differences in Blood Pressure and Cardiovascular Disease Outcomes and Mortality: Individual Participant Data Meta-Analysis, Development and Validation of a Prognostic Algorithm: The INTERPRESS-IPD Collaboration. *Hypertension*. 2021;77(2):650–661. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15997.
12. Sheikh AB, Sobotka PA; Gargl, Dunn JP, Khan Minhas AM, Shandhi MH et al. MHS Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. *J Am Heart Assoc*. 2023;12:e029297. DOI: 10.1161/JAHA.122.029297
13. Gurpreet S. Wander, Sinead T.J. McDonagh, M. Srinivasa Rao, R. Alagesan, J.C. Mohan, Ajit Bhagwat, et al. Clinical relevance of double-arm blood pressure measurement and prevalence of clinically important inter-arm blood pressure differences in Indian primary care. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022; 24(8): 993–1002. Published online 2022 Jul 10. doi: 10.1111/jch.14497. PMID: PMC93801752.
14. Schutte A.E., Kollias A and Stergiou G.S. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(10):643–654. doi: 10.1038/s41569-022-00690-0.
15. Clark CE, Taylor RS, Butcher I, CW Stewart M, Price J, et al. Campbell Inter-arm blood pressure difference and mortality: a cohort study in an asymptomatic primary care population at elevated cardiovascular risk. *Br J Gen Pract*. 2016; 66(646): e297–e308. Published online 2016 Apr 15. doi: 10.3399/bjgp16X684949. PMID: PMC48384413.
16. Clark CE, Warren FC, Boddy K., McDonagh S T.J, Moore SF, et al. Associations Between Systolic Interarm Differences in Blood Pressure and Cardiovascular Disease Outcomes and Mortality: Individual Participant Data Meta-Analysis, Development and Validation of a Prognostic Algorithm: The INTERPRESS-IPD Hypertension. 2021; 77(2): 650–661. Published online 2020 Dec 21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15997. PMID: PMC78034466.
17. Clark CE, Warren FC, Boddy K., McDonagh S T.J, Moore SF, et al. Higher Arm Versus Lower Arm Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes: a Meta-Analysis of Individual Participant Data From the INTERPRESS-IPD Collaboration. *Hypertension*. 2022; 79(10): 2328–2335. Published online 2022 Aug 2. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18921. PMID: PMC94442574.

UDK 616.993.1:595.421(497.11)
COBISS.SR-ID 127296265

BIODIVERZITET I SEZONSKA DISTRIBUCIJA KRPELJA U JUGOISTOČNOJ SRBIJI

Ivan Pavlović (1), Dragana Lazarević (2)

(1) NAUČNI INSTITUT ZA VETERINARSTVO SRBIJE, BEOGRAD; (2) DOM ZDRAVLJA BOJNIK

Sažetak: Krpelji su relativno mala grupa hematofagih zglavkara raspoređenih u tri familije: Argasidae, Ixodidae i Nuttalliellidae. Krpelji se sreću širom sveta i nalazimo ih na kopnu i po ostrvima, a ima ih čak i na Antarktiku gde na morskim pticama parazitira endmična vrsta Northern memoirs. Odgovaraju im sve vrste klime, temperature od +4°C pa naviše. Česti su na mestima gde je velika fluktuacija životinja. Najčešće domačine predstavljaju sisari, ali u nedostatku njih mogu se naći na pticama i gmizavcima. Krpelji spadaju u grupu artropoda koje su od izuzetnog biomedicinskog značaja zbog uloge vektora različitih vrsta oboljenja i neposrednog štetnog delovanja nastalog hemofagim načinom ishrane. Tokom istraživanja kod domaćih životinja i ljudi na području jugoistočne Srbije ustanovljeno je prisustvo sledećih vrsta krpelja: Ixodes ricinus, Dermacentor marginatus, D. pictus, Rhipicephalus sanguineus, R. bursa, Haemaphysalis punctata i H. inermis.

Ključne reči: krpelji, biodiverzitet, epidemiologija, jugoistočna Srbija

Uvod

Krpelji spadaju u grupu artropoda koje su od izuzetnog biomedicinskog značaja za živi svet, primarno zbog uloge vektora različitih vrsta oboljenja, neposrednog štetnog delovanja nastalog hemofagim načinom ishrane. To je relativno mala grupa hematofagih zglavkara (896 opisanih vrsta do sada) iz filuma Arthropoda, podreda Chelicerata, klase Arachnidae, podklase Acari, podreda Parasitiformes, reda Ixodia i superfamilije Ixodide [1]. Kao i svi zglavkari počeli su svoj uspon u Devonu, a svoj najveći proboj su postigli za vreme Mezozoika, pogotovu u periodu Krede, iz koga i potiče najveći broj fosila. Evolucionarni razvoj krpelja bio je usko povezan sa evolucijom domaćina na kojima se hrane.

Raspoređeni su u tri familije: Argasidae krpelji mekog oklopa, Ixodidae krpelji tvrdog oklopa i Nuttalliellidae koja ima osobine i jednih i drugih krpelja.

Familija Argasidae ima 183 vrste raspoređene u pet rodova Argas, Antricol, Nothoaspis, Ornithodoros i Otobius.

Familija Ixodidae ima 241 vrstu iz roda Ixodes i 442 vrste iz rodova Amblyomma, Anomalohimalaya, Bothriocroton, Cosmiomma, Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma, Margaropus, Nosomma, Rhipicephalus i Rhipicephalus.

Familija Nuttalliellidae je monospecijska familija (ima samo jednog predstavnika) Nuttalliella namaqua

Krpelji su striktno hematofage. Nakon dostizanja polne zrelosti ženka krpelja se pričvrsti na domaćina. U toku sisanja krvi u ovarijumu ženki razvijaju se jaja. Kada nađe dobro mesto i počne se hraniti, mirisom doziva mužjaka. Mužjak se priljubi uz ženku koja se hrani i oplodi je. Nakon kopulacije mužjaci uginu, a ženke se odvajaju od domaćina, padaju na zemlju i polažu jaja u travi, žbunju ili ispod opalog lišća. Broj jaja se kreće od 300 do 9000.

Tokom sisanja krvi ostaju dugo vremena na domaćinu. Najčešće domačine predstavljaju sisari, ali u nedostatku njih mogu se naći na pticama i gmizavcima. Za domaćina se kače svi razvojni stadijumi krpelja počevši od larve [1,2,3].

Kad se larve krpelja izlegnu, domačine im predstavljaju sitni sisari, pre svega glodari, a u nedostatku njih kao domaćin im može poslužiti bilo koja druga vrsta životinja. Larve, za razliku od drugih stadijuma krpelja, imaju tri para nogu. Po hranjenju napuštaju domaćina i presvlače se u nimfe. U stadijumu nimfe, najčešće se nalaze na žbunjastom rastinju u položaju "za lov". Najčešće domačine predstavljaju i dalje mali glodari, ali i životinje poput lisica, pasa, veverica, kao i bilo koja životinjska vrsta koja se tu nađe, uključujući i čoveka [1]. Po hranjenju otpuštaju se od domaćina i presvlače se u adulte, a mesto čekanja domaćina su najčešće visoko rastinje ili krošnje drveća odakle napadaju sisare, ptice i gmizavce [25,26]. Mali preživari su česti domaćini adultnih krpelja u celom svetu [2, 10].

EPIDEMIOLOŠKI ZNAČAJ KRPELJA

Krpelji spadaju u grupu artropoda koje su od izuzetnog biomedicinskog značaja za živi svet, primarno zbog uloge vektora različitih vrsta oboljenja i neposrednog štetnog delovanja nastalog hemofagim načinom ishrane.

Najpoznatije bolesti koje prenose krpelji su: Lajm borelijoza, *Erlhia* sp., *Babesia* sp., *Anaplasma* sp., Hemoragične groznice: Krimsko-kongoanska hemoragična groznica (sa i bez bubrežnog sindroma), Marburg hemoragična groznica, Omska hemoragična groznica, Kyasanur forest disease, Afrička svinjska kuga, Spirohezoza, *Aegiptela* sp., *Theillera* sp., Hatma virus, Q groznica, arbovirusi, adenovirusi, Najrobi bolest, Tick-born encefalitis (Povasanski encefalitis, Ruski spring-summer encephalitis), Tifus (Sibirski krpeljski tifus, *Tiphus endemica*, *Th. eritromatosa*), Butonska groznica i druge bolesti [11-16].

KRPELJI SRBIJE

Istraživanja krpelja na teritoriji Srbije započela su još početkom prošlog veka. Ova istraživanja još traju i uglavom su proučavane vrste *Ixodidae* i to pre svega egzofilne vrste (s obzirom da su oni vektori i rezervoari mnoštva zaraznih oboljenja).

Tokom istraživanja prisustvo argasidnih vrsta je zabeleženo samo kod ptica (živina, fazani i dr.) i to *Argas pesicis* i *A. reflexus* [17,18].

Najviše su zastupljene Endofilne vrste iksodida. U fauni Srbije je zabeleženo pet rodova iksodidnih krpelja: *Ixodes*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Haemophysalis* i *Hyalomma*. Iz njih su najfrekventniji nalazi sledećih vrsta:

Iz roda *Ixodes* ustanovljeni su: *Ixodes ricinus*, *I. concina* i *I. persucatus*

Iz roda *Dermacentor* ustanovljeni su: *Dermacentor marginatus* i *D. reticulatus*

Iz roda *Rhipicephalus* ustanovljeni su: *Rhipicephalus sanguineus*, *R. bursa*, *R. (Boophilus) annulatus* i *Boophilus calcaratus*

Iz roda *Haemophysalis* ustanovljeni su: *Haemophysalis punctata*, *Ha. inermis*, *Ha. leporispalustris*, *Ha. sulcata* i *Ha. concina*

Iz roda *Hyalomma* ustanovljeni su: *Hyalomma marginatum marginatum*, *Hy. exavatum* i *Hy. detritum*

Geografska distribucija ustanovljenih krpelja kod domaćih i divljih životinja (sisara) bila je dosta ujednačena. Ovde iznosimo prosečne podatke za područje jugoistočne Srbije.

UTICAJ KLIMATSKIH USLOVA NA DINAMIKU POPULACIJE

Temperaturni optimum aktivnosti (period kada najveći broj krpelja traga za domaćinom) je pri temperaturama od 20-25°C kada je aktivno više od 40% adulata i 30% nimfi. Važan faktor je i vlažnost vazduha, tako da je optimalan iznos 45-80%. Dužina dana i noći – fotoperiod je takođe važna za aktivnost krpelja. Za vrste koje su na otvorenim staništima značajan uticaj ima sunčano zračenje koje dovodi do akumuliranja toplote u telo krpelja i izazva početak aktivnosti i na nižim temperaturama. Od početka septembra pa sve do pojave prvog snega i spuštanja temperature ispod 0°C, nova generacija ima svoj prirodni ciklus. U jesen, kada temperatura opadne ispod 5°C, ukopavaju se u površinski sloj zemlje na dubinu do 7 cm i tu ostaju sve dok temperatura zemljišta ne poraste iznad 5-8°C, kada izlaze ponovo na površinu i čekaju žrtve [2,19-22].

Za većinu vrsta krpelja period od sredine marta do sredine juna predstavlja vreme kada su najaktivniji. U to doba polažu jaja, razvijaju se, pronalaze konačnog domaćina na kome će izvršiti svoju reproduktivnu ulogu. U periodu od sredine juna do kraja avgusta, nastupa vreme kada se nove jedinice još nisu izlegle, tako da je u tom periodu slabija frekventnost njihovog nalaženja. Najviše se nalaze u travnatim i žbunastim zajednicama (šume, parkovi, stepe, savane) i ruderalnim staništima. Mogu se lako prilagođavati različitim uslovima sredine, tako da su nalaženi u objektima za smeštaj i boravak životinja i u stambenim objektima.

U našim klimatskim uslovima na pašnim prostorima prva pojavljivanja krpelja su uočena u periodu mart-april. U martu mesecu ustanovili smo prisustvo: *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor marginatus* i *Haemaphysalis punctata*. U aprilu je zabeležena pojava vrsta: *Dermacentor pictus*, *Rhipicephalus bursa* i *Haemaphysalis inermis*. Maksimalna brojnost u aprilu dostižu vrste *Dermacentor marginatus*, *Haemaphysalis punctata* i *Ha. inermis*. Istog meseca su ustanovljene i vrste *Boophilus calcaratus* i *Hyalomma savignyi* koje svoj populacioni pik dostižu u septembru. Vrsta *Ixodes ricinus* dostiže maksimum brojnosti u maju u kome nalazimo i maksimalno pojavljivanje vrste *Dermacentor pictus*. U junu mesecu zapaža se populacioni pik vrsta *Rhipicephalus sanguineus* i *R. bursa*, koje su najčešće nalažene vrste i u julu i u avgustu. U septembru zapažamo porast populacije dve vrste krpelja: *Ixodes ricinus* i *Dermacentor*

marginatus, dok u oktobru uočavamo pojavu vrsta: *Ixodes ricinus* i *Rhipicephalus sanguineus*.

JUGOISTOČNA SRBIJA

Istraživanja faune krpelja na području jugoistočne Srbije obavili su Milutinović, M., i saradnici [23] i ustanovili kod malih preživara prisustvo: *Ixodes ricinus*, *Dermacentor marginatus*, *D. pictus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *R. bursa*, *Haemaphysalis punctata* i *He. inermis*. Do sličnih rezultata su došli Becskei, Z., i saradnici [24] tokom istraživanja faune krpelja kod autohtone Zackel rase ovaca na jugu Srbije.

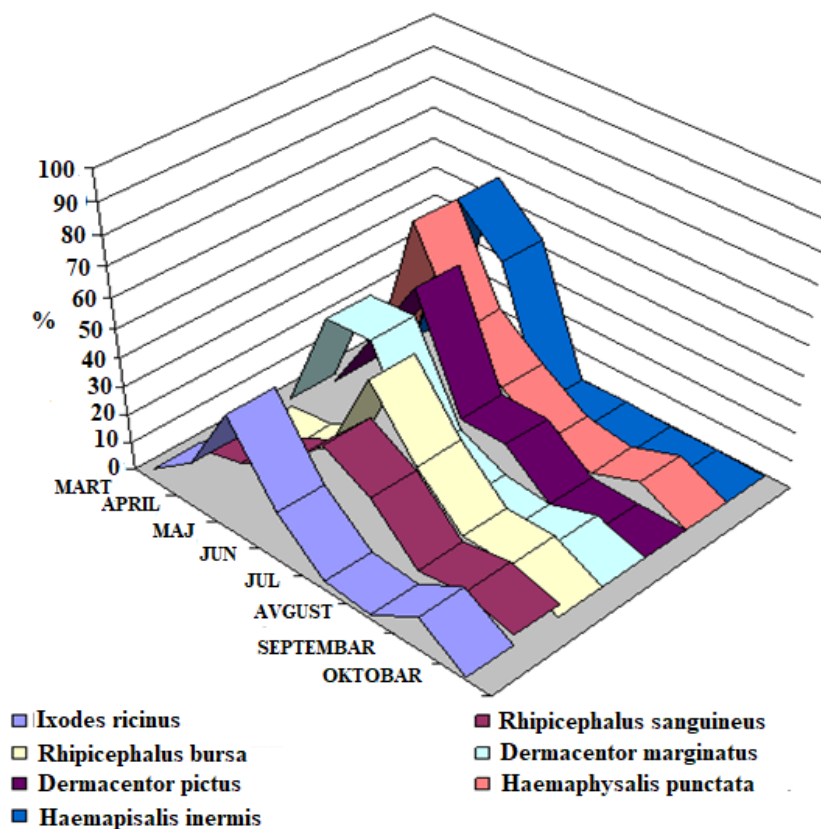
ODNOS POLOVA KOD KRPELJA U JUGOISTOČNOJ SRBIJI

Odnos polova kod dominantnih vrsta krpelja je bio sledeći: od ukupnog broja prikupljenih krpelja 52,35% su bile ženke a 47,65% mušjaci. Odnos polova nađenih vrsta krpelja pokazao je veći broj ženki u četiri vrste krpelja: *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis punctata*, *Rhipicephalus sanguineus* i *Dermacentor marginatus*, dok je veći broj mužjaka otkriven kod dve vrste - *Rhipicephalus bursa* i *He. inermis* i jednak broj kod krpelja *D. pictus*.

SEZONSKA DINAMIKA NAĐENIH VRSTA KRPELJA

U grafikonu 1 je dat prikaz sezonske dinamike ustanovljenih vrsta krpelja

Grafikon 1. Sezonska dinamika krpelja ustanovljenih u jugoistočnoj Srbiji



LITERATURA:

1. Anderson, J.F., Magnarelli, L.A. (2008): Biology of ticks. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2008;22 (2): 195-215.
2. Papazahariadou, M.G., Papadopoulos, E.G., Himonas, C.A. (1995): Seasonal activity of ixodid ticks on goats in northern Greece. *Veterinary Record*, 1995;136:586-588.
3. Rinaldi, L., Otranto, D., Veneziano, V., Milillo, P., Buovo, V., Lori, A., Di Giulio, G., Gringoli, G. (2004): Cross-sectional survey of ticks (Acari:Ixodidae) in sheep from an area of the southern Italian Apennines. *Experimental and Applied Acarology*, 2004;193:145-151.
4. Arnaudov, D.Y., Arnaudov, A.D., Kirin, D.A., Gospodinova, S.G. (2014): Ixodidae ticks of small ruminants in the region of Parvomal, southern Bulgaria. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 2014;20:590-594.
5. Koc, S., Aydin, L., Cetin, H. (2015): Tick species (Acari: Ixodida) in Antalya city, Turkey: species diversity and seasonal activity. *Parasitology Research*, 2015;114:2581-2586.
6. Pavlović, I., Milutinović, M., Kulišić, Z., Dimitrić, A. (1997): Krpelji (Acari: Ixodidae) lisica i jazavaca ulovljenih na području Beograda u periodu 1988-1996.godina. *Zbornik radova, VIII simpozijum DDD u zaštiti zdravlja ljudi, Beograd, SR Jugoslavija*, 1997; 117-119.
7. Pavlović, I., Jovčevski, S., Jovčevski, St., Kukovska, V., Dimitrić, A. (2014): Tick fauna of sheep and cattle at Kumanovo arae (Macedonia). *Lucrări Științifice, Medicină Veterinară*, 2014;XLVII(3): 88-95.
8. Pavlović, I., Jovčevski, S., Rogožarski, D., Csordás, F., Mitrović, N., Mijatovic, I., Marčić, D., Ćirković, D., Šekler, M., Ristić, M. (2016b): Biodiversity of ticks and fleas of dogs in the Western Balkans – results of preliminary examinations. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine. Cluj-Napoca*, 2016;73(2):220-223.
9. Torina, A., Khoury, C., Caracappa, S., Maroli, M. (2006): Ticks infesting livestock on farms in western Sicily, Italy. *Experimental and Applied Acarology*, 2006;138:75-86.
10. Zangana, I.K., Ali, B.A., Naqid, I.A. (2013): Distribution of ectoparasites infested sheep and goats in Duhok province, North Iraq. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 2013,12:54-64.
11. Banovic, P., Diaz-Sanchez, A. A., Galon, C., Foucault-Simonin, A., Simin, V., Mijatovic, D. (2021): A One Health approach to study the circulation of tick-borne pathogens: a preliminary study. *One Health* 2021;13:100270.
12. de la Fuente, J., Antunes, S., Bonnet, S., Cabezas-Cruz, A., Domingos, A. G., Estrada-Pena, A., et al. (2017): Tick-Pathogen interactions and vector competence: identification of molecular drivers for Tick-Borne Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:114. doi: 10.3389/fcimb.2017.00114
13. Nieder, M., Bojkovski, J., Pavlović, I., Savić, B., Elezović, M., Silaghi, C. (2013): Studies on the occurrence of granulocytic anaplasmosis in cattle and on biodiversity of vectors (ixodid ticks) in Serbia. *Zbornik kratkih sadržaja, 18. godišnje savetovanje doktora veterinarske medicine Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Teslić, Republika Srpska (BiH)*. 2013;25.
14. Pavlović, I., Milutinović, M., Terzin, D., Terzin, V. (2002): Epizootiological research of canine babesiosis in the Belgfede district. *The Journal of Protozoology Research*, 2002;12:10-15.
15. Pavlović, I., Milojkovic, N., Curcin, Lj., Kovacevic, M., Novak, N., Ivanovic, O. (2012): Prevalence of erlichiosis, anaplasmosis and boreliosis in dogs in Serbia. *Abstracts, XI European Multicolloquium of Parasitology - Parasites in the Changing World, Cluj-Napoca, Romania*, 2012;330.
16. Pavlović, I., Ivanović, S., Savić, B., Cvetojević, Đ., Bojkovski, J., Jovčevski, Sr., Jovčevski, St., Hadžić, I., Rogožarski, D., Dobrosavljević, I. (2016c) *Krvni paraziti koza i ovaca. Zbornik naučnih radova Instituta PKB Agroekonomik*, 2016; 22(3-4):81-87.
17. Pavlović, I., Hudina V., Blažin V., Ilić Ž., Miljković B. (1988): Ekto-parazitoza izazvana krpeljima *Argas persicus* na jednoj farmi živine u individualnom sektoru i njeno suzbijanje. *Veterinarski glasnik* 1998;42 (9): 585-589.
18. Pavlović I. (1991): Ekto i endoparaziti fazana u farmskom odgoju i mere za njihovo suzbijanje. *Magistarska teza, Fakultet veterinarske medicine u Beogradu*. 1991.
19. Milutinović, M., Pavlović, I., Kulišić, Z., Ivović, V. (1996a): Uticaj mikroklimatskih činilaca na dinamiku populacije krpelja (Acaria: Ixodida) Srbije. *Veterinarski glasnik*, 1996;50(9-10):753-759.
20. Milutinović, M., Mišćević, Z., Ivović, V., Pavlović, I. (1996c): Ecological notes of tick (Acari:Ixodidae) in the area of East Serbia with emphases on the species *Ixodes ricinus* and *Hyaloma savignyi*. *Parassitologia*, 1996;38(1-2):388.
21. Milutinović, M., Mišćević, Z., Ivović, V., Pavlović, I. (1996d): Ecological notes on ticks (Acari: Ixodidae) in the are of Belgrade with emphasis on the species *Ixodes ricinus*. *Abstracts, 14th International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Nagasaki, Japan*. 1996;351.
22. Pavlović, I. (2016): Biodiversity and seasonal distribution of ticks on green areas of Belgrade. *Proceeding, 24-29. Second International Symposium of Veterinary Medicine (ISVM 2016)*, 22-24.6.2016. Beograd, Republika Srbija. ISBN: 978-86-81761-55-7.
23. Milutinović, M., Aleksić-Bakrač, N., Pavlović, I. (1998a): Research of tick populations (Acari: Ixodidae) in Eastern part of Serbia. *Ars veterinaria*, 1998;14(2):227-234.
24. Becskei, Z., Pavlović, I., Savić, M., Tarić, E., Dimitrijević, B., Gáspárdy, A. (2018): The role of ecosystem service in conservation of autochthonous sheep breeds exposed to tick infections in Serbia. *Proceedings of 29th Joint Annual Meeting of DAGENE and SAVE "Ecosystems, products, conservation"*, Kozárd, Hungary. 2018;3:38-43.
25. Pavlović, I., Milutinović, M., Kulišić, Z., Dimitrić, A. (1997): Krpelji (Acari: Ixodidae) lisica i jazavaca ulovljenih na području Beograda u periodu 1988-1996.godina. *Zbornik radova, VIII simpozijum DDD u zaštiti zdravlja ljudi, Beograd, SR Jugoslavija*, 1997; 117-119.
26. Pavlović, I., Jovčevski, S., Jovčevski, St., Kukovska, V., Dimitrić, A. (2014): Tick fauna of sheep and cattle at Kumanovo arae (Macedonia). *Lucrări Științifice, Medicină Veterinară*, 2014;XLVII(3): 88-95.

UDK 616.37-002.1-074:577.152
COBISS.SR-ID 127291657

DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ INFLAMATORNIH MARKERA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM PANKREATITISOM

Milanka Stojanović (1), Nadežda Stojčić (2)

(1) ZAVOD ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU STUDENATA, NIŠ; (2) DOM ZDRAVLJA, PROKUPLJE

Sažetak: Uvod: Akutni pankreatitis (AP) je naglo nastala inflamatorna reakcija koja izaziva autodigestiju pankreasa, edem, krvarenje, i može dovesti do nekroze pankreasa i okolnog tkiva. S obzirom da su početni simptomi lake, srednje i teške upale pankreasa isti, lekari često na osnovu prvog pregleda ne mogu sa sigurnošću da odrede težinu AP. Cilj rada: Brojni biomarkeri su proučavani kao potencijalni rani prediktori ozbiljnosti ove bolesti, tako da se lečenje može optimalno prilagoditi kako bi se sprečile komplikacije. Cilj rada je dati pregled najvažnijih inflamatornih markera koji se koriste, ili se mogu potencijalno koristiti za određivanje težine akutnog pankreatitisa. Inflamatorni markeri: Markeri inflamacije kod AP jesu: hormon prokalcitonin, zatim reaktanti akutne faze kao što su C-reaktivni protein, serumski amiloid A, pentraksin 3; enzimi: polimorfonuklearne elastaze, fosfolipaza A2, mijeloperoksidaze; citokini: interleukini (IL-6, IL-8, IL-17) i faktor nekroze tumora (TNF- α). Zaključak: Najčešće određivan parametar u kliničkog praksi je CRP, kao nespecifičan marker zapaljenskih bolesti. Nedostatak kod određivanja ovog parametra je dostizanje maksimalne serumske vrednosti tek 72 sata nakon pojave simptoma AP. Brojni biomarkeri su se pokazali osetljivijim za određivanje težine AP, od kojih se izdvaja prokalcitonin, koji je poslednjih godina u širokoj upotrebi, za ranu prognozu razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP. Određivanje citokina je sve više deo kliničke prakse. Najčešće korišćen IL-6 je osetljiv i specifičan marker za predviđanje otkazivanja organa kod teškog AP.

Ključne reči: akutni pankreatitis; inflamatorni marker; prokalcitonin; reaktanti akutne faze; enzimi; citokini

UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je naglo nastala inflamatorna reakcija koja izaziva autodigestiju pankreasa, edem, krvarenje i može dovesti do nekroze pankreasa i okolnog tkiva. Prema revidiranoj Atlanta klasifikaciji iz 2012. godine za postavljanje dijagnoze AP potrebno je da su ispunjena 2 od 3 navedena kriterijuma: nagli početak jakog bola u epigastrijumu koji se može širiti pojasno prema leđima, barem trostruki porast vrednosti serumske lipaze i/ili amilaze u odnosu na normalne vrednosti i nalaz magnetne rezonance tomografije (MRI, engl. magnetic resonance imaging), kompjuterizovane tomografije (CT, engl. computed tomography), ili nalaza utrazvuka koji odgovara akutnom pankreatitisu [1].

Prema novijoj klasifikaciji akutnog pankreatitisa, data je podela na intersticijski (gde postoji difuzno uvećanje pankreasa i inflamatorni edem, bez znakova nekroze) i nekrotični pankreatitis, koji se dalje deli na sterilni i infekcijski [2]. Nekroza pankreasa tokom akutnog pankreatitisa je ključni faktor koji predviđa ishod, a infekcija nekrotičnog tkiva

je ozbiljna komplikacija kod teškog akutnog pankreatitisa. Dodatno, disfunkcija crevne barijere dovodi do inficirane nekroze, bakterijemije i multiorganske insuficijencije [3]. Prema težini bolesti, AP se može podeliti na tri tipa, blagi akutni pankreatitis (MAP, engl. mild acute pancreatitis), umereno teški akutni pankreatitis (MSAP, engl. moderately severe acute pancreatitis) i teški akutni pankreatitis (SAP, engl. severe acute pancreatitis) [1]. Primećeno je da je težina AP povezana sa vrstom i stepenom ćelijske smrti: teški AP je povezan sa ekstenzivnom nekrozom acinusnih ćelija, dok su kod blagog AP primećene sledeće promene: ekstenzivna apoptotička ćelijska smrt i minimalni stepen nekroze. Prema tome, apoptoza se tumači kao koristan odgovor ćelije na povredu, a izazivanje apoptoze je efikasna strategija za smanjenje težine eksperimentalnog pankreatitisa. Novootkriveni modalitet ćelijske smrti je nekroptoza, koji karakteriše i nekroza i apoptoza, odnosno aktivno je regulisana posebnim genima, a ima tipične morfološke karakteristike nekroze. Nekroptoza postepeno postaje važna tema u oblastima inflamatornih

bolesti [4]. Različiti agensi mogu da izazovu povredu acinusnih ćelija pankreasa. Aktivacijom mononuklearnih makrofaga, dolazi do aktivacije neutrofilnih leukocita, koji dalje oslobađaju velike količine inflamatornih medijatora koji su odgovorni za inflamatorne efekte, kaskadnim mehanizmom. Gubitak lokalne kontrole dovodi do prekomerne nekontrolisane aktivacije inflamatornih ćelija i medijatora. Proinflamatorni citokini se oslobađaju kroz portalnu venu i preko limfe dospevaju u cirkulaciju [5].

Laki oblici upale pankreasa uz adekvatnu terapiju traju oko tri do četiri dana i po pravilu ne ostavljaju posledice. Međutim, početni simptomi lake, srednje i teške upale su isti, tako da lekari ne mogu na osnovu prvog pregleda da znaju o kom obliku je reč. Tipični laboratorijski nalazi kod AP su povećani parametri inflamacije, i povećane vrednosti amilaze i lipaze pankreasa. Prema većini smernica, lipaza je pouzdanija od amilaze [6]. Pouzdanost određivanja amilaze zavisi i od vremena uzimanja uzorka.

CILJ RADA

Brojni biomarkeri su proučavani kao potencijalni rani prediktori ozbiljnosti ove bolesti, tako da se lečenje može optimalno prilagoditi kako bi se sprečile komplikacije. Rana identifikacija pacijenata koji potencijalno mogu razviti teški akutni pankreatitis omogućila bi selekciju pacijenata za rano intenzivno lečenje. U skladu s tim, cilj rada je dati pregled najvažnijih inflamatornih markera koji se koriste, ili se mogu potencijalno koristiti za određivanje težine akutnog pankreatitisa.

INFLAMATORNI MARKERI

Inflamatorna reakcija se pokreće na mestu nastanka oštećenja pankreasa i može dovesti do sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS, engl. systemic inflammatory response syndrome), koji je na kraju odgovoran za većinu morbiditeta i mortaliteta [7]. Poznato je da ekstenzivno oštećenje i nekroza pankreasa dovode do aktivacije enzima, proteaza koje mogu uzrokovati oštećenje krvnih sudova, posledičnu hipovolemiju, hipotenziju, povišeni intraabdominalni pritisak i oštećenje bubrega. Oštećenje acinusnih ćelija pankreasa stimuliše oslobađanje citokina i stvaranje slobodnih radikala [8]. U skladu s tim, neophodno je otkrivanje i određivanje inflamatornih markera čije vrednosti najviše koreliraju sa stepenom oštećenja pankreasa.

Prokalcitonin (PCT, engl. procalcitonin) je prohormon kalcitonina, i u fiziološkim uslovima stvara se samo u C-ćelijama štitaste žlezde. U patološkim stanjima, produkuju ga i ekstratireoidna tkiva, kao što su jetra, pluća, monocitno-makrofagni sistem [9]. Kod zdravih osoba nivo PCT u plazmi je veoma nizak, često skoro nemerljiv, s obzirom da se nakon njegove proteolitičke razgradnje u krv sekretuje aktivan kalcitonin. Povišene vrednosti PCT mogu ukazivati na prisustvo bakterijske infekcije. Serumske vrednosti PCT rastu već nakon 2-4 sata od pojave infekcije, što ga čini senzitivnim biomarkerom za praćenje patoloških stanja gde su uzročnici bakterije - pneumonije, infekcije donjih disajnih puteva, abdominalne sepse, urosepse, infarkta miokarda [10]. Pokazano je da se na osnovu vrednosti PCT može predvideti razvoj infekcijske nekroze pankreasa kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom i, u skladu s tim, kod takvih pacijenata primeniti terapija antibioticima [11]. Serumska vrednost PCT od 3,8 ng/ml ili više u roku od 96 h nakon pojave simptoma ukazuje na nekrozu pankreasa sa osetljivošću i specifičnošću od 93% i 79%, redom [12]. Određivanje serumskog prokalcitonina poslednjih godina je u širokoj upotrebi, za ranu prognozu razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP.

C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze. Predstavlja nespecifičan marker inflamatornih bolesti. Najčešće je korišćen biomarker statusa inflamatornog odgovora. Koristi se rutinski u kliničkoj praksi za procenu težine akutnog pankreatitisa [1]. Određivanje koncentracije CRP ima nekoliko prednosti, a to su tačnost, jednostavnost, pristupačnost i relativno niska cena. Glavno ograničenje određivanja ovog parametra ogleda se u vremenu koje je potrebno da bi serumska koncentracija bila optimalna: oko 72 sata od početka simptoma [13]. Vrednosti CRP iznad 210 mg/ml su korišćene za determinaciju srednje teškog i teškog AP, sa senzitivnošću od 83% i specifičnošću 85% [14]. U skladu s tim, ali i zbog dostupnosti određivanja ovog parametra, u kliničkoj praksi, smatra se značajnim pojedinačnim pokazateljem pankreasne nekroze.

Serumski amiloid A je porodica proteina akutne faze, sintetizovanih u jetri kao odgovor na traumu i upalu tkiva. Učestvuju kao posrednici u ćelijskoj komunikaciji, u okviru imunskog odgovora, delujući kao propagatori

započetog akutnog imunskog odgovora [15]. Istraživanja su pokazala da može biti senzitivniji marker inflamacije u odnosu na CRP [16]. Međutim, rezultati studije jednog nemačkog centra, koristeći drugačiji imunotest u populaciji koja je, takođe, uključivala zdrave subjekte i pacijente sa hroničnim pankreatitisom i malignitetom, nisu podržali ove nalaze [16].

Fosfolipaza A2 (PLA2) pripada porodici enzima koji hidrolizuju fosfolipide. Pored digestivne funkcije u crevnom traktu, fosfolipaza A učestvuje u metabolizmu fosfolipida ćelijskih membrana uključujući prostaglandinsku sintezu, u prenosu ćelijskih signala i u metabolizmu serumskih lipoproteina. Pretpostavlja se da je aktivacija i oslobađanje PLA2 kod akutnog pankreatitisa ne samo odgovorna za nekrozu tkiva povezane sa autodigestijom pankreasa, već je takođe povezana sa razvojem plućnih komplikacija [17]. Studije na životinjama pokazale su da PLA2 može da ošteti dipalmitoil fosfatidilholin, fosfolipid koji ulazi u sastav plućnog surfaktanta, na taj način uzrokujući kolaps alveola [18].

Polimorfonuklearne elastaze (PMN-elastaze) su enzimi koji se oslobađaju iz polimorfonuklearnih leukocita (neutrofila, bezofila, eozinofila). Pokazale su se kao osetljiv marker inflamatornih bolesti, s obzirom da u toku inflamacije dolazi do njihovog preteranog oslobađanja. U akutnom pankreatitisu, maksimalna koncentracija ovog parametra dostiže se prvog dana bolesti, ranije u odnosu na CRP. U jednoj studiji pokazan je značaj vrednosti PMN-elastaze u plazmi za ranu prognozu težine AP u kliničkoj praksi, sa senzitivnošću 92% i specifičnošću 91% za vrednost od 110 mg/L, u periodu od 24 do 72 sata od početka bolesti [19]. Iako bi PMN-elastaza mogla imati značaja za procenu težine AP, određivanje ovog parametra nije uvedeno u rutinsku laboratorijsku upotrebu zbog problema vezanih za testove, sa nereproducibilnim rezultatima testa.

Pentraksin 3 (PTX3) je reaktant akutne faze. Sintetišu ga i oslobađaju makrofagi, monociti i dentritske ćelije, kao odgovor na stimulaciju lipopolisaharidom ili proinflamatornim citokinima. Neka istraživanja [20,21] su pokazala da povišene vrednosti PTX3 koreliraju sa težinom AP, da vrednosti ovog parametra rastu u ranoj fazi AP i koreliraju sa vrednostima interleukina-6 (IL-6), markerom čiji će značaj biti objašnjen u drugom delu rada. Određivanje

PTX3 još uvek nije pogodno za kliničku upotrebu jer se njegova koncentracija trenutno može meriti samo relativno skupim i nedostupnim metodama.

Mijeloperoksidaza (MPO) je enzim koga prevashodno oslobađaju aktivirani neutrofil i smatra se da je uključen u imunski odgovor organizma tokom inflamacije. Prekomerno oslobađanje ovog enzima dovodi do oštećenja tkiva, što je i pokazano u studijama eksperimentalno izazvanog AP. Smatra se da ovaj enzim ima ulogu u nastajanju komplikacija na plućima, s obzirom da je identifikovana aktivnost enzima u plućnom parenhimu kod pacijenata sa AP [20].

CITOKINI. Kao što je prethodno objašnjeno, akutni pankreatitis rezultuje prekomernom aktivacijom leukocita i povećanjem migracije neutrofila na inflamatornom području sa posledičnim oslobađanjem proinflamatornih citokina. Smatra se da su kao posrednici uključeni u progresiju infekcije pankreasa do nekroze, što posledično dovodi do SIRS-a i multiorganske disfunkcije.

Interleukin-6 (IL-6) je važan inflamatorni medijator odgovora akutne faze koji, takođe, može biti značajan za procenu težine akutnog pankreatitisa. Eksperimentalne studije su pokazale da interleukin-6 indukuje produkciju glavnih proteina akutne faze u jetri, uključujući C-reaktivni protein, serumski amiloid A (SAA), haptoglobin, antihimotripsin, fibrinogen i hepcidin, dok inhibira produkciju albumina [22]. U jednoj studiji je pokazano da su povišene vrednosti IL-6 detektovane kod 93% pacijenata 3. i 7. dana od početka AP. Nivoi su bili značajno viši kod teškog pankreatitisa u poređenju sa blagim pankreatitisom trećeg. dana, ali ne i sedmog [23]. Jedno istraživanje je pokazalo da serumska vrednost IL-6 3. dana AP veća od 160 pg/ml ukazuje na perzistentni SIRS i potencijalno otkazivanje organa [24]. Predviđanje teškog pankreatitisa veoma je korisno za prognozu bolesti i odlučivanje o prebacivanju pacijenata sa sumnjom na teški pankreatitis u jedinicu intenzivne nege. U skladu s tim, IL-6 je osetljiv i specifičan marker za predviđanje otkazivanja organa kog teškog AP.

Interleukin-8 (IL-8) je proinflamatorni citokin koji oslobađaju aktivirani makrofagi ili endotelne ćelije. Pripada takozvanim hemokinima, molekulima koji su uključeni u hemotaksu, aktivaciju i degranulaciju neutrofila. U meta-analizi iz 2009. godine pokazano je da IL-6 ima osetljivost od 83,6% i specifičnost od

75,6%, za razliku od osetljivosti od 65,8% i specifičnosti od 66,5%, koju je pokazao IL-8. Ove vrednosti sugerišu da je IL-6 od veće dijagnostičke vrednosti prvog dana. Međutim, čini se da osetljivost IL-6 blago opada tokom vremena sa vrednostima od 72,1% drugog dana i 81,0% trećeg dana, iako ovaj pad nije statistički značajan. Pozitivan odnos verovatnoće IL-8 je značajno veći drugog dana u poređenju sa vrednostima izračunatim prvog dana. Ovo može biti od značaja u kliničkoj praksi, jer je pokazano da ovaj odnos sugeriše da su pacijenti sa višim nivoom IL-8 drugog dana oko 8 puta skloniji teškom toku u poređenju sa pacijentima sa nižim nivoom IL-8 [25].

Interleukin-17 (IL-17) je proinflamatorni citokin kog sekretuju aktivirani T-limfociti. Najvažniji predstavnik familije IL-17 je IL-17A kog proizvode aktivirani memorijski T-limfociti. Ima ulogu u stimulaciji urođenog imunskog odgovora. Tokom AP, ćelijsko oštećenje uzrokovano autodigestijom pankreasa može izazvati aktivaciju i agregaciju CD4+podtipa T-pomoćnih limfocita, koji dalje proizvode IL-17, čime se stimuliše inflamatorni odgovor. Neka istraživanja su pokazala da IL-17A reguliše transkripciju proinflamatornih citokina ili hemokina koji mobilizuju neutrofile kod akutnih inflamatornih bolesti [26]. U poređenju sa zdravim kontrolama, pacijenti sa AP imali su značajno povećanje IL-17 tokom prva 24 sata, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 85,3% [27]. S obzirom na njegovu potencijalnu prognostičku vrednost, IL-17 se smatra obećavajućim inflamatornim markerom AP.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) je plejotropni citokin koga proizvode makrofagi i koji igra jednu od glavnih uloga u više patofizioloških odgovora na povrede i oštećenja [7]. Ključni je regulator drugih proinflamatornih citokina i molekula adhezije leukocita i primarni je aktivator imunskih ćelija. Dodatno, utiče na smanjenje reaktivnosti T-limfocita, što je od velike važnosti za imunološku homeostazu. Faktor nekroze tumora svoje dejstvo ostvaruje preko dva receptora, TNFR-1 i TNFR-2 [28].

Faktor nekroze tumora alfa ima ulogu i u patogenezi AP, zbog čega se ispituju biološki lekovi koji blokiraju TNF- α u lečenju akutnog pankreatita AP [29]. Najnovije istraživanje iz 2023. godine pokazalo je da povišene vrednosti TNF- α koreliraju sa povišenim vrednostima IL-6 i IL-8, kao i da su sva tri markera povišena kod pacijenata sa teškim AP [30].

ZAKLJUČAK

Kod akutnog pankreatitisa pokreće se niz kompleksnih lančanih reakcija koje dovode do oštećenja acinusnih ćelija pankreasa. Pokretanje lokalnog i sistemskog inflamatornog odgovora povezano je sa komplikacijama i oštećenjem ostalih tkiva i organa. Konvencionalni klinički pristup u predviđanju težine AP ima ograničenja i čini se da je dostigao svoj maksimalni potencijal. S obzirom da je neophodna rana identifikacija pacijenata koji potencijalno mogu razviti teški akutni pankreatitis, poslednjih godina vršena su ispitivanja različitih inflamatornih markera koji bi omogućili ranu selekciju pacijenata sa potencijalno teškim oblikom AP. Najčešće određivan parametar u kliničkoj praksi je CRP, kao nespecifičan marker zapaljenskih bolesti. Nedostatak kod određivanja ovog parametra je dostizanje maksimalne serumske vrednosti tek 72 sata nakon pojave simptoma AP. Brojni biomarkeri su se pokazali osetljivijim za određivanje težine AP, od kojih se izdvaja procalcitonin, koji je poslednjih godina u širokoj upotrebi, za ranu prognozu razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP. Citokini kao posrednici u ćelijskoj komunikaciji imaju značajnu ulogu u svim inflamatornim procesima. Određivanje citokina poslednjih godina je sve više deo kliničke prakse. Najčešće korišćen IL-6 je osetljiv i specifičan marker za predviđanje komplikacija kod teškog AP. Određivanje mnogih inflamatornih markera koji bi služili za procenu AP ima tehničkih i finansijskih ograničenja, međutim, unapređenjem molekularnih metoda, u budućnosti bi se moglo očekivati da njihovo određivanje postane deo kliničke prakse.

LITERATURA:

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
2. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:6218798.
3. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Support in Patients with Severe Acute Pancreatitis-Current Standards. *Nutrients*. 2021;13(5):1498.
4. Wang G, Qu FZ, Li L, Lv JC, Sun B. Necroptosis: a potential, promising target and switch in acute pancreatitis. *Apoptosis*. 2016;21(2):121-9.
5. Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor- α levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(7):637-43.

6. Rau CS, Wu SC, Chien PC, Kuo PJ, Chen YC, Hsieh HY, et al. Identification of Pancreatic Injury in Patients with Elevated Amylase or Lipase Level Using a Decision Tree Classifier: A Cross-Sectional Retrospective Analysis in a Level I Trauma Center. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2):277
7. Ge P, Luo Y, Okoye CS, Chen H, Liu J, Zhang G, Xu C, Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110770.
8. Nassar TI, Qunibi WY. AKI Associated with Acute Pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1106-1115.
9. Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, Sinanović A, Porobić Jahić H, Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Med Glas (Zenica)*. 2018;15(2):93-100
10. Mihajlovski M, Perišić Z, Raspopović M, Petrović N. Serumski biomarkeri sepse. *Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma 'Zlatibor'*. 2020;25(77):19-27
11. Kasian VV, Sheiko VD, Mamontova TV, Vesnina LE, Shlykova OA. Procalcitonin in early prediction of acute severe pancreatitis. *Wiad Lek*. 2020;73(7):1370-1372.
12. Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:745-54.
13. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kempainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88(2):222-7.
14. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
15. Sack GH Jr. Serum amyloid A - a review. *Mol Med*. 2018;24(1):46
16. Zhang Y, Zhang J, Sheng H, Li H, Wang R. Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases. *Adv Clin Chem*. 2019;90:25-80.
17. Büchler M, M, Uhl W, Nevalainen TJ. Phospholipase A2. *Handbook of Mediators in Septic Shock*. CRC Press, 2019; p.363-380
18. Iyer H, Elhence A, Mittal S, Madan K, Garg PK. Pulmonary complications of acute pancreatitis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(2):209-217.
19. Domínguez-Muñoz JE, Villanueva A, Lariño J, Mora T, Barreiro M, Iglesias-Canle J et al. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:79-83.
20. Simsek O, Kocael A, Kocael P, Orhan A, Cengiz M, Balci H, Ulualp K, Uzun H. Inflammatory mediators in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis: pentraxin-3, procalcitonin and myeloperoxidase. *Arch Med Sci*. 2018;14(2):288-296.
21. Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Dumnicka P, et al. Plasma pentraxin 3 concentrations in patients with acute pancreatitis. *Clin Lab* 2013;59:1003-8.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Aug 1;10(8):a028456.
23. Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, Tandon RK. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;22(4):550-4.
24. Jain S, Midha S, Mahapatra SJ, Gupta S, Sharma MK, Nayak B, Jacob TG, Shalimar, Garg PK. Interleukin-6 significantly improves predictive value of systemic inflammatory response syndrome for predicting severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(5):500-506.
25. Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2009;9(6):777-85.
26. Li G, Chen H, Liu L, Xiao P, Xie Y, Geng X, Zhang T, Zhang Y, Lu T, Tan H, Li L, Sun B. Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis. *Front Immunol*. 2021;12:674803.
27. Vlachos S, Tsaroucha AK, Konstantoudakis G, Papachristou F, Trypsianis G, Schizas D, et al. Serum Profiles of M30, M65 and Interleukin-17 Compared With C-Reactive Protein in Patients With Mild and Severe Acute Pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21(12):911-8.
28. Laha D, Grant R, Mishra P, Nilubol N. The Role of Tumor Necrosis Factor in Manipulating the Immunological Response of Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2021;12:656908
29. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ*. 2019;367:l6227.
30. He J, Yu S, Zhang J. Value of serum interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in early diagnosis of severe acute pancreatitis. *J Clin Hepatol*. 2023;39(7):1657-1664.

UDK 61:929 Краков С.
COBISS.SR-ID 127352841

Др СИГИСМУНД КРАКОВ-КЛАДОВСКИ ДАНИ-"ЧАСТ ИЗНАД ЖИВОТА",

Ранко Јаковљевић

РГЗ СКН НЕГОТИН



Част једног човека нешто је што стоји изнад живота

-Сигисмунд Краков-

Сажетак: У овом раду даје се приказ биографских података и детаља везано за службовање и живот у Кладову 1903-1907.г. др.Сигисмунда Кракова и његове продице

Кључне речи: лекар, војна служба, породица, Пољска, Србија, Кладово

Сигисмунд- Сигмунд /Zygmunt/ Краков рођен је 3/15. априла 1849.г. у Варшави, од оца Лудвика "старог револуционара из пољских устанака 1830. и 1863" и мајке Паулине (1813-1882) " од Рађејовских, који су дали Пољској кардинале и маршале, а која је сама била позната пољска књижевница" (Краков, 2004, 28). Њена књижевна дела су: "Pamiętniki młody sieroty"; "Powiesci starego wędrowca"; "Rozmowy matki z diećmi"; "Niespodzianka"; "Wieczory domowe"; "Obrazy i obrazki"; "Proza i poezycja polska, wybrana i zastosowana do użytku młodzieży żeńskiej"; "Wspomnienia wygnanki"; "Nowa książka do nabożenstwa dla Polek". По оцу родослов породице досезао је 1665.г. до Јана Кракова, носиоца церемонијалног мача за време краља Михаила Висњовецког (Стојић 2019, 353). Медицину је дипломирао 1872.г. на Универзитету у Хајделбергу / „Универзитет Рупрехт-Карл“/ са оценом *cum laude superato*, стекавши звање доктор медицине и хирургије.

Из првог брака имао је сина Лудвика. Имао је сестру Зофју и брата Казимира. Након пољског *"јануарског устанка 1863"*, године 1865. настанио се у Паризу, радећи у Пастеровом институту.(Берец 2017, 164). 1885.г. дошао је у Србију као добровољац у српско- бугарском рату, као војни лекар. Из звања "контрактуални санитетски помоћник" 13/27..9.1889.г. унапређен је у звање "санитетски поручник"

Санитетски поручник лутеранске вероисповести, војни лекар 14. пешадијског пука, Сигисмунд Краков венчао се са крагујевачком учитељицом, у изводу из књиге венчаних означена подацима "Персида Ђоковић, кћер Аћима и Пелагије Ђокић, рођена 11/23. новембра 1869.г.у Пријељини". Коментаришући исти документ, Биљана Стојић указује да је у питању "Персида Недић, сестра Милана, Милутина и Божидара Недића, даља рођака краља Петра Карађорђевића" (2019, 353). Милан Недић рођен је из брака учитељице Пелагије, "унуке кнеза Николе Станојевића", преко кога су у средству са дипломатом Константином Фотићем и бившим министром правде Крањевине Југославије и лидером покрета "Збор" Димитријем Љотићем. Следи да је супруга Сигмунда Кракова била сестра по мајци генерала Милана и Милутина и

резервног официра –ратног инвалида Божидара Недића.

Венчање је одржано 3/15.маја 1892 у цркви Успенија Пресвете Богородице у Крагујевцу Сигисмунду је то био други, њој први брак. Поводом његовог првог брака и захтева за развод, првостепени суд у Крагујевцу обратио се 7/19.12.1891.г. Министарству просвете са молбом да оно од евангелистичког пастора- цркве у Београду "набави сва правила" везано за околност да је прва супруга Михалина "оставила Сигисмунда пре 6-7 година". Министарство просвете узвратило је информацијом од 02/14.01.1892. да *"У Немачкој црква и свештенство нема никакве свезе с разводима бракова, јер то обављају грађански судови,... шаљу се правила одштампана из обичне књиге". Брак је разведен и отклоњена препрека за склапање новог.* Околности склапања брака између његових родитеља Станислав Краков представља нешто другачије. По њему, Сигисмунд је оставио у Паризу прву жену, Пољакињу и свог сина из тога брака старог осам година; "како му је жена у међувремену умрла, решио је да остане у Србији и да се венча..." (2004, 29). У некрологу из 1910.г. објављено је да је преминуо након "из почастии чинодејствовања" војног проте Саве Келића, коме породица изражава посебну захвалност.

Из брака Сигисмунда и Персиде 16/24 марта 1895.г. рођен је 16/24 марта 1895.г. у Крагујевцу Станислав, писац капиталних дела српске књижевности, "човек са 18 одликовања, 14 рана, три смртне пресуде" (Стојић 2019, 350).

Како су објавиле "Мале новине" од 1/13.9.1899.г. "Сигмунд Краков, контрактуални санитетски поручник, родом из Варшаве, поданик руски" добио је српско држављанство.

По потреби службе распоређиван је у војне гарнизоне у Крагујевцу, где је 1897-1898. био и управник хируршког одељења војне болнице, затим у Нишу /од 21.априла-4.маја 1901.г./, Лесковцу /од 12-25.10.1901.г./, Књажевцу /од 8.-21.маја-1902./, Зајечару, Кладову /од 9.-22.септембра 1903.г./, Београду /од 13.-26.новембра 1907.г./.

Наредбом министра војног бр.3595 од 09/25.септембра 1903.г. по потреби службе, "за трупног лекара гранизона кладовског одређен је санитетски поручник

Сигисмунд Краков, до сада трупни лекар гарнизона књажевачког". О приспећу и животу у Кладову Станислав Краков је записао:

"...Мој отац је изненада добио премештај из Књажевца за граничну тврђаву Кладово на Дунаву. Био је задовољан овом променом јер је у Кладову имао да буде не само војни лекар већ и једини лекар за читав тај срез. Као на Дивљем Западу, путовали смо три дана у једном затвореном фијакеру од Књажевца до Кладова крај граничне реке Тимока и потом кроз густе хрстове шуме у Крајини које никада нису биле без хајдука... Била је већ пала трећа ноћ од нашег напуштања Књажевца када смо угледали светлости малог рибарског града Кладова. Наш фијакер је одскакао преко старе турске разваљене калдрме. Зауставио се пред једним хотелом, који је имао само приземље.

Радознали становници овог малог места од хиљаду и пет стотина душа почели су да се купе око фијакера: -Дошао је доктор. Баш у том тренутку врата кафане су се отворила и сопственик хотела је истрчао сав узбуђен:

-Докторе, брзо, спасавај ми жену... Како је мој отац имао под руком свој турско, утрчао је у кафану. Ми смо седели у фијакеру и чекали. Мало касније угледао сам оца где излази насмејан. Хотелијеровој жени забола се кост од рибе у једњак и почела је да се гуши. Мој отац јој је извадио кост и његова репутација доброга лекара је већ прво вече била створена.

Сутрадан смо се увезли у стару турску тврђаву Фетислам, на неколико километара од вароши, у којој је био гарнизон од неколико стотина људи. Превезли смо се преко viseћег моста и крај тешке гвоздене капије изашла јестража да ода почаст моме оцу...

Добили смо велику засебну кућу која је овде, као у колонијама, због многобројних змија, била високо изидана тако да се у њу морало улазити преко више камених стеница. Змије су, у прво време, биле прави кошмар за мене, а за моју мајку читавог нашег боравка у Кладову. Ја сам се временом на њих навикао. Било их је свугде. Сваког дана смо их налазили у остави и кујни, које су биле у засебној згради, где су тражиле млеко, висиле са греда таванице, подвлачиле се под ормане, улазиле у сандуке. У штали где је био

коњ мога оца, сеиз никад није смео да завуче руку у сено да не би наишао на змију. Али их је највише било између камења огромних градских бедема, испод којих су били дубоки казамати, који су раније служили као затвор. Баш у казамату, најближем нашој кући, у коме смо држали кокоши, био је раније затворен, после побуне Источне Србије 1886. године против краља Милана, касније чувени српски државник Никола Пашић.

За мене је кладовска тврђава била обећана земља. Присуство великог броја војника, у чији сам живот волео да се умешам и да га делим, огромни топови на бастионима, цитадела усред тврђаве, са високим кулама и viseћим мостом, у коју се улазило само босоног или у папучама јер је била пуна десетина тона експлозива и барута, поћемни лагуми, све је то за мене било чудесно. Највећи број цивилних пацијената мога оца били су аласи- рибари и зато нам је сто био увек пун кавијара и најбоље дунавске рибе. Рибари су научили моју мајку да пече кечигу, умотану у пергамент, на ражњу на тихој ватри, те је то постало моје најомиљеније јело.

Ту сам први пут дошао у додир са иностранством- ако се тако може назвати, Кладово је било на тремећи. Чамцем сам често прелазео у Турн Северин, у Румунију, или у Оршаву, само неколико километара даље, у Аустро-Угарску. А између те две за мене стране земље открио сам још једну: Турску. Боље рећи, један изгубљени део Турске. Ту, крај Оршаве, у сред реке пуне вртлога, као енклава, било је мало утврђено острво Адакале, последњи остатак турске владавине на Дунаву. Када сам се први пут искрцао из великог рибарског чамца, који је једва одржавао равнотежу усред јаким брзака, у зеленило овог малог отока, као да сам дошао у једну земљу која је била из друге епохе и са другог континента. Адакале је теоријски припадало Турској, али на њему, сем једног шефа места, који је био као шеф једне велике породице, уопште није било власти. Ни полиције, ни царине, ни суда, ни болнице. Људи су живели тихим, непромењеним животом. Заливали су своје баште и чували неколико оваца и потом долазили у центар пред једину кафану, под расцветалим дрвећем, да ту лагано срчу кафу или једу рахатлокум. Живот је на њих потпуно био заборавио... Тек после

Балканских ратова /1912-13/ Аустро-Угарска је посела острво и упознала га са свим обавезама, законима и дужностима које модерна држава намеће својим поданицима.

У лето 1906 био сам завршио четврти разред основне школе у Кладову као најбољи ђак. Управитељ школе Милић био је захвални пацијент мога оца. Требало је сада да на јесен отпутујем за Београд код своје бабе и ујака да бих тамо учио гимназију. То је било последње лето мога срећног детињства у кладовској тврђави...." (2004, 19-21).

Исте године краљ Петар одредио је др Сигисмунда за његово личног лекара током лечења у Брестовачкој бањи. Утиске о томе Станислав Краков завршава речима: "када је, после више од месец дана лечења, краљ Петар напустио Брестовачку бању, мој отац је пратио краљевски караван кола на коњу. Велика и густа прашина која се дизала са сеоских путева при проласку толиких кола, и у којој је данима јахао, учинила је да је мој отац, дошавши са краљем у Београд, изненада пропљувао крв. И када сам у кладовској тврђави дочекао мога оца, по повратку из престонице, он је донео краљеву слику са потписом, педесет златника, играчке и књиге за мене, али и почетак туберкулозе" (2004, 24).

У кладовској тврђави постојали су болница и апотека, посебно и "марвена апотека", како је Јован Мишковић забележио приликом инспекције контроле извршене 3.октобра 1884; уз то, даје и опис тврђаве: "Град Фетислам углавном је четворостран са 6 бастiona /4 на дужи, сувој страни, а 2 одговарајућој дунавској страни/, 3 капије и 2 зидане округле куле према Дунаву. У среди има видан редут, са две округле куле са стране земље. Има магацин барута на сводовима у два одељења. Сем тога мали ручни магацин. Казамати су неупотребљиви. Има два мгацина ван редовна: 1 бојни, а други провијантски. Сем тога око 10 зграда разне величине и вредности" (2020, 2, 116). Тврђава је позната и по томе што су у њој службовали потоњи генерал Коста Миловановић, командант артиљерије у Фетисламу 1877.г. и војвода Живојин Мишић- овде рапосређен на дужност 1890.г. као ђенералштабни капетан прве класе, 1893.г. /тада у чину мајора/ пуковник Панта Трифуновић отац дивизијског генерала и министра војске и

морнарице Краљевине Југославије Душана Трифуновића.

На нивоу среза Кључког у периоду 1903-1907, за разлику од других срезова округа Крајинског, нико није био распоређен на рад у санитетској струци па је становништву много значило присуство др Сигмунда Кракова (Благојевић 2005, 284-333). Од великог значаја за здравство у кладовском крају било је и присуство још једног Пољака, Сигфрида Полицера-фармацеута у малој пограничној вароши. Почев од 1906.г. држао је апотеку на почетку ул.Краља Александра, опремљену према највишим стандардима. На нарочито уређеном апотекарском тавану налазио се хербаријум за депоновање биља намењеног производњи медикамената. Лекови су чувани у делу подрума преграђеног каменом. Апотека се одликовала пространошћу и светлошћу. Др Сигисмунд је у Кладову затекао и познатог фармацеута Јозефа Дилбера (1828.17.5.1905.), дипломираног фармацеута Универзитета у Прагу, власника, првог председника Апотекарског друштва Србије, који је овде држао апотеку до 17.5.1905.г.

У службеним војним гласилима 1903-1907.г. постоје подаци о хуманитарним активностима др.Кракова кроз рад Црвеног Крста. Према *Извештају о радњи Српског Друштва Црвеног крста 1.1. 1907*, заједно с њим то су чинили и следећи официри кладовске тврђаве: Светозар Протић потпуковник, Павле Јаковљевић капетан П.кл, поручници Милан Матијевић, Добривоје Мојсиловић, Светозар Ристић и потпоручници Драгиша Предић, Радоје А Пантић и Миливоје Алимпић.

Наредбом министра војног бр.9320 од 13/27. септембра 1907.г, уместо санитетског поручника Јосифа Радуловића одређен је Сигисмунд Краков, "до сада трупни лекар у команди кладовске тврђаве", за вршиоца дужности трупног лекара Осаманаестог пешадијског пука "Престолонаследника Краљевића Ђорђа" и управника привремене бањичке амбулаторије.

Умро је у Београду 12.марта 1910.г. У српској штампи публикован је тим поводом некролог: "Са болом у души јављамо сродницима и пријатељима, да је наш мили никад заборављени муж односно син

Др.Сигисмунд Краков, санитарски поручник, преминуо 12 марта у 1 сат по поноћи у 60.години живота свога. Овом приликом не можемо пропустити да не изјавимо нашу дубоку захвалност г.г. лекарима који се труђаху да покојника од смрти спасу; а нарочито г.др.Поморишцу који се труђаше да му болове ублажи, и бдијући целе ноћи над болесичком постељом, на чијим је рукама и душу испустио. Господину Сави Келићу војном проти, који из почастии чинодејствоваше. Господи официрима, и војним лекарима, пријатељима и познаницима, који у тако великом броју покојника до вечне куће испратише. Београд 17.марта 1910.г. Ожалошћени: супруга Персида, синови Лудвик и Станислав и остала многобројна родбина". Тимочка места службовања- Књажевац, Кладово, Зајечар до сада нису обележавала успомену на др. Сигисмунда Кракова изиузев кроз неколико података у публикацији "150 година Болнице у Књажевцу /1851-2001/" Драгана М Ивановића Шакабенте (2001).

О његовом сину Станиславу постоји запис *википедије* : **Краков је човек чудесне**

животне и идејне вертикале. Увек је био исправно опредељен и свесно жртвован за српску идеју. Био је пример како се треба борити, како треба писати, како треба политички деловати и како треба веровати у храброст. У њему је створена синтеза националног, модерног, традиционалног, десног и храброг Србина који својим примером негира тезу овдашњих књижевника да је само антинационално писање у жанровском распону од „посттитоизма“ до антиратних додворавања једина српска књижевност која вреди и која влада овдашњом сценом. Носилац је одликовања: Бели орао са мачевима 4. степена; две златне медаље за храброст; Официр румунске круне; носилац Албанске споменице; Крст милосрђа.

1944. године емигрирао је у Аустрију, а потом у Француску, где је наставио да живи. **У Београду је, у одсуству, осуђен на смрт стрељањем.**

Умро је као заборављени емигрант у Швајцарској, 15. децембра 1968. у потпуној беди.



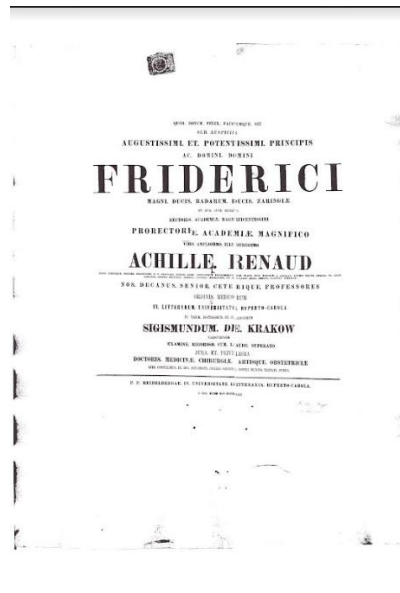
**За помоћ у прикупљању грађе, коју презентујемо у прилогу, аутор посебну захвалност дугује Архиву Југославије Београд и господину Мирку Демичу директору Народне библиотеке "Вук Караџић" Крагујевац*

РЕЗИМЕ

У овом раду даје се приказ биографских података и детаља везано за службовање и живот у Кладову 1903-1907.г. др.Сигисмунда

Кракова и његове продице. Својим личним прегалаштвом и високим моралним назорима дао је значајан допринос развоју здравства у Србији.

- ПОПИС ИЗВОРА И ЛИТЕРАТУРЕ:
1. Ратко Благојевић прир, Шематизам Округа Крајинског 1839-1924, Историјски архив Неготин 2005.г.
 2. Небојша Берец, Стопама Станислава Кракова, "Братство" издање Друштва Свети Сава Београд, 2017; 21.
<http://doi.fil.bg.ac.rs/pdf/journals/bratstvo/2017/bratstvo-2017-21-10.pdf> приступљено 24.6.2023.г.
 3. Драган М Ивановић Шакабента "150 година Болнице у Књажевцу /1851-2001/", Здравствени центар Књажевац 2001.
 4. Станислав Краков, Живот човека на Балкану, "Наш дом" Београд 2004.
 5. Јован Мишковић, Дневнички записи 2 том, Историјски архив Неготин 2020.
 6. Биљана Стојић, СТАНИСЛАВ КРАКОВ У РАТОВИМА ЗА ОСЛОБОЂЕЊЕ И УЈЕДИЊЕЊЕ (1912-1918) ИСТОРИЈСКИ ЧАСОПИС, 2019; LXVIII: 349-382. УДК:94(497.11)"1912/1918":929 Краков С. DOI: 10.34298/IC1968349
 7. "Мале новине" 1.9.1899- вест о пријему у поданство Краљевине Србије
http://istorijskenovine.unilib.rs/view/index.html#panel:pp|issue:UB_00031_18890901|page:3|query:%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%B4%20%D0%BA%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2
 8. Наредба министра војног. Службени војни лист. мај 1902.;391-392.
 9. Наредба министра војног. Службени војни лист 1901;967-968.
 10. Наредба министра војног. Службени војни лист 16.11.1907.;711-712.
 11. Извештај о радњи Српског Друштва Црвеног крста 1.1. 1907;152
<https://pretraziva.rs/pretraga?search=%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%B4+%D0%BA%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2&advanced=>



Препис дипломе, Архив Југославије

У ИМЕ
ЊЕГОВОГ ВЕЛИЧАНСТВА
А Л Е К С А Н Д Р А I.
по милости божјој и вољи народној
Краља Србије
МИ КРАЉЕВСКИ НАМЕСНИЦИ

На предлог нашег војног министра про-
изводимо :

контрактуалног лекарског помоћника I.
класе, Сигисмунда Кракова, у чин санитет-
ског поручника, с рангом од 7-ог фебруара
1888-е године

Наш војни министар нека изврши овај
указ.
13 септембра 1889 год.,
у Београду.

Јов. Ристић с. р.
К. С. Протић с. р.
Ј. Вели-Марковић с. р.

У ИМЕ
ЊЕГОВОГ ВЕЛИЧАНСТВА
А Л Е К С А Н Д Р А I.
по милости божјој и вољи народној
Краља Србије
МИ КРАЉЕВСКИ НАМЕСНИЦИ

На предлог заступника нашег министра
унутрашњих дела, председника нашег ми-
нистарског савета, нашег министра иностра-
них дела, а по договору са државним са-
ветом од 11-ог августа ове године Бр. 1467,
решили смо и решавамо :

да се Сигисмунд Краков, контрактуални
санитетски поручник, родом из Варшаве у
Руској Пољској, поданик руски, прими, по
молби, својој у српско поданство на основу
тачке 8-е највиших правила од 20-ог јану-
ара 1860-е године Вбр. 171 (Збор. XIII. стр.
5.) као српски заштитеник, без отпуста из
свога досадашњег поданства.

Заступник нашег министра унутрашњих
дела, председник нашег министарског са-
вета, наш министар иностраних дела, нека
ово решење изврши.
25 августа 1889 год.,
у Београду.

Јов. Ристић с. р.
К. С. Протић с. р.
Ј. Вели-Марковић с. р.

Књига Венчања
Страна књиге 55
Текући број 33

ИЗВОД

из књиге за уписивање ВЕНЧАНИХ српске православне цркве

Збогучења браце *Св. Јосифа* и *Златке*
оца *Златке* и мајке *Златке*

1. Презиме, име и за- значања, година, место стварања, вера и народност	а) жена б) невесте	<i>Краков Сигисмунд самодобан Полски, српски поданик, Златке</i>
2. Презиме, име, за- значања и место становна родите- ља венчања	а) жена б) невесте	<i>Краков Јулиј, државни савет- ник у Београду, мајка Златке Јелица, српски поданик, у Београду</i>
3. Година, месец, дан и место рођења венчања	а) жена б) невесте	<i>1849 године, март 3 у Варшави 1869 године, новембар 11 у Београду</i>
4. У којој браци ступају	а) жена б) невесте	<i>у први у други</i>
5. Кога су дана венчани и огађени		
6. Година, месец и дан венчања		<i>1889 године, март 3</i>
7. Место и збор где је венчање извршено		<i>У цркви Св. Јосифа, Београд</i>
8. Презиме и име свекрвника који је венчање извршио		<i>Великић Јосиф</i>
9. Презиме, име, значања, веро- исповест и место становна сва- дана (кућа и старог спата)		<i>Златке у Београду</i>
10. Да ли су они брачници имали потребу разрешења од огађања или друге сметње и јесу ли раз- решени		
11. ПРИМЕДБА		

Да је овај извод из књиге за уписивање венчања цркве *Св. Јосифа*
Збогучења браце *Св. Јосифа* и *Златке* у складу са свим оригиналним
описима који постоје и архивним изводима.

Бр. *33*
Златке

Место: *Београд*

Место: *Београд*

Са болом у души јављамо сродницима и пријатељима, да је наш
мили кнез неименовани муж односно отац

† Др. Сигисмунд Краков

санитетски поручник

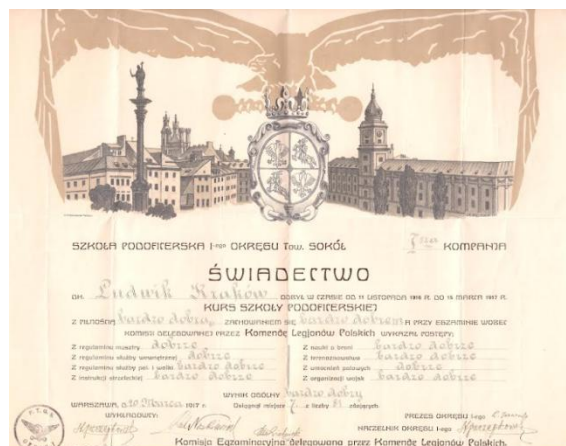
преминуо 12 марта у 1 сат по поноћи у 60 год. живота свога.

Овом приликом неможемо пропустити да не изјавимо нашу дубоку
жалост г. г. лекарима који се труђаху да покојника од смрти
спасу; а ипак г. г. Поморшци који се труђаху да му болове у-
блажи, и блиђи неге толико болесничком постелом, на чијим је
рукма и души испустио. Господи Свјати Клеути војном проти, који
за почаст чинодејствовали, Господи официрима, и војним лекарима,
пријатељима и познаницима, који у тако великом броју покојника до
неке куће испратилише.

Београд, 17. марта, 1910 г.
Ожаловишени: супруга: Персида; синови: Лудвик и Станислав и
остала многобројна фамилија.

999,2-2

Извод из књиге венчања, Архив Југославије



Диплома Лудвика Кракова, Архив Југославије

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 vankuerskim 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 proizvođača treba navesti u obliku zagrada.

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 prihvaćen 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: tmglasnik@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.** Prihvatljivi 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 poglavlje metodologija i rezultati 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 usnimljen 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 radove dostaviti: posebno tekst u vidu sažetka (apstrakta), jednu fotografiju kao ilustraciju prikaza, izjavu potpisanu od tehničkog osoblja da se odriče autorskih prava u korist autora rada.

ETIČKA SAGLASNOST. Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisanog 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 životinjama 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 koncepciji 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 proveru na plagijarizam/autoplajarizam preko SCIndex Assistant-Cross Check (iThenticate). Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplajarizam 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 navesti 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 priložima decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. 12.5 ± 3.8), a u tekstu na srpskom jeziku sa zarezom (npr. 12,5 ± 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 (°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. Navesti 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, preliminarno i kratko saopštenje obavezno treba da imaju sledeće podnaslove: Uvod (Cilj rada navesti 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 ENGLESKOM 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 boldovanim reči. Navesti 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 (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 relevantne 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 definišu kao istraživanja uticaja jednog ili više sredstava ili mera na ishod zdravlja. Registarski 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 poglavlju.

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 oštre 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 nabroja 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, Ferrer 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. Effect 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 autori:

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 spectroscopis studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

Aboud 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/june/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: reprodukovanje 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

tmglasnik@gmail.com

<http://www.tmg.org.rs/>

**TI MOČKI
MEDICINSKI
GLASNIK**

**TI MOK
MEDICAL
GAZETTE**
