



YU ISSN 0350-2899

Dušan Bastać
VORTEX IZ SAKSIJE (2026)

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 - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

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

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

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



RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2026

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	

S A D R Ž A J

ORIGINALNI RAD

Živan Živković

PROCENA ZDRAVSTVENOG RIZIKA STANOVNIKA GRADA BORA (SRBIJA) USLED POVEĆANJA KAPACITETA TOPIONICE BAKRA	101
---	-----

PREGLEDNI ČLANAK

Biserka Tirmenštajn Janković

NEFROTOKSIČNOST IZAZVANA LEKOVIMA: AKTUELNI KONCEPTI I KLINIČKE IMPLIKACIJE	111
---	-----

Srđan Petković, Mihailo Bezmarević, Boško Milev, Milan Jovanović

PSIHOSOCIJALNO PRILAGOĐAVANJE PACIJENATA SA KOLOSTOMOM: PREGLED LITERATURE	126
--	-----

Zoran Joksimović, Dušan Bastać, Snežana Pavlović

KLINIČKI PRISTUP PACIJENTU SA BOLOM U TRBUHU	131
--	-----

Aleksandar Aleksić, Luka Aleksić, Marija Ilić

OD SINDROMA POLICISTIČNIH OVARIJUMA (PCOS) DO POLIENDOKRINOLOGIJSKOG METABOLIČKOG OVARIJALNOG SINDROMA (PMOS) – PREISPITIVANJE NOMENKLATURE U SVETLU SAVREMENIH SAZNANJA	140
--	-----

Mirka Knežević

ZNAČAJ MEDITERANSKE ISHRANE U PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI	146
--	-----

PRIKAZ SLUČAJA

Pavle Nešović, Dušan Bastać, Mila Bastać, Stanislav Tadić, Jasna Strajnić

TEŠKA DEKOMPENZOVANA SRČANA INSUFICIJENCIJA SA ANASARKOM, OČUVANOM EJEKCIJOM FRAKCIJOM I GLOBALNIM LONGITUDINALNIM STREJNOM, UZROKOVANA TRANZITORNIM KONSTRIKTIVNIM PERIKARDITISOM I PRIDRUŽENIM HRONIČNIM MIJELOPROLIFERATIVNIM PROCESOM – prikaz kontraverznog slučaja sa potpunom kompenzacijom srca pod terapijom	154
---	-----

ISTORIJA MEDICINE

Mila Bastać, Pavle Nešović, Dušan Bastać, Jasna Strajnić, Stanislav Tadić, Petar Basić

Od Koha do mRNA vakcina — NOBELOVE NAGRADE I RAZVOJ MEDICINE SA KOMPARATIVNOM ANALIZOM DOSTIGNUĆA 20. i 21. veka (1901–2025)	170
--	-----

UPUTSTVO SARADNICIMA.....	190
---------------------------	-----

UDK 504.5:669.018.674(497.11)"2023"
COBISS.SR-ID 203013641

PROCENA ZDRAVSTVENOG RIZIKA STANOVNIKA GRADA BORA (SRBIJA) USLED POVEĆANJA KAPACITETA TOPIONICE BAKRA

Živan Živković

UNIVERZITET U BEOGRADU, TEHNIČKI FAKULTET U BORU, SRBIJA

Sažetak: U ovoj studiji prikazani su rezultati istraživanja povećanog rizika od nekancerogene ugroženosti zdravlja dece i odraslih kao i kancerogenog rizika kod građana grada Bora (Srbija), usled povećanja kapaciteta topionice bakra u Boru za 2,5 puta sredinom 2023. godine i eksploatacije rudnika "Čukaru Peki" sa povećanim sadržajem arsena (As) višestruko iznad limitiranih vrednosti. Posle stabilizacije stanja u novoj topionici, urađena je analiza stanja kvaliteta ambijentalnog vazduha u urbanom delu grada Bora za 2024. godinu, kao i njegov uticaj na rizik od nekancerogenih i kancerogenog uticaja na ljudsko zdravlje. Dobijeni rezultati za koeficijent opasnosti (Hazard Quotient - HQ) <1 ukazuju da je nekancerogeni rizik prihvatljiv. Rezultati za kancerogeni rizik (CR) = 5,58 E-4 za izmerene maksimalne vrednosti sadržaja polutanata u ambijentalnom vazduhu za 2024. godinu, ukazuju da se radi o visoko neprihvatljivom kancerogenom riziku. Za srednje vrednosti kvaliteta vazduha za 2024. godinu, CR = 1,24E-4 što daje ocenu blago neprihvatljiv rizik. Dobijeni rezultati ukazuju da predominantan uticaj na vrednosti CR imaju As i kadmijum (Cd), a nikl (Ni) ima zanemarljiv uticaj. Uticaj olova (Pb) zahteva posebnu analizu po metodologiji Integrirani biokinetički model izloženosti i unosa (Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model - IEUBK).

Ključne reči: air pollution, PM₁₀, Pb, Cd, Ni, As, procena rizika, rak

UVOD

Zagađenje ambijentalnog vazduha u industrijski razvijenim regijama svuda u Svetu predstavlja ozbiljne rizike za zdravlje ljudi [1], što je slučaj i u Srbiji posebno u rudarskim regijama [2]. Mnoge studije ukazuju da koncentracija suspendovanih čestica (particulate mater - PM) imaju glavnu ulogu u zagađivanju vazduha, pre svega zbog njihovog hemijskog sastava, koje u aerodinamičkim uslovima variraju u granicama dijametra 2,5 i 10 µm. PM čestice su označene kao uticajne na ljudsko zdravlje u toku dužeg vremena izloženosti visokim koncentracijama, koju Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization (WHO)) 2019. godine limitira na 20 µg/m³ [3]. Standard kvaliteta vazduha u Evropskoj uniji (EU), koji Evropska agencija za životnu sredinu (European Environment Agency - (EEA)) definiše godišnje limitirane vrednosti za PM₁₀ na 40 µg/m³ kao i sadržaj teških metala u njima: Pb (0,5 µg/m³), As (6 ng/m³), Cd (5 ng/m³) i Ni (20 ng/m³) [4]. Zakonska regulativa u Srbiji je ista kao u EU [5]. Potrebno je istaći činjenicu da je Evropska agencija za životnu sredinu (EEA) 2024. godine donela nove granične vrednosti do 2030. godine kao i ciljne vrednosti do 2050. godine gde se

vrednost za PM₁₀ smanjuje za 50%, a vrednosti za Pb, Cd, Ni i As ostaju na istim graničnim vrednostima [6,7].

Prema izveštaju Međunarodne agencije za istraživanje raka [International Agency for Research on Cancer (IARC)] Cd ozbiljno utiče na zdravlje dece i ljudi, koji spada u grupu 1 kancerogenih metala. Cd izaziva rak pluća i bubrega s obzirom da ulazi u krvotok. Kod dece, povećava infekcije disajnih organa, smanjuje kognitivne sposobnosti, a kod odraslih izaziva hipertenziju, hroničnu insuficijenciju bubrega i rak pluća [8]. Olovo (Pb) koji se takođe nalazi u PM₁₀ česticama, kumulativno se taloži u krvotok i teško se izlučuje iz organizma. Kod dece izaziva poremećaje kod učenja, pamćenja, izaziva trajna oštećenja mozga i smanjenje količnika inteligencije (IQ). Kod odraslih izaziva kardiovaskularne probleme, bubrežnu insuficijenciju, osteoporozu [9]. Nikl (Ni) se taloži u plućima i krvotoku. IARC klasifikuje Ni i njegova jedinjenja u grupu 1 kancerogenih elemenata. Ni je povezan sa kancerom pluća, grkljana i nosne šupljine, kao i oštećenja DNK [10]. Arsen (As) je takođe svrstan od IARC u grupu 1 kancerogenih supstanci, a WHO naglašava da nema bezbednog nivoa As u ambijentalnom vazduhu [39]. Kod dece izaziva

bronhitis, infekcije disajnih puteva, a u kombinaciji sa Ni negativno utiče na razvoj nervnog sistema i kognitivnih mogućnosti kao i kancera u zreloom dobu. Kod odraslih negativno utiče na kardiovaskularni sistem, izaziva najčešće kancer pluća, bešike i jetre [11,12].

ZNAČAJ I CILJ STUDIJE

Studija se sprovodi da bi bio dat odgovor o nivou rizika sa udisanjem zagađenog vazduha, posle povećanja kapaciteta topionice bakra u Boru (Srbija) sredinom 2023. godine za 2,5 puta [5 sa stanovišta izloženosti PM₁₀ česticama koje sadrže teške metale (Pb, Cd Ni i As).

Korišćene su informacije Instituta za Rudarstvo i metalurgiju u Boru (Srbija) koji su dostupni na sajtu administracije Grada Bora [13].

U ovoj studiji izabrane su čestice PM₁₀ umesto PM_{2,5} iz sledećih razloga [12]:

- PM₁₀ čestice su verifikovani zagađivač štetan po zdravlje ljudi. Nove smernice o kvalitetu vazduha WHO iz 2021. godine daju preporuke za šest zagađivača od kojih je jedna PM₁₀ koja značajno utiče na zdravlje ljudi nezavisno od PM_{2,5}[39],
- Iako PM_{2,5} prodiru u pluća lakše od PM₁₀, uticaj izloženosti česticama na ljudsko zdravlje zavisi od njihovog hemijskog sastava, a ne samo od njihove veličine.
- Takođe, treba naglasiti da PM₁₀ čestice odgovaraju česticama sa manjim aerodinamičkim prečnikom od 10µm, gde su i PM_{2,5} uključene [14, 15].

Osnovni cilj ove studije jeste analiza prostorne i vremenske varijacije teških metala (As, Cd, Pb i Ni) i procenu koeficijenta opasnosti [Hazard Quotient (HQ)] i kancerogeni rizik (Cancer Risk (CR)) kod dece i kod odraslih koji koriste različite puteve unosa polutanata u organizam: udisanje, gutanje i dermalna apsorpcija [1].

Za analizu postavljenih ciljeva korišćeni su raspoloživi podaci sa mernih stanica koje su bile u funkciji na teritoriji urbanog dela grada Bora (Srbija) u periodu posle uvećanja kapaciteta topionice bakra u Boru za 2,5 puta [5]. Analizirani su godišnji rezultati za 2024. godinu kada se proizvodnja u topionici bakra stabilizovala, što ukazuje da se u narednom periodu može očekivati isti kvalitet ambijentalnog vazduha. Ostvarena prekoračenja koncentracije teških metala u razmatranoj 2024.

godini u PM₁₀ česticama ukazuju na uvećani rizik od kancera kako kod dece tako i kod odraslih ljudi [1,16,17], što ukazuje na opravdanost istraživanja čiji se rezultati prezentiraju u ovome radu.

Problemi aerozagađenja ambijentalnog vazduha u Boru, naročito nakon povećanja kapaciteta topionice za 2,5 puta, ne predstavljaju rizik po zdravlje ljudi samo na području ove aglomeracije, već mogu imati potencijalne prekogranične posledice, imajući u vidu da je vazдушna udaljenost do granice sa Bugarskom oko 20 km, a do Rumunije, države članice Evropske unije, oko 80 km. Navedene okolnosti ukazuju na potrebu za pojačanim monitoringom kvaliteta ambijentalnog vazduha i doslednim praćenjem usklađenosti sa standardima Evropske unije u ovoj oblasti, što dodatno potvrđuje relevantnost sprovedene studije.

MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

Kvalitet ambijentalnog vazduha u aglomeraciji Bora bio je problematičan pre svega zbog topionice bakra koja je počela sa radom početkom XX veka. Problematične su bile epizode ekstremno visokih koncentracija sumpor-dioksida SO₂[18] sve do izgradnje nove topionice 2015. godine kada je koncentracija SO₂ svedena u prihvatljive granice [5]. Pored sadržaja SO₂ u ambijentalnom vazduhu, problematična je uvek bila i koncentracija PM₁₀ čestica, sa povećanim sadržajem teških metala a pre svega Pb, Cd, Ni i As [19] u vazduhu ali i u zemlji u široj okolini topionice [20]. Kontaminacija vazduha teškim metalima sadržanih u PM₁₀: As, Cd, Pb, Ni koja se kontinuirano meri, i dalje predstavljaju problem za građane Bora [16], a posebno posle 2023. [5]. Sredinom 2023. godine inostrani vlasnik topionice bakra u Boru, izvršio je rekonstrukciju iste i uvećao kapacitet topionice za 2,5 puta u odnosu na prethodno stanje, što predstavlja veliki izazov za kvalitet ambijentalnog vazduha u Boru. Rekonstruisana topionica je po tehnologiji Peći za fleš topljenje i konvertovanje (Flash Smelting and Converting Furnaces) [21], u kojoj se ostvaruju temperature do 1300°C. Nepoželjni teški metali u takvim uslovima Pb, Cd, Ni i As, tope se na: 327°C, 321°C, 1455°C i 614°C, respektivno, pri čemu As na toj temperaturi sublimira. Cd, Pb i Ni ključaju na sledećim temperaturama: 767°C, 1749°C i 2913°C respektivno, što ukazuje da se As i Cd u toku procesa prevode u gasovito stanje, pa se u toku

hlađenja pretvaraju u sitne čestice koje su u obliku oksida nalaze u ambijentalnom vazduhu [21], a u sadržaju Pb i Ni delom ulaze sadržaji iz prašine iz koncentrata bakra i rudarske proizvodnje.

Problem kvaliteta ambijentalnog vazduha i negativni uticaji na zdravlje ljudi se uvećava otvaranjem novog rudnika bakra "Čukaru Peki" sa sadržajem bakra u rudi od 2,71% Cu and 1,75 g/t Au, sa potpunim vlasništvom inostrane kompanije i rudnom rentom od samo 3% što je izuzetno atraktivno za ubrzanu eksploataciju. U dobijenom koncentratu bakra preradom ove rude sadržaj Cu se kreće u granicama 20–30 % Cu (što je optimalno za tehnološki proces topljenja) i iskorišćenje bakra u granicama 88–95%. Veliki problem se javlja zbog činjenice da su koncentracije As u koncentratu bakra u granicama 0,52–2,5%. [22]. **Koncentrat bakra sa ovako visokim sadržajem As prema zakonima EU i Srbije ne treba da se pretapaju u topionicama bakra**[5, 23]. Prema zakonu Republike Srbije gornja granica sadržaja As u koncentratu bakra je 0,2% As, koji se može tretirati u topionici bakra, što u realnim uslovima u topionici bakra u Boru iznosi više od deset puta. Međutim, topionica bakra i rudnik su u vlasništvu inostrane kompanije koja ne poštuje Zakone Srbije. Pored koncentrata bakra proizvedenog u Srbiji, ova kompanija uvozi koncentrate iz inostranstva, **a njihov hemijski sastav nije dostupan javnosti**. Takođe, koncentrat bakra iz Bora se izvozi preko luke u Baru (Crna Gora) gde se vrši pretovar koncentrata iz kamiona u brodove. Nedavno je utvrđen povećani sadržaj Pb u krvi ovih radnika. Dozvoljena granica Pb u krvi ljudi je od 2,8 µg/dL. Mnogo veće vrednosti utvrđene su kod 58 od 63 testiranih radnika koji su osetili vidljive zdravstvene probleme. Sadržaj Pb u krvi bio je u granicama 8,0–15,9 µg/dL a kod jednog radnika utvrđen je sadržaj od 25,1 µg/dL. U isto vreme, registrovano je povećanje sadržaja Pb u krvi i kod radnika u topionici bakra u Boru, koji su zatražili lekarsku pomoć [24]. Direktive EU su granične vrednosti sadržaja Pb u krvi radnika u pogonima sa povećanom koncentracijom Pb snizile sa 40-70 µg/dL na 15 µg/dL, što ukazuje da se posle uvećanje kapaciteta topionice bakra u Boru, monitoring kvaliteta vazduhu u topionici kao i u ambijentalnom vazduhu u gradu Bora mora biti uvećan.

Problem koncentracije PM₁₀ u ambijentalnom vazduhu u Boru kao i u radnoj

sredini topionice bakra, u velikoj meri povećava zabrinutost. Merenjem koncentracije ovih čestica u zatvorenoj učionici na Tehničkom Fakultetu u Boru u periodu 5-19. mart 2018. godine (zimski period kada su prozori i vrata učionice bili zatvoreni) utvrđena je koncentracija PM₁₀ čestica unutar učionice od 28,2 µg/m³ dok je koncentracija ovih čestica napolju bila 46,1 µg/m³. Koncentracija kancerogenih metala u njima iznosila je: As 17ng/m³, Cd 1,4ng/m³ i Pb 456,7ng/m³. U ovoj učionici boravi oko 20 studenata na nastavi 4–6 časova dnevno [25]. Takođe, u periodu 1. mart – 1. april 2025. vršeno je merenje koncentracije PM_{10i} i PM_{2.5} u 15 izabranih stanova u kojima žive ljudi. Merenjem je utvrđena srednja koncentracija u ambijentu apartmana PM_{10i} i PM_{2.5} 31,3µg/m³ i 17,6µg/m³, respektivno. Sadržaj teških metala nije određivan, ali dobijeni rezultati zaslužuju posebnu pažnju i opravdanu zabrinutost [26].

Pored kvaliteta ambijentalnog vazduha u gradu Boru, u toku više od stogodišnje tradicije proizvodnje bakra u topionici bakra, prisutna je kontinuirana kontaminacija zemljišta u okolini ove topionice. Istraživanja na 12 lokacija na teritoriji u široj okolini oko topionice bakra na oko 20 km su pokazala sledeće srednje rezultate sadržaja teških metala u zemljištu na dubini oko 30cm: 913,33 µg/kg, Cu, 86,67 µg/kg; Pb, 2,92 µg/kg; Cd, 36,83 µg/kg; Ni, 1070 µg/kg; Mn, 59,08 µg/kg; i Hg, 0,133 µg/kg [20]. Ovi rezultati ukazuju na distribuciju istaloženih teških metala u zemljištu koji mogu da se dalje distributuju kroz podzemne i površinske vode, biljke koje koristi stanovništvo za ishranu, što uvećava rizik za zdravlje ljudi. Ove činjenice zahtevaju posebnu studiju, a posebno na uticaj Pb na zdravlje ljudi primenom Integrisanog biokinetičkog modela izloženosti i unosa olova (Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model (IEUBK)), metodologije koju propisuje Agen ija za zaštitu životne sredine Sjedinjenih Američkih Država (US EPA) još 2007 [27].

U okolini topionice bakra u Boru vrši se kontinuirano merenje koncentracije SO₂, PM₁₀, sadržaj As, Pb, Cd i Ni u PM₁₀ česticama u ambijentalnom vazduhu što ima predominantn uticaj na zdravlje ljudi. Merenja se vrše na osam mernih mesta od 2024. godine, a mesečni i godišnji izveštaji Instituta za rudarstvo i metalurgiju u Boru objavljuju se na sajtu grada Bora [13].

REZULTATI RADA I DISKUSIJA **Zdravstveno stanje ljudi u gradu Boru** **(Srbija)**

Državni Institut za Zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" u Beogradu, za svaku godinu objavljuje rezultate o inicijaciji i

mortalitetu od kancera po regionima u Srbiji. U tabeli 1 prikazani su rezultati za period 2016-2022. godine za Borski region, uporedno sa rezultatima u region centralne Srbije i Srbiji u celini, sa aspekta novoobolelih i broja umrlih od kancera [28].

Tabela 1. Broj novo dijagnosticiranih slučajeva i broj umrlih od kancera u periodu 2016- 2022. [28]

Godina	Cela Srbija		Centralna Srbija		Borski okrug	
	A	B	A	B	A	B
2016	570	305	553	295	621	321
2017	587	306	570	300	657	324
2018	597	309	578	303	710	309
2019	609	307	585	300	739	295
2020	600	301	576	230	714	277
2021	611	292	595	285	730	264
2022	625	291	604	285	793	313

A: Broj novih slučajeva kancera na 100.000 stanovnika B: Broj umrlih od kancera 100.000 stanovnika

Rezultati prikazani u tabeli 1, ukazuju na 100.000 stanovnika vidljivo veći stepen novoobolelih i umrlih od kancera u razmatranom periodu u regiji Bora u odnosu na region Centralne Srbije kao i Srbije u celini. Povećanjem kapaciteta topionice bakra u Boru za 2,5 puta sredinom 2023. godine, kao i povećanog sadržaja kancerogenih metala u PM₁₀ treba očekivati u narednom periodu povećanje broja novoobolelih i umrlih od kancera.

Imajući u vidu da se podaci dati u Tabeli 1 odnose na Borski okrug, koji pored Bora

obuhvata i gradove Negotin, Kladovo i Majdanpek, gde je izloženost zagađenim vazduhom mnogo manja, a da grad Bor ima oko 35.000 stanovnika, realna procena je da je broj novoobolelih i umrlih od kancera u gradu Boru mnogo veći od brojki navedenih u tabeli 1.

Usled povećane smrtnosti i migracionih kretanja broj stanovnika se generalno u Srbiji smanjuje, ali ovo smanjenje u Boru je oko tri puta veće zbog povećane smrtnosti u ovome gradu u odnosu na ostatak Srbije, Tabela 2.

Tabela2. Smanjenje populacije u Srbiji u period 2016 – 2022. [28]

Period	Cela Srbija		Centralna Srbija		Borski okrug	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
2016-2022	411319	5,83	270192	5,22	15502	13,30

A: Broj stanovnika koji je smanjen B: Procenat(%) smanjenog broja stanovnika

Procena zdravstvenog rizika od direktnog **udisanja teških metala u PM₁₀**

Za procenu zdravstvenog rizika po zdravlje ljudi u gradu Boru od direktnog udisanja teških metala u PM₁₀ čestica u ambijentalnom vazduhu sa aspekta nekancerogenih i kancerogenih efekata vršena je po metodologiji US EPA [27] koja je

primenjivana u mnogim studijama[29, 12, 30,31,17].

Nekancerogeni efekti

Procenjeni dnevni unos (Estimated Daily Intake (EDI)) vršen je po metodologiji [29] :

$$EDI = (C \times IR \times AF \times F \times ED) / (BW \times AT) \quad (1)$$

$$AT = ED \times 365$$

Značenje pojedinačnih oznaka

Tabela 3. Oznake, nazivi i jedinice mera korišćene u jednačinama (1)-(5)

Oznaka	Engleski termin	SRPSKI TERMINPrevod	Jedinica
EDI	Estimated Daily Intake	procenjeni dnevni unos	µg/kg telesne mase/dan
C	Contaminant Concentration	koncentracija kontaminanta	µg/m ³
IR	Intake Rate	stopa unosa/udisanja	m ³ /dan
AF	Bioavailability Factor	faktor bioraspoloživosti	bez jedinice
F	Frequency of Exposure	učestalost izloženosti	dana/godina
ED	Exposure Duration	trajanje izloženosti	godina
BW	Body Weight	telesna masa	kg
AT	Averaging Time	vreme usrednjavanja	dana

Parametar za nekancerogeni rizik (HQ) predstavlja sumu svih hazarda za različite supstance [27], odnosno HQ koeficijent opasnosti predstavlja odnos između procenjene izloženosti doze i referentne doze RfD.

Odnosno: $HQ = EDI / RfD$ (2)
gde RfD predstavlja referentnu dozu ($\mu\text{g/kg}$ telesne mase/dan).

Vrednosti za referentne doze RfD za različite supstance za procenu nekancerogenog rizika korišćene su iz referentnih baza [32,33].

Ako je :

$HQ < 1$ rizik prihvatljiv.

$HQ > 1$ mogući zdravstveni problemi.

Ukupni nekancerogeni rizik HQ određuje se po jednačini (3) PREMA inhalaciji većeg broja supstancu u isto vreme:

$\Sigma HQ = HQ_1 + HQ_2 + \dots + HQ_n$ (3)

gde 1–n predstavlja broj analiziranih zagađujućih materija u vazduhu.

Kancerogeni efekti

Kancerogeni rizik (CR) predstavlja doživotni rizik od raka. Procena je da će se kod osobe razviti rak tokom života usled izloženosti kancerogenim komponentama [27, 32,33, 34]:

$CR = EDI \times SF$ (4)

gde CR, EDI i SF predstavljaju redom, kancerogeni rizik (bezdimenziona veličina), procenjeni dnevni unos ($\mu\text{g/kg}$ telesne mase/dan) i inhalacioni faktor nagiba (SF) [$(\mu\text{g/kg}$ telesne mase/dan) $^{-1}$].

Vrednosti faktora nagiba (SF), korišćene za procenu kancerogenog rizika za različite

supstance, preuzete su iz relevantnih referentnih baza podataka [35, 32, 33]. Ukupni CR koristi se kao zbirni pokazatelj za sve kancerogene supstance, kao verovatnoća pojave raka usled izloženosti:

$\Sigma CR = CR_1 + CR_2 + \dots + CR_n$ (5)

Granice prihvatljivog rizika su:

CR: manje od 10^{-6} - zanemarljiv rizik; 10^{-6} - 10^{-4} - prihvatljiv rizik; $>10^{-4}$ - visok rizik.

Za uticaj Pb iz ambijetalnog vazduha na opšte zdravlje i kancerogeni uticaj, koristi se posebna procedura koju propisuje IEUBK koji je razvila US EPA 2021, [36]. Ovaj model uključuje ukupan unos Pb u organizam: iz zemlje, iz vode, iz kućne prašine iz hrane i iz inhalacije (koji čini oko 10% ukupne količine unetog Pb), na osnovu koga se vrši izračunavanje koncentracije olova u krvi (Blood Lead Level (BLL)) što nije predmet ove studije, s obzirom na raspoloživost samo podataka o sadržaju Pb u ambijentalnom vazduhu [36,37].

Nivo zagađenosti ambijetalnog vazduha u urbanom delu Bora, koji se meri na osam mernih stanica koncentracijom PM_{10} čestica, kao i sadržaj teških metala u njima, prema standardu US EPA [27]: Pb, Cd, Ni i As. U tabeli 4. prikazani su rezultati srednjih godišnjih sadržaja navedenih polutanata, maksimalni dnevni sadržaj, kao i broj dana u toku kalendarske godine kada su prekoračene gornje limitirane vrednosti, služile su kao polazne vrednosti za procenu zdravstvenog rizika u aglomeraciji grada Bora.

Tabela 4. Izmerene vrednosti PM_{10} , Pb, Cd, Ni i As u ambijentalnom vazduhu u 2024. godini izmerene na teritoriji grada Bora

Merno mesto		PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Pb ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Cd (ng/m^3)	Ni (ng/m^3)	As (ng/m^3)
Jugopetrol	X1	169,8	2,898	286	17,4	471
	X2	37	0,243	19,8	2,4	42
	X3	77	14	46	0	66
Oštrelj	X1	107,5	0,113	16,7	17,9	28,5
	X2	36,7	0,015	13,6	2	3,3
	X3	75	0	3	0	44
Brezonik	X1	139,5	0,390	28,3	12,6	88
	X2	30,6	0,029	2,65	2	5,6
	X3	86	0	53	0	75
Gradski park	X1	57,1	0,063	4,94	15,6	13,4
	X2	22,6	0,008	0,72	2	2,30
	X3	3	0	0	0	6
Ind. zona	X1	139,5	3,293	116,9	10,1	221,9
	X2	32,8	0,11	8,01	2	15,1
	X3	34	0	54	0	92
Krivelj	X1	85,3	0,121	26,8	17	35,8
	X2	26,8	0,070	0,68	2	14
	X3	16	0	5	0	9
Institut	X1	71,30	0,43	33,6	5,2	47,7

	X2	30,7	0,073	3,91	2	6,7
	X3	4	0	14	0	21
Metovnica	X1	57,1	0,063	4,94	15,6	13,4
	X2	22,6	0,08	0,72	2	2,3
	X3	3	0	0	0	8

X₁ – Maksimalna izmerena srednja dnevna vrednost na mernom mestu X₂ - Godišnja srednja vrednost na mernom mestu; X₃ - Broj dana u kojima je prekoračena dozvoljena granična vrednost na mernom mestu

Imajući u vidu činjenicu da su svih osam mernih mesta u aglomeraciji grada Bora, raspoređena na različitim lokacijama u skladu sa postojećom ružom vetrova, kao i činjenice da se ljudi kreću na celom gradskom području i da su

izloženi efektima aerozagađenog vazduha na celom području gde je vršen monitoring vazduha. Zbog toga su izračunate srednja vrednost maksimalnih koncentracija izmerenih na pojedinim mernim mestima (X₁), srednja vrednost srednjih vrednosti na svim mernim mestima (X₂) i srednja vrednost broja dana kada su bile prekoračene limitirane vrednosti (X₃), a dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 5.

Tabela 5. Godišnje srednje vrednosti koncentracije polutanata na svim mernim mestima na teritoriji grada Bora u 2024. godini.

Scenario	PM10 (µg/m ³)	Pb (µg/m ³)	Cd (ng/m ³)	Ni (ng/m ³)	As (ng/m ³)
X1	103,38	0,921	64,77	15,15	114,96
X2	29,97	0,0748	4,56	2,05	11,41
X3	37,25	1,78	21,87	0	40,19

X₁- Aritmetička sredina izmerenih maksimalnih vrednosti na teritoriji grada Bora, X₂- Aritmetička sredina srednjih godišnjih vrednosti na svim mernim mestima na teritoriji grada Bora

X₃- Aritmetička sredina broja dana kada su bile prekoračene granične vrednosti polutanata na teritoriji grada Bora

U tabeli 6. prikazana je uporedna analiza podataka po scenarijima: X-1. X-2 i X-3 za srednje vrednosti za sva merna mesta u aglomeraciji Bor za 2024. i 2025. godinu. U 2025. godini utvrđeno je po Scenariju X-1 za PM₁₀ smanjenje za 4,13µg/m³, smanjenje 0,431µg/m³ za Pb, smanjenje 30,71ng/m³ za Cd, smanjenje 4,2ng/m³ za Ni i 17,89ng/m³ povećanje za As. Po Scenariju X-2 utvrđeno je povećanje 5,53µg/m³ za PM₁₀, povećanje za 0,011µg/m³ za Pb, smanjenje 2,4ng/m³ za Cd, smanjenje 0,04ng/m³ za Ni i smanjenje za 2,01ng/m³ za As. Po Scenariju X-3 variranje broja dana prekoračenja graničnih vrednosti za svaki polutant pojedinačno je i granicama (+/-)

tri dana. Vrednosti za prvih pet meseci u 2026. godini su u granicama (+/-) 5% za sva tri scenarija. Ove činjenice ukazuju da se rad rekonstrusane topionice bakra stabilizovao, i da varijacije sadržaja polutanata u ambijentalnom vazduhu u urbanom delu grada Bora, mogu uticati na nivo rizika HQ i CR po ljudsko zdravlje, u odnosu na dobijene rezultate za 2024. godinu sa varijacijom u granicama koje su ispod 5% u narednom periodu. Najveća opasnost proizilazi od konstantne izloženosti ljudi navedenim koncentracijama polutanata u ambijentalnom vazduhu, u dužem vremenskom periodu zbog akumulativnog uticaja koji dovodi do rastući nivo CR.

Tabela 6. Zavisnost koncentracija polutanata u ambijentalnom vazduhu grada Bora (2024/2025) po scenariju X-1 i X-2

Scenario	PM10(µg/m ³) 2024/2025	Pb (µg/m ³) u PM10 2024/2025	Cd (ng/m ³) u PM10 2024/2025	Ni (ng/m ³) u PM10 2024/2025	As (ng/m ³) u PM10 2024/2025
X-1	103,38/99,25	0,921/ 0.49	64,77/34,06	15,15/10,95	114,96/132.85
X-2	29,97/35,5	0,078/0.089	4,56/2,15	2,05/2,01	11,41/9,40

Za scenario X₃ vrednosti variraju u granicama (+/-) 3 dana što ukazuje da se vrednosti iz 2024. nisu promenile.

Rezultati prikazani u tabeli 5. korišćeni su za procenu rizika zdravlja za nekancerogene rizike: procenjeni dnevni unos (Estimate Daily Intake (EDI)) i HQ za uzrast dece i za odrasle, kao i za procenu CR za decu i odrasle koristeći jednačine: (1) - (5). Za izračunavanje ovih vrednosti korišćeni su sledeći parametri za izračunavanje za decu (7 godina starosti, 20 kg telesne mase i količinu udisanja 10m³/dan) i za odrasle (30 godina starosti 70 kg telesne mase i 20 m³/dan). Za procenu zdravstvenog rizika za metale u PM₁₀ (Pb, Cd, Ni i As) korišćeni su dostupni podaci u (Agencija za zaštitu životne sredine Kalifornije-CalEPA 2016, i US EPA 2016) baze za RfD i faktor nagiba (Slope Faktor (SF)) koji omogućuju izračunavanje EDI, HQ i CR za decu i odrasle.

Procena zdravstvenog rizika

Procena nekancerogenih rizika

Procena nekancerogenog rizika izračunavanjem vrednosti procenjena dnevna doza (EDD) vršena je po jednačini (1) a procena HQ vršena je primenom jednačine (2) korišćenjem preporučenih vrednosti u bazama [35,32] za decu i odrasle.

a) Procena nekancerogenog rizika za decu

Izračunate vrednosti HQ₁ za decu za pojedine toksične elementa u PM₁₀ za maksimalne vrednosti sadržaja polutanata u 2024. godini (Scenario X-1) su sledeće:

HQ_{1-As} = 0,18; HQ_{1-Cd} = 0,062; HQ_{1-Ni} = 0,00036.
Ukupni HQ₁ = 0,24236 < 1,

Dobijeni rezultati ukazuju da je nekancerogeni rizik za decu zanemarljiv na bazi maksimalnih vrednosti polutanata u ambijentalnom vazduhu (Scenario X-1).

Vrednosti za srednje godišnje koncentracije polutanata u ambijentalnom vazduhu grada Bora za 2024. godine (Scenario X-2), su sledeće:

HQ_{2-As} = 0,018 ; HQ_{2-Cd} = 0,0044 ; HQ_{2-Ni} = 0,00005.

Ukupno : HQ₂ = 0,02245 < 1.

Dobijeni rezultati ukazuju da je nekancerogeni rizik za decu zanemarljiv na bazi srednjih godišnj-vrednosti polutanata u ambijentalnom vazduhu u gradu Boru (Scenario X-2).

Vrednosti za HQ₁ i HQ₂ za decu su < 1, što ukazuje da trenutno nema akutnog nekancerogenog rizika. As pokazuje najveću potencijalnu opasnost, što dugoročnoj izloženosti ovim koncentracijama polutanata As i Cd , kumulativno može biti veoma opasno po zdravlje mlade populacije u ovoj aglomeraciji.

b) Procena nekancerogenog rizika za odrasle

Za odrasle vrednosti HQ₁ na osnovu maksimalnih vrednosti za pojedine polutante u ambijentalnom vazduhu u gradu Boru u toku 2024. godini (Scenario X-1) iznose:

HQ_{1-As} = 0,11 ; HQ_{1-Cd} = 0,036 ; HQ_{1-Ni} = 0,00021 ,
Ukupna vrednost: HQ₁ = 0,14621 < 1,

Procena nekancerogenog rizika za odrasle na osnovu srednjih godišnjih vrednosti sadržaja polutanata u ambijentalnom vazduhu grada Bora (Scenario X-2) vršeno je na isti način procenom HQ₂ vrednost za svaki polutant u ambijentalnom vazduhu:

HQ_{2-As} = 0,010 ; HQ_{2-Cd} = 0,0026 ; HQ_{2-Ni} = 0,00003 .
Ukupna vrednost: HQ₂ = 0,01263 < 1 ,

Dobijeni rezultati ukazuju da je ukupni nekancerogeni rizik HQ₁ < 1 za odrasle na osnovu maksimalno registrovanih vrednosti koncentracija polutanata u ambijentalnom vazduhu tokom 2024 (Scenario X-1), zanemarljiv. Takođe, ukupni nekancerogeni rizik HQ₂ < 1 za odrasle na osnovu srednjih vrednosti koncentracija polutanata u ambijentalnom vazduhu tokom 2024. godine (Scenario X - 2) je zanemarljiv.

U svim slučajevima nekancerogeni rizik za decu i odrasle po Scenariju - X-1 i Scenariju X- 2 , imaju opadajući trend u nizu: HQ_{As} > HQ_{Cd} > HQ_{Ni}. Za Pb nije računat uticaj s obzrom da se za njegov uticaj zahteva posebna IEUBK procedura, ali s obzirom na njegov nizak sadržaj u ambijentalnom vazduhu njegov uticaj bi mogao da poveća ukupne vrednosti HQ za najviše 10%, što ne bi uticalo da ukupne vrednosti HQ.

Procena kancerogenog rizika

A) Procena kancerogenog rizika za populaciju dece

Izračunavanje CR vršeno je korišćenjem jednačine (4) a za izračunavanje ukupnog rizika jednačina (5). Dobijene vrednosti CR za pojedine polutante za maksimalne vrednosti u 2024. godini za populaciju dece su sledeće (Scenario X-1):

CR1-As = $8,2E-5$; CR1-Cd = $4,7E-4$; CR1-Ni = $6,0E-6$. Ukupni CR1 = $5,58E-4$.

Za srednje godišnje vrednosti za 2024. godinu, dobijene su sledeće vrednosti: (Scenario 2):

CR2-As = $8,1E-5$; CR2-Cd = $3,3E-5$; CR2-Ni = $5,0E-6$. Ukupni CR2 = $1,24E-4$.

Po Scenariju X-1 ukupni CR = $5,58E-4$ je 5,6 puta viši nivo od EPA vrednosti, i predstavlja neprihvatljiv rizik u kome Cd učestvuje sa 84,2%, As sa 14,7 % i Ni sa 1,1%. Po Scenariju X-2, ukupni CR = $1,24E-4$, što predstavlja više od EPA vrednosti za oko 24% i predstavlja blago neprihvatljiv rizik u kome učestvuju: As = 66,9%, Cd = 26,9% i Ni = 6,5 %.

B) Procena kancerogenog rizika za odrasle

Procena kancerogenog rizika (CR) za odrasle na osnovu maksimalnih vrednosti polutanata u PM₁₀ u toku 2024. godine (Scenario -1) pokazuju sledeće vrednosti:

CR1-As = $4,8E-4$; CR1-Cd = $2,7E-5$; CR1-Ni = $3,0E-6$. Ukupni CR1 = $5,07E-4$.

Udeo pojedinih polutanata u ukupnom CR po Scenariju X-1 je sledeći: As ≈ 94,7%, Cd ≈ 5,3% i Ni ≈ 0,6%

Procena kancerogenog rizika za srednje godišnje vrednosti koncentracije polutanata u ambijetalnom vazduhu u urbanom delu grada Bora (Scenario X-2) pokazuju sledeće vrednosti: CR2-As = $4,7E-5$; CR2-Cd = $2,0E-5$; CR2-Ni = $2,1E-6$. Ukupni CR2 = $6,91E-5$.

Udeo pojedinih polutanata u ukupnom CR2 po Scenariju X-2 je sledeći: As ≈ 68%, Cd ≈ 28,9% i Ni ≈ 3%.

Vrednost ukupnog CR1 = $5,07E-4$ je višestruko veća od granične vrednosti koju

definiše EEA od $1,0E-4$ i predstavlja ne prihvatljivi rizik po zdravlje odraslih ljudi. Za Scenario 2, CR2 = $6,91E-5$ koja se nalazi u granicama između $1,0E-4$ i $1,0E-6$, pa se rizik smatra da je u granicama prihvatljivosti. Međutim, imajući u vidu činjenicu da As ima predomionantan uticaj na CR i da je njegova koncentracija u toku 2024. godine, bila viša od dozvoljene granice ukupno 40,19 dana (Tabela 5), ukazuje da se CR za ambijentalni vazduh u ispitivanoj regiji može smatrati da je neprihvatljiv.

Multivarijantna analiza

Na osnovu bivarijantne analize godišnjih koncentracija polutanata u ambijetalnom vazduhu u urbanoj zoni u Boru, Pirsonovi korelacioni koeficijenti izračunati su u tabeli 7. Statistička analiza podataka sprovedena je primenom statističkog softverskog paketa SPSS, uz procenu statističke značajnosti odnosa između posmatranih varijabli [38]. Pozitivna korelacija od 0,99 predstavlja visoki nivo podudarnosti ($p < 0,01$), između koncentracije As i koncentracije Cd. Takođe, dobra pozitivna korelacija postoji između koncentracije As sa Ni od 0,93, kao i između Cd i Ni 0,94. Takođe postoji negativna korelacija između koncentracija Pb sa Cd: -0,96; Ni: -0,83 i As: -0,95, respektivno. Dobijeni pozitivni visoki korelacioni koeficijenti između As, Cd i Ni ukazuju na njihov odnos u koncentratima koji su tretirani tokom 2024. godine u dobroj korelaciji, a negativna korelacija Pb sa As, Cd i Ni ukazuje da je sadržaj Pb u koncentratu bio promenljiv.

Tabela 7. Pirsonovi korelacioni koeficijenti između polutanata u česticama PM₁₀

	Pb	Cd	Ni	As
Pb	1			
Cd	-0,96	1		
Ni	-0,83	0,94	1	
As	-0,95	0,99	0,93	1

U tabeli 8. prikazani su Pirsonovi korelacioni koeficijenti između vrednosti HQ i CR za decu i odrasle za oba scenarija koncentracija polutanata u ambijetalnom vazduhu (Scenario X-1 i Scenario X-2). Dobijeni rezultati pokazuju visok stepen pozitivne korelacije između vrednosti za deciju i populaciju odraslih za HQ u granicama 0,93 – 0,98, što ukazuje na veliku korelaciju između zdravstvenog nekancerogenog rizika za populaciju dece i

odraslih po oba scenarija X-1 i X-2., odnosno $(HQ_{1,2})A / (HQ_{1,2})B = 0,93-0,98$.

Pozitivna korelacija u granicama 0,96–0,99 između CR rizika kod populacije dece i odraslih po Scenariju X-1 i X-2, odnosno $(CR_{1,2})A / (CR_{1,2})B = 0,96-0,99$ ukazuje na podjednaku opasnost od kancera kod obe populacije. Najmanji stepen pozitivne korelacije utvrđen je kod odnosa HQ i CR za Scenarije X-1 i X-2, u granicama 0,78 – 0,83 za populaciju odraslih, a

za populaciju dece u granicama 0,83-0,88. S obzirom da je korelacija HQ/CR za populaciju dece pozitivnija u odnosu na isti odnos za populaciju odraslih $(HQ_{1,2}/CR_{1,2})A > (HQ_{1,2}/CR_{1,2})B$ verovatnoća kod populacije dece

je veća da vremenom budu izloženi CR-u. Korelacija između $(CR_{1,2})A / (CR_{1,2})B = 0,96 - 0,99$ ukazuje da je verovatnoća CR za obe populacije u visokoj pozitivnoj korelaciji.

Tabela 8. Pirsonovi korelacioni koeficijenti između HQ i CR za decu i odrasle po scenariju X-1 i X-2

	HQ ₁ -A	HQ ₂ -A	HQ ₁ -B	HQ ₂ -B	CR ₁ -A	CR ₂ -A	CR ₁ -B	CR ₂ -B
HQ ₁ -A	1							
HQ ₂ -A	0.98	1						
HQ ₁ -B	0.97	0.96	1					
HQ ₂ -B	0.95	0.94	0.93	1				
CR ₁ -A	0.88	0.85	0.84	0.82	1			
CR ₂ -A	0.86	0.83	0.82	0.80	0.99	1		
CR ₁ -B	0.87	0.84	0.83	0.81	0.98	0.98	1	
CR ₂ -B	0.84	0.81	0.80	0.78	0.97	0.96	0.98	1

(1) – Scenario X-1; (2) Scenario X-2; A- Populacija dece ; B- Populacija odraslih

ZAKLJUČAK

Povećanje kapaciteta topionice bakra u Boru (Srbija) u drugoj polovini 2023. godine za 2,5 puta i eksploatacija rudnika Čukaru Peki sa povećanim sadržajem As u rudi, koji u koncentratu bakra ima sadržaj više od deset puta iznad dozvoljene granice od 0,2%As, kao i povećanje sadržaja Cd u mnogome smanjuje kvalitet ambijentalnog vazduha u urbanoj sredini grada Bora. Takođe, povećani sadržaj As i Cd u PM₁₀, česticama u ambijentalnom vazduhu godinama unazad, dovodi do povećanog oboljevanja i smrtnosti od kancera u Boru, koja je mnogo veća nego u ostalom delu Srbije. Ove činjenice opravdano dovode do povećanog rizika za zdravlje ljudi u gradu Boru posle povećanog kapaciteta topionice bakra, koja se nalazi na lokaciji u neposrednoj blizini urbanog dela grada Bora.

Rezultati procene nekancerogenih rizika kod dece i kod odraslih $(HQ_{1,2}A) < 1$ $(HQ_{1,2}B) < 1$ ukazuju da su nekancerogeni rizici po oba scenarija (1 i 2) za decu (A) i odrasle (B) trenutno na prihvatljivom nivou. Međutim, dugoročno kontinuirano povećani sadržaj As i Cd u PM₁₀ česticama u ambijentalnom vazduhu u urbanoj sredini grada Bora, zbog njihove

akumulacije u ljudskom organizmu, vremenom uvećavaju kancerogeni rizik.

Procena kancerogenog rizika u gradu Boru pokazuje po scenariju maksimalnih vrednosti zabeleženih u toku 2024. godini (Scenario: X-1) je $CR_1 = 5,58E-4$, kod dece (A) i $CR_1 = 5,07E-4$ kod odraslih (B) koje su višestruko iznad limitirane vrednosti (1.0 - 4) definisane standardima EU, što predstavlja neprihvatljivi rizik. Po scenariju srednjih godišnjih vrednosti (Scenario: X-2) $CR_2 = 1,24E-4$ kod dece (A) i $CR_2 = 6,9E-5$ kod odraslih (B), ukazuju na blago neprihvatljiv rizik za populaciju dece (A) i prihvatljiv rizik za populaciju odraslih (B) koji se nalazi u granicama (10^{-4} - 10^{-6}). Predominantan uticaj na vrednosti CR imaju koncentracije As i Cd u PM₁₀, čije su koncentracije u ambijentalnom vazduhu u visokoj međusobnoj pozitivnoj korelaciji od 0,99. S obzirom da se ovi teški metali akumuliraju u ljudskom organizmu, dugim izlaganjem njihovim sadržajima u ambijentalnom vazduhu, raste verovatnoća za uvećanje CR. U uslovima povećanog kapaciteta topionice bakra, povećava se rizik za zdravlje ljudi u gradu Boru, a zbog blizine granice sa Bugarskom i Rumunijom, državom članicom EU.

LITERATURA:

1. Bodor K, Bodor Z, Szép R. Spatial distribution of trace elements (As, Cd, Ni, Pb) from PM10 aerosols and human health impact assessment in an Eastern European country: Romania. Environ Monit Assess. 2021;193:176.
2. Mihalj I, Šušak S, Malešević A, et al. Particulate air pollution in central Serbia and some proposed measures for the restoration of degraded and disturbed mining areas. Geogr Pannonica. 2024;28(3):205-220.
3. World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.
4. European Environment Agency. Air quality in Europe 2019. EEA Report No. 10/2019. Copenhagen: EEA; 2019. doi:10.2800/822355.
5. Živković Ž, Panić M, Fedajev A, Veličković M. The challenges of increasing the copper smelter capacity on ambient air quality in Bor, Serbia. Water Air Soil Pollut. 2023;234:82.
6. European Environment Agency. Air quality in Europe 2024. EEA Report No. 5/2024. Luxembourg:

- Publications Office of the European Union; 2024. doi:10.2800/22775.
7. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. Lyon: IARC; 2024 [cited 2024 Sep 30]. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/>
 8. Sah D, Verma PK, Kandikonda MK, Lakhani A. Pollution characteristics and human health through multiple exposure pathways and source apportionment of heavy metals in PM10 at an Indo-Gangetic site. *Urban Clim.* 2019;27:149-162. doi:10.1016/j.uclim.2018.11.010.
 9. Du Y, Gao B, Zhou H, et al. Health risks assessment of heavy metals in road dusts in urban parks of Beijing, China. *Procedia Environ Sci.* 2013;18:299-309. doi:10.1016/j.proenv.2013.04.040.
 10. Keresztesi Á, Nita IA, Birsan MV, et al. Assessing the variations in the chemical composition of rainwater and air masses using the zonal and meridional circulation indices. *Atmos Res.* 2020;237:104846. doi:10.1016/j.atmosres.2020.104846.
 11. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, et al. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit.* 2005;11(10):RA329-RA336.
 12. Bromandi P, Rodriguez SA, Janatian N, et al. Health risk assessment of European inhabitants exposed to contaminated ambient particulate matter by potentially toxic elements. *Environ Pollut.* 2023;323:121232.
 13. City of Bor Ecology Department. Annual report on air quality in Bor 2024 and 2025. Bor: City Administration of Bor; 2025.
 14. Deng WJ, Zheng HL, Tsui AKY, Chen XW. Measurement and health risk assessment of PM2.5 flame retardants, carbonyls and black carbon in indoor and outdoor air in kindergartens in Hong Kong. *Environ Int.* 2016;96:65-74.
 15. Juda-Rezler K, Reizer M, Oudinet JP. Determination and analysis of PM10 source apportionment during episodes of air pollution in Central Eastern European urban areas: the case of wintertime 2006. *Atmos Environ.* 2011;45(36):6557-6566. doi:10.1016/j.atmosenv.2011.08.020.
 16. Kovačević R, Radović B, Manojlović D, et al. Determining PM10 pollution sources near the copper smelter in Bor, Serbia. *Atmosphere.* 2024;15:1498. doi:10.3390/atmos15121498.
 17. Kozielska B, Kaleta D. Cancer risk associated with inhalation exposure to PM10-bound PAHs and PM10-bound heavy metals in Polish agglomerations. *Appl Sci.* 2025;15:7903. doi:10.3390/app15147903.
 18. Đorđević P, Nikolić Đ, Jovanović I, et al. Episode of extremely high concentrations of SO2 and particulate matter in the urban environment of Bor, Serbia. *Environ Res.* 2013;126:204-207. doi:10.1016/j.envres.2013.05.002.
 19. Nikolić Đ, Milošević N, Mihajlović I, et al. Multi-criteria analysis of air pollution with SO2 and PM10 in urban area around the copper smelter in Bor, Serbia. *Water Air Soil Pollut.* 2010;206:369-383.
 20. Nikolić Đ, Milošević N, Živković Ž, et al. Multi-criteria analysis of soil pollution by heavy metals in the vicinity of the copper smelting plant in Bor (Serbia). *J Serb Chem Soc.* 2011;76(4):625-641. doi:10.2298/JSC100823054N.
 21. Taskinen P, Jokilaakso A. Reaction sequences in flash smelting and converting furnaces: an in-depth view. *Metall Mater Trans B.* 2021. doi:10.1007/s11663-021-02283-7.
 22. NevSun Resources Ltd. Timok Upper Zone Copper-Gold Project: prefeasibility study and resource estimate for the lower zone. NI 43-101 Technical Report. Vancouver: NevSun Resources Ltd.; 2018.
 23. Perez K, Toro N, Gávez E, et al. Environmental, economic and technological factors affecting Chilean copper smelters: a critical review. *J Mater Res Technol.* 2021;15:213-225. doi:10.1016/j.jmrt.2021.08.007.
 24. US Environmental Protection Agency. Concepts, methods and data sources for cumulative health risk assessment of multiple chemicals, exposures and effects: a resource document. EPA/600/R-06/013F. Washington (DC): US EPA; 2007.
 25. Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut". Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2016-2022. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2022.
 26. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Assessment Guidance Manual. Atlanta (GA): ATSDR; 2025.
 27. Gladović A, Petrović B, Vukelić D, et al. Carcinogenic and human health risk assessment of children's and adults' exposure to toxic metalloid(s) from PM10 in critical sites of the Republic of Serbia. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023;30(25):61753-61765.
 28. Guo W, Zhang X, Yue J, et al. Nasal filters reveal exposure risks of inhalable particulates and heavy metals in urban women. *Environ Int.* 2024;188:108743.
 29. US Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS): Glossary [Internet]. Washington (DC): US EPA; 2016.
 30. Taiwo AM, Awomeso JA, Taiwo OT, et al. Assessment of health risks associated with road dust in major traffic hotspots in Abeokuta metropolis, Ogun State, southwestern Nigeria. *Stoch Environ Res Risk Assess.* 2017;31(2):431-447.
 31. Gangwar C, Choudhary B, Chauhan A, et al. Assessment of air pollution caused by illegal e-waste burning to evaluate human health risk. *Environ Int.* 2019;125:191-199.
 32. California Environmental Protection Agency. Office of Environmental Health Hazard Assessment [Internet]. Sacramento (CA): CalEPA; 2016. Available from: <https://oehha.ca.gov/>
 33. US Environmental Protection Agency. IEUBK overview of changes from IEUBKwin version 2. Washington (DC): US EPA; 2021.
 34. Kalbarczyk R, Kalbarczyk E. Structure of Pb concentration in PM10 particulate matter in Poland and its dependence on thermal air conditions and precipitation. *Atmos Res.* 2025;326:108306.
 35. Ho R. Handbook of univariate and multivariate data analysis with IBM SPSS. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2013.
 36. World Health Organization. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021.

UDK 615.035.2:616.61
COBISS.SR-ID 203019273

NEFROTOKSIČNOST IZAZVANA LEKOVIMA: AKTUELNI KONCEPTI I KLINIČKE IMPLIKACIJE

Biserka Tirmenštajn Janković

ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR"

Sažetak: Nefrotoksičnost izazvana lekovima predstavlja značajan klinički problem i jedan je od vodećih uzroka akutnog oštećenja bubrega, naročito kod hospitalizovanih bolesnika, starijih osoba i osoba sa hroničnom bubrežnom bolešću. Zbog visokog protoka krvi kroz bubrege, složene tubularne funkcije i aktivnih transportnih mehanizama, bubrezi su posebno podložni štetnim dejstvima lekova i njihovih metabolita. Procenjuje se da lekovi učestvuju u nastanku 20–25% slučajeva akutnog oštećenja bubrega kod odraslih, dok je učestalost značajno veća kod kritično obolelih pacijenata.

Cilj ovog rada je prikaz savremenih saznanja o epidemiologiji, faktorima rizika, klasifikaciji, dijagnostici i kliničkim manifestacijama nefrotoksičnosti izazvane lekovima. Posebna pažnja posvećena je savremenim klasifikacionim sistemima zasnovanim na lokalizaciji oštećenja, kliničkim fenotipovima i biomarkerima bubrežne disfunkcije i oštećenja. Prikazani su najvažniji mehanizmi nastanka bubrežnog oštećenja, uključujući hemodinamske poremećaje, direktnu tubularnu toksičnost, imunološki posredovana oštećenja, kristalne nefropatije, rabdomiolizu i trombotičku mikroangiopatiju, sa osvrtom na kliničku prezentaciju, preventivne strategije, terapijske mogućnosti i prognozu. Takođe su analizirane najvažnije grupe potencijalno nefrotoksičnih lekova u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uključujući aminoglikozide, nesteroidne antiinflamatorne lekove, inhibitore renin–angiotenzin–aldosteron sistema, statine i inhibitore protonске pumpe.

Pravovremeno prepoznavanje faktora rizika, racionalna primena lekova, individualizacija doziranja u skladu sa funkcijom bubrega i redovno praćenje bubrežnih parametara predstavljaju ključne mere za prevenciju nefrotoksičnosti. Bolje razumevanje patofizioloških mehanizama i kliničkih obrazaca bubrežnog oštećenja omogućava ranije postavljanje dijagnoze, adekvatno lečenje i smanjenje rizika od trajnog gubitka bubrežne funkcije.

Ključne reči: nefrotoksičnost, akutno oštećenje bubrega, lekovi, akutni intersticijski nefritis, akutna tubularna nekroza, hronična bubrežna bolest, prevencija.

UVOD

Humani bubrezi su mali, parni organi koji čine svega 0,2 do 0,5% ukupne telesne mase, dok protok krvi kroz njih iznosi čak 20 do 25% minutnog volumena srca. Ova intenzivna perfuzija, zajedno sa složenom strukturom i funkcijom bubrežnih tubula, čini bubrege naročito osetljivim na štetne efekte različitih lekova i hemikalija. Većina lekova i njihovih metabolita eliminiše se procesima glomerulske filtracije i/ili tubulske sekrecije, a aktivnost eliminacije proističe iz sposobnosti metaboliziranja lekova kroz oksidativno-reduktivnu fazu biotransformacije leka, ali i putem spajanja metabolita sa specifičnim nosačima koji olakšavaju njihovo izlučivanje u mokraću [1–3].

Nefrotoksičnost predstavlja brzo pogoršanje bubrežne funkcije izazvano toksičnim dejstvom supstanci, najčešće lekova,

što može dovesti do akutnog oštećenja bubrega i potrebe za prekidom terapije ili čak hemodijalizom [4]. Najosetljiviji deo nefrona na nefrotoksične učinke lekova su proksimalni tubuli, jer se u njihovim ćelijama odvija intenzivna metabolička aktivnost, koja uz visoki osmotski gradijent i prisustvo transportnih mehanizama olakšava akumulaciju toksina i nastanak oštećenja [2].

S obzirom na sve širu primenu lekova u savremenoj terapiji, razumevanje mehanizama nefrotoksičnosti i prepoznavanje potencijalno štetnih supstanci od ključnog je značaja za prevenciju oštećenja bubrega i očuvanje funkcije ovog vitalnog organa.

EPIDEMIOLOGIJA

Danas se smatra da je oko 20% ukupne nefrotoksičnosti indukovano ili uzrokovano lekovima, a naročito su ugroženi hospitalizovani

bolesnici i oni u jedinicama intenzivne nege. Kod starijih osoba incidenca dostiže do 66%, zbog brojnih komorbiditeta, polifarmacije i češće izloženosti rizičnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama [5,2]. Nefrotoksičnost se može manifestovati oštećenjem različitih segmenata nefrona, i jedan je od etiopatogenetskih činilaca akutnog oštećenja bubrega (AOB) ili hronične bubrežne bolesti (HBB). Prema rezultatima kohortnih prospektivnih studija nefrotoksični lekovi su uzrok AOB kod 14-26% odraslih osoba,

a kod 37,5% prema rezultatima *cross-sectional* studija [2,6]. Približno 20% svih slučajeva zahteva terapiju zamene bubrežne funkcije, uz prateći mortalitet od 60% čak i u razvijenim zemljama sveta [7].

Faktori rizika

Faktori rizika za nefrotoksičnost izazvanu lekovima uključuju faktore pacijenta, bubrega i faktore povezane sa samim lekom (Tabela 1).

Tabela 1. Faktori rizika za razvoj bubrežne bolesti izazvane lekovima².

Povezani sa pacijentom	Povezani sa bubregom	Povezani sa lekom
Starije doba (≥ 60-65g)	HBB sa GFR <60ml/min/1,73m ²	Visoke doze leka ili prolongirana primena
Ženski pol	Bubrežna hipoperfuzija	Direktni nefrotoksični efekti
Izmenjena farmakogenetika (genetske varijacije sistema CYP450 ili bubrežnih transportera)	Biotransformacija leka u nefrotoksične metabolite i ROS	Izlaganje multiplim nefrotoksičnim agensima
Komorbiditeti (ciroza, DM, HTA, SI, sepsa, aktivni kanceri)	Visoki metabolički zahtevi proksimalnih tubulskih ćelija uprkos hipoksiji	Farmakinetičke i/ili farmakodinamske interakcije između lekova koje povećavaju slobodnu frakciju, interferiraju sa biotransformacijom ili pogoršavaju ekskreciju leka/metabolita
Metabolički poremećaji (hipokalemija, hipomagnezija, hiperkalcemija, acidoza)	Preuzimanje leka iz proksimalnih tubula apikalnim putem ili pomoću transportera bazolateralnim putem	

Legenda: CYP450, citohrom P450; DM, diabetes mellitus; HTA, arterijska hipertenzija; SI, srčana insuficijencija, HBB, hronična bubrežna bolest; GFR, jačina glomerulske filtracije;

Rizični faktori povezani sa pacijentom mogu biti nepromenljivi (npr. starost, pol, genetske varijacije) ili barem delomično promenljivi kao u slučaju hroničnih komorbiditeta ili metaboličkih poremećaja. I starije osobe i ženski pol povezani su sa smanjenjem mršave telesne mase, ukupne telesne vode i serumske koncentracije albumina, što može doprineti povećanju slobodne frakcije leka. Takođe je dokazano da starije osobe imaju više nivoa cirkulišućeg angiotenzina II i endotelina koji doprinose vazokonstrikciji eferentnih arteriola nefrona, povećanju glomerularne filtracije i količine lekova i metabolita koji dospevaju u tubule [3].

Na povećani rizik nefrotoksičnosti svakako utiču već postojeća HBB sa jačinom glomerulske filtracije (GFR) <60ml/min i renalna hipoperfuzija, bilo da je u sklopu prave ili efektivne deplecije volumena, zatim bubrežna biotransformacija i preuzimanje leka u proksimalnim tubulima, kao i karakteristike

metabolizma u tubulskim ćelijama u uslovima hipoksije.

Jedan od najvažnijih faktora rizika je značajna urođena toksičnost pojedinih lekova za bubrege. Neki lekovi, kao što su to aminoglikozidi, imaju visok potencijal nefrotoksičnosti, pa se tokom lečenja može razviti oštećenje bubrežne funkcije, čak i kod pacijenata sa minimalnim dodatnim dodatnim rizikom ili bez njega. U većini slučajeva nefrotoksičnost leka je zavisna od doze i/ili je povezana s produženim trajanjem lečenja. Ove reakcije su predvidljive jer se temelje na poznatim farmakološkim svojstvima leka i ublažavaju se sa smanjenjem doze ili obustavom leka. Ređe se nefrotoksičnost može razviti kao nepredvidiva nuspojava, imunološki odgovor koji je nezavisan od doze i obično zahteva potpuno ukidanje leka za povlačenje simptoma [3,5,8]. Izlaganje višestrukim nefrotoksičnim agensima i interakcije među lekovima koji utiču na njihovu farmakokinetiku, odnosno

farmakodinamiku, takođe pojačavaju rizik nefrotoksičnosti.

AKTUELNE KLASIFIKACIJE NEFROTOKSIČNOSTI IZAZVANE LEKOVIMA

Pre 2002. godine učestalost akutne bubrežne insuficijencije varirala je usled nedostatka standardne definicije. Od tada počinje da se razvija klasifikacija RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease) koja je prvi put objavljena 2004. godine [9]. Ubrzo se prepoznaje da čak i mala povećanja kreatinina u serumu imaju klinički značaj jer su praćena višim morbiditetom i mortalitetom, pa je 2007. godine Mreža za akutno oštećenje bubrega (AKIN) modifikovala kriterijume RIFLE (kriterijumi AKIN) i upotrebila izraz AOB umesto akutne bubrežne insuficijencije [10].

Klasifikacija AOB izazvanog lekovima na osnovu lokalizacije oštećenja

Važan početni korak u proceni AOB je određivanje primarnog mesta oštećenja, te se ona klasifikuju kao prerenalna, renalna ili postrenalna (tabela 2).

•

- Prerenalna oštećenja nastaju prvenstveno zbog hipoperfuzije bubrega. Kada su pitanju lekovi, prerenalno AOB može nastati kao posledica primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kalcineurinskih inhibitora (CI) i modulatora renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS).
- Renalno ili intrinzično oštećenje može nastati kao posledica oštećenja bilo koje komponente bubrega (bubrežni tubuli, glomeruli, vaskularne strukture, intersticijum ili opstrukcija bubrežnih tubula). Akutna tubulska nekroza (ATN) i akutni intersticijski nefritis (AIN) češći su tipovi intrinzičnog oštećenja bubrega, a najčešći uzročnici oba tipa su antiinfektivni lekovi.
- Postrenalna oštećenja koja su posledica opstrukcije dovode do hidronefroze i kasnijeg oštećenja bubrežnog parenhima. Lekovi povezani s tubulskom opstrukcijom uključuju aciklovir, metotrexat i nekoliko antiretrovirusnih lekova [11].

Tabela 2. Potencijalni uzroci AOB i očekivani oporavak¹¹

Tipovi AOB	AOB izazvano lekovima	AOB izazvano lekovima	Oporavak
Prerenalno oštećenje	Deplecija IV volumena, sniženi MV, smanjena SVR	<i>NSAIL, ACE, ARB, diuretici, kalcineurinski inhibitori</i>	Dani do nedelje
Renalno oštećenje			
• ATN	Prolongirana ili teška prerrenalna stanja, ingestija toxina (etilen glikol)	<i>Aminoglikozidi, amfotericin B, rifampicin, cisplatina, kokain, antiretroviroci</i>	Nedelje do meseci; Može zahtevati privremenu RRT
• AIN	Papilarna nekroza, pijelonefritis, renalna TBC, fungalni nefritis, FSGS, virusne infekcije	<i>Antimikrobi (betalaktami, sulfonamidi, hinoloni, vankomicin), NSAIL, alopurinol, diuretici</i>	Nedelje do meseci; Može zahtevati privremenu RRT
• Glomerulonefritis	Lupus	<i>Hidralazin, NSAIL, ampicilin, litijum</i>	Nedelje do meseci; Može zahtevati privremenu RRT
Postrenalno oštećenje	Sindrom lize tumora, multipli mijelom, bubrežni kamenci, malignitet, BPH	<i>Aciklovir, metotrexat, sulfonamid, triamteren, neki antiretroviroci, visoke doze vitamina C</i>	Dani do nedelje; ako se dezopstrukcija odloži, potpuni oporavak je neizvesan

Legenda: AOB, akutno oštećenje bubrega; ATN, akutna tubularna nekroza; AIN, akutni intersticijski nefritis; MV, minutni volumen; SVR, sistemska vaskularna rezistencija; TBC, tuberkuloza; FSGS, fokalna segmentna glomeruloskleroza; BPH, benigna hiperplazija prostate; NSAIL, nesteroidni antiinflamatorni lekovi; ACEI, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; ARB, blokatori receptora za angiotenzin II; RRT, terapija zamene bubrežne funkcije (*renal replacement therapy*);

Klasifikacija nefrotoksičnosti izazvane lekovima na osnovu kliničke slike (4 fenotipa)

Bez obzira na prethodno spomenute sisteme klasifikacije, i dalje nije bilo jedinstvenih standarda za identifikaciju nefrotoksičnosti izazvane lekovima, pa je bubrežno oštećenje često ostajalo neprepoznato. Stoga su Mehta i sar. 2015. godine predložili četiri fenotipa bubrežne bolesti izazvane lekovima, u skladu sa mehanizmom oštećenja: AOB, glomerulski poremećaj, tubularna disfunkcija i nefrolitijaza. Klinička prezentacija svakog fenotipa temelji se na promeni biomarkera i drugim dokazima: serumski kreatinin (AOB), proteinurija ili hematurija (glomerulski poremećaji), abnormalnosti elektrolita (tubulska disfunkcija)

i ultrazvučni nalazi (nefrolitijaza). Kako bi standardizovali početni fenotip, razvijeni su primarni i sekundarni kriterijumi, pri čemu je za verifikaciju nefrotoksičnosti nekog leka neophodno zadovoljiti bar jedan primarni kriterijum (tabela 3).

Lekovi se međusobno razlikuju u vremenskom ispoljavanju nefrotoksičnosti, tako da neki od njih uzrokuju akutno oštećenje (npr. aminoglikozidi i cefalosporini), dok su drugi povezani sa sporijim podmluklim delovanjem (npr. litijum). Uzimajući u obzir konceptualne modele o vremenskom toku događaja, Mehta je bubrežnu bolest izazvanu lekovima podelio u 3 kategorije: akutna (1-7 dana), subakutna (8-90 dana) i hronična (> 90 dana) [12].

Tabela 3. Primarni i sekundarni kriterijumi za četiri glavna fenotipa¹²

Fenotip	Kliničke karakteristike	Kriterijumi	
		Primarni	Sekundarni
Akutno oštećenje bubrega	AIN ATN Osmotska nefroza	Porast nivoa sCr koji se prezentuje kao ili progredira do stadijuma 2 AOB (KDIGO) 2,0–2,9 puta od početne vrednosti ili više ILI Pad za najmanje 50% od max Scr tokom 7 dana u odnosu na promenu doze leka ili prekid leka unutar 2 nedelje	Oligurični <500 ml dnevno ili <0,5 ml/kg/h tokom 12 h (KDIGO stadijum 2) Neoligurični >500 ml dnevno Nalazi urina: cilindurija u skladu sa ATN, eozinofili, proteinurija FeNa >1% Negativan ultrazvučni nalaz Pozitivni Galijum sken za AIN Klinički simptomi za AIN: groznica, osip i bolovi u zglobovima
Glomerulski poremećaj	Hematurija Proteinurija	Oštećenje glomerula potvrđeno biopsijom (unutar 4 nedelje od prekida uzimanja leka), i Proteinurija: > 1 g proteina/24h; UPC ili UACR > 0,8; test trakom proteinurija 2+ (100–300 mg/dL albumina u urinu) Hematurija: > 50 Er/HPF	URIN: sterilna piurija, >50 Le/HPF, cilindurija, Er Odsustvo sekundarnog poremećaja koji može uzrokovati GN: DM, lupus, infektivne bolesti, hepatitis Mikroangiopatske promene u krvi Razmaz, LDH; haptoglobin Nefritički, nefrotski, mešani sy
Tubulska disfunkcija	RTA Fankonijev sindrom Fosfaturija Diabetes insipidus SIADH	Hipofosfatemija ILI Glukozurija: analizom urina 3+ glukoza bez dijabetesa ILI Hiperhloremijska metabolička acidoza I Hipokaliemija ili hiperkaliemija Diabetes insipidus: Na>155 mEq/l; poliurija >3 l/dan	Fosfaturija: FePO ₄ >5%; ekskrecija PO ₄ >100 mg/24h Hipomagnezija: serumski Mg <1,2 mg/dl Hipourikemija: Ac uricum u serumu <2 mg/dl Tubularna proteinurija: <2+, <1 g /24h; UPC <0.8; Diabetes insipidus: osmolalnost seruma >300 mOsm/kg, osmolalnost urina <100 mOsm/kg, Na u urinu <10 mEq/l
Nefrolitijaza	Kristalurija Nefrolitijaza Ultrazvučni nalaz bubrežnih kamenaca sa ili bez opstrukcije	Novi početak nakon izlaganja leku bez prethodne anamneze Nema dokaza o kongenitalnoj etiologiji nefrolitijaze Ako je opstrukcija, porast Scr koji se prezentuje kao ili progredira do stadijuma 2 AOB (KDIGO) ili višeg; Bez opstrukcije: kristali u urinu; UZ nalaz kamena;	Elektroliti u urinu Analiza kamena

Legenda: AIN, akutni intersticijski nefritis; ATN, akutna tubularna nekroza; DM, diabetes mellitus; FeNa, frakciona ekskrecija natrijuma; FePO₄, frakciona ekskrecija fosfora; GN, glomerulonefritis; HPF, vidno polje pri velikom uvećanju; LDH, laktat dehidrogenaza; SIADH, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona; UPC, urinarni protein/kreatinin odnos; UACR, urinarni albumin/kreatinin odnos;

Klasifikacija nefrotoksičnosti zasnovana na biomarkerima disfunkcije i oštećenja

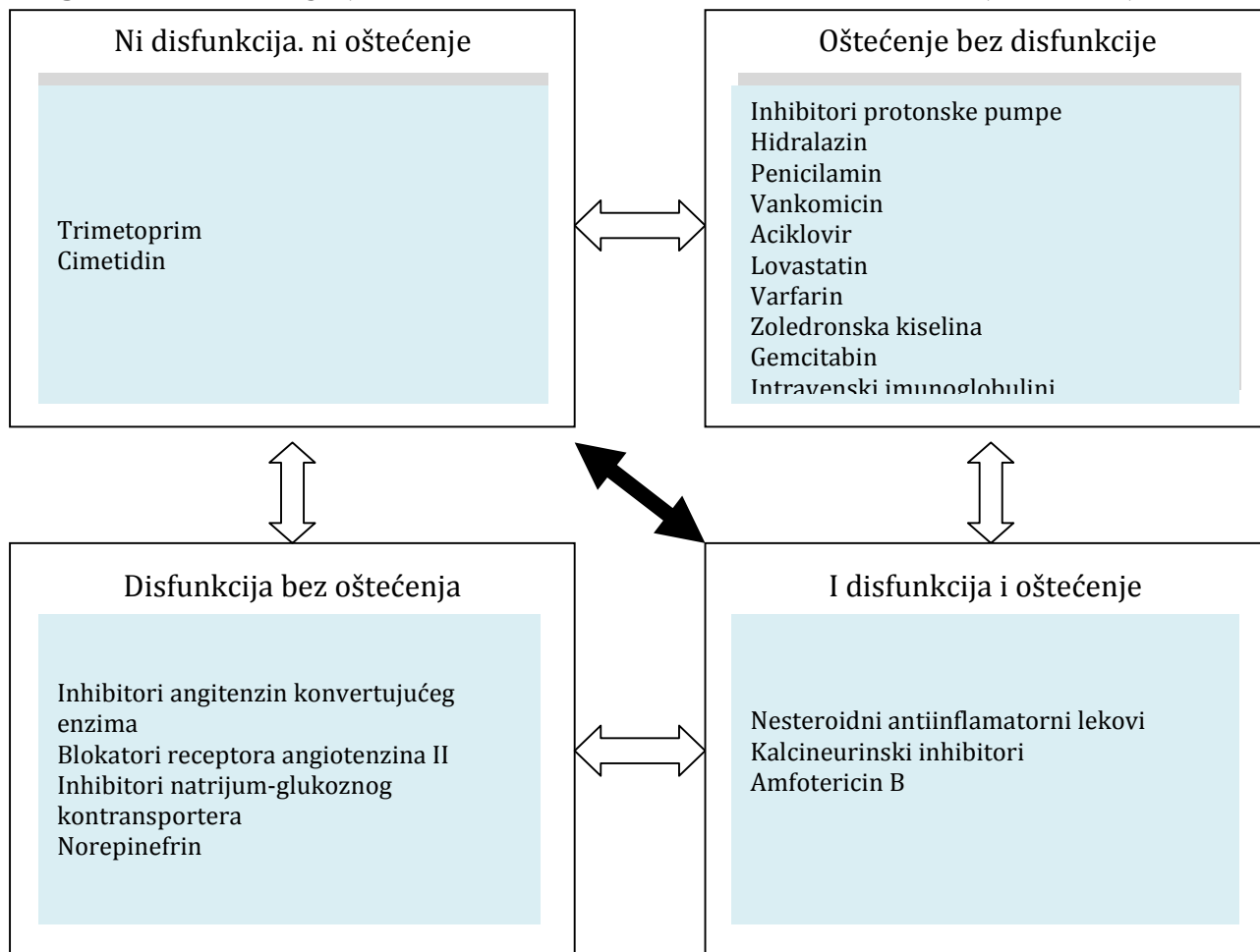
Sledeća okvirna klasifikacija predložena je 2019. godine od strane međunarodnog ekspertskeg panela sačinjenog od nefrologa i farmaceuta. U ovu klasifikaciju integrisani su i funkcionalni biomarkeri i biomarkeri oštećenja, zajedno s dominantnim mehanizmima nefrotoksičnosti, kako bi se lekovi klasifikovali u sledeće četiri kategorije: disfunkcija bez oštećenja, oštećenje bez disfunkcije, disfunkcija i oštećenje zajedno, te ni disfunkcija niti oštećenje. Primeri lekova za svaku kategoriju navedeni su kako bi se dodatno pojasnio ovaj sistem klasifikacije, a moguća kretanja između kategorija prikazana su strelicama (algoritam 1).

1. Ni disfunkcija, ni oštećenje. U ovu kategoriju spadaju lekovi koji uzrokuju povećanje serumskog kreatinina bez bubrežne disfunkcije ili oštećenja. Na primer, neki lekovi mogu smanjiti tubulsku sekreciju ili povećati proizvodnju kreatinina bez promene funkcije bubrega. Ovi lekovi nisu zaista nefrotoksični, a ova se klinička situacija naziva pseudo-AOB.
2. Disfunkcija bez oštećenja. Ovde spadaju lekovi koji dovode do pogoršanja funkcije bubrega

delovanjem na sistemsku ili intraglomerulsku hemodinamiku. Preko smanjene bubrežne perfuzije oni smanjuju intraglomerulski pritisak, frakciju filtracije i GFR sa povećanjem koncentracije serumskog kreatinina. Ova promena glomerulske hemodinamike u nekim slučajevima može biti štetni događaj, a u drugim terapijska namera. Najčešće se radi o modulatorima RAAS i vazoaktivnim lekovima.

3. Oštećenje bez disfunkcije. Oštećenja bubrega unutar ove klase mogu biti glomerulska, tubulska ili intersticijska. Lekovi mogu dovesti do direktnog ili indirektnog oštećenja tubula putem kristala i cilindara, oksidativnog stresa, inflamacije, mitohondrijske disfunkcije i imunoloških reakcija.
4. I disfunkcija i oštećenje. Obuhvata lekove povezane s hemodinamskim i nehemodinamskim mehanizmima razvoja AOB. Nehemodinamske karakteristike AOB uključuju glomerulska, tubulska i intersticijska oštećenja sama ili u kombinaciji. Neki lek može izazvati funkcionalne promene jednim mehanizmom, a oštećenje tkiva drugim, ili oba oštećenja mogu nastati istim putem. Tipični primeri su NSAID i CI [13].

Algoritam 1. Četiri kategorije nefrotoksičnosti zasnovanih na biomarkerima oštećenja i disfunkcije¹³



Nefrotoksičnost izazvana lekovima, slično drugim bolestima bubrega, može se dijagnostikovati jednostavnim analizama krvi i/ili urina, uključujući merenje kreatinina i ureje u krvi i procenu GFR pomoću klirensa kreatinina. Međutim, poznato je da su ovi testovi nesavršeni markeri funkcije bubrega, budući da su pod uticajem brojnih bubrežnih i vanbubrežnih činioca. Zahvaljujući upornom radu, danas su otkriveni novi biomarkeri koji su osetljiviji i mogu ranije otkriti oštećenje bubrega. Od funkcionalnih markera, to su cistatin C, proenkefalin A (PENK), beta trace protein (BTP), i lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom (NGAL) koji se određuju u plazmi. Takođe su izdvojeni urinarni markeri koji ukazuju na oštećenje određenog segmenta nefrona, ali su za njihovu rutinsku kliničku primenu potrebna dalja istraživanja koja bi odgovorila na neka pitanja od ključne važnosti: kada ih treba meriti, da li ih treba koristiti za donošenje kliničkih odluka i što treba učiniti kada su njihovi nivoi povišeni [14].

BUBREŽNE BOLESTI IZAZVANE LEKOVIMA

Akutna tubulska nekroza

ATN kao uzrok AOB je česta kod kritično bolesnih pacijenata i uglavnom je posledica produženih prerenalnih inzulta ili nefrotoksina.

Histološke promene pokazuju da se kod nekroze epitela bubrežnih tubula, nekrotične ćelije izbacuju u lumen tubula gde mogu dovesti do opsežnih oštećenja. Regeneracija je moguća ako tubulska bazalna membrana ostane netaknuta. Oštećenje je obično reverzibilno, ali može trajati danima ili nedeljama, a može biti potrebna i kratkotrajna terapija zamene bubrežne funkcije. Ako je ishemija teška i dugotrajna, oštećenje može biti nepovratno [15,11].

Do direktnog oštećenja tubula mogu dovesti različite klase lekova kao što su antimikrobni lekovi, hemioterapijski agensi, inhibitori kalcineurina, bifosfonati i kontrastna sredstva. Preventivne strategije za mnoge navedene lekove obuhvataju ekspanziju volumena za korekciju hipovolemije i povećanje tubulskog protoka, prilagođavanje doze leka bazičnom nivou GFR i primena alternativnih lekova (umesto kalcineuronskih inhibitora mTOR inhibitori, ili umesto bifosfonata Denosumab). Za pojedine lekove kao što su to vankomicin ili CI neophodno je praćenje nivoa leka u krvi. Specifične mere u slučaju Vankomicina se odnose na izbegavanje kombinacije sa piperacilin-tazobactamom, dok se nefrotoksičnost amfotericina B značajno smanjuje ako se koriste lipidne ili lipozomalne formulacije leka (tabela 4) [6].

Tabela 4. Lekovi udruženi sa akutnim tubulskim oštećenjem i preventivne strategije⁶

Klasa leka	Lekovi	Preventivne strategije
Antibiotici	Aminoglikozidi	Dnevno doziranje, prilagođavanje doze bazičnoj GFR, primena tobramicina umesto gentamicina ako je moguće
	Vankomicin	Prilagođavanje doze bazičnoj GFR, praćenje koncentracije u krvi, izbegavanje kombinacija sa piperacilin-tazobactamom, alternativni agensi
	Colistin	Prilagođavanje doze bazičnoj GFR, izbegavanje prolongirane primene, upotreba alternativnih agenasa
Antimikotici	Amfotericin B	Lipidna ili lipozomalna forma, IV hidratacija izotoničnim kristaloidima
Antivirolici	Cidofovir, tenofovir, adefovir	Prilagođavanje doze bazičnoj GFR, skrining na tubulsku toksičnost za ranu detekciju oštećenja, primena alternativnih agenasa
Analgetici	NSAIL (i COX-2i) ↑Acetaminofen	Primena alternativnih agenasa, izbegavanje kod visokorizičnih pacijenata, izbegavanje ekscesivnih doza kod oboljenja jetre
Hemoterapijski agensi	Cisplatina	Prilagođavanje doze bazičnoj eGFR, diureza indukovana IV izotoničnim kristaloidima, protokoli sa nižim dozama, primena analoga cisplatine, razmotriti Na tiosulfat kod visokorizičnih pacijenata
	Ifosfamide	Prilagođavanje doze bazičnoj GFR, ograničavanje doze, Mesna i N-acetil cistein nedokazane efikasnosti
Kalcinurinski inhibitori	Ciklosporin, tacrolimus	Redukovanje doze i praćenje nivoa leka. Razmatranje alternativnih agenasa kao što su mTOR inhibitori
Bifosfonati	Pamidronat	Trajanje infuzije > 2h, primena nižih doza, primena alternativnih agenasa kao što je denosumab
	Zoledronska kiselina	Niže doza kod GFR <60 ml/min/1.73m ² , kontraindikovani u AOB i kod GFR <30ml/min/1.73m ² , primena alternativnih agenasa

Legenda: IV, intravenski; NSAIL, nesteroidni antiinflamatorni lekovi; COX, ciklooksigenaza; mTOR, engl. mammalian target of rapamycin, cilj rapamicina kod sisara;

Akutni intersticijski nefritis

AIN je imunološki posredovan oblik bubrežnog oštećenja, koji je u preko 70% slučajeva izazvan lekovima (AINIL) [17]. Biopsije učinjene zbog procene AOB pokazuju da je učestalost AINIL oko 15%. Do danas je

prijavljeno više od 250 lekova koji uzrokuju AIN, a kao najčešći „krivci“ se navode antibiotici, NSAIL, inhibitori protonske pumpe (IPP) i inhibitori imunološke kontrolne tačke, tabela 5 [6,17,18].

Tabela 5. Lekovi udruženi sa akutnim intersticijskim nefritisom⁶

Klasa leka	Pojedinačni lekovi
Antibiotici	Beta laktamski antibiotici (penicilini, cefalosporini), sulfonamidi, fluorohinoloni, makrolidi, rifampicin
Analgetici	NSAIL (uključujući i COX2 inhibitore)
Lekovi za ↓sekrecije želudačne kiseline	Inhibitori protonske pumpe, antagonisti histaminskih H2 receptora
Imunoterapija	PD-1 inhibitori, PD-L1 inhibitori, CTLA-4 inhibitori
Diuretici	Diuretici Henleove petlje (Furosemid, Bumetanid) Tiazidni diuretici (hidrohlortiazid)
Antivirolici	Aciklovir, Abacavir, Indinavir, Atazanavir, Foscarnet
Antikonvulzivi	Fenobarbiton, Fenitoin
Inhibitori angiogeneze	Bevacizumab, inhibitori tirozin kinaze (sorafenib, sunitinib)
Drugi agensi	Ifosfamid, Pemetrexed, Litijum, Alopurinol, Mesalazin i drugi 5-aminosalicilati

Legenda: NSAIL, nesteroidni antiinflamatorni lekovi; COX, ciklooksigenaza; PD-1i, inhibitori receptora programirane ćelijske smrti 1; PD-L1i, inhibitori liganda programirane ćelijske smrti 1; CTLA-4i, inhibitori citotoksičnog T-limfocitnog antigena 4;

AINIL se javlja kao AOB ili subakutni gubitak bubrežne funkcije, što ukazuje da se simptomi mogu pojaviti unutar nekoliko dana ili nedeljama i mesecima nakon izlaganja leku koji je pokrenuo inflamatornu kaskadu. 'Trijas preosjetljivosti' koji uključuje osip, groznicu i eozinofiliju nalazi se retko (<10%). Češće se javljaju nespecifični simptomi kao što su umor, malaksalost i mučnina, ponekad i bolovi u slabinama. Mnogi će bolesnici ispoljiti hipertenziju zbog povećane aktivnosti angiotenzina II i posledične arterijske vazokonstrikcije u uslovima intersticijske upale. Bolesnici obično nisu oligurični dok se ne razvije uznapredovalo AOB, a mogu biti čak i poliurični zbog oštećene koncentracione sposobnosti bubrega [18,19].

Nefrotski sindrom može biti prisutan u slučajevima izazvanim NSAIL, ali je češća proteinurija do 1g/24h, sterilna piurija sa leukocitinim cilindrima i mikroskopska hematurija. Iako laboratorijski nalazi mogu podržavati visok stepen kliničke sumnje na AINIL, ovi testovi se odlikuju niskom senzitivnošću i specifičnošću, pa se konačna dijagnoza postavlja biopsijom bubrega. Novi biomarkeri u urinu mogu pružiti neinvazivnu

dijagnostičku opciju. Histološki nalaz ukazuje na zahvaćenost bubrežnih tubula i intersticijuma. Karakteriše se prisutnošću ekstenzivnog intersticijskog infiltrata, koji se uglavnom sastoji od limfocita i monocita, ali se mogu naći i eozinofili, plazmociti, histiociti i polimorfonukleari, ređe u vidu granuloma. U početku zapaljenski infiltrat može biti povezan s intersticijskim edemom, ali s vremenom se razvija fibroza i tubulska atrofija, a ti su nalazi karakteristični za hronični intersticijski nefritis [19,20].

Lečenje i prognoza akutnog intersticijskog nefritisa izazvanog lekovima

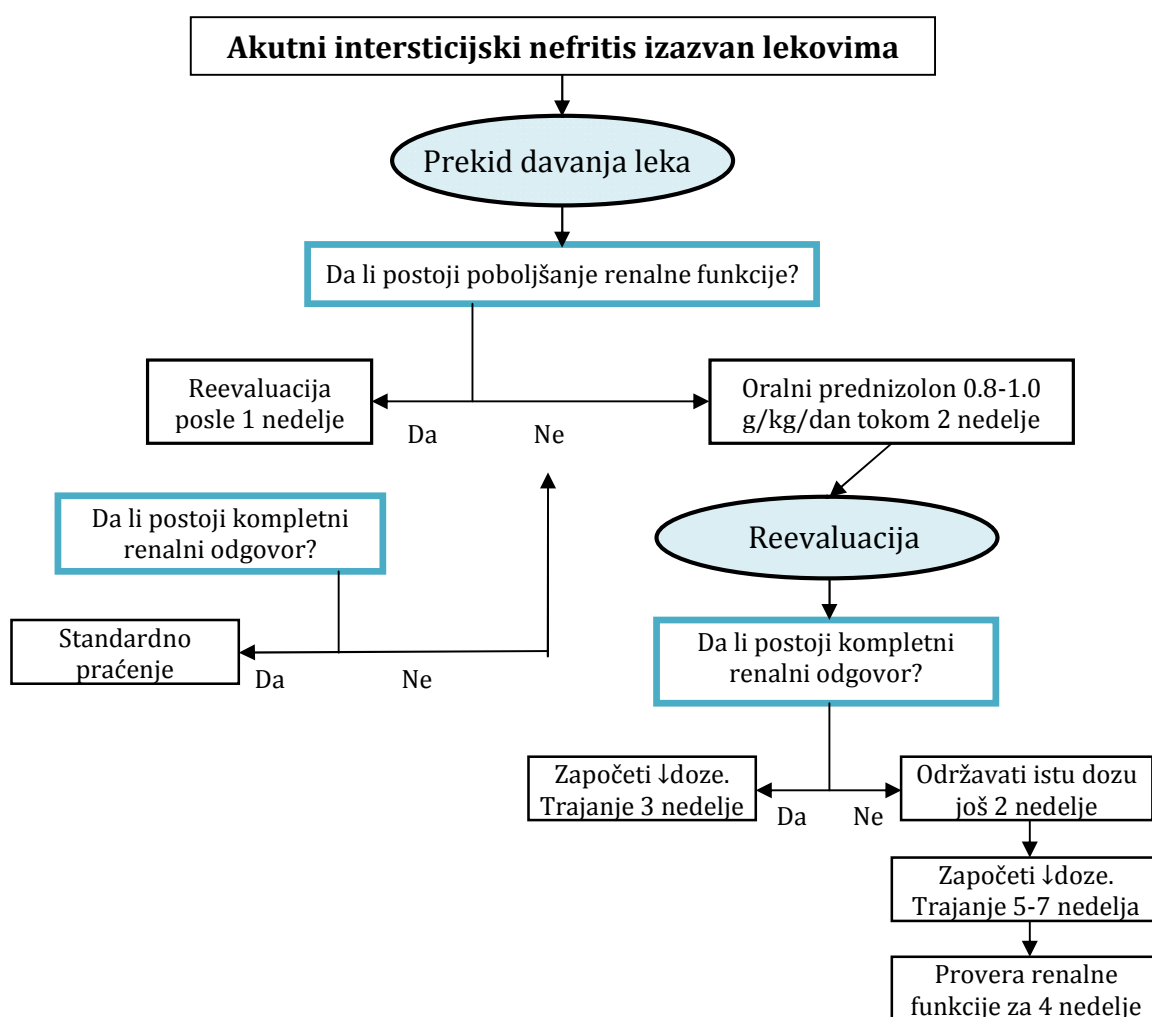
Opšte je prihvaćeno da je kamen temeljac lečenja AINIL ukidanje sumnjivog lijeka, ali ponekad je identifikacija teška. Ponovna procena kreatinina u serumu nakon prekida lečenja sumnjivim lekom preporučuje se nakon nedelju dana. U slučaju da nema značajnog poboljšanja, predlaže se početak lečenja oralnim prednizonom 0,8–1 mg/kg tokom 2 nedelje. Ako dođe do potpunog bubrežnog odgovora, predlog je da se započne sa smanjenjem doze steroida, dok se u slučaju nepotpunog odgovora predlaže održavanje iste doze prednizona još 2 nedelje, nakon čega sledi

postepeno smanjivanje doze u periodu od 5-7 nedelja (Algoritam 1) [20].

Početna saopštenja o AIN povezanom sa meticilinom sugerisala su da je reč o relativno benignoj bolesti sa povoljnom prognozom. Ispostavilo se da je to daleko od stvarnosti jer se nepotpuni oporavak bubrežne funkcije registruje kod 40% pacijenata [21], a čak 1/3 će zahtevati dijalizno lečenje. Starije osobe ne samo da su izložene većem riziku od bolesti, već imaju

i lošiju prognozu [20]. Loš prognostički znak je i duže održavanje bubrežne slabosti, dok je ranije postavljanje dijagnoze i pravovremeno lečenje povezano sa povoljnijim ishodom [22]. Histološki nalaz ima nesumnjivu prediktivnu vrednost, bez obzira na nedoslednost rezultata u kliničkim istraživanjima (difuzna ćelijska infiltracija, veći stepen intersticijske fiboze i tubulske atrofije i prisustvo granuloma ukazuju na nepovoljniju prognozu) [20].

Algoritam 2. Algoritam za lečenje akutnog intersticijskog nefritisa izazvanog lekovima²⁰



Početna saopštenja o AIN povezanom sa meticilinom sugerisala su da je reč o relativno benignoj bolesti sa povoljnom prognozom. Ispostavilo se da je to daleko od stvarnosti jer se nepotpuni

Kristalne nefropatije uzrokovane lekovima

Kristalne nefropatije su važan, ali nedovoljno prepoznat uzrok bubrežne bolesti, a karakterišu se histološkim nalazom intrarenalnih kristalnih depozita, koji primarno zahvataju tubulointersticijum. Klinički, pacijenti

se prezentuju abnormalnostima urinarnog nalaza, poput kristalurije, proteinurije i cilindurije, ali se mogu razviti i tubulopatije, AOB i HBB [23,24,25]. Mikroskopski nalaz različitih patoloških kristala i/ili cilindara koji sadrže kristale u urinu signalizira mogućnost kristalne nefropatije. Identifikacija kristala unutar bubrega biopsijom je ključna za dijagnozu kristalne nefropatije i zahteva procenu osnovnog uzroka.

Intrarenalno taloženje kristala uzrokovano lekovima događa se prvenstveno zbog bubrežnog puta izlučivanja leka/metabolita i hipersaturacije urina lekom. Uslovi koji pogoduju stvaranju kristala su hipovolemija/dehidracija (smanjuje protok

urina), predoziranje leka (povećava koncentraciju leka u urinu) i pH urina koji utiče zavisno od pK dotičnog leka (kiseli pH za metotreksat i sulfadiazin i alkalni pH za indinavir, atazanavir i ciprofloksacin). Patofiziološki mehanizmi uključeni u razvoj kristalne nefropatije izazvane lekovima obuhvataju prezasićenje supstrata, nukleaciju, agregaciju, dalji rast kristala, oštećenje ćelijskih membrana, intratubulsku opstrukciju, direktnu i indirektnu citotoksičnost, inflamaciju i nekroinflamaciju [25]. Lekovi koji najčešće mogu da pokrenu ove procese navedeni su u tabeli 6, zajedno sa kliničkom prezentacijom i osnovnim merama prevencije i lečenja.

Tabela 6. Kristalne nefropatije izazvane lekovima²⁵

Lekovi	Bubrežni sindromi	Preventivne i terapijske strategije
Metotrexat	Kristalurija, AOB i HBB	IV tečnost pre/tokom davanja leka, alkalizacija urina, prilagođavanje doze leka bubrežnoj funkciji, folna kiselina, glukarpidaza ako je toksični nivo leka (<60h posle leka),
Sulfo preparati (sulfadiazin, sulfametoksazol)	Kristalurija, AOB, HBB i nefrolitijaza	Alkalizacija urina, prilagođavanje doze leka bubrežnoj funkciji, osigurati euvolemiju pre izlaganja leku
Ciprofloksacin, levofloksacin	Kristalurija i AOB	Osigurati euvolemiju tokom terapije lekom i izbegavati alkalni urin (ako je moguće)
Amoksilin	Kristalurija i AOB	Osigurati euvolemiju i prilagoditi dozu leka bubrežnoj funkciji
Aciklovir	Kristalurija, AOB i HBB	Izbegavati brzi IV bolus, prilagođavanje doze leka bubrežnoj funkciji, osigurati euvolemiju tokom terapije lekom,
Indinavir, Atazanavir, Darunavir	Kristalurija, AOB, HBB i nefrolitijaza	Acidifikacija urina ne igra ulogu, osigurati euvolemiju tokom terapije lekom, preći na druge lekove
Foscarnet	AOB, hematurija, proteinurija i HBB	Osigurati euvolemiju tokom terapije lekom i prilagoditi dozu leka bubrežnoj funkciji
Triamteren	Kristalurija, AOB, HBB i nefrolitijaza	Alkalizacija urina, osigurati euvolemiju tokom terapije lekom

Legenda: AOB, akutno oštećenje bubrega; HBB, hronična bubrežna bolest; IV, intravenski;

Rabdomioliza izazvana lekovima

Rabdomioliza je klinički sindrom u kome oštećenje skeletnih mišića dovodi do lize miocita sa oslobađanjem intracelularnog sadržaja u sistemsku cirkulaciju (elektrolita, purina, enzima poput kreatin kinaze i mioglobina) [26]. Mioglobin se smatra

odgovornim za renalnu toksičnost delovanjem putem tri različita mehanizma: bubrežna vazokonstrikcija, stvaranje intratubularnih cilindričnih formacija i direktna toksičnost za ćelije bubrežnih tubula [27]. Tipični znakovi i simptomi rabdomiolize poznati su kao klasična trijada: akutna ili subakutna mijalgija, slabost

mišića uglavnom u proksimalnim delovima donjih ekstremiteta i tamni urin boje čaja. Kliničke manifestacije variraju od subkliničkog porasta serumske kreatin kinaze (CK), laktat dehidrogenaze (LDH) i aspartat aminotransferaze (AST) do teškog disbalansa elektrolita, srčane aritmije, AOB i diseminirane intravaskularne koagulacije [28].

Najčešći uzroci rhabdmiolize među odraslom populacijom su mišićni napor, narkotici (heroin, kokain, metadon, metamfetamin), zloupotreba alkohola, lekovi, bolesti mišića, traume, maligni neuroleptički sindrom, grčevi i nepokretnost [29]. Lekovi na koje se najčešće sumnja da izazivaju rhabdmiolizu su statini, fibrati, sedativi/hipnotici, anestetici koji izazivaju malignu hipertermiju, neuroleptici, anabolici/kortikosteroidi i novije generacije antikonvulziva [26,28]. Lečenje podrazumeva uklanjanje uzročnog leka uz restituciju intravaskularnog volumena kako bi se postigla diureza veća od 2 L/24h. Još uvek nema dovoljno dokaza koji bi podržali rutinsku primenu diuretika Henleove petlje, manitola i bikarbonata u lečenje rhabdmiolize. Kod pacijenata sa teškim AOB i drugim komplikacijama opasnim po život (kao što su hiperkalemija, hipokalcemija, hipervolemija) treba razmotriti terapiju zamene bubrežne funkcije [30].

Trombotička mikroangiopatija izazvana lekovima

Trombotička mikroangiopatija (TMA) izazvana lekovima predstavlja 10-13% svih slučajeva TMA i oko 20-30% sekundarnih oblika kojih je mnogo više od primarnih (80-90%). Klasični trijas (mikroangiopatska hemolitička anemija, trombocitopenija i oštećenje bubrega) se vrlo retko javlja zajedno, češće se javljaju subakutni oblici sa blagom trombocitopenijom i postepenim pogoršanjem bubrežne funkcije, pa čak i TMA ograničena samo na bubrege koja ima bolju prognozu [31]. Ključni patološki supstrat je oštećenje endotela izazvano heterogenim mehanizmima, koji najčešće uključuju idiosinkratičnu, akutnu imunološku reakciju posredovanu antitelima ili direktni toksični efekat leka koji je povezan sa dozom ili trajanjem terapije [32,33]. Popis lekova potencijalnih uzročnika TMA se ubrzano povećava i obuhvata mnoge antimikrobne lekove, imunospresive, hemioterapeutike,

antiagregacione i druge lekove, kao i droge [31-33].

Osnova terapije je prekid davanja suspektnog leka i suportivna nega. Plazmaferezu i rituksimab treba razmotriti samo kod pacijenata sa sumnjom na imunološki posredovanu TMA, posebno u slučaju moguće povezanosti sa tiklodipinom ili u slučaju izostanka reakcije na prekid suspektog leka. U teškim slučajevima, kao „terapija spasavanja“ može se pokušati blokada komplementa monoklonskim lekom Ekulizumab, koji inhibira C5 faktor, sprečava stvaranje membranskog attack kompleksa, a time i lizu i smrt ćelije [31].

(POTENCIJALNO) NEFROTOKSIČNI LEKOWI U KLINIČKOJ PRAKSI

Aminoglikozidi

Nefrotoksičnost aminoglikozida je dobro poznata (javlja se u 10-25% slučajeva), ali oni se i dalje koriste u lečenju ozbiljnih gram-negativnih infekcija i infektivnog endokarditisa, poslednjih godina čak i učestalije zbog progresivne rezistencije na druge antimikrobne agense i nedostatka novih terapijskih alternativa [34]. Mehanizmi razvoja nefrotoksičnosti uključuju interakciju sa proksimalnim tubulskim ćelijama koja dovodi do apoptoze/nekroze ćelija i redukciju renalnog protoka krvi koja vodi parehimske ishemiji, potencirajući nastanak AOB. Nefrotoksičnost se manifestuje kao neoligurično AOB koje se obično pojavljuje 5 do 7 dana nakon početne izloženosti leku ili kao disfunkcija proksimalnih tubula, poznata kao Fankonijev sindrom, što dovodi do metaboličke acidoze, hipofosfatemije, glukozurije i aminoacidurije [6,35].

Preventivne strategije za bezbedniju primenu aminoglikozida definisane su smernicama koje preporučuju da se:

- aminoglikozidi ne koriste za lečenje infekcija osim kao nužna opcija
- kod zdravih i stabilnih bolesnika aminoglikozidi primenjuju kao jedna dnevna doza umesto režima lečenja sa više doza dnevno.
- prati nivo aminoglikozida kada se lečenje višestrukim dnevnim dozama sprovodi duže od 24 h ili kada se lečenje jednokratnim dnevnim doziranjem sprovodi duže od 48 h.
- umesto intravenske primene koristi topikalna ili lokalna primena aminoglikozida (npr. respiratorni aerosoli,

impregnirane antibiotske perle), uvek kada je to izvodljivo i prikladno [36].

Lečenje nefrotoksičnosti izazvane aminoglikozidima uključuje suportivnu negu i prestanak uzimanja leka. Nakon prekida primene leka, prognoza je uglavnom dobra i do oporavka bubrežne funkcije dolazi u intervalu od nekoliko dana do nekoliko nedelja. Međutim, prethodna bolest bubrega, starije životno doba i dugotrajna izloženost aminoglikozidima opterećeni su visokim rizikom od nepotpunog oporavka i progresije u hroničnu bolest bubrega. Sa druge strane, AOB uzrokovano aminoglikozidima kod kritično bolesnih osoba povezano je sa povećanim morbiditetom i mortalitetom, posebno ako se komplikuje sepsom, hipotenzijom ili disfunkcijom više organa [37].

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

NSAIL obezbeđuju svoj analgetički, antiinflamatorni i antipiretički efekat inhibicijom ciklooksigenaze (COX), enzima koji konvertuje arahidonsku kiselinu oslobođenu iz ćelijskih membrana u različite eikosanoide: tromboksan, prostaglandin E2 i prostaciklin. Unutar bubrega, prostaglandini ispoljavaju vazodilatatorne efekte i utiču na tubularni transport vode i elektrolita, smanjujući reapsorpciju Na i vode, a povećavajući sekreciju K [38]. Produkcija prostaglandina se povećava u HBB kao mehanizam za poboljšanje perfuzije preostalih nefrona („prostaglandin zavisno stanje“), stoga se kod ovih bolesnika i selektivna i neselektivna COX inhibicija smatra podjednako opasnom: aktuelne kliničke smernice preporučuju

izbegavanje dugotrajne upotrebe NSAIL-a kada je GFR 30-60 ml/min/1,73 m² i potpuno izbegavanje kada je GFR-om < 30 ml/min/1,73 m² [39].

Nefrotoksični efekat NSAIL klinički se može ispoljiti na više načina:

- AOB koje je pretežno hemodinamski posredovano, dovodi do reverzibilnog smanjenja GFR ili ishemijskog tubulskog oštećenja
- Poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita koji uključuje hiperkalemiju, eventualno metaboličku acidozu, hiponatremiju i retenciju Na i vode sa pojavom edema, pogoršanjem kongestivne srčane insuficijencije i hipertenzije
- AIN (NSAIL su uzročnici u 10-15% slučajeva)
- Proteinurija i nefrotski sindrom zbog membranske nefropatije ili bolesti minimalnih promena kao ređe komplikacije
- Rizik od progresije HBB koji je povezan sa kumulativnom dozom leka [38].

Primena NSAIL se ne smatra preterano štetnom kod mladih osoba, bez bubrežne bolesti i bez komorbiditeta, ali zbog dozno zavisnog efekta pažnju bi trebalo usmeriti na hroničnu primenu koja povećava rizik od nefrotoksičnosti. U HBB, NSAIL direktno utiču na funkciju bubrega zbog inhibicije prostaglandina, pa bi indikacije za njihovu primenu trebalo pažljivo proceniti uzimajući u obzir postojeće faktore rizika u odnosu na eventualnu korist [40]. Faktori rizika su navedeni u tabeli broj 7 [38].

Tabela 7. Faktori rizika za nefrotoksičnost izazvanu NSAIL³⁸:

Akutno oštećenje bubrega
Prava deplecija vaskularnog volumena • napor, dijareja, povraćanje
Efektivna deplecija vaskularnog volumena • nefrotski sy, ciroza jetre, kongestivna srčana insuficijencija
Izlaganje visokim kumulativnim dozama
Istovremeno kalcineurinski inhibitori i drugi vazokonstriktori
Istovremeno sa RAAS inhibitorima i/ili diureticima
Hiperkalemija
Istovremena primena lekova koji podstiču hiperkalemiju • RAAS inhibitori, trimetoprim, heparin, drugi lekovi
Izlaganja radiokontrastima istovremeno sa RAAS inhibitorima
Starost preko 65 godina,
Hiporeninemijski hipoaldosteronizam,
RTA tip 4
Hiponatremija
Deplecija volumena krvi (prava ili efektivna)

Stanja udružena sa SIADH Povećani unos slobodne vode ± povećani gubici soli Primena tiazida kod starijih osoba
Pogoršanje hipertenzije
Postojeća HTA, uključujući HTA na efektivnom tretmanu Hiporeninemijski status (kod starijih osoba i DM)
Hipervolemija
Osnovna komorbidna stanja koja podstiču žudnju za solju (kongestivna srčana insuficijencija, ciroza jetre, nefrotski sy)
Progresija HBB
Starost >65 g, visoke kumulativne doze, koronarna bolest

Legenda: RAAS, renin-angiotenzin-aldosteron sistem; RTA, renalna tubularna acidoza; SIADH, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona; HTA, arterijska hipertenzija; DM, *diabetes mellitus*;

Inhibitori renin-angiotenzin-aldosteron sistema

Dobro je poznat nefroprotektivni efekat inhibitora RAAS, pre svega kod bubrežnih bolesnika i dijabetičara, koji je posredovan snižavanjem krvnog pritiska, usporavanjem pada GFR, smanjenjem proteinurije i odlaganjem progresije do uznapredovalog stadijuma HBB [2,41]. Početni pad GFR-a nakon početka primene inhibitora RAAS ne bi trebalo automatski tumačiti kao nefrotoksičnost. Ovi lekovi su retko istinski nefrotoksični, iako njihov efekat na intrarenalnu hemodinamiku može uzrokovati reverzibilno smanjenje GFR i posledično AOB [2].

Takav štetni efekat na bubrege potencijalno je moguć kod bolesnika sa već postojećim oštećenjem glomerulske autoregulacije, koja se zasniva na vazodilataciji aferentne arteriole posredovanoj prostaglandinima i vazokonstrikciji eferentne arteriole posredovanoj angiotenzinom II [42]. Nefrotoksičnost može biti rezultat hipoperfuzije usled niskog srednjeg arterijskog pritiska (snižen minutni volumen, niska sistemska vaskularna rezistencija), deplecije volumena (primena diuretika) ili postojeće vaskularne bolesti bubrega (npr. bilateralna stenoza bubrežne arterije, teška intrarenalna arterioskleroza) [43]. Potencijal nefrotoksičnosti takođe se može ispoljiti kao rezultat interakcije između određenih lekova. Takav primer je istovremena hronična primena NSAIL i inhibitora RAAS naročito kod starijih osoba i uz dodatno povećani rizik ukoliko se primenjuje i diuretik, stanje poznato kao *“triple whammy interaction”* [44].

Lečenje bolesnika sa hemodinamskom nestabilnošću i AOB zahteva korekciju

hipovolemije i hipotenzije, pa je logično obustaviti sve antihipertenzivne lekove uključujući i inhibitore RAAS. Međutim, nakon ponovnog uspostravljanja odgovarajućeg cirkulišućeg volumena, normalizacije krvnog pritiska i oporavka GFR, trebalo bi ponovo započeti sa ovim lekovima zavisno od primarne indikacije za njihovu upotrebu [41]. Kod bolesnika sa HBB treba nastaviti terapiju ACEI ili ARB osim ako kreatinin u serumu ne poraste za više od 30% unutar 4 nedelja nakon početka lečenja ili povećanja doze. Smanjenje doze ili prekid terapije inhibitorima RAAS treba razmotriti u slučaju simptomatske hipotenzije ili nekontrolisane hiperkalemije uprkos medikamentnom lečenju, ili u cilju smanjenja uremijskih simptoma tokom lečenja bubrežne insuficijencije ($eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [45].

Statini

Inhibitori HMG-CoA reduktaze ili statini imaju neospornu ulogu u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, čak i kod bolesnika u predijaliznom periodu HBB [45], ali takođe mogu ispoljiti nefrotoksične efekte zbog kojih je poželjno biti oprezan i pratiti bubrežnu funkciju prvih nekoliko meseci njihove primene. Nefrotoksičnost statina se direktno povezuje sa visokim dozama leka, a indirektno je posredovana interakcijom sa drugim agensima koji mogu povećati koncentracije statina u serumu [46]. Mogući mehanizmi toksičnosti uključuju promene permeabilnosti ćelijske membrane, smanjene nivoe ubikinona i smanjenje izoprenoida zbog inhibicije proizvodnje holesterola [46]. Kao faktori rizika se navode starije životno doba, ženski pol, disfunkcija jetre i diabetes mellitus. Klinička prezentacija nefrotoksičnosti obuhvata rabdomiolizu, u rasponu od blagih povišenja

kreatin kinaze u serumu i mijalgije do teške mišićne slabosti, grčeva u mišićima, miozitisa i rabdomiolize i akutni/subakutni intersticijski nefritis uzrokovan imunološkim mehanizmima, koji se povlači nakon prekida leka i steroidne terapije [47].

Novije epidemiološke studije ukazuju na značajno povećani rizik od AOB naročito kod pacijenata koji započinju terapiju visokopotentnim statinima [48], ali ovi slučajevi često ostaju neprijavljeni, što se objašnjava specifičnostima populacije koja ih koristi. Pre svega, pacijenti koji uzimaju statine su stariji, imaju komorbiditete kao što su *diabetes mellitus*, hipertenzija, aterosklerotska renovaskularna bolest i često uzimaju konkomitantne lekove kao što su blokatori RAAS i diuretici, a svi ovi faktori mogu biti povezani sa renalnom disfunkcijom. Zatim, oni često i uzimaju antitrombotične agense, što otežava biopsiju bubrega u slučaju AOB. Najzad, akutni ili subakutni tubulo-intersticijski nefritis uzrokovan statinima se može razviti podmaskom i u subkliničkoj formi, i stoga ostati neprepoznat ako se bubrežna funkcija ne prati rutinski [47,49].

Inhibitori proteinske pumpe

Inhibitori protonske pumpe (IPP) spadaju među najkorišćenije lekove na svetu, koji se čak u 53-69% slučajeva koriste bez opravdanih medicinskih indikacija [50]. Iako su se dugi niz godina smatrali bezbednim lekovima, dokazi iz opservacionih studija upućuju na povezanost između upotrebe IPP i brojnih neželjenih efekata, a posebno nepovoljnih bubrežnih ishoda, uključujući AOB, AIN i HBB [50,51].

AIN može nastati za par sati do nekoliko meseci od početka primene i retko se manifestuje karakterističnim trijasom (groznica, oспа, eozinofilija), ali u urinu se može naći sterilna piurija, hematurija i eozinofilurija. Brzo smanjenje bubrežne funkcije može podstaći nastanak AOB, ili se AIN može komplikovati razvojem intersticijske fibroze i tubulske

atrofije, kao hronični intersticijski nefritis koji vremenom napreduje ka HBB. Prema istraživanjima, više od polovine pacijenata ne može u potpunosti oporaviti bubrežnu funkciju nakon AIN. Od nuspojava se takođe opisuje hipomagnezija koja nastaje nedovoljno razjašnjenim mehanizmima, ali dostupni dokazi upućuju na povezanost sa HBB [50,52].

Prevenција obuhvata ograničenje prekomerne upotrebe IPP u skladu sa medicinskim indikacijama, što podrazumeva ograničenje doze i vremenskog trajanja terapije. Opres je potreban naročito kod bolesnika sa HBB ili rizikom od razvoja HBB, uz razmatranje alternativnih terapijskih mogućnosti. Ukoliko se zaista potvrde indikacije za primenu IPP, predlaže se praćenje nivoa GFR i nivoa Mg u serumu, posebno kod pacijenata koji istovremeno koriste diuretike [50].

ZAKLJUČAK

Lekovima izazvana nefrotoksičnost predstavlja značajan uzrok akutnog i hroničnog oštećenja bubrega i važan je faktor morbiditeta i mortaliteta savremenih bolesnika. Rizik od razvoja bubrežnog oštećenja posebno je izražen kod starijih osoba, bolesnika sa postojećom hroničnom bubrežnom bolešću, višestrukim komorbiditetima i polifarmacijom. Pravovremeno sagledavanje faktora rizika, racionalna primena potencijalno nefrotoksičnih lekova, individualizacija doziranja i redovno praćenje bubrežne funkcije predstavljaju osnovne mere prevencije. Napredak u razumevanju patofizioloških mehanizama i razvoj novih biomarkera otvaraju mogućnost ranijeg otkrivanja bubrežnog oštećenja i preciznijeg praćenja bolesnika. S obzirom na to da je značajan deo lekovima izazvanih bubrežnih oštećenja potencijalno preventabilan, edukacija lekara koja omogućava rano prepoznavanje nefrotoksičnosti ostaje ključni element očuvanja bubrežne funkcije i unapređenja ishoda lečenja.

LITERATURA:

1. Kalucki SA, Lardi C, Garessus J, Kfoury A, Grabherr S, Burnier M, et al. Reference values and sex differences in absolute and relative kidney size. A Swiss autopsy study. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 289.
2. Dobrek L. A Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity. *Life (Basel).* 2023; 13(2): 325.
3. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13: 1897-1908.
4. Al-Naimi MS, Rasheed HA, Hussien NR, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb Al. Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019; 10(3): 95-99.
5. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-750.
6. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17(8): 1220-1233.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1-138.

8. Siddama A, Suneel I.M. Drug induced kidney disease. *Open Acc. J. Toxicol.* 2017; 2(5): 555576.
9. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8(4): R204–R212.
10. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(5): 712–720.
11. McDaniel BL, Bentley ML. The role of medications and their management in acute kidney injury. *Integr Pharm Res Pract.* 2015; 4: 21-29.
12. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88(2): 226-234.
13. Karimzadeh I, Barreto EF, Kellum JA, Awdishu L, Murray PT, Ostermann M, et al. Moving toward a contemporary classification of drug-induced kidney disease. *Crit Care.* 2023; 27(1): 435.
14. Parikh CR, Koyner JL. Biomarkers in acute and chronic kidney diseases. In: Chertow G, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M, Alan Y, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11. Elsevier; 2020.
15. Moore EM, Bellomo R, Nichol AD. The meaning of acute kidney injury and its relevance to intensive care and anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 2012; 40(6): 929–948.
16. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(8): 461-470.
17. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(2): 64-71.
18. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician.* 2003;67(12):2527-2534.
19. Finnigan NA, Rout P, Leslie SW, et al. Allergic and Drug-Induced Interstitial Nephritis. [Updated 2023 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan.
20. Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2023;147(2):78-90.
21. Rossert J, Fischer E. Acute interstitial nephritis. *Comprehensive clinical nephrology*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2018.
22. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):558-566.
23. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7(2): 147-158.
24. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018;78(2):163-201.
25. Perazella MA, Herlitz LC. The Crystalline Nephropathies. *Kidney Int Rep.* 2021;6(12):2942-2957.
26. Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;3(4):303-312.
27. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care.* 2014;18(3):224.
28. Deng Z, Wang S, Wu C. Rhabdomyolysis associated with newer-generation anti-seizure medications (ASMs): a real-world retrospective and pharmacovigilance study. *Front Pharmacol.* 2023; 4:1197470.
29. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(6):377-385.
30. Yang BF, Li D, Liu CL, Luo Y, Shi J, Guo XQ, et al. Advances in rhabdomyolysis: A review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chin J Traumatol.* 2026;29(1):21-31.
31. Mazzierli T, Allegretta F, Maffini E, Allinovi M. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol.* 2023;13:1088031.
32. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015;125(4):616-618.
33. Abou-Ismael MY, Kapoor S, Citla Sridhar D, Nayak L, Ahuja S. Thrombotic microangiopathies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(3):e12708.
34. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011; 79(1): 33-45.
35. Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Overview of Antibiotic-Induced Nephrotoxicity. *Kidney Int Rep.* 2023;8(11):2211-2225.
36. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
37. Chowdary PJ, Kumar AS, Kumari NH, Sowjanya KK, Sravya D, Divakar D. A comprehensive review on drug-induced (aminoglycosides) acute kidney injury: mechanism, risk factors, diagnosis, and therapeutic approaches. *World J. Adv. Pharm. Sci.* 2025;2(2):73-80.
38. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):546-557.
39. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al; Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99(1):34-47.
40. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(1): 124-130.
41. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, Chadburn M, Cockwell P; STOP ACEi Trial Investigators. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(22):2021-2032.
42. Jones M, Tomson C. Acute kidney injury and 'nephrotoxins': Mind your language. *Clin. Med.* 2018;18:384–386.
43. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and

- the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(16):1985-1991.
44. Adhiyaman V., Asghar M., Oke A., White A.D., Shah I.U. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. R. Soc. Med*. 2001; 94: 512-514.
 45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024; 105(4S): S117-S314
 46. Ahmadiazar F, Rahmanian M, Jalali Z, Joseph A, Foroutan M. Possible nephrotoxic effects of high dose statin therapy; current knowledge. *Nephropharmacol*. 2023; 12(1): e10574.
 47. Verdoodt A, Honore PM, Jacobs R, De Waele E, Van Gorp V, De Regt J, Spapen HD. Do Statins Induce or Protect from Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease: An Update Review in 2018. *J Transl Int Med*. 2018; 6(1): 21-25.
 48. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al.; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013; 346: f880.
 49. Annigeri RA, Mani RM. Acute interstitial nephritis due to statin and its class effect. *Indian J Nephrol*. 2015; 25(1): 54-56.
 50. Parmar MP, Kaleem S, Samuganathan P, Ishfaq L, Anne T, Patel Y, et al. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus*. 2023; 15(12): e49883.
 51. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75(4): 497-507.
 52. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol*. 2018; 40(3): 301-306.

UDK 613-056.24:616.348-089.843
COBISS.SR-ID 203024649

PSIHOSOCIJALNO PRILAGOĐAVANJE PACIJENATA SA KOLOSTOMOM: PREGLED LITERATURE

Srdan Petković (1), Mihailo Bezmarević (2,3), Boško Milev (2,3), Milan Jovanović (2,3)

(1) ODELJENJE ZA HIRURŠKE BOLESTI, VOJNA BOLNICA NOVI SAD, NOVI SAD, SRBIJA; (2) KLINIKA ZA OPŠTU HIRURGIJU, VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, BEOGRAD, SRBIJA; (3) MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET ODBRANE, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Kolostoma, kao hirurška intervencija koja se najčešće izvodi zbog raka debelog creva, inflamatornih bolesti creva ili traume, dovodi do značajnih promena u fizičkom, emocionalnom i socijalnom funkcionisanju pacijenata. Cilj ovog preglednog rada bio je sintetizacija postojeće literature o psihosocijalnom prilagođavanju pacijenata nakon otvaranja kolostome, identifikacija ključnih faktora uticaja, izazova i mogućih intervencija. Pretražene su baze PubMed, Scopus, Google Scholar i PMC korišćenjem ključnih reči vezanih za psihosocijalnu adaptaciju i kvalitet života kod pacijenata sa stomom (1995–2025). Literatura pokazuje visoku prevalenciju anksioznosti i depresije (30–50%) u ranim mesecima nakon operacije, probleme sa percepcijom tela, socijalnu izolaciju i seksualnu disfunkciju. Ključni faktori uspešnog prilagođavanja su socijalna i porodična podrška, prihvatanje invaliditeta, vreme proteklo od operacije i rana edukacija. Multidisciplinarni pristup sa grupama podrške i psihološkim savetovanjem značajno poboljšava ishod. Nedostatak širih lokalnih studija u Srbiji ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima u našem kontekstu.

Ključne reči: kolostoma, stoma, psihosocijalna adaptacija, kvalitet života, socijalna podrška

UVOD

Kolostoma predstavlja hiruršku intervenciju kojom se formira veštački otvor na abdominalnom zidu za izbacivanje konačnih produkata varenja, a najčešće nastaje kao rezultat lečenja raka debelog creva, inflamatornih bolesti creva (Kronova bolest/ulcerozni kolitis) ili traume [1]. Hirurška procedura otvaranja kolostome može biti privremena ili trajna, a procenjuje se da se u Evropi i Severnoj Americi godišnje uradi preko 100.000 kolostoma, sa sve većim brojem pacijenata koji preživljavaju osnovnu bolest zahvaljujući napretku u onkologiji i hirurgiji [1]. Međutim, iako kolostoma, kao deo hirurške procedure u hitnim ili elektivnim zahvatima spašava živote, ona dovodi do značajnih promena u svakodnevnom funkcionisanju pacijenata, što može uticati na fizičko, emocionalno i socijalno blagostanje istih [2].

Psihosocijalno prilagođavanje pacijenata nakon otvaranja kolostome podrazumeva proces adaptacije na brojne promene, koji obuhvataju emocionalne reakcije, socijalne interakcije, promene u percepciji sopstvenog tela i seksualnu funkciju [2,3]. Literatura pokazuje da 30-50% pacijenata

doživljava značajne psihološke probleme u prvim mesecima posle operacije, uključujući osećaj stigme, gubitak kontrole i smanjen kvalitet života [1]. Faktori poput pola, vremena proteklog od operacije i nivoa socijalne podrške igraju ključnu ulogu u ovom procesu; na primer, prihvatanje invaliditeta i učešće u grupama podrške olakšavaju bolje prilagođavanje [3].

Uprkos medicinskim benefitima, psihosocijalni izazovi ostaju nedovoljno prihvaćeni u kliničkoj praksi, što dovodi do potrebe za pristupom prema pacijentu koji integriše psihološku podršku i edukaciju [2]. Nažalost u Srbiji nedostaju lokalne empirijske studije o psihosocijalnom prilagođavanju pacijenata sa kolostomom. Većina dostupnih podataka potiče iz zemalja Azije i Zapadne Evrope, što ograničava mogućnost direktne primene nalaza u našem kulturnom, socijalnom i zdravstvenom kontekstu, posebno u ruralnim područjima sa ograničenim pristupom multidisciplinarnoj podršci.

Cilj ovog preglednog rada je sintetizacija postojeće literature o psihosocijalnom prilagođavanju pacijenata sa kolostomom, identifikacija ključnih faktora uticaja, izazova i mogućih intervencija, sa fokusom na implikacije

za biopsihosocijalnu negu u kontekstu savremene medicine, te potreba da se slična istraživanja sprovedu na nivou Srbije.

Metode

Za ovaj pregledni rad, literatura je pretražena kako bi se obuhvatili relevantni izvori o psihosocijalnom prilagođavanju pacijenata nakon otvaranja kolostome. U pretrazi su korišćene sledeće baze podataka: PubMed, Scopus, Google Scholar i PubMed Central (PMC). One su izabrane jer pokrivaju medicinsku i psihosocijalnu literaturu i imaju otvorene pristupe resursima.

Ključne reči za pretragu su bile: "stoma adaptation", "psychological effects colostomy", "psychosocial adaptation stoma" i "quality of life colostomy patients". Pretraga je obuhvatala članke objavljene od 1995. god. do 2025. god. kako bi se fokusirali na savremene nalaze, ali i na radove iz ranijeg perioda ako su relevantni za osnovne koncepte. Jezik članaka je ograničen na engleski i srpski jezik. Relevantni rezultati na srpskom jeziku nisu pronađeni.

Kriterijumi za inkluziju su obuhvatili: pregledne radove, empirijske studije, studije slučaja i meta-analize koje se bave psihosocijalnim aspektima kolostome. Isključeni su članci koji se fokusiraju isključivo na hirurški koncept izvođenja stome bez psihosocijalnog konteksta kao i oni sa metodološkim slabostima (npr. uzorak manji od 10 pacijenata ili bez jasne metodologije).

Rezultati

Pregled literature otkrio je brojne studije koje se bave psihosocijalnim aspektima života pacijenata sa kolostomom. Nalazi su sintetizovani tematski u sledeće oblasti: psihološki aspekti, socijalni aspekti, seksualni i intimni problemi, faktori koji utiču na prilagođavanje i primenjene intervencije.

Psihološki aspekti

Psihološki problemi su među najčešćim izazovima kod pacijenata sa kolostomom, sa prevalencijom anksioznosti i depresije koja dostiže 30-50% u prvim mesecima posle operacije [1,7,8]. Literatura ističe da pacijenti često doživljavaju osećaj gubitka kontrole nad telom, što dovodi do promena u percepciji sopstvenog tela, pada samopouzdanja i moguće dismorfije [2,9,8]. Na primer, u preglednoj studiji, zabeleženo je da anksioznost nastaje zbog straha od curenja sadržaja iz kolostome ili mirisa, što utiče na svakodnevne aktivnosti i dovodi do

socijalne izolacije [1]. Kvalitativne studije pokazuju da ovi simptomi opadaju vremenom, ali mogu perzistirati ako nema rane intervencije, posebno kod pacijenata sa trajnom kolostomom [4,10]. Kontradikcije u literaturi uključuju varijacije po kulturnim kontekstima, gde pacijenti u Aziji prijavljuju veću stigmatu u poređenju sa zapadnim zemljama, što pogoršava depresiju [3,11]. Dodatno, stariji pacijenti pokazuju veću otpornost na emocionalne promene, ali mlađi doživljavaju intenzivniji osećaj gubitka [5].

Socijalni aspekti

Socijalna izolacija je čest problem, gde pacijenti izbegavaju društvene kontakte zbog straha od stigmatizacije ili praktičnih teškoća sa kolostomom [8, 9, 10]. Studije naglašavaju ulogu porodične i socijalne podrške u ublažavanju ovih efekata; na primer, pacijenti sa jakim mrežom podrške pokazuju bolje prilagođavanje i manje osećaje usamljenosti [3, 4, 8]. Grupne podrške, poput onih u stoma klinikama, doprinose normalizaciji iskustva kroz deljenje iskustava, što smanjuje socijalnu anksioznost i poboljšava socijalnu integraciju [6,7,12]. Međutim, neki nalazi ukazuju da muškarci češće doživljavaju socijalnu izolaciju zbog kulturalnih očekivanja o snazi i nezavisnosti, dok žene bolje koriste socijalne resurse [5]. Literatura takođe ističe da nedostatak podrške od porodice dovodi do dugotrajne izolacije, posebno u ruralnim područjima sa ograničenim pristupom uslugama [3,9].

Seksualni i intimni problemi

Seksualna disfunkcija je značajan aspekt, sa izveštajima da do 40% pacijenata prijavljuje smanjen libido ili strah od intimnosti zbog promene u percepciji sopstvenog tela i fizičkih ograničenja [1,2]. Literatura pokazuje da ovi problemi utiču na partnerske odnose, gde pacijenti često izbegavaju seksualne aktivnosti iz straha od komplikacija poput curenja sadržaja iz stome [8,9]. Žene mogu imati veće teškoće sa emocionalnim aspektima, dok muškarci prijavljuju fizičke probleme poput erektilne disfunkcije, što dovodi do veće bračne napetosti [5,7,8]. Pozitivni nalazi uključuju da edukacija i savetovanje mogu poboljšati seksualno prilagođavanje posle 6-12 meseci, ali samo ako se problemi identifikuju rano [4,10]. Kontradikcije se vide u kulturnim razlikama, gde pacijenti iz konzervativnih društava prijavljuju veću seksualnu stigmatu [3,11].

Faktori koji utiču na prilagođavanje

Nekoliko faktora modulira proces prilagođavanja, uključujući vreme od operacije (bolje adaptacija posle 1-2 godine), pol (žene se često bolje prilagođavaju socijalno, ali muškarci psihološki) i nivo stigme [3,5,10]. Prihvatanje invaliditeta je ključni prediktor, gde pacijenti sa višim stepenom prihvatanja pokazuju niži nivo depresije i bolji kvalitet života [6,9,10].

Socijalni faktori poput porodične podrške i kulturalnog konteksta takođe igraju ulogu; na primer, u Nepal, pacijenti sa ruralnim poreklom imaju veće teškoće zbog manjka resursa, dok pacijenti u razvijenim zemljama bolje koriste profesionalnu pomoć [3,8,11]. Ograničenja literature uključuju nedostatak longitudinalnih studija, što otežava praćenje dugoročnih efekata i fokus na određene populacije poput onkoloških pacijenata [2,9]. Dodatno, faktori poput obrazovanja i zaposlenosti svakako utiču na prilagođavanje,

gde pacijenti sa višim obrazovanjem pokazuju bolju adaptaciju [1,8].

Intervencije

Intervencije se fokusiraju na edukaciju, psihološko savetovanje i grupe podrške. Studije pokazuju da grupne podrške značajno poboljšavaju adaptaciju kroz deljenje iskustava i praktične savete, smanjujući anksioznost za 20 – 30% [4,7,12]. Medicinske sestre igraju ključnu ulogu u ranoj edukaciji o upravljanju kolostomom, što smanjuje anksioznost i poboljšava samostalnost [5,6]. Multidisciplinarni pristup, uključujući psihologe i socijalne radnike, preporučuje se za holističku negu, sa naglaskom na individualizovane programe [1,8,9]. Efektivnost ovih intervencija varira, sa boljim rezultatima u strukturiranim programima, ali postoje kontradikcije oko dugoročne efikasnosti bez kontinuirane podrške [2,9]. Literatura sugerise da integracija tehnologije, poput online grupa, može poboljšati pristup podršci u ruralnim oblastima [3,10,11].

Tabela 1: Poređenje ključnih nalaza iz izabranih studija

Studija	Godina	Tip studije	Glavni fokus	Ključni nalazi	Glavna ograničenja
Ayaz-Alkaya [1]	2019	Pregled literature	Psihosocijalni problemi	Visoka prevalencija anksioznosti i depresije (30–50%)	Pregledni rad, bez novih podataka
Bekkers et al. [2]	1995	Pregled literature	Adaptacija na stomu	Emocionalni i socijalni faktori važni; intervencije poboljšavaju ishod	Stariji rad, ograničen savremenim kontekstom
Gautam & Poudel [3]	2016	Poprečna studija	Psihosocijalna adaptacija	Porodična podrška ključna; ruralni pacijenti imaju veće teškoće	Mali uzorak, ograničeno na Nepal
Gautam & Poudel [5]	2016	Uporedna studija	Uticaj pola	Razlike u prilagođavanju između muškaraca i žena	Ograničeno na kolorektalni karcinom
Xi et al. [10]	2022	Multicentrična poprečna	Stigma i prihvatanje invaliditeta	Prihvatanje invaliditeta smanjuje depresiju i poboljšava adaptaciju	Poprečni dizajn, bez longitudinalnog praćenja
Aker et al. [8]	2025	Korelaciona studija	Socijalna podrška i samoeфикаsnost	Pozitivna veza između podrške i samoeфикаsnosti	Korelaciona studija, samo trajne kolostome
Eraydin et al. [7]	2025	Deskriptivna poprečna	Prilagođavanje i kvalitet sna	Loš san povezan sa lošijim prilagođavanjem i depresijom	Poprečni dizajn, ograničeno na Tursku
Kittscha et al. [4, 12]	2022/2024	Integrativni pregled + kvalitativna	Prilagođavanje i uloga grupa podrške	Grupe podrške značajno olakšavaju adaptaciju	Kvalitativni pristup
Repić [13]	2017	Prospektivna kohortna studija	Kvalitet života i depresivnost kod trajne kolostome	QoL najlošiji u 1. mesecu; depresija 57,1% → 32,1%	Stariji rad (2017); ograničeno na Vojvodinu
Bogdanović et al. [14]	2023	Pregledni rad	Faktori koji utiču na kvalitet života	Psihološki aspekti, percepcija tela i multidisciplinarna podrška su ključni	Pregledni rad, bez originalnih podataka

Diskusija

Sintetizovani nalazi literature potvrđuju da je psihosocijalno prilagođavanje na kolostomu kompleksan, dinamičan i višedimenzionalan proces koji obuhvata emocionalne, socijalne i seksualne izazove. Rana postoperativna faza je ujedno i najteža, sa visokim nivoima anksioznosti, depresije i poremećaja percepcije tela, dok se kvalitet života i samostalnost pacijenata postepeno poboljšavaju tokom vremena, naročito uz adekvatnu podršku [1,4,10].

Ovi nalazi su u velikoj meri konzistentni sa ograničenim lokalnim istraživanjima sprovedenim u Srbiji. Repić [13] je u prospektivnoj studiji pokazala da je kvalitet života pacijenata sa trajnom kolostomom najlošiji mesec dana nakon operacije, uz visoku prevalenciju depresivnih simptoma (57,1%), koji se značajno smanjuju do šestog meseca (32,1%). Slično tome, Bogdanović i saradnici [14] u svom preglednom radu ističu dominantan uticaj psiholoških faktora, promene percepcije sopstvenog tela i neophodnost rane edukacije i multidisciplinarnе podrške.

Ključni zaštitni faktori uspešnog prilagođavanja obuhvataju snažnu socijalnu i porodičnu podršku, prihvatanje novog izgleda tela i ranu edukaciju [3,8,10]. Iako su ovi nalazi uglavnom konzistentni širom literature, postoje određene kontradikcije u pogledu uticaja pola i kulturnog konteksta. Većina studija sprovedena je u Aziji (Nepal, Vijetnam, Kina, Turska) ili Zapadnoj Evropi, dok su podaci iz regiona Zapadnog Balkana, uključujući Srbiju, i dalje veoma oskudni [3,8,10,11]. Ovo predstavlja značajan jaz u literaturi, s obzirom na to da se kulturni stavovi prema invaliditetu, telu i seksualnosti značajno razlikuju međupopulacijama.

Glavna ograničenja pregledane literature uključuju dominaciju studija preseka, male uzorke, heterogenost populacija (većina studija se odnosi na onkološke pacijente) [2] i nedostatak longitudinalnih istraživanja koja bi pratila adaptaciju duže od dve godine. U srpskom kontekstu trenutno su dostupna svega dva relevantna rada na ovu temu-doktorska disertacija Repić [13] i pregledni rad Bogdanović i saradnika [14]. Iako ovi radovi pružaju važne lokalne uvide, oni su ograničenog obima i ne obuhvataju dugoročno praćenje niti pacijente iz svih regiona zemlje.

Implikacije za kliničku praksu U Srbiji

je neophodan holistički, biopsihosocijalni pristup u nezi pacijenata sa kolostomom. Preporučuje se rani skrining za anksioznost i depresiju, redovna edukacija koju sprovede educirane medicinske sestre za negu stome, formiranje grupa podrške u bolnicama i uključivanje psihologa u multidisciplinarni tim [1,4,8]. Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima iz ruralnih područja i mladim osobama [7,8,12].

Preporuke za buduća istraživanja

Potrebne su longitudinalne studije u Srbiji koje bi pratile pacijente tokom prvih pet godina od operacije, ispitujući faktore poput kulturnog konteksta i pristupa zdravstvenim uslugama. Ove studije bi idealno trebalo da koriste mešovite metode kako bi omogućile dublje razumevanje individualnih iskustava, sa posebnim fokusom na podgrupe poput mladih pacijenata ili onih sa trajnom kolostomom [3]. Dodatno, istraživanja o efikasnosti digitalnih intervencija (npr. online grupe podrške) bila bi od velike vrednosti u savremenom kontekstu [9].

ZAKLJUČAK

Psihosocijalno prilagođavanje pacijenata nakon otvaranja kolostome predstavlja složen i dinamičan proces koji obuhvata emocionalne, socijalne i seksualne izazove. Rana faza adaptacije najčešće je obeležena visokim nivoima anksioznosti, depresije i promena u percepciji sopstvenog tela, dok se tokom vremena, uz adekvatnu podršku, kvalitet života i samostalnost značajno poboljšavaju. Ključni faktori uspešnog prilagođavanja su socijalna i porodična podrška, prihvatanje novog stanja, rana edukacija i učešće u grupama podrške.

Rana identifikacija problema i multidisciplinarna podrška (lekari, medicinske sestre, psiholozi) mogu značajno smanjiti dugoročne negativne posledice i pomoći pacijentima da povrate kontrolu nad životom.

Buduća istraživanja, posebno longitudinalna i u lokalnom kontekstu Srbije, bila bi od velike vrednosti za bolje razumevanje specifičnih faktora i potreba ove populacije, što bi omogućilo još efikasniju i prilagođenu negu.

Sukob interesa: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Ayaz-Alkaya S. Overview of psychosocial problems in individuals with stoma: a review of literature. *Int Wound J.* 2019;16(1):243-249. doi:10.1111/iwj.13018.
2. Bekkers MJ, van Knippenberg FC, van den Borne HW, van Berge-Henegouwen GP. Psychosocial adaptation to stoma surgery: a review. *J Behav Med.* 1995;18(1):1-31. doi:10.1007/BF01857702.
3. Gautam S, Poudel A. Psychosocial adjustment among patients with ostomy: a survey in stoma clinics, Nepal. *Nurs Res Rev.* 2016;6:13-21. doi:10.2147/NRR.S112614.
4. Kittscha J, Fairbrother G, Bliokas V, Wilson V. Adjustment to an ostomy: an integrative literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2022;49(5):439-448. doi:10.1097/WON.0000000000000895.
5. Gautam S, Poudel A. Effect of gender on psychosocial adjustment of colorectal cancer survivors with ostomy. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(6):938-944. doi:10.21037/jgo.2016.09.02.
6. Doucette JE, et al. Factors affecting psychosocial adjustment in persons with a recent ostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2023;50(4):288-294. doi:10.1097/WON.0000000000000986.
7. Eraydin S, et al. Effects of patients' adjustment to intestinal ostomy on sleep quality: a descriptive cross-sectional study. *Behcet Uz Med J.* 2025;5(1):45-52. doi:10.4274/BMB.galenos.2025.2024-05-043.
8. Aker FZ, Karazeybek E. Relationship between perceived social support and stoma self-efficacy in permanent colostomy patients: a correlational study. *J Eval Clin Pract.* 2025;31(1). doi:10.1111/jep.14117.
9. Silva NM. Psychological aspects of patients with intestinal stoma: integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2017;25. doi:10.1590/1518-8345.2231.2950.
10. Xi Z, Liu Q, Yu K, et al. The influence of stigma and disability acceptance on psychosocial adaptation in patients with stoma: a multicenter cross-sectional study. *Front Psychol.* 2022;13:937374. doi:10.3389/fpsyg.2022.937374.
11. Dung NT. Psychological adjustment and related factors in patients with ostomy. *Can Tho J Med Pharm.* 2023;12(2):15-22. doi:10.58490/ctump.2023i6.2161.
12. Kittscha J, Fairbrother G, Bliokas V, Wilson V. The role of peer support groups in adjustment to stoma: a qualitative study. *Collegian.* 2024;31(3):131-138. doi:10.1016/j.colegn.2024.03.002.
13. Repić G. Procena kvaliteta života kod bolesnika sa trajnom kolostomom [doktorska disertacija]. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2017.
14. Bogdanović S, Savić N, Arandelović B, Pavić K, Joković D. Faktori koji utiču na kvalitet života osoba sa kolostomom. *Med Pregl.* 2023;76(5-6):146-150. doi:10.2298/MPNS2306146B.

UDK 616.3-079.4

COBISS.SR-ID 203029257

KLINIČKI PRISTUP PACIJENTU SA BOLOM U TRBUHU*Zoran Joksimović (1), Dušan Bastać (1), Snežana Pavlović (2)*

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ” ZAJEČAR; (2) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU „DR PAVLOVIĆ KARDIOLOGIJA” BEOGRAD

Sažetak: Bol u trbuhu predstavlja jedan od najvažnijih dijagnostičkih izazova za svakog lekara, a njegovo pravilno tumačenje i lečenje zahteva sistematski, često empirijski klinički pristup, a ponekad i hitnu akciju. Obrada bolesnika sa bolom u trbuhu zahteva od lekara celovito sagledavanje, jer ovaj simptom pored gastrointestinalnih uzroka, može biti posledica bolesti drugih organskih sistema. Za obradu i lečenje pacijenata sa bolom u trbuhu ključna je iscrpna anamneza i detaljan klinički pregled, koji nas vode u dalje postupke u tretmanu takvog bolesnika. Uzrok bolova u trbuhu je u većini slučajeva benigne prirode. Iako često ostaje neutvrđen u većini ovakvih slučajeva, bol se spontano povlači. Kada bol u trbuhu traje i uprkos opsežnoj dijagnostici i simptomatskom lečenju, ne možemo da identifikujemo organski uzrok govorimo o sindromu funkcionalnog abdominalnog bola. U radu su definisani tipovi bola prema patofiziologiji osnovi, vremenskom toku i uzroku nastanka. Opisan je postupak obrade i lečenja bolesnika sa bolom u trbuhu.

Ključne reči: bol u trbuhu; diferencijalna dijagnoza; klinički pregled; dijagnostika; lečenje

UVOD

Bol u trbuhu je jedan od najčešćih simptoma različitih oboljenja trbušne duplje ili bolesti van nje. Predstavlja veliki dijagnostički izazov kako za lekare primarne zdravstvene zaštite, tako i za kliničke specijaliste. Uzrok je veoma često potpuno benigni, ali može biti i životno ugrožavajuće stanje koje se mora rano prepoznati i preduzeti odgovarajuće mere. Precizna anamneza i detaljan klinički pregled su ključni i neizostavni deo dijagnostičkog procesa, jer određuju nivo hitnosti i obim daljeg razmatranja. Posebno moramo biti obazrivi u lečenju starijih, žena u reproduktivnom periodu i imunokompromitovanih osoba, jer klinička slika inače uobičajenih bolesti može biti nekarakteristična, a istovremeno moramo razmišljati i o ređim i specifičnim uzrocima bolova u trbuhu. U ovim grupama bol u trbuhu može biti akutni, subakutni ili hronični. Uzrok može biti organski, ali kada se uzrok ne može identifikovati uprkos opsežnoj dijagnostici, govorimo o funkcionalnom sindromu bolova u trbuhu. U zavisnosti od patofizioloških mehanizama razlikujemo visceralni, somatski i preneseni bol. Zbog specifičnosti tretmana, poseban entitet predstavljaju tzv. akutni abdomen, što je stanje opasno po život i zahteva hitan tretman.

Bol u trbuhu se klasifikuje kao akutni ili hronični na osnovu arbitrarnog vremenskog okvira od približno 12 nedelja. Postavljanje

diferencijalne dijagnoze je veoma složeno i zahteva iscrpnu anamnezu i sveobuhvatan fizički pregled. Ipak, uzrok ostaje nepoznat u 30% slučajeva [1].

Neophodno je analizirati bol u trbuhu sa posebnim naglaskom na šest karakteristika: početak, progresiju, migraciju, karakter, intenzitet i lokalizaciju.

Početak bola

Početak bola može biti iznenadan, brz i postepen. Iznenadan bol nastaje u sekundi; tipično za perforaciju peptičkog ulkusa, rupturu ektopične trudnoće, mezenterijalni infarkt, rupturu aneurizme. Brzi početak bola – razvija se tokom nekoliko minuta; viđa se kod holecistitisa, pankreatitisa, opstrukcije, apendicitisa, kamena u ureteru. Postepeni početak se karakteriše pojačavanjem bola tokom sati ili dana; češći kod tumora, hronične upale i opstrukcije kolona.

Progresija

Važno je da li se bol pojačava, smanjuje ili prelazi iz povremenog u stalni. Npr. perforirani čir može dati jak početni bol koji se smanjuje ako se perforacija zatvori, dok povremeni bol koji postaje stalan ukazuje na opstrukciju sa rizikom od nekroze.

Migracija bola

Pomeranje bola sa mesta početka bola je tipično na primer za akutni apendicitis (od epigastrijuma ili periumbilikalno bol se kasnije pomera u desni donji kvadrant).

Karakter bola

Bol u trbuhu može se okarakterisati kao grčevit, tup ili oštar i kao konstantan ili povremen. Bol u vidu **grčeva (kolika)** ide po tipu talasa koji se ponavljaju u intervalima — naglo se pojačava do nepodnošljivog vrhunca, a zatim popušta ili potpuno nestaje na neko vreme. Najtipičnijih primeri kolika u medicinskoj praksi su bubrežna (renalna) kolika i žučna (bilijarna) kolika. Bol tipa kolika povezan je i sa mehaničkom opstrukcijom tankog creva i kada je jasno prisutan, visoko je sugestivan za to stanje. Konstantan tup ili oštar bol u trbuhu obično je uzrokovan rastezanjem ili edemom zida šupljeg organa. Kada se šuplji organ, poput žučne kesice, rastegne, što je najčešće slučaj, zbog opstrukcije cističnog kanala, javlja se konstantan, tup, bol. Kada se žučna kesica kontrahuje zbog opstrukcije, rastezanje zida žučne kese se iznenada intenzivira, stvarajući kreščendo bola (žučne kolike), pored već prisutnog konstantnog tupog bola

Oštar (probadajući) bol je obično dobro lokalizovan (pacijent može prstom pokazati gde boli), Obično je iznenađen i vrlo intenzivan. Često ukazuje na iritaciju potrbušnice (peritoneuma) javlja se u kasnoj fazi apendicitisa u donjem desnom delu trbuha kada svaki pokret, kašalj ili pritisak na to mesto izaziva "probadanje". Oštar bol kao "ubod nožem" je karakterističan i za perforaciju ulkusa. **Tupi bol** je teže precizno locirati. Pacijenti ga opisuju kao osećaj pritiska, težine ili "gnječenja" u stomaku. Obično dolazi iz unutrašnjih organa najčešće kao posledica draženja kapsule uvećane jetre ili slezine što pacijenti opisuju kao uporan, dosadan, tup bol ispod desnog ili levog rebarnog luka.

Intenzitet bola

Intenzitet bola kod pojedinačnog pacijenta često se može proceniti načinom na koji pacijent fizički reaguje na njega. Kod somatskog bola usled peritonitisa pacijent miruje, leži nepomično sa savijenim nogama. Kod visceralnog bola recimo u holecistolitijazi ili nefrolitijazi pacijent je nemiran, menja položaje, pokušava sam da ublaži tegobe.

Lokalizacija

Lokalizacija može uputiti na poreklo i patološku osnovu bola. Visceralni bol je uglavnom slabo lokalizovan, u srednjim zonama abdomena; često praćen mučninom, povraćanjem, bledilom, znojenjem. Somatski bol je dobro lokalizovan, pojačava se pritiskom,

disanjem i pokretom; obično bez vegetativnih simptoma [2].

Epidemiologija

Bol u trbuhu je uzrok 5-10% svih poseta ambulantama urgentne medicine. Od 50 do 75% ljudi starijih od 65 godina sa akutnim bolom u trbuhu zahteva hospitalizaciju a 1/3 njih zahteva hiruršku intervenciju. Kod pacijenata starijih od 65 godina, u poređenju sa mlađim pacijentima, mortalitet je 6 do 8 puta veći. Kod 25% pacijenata koji napuštaju ambulantu urgentne medicine i čak 35 - 41% pacijenata koji su hospitalizovani zbog bolova u trbuhu, uzrok ostaje neutvrđen. Kod 80% pacijenata sa nerazjašnjenim uzrokom bola u trbuhu, obično se u roku od dve nedelje od početka bol spontano povlači [3].

Patofiziologija

Na osnovu porekla bol može biti: nociceptivni - oštećenje tkiva, neuropatski - oštećenje nerava i psihogeni - dominantno psihološki. S obzirom na mnoštvo bolesti koje se mogu manifestovati ovim simptomom, tačna interpretacija abdominalnog bola predstavlja veliki izazov za lekara, pa zahteva ne samo teorijsko znanje, već i veliko praktično iskustvo. U zavisnosti od patofizioloških mehanizama, abdominalni bol se može podeliti na visceralni, somatski (parijetalni) i preneseni [4]. Senzorni receptori bola ili nociceptori nalaze se u sluzokoži, mišićnim slojevima šupljih organa gastrointestinalnog trakta (GIT) i mezenterijumu. Nociceptori su periferni završeci mijelinizovanih živčanih vlakana A delta i nemijelinizovanih vlakana C.

Visceralni bol nastaje stimulacijom slobodnih nervnih završetaka u visceralnim organima a prenosi se sporim C vlaknima koja potiču iz zida šupljih organa, mezenterijuma i kapsule čvrstih organa. Vlakna ulaze u kičmenu moždinu bilateralno i na nekoliko nivoa, tako da je visceralni bol nejasno ograničen. Bol po karakteru može biti tup, oštar ili u vidu grčeva. Ne zavisi od disanja ili položaja tela, ali ga može karakterisati zračenje u susedne delove tela i prisustvo drugih visceralnih simptoma kao što su mučnina, povraćanje i gubitak apetita. Visceralni bol je uzrokovan ishemijom, upalom ili istezanjem šupljih organa ili kapsule čvrstih organa. Najkarakterističniji visceralni bol su kolike, koje nastaju usled prekomerne kontrakcije mišića šupljeg organa pri opstrukciji (npr. kolike usled kamena u urinarnom ili bilijarnom traktu). Momenat kada tup, difuzni

bol prelazi u jasno lokalizovani bol, označava širenje patološkog procesa sa visceralnog na parijetalni peritoneum.

Somatski bol se prenosi brzim A vlaknima na dorzalne ganglije kičmene moždine na stranu izvora bolnog stimulusa i odgovarajućeg dermatoma, tako da je ovaj bol dobro ograničen. Po prirodi je oštar i stalan, zavisi i od disanja i položaja tela.

Karakteristično je da može doći do mišićnog defansa i hiperestezije kože iznad zahvaćenog dela peritoneuma. To je rezultat direktne iritacije parijetalnog peritoneuma usled ishemije, zapaljenja ili istežanja [5]. Tabela 1. pokazuje karakteristike visceralnog i somatskog bola.

Tabela 1. Uporedne karakteristike visceralnog i somatskog bola

Karakteristika	Visceralni bol	Somatski (parijetalni) bol
Početak bola	Postepen, često nejasan početak	Nagao ili jasan trenutak početka
Progresija	Sporo jačanje, talasasto pogoršanje	Brzo postaje intenzivan i stabilan
Migracija bola	Česta migracija (npr. periumbilikalno → desno dole kod apendicitisa)	Nema prave migracije – ostaje fiksiran
Karakter bola	Tup, pritisak, žarenje, grčenje (kolika)	Oštar, „bode“, „seče“, probada
Intenzitet	Obično umeren do jak, ali teško procenjiv	Često vrlo jak i precizno procenjiv
Lokalizacija	Loše lokalizovan, difuzan	Tačno lokalizovan
Uticaj pokreta	Pokret ne pojačava značajno bol	Pokret, kašalj i disanje pogoršavaju
Mišićni defans	Uglavnom nema	Prisutan
Vegetativni simptomi	Česti: mučnina, znojenje, bledilo	Redi
Mehanizam nastanka	Iritacija unutrašnjih organa (rastezanje, ishemija)	Iritacija parijetalnog peritoneuma, mišića, kostiju
Senzorna inervacija	Autonomni nervni sistem	Somatski nervi
Primeri	Žučna kolika, bubrežna kolika, rani apendicitis	Peritonitis, kasni apendicitis, fraktura

Preneseni bol je dobro lokalizovan bol koji je udaljen od zahvaćenog organa. Oseća se u kožnim dermatomima somatskih aferentnih nerava koji ulaze u kičmenu moždinu na istom nivou kao i visceralna aferentna vlakna zahvaćenog organa. To je bol koji se oseća na mestu koje nije stvarni izvor bola. Nastaje zbog zajedničke nervne inervacije unutrašnjeg organa

i kože. Praktično mozak „pogrešno lokalizuje“ bol. Ponekad se preneseni bol može pokrenuti ili pojačati palpacijom pogođenog organa. Pritisak na kožu mesta na kome se oseća preneseni bol obično ne menja jačinu bola [6]. Prenos bola sa trbušnih organa u druge regione je toliko karakterističan da se iz ovog prenosa može zaključiti koji je organ zahvaćen (tabela 2).

Tabela 2. Korelacija lokalizacije prenesenog bola, potencijalnog izvora i tipičnih oboljenja

REGIJA GDE PACIJENT OSEĆA BOL	NAJVEROVATNIJI ORGAN (IZVOR)	TIPIČNA BOLEST
Desna skapula	Žučna kesa	Holecistitis, žučni kamen
Desno rame	Žučna kesa, dijafragma	Holecistitis, subfrenični apsces
Leva skapula / levo rame	Slezina	Ruptura slezine (Kehr-ov znak)
Sredina između lopatica	Jednjak, pankreas	Ezofagitis, pankreatitis
Leđa u „pojasu“ (Th8–Th11)	Pankreas	Akutni pankreatitis
Epigastrijum	Želudac, duodenum, pankreas	Gastritis, ulkus, pankreatitis
Oko pupka	Tanko crevo, rani apendicitis	Enteritis, rani apendicitis
Slabina → prepone → testis/labija	Ureter (levi ili desni)	Kalkuloza uretera
Krsta / Perineum	Bešika, prostata, rektum	Cistitis, prostatitis, tumor rektuma
Leva strana gr.koša	Slezina, želudac	Ruptura slezine, ulkus
Desna strana gr.koša pri disanju	Dijafragma - abdominalni izvor	Subfrenični apsces
Suprapubično	Bešika	Cistitis, retencija urina
Donji deo trbuha + rame (žene)	Tuba (ajajovod)	Ektopična trudnoća
Prednja strana butine	Ureter	Ureterolitijaza
Testis bez lokalnog nalaza	Bubreg / ureter	Bubrežna kolika

TRAJANJE BOLA

U zavisnosti od vremenskog toka, razlikujemo akutni, subakutni i hronični bol.

Akutni bol u trbuhu može se pojaviti iznenada ili se razviti tokom dana ili čak nedelja (*subakutni bol*). Obično je konstantan, ređe povremen, moguća su pogoršanja i poboljšanja. To je jedan od najčešćih gastrointestinalnih simptoma i čini 5% svih poseta hitnoj pomoći. Kod 25 - 50% pacijenata ne može se pronaći uzrok akutnog bola u trbuhu. Najčešći identifikovani uzroci su akutni apendicitis, opstrukcija creva, bolesti žučne kese i žučnih puteva, bolesti urinarnog trakta, crevni divertikuli i akutni pankreatitis. Kod žena u reproduktivnom periodu, uvek moramo razmišljati o ginekološkim uzrocima bolova u trbuhu [7].

O **hroničnom bolu** u trbuhu govorimo kada traje najmanje 6 meseci. Može biti stalni ili povremeni. Hronični bol u trbuhu je razlog za 25 - 50% svih poseta gastroenterološkim ordinacijama. Najčešći uzrok hroničnog abdominalnog bola su funkcionalni gastrointestinalni poremećaji kao što su sindrom iritabilnog creva, funkcionalna dispepsija i funkcionalni bilijarni bol. Hronični bol u trbuhu, koji je posledica organskih bolesti, najčešće je uzrokovan hroničnim inflamatornim bolestima creva, peptičkim ulkusima želuca i dvanaestopalačnog creva, celijakijom, adhezijama, hroničnim zapaljenjem pankreasa i neoplazmama. Hronični bol povezan sa defekacijom javlja se kod sindroma iritabilnog creva, hronični bol posle jela kod funkcionalne dispepsije i hronične mezenterične ishemije, a hronični bol povezan sa menstrualnim ciklusom

kod endometrioze i drugih ginekoloških oboljenja [8].

Sindrom funkcionalnog abdominalnog bola spada u grupu funkcionalnih gastroenteroloških poremećaja, koji su dijagnostički definisani Rimskim kriterijumima. (Roma IV: CAPS - centrally mediated abdominal pain syndrome). Uprkos opsežnim dijagnostičkim procedurama, organski uzrok ne identifikujemo. Patofiziološki, to je neadekvatna i/ili prekomerna osetljivost perifernih i centralnih nervnih završetaka na inače normalne stimuluse iz gastrointestinalnog trakta. Intenzitet i priroda bola regulišu se u kognitivnim i emocionalnim centrima mozga, pa su psihosocijalni faktori među najvažnijim faktorima rizika za nastanak ovog poremećaja. Nalazi se u 5 do 19% populacije, uključujući 13 do 17% srednjoškolaca i studenata. Karakteriše ga iscrpljujući stalni ili često ponavljajući bol u trbuhu, koji značajno utiče na kvalitet života i prisutan je najmanje 3 meseca (i najmanje 6 meseci od pojave prvih simptoma). Bol nije povezan sa fiziološkim procesima kao što su hranjenje, defekacija ili menstrualni ciklus [9].

Akutni abdomen je sinonim za iznenadna oboljenja trbušnih organa, koja se karakterišu jakim bolovima u trbuhu, mučninom sa ili bez povraćanja, znacima iritacije peritoneuma i manje ili više izraženim opštim oštećenjem. Zbog hitnosti stanja često je moguća samo gruba definicija bolesti, ali ne i pouzdana i konačna dijagnoza. Neophodnost terapijskog delovanja tako preovladava nad tačnijom dijagnozom. Uzroci akutnog abdominalnog bola mogu biti hirurški ili nehirurški (tabela 3).

Tabela 3: Hirurški i nehirurški uzroci akutnog abdomena

HIRURŠKI UZROCI	NEHIRURŠKI UZROCI
Akutna zapaljenja hirurških organa (akutni apendicitis, akutni holecistitis...)	Endokrini i metabolički poremećaji (uremijska, dijabetična i adisona kriza, akutna intermitentna porfirija...)
Perforacije šupljih organa (perforacija ulkusa želuca ili duodenuma, jatrogene perforacije...)	Hematološka oboljenja (kriza u anemiji srpastih ćelija, akutna leukemija...)
Poremećaji prohodnosti creva (ileus, intususcepcija, volvulus...)	Trovanja (olovo, teški metali, krize usled prekida uzimanja opijata...)
Krvarenje u GIT (krvarenje iz peptičkog ulkusa, krvarenje iz varikoziteta...)	Bolesti srca i pluća (pneumonija, pleuritis, infarkt miokarda, perikarditis...)
Krvarenje u trbušnu duplju (ruptura aneurizme aorte, disekcija aorte...)	Neurološke bolesti (tabes dorsalis, siringomijelija...)
Poremećaji prokrvljenosti trbušnih organa (mezenterijalna ishemija...)	Drugo (hematom fascije m. rectus abdominis, herpes zoster...)

U inicijalnoj proceni bolesnika sa abdominalnim bolom posebno je važno

pravovremeno prepoznati potencijalno životno ugrožavajuća stanja što je prikazano na tabeli 4.

Tabela 4. Pet potencijalno životno ugrožavajućih uzroka bola u trbuhu

Bolest / stanje	Klinički znaci upozorenja	Dijagnostički postupak prvog izbora
Ruptura ili disekcija aneurizme abdominalne aorte	Iznenadan jak bol u abdomenu ili leđima, hipotenzija, pulsirajuća abdominalna masa	Hitan ultrazvučni pregled abdomena ili CT angiografija
Akutna mezenterijalna ishemija	Jak bol nesrazmeran nalazu na palpaciji, mučnina, povraćanje, metabolička acidoza	CT angiografija mezenteričnih arterija
Perforacija šupljeg organa	Nagao bol, znaci peritonealne iritacije, „dascast“ abdomen	RTG abdomena (slobodan vazduh), CT abdomena
Akutni pankreatitis (teški oblik)	Intenzivan epigastrični bol koji se širi u leđa, mučnina, povraćanje	Amilaza/lipaza u serumu, CT abdomena
Ektopična trudnoća	Bol u donjem abdomenu kod žene reproduktivnog doba, amenoreja, vaginalno krvarenje	β -hCG i transvaginalni ultrazvuk

OBRADA BOLESNIKA SA BOLOM U TRBUHU

Iscrpna anamneza i sistematski klinički pregled predstavljaju temelj dijagnostičkog pristupa bolesniku sa bolom u trbuhu i određuju racionalan izbor laboratorijskih i slikovnih ispitivanja. Kod značajnog broja pacijenata dijagnoza se može postaviti već na osnovu kliničke procene, dok kod manjeg dela bolesnika uzrok ostaje nejasan uprkos opsežnoj dijagnostici.

Iako su bolovi u trbuhu najčešće posledica gastrointestinalnih oboljenja, u diferencijalnoj dijagnozi uvek treba razmotriti i ekstraabdominalne uzroke (kardiovaskularne, respiratorne, metaboličke, urološke i ginekološke). Poseban prioritet ima rano prepoznavanje životno ugrožavajućih stanja, jer je vremenski interval od pojave simptoma do adekvatne terapijske intervencije direktno povezan sa ishodom lečenja.

Anamneza

Demografski podaci (starost i pol), komorbiditeti, prethodne operacije i hospitalizacije, aktuelna terapija, alergije, životne navike i porodična anamneza značajno usmeravaju diferencijalno-dijagnostičko razmišljanje.

Analiza bola mora biti sistematska i obuhvatiti: lokalizaciju, početak, progresiju, trajanje, intenzitet, karakter, migraciju i iradijaciju, kao i faktore koji bol provociraju ili ublažavaju. Neophodno je aktivno ispitati prateće simptome: mučninu, povraćanje, dijareju ili opstipaciju, gubitak telesne mase, febrilnost, žuticu, dispneju, bol u grudima, palpitacije, kao i urogenitalne tegobe. Kod pacijenata sa abdominalnim bolom važno je prepoznati tzv. "Red Flags", odnosno alarmne simptome, koji ukazuju na potencijalno životno ugrožavajuća stanja i zahtevaju hitnu dijagnostiku. [10], Značaj alarmnih simptoma prokazan je u tabeli 5.

Tabela 5. Znaci alarma i klinički značaj

Alarmni znak	Klinički značaj
Nenameran gubitak telesne mase	Sumnja na malignitet ili hroničnu sistemsku bolest
Disfagija / odinofagija	Moguća opstruktivna ili inflamatorna patologija jednjaka
Melena / hematemiza	Krvarenje iz gornjeg GIT-a
Uporno povraćanje	Opstrukcija, metabolički poremećaj, intrakranijalna patologija
Palpabilna abdominalna masa	Tumor, apses, aneurizma
Anemija	Hronično ili akutno krvarenje
Perzistentan ili progresivan bol (> 2 nedelje)	Potreba za isključenjem maligniteta ili hronične inflamacije

Posebne kategorije bolesnika zahtevaju povećanu kliničku opreznost:

Stariji bolesnici – često imaju atipičnu, oskudnu ili maskiranu kliničku sliku.

Žene reproduktivnog doba – obavezno isključiti trudnoću i njene komplikacije.

Imunokompromitovani – povećan rizik od oportunističkih infekcija i maligniteta.

Klinički pregled

Procena započinje već pri prvom kontaktu sa bolesnikom – opšti izgled, položaj tela, nivo svesti i orijentacija često ukazuju na težinu stanja. Vitalni parametri (krvni pritisak, puls, respiratorna frekvencija, temperatura, saturacija) omogućavaju brzu procenu hemodinamske i respiratorne stabilnosti. Kod bolesnika sa povraćanjem, dijarejom, febrilnošću ili krvarenjem neophodna je procena hidratacionog statusa.

Pregled abdomena obuhvata:

Inspekciju - Procena oblika i simetrije abdomena, distenzije, postoperativnih ožiljaka, promena na koži i vidljivih masa.

Palpaciju - Sprovodi se sistematski, započinjući udaljeno od mesta najveće osetljivosti. Izvodi se površinska, potom duboka palpacija. Procenjuju se:

- lokalna osetljivost
- mišićni defans

- bol na naglo otpuštanje pritiska
- prisustvo palpabilnih masa

Mišićni defans predstavlja znak iritacije parijetalnog peritoneuma i najizraženiji je kod perforacija gastroduodenalnog ulkusa (hemijski peritonitis). Blaži je kod inflamatornih procesa, dok kod intraperitonealnog krvarenja može biti diskretan. Kod krvarenja u lumen digestivnog trakta defans izostaje.

Perkusiju - Koristimo za procenu slobodne tečnosti i pneumoperitoneuma.

Auskultaciju - Procena peristaltike i eventualnih vaskularnih šumova.

Rektalni pregled je sastavni deo evaluacije. Po indikaciji se sprovodi ginekološki ili urološki pregled [2].

Tipični klinički znaci koji pomažu u postavljanju dijagnoze su prikazani u tabeli 6, a lokalizacije najčešćih uzroka abdominalnog bola u tabeli 7.

Tabela 6. Tipični klinički znaci koji pomažu u postavljanju dijagnoze

NAZIV ZNAKA	OPIS I ZNAČENJE
Murphyev znak	Znak akutnog zapaljenja žučne kese. Stavimo levu ruku pod desni rebarni luk, pritom palac lagano pritiska na žučnu kesu. Kada pacijent udahne pozitivan znak je nagli prekid inspirijuma zbog bola.
Mc Burneyev znak	Znak akutnog apendicitisa. Bol pri direktnom pritisku na sredinu između pupka i desne spine iliace anterior superior.
Rowsingov znak	Znak apendicitisa. Pritiskamo obema rukama descendetni kolon. Usled kretanja gasova u pravcu cekuma dolazi do njegovog rastezanja, što izaziva bol u predelu zapaljenja slepog creva.
Blumbergov znak	Rukom duboko pritisnemo u levu ilijakalnu regiju. Ruku zatim naglo podignemo. Talasanje trbušnog zida izaziva bol na mestu zapaljenja pri naglom otpuštanju pritiska.
Znak ileopsoasa	Bolesnik leži na levom boku. Lekar mu istegne desni kuk i pri tom izazove bol upaljenog retrocekalno postavljenog slepog creva.
Znak obturatora	Pozitivan je kod pelvične lokalizacije apendiksa, pri unutrašnjoj rotaciji savijene noge izaziva se bol u trbuhu.
Carnettov znak	Govori o izvoru bola u trbušnom zidu (npr. hematom u m. rectus abdominis). Znak je pozitivan ako pacijent leži na leđima, bol će se pojačati kada podigne glavu i ramena od osnove. Negativan znak znači da se tokom istog manevra intenzitet bola smanjuje.
Kehr ov znak	Bol u vrhu levog ramena koji nastaje usled iritacije dijafragme, najčešće ukazuje na rupturu slezine, a može se javiti i satima ili danima nakon kolonoskopije kao komplikacija.
Howship–Romberg ov znak	Iritacija obturatornog nerva u obturatornoj jami, obično usled uklještena obturatorne kile, izaziva bol duž medijalnog dela butine do kolena.
Znak zatvorenih očiju	Kod akutnog bola u trbuhu, ispitanici imaju širom otvorene oči tokom pregleda, jer su uplašeni i gledaju gde će lekar pritisnuti. Kada je u pitanju funkcionalni bol, prilikom pregleda često primećujemo trzaje zatvorenih očiju.

Tabela 7. Najčešći uzroci abdominalnog bola prema lokalizaciji

Lokalizacija bola	Najčešći uzroci
Epigastrijum	Peptički ulkus želuca ili duodenuma, gastritis, funkcionalna dispepsija, akutni pankreatitis, infarkt miokarda (donji zid), aneurizma abdominalne aorte
Desni gornji kvadrant	Holelitijaza, akutni holecistitis, holangitis, hepatitis, apsces jetre, pneumonija donjeg desnog plućnog režnja
Levi gornji kvadrant	Bolesti slezine (ruptura, infarkt), gastritis, pankreatitis, subfrenični apsces
Periumbilikalna regija	Rani apendicitis, enteritis, opstrukcija tankog creva, mezenterijalna ishemija
Desni donji kvadrant	Akutni apendicitis, ileitis (Crohnova bolest), mezenterijalni limfadenitis, ektopična trudnoća, torzija ovarijuma
Levi donji kvadrant	Divertikulitis sigmoidnog kolona, kolitis, opstrukcija kolona, ginekološke bolesti
Suprapubična regija	Cistitis, retencija urina, ginekološke bolesti (endometrioza, pelvična inflamatorna bolest), prostatitis
Slabine (lumbalna regija)	Bubrežna kolika, pijelonefritis, perinefritični apsces
Difuzan bol u celom abdomenu	Peritonitis, ileus, mezenterijalna ishemija, metabolički poremećaji

Laboratorijska dijagnostika

Osnovni laboratorijski panel obuhvata:

- kompletnu krvnu sliku sa diferencijalom
- elektrolite i bubrežnu funkciju
- glikemiju
- testove funkcije jetre
- amilazu i lipazu
- parametre inflamacije
- pregled urina

Po kliničkoj indikaciji određuju se:

- troponin (sumnja na akutni koronarni sindrom)
- D-dimer (sumnja na plućnu emboliju)
- gasne analize i laktat (sumnja na ishemiju ili sepsu)
- test na trudnoću je obavezan kod žena reproduktivnog doba

Tumorski markeri nemaju ulogu u inicijalnoj dijagnostici abdominalnog bola zbog nedovoljne senzitivnosti i specifičnosti, već služe za praćenje već dijagnostikovane maligne bolesti [3].

Slikovna dijagnostika

Izbor metode zavisi od kliničke sumnje:

Nativni RTG abdomena – pneumoperitoneum, ileus.

Ultrazvuk abdomena – patologija žučne kese, urinarnog trakta, ginekološke bolesti, procena abdominalne aorte.

CT abdomena sa kontrastom – perforacije, apscesi, maligniteti, komplikovane inflamatorne bolesti.

Kod sumnje na torakalnu etiologiju indikovano je radiografsko snimanje pluća ili ehokardiografija.

Endoskopske procedure imaju dijagnostičku, a često i terapijsku ulogu.

LEČENJE BOLESNIKA SA ABDOMINALNIM BOLOM

Latinska izreka *"Dolorem sedare, medici divinum opus est"* naglašava osnovni princip medicinske prakse – ublažavanje bola predstavlja ne samo terapijsku, već i etičku obavezu lekara.

Terapijski pristup bolesniku sa akutnim abdominalnim bolom može biti:

- **Uzročni (etiološki)** – usmeren na osnovnu bolest.
- **Simptomatski (suportivni)** – usmeren na stabilizaciju vitalnih funkcija i kontrolu simptoma.

- U urgentnim stanjima prioritet ima inicijalna stabilizacija bolesnika (principi ABC pristupa), paralelno sa dijagnostičkom obradom.

Suportivno lečenje

Suportivne mere obuhvataju:

- nadoknadu tečnosti i elektrolita (oralno ili parenteralno)
- hemodinamsku podršku (vazopresori i inotropi po indikaciji)
- analgetsku terapiju
- antiemetičku terapiju
- oksigenoterapiju
- korekciju metaboličkih poremećaja

Kod sumnje na akutno hirurško stanje neophodna je pravovremena konsultacija abdominalnog hirurga [11].

Analgetska terapija

Savremeni podaci ukazuju da primena opioidnih analgetika kod akutnog abdominalnog bola **ne umanjuje dijagnostičku vrednost kliničkog pregleda**, niti negativno utiče na ishod lečenja. Stoga adekvatna analgezija ne treba da se odlaže iz straha od „maskiranja“ kliničke slike.

Izbor analgetika zavisi od intenziteta bola i opšteg stanja bolesnika i može uključivati:

- nesteroidne antiinflamatorne lekove
- opioide
- spazmolitike

Dugotrajna primena opioida kod hroničnog ili funkcionalnog abdominalnog bola se ne preporučuje zbog rizika od zavisnosti i opioid-indukovane hiperalgezije.

Lečenje funkcionalnog bola

U situacijama kada se nakon adekvatne dijagnostičke obrade ne utvrdi organski uzrok bola, razmatra se funkcionalna ili centralno uslovljena etiologija. U takvim slučajevima može biti indikovana:

- psihološka ili psihijatrijska evaluacija
- primena tricikličnih antidepresiva (TCA)
- selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)
- inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI)

Ovi lekovi deluju putem modulacije centralne percepcije bola, nezavisno od njihovog antidepresivnog efekta [12].

Racionalna primena antibiotika

Empirijska primena antibiotika kod bolesnika sa bolom u trbuhu mora biti jasno indikovana i zasnovana na kliničkoj sumnji na bakterijsku infekciju ili intraabdominalni inflamatorni

proces. Rutinska primena antibiotika kod nediferenciranog abdominalnog bola nije opravdana.

Antibiotska terapija je indicirana kod:

- sumnje na intraabdominalnu infekciju (npr. perforacija šupljeg organa, apsces, komplikovani divertikulitis)
- akutnog holangitisa
- peritonitisa
- septičnog stanja nejasnog abdominalnog porekla
- teških oblika pankreatitisa sa dokazom infekcije
- imunokompromitovanih bolesnika sa kliničkom slikom infekcije

Izbor antibiotika treba da pokrije najčešće uzročnike intraabdominalnih infekcija (Gram-negativne enterobakterije, anaerobe), uzimajući u obzir lokalne rezistencione obrasce i individualne faktore rizika.

Terapija treba da bude:

- pravovremena (posebno kod sepse i septičkog šoka),
- adekvatno dozirana,
- vremenski ograničena u skladu sa kliničkim odgovorom.

Produžena ili neadekvatna primena antibiotika povećava rizik od razvoja rezistencije, *Clostridioidium difficile* infekcije i drugih komplikacija, pa se preporučuje redovna reevaluacija potrebe za nastavkom terapije [13].

Bolesnici sa povećanim rizikom od nepovoljnog ishoda

Povećan morbiditet i mortalitet očekuje se kod:

- bolesnika starijih od 65 godina
- imunokompromitovanih
- polimorbidnih pacijenata
- bolesnika nakon abdominalnih operacija ili nedavnih endoskopskih procedura
- trudnica (posebno u prvom trimestru)
- pacijenata sa iznenadnim nastankom jakog, konstantnog bola

Literatura:

1. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
2. Sherman R. Abdominal pain. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK412/> [Accessed 2026 Feb 4].
3. Turk Jerovšek M, Štepec S. Bolečina v trebuhu. Gastroenterolog. 2018;(Supl 3):68-74.

- bolesnika sa znakovima peritonitisa ili hemodinamske nestabilnosti

Indikacije za hospitalizaciju

Hospitalno lečenje je indicirano kod bolesnika sa:

- sumnjom na peritonitis
- opstrukciju ili perforaciju creva
- akutno intraabdominalno ili gastrointestinalno krvarenje
- hemodinamsku nestabilnost
- nekontrolisanim bolom uprkos adekvatnoj peroralnoj terapiji
- potrebom za parenteralnom terapijom ili invazivnim suportivnim merama [14]

ZAKLJUČAK

Bolesnik sa bolom u trbuhu predstavlja dijagnostički izazov koji zahteva sistematski, racionalan i vremenski efikasan pristup zbog opsežne diferencijalne dijagnostike, koja uključuje kako bezopasne patološke procese, tako i mnoga stanja koja ugrožavaju život. Temelj evaluacije čine pažljivo uzeta anamneza i detaljan klinički pregled, koji usmeravaju dalju laboratorijsku i slikovnu dijagnostiku. Rano prepoznavanje životno ugrožavajućih stanja, adekvatna procena rizika i pravovremena konsultacija hirurga od presudnog su značaja za ishod lečenja.

Praćenje i lečenje pacijenata sa funkcionalnim gastrointestinalnim oboljenjima, danas predstavlja sve veći izazov. Suportivne mere i analgezija ne smeju se odlagati, dok se etiološka terapija sprovodi ciljano, u skladu sa postavljenom ili verovatnom dijagnozom.

Racionalna primena antibiotika i izbegavanje nepotrebne terapije predstavljaju važan deo savremene kliničke prakse. Integracijom kliničkog iskustva, dijagnostičkih alata i multidisciplinarnog pristupa moguće je optimizovati zbrinjavanje bolesnika i smanjiti morbiditet i mortalitet povezan sa abdominalnim bolom.

4. Silen W. Principles of diagnosis in acute abdominal disease. In: Silen W. Cope's early diagnosis of the acute abdomen. 22nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 3-8.
5. Allen S, Wallis DC. Acute abdominal pain. *InnovAiT*. 2024;17(1):39-48. doi:10.1177/17557380231210162.
6. Jin Q, Chang Y, Lu C, Chen L, Wang Y. Referred pain: characteristics, possible mechanisms, and clinical management. *Front Neurol*. 2023;14:1104817. doi:10.3389/fneur.2023.1104817.
7. Kopitnik NL, Kashyap S, Dominique E. Acute abdomen. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459328/>

8. Potack ZJ. Approach to abdominal pain. In: Sands BE, editor. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology. 1st ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2015. p. 21-30.
9. McClellan N, Ahlawat R. Functional abdominal pain in children. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537298/>
10. Gijbbers CF, Benninga MA, Schweizer JJ, Kneepkens CM, Vergouwe Y, Büller HA. Validation of the Rome III criteria and alarm symptoms for recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):779-785.
11. Jovanović M, Jović M, Jolić A. Diferencijalna dijagnoza abdominalnog bola u prehospitalnim uslovima. *Timočki Med Glas.* 2006;31(3):102-115.
12. Chakraborty PS, Daniel R, Navarro FA. Non-pharmacologic approaches to treatment of pediatric functional abdominal pain disorders. *Front Pediatr.* 2023;11:1118874. doi:10.3389/fped.2023.1118874.
13. Di Stefano M, Fasulo R, Corazza GR. Rational use of antibiotics in the treatment of functional bowel disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(8):2380-2386. doi:10.3390/ph3082380.
14. Macaluso CR, McNamara RM. Evaluation and management of acute abdominal pain in the emergency department. *Int J Gen Med.* 2012;5:789-797. doi:10.2147/IJGM.S25936.

UDK 618.11-006::616-008.9
COBISS.SR-ID 203056905

OD SINDROMA POLICISTIČNIH OVARIJUMA (PCOS) DO POLIENDOKRINOLOGIJSKOG OVARIJALNOG SINDROMA (PMOS) – PREISPITIVANJE NOMENKLATURE U SVETLU SAVREMENIH SAZNAJNA

Aleksandar Aleksić (1,4), Luka Aleksić (2), Marija Ilić (3)

(1) SPECIJALISTIČKA INTERNISTIČKA ORDINACIJA ALEKMED ZAJEČAR; (2) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, SLUŽBA OPŠTE MEDICINE; (3) CENTAR ZA RADIOLOGIJU I MAGNETNU REZONANCU UKCS, ODELJENJE ZA NEURORADIOLOGIJU; (4) AKADEMIJA VASPITAČKO MEDICINSKIH STRUKOVNIH STUDIJA - ODSEK ČUPRIJA4

Apstrakt: Sindrom policističnih ovarijuma (PCOS) predstavlja jedan od najčešćih endokrinih poremećaja žena reproduktivnog doba i heterogeni multisistemski sindrom sa reproduktivnim, endokrinim i metaboličkim manifestacijama. Savremena saznanja dovela su u pitanje opravdanost postojećeg naziva bolesti, zbog čega je 2026. godine međunarodni Global Name Change Consortium predložio novi termin – *polyendocrine metabolic ovarian syndrome* (PMOS). Prikazan je istorijski razvoj koncepta PCOS-a, savremeni dijagnostički kriterijumi, razlozi za promenu naziva u PMOS, moguće prednosti i ograničenja nove nomenklature. Izvršen je narativni pregled literature, uključujući međunarodne smernice, konsenzusne dokumente i relevantne pregledne radove koji se odnose na patofiziologiju, dijagnostiku, fenotipsku heterogenost i nomenklaturu sindroma. Savremeni dokazi potvrđuju da policistična morfologija ovarijuma nije ni obavezna ni specifična karakteristika sindroma, dok reproduktivne manifestacije predstavljaju samo deo složenog endokrino-metaboličkog poremećaja. Predloženi naziv PMOS bolje odražava multisistemsku prirodu bolesti i može doprineti boljem razumevanju njenog metaboličkog i kardiovaskularnog rizika. Međutim, zbog izražene fenotipske heterogenosti, nedovoljne preciznosti pojedinih termina i dugogodišnje ukorenjenosti naziva PCOS u kliničkoj praksi i naučnoj literaturi, promena nomenklature i dalje izaziva stručne rasprave. Promena naziva iz PCOS u PMOS odražava evoluciju savremenog razumevanja ovog kompleksnog sindroma, ali ne menja postojeće dijagnostičke kriterijume niti terapijske preporuke. Bez obzira na proces preimenovanja, savremeni pristup mora ostati usmeren na celokupno zdravlje žene, uz integrisanu procenu reproduktivnih, endokrinih, metaboličkih i kardiovaskularnih aspekata bolesti.

Ključne reči: sindrom policističnih ovarijuma; PCOS; PMOS; hiperandrogenizam; insulinska rezistencija; dijagnostički kriterijumi; nomenklatura.

UVOD

Sindrom policističnih ovarijuma (polycystic ovary syndrome – PCOS) predstavlja jednu od najčešćih endokrinopatija žena reproduktivnog doba i jedan je od vodećih uzroka anovulatornog infertiliteta [1,2]. Procenjuje se da pogađa približno 10–13% žena reproduktivnog uzrasta, u zavisnosti od primenjenih dijagnostičkih kriterijuma i karakteristika ispitivane populacije [1,3]. Savremeno shvatanje PCOS-a prevazilazi koncept izolovanog reproduktivnog poremećaja i definiše ga kao kompleksan multisistemski endokrino-metabolički sindrom povezan sa hiperandrogenizmom, ovulatornom disfunkcijom, insulinskom rezistencijom, gojaznošću, metaboličkim sindromom, dijabetesom tipa 2, metabolički udruženom

steatotičnom bolešću jetre (MASLD), kardiovaskularnim rizikom i psihološkim poremećajima [1,2,4].

Naziv PCOS uveden je u vreme kada se smatralo da karakteristična morfologija ovarijuma predstavlja osnovnu osobinu bolesti. Međutim, savremena saznanja pokazuju da policistična morfologija ovarijuma nije ni obavezna ni specifična za dijagnozu. Mnoge žene sa PCOS-om nemaju karakterističan ultrazvučni nalaz, dok se policistična morfologija može naći i kod žena bez kliničkih manifestacija sindroma. Istovremeno, razvoj ultrazvučne tehnologije doveo je do višestrukih promena kriterijuma za definisanje policistične morfologije ovarijuma [1,5,6].

Ovakav napredak u razumevanju bolesti otvorio je pitanje da li tradicionalni naziv i dalje adekvatno odražava njenu suštinu. Tokom 2026.

godine međunarodni multidisciplinarni Global Name Change Consortium, uz učešće akademskih, kliničkih i organizacija pacijenata, predložio je naziv polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS) kao alternativu nazivu PCOS. Cilj predloga je da se naglase endokrina, metabolička i ovarijalna komponenta bolesti i smanji zabuna koju može izazvati izraz „policistični“ [7].

Istorija PCOS-a predstavlja primer kako razvoj medicinskog znanja može dovesti do preispitivanja istorijski usvojenog naziva. Stein i Leventhal su 1935. godine opisali žene sa amenorejom, infertilitetom, hirzutizmom i bilateralno uvećanim ovarijumima sa brojnim sitnim folikulima. U vreme kada nisu bile dostupne savremene hormonske analize, ultrazvuk niti saznanja o ulozi insulina u patogenezi poremećaja, morfologija ovarijuma predstavljala je najupadljiviji zajednički nalaz i postala osnova za naziv sindroma [8].

Tokom narednih decenija postalo je jasno da je klinička slika znatno heterogenija. Identifikovani su poremećaji gonadotropinske sekrecije, povećana ovarijalna produkcija androgena, hiperinsulinemija i insulinska rezistencija, kao i brojni metabolički i neuroendokrini poremećaji. PCOS se zbog toga danas ne posmatra samo kao poremećaj reproduktivnog sistema, već kao multisistemski poremećaj sa mogućim dugoročnim metaboličkim, kardiovaskularnim i psihološkim posledicama [2,4,9].

Paralelno su se menjali i dijagnostički kriterijumi. National Institutes of Health (NIH) kriterijumi iz 1990. godine naglašavali su

hiperandrogenizam i hroničnu anovulaciju, dok su Roterdamski kriterijumi iz 2003. godine uključili policističnu morfologiju ovarijuma kao treći dijagnostički element, čime su obuhvaćeni različiti fenotipovi bolesti [5,10].

Zašto se naziv PCOS dovodi u pitanje?

Postojeći naziv može se analizirati kroz tri njegove komponente.

Prvi problem odnosi se na izraz „policistični“. Folikuli koji se ultrazvučno prikazuju kod žena sa PCOS-om nisu prave ciste u patološkom smislu, već brojni mali antralni folikuli povezani sa poremećenom folikulogenezom i izostankom adekvatne selekcije dominantnog folikula. Termin „policistični“ predstavlja istorijski zaostatak iz perioda pre razvoja savremene ultrasonografije [2,5,7].

Drugi problem predstavlja izraz „ovarijalni“. PCOS nije ograničen na ovarijume, već uključuje složene interakcije hipotalamo-hipofizno-ovarijalne osovine, pankreasa i insulinske sekrecije, jetre, masnog tkiva, skeletnih mišića, nadbubrežnih žlezda i drugih regulatornih sistema. Posledice bolesti obuhvataju metaboličke i kardiovaskularne poremećaje, kao i psihološke komplikacije [2,4,5,9].

Treći deo naziva – „sindrom“ – i dalje je odgovarajući, jer PCOS predstavlja skup međusobno povezanih kliničkih, hormonskih, metaboličkih i reproduktivnih poremećaja koji se mogu ispoljavati u različitim kombinacijama i intenzitetu. Heterogenost fenotipova predstavlja jednu od njegovih osnovnih karakteristika [2,5].

Tabela 1. Zašto se naziv PCOS dovodi u pitanje?

Deo naziva	Problem	Savremeno objašnjenje
Policistični	Ne radi se o pravim cistama	Ultrazvučno se prikazuju brojni mali antralni folikuli sa poremećenom folikulogenezom
Ovarijalni	Bolest nije ograničena na jajnike	PCOS predstavlja multisistemski endokrino-metabolički poremećaj
Sindrom	Termin je i dalje odgovarajući	Odražava heterogenost kliničkih, hormonskih, metaboličkih i reproduktivnih manifestacija

Posebno značajan problem predstavlja promenljivost ultrazvučnih kriterijuma. Savremene visokorezolutne sonde omogućavaju prikaz većeg broja antralnih folikula nego raniji aparati, zbog čega su se kriterijumi za policističnu morfologiju ovarijuma tokom vremena menjali. Time se pokazuje da ova osobina zavisi i od tehnologije kojom se procenjuje, a ne samo od biologije poremećaja [1,6].

Dijagnostički kriterijumi i fenotipska heterogenost PCOS-a

Dijagnoza PCOS-a kod odraslih žena i dalje se zasniva na modifikovanim Roterdamskim kriterijumima. Nakon isključivanja drugih uzroka hiperandrogenizma i ovulatorne disfunkcije, za postavljanje dijagnoze potrebno je prisustvo najmanje dva od tri kriterijuma [1,2,10]:

1. klinički i/ili biohemijski hiperandrogenizam;
2. ovulatorna disfunkcija;
3. policistična morfologija ovarijuma utvrđena ultrazvučnim pregledom ili, kod odraslih žena, povišena koncentracija anti-Müllerovog hormona (AMH) kao alternativa ultrazvučnom kriterijumu.

AMH ne treba koristiti kao samostalan dijagnostički test, niti istovremeno sa ultrazvukom za potvrđivanje istog kriterijuma. Kada su prisutni i hiperandrogenizam i ovulatorna disfunkcija, ultrazvučni pregled ovarijuma ili određivanje AMH nisu neophodni za postavljanje dijagnoze [1].

Klinički hiperandrogenizam najčešće se ispoljava hirsutizmom, dok akne i androgena alopecija, naročito kada se javljaju izolovano, imaju manju dijagnostičku specifičnost. Za biohemijsku procenu prvenstveno se preporučuje određivanje ukupnog i slobodnog testosterona, odnosno izračunavanje indeksa slobodnih androgena. Androstendion i dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) mogu se određivati kada testosteron nije povišen, ali imaju manju specifičnost za ovarijalni hiperandrogenizam [1].

Ovulatorna disfunkcija kod odraslih žena najčešće se prepoznaje na osnovu menstrualnih nepravilnosti, uključujući cikluse duže od 35 dana, kraće od 21 dana ili manje od osam ciklusa godišnje. Ipak, ovulatorna disfunkcija može postojati i kod naizgled regularnih ciklusa, pa se u nejasnim slučajevima

ovulacija može proceniti određivanjem progesterona u lutealnoj fazi [1].

Kod odraslih žena, uz savremenu ultrazvučnu opremu i adekvatan kvalitet slike, policistična morfologija ovarijuma definiše se prisustvom najmanje 20 folikula prečnika 2–9 mm u najmanje jednom ovarijumu. Kada se koristi starija oprema, transabdominalni pristup ili nije moguće pouzdano prebrojavanje svih folikula, može se koristiti volumen ovarijuma od najmanje 10 mL ili najmanje 10 folikula u jednom preseku ovarijuma. Dominantni folikul, corpus luteum i patološke ciste ne uključuju se u procenu [1,6].

Kod adolescentkinja dijagnoza se postavlja restriktivnije. Potrebno je istovremeno prisustvo ovulatorne disfunkcije, definisane prema vremenu proteklom od menarhe, i kliničkog i/ili biohemijskog hiperandrogenizma, uz isključivanje drugih uzroka. Policistična morfologija ovarijuma i AMH ne preporučuju se za postavljanje dijagnoze u adolescenciji zbog nedovoljne specifičnosti [1].

Pre postavljanja dijagnoze potrebno je isključiti druge uzroke hiperandrogenizma i poremećaja menstrualnog ciklusa, pre svega bolesti štitaste žlezde, hiperprolaktinemiju i neklasičnu kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju. U zavisnosti od kliničke slike treba razmotriti i Cushingov sindrom, tumore koji produkuju androgene, hipogonadotropni hipogonadizam, primarnu ovarijalnu insuficijenciju i jatrogene uzroke. Nagli početak ili brza progresija hiperandrogenizma, virilizacija i izrazito visoke koncentracije androgena zahtevaju proširenu diferencijalnu dijagnostiku [1,2,5].

Tabela 2. Fenotipovi sindroma policističnih ovarijuma prema Roterdamskim kriterijumima

Fenotip	Hiperandrogenizam	Ovulatorna disfunkcija	Policistična morfologija ovarijuma (PCOM)	Uobičajeni naziv
A	+	+	+	Potpuni ili klasični fenotip
B	+	+	–	Klasični fenotip bez PCOM
C	+	–	+	Ovulatorni fenotip
D	–	+	+	Nehiperandrogeni fenotip

Fenotipovi A i B u proseku su povezani sa izraženijim reproduktivnim i metaboličkim poremećajima, dok C i naročito D mogu imati blaži metabolički profil. Ipak, fenotip ne predstavlja nepromenljivu kategoriju niti može zameniti individualnu procenu rizika [5].

Postojanje različitih fenotipova predstavlja važno ograničenje naziva PCOS. Kod

fenotipa B policistična morfologija ovarijuma nije prisutna, dok kod fenotipa D nema kliničkog ili biohemijskog hiperandrogenizma. Nijedna pojedinačna reproduktivna, biohemijska ili morfološka karakteristika, dakle, nije zajednička svim pacijentkinjama [5,10].

Predlog nove nomenklature – PMOS

Godine 2026. Global Name Change Consortium objavio je rezultate višestepenog međunarodnog konsenzusnog procesa usmerenog na preispitivanje naziva PCOS-a. U procesu su učestvovali stručnjaci iz endokrinologije, ginekologije, reproduktivne medicine i drugih oblasti, istraživači i predstavnici pacijenata, uz angažovanje 56 akademskih, kliničkih i pacijentskih organizacija. Kao novi naziv predložen je polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS) [7].

Predlog PMOS nastoji da zadrži početno slovo P i određeni kontinuitet sa dosadašnjom terminologijom, ali da istovremeno ukloni izraz

„policistični“ i naglasi endokrinu i metaboličku komponentu bolesti. Termin polyendocrine ukazuje na zahvatanje više endokrinih sistema, metabolič na metaboličke karakteristike, dok ovarian zadržava vezu sa ovarijalnom i reproduktivnom disfunkcijom [7,9].

Autori predloga naglašavaju da promena naziva sama po sebi ne predstavlja promenu dijagnostičkih kriterijuma ili terapijskih preporuka. Njena svrha je prvenstveno usklađivanje nomenklature sa savremenim razumevanjem bolesti i unapređenje komunikacije, edukacije i kliničke svesti o njenim multisistemskim posledicama [7].

Tabela 3. Razlozi za predlog promene naziva

Fenotip	Hiperandrogenizam	Ovulatorna disfunkcija	Policistična morfologija ovarijuma (PCOM)	Uobičajeni naziv
A	+	+	+	Potpuni ili klasični fenotip
B	+	+	–	Klasični fenotip bez PCOM
C	+	–	+	Ovulatorni fenotip
D	–	+	+	Nehiperandrogeni fenotip

Jedan od osnovnih argumenata u prilog promeni naziva jeste da naziv bolesti treba da odražava njenu savremenu patofiziološku suštinu. PCOS uključuje poremećaje hipotalamo-hipofizno-ovarijalne osovine, insulinske regulacije, ovarijalne steroidogeneze, metabolizma masnog tkiva i jetre, kao i različite metaboličke i vaskularne posledice [2,5,9].

Posebno je značajno da žene sa PCOS-om imaju povećan rizik za poremećaje glikoregulacije, dijabetes tipa 2, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, MASLD i druge kardiometaboličke komplikacije. Zbog toga se savremeni pristup ne može ograničiti na menstrualne poremećaje, infertilitet ili ultrazvučni izgled ovarijuma [1,2,11].

Naziv PMOS bi, prema zagovornicima promene, mogao da doprinese tome da se kod žena sa ovim sindromom ranije razmatraju telesna masa i obim struka, arterijski pritisak, glikoregulacija, po potrebi oralni test tolerancije glukoze (OGTT), lipidni status i kardiometabolički rizik [1,2].

Argumenti protiv promene naziva

Predlog PMOS nije prihvaćen jednoglasno. Jedan od glavnih argumenata protiv promene jeste izrazita heterogenost PCOS-a. Kod pojedinih žena dominiraju reproduktivne

manifestacije i hiperandrogenizam, dok kod drugih u prvom planu mogu biti metabolički poremećaji. Postoje i žene normalne telesne mase sa minimalno izraženim metaboličkim poremećajima, zbog čega se postavlja pitanje da li termin „metabolički“ može adekvatno obuhvatiti sve fenotipove [5,9].

Slično pitanje odnosi se na termin polyendocrine, koji nije široko etabliran u dosadašnjoj nomenklaturi. Bez dodatnog objašnjenja mogao bi izazvati nove terminološke nedoumice i različita tumačenja [7].

Dalji argument jeste da promena naziva sama po sebi ne menja način lečenja. Bez odgovarajuće edukacije lekara i pacijentkinja, novi naziv neće automatski dovesti do ranijeg prepoznavanja metaboličkih komplikacija niti do boljeg kvaliteta lečenja [7].

Važan praktični problem predstavlja i istorijski kontinuitet. Naziv PCOS koristi se gotovo devet decenija i prisutan je u velikom broju naučnih publikacija, kliničkih smernica, baza podataka i elektronskih zdravstvenih sistema. Promena nomenklature mogla bi otežati pretraživanje ranije literature, poređenje istraživanja i kontinuitet naučne komunikacije [7].

Tabela 4. Argumenti za i protiv promene naziva

Argumenti za PMOS	Argumenti protiv PMOS
Bolje odražava savremenu multisistemsku patofiziologiju	Nijedan naziv ne može obuhvatiti sve fenotipove
Naglašava endokrinu i metaboličku prirodu	Termin polyendocrine nije dovoljno etabliiran
Smanjuje zabunu oko „cista“	Metabolička komponenta nije dominantna kod svih pacijentkinja
Može podstaći sistematski metabolički skrining	Promena naziva ne menja dijagnostiku ni terapiju
Može unaprediti komunikaciju i edukaciju	Postoji problem istorijskog i naučnog kontinuiteta

Suštinsko pitanje, stoga, nije samo da li je naziv PCOS terminološki zastareo, već da li bi njegova zamena dovela do merljivog poboljšanja u razumevanju, dijagnostici i lečenju bolesti. Promena nomenklature ima smisla samo ukoliko doprinosi boljoj kliničkoj praksi, a ne predstavlja cilj sama po sebi [7].

Uloga ultrazvuka u savremenom konceptu PCOS-a

Razvoj ultrazvučne dijagnostike posebno je pokazao ograničenja oslanjanja na morfologiju ovarijuma. Savremena medicina omogućava preciznu procenu broja antralnih folikula i volumena ovarijuma, ali nijedan međunarodni dijagnostički kriterijum ne zahteva policističnu morfologiju kod svih žena sa PCOS-om [1,10].

Istovremeno, policistična morfologija nije specifična za PCOS i može se naći kod žena bez sindroma, naročito u mlađem životnom dobu. Sam ultrazvučni nalaz zato ne predstavlja sinonim za bolest [5,6].

To, međutim, ne umanjuje značaj ultrazvuka. Ultrazvučni pregled ostaje važan u proceni morfologije ovarijuma, isključivanju drugih ovarijalnih poremećaja, proceni reproduktivnog statusa i određenim terapijskim postupcima [1,6]. Suštinsko pitanje nije da li je ultrazvuk važan, već da li nalaz jednog organa treba da predstavlja osnovu za naziv kompleksnog multisistemskog sindroma.

Terapijske implikacije promene naziva

Promena naziva PCOS u PMOS sama po sebi ne menja dijagnostičke kriterijume niti terapijske preporuke. Lečenje i dalje treba prilagoditi dominantnim simptomima, reproduktivnim planovima i metaboličkom profilu pacijentkinje [1].

Osnov terapijskog pristupa predstavlja promena životnog stila, uključujući odgovarajuću ishranu, fizičku aktivnost i redukciju telesne mase kod žena sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću. Ove intervencije mogu

imati povoljan uticaj na reproduktivne, metaboličke i kardiovaskularne ishode [1].

Kod žena koje ne planiraju trudnoću, kombinovani oralni kontraceptivi predstavljaju jednu od osnovnih farmakoloških opcija za regulaciju menstrualnog ciklusa i lečenje kliničkog hiperandrogenizma. Antiandrogeni se mogu primenjivati kod odabranih pacijentkinja uz odgovarajuću kontracepciju [1].

Metformin ima značajno mesto kod žena sa metaboličkim poremećajima, naročito kod poremećene glikoregulacije, predijabetesa ili dijabetesa tipa 2, kao i kod određenih pacijentkinja sa povećanim metaboličkim rizikom. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonisti mogu biti razmatrani kod odabranih žena sa gojaznošću, posebno kada je cilj značajnija redukcija telesne mase i poboljšanje metaboličkih parametara. Inozitoli mogu imati mesto kod pojedinih pacijentkinja, iako njihova optimalna primena i klinički značaj zahtevaju dalju evaluaciju [1].

Kod žena koje žele trudnoću cilj lečenja je uspostavljanje ovulacije i povećanje verovatnoće začeća. Prema aktuelnim međunarodnim smernicama, letrozol predstavlja terapiju prvog izbora za indukciju ovulacije kod anovulatornih žena sa PCOS-om [1].

Promena nomenklature, dakle, ne bi trebalo da dovede do promene terapijskih algoritama, već eventualno do šireg sagledavanja potreba pacijentkinje. Ako bi naziv PMOS doprineo većoj svesti o metaboličkim i kardiovaskularnim posledicama bolesti, njegova potencijalna korist bila bi prvenstveno u promeni kliničke perspektive, a ne u uvođenju nove terapije.

Zaključak

Naziv sindroma policističnih ovarijuma nastao je u vreme kada je morfološki izgled ovarijuma predstavljao najuočljiviju karakteristiku bolesti. Tokom gotovo jednog veka, razvoj reproduktivne endokrinologije, molekularne biologije i ultrazvučne dijagnostike potpuno je promenio razumevanje ovog

poremećaja. Danas je jasno da PCOS predstavlja heterogeni, multisistemski sindrom u čijoj patogenezi učestvuju složene međusobne interakcije genetskih, epigenetskih, neuroendokrinih, metaboličkih i inflamatornih mehanizama, dok policistična morfologija ovarijuma predstavlja samo jednu od njegovih mogućih manifestacija.

Usvajanje termina polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS) predstavlja logičan pokušaj da se nomenklatura uskladi sa savremenim naučnim saznanjima. Novi naziv naglašava endokrinu i metaboličku prirodu bolesti, ukazuje na njenu multisistemsku složenost i nastoji da otkloni dugogodišnju zabunu nastalu korišćenjem termina „policistični jajnici“, koji anatomske i patofiziološke nije u potpunosti tačan.

Literatura

- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2447–2469. doi:10.1210/clinem/dgad463.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057. doi:10.1038/nrdp.2016.57.
- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841–2855. doi:10.1093/humrep/dew218.
- Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, Morrow AS, Murad MH, Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;62(2):318–325. doi:10.1007/s12020-018-1692-3.
- Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a syndrome: genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification. *Endocr Rev.* 2022;43(6):927–965. doi:10.1210/endrev/bnac001.
- Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1361–1368. doi:10.1093/humrep/det062.
- Teede HJ, Bahri Khomami M, Morman R, Laven JSE, Joham AE, Costello MF, et al.; Global Name Change Consortium. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. *Lancet.* 2026;407(10545):2329–2339. doi:10.1016/S0140-6736(26)00717-8.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181–191. doi:10.1016/S0002-9378(15)30642-6.
- Chan JL, Masini I, Pisarska MD. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS)/polycystic ovary syndrome (PCOS): current and future trends. *J Clin Invest.* 2026;136(12):e202824. doi:10.1172/JCI202824.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–47. doi:10.1093/humrep/deh098.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347–363. doi:10.1093/humupd/dmq001.

Promena naziva je usmerila pažnju sa morfološkog izgleda ovarijuma na endokrine, metaboličke i dugoročne zdravstvene posledice sindroma, podstakla kritičko preispitivanje postojećih dijagnostičkih koncepata i dodatno naglasila potrebu za individualizovanim pristupom svakoj pacijentkinji.

Može se zaključiti da najveći značaj novog naziva u promeni načina na koji razumemo i lečimo ovaj kompleksni poremećaj. Savremeni pristup PMOS mora ostati usmeren na celokupno zdravlje žene, uz podjednaku pažnju reproduktivnim, endokrinim, metaboličkim i kardiovaskularnim aspektima bolesti.

UDK 616.1-084:613.2
COBISS.SR-ID 203061001

ZNAČAJ MEDITERANSKE ISHRANE U PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Mirka Knežević

KLINIČKO-BOLNIČKI CENTAR BERANE, SVETOSAVSKA 33, BERANE, CRNA GORA

Sažetak: Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju heterogenu grupu oboljenja, sa vodećim učešćem u obolijevanju i mortalitetu širom svijeta. Rapidan trend rasta ovih bolesti, zahtijeva preventivne mjere usmjerene na redukciju kardiovaskularnih faktora rizika, među kojima nezdravi trendovi u ishrani imaju poseban značaj.

U posljednjim decenijama, kulturna globalizacija i urbanizacija dovele su do promjena načina života, koja se posebno odrazila na nezdrave trendove u ishrani koji uključuju nizak unos integralnih žitarica, voća, vlakana, mahunarki, orašastih plodova i sjemenki, omega-3 masnih kiselina, polinezasićenih masnih kiselina, povrća, mlijeka i kalcijuma, i visok unos natrijuma, trans masti, crvenog ili prerađenog mesa i napitaka zaslađenih šećerom. Ovaj fenomen je stvorio tzv. „nutritivnu tranziciju“ gdje gojaznost, KVB-a, hronične bolesti povezane sa ishranom predstavljaju nove izazove za sisteme javnog zdravlja.

Nezdrava ishrana predstavlja modifikabilni faktor rizika za nastanak KVB-a. U prevenciji ove grupe oboljenja, stavlja se akcenat na značaj mediteranskog modela ishrane, kao najzdravijeg i najpotpunijeg nutritivnog modela, koji doprinosi značajnom smanjenju incidence, prevalencije i mortalitetu od KVB-a.

Ključne riječi: Mediteranska ishrana, kardiovaskularne bolesti, prevencija.

U kontekstu zdravih prehrambenih navika, način ishrane inspirisan principima Mediteranske ishrane, povezan je sa višestrukim zdravstvenim prednostima, zbog svojih zaštitnih efekata protiv širokog spektra hroničnih i metaboličkih bolesti, uključujući gojaznost, dijabetes melitus (DM), KVB-a, neurodegenerativne bolesti i rak [1].

Termin „mediteranska ishrana“ uveli su sredinom 1970-ih u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) Ansel Kiz (1904–2004), jedan od najistaknutijih naučnika našeg vremena, i njegova supruga Margaret Hejni. U svojim publikacijama, bili prvi u svijetu engleskog govornog područja koji su dokazali vrijednost mediteranske ishrane na osnovu svojih naučnih istraživanja kombinovanih sa kulinarskom umjetnošću. Zahvaljujući njihovim studijama, kasnije Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je bila ohrabrena da promoviše mediteranski kako bi poboljšala globalno zdravlje i da koristi piramidu mediteranske ishrane kao pedagoški alat koji ilustruje njegova osnovna pravila [2].

Mediteranska ishrana je priznata kao „nematerijalno kulturno nasleđe Francuske i Italije, Grčke, Španije i Maroka od strane Organizacije Ujedinjenih nacija za obrazovanje, nauku i kulturu (UNESKO) 2010 godine [3]. Osnovu Mediteranske ishrane čini uravnoteženi unos hranljivih materija (ugljeni hidrati, proteini,

masti, vitamini i minerali) koje su bogate proteinima biljnog porijekla, složenim ugljenim hidratima i vlaknima, mononezasićenim masnim kiselinama, i polinezasićenim masnim kiselinama [4]. Mediteranska ishrana, koja se bazira na tradicionalnoj ishrani mediteranskih zemalja, ima značajan pozitivan uticaj na zdravlje. Ona smanjuje rizik od širokog spektra oboljenja, posebno od KVB-a, dijabetes melitusa tipa 2 (DMT2), gojaznosti, određenih vrsta karcinoma [5]. Rezultati sprovedenih studija ukazuju da povećanje rezultata za dva poena za pridržavanje mediteranske ishrane određuje smanjenje ukupne smrtnosti za 9%, smanjenje smrtnosti od KVB-a za 9%, smanjenje incidence ili smrtnosti od neoplazmi za 6%, smanjenje incidence Parkinsonove bolesti i Alchajmerove bolesti za 13% [6]. Ovaj režim ishrane ima povoljne efekte na endokrini i metabolički balans, doprinosi regulaciji osjetljivosti na insulin, krvnog pritiska, lipidnog profila, lipoproteinskih čestica, oksidativnog stresa, upale i prevenciju ateroskleroze karotida. Nezasićene masti i polifenoli, koji karakterišu Mediteransku ishranu predstavljaju osnovu prevencije KVB-a, posebno u režimima ishrane bogatim povrćem, pokazujući niže nivoe ukupnog holesterola i niže nivoe sistolnog krvnog pritiska. Takođe, ovaj režim ishrane ima povoljne efekte na snižavanje glikoksidativnog oštećenja i inflamatornog odgovora, u poređenju

sa ishranom zasnovanom na konzumiranju zasićenih masnih kiselina [7].

Procenjujući uticaj izbora mediteranske hrane na metabolički profil seruma kod zdravih adolescenata koji izvode fizičku aktivnost različitih nivoa intenziteta, pokazali su da aktivni subjekti koji konzumiraju tipičnu mediteransku hranu imaju bolji metabolički profil seruma, što sugerise da pridržavanje mediteranskog obrasca i izvođenje fizičke aktivnosti dovodi do značajnog smanjenja profila glukoze i lipida, čineći tako mediteransku i fizičku aktivnost dobitnom kombinacijom za zdravstveno stanje [8].

Sprovedene studije su pokazale da praktikovanje Mediteranske ishrane je značajan faktor u prevenciji malignih oboljenja. Kod osoba koje su praktikovale ovaj režim ishrane, zabeleženo je povećanja koncentracije u plazmi nekoliko vezujućih proteina, kao što su protein koji vezuje insulinu sličan faktor rasta (IGFBP)-1, IGFBP-2 i globulin koji vezuje polne hormone, što je rezultiralo smanjenjem biološke aktivnosti IGF-1, testosterona i estradiola. Insulin,

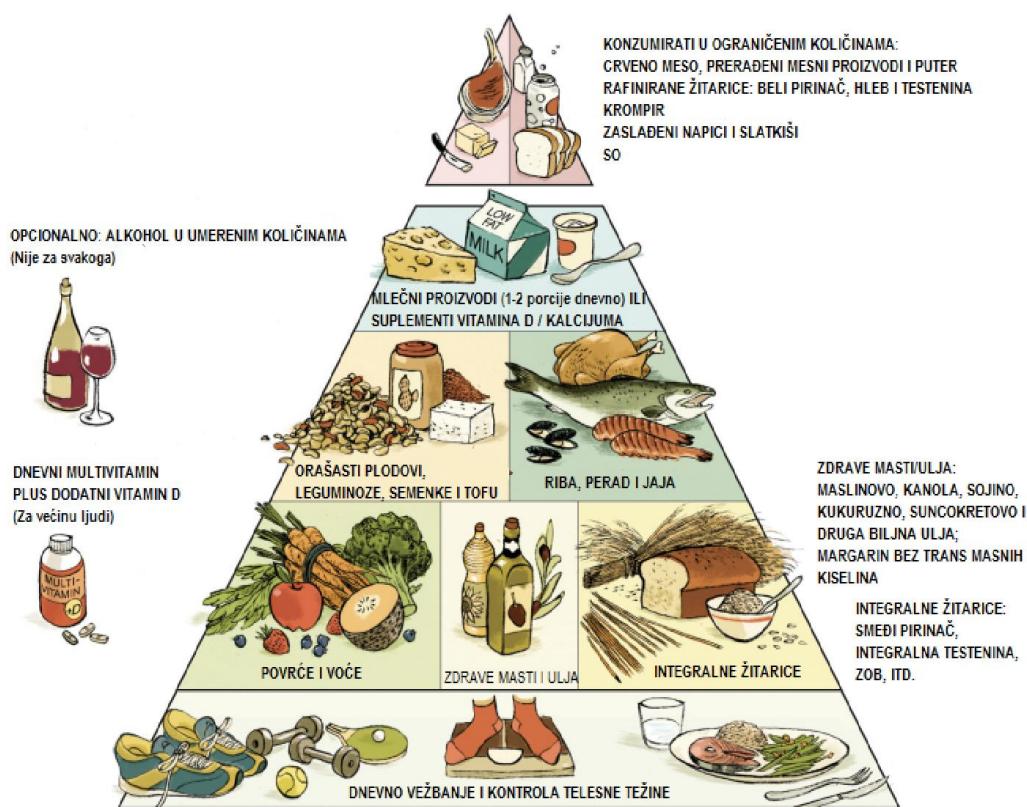
estrogeni, androgeni i IGF-1 su moćni ćelijski mitogeni, povezani sa razvojem i rastom nekoliko tumora, uključujući rak dojke, debelog crijeva, prostate, pankreasa i endometrija [9].

Piramida mediteranske ishrane

Piramida mediteranske ishrane je reprezentativna za mediteransku ishranu i razvijena je na osnovu prehrambenih navika dugovječnih odraslih u mediteranskom regionu. Piramida prati opšte smjernice o izboru namirnica, ali ne propisuje njihovu tačnu količinu. Nutricionisti, sociolozi, antropolozi i poljoprivrednici su kolektivno doprinijeli razvoju onoga što trenutno nazivamo mediteranskom ishranom prilagođavajući piramidu novom načinu života mediteranskog regiona [10]. Piramida mediteranske ishrane (Slika 1.) uključuje sastojke iz svih grupa namirnica u odgovarajućim proporcijama i učestalostima i namijenjena je generalno zdravoj odrasloj populaciji. Međutim, dovoljno je fleksibilna da zadovolji i potrebe trudnica, djece i ljudi sa različitim patofiziološkim stanjima [11].

Slika 1. Piramida mediteranske ishrane

Izvor: <https://dijetapro.org/wp-content/uploads/2015/12/piramida-1-1.png>



Žitarice čine bazu mediteranske ishrane, obezbeđujući kalorije, makronutrijente, mikronutrijente, dijetetska vlakna, minerale i mnoštvo fitohemikalija. Ovi nutritivni faktori su neophodni za homeostazu ljudskog metabolizma i funkcije više organa. Unos žitarica, posebno sa cijelim zrnom doprinosi očuvanju zdravlja i prevenciji KVB-a, cerebrovaskularnih poremećaja, DM-a, malignih oboljenja i smanjenje stope ukupnog mortaliteta [12]. U kontekstu očivanja kardiovaskularnog i cerebralnog sistema, redovan unos žitarica smanjuje rizik od koronarne bolesti srca, infarkta miokarda, srčane insuficijencije, moždanog udara na nivou malih i velikih krvnih sudova i ishemijskog moždanog udara [13]. Kardioprotektivni potencijal ostvaruju smanjenjem vrijednosti krvnog pritiska, ukupnog holesterola, holesterol lipoproteina niske gustine i regulacijom nivoa glukoze [14]. Redovna primjena žitarica u ishrani ispoljava i antionkogeni potencijal, posebno kod tumora gastrointestinalnog trakta. Ovaj antionkogeni potencijal se posebno ispoljava smanjenjem rizika od raka pankreasa, kod muškaraca, srednje životni dobi [15]. Sprovedene studije ukazuju na značaj žitarica, posebno pirinča na održavanje idealne težine i prevenciju gojaznosti. Antigojazni efekat, pirinač ostvaruje uticajem na vaskularnu funkciju, stanje jetre i pankreasa, smanjenjem hipertrofije adipocita i akumulaciju lipida, pri čemu se poboljšava inflamatorni i antioksidativni sistem i povećava eliminacija holesterola fecesom. Posebno zaštitne efekte ispoljava na nivou mikrobiote domaćina i doprinosi obnavljanju eubioze [16]. Optimalan dnevni unos žitarica u rasponu od 3 do 7 porcija dnevno, što je ekvivalentno 90 do 210 g proizvoda od cijelog zrna, povezani sa najnižim rizikom od smrtnosti od svih uzroka, koronarne bolesti srca, DMT2-ai kolorektalnog karcinoma [17]. Tjestenina se pravi od rafiniranih žitarica, što može doprineti njenoj percepciji kao „gojne“, ali za razliku od mnogih drugih rafiniranih žitarica, jedinstvena struktura tjestenine čini je ugljenim hidratom sa niskim glikemijskim indeksom. Dijete sa niskim glikemijskim indeksom/opterećenjem su pokazale se korisnim za gubitak ili održavanje težine kod odraslih i dece, čak i kada dijeta sa niskim glikemijskim indeksom uključuje tjesteninu [18]. Hljev je sastavni dio ishrane širom svijeta, sa značajnim doprinosom ključnim hranljivim materijama. Iako dokazi o uticaju

konzumiranja hljeva na zdravlje još uvijek nedostaju i zavise od cjelokupne ishrane, hljebovi od cijelog zrna su pokazali konzistentne blagotvorne efekte na ljudsko zdravlje [19]. Hljev obezbeđuje nekoliko hranljivih materija kao što su šećer, proteini, gvožđe, kalcijum i razni vitamini. Prosječan dnevni unos od 300 g hljeva može da obezbijedi hranljive materije potrebne organizmu i stvori željeni nutritivni status. Hljev može da obezbijedi 1,2% proteina, 60% tiamina i niacina, 40% kalcijuma i 80% dnevne potrebe za gvožđem odrasle osobe [20].

Prema preporukama SZO-a, konzumiranje adekvatnih količina voća i povrća predstavlja jedan od osnovnih elemenata zdrave ishrane, koji smanjuje rizik od hroničnih nezaraznih bolesti i obezbeđuje optimalan dnevni unos dijetetskih vlakana [21]. Značaj voća i povrća u ishrani ogleda se u visokom procentu vlakana, minerala, vitamina i fitohemikalija koje sadrže [22]. Ove nutritivne komponente povoljno utiču na organizam kroz regulaciju oksidativnog stresa, inflamatornih procesa i insulinske rezistencije. Visok sadržaj vlakana u voću i povrću povoljno utiče na regulaciju vrijednosti holesterola i arterijskog pritiska [23]. Konzumacija povrća, kao i kombinacija voća i povrća, povoljno utiče na smanjenje rizika od metaboličke nezdrave gojanosti, posebno kod mladi osoba koje su gojazne. U studiji koju su sprovedi Guedes i sar.[24], u populaciji studenata, utvrđeno je da neadekvatni unos voća i povrća je zastupljen kod 87% ispitanika, sa prevalencom prekomjerne tjelesne težine preko 39%, pri čemu je rizik od prekomjerne težine bio dva do tri puta veći kod ispitanika koji nijesu imali adekvatan unos voća i povrća. Posljednjih godina je utvrđeno da konzumiranje voća i povrća ima preventivni efekat protiv određenih vrsta raka, posebno gastrointestinalnih karcinoma, zbog visokog sadržaja vlakana i antioksidanata. U velikoj metaanalizi kohortnih studija, povećana konzumacija voća samog i u kombinaciji sa povrćem odgovara smanjenju vjerovatnoće raka želuca za 13% i 25% [25]. Preporučeni unos na dnevnom nivou je najmanje 200 gr voća, i 150-200 gr povrća, odnosno najmanje 1-2 porcije voća i 3-4 porcije povrća dnevno. Konzumacija fitosaharida (>450 g/dan) i unos voća smanjuju rizik od KVB-a za 14,2% i 6,7% [26-28].

Maslinovo ulje se nalazi u središtu piramide mediteranske ishrane. Idealan je izvor mononezasićenih masti, vitamina E, polifenola,

hlorofila i fitosterola, mikronutrijenta koji ispoljavaju brojne benefite na organizam, uključujući antiinflamatorne, antioksidativne, neuroprotektivne, antikancerogene, antidijabetičke, antimikrobne, i antisteatotske efekte [29-30]. Poseban protektivan potencijal ispoljavaju na nivou kardiovaskularnog sistema, jer doprinosi regulaciji lipidnog statusa, krvnog pritiska, osjetljivosti na insulin i kontrolu glikemije. Maslinovo ulje pokazuje veliki potencijal u pozitivnoj modulaciji sastava crijevne mikrobiote i mikrobno proizvedenih proizvoda, što je povezano sa prevencijom kardiometaboličkih bolesti [31]. Svakodnevna primjena maslinovog ulja u ishrani može značajno umanjiti rizik od KVB-a, moždanog udara, DMT2-a, ali i od opšteg mortaliteta. Maksimalna korist može se postići konzumiranjem između 20 i 30 g dnevno. U studiji koju su sprovedi Donat-Vargas i sar., utvrđeno je da dodatni unos maslinovog ulja od 25g/danu, umanjuje rizik od KVB-a za 16%, i rizik za DMT2-a za 22% [32].

Prema piramidi mediteranske ishrane, mlijeko i mliječni proizvodi su prehrambeni proizvodi čija se konzumacija preporučuje svakodnevno. Mliječni proizvodi su bogati visokokvalitetnim proteinima, vitaminima (riboflavinom, vitaminom D, vitaminom B-12), kalcijumom, kalijumom i magnezijumom, koji su značajni za održavanje mišićne mase, poboljšanje vaskularne funkcije, mineralizaciju kostiju, neuromuskularnu funkciju i doprinose opštem kardiovaskularnom zdravlju [33]. Fermentisani ili kultivisani mlečni proizvodi, poput jogurta, sadrže probiotske bakterijske kulture za koje se pretpostavlja da smanjuju proizvodnju trimetilamin-N-oksida, metabolita koji je rani prediktor metaboličkog sindroma, impliciranog kao uzrok ateroskleroze i KVB-a [34]. Rezultati sprovedenih studija sugerišu da unos fermentisanih mliječnih proizvoda za svakih 20 gr smanjuje rizik od incidence i mortaliteta od KVB-a [35]. U studijama koju su sprovedi Guo [36] i sard 2021, te Lu Yi saradnici 2025 godine [37], utvrđeno je da konzumacija mliječnih proizvoda ima značajan uticaj na smanjenje incidence hipertenzije, cerebrovaskularnih bolesti, povoljne efekte na serumski holesterol, triacilgliceride, krvni pritisak. Svakodnevna konzumacija mliječnih proizvoda ispoljava pozitivan efekat na antropometrijske parametre konkretno na vrijednost obima struka posebno kod žena. Žene

koje konzumiraju više od 1,9 porcija mliječnih proizvoda dnevno imaju 53% manju vjerovatnoću da imaju obim struka veći od 80 cm [38].

Zahvaljujući svom bogatom bioaktivnom sastavu, oraščasti plodovi ispoljavaju brojne pozitivne efekte na organizam. Visok procenat mononezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina, tokoferola i tokotrienola, fitosterola, sfingolipida, karotenoida, hlorofila i alkil fenola, i fenolna jedinjenja (uključujući flavonoide, fenolne kiseline, stilbene, lignane) ispoljavaju pozitivane efekte na kardiovaskularni, centralni nervni, respiratorni, endokrini sistem, uz značajnu ulogu u smanjenju rizika od nastanka malignih oboljenja [39]. Unos oraščastih plodova od preporučenih 28 g/dan, povezan je sa smanjenjem rizika od 21% za KVB-a (uključujući incidencu i mortalitet od koronarne bolesti srca, atrijsku fibrilaciju i mortalitet od moždanog udara), smanjenjem rizika od smrti od raka za 11% i smanjenjem smrtnosti od svih uzroka za 22% [40]. Svako povećanje ukupne konzumacije oraščastih plodova od 5 g/dan je povezano sa 3%, 6% i 25% manjim rizikom od raka pankreasa i debelog crijeva [41]. Unos oraščastih plodova doprinosi regulaciji svih biohemijskih parametara povezanih sa DM-a, uključujući glikemiju natašte, insulin u plazmi, glikozilirani hemoglobin (HbA1c) i oralni test tolerancije na glukozu (OGTT) [42].

Područje Mediterana ima bogatu ribolovačku tradiciju, što rezultira značajnom potrošnjom ribe. Riblje meso je bogato mnogim polinezasićenim masnim kiselinama koje ispoljavaju povoljne efekte na kardiovaskularni sistem. Polinezasićene masne kiseline obuhvataju dugolančane Ω -3, posebno eikozapentaensku kiselinu i dokozaheksaensku kiselinu, prvenstveno dobijene iz ribe i morskih plodova, kao i alfa-linolensku kiselinu, dobijenu iz različitih biljnih izvora. Polinezasićene masne kiseline ispoljavaju protektivnu ulogu na kardiovaskularni sistem, povećanjem nivoa lipoproteina visoke gustine, smanjenjem inflamatornog faktora, poboljšanjem srčanog ritma i krvnog pritiska, regulacijom dijasolnog punjenja lijeve komore i povećanjem vagusnog tonusa. [43]. Konzumacija ribe 3-4 puta nedjeljno, smanjuje rizik od nastanka koronarnih bolesti za oko 12%, dok manji unos ribe na nedeljnom nivou oko 100-150 gr, takođe smanjuju rizik od koronarnih bolesti, ali u značajno manjem procentu, od 4-7% [44]. U studiji koju su sprovedi

Mihan i sar. rizik od KVB-a bio je najniži kod umjerene količine ribe (tj. najmanje 175 g/nedjeljno, ili približno 2 porcije/nedjeljno), bez daljeg očiglednog smanjenja rizika sa većim unosom ribe (tj. >350 g/nedjeljno, ili >3-4 porcije/nedjeljno) [45].

Sa nutritivne tačke gledišta, meso sadrži sve esencijalne aminokiseline (što čini kompletan protein), bogato je nekim ključnim mikronutrijentima, kao što su vitamin B12, gvožđe, cink, selen, jod, vitamin D, a takođe ima i nezanemarljive količine esencijalnih masnih kiselina, posebno u posnim djelovima (npr. mononezasićene masne kiseline, polinezasićene masne kiseline dugog lanca omega-3, kao i konjugovana linolna kiselina) [46]. Povoljan uticaj na zdravlje organizma ispoljava bijelo meso, koje se po svom nutritivnim sastavu razlikuje od crvenog mesa u smislu manjeg procenta masti i gvožđa. Povoljan uticaj na organizam, bijelo meso ostvaruje smanjenjem rizika od nastanka KVB-a, DM-a, moždanog udara, karcinoma, kao i od mortaliteta svih uzroka [47]. Potencijalno korisni efekti a se ostvaruju ukoliko se u ishrani koristi sveže, neprerađeno i posno bijelo meso [48]. Posebno važan uticaj bijelog mesa ogleda se u prevenciji karcinoma. Veća konzumacija crvenog mesa povezana je sa 84% povećanim rizikom od hepatocelularnog karcinoma, dok je bijelo meso povezano sa 39% smanjenim rizikom, konzumacija crvenog mesa povezana je sa većim rizikom od raka dojke, dok primjena bijelog mesa u ishrani može smanjiti ovaj rizik [49]. Pozitivan efekat bijelo meso ispoljava i na regulaciju tjelesne težine, u smislu povoljnog efekta na redukciju prekomjerne tjelesne težine, naročito kod žena koje imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su gojazne [50].

Jaja su dobro poznati izvor holesterola u ishrani zbog čega je njihova prekomjerna primjena u ishrani bila osporavana krajem prošlog vijeka. Američko udruženje za srce (American Heart Association-AHA) u svojoj reviziji iz 2000. godine preporučivalo je konzumaciju holesterola manje od 300 mg/dan, kako bi se smanjilo povećanje holesterola u krvi, uprkos nedostatku konkretnih dokaza da konzumiranje jaja može izazvati povišen nivo holesterola. Najnovije Smjernice za ishranu Amerikanaca više ne postavljaju ograničenja u pogledu konzumiranja jaja, već umjesto toga zagovaraju konzumiranje jaja kao dio zdrave ishrane [51]. Jaje sadrži 177 mg holesterola, ali

samo 1.3 g zasićenih masti [52]. Lipidi u žumancima obuhvataju mješavinu zdravih nezasićenih masnih kiselina, uključujući trigliceride, fosfolipide, holesterol, lipoproteine visoke gustine (HDL), lipoproteine niske gustine (LDL) i lipoproteine veoma niske gustine (VLDL). LDL čini dvije trećine ukupnog žumanca i odgovoran je za njegova emulgatorska svojstva, dok proteini obezbjeđuju esencijalne aminokiseline. Žumanca služe kao značajan izvor esencijalnih vitamina kao što su A, B2, B6, B12, biotin, folna kiselina, D, E i K, zajedno sa mineralima poput kalcijuma, cinka, gvožđa, kalijuma, magnezijuma, joda, fluorida, selena i fosfora. Ovi vitamini i minerali igraju ključnu ulogu u održavanju vida, doprinoseći rastu kostiju i mišića, promovišući dobrobit i jačajući imunitet. Pored toga, sadrže antioksidante kao što su lutein i zeaksa. Proteini koji se nalaze u jajima, ispoljavaju mnogobrojne korisne efekte na organizam, koji se ogledaju u prevenciji malnutricije, poboljšanju funkcije skeletne muskulature, antiinfektivnim, hipotenzivnim, antikancerskim svojstvima i antigojaznim svojstvima [53]. Kada je riječ o potencijalnom protektivnom uticaju na kardiovaskularni sistem, akcenat se stavlja na količinu konzumiranih jaja. Rezultati studije koju su sprovedi Godos i sar. [54], otkrili su da umjeren unos jaja (4/nedjeljno) nije povećao rizik od KVB-a, dok je visok unos jaja (1/dnevno) povezan sa srčanom insuficijencijom. Još jedna studija, pokazala je da je umjereni unos jaja (5–6 nedjeljno) povezan sa smanjenim rizikom od KVB-a, uključujući 26% manji rizik od hemoragičnog moždanog udara i 12% manji rizik od koronarne bolesti srca [55].

Štetan efekat crvenog mesa na kardiovaskularno zdravlje je široko dokazan, prvenstveno zbog većeg sadržaja zasićenih masnih kiselina i holesterola. Konzumacija crvenog mesa je povezana sa rizikom od KVB-a, prvenstveno sa koronarnom bolesti srca, kao sa povećanim rizikom od mortaliteta svih uzroka. Redukcija unosa crvenog mesa za 3 porcije na nedeljnom nivou, smanjuje rizik od incidence akutnog infarkta miokarda, moždanog udara i DMT2-a [56]. Dodatni štetni faktori koji prate primjenu crvenog mesa u ishrani su povećane količine soli, nitrata i peroksinitrita koji mogu uticati na pojavu ateroskleroze i vaskularne disfunkcije koje predstavljaju predikktore KVB-a, sa posebnim uticajem na razvoj ishemijske bolesti srca [57]. Konzumacija crvenog mesa je

faktor rizika za nastanak hipertenzije. Zamjena jedne porcije dnevno crvenog mesa sa bijelim mesom, ribom, jajima ili mliječnim proizvodima, smanjuje rizik od nastanka hipertenzije za 8-15% [58].

Kategorija namirnica koju prema smjernicama mediteranske ishrane treba ograničiti su slatkiši. Slatkiši i druga zaslađena hrana imaju visok sadržaj energije i dodatog šećera, dok je sadržaj esencijalnih mikronutrijenata generalno nizak [59]. Konzumacija slatkiša ima brojne negativne zdravstvene efekte, uključujući rizik od gojaznosti, DM-a, i KVB-a, hipertenzije. Prema preporukama SZO-a, konzumaciju šećera treba ograničiti na manje od 5% ukupnog energetskeg unosa [60].

ZAKLJUČAK

KVB-a i dalje predstavljaju vodeći uzrok obolijevanja i umiranja u svijetu, pri čemu nezdrava ishrana ima značajnu ulogu među promjenjivim ili modifikabilnim faktorima rizika. Savremeni način života i promjene prehrambenih navika doprinijeli su povećanju učestalosti gojaznosti, dijabetesa melitusa i drugih metaboličkih poremećaja koji predstavljaju osnovu za razvoj KVB-a.

Mediteranska ishrana predstavlja jedan od najbolje proučenih i naučno potvrđenih

modela zdrave ishrane. Njene osnovne karakteristike podrazumijevaju visok unos integralnih žitarica, voća, povrća, mahunarki, orašastih plodova, maslinovog ulja i ribe, uz umjeren unos mliječnih proizvoda, jaja i bijelog mesa, te ograničenu konzumaciju crvenog mesa, industrijski prerađene hrane i slatkiša. Brojne epidemiološke, kohortne i intervencione studije pokazale su da pridržavanje mediteranskog obrasca ishrane doprinosi poboljšanju lipidnog profila, regulaciji arterijskog pritiska, smanjenju inflamacije i oksidativnog stresa, boljoj kontroli glikemije i smanjenju rizika od aterosklerotskih promjena.

Dostupni naučni dokazi ukazuju da mediteranska ishrana značajno smanjuje incidencu i mortalitet od KVB-a, ali i rizik od drugih hroničnih nezaraznih bolesti, uključujući DMT2-a, gojaznost i pojedine maligne bolesti. Zbog toga se njena primjena može smatrati jednom od najefikasnijih nefarmakoloških strategija u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih oboljenja. Promocija principa mediteranske ishrane kroz javnozdravstvene programe, zdravstveno vaspitanje i svakodnevnu kliničku praksu može doprinijeti unapređenju zdravstvenog stanja stanovništva i smanjenju opterećenja KVB-a

LITERATURA

1. Ingrassia M, Altamore L, Columba P, Raffermati S, Lo Grasso G, Bacarella S, et al. Mediterranean Diet, Sustainability, and Tourism—A Study of the Market's Demand and Knowledge. *Foods*. 2023; 12(13):2463.
2. Mentella MC, Scaldaferrì F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*. 2019 Sep 2;11(9):2059.
3. Ozsoy S, Sultanoglu N, Sanlidag T. The role of Mediterranean diet and gut microbiota in type-2 diabetes mellitus associated with obesity (diabetes). *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E87-E92.
4. Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E36-E43.
5. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 11;337:a1344.
6. Mazza E, Ferro Y, Pujia R, Mare R, Maurotti S, Montalcini T, Pujia A. Mediterranean Diet In Healthy Aging. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(9):1076-1083.
7. Ceraudo F, Caparello G, Galluccio A, Avolio E, Augimeri G, De Rose D, et al. Impact of Mediterranean Diet Food Choices and Physical Activity on Serum Metabolic Profile in Healthy Adolescents: Findings from the DIMENU Project. *Nutrients*. 2022 Feb 19;14(4):881.
8. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients*. 2021 Jun 12;13(6):2028.
9. Naureen Z, Bonetti G, Medori MC, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Foods of the Mediterranean diet: lacto-fermented food, the food pyramid and food combinations. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3): E28-E35.
10. Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, Berry EM, Lairon D, Ngo de la Cruz J, et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 25;17(23):8758.
11. Liu X, Shi L, Sun L. Grain Intake and Cardiometabolic Health-Towards Precision Nutrition. *Nutrients*. 2023 Oct 30;15(21):4605.
12. Liu J, Cai D. Causal relationship of cereal intake and type with cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Front Nutr*. 2024 Jan 23;10:1320120.
13. Zhu R, Xu H, Cai H, Wang S, Mao J, Zhang J, et al. Effects of cereal bran consumption on cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023 Oct;33(10):1849-1865.
14. Schacht SR, Olsen A, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A, Kyrø C. Whole-Grain Intake and Pancreatic Cancer Risk-The Danish, Diet, Cancer and Health Cohort. *J Nutr*. 2021 Mar 11;151(3):666-674.
15. Sivamaruthi BS, Alagarsamy K, Thangaleela S, Bharathi M, Kesika P, Chaayasut C. Composition, Microbiota, Mechanisms, and Anti-Obesity Properties of Rice Bran. *Foods*. 2023 Mar 18;12(6):1300.

16. Skeie G, Fadnes LT. Cereals and cereal products - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2024 Feb 14;68.
17. Sanders LM, Slavin J. Impact of Pasta Intake on Body Weight and Body Composition: A Technical Review. *Nutrients.* 2023 Jun 9;15(12):2689.
18. Ribet L, Kassis A, Jacquier E, Monnet C, Durand-Dubief M, et al. The nutritional contribution and relationship with health of bread consumption: a narrative review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2025;65(28):5698-5725.
19. Aghalari Z, Dahms HU, Sillanpää M. Evaluation of nutrients in bread: a systematic review. *J Health Popul Nutr.* 2022 Nov 14;41(1):50.
20. Svjetska zdravstvena organizacija [internet]. Ženeva:Svjetska zdravstvena organizacija;c2023[pristupljeno 15.02.2026].Carbohydrate intake for adults and children: WHO guideline. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073593>
21. Kim J, Tan LJ, Jung H, Roh Y, Lim K, Shin S. The association between fruit and vegetable consumption and metabolic syndrome in Korean adults: does multivitamin use matter? *Epidemiol Health.* 2022;44:e2022039.
22. Papaioannou KG, Kadi F, Nilsson A. Benefits of Fruit and Vegetable Consumption on Prevalence of Metabolic Syndrome Are Independent of Physical Activity Behaviors in Older Adults. *Nutrients.* 2022 Jan 9;14(2):263.
23. Tirani SA, Mirzaei S, Asadi A, Asjodi F, Irvani O, Akhlaghi M, et al. Associations of Fruit and Vegetable Intake with Metabolic Health Status in Overweight and Obese Youth. *Ann Nutr Metab.* 2023;79(4):361-371.
24. Guedes DP, Silva ALDS. Exercise and fruit/vegetable intake, and their associations with body weight status in university students. *Nutr Hosp.* 2021 Jun 10;38(3):545-554.
25. Naemi Kermanshahi M, Safaei E, Tutunchi H, Naghshi S, Mobarak S, Asadi M, et al. Fruit and vegetable intake in relation to gastric cancer risk: A comprehensive and updated systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Front Nutr.* 2023 Feb 6;10:973171.
26. Mesters I, van Keulen HM, de Vries H, Brug J. Intervention Fidelity of Telephone Motivational Interviewing On Physical Activity, Fruit Intake, and Vegetable Consumption in Dutch Outpatients With and Without Hypertension. *Int J Behav Med.* 2023 Feb;30(1):108-121.
27. Haider S, Wakolbinger M, Rieder A, Winzer E. Obesity, Fruit and Vegetable Intake, and Physical Activity Patterns in Austrian Farmers Compared to the General Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jul 27;19(15):9194.
28. Mekonen M, Gebremedhin S, Bikila D, Ashebir G, Baye K. Association of fruit and vegetable intake with predicted 10-year cardiovascular disease risk among hypertensive patients in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2023 Aug 28;13(8):e075893.
29. Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg.* 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E36-E43.
30. Katsiki N, Pérez-Martínez P, Lopez-Miranda J. Olive Oil Intake and Cardiovascular Disease Prevention: "Seek and You Shall Find". *Curr Cardiol Rep.* 2021 May 7;23(6):64.
31. Xia M, Zhong Y, Peng Y, Qian C. Olive oil consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Front Nutr.* 2022 Oct 18;9:1041203.
32. Donat-Vargas C, Sandoval-Insausti H, Peñalvo JL, Moreno Iribas MC, Amiano P, Bes-Rastrollo M, et al. Olive oil consumption is associated with a lower risk of cardiovascular disease and stroke. *Clin Nutr.* 2022 Jan;41(1):122-130.
33. Sharifan P, Roustaei R, Shafiee M, Longworth ZL, Keshavarz P, Davies IG, et al. Dairy Consumption and Risk of Cardiovascular and Bone Health Outcomes in Adults: An Umbrella Review and Updated Meta-Analyses. *Nutrients.* 2025 Aug 22;17(17):2723.
34. Murphy B, Talegawkar SA, O'Connor J, Kandula NR, Kanaya AM, Allison MA, et al. Association between dairy product intake and body composition among South Asian adults from the Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *Br J Nutr.* 2021 Oct 14;126(7):1100-1109.
35. Giosuè A, Calabrese I, Vitale M, Riccardi G, Vaccaro O. Consumption of Dairy Foods and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022 Feb 16;14(4):831.
36. Guo J, Givens DI, Heitmann BL. Association between dairy consumption and cardiovascular disease events, bone fracture and all-cause mortality. *PLoS One.* 2022 Sep 9;17(9):e0271168.
37. Lu Y, Sugawara Y, Hozawa A, Iwasaki M, Sawada N, Kanehara R, et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Association between dairy intake and all-cause and cause-specific mortality: a pooled analysis of 0.4 million Japanese adults from 10 population-based cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2025 Oct 14;54(6):dyaf180.
38. Murphy B, Talegawkar SA, O'Connor J, Kandula NR, Kanaya AM, Allison MA, et al. Association between dairy product intake and body composition among South Asian adults from the Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *Br J Nutr.* 2021 Oct 14;126(7):1100-1109.
39. Glenn AJ, Aune D, Freisling H, Mohammadifard N, Kendall CWC, Salas-Salvadó J, et al. Nuts and Cardiovascular Disease Outcomes: A Review of the Evidence and Future Directions. *Nutrients.* 2023 Feb 11;15(4):911.
40. Balakrishna R, Bjørnerud T, Bemanian M, Aune D, Fadnes LT. Consumption of Nuts and Seeds and Health Outcomes Including Cardiovascular Disease, Diabetes and Metabolic Disease, Cancer, and Mortality: An Umbrella Review. *Adv Nutr.* 2022 Dec 22;13(6):2136-2148.
41. Naghshi S, Sadeghian M, Nasiri M, Mobarak S, Asadi M, Sadeghi O. Association of Total Nut, Tree Nut, Peanut, and Peanut Butter Consumption with Cancer Incidence and Mortality: A Comprehensive Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Adv Nutr.* 2021 Jun 1;12(3):793-808.
42. Nishi SK, Vigiliouk E, Kendall CWC, Jenkins DJA, Hu FB, Sievenpiper J, et al. Nuts in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2023 Feb 9;15(4):878.

43. Jiang L, Wang J, Xiong K, Xu L, Zhang B, Ma A. Intake of Fish and Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2021 Jul 9;13(7):2342.
44. Giosuè A, Calabrese I, Vitale M, Riccardi G, Vaccaro O. Consumption of Dairy Foods and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Feb 16;14(4):831.
45. Mohan D, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, O'Donnell M, Hu W, et al. Associations of Fish Consumption With Risk of Cardiovascular Disease and Mortality Among Individuals With or Without Vascular Disease From 58 Countries. *JAMA Intern Med*. 2021 May 1;181(5):631-649. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.0036. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 May 1;181(5):727.
46. Damigou E, Kosti RI, Panagiotakos DB. White Meat Consumption and Cardiometabolic Risk Factors: A Review of Recent Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2022 Dec 7;14(24):5213.
47. Ramel A, Nwaru BI, Lamberg-Allardt C, Thorisdottir B, Bärebring L, et al. White meat consumption and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Food Nutr Res*. 2023 Dec 28;67.
48. Zhang H, Gan M, Wu Q, Dan H, Chen L, Niu L, et al. Red meat vs. white meat: A comparative analysis of histological characteristics, nutritional profiles, and health implications. *Food Chem X*. 2025 Oct 26;31:103211.
49. Connolly G, Campbell WW. Poultry Consumption and Human Cardiometabolic Health-Related Outcomes: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Aug 11;15(16):3550.
50. Mohseni GK, Mohammadi S, Aghakhaninejad Z, Tajadod S, Abbasi K, Askarpour SA, et al. Egg consumption and risk of cardiovascular disease: a PERSIAN cohort-based study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 Nov 30;23(1):588.
51. Antoni R. Dietary saturated fat and cholesterol: cracking the myths around eggs and cardiovascular disease. *J Nutr Sci*. 2023 Sep 11;12:e97.
52. Haward R, Chacko J, Konjeti S, Metri GR, Binoy BK, Haward R, et al. Debunking the Myth: Eggs and Heart Disease. *Cureus*. 2024 May 9;16(5):e59952.
53. Puglisi MJ, Fernandez ML. The Health Benefits of Egg Protein. *Nutrients*. 2022 Jul 15;14(14):2904.
54. Godos J, Micek A, Brzostek T, Toledo E, Iacoviello L, Astrup A, et al. Egg consumption and cardiovascular risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr*. 2021 Jun;60(4):1833-1862.
55. Qin C, Lv J, Guo Y, Bian Z, Si J, Yang L, et al. Associations of egg consumption with cardiovascular disease in a cohort study of 0.5 million Chinese adults. *Heart*. 2018 Nov;104(21):1756-1763.
56. Pan L, Chen L, Lv J, Pang Y, Guo Y, Pei P, et al. Association of Red Meat Consumption, Metabolic Markers, and Risk of Cardiovascular Diseases. *Front Nutr*. 2022 Apr 15;9: 833271.
57. Dong X, Zhuang Z, Zhao Y, Song Z, Xiao W, Wang W, et al. Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption, Plasma Metabolome, and Risk of Ischemic Heart Disease: A Prospective Cohort Study of UK Biobank. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 4;12(7):e027934.
58. Ba DM, Gao X, Chinchilli VM, Liao D, Richie JP Jr, Al-Shaar L. Red and processed meat consumption and food insecurity are associated with hypertension; analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey data, 2003-2016. *J Hypertens*. 2022 Mar 1;40(3):553-560.
59. Vepsäläinen H, Sonestedt E. Sweets and other sugary foods - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2024 Dec 30;68:10488.
60. Mooradian AD. Sugar or Sweetener? *South Med J*. 2024 Aug;117(8):513-516.

UDK 616.12-008.64
UDK 616.127-002-06
COBISS.SR-ID 203065609

TEŠKA DEKOMPENZOVALA SRČANA INSUFICIJENCIJA SA ANASARKOM ,OČUVANOM EJEKCIJOM FRAKCIJOM I GLOBALNIM LONGITUDINALNIM STREJNOM, UZROKOVANA TRANZITORNIM KONSTRIKTIVNIM PERIKARDITISOM I PRIDRUŽENIM HRONIČNIM MIJELOPROLIFERATIVNIM PROCESOM – prikaz kontraverznog slučaja sa potpunom kompenzacijom srca pod terapijom

Pavle Nešović (1), Dušan Bastać (1), Mila Bastać (2), Stanislav Tadić (2), Jasna Strajnić (2)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ“ ZAJEČAR; (2) „MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA“ ZAJEČAR

Sažetak: Uvod. Konstriktivni perikarditis predstavlja kompleksan kliničko-hemodinamski sindrom karakterisan ograničenjem dijasolnog punjenja srca usled patoloških promena perikarda-gubitak elastičnosti tkiva a ne tako često može biti u prolaznoj, tranzitornoj formi. Klinička prezentacija je u uznapredovaloj konstrikciji sistemska venska kongestija sa ascitesom hepatomegalijom i anasarkom, uz očuvanu sistolnu funkciju leve komore, zbog čega diferencijalno-dijagnostički može imitirati srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejectionom frakcijom (HFpEF), restriktivnu kardiomiopatiju ili druge uzroke prvenstveno desnostrane srčane insuficijencije ali i uz pleuralne izlive i kongestiju pluća kao znak dodatne insuficijencije leve komore. Ehokardiografska procena ima centralnu ulogu u prepoznavanju konstrikativne patofiziologije, ali definitivna dijagnoza kod kompleksnih slučajeva zahteva multimodalitetni pristup, nekada i biopsiju perikarda. **Prikaz slučaja.** Prikazujemo 73-godišnju pacijentkinju sa predhodnim bolestima arterijskom hipertenzijom, perikardijalnim adhezijama i malim inkasuliranim perikardnim izlivom iz 2014. godine, blagom mitralnom regurgitacijom (od 2014. godine), hroničnom bubrežnom insuficijencijom, dijabetes melitusom tipa 2 na insulinoterapiji i hipotireozom, kod koje se razvila teška globalna srčana insuficijencija sa dominantnim znacima sistemske venske kongestije. Na lični zahtev je dehospitalizovana sa Internog odeljenja ZC Zaječar. Kliničku sliku činili su ortopneja, obostrani pleuralni izlivi, ascites, hepatosplenomegalija, periferni edemi i anasarka. Ehokardiografski su registrovani očuvana sistolna funkcija leve komore (EF 60–70%), paradoksalni pokreti interventrikularnog septuma, zadebljanje perikarda 6–9 mm, paralelni pokreti listova perikarda, dilatacija i disfunkcija desne komore, značajna trikuspidna regurgitacija i plućna hipertenzija sa maksimalno registrovanim sistolnim pritiskom u desnoj komori (RVSP) od 76 mmHg. Nakon intenzivne dekongestivne terapije, uključujući intravenske diuretike, inotropnu pomoć infuzije dobutamina data je prema algoritmu za lečenje konstrikativnog perikardita kortikosteroidna i antinflatamatorna terapija. uradjene su i obostrane evakuacione pleuralne punkcije i konačno postignuto značajno kliničko i hemodinamsko poboljšanje. Paraleleno uz kortikoterapiju je uveden antiinflatamatorni nesteroidni antireumatik i kolhicin. Zbirni terapijski efekat je gubitak dispneje, potpuna klinička srčana kompenzovanost uz smanjenje telesne mase sa 77 kg na 52 kg tokom 28 dana, uz potpuno povlačenje pleuralnih izliva, ascitesa i perifernih edema, kao i smanjenje RVSP sa 76 na 44 mmHg. Tokom praćenja registrovana je progresivna leukocitoza od $50 \times 10^9/L$ pa preko $90 \times 10^9/L$ poznata od 2024. godine. Razmaz periferne krvi pokazao je prisustvo svih razvojnih oblika granulocitne loze sa predominacijom mijelocita i metamijelocita uz manje od 2% blasta, što je ukazivalo na hronični mijeloproliferativni proces. Konsultovan je hematolog ali je pacijentinja odbila hospitalizaciju na hematologiji u višoj ustanovi. **Zaključak.** Kod bolesnika sa izraženom sistemskom venskom kongestijom, hepatosplenomegalijom, ascitesom i očuvanom sistolnom funkcijom leve komore uz pleuralne izlive i plućnu kongestiju, potrebno je razmotriti konstrikativni perikarditis kao mogući uzrok srčane insuficijencije. Istovremeno prisustvo izražene leukocitoze teške splenomegalije i nalaza kompatibilnog sa hroničnim mijeloproliferativnim procesom otvara mogućnost sekundarnog perikardnog zahvatanja hematološkom bolešću. Ovaj slučaj ukazuje na značaj multidisciplinarnog pristupa i potrebu za potpunom hemodinamskom i hematološkom evaluacijom koja je u praksi nekad nemoguća.

Ključne reči: konstrikativni perikarditis; HFpEF; desnostrana srčana insuficijencija; plućna hipertenzija; hepatosplenomegalija; pleuralni izliv; leukocitoza; mijeloproliferativni proces.

UVOD

Konstriktivni perikarditis. Perikardna konstrikcija je hronično stanje koje karakteriše zadebljan, jako fibroziran i neelastičan, a često i kalcifikovan perikard, što dovodi do poremećenog dijasalnog punjenja srca. Termin konstriktivni perikarditis (KP) treba koristiti kada je perikardna konstrikcija udružena sa perikarditisom [1]. Konstriktivni perikarditis predstavlja posledicu hronične inflamacije perikarda i karakteriše se ožiljavanjem, fibrozom i potpunim gubitkom elastičnosti perikarda. Glavni simptomi su dispneja, edemi, ortopneja i zamor. Klasična klinička slika najčešće se odlikuje izolovanom desnostranom srčanom insuficijencijom, uz normalne ili gotovo normalne vrednosti natriuretskih peptida. Mogu se javiti znaci venske kongestije, hepatomegalija, pleuralni izlivi i ascites [2,3,4]. Konstriktivni perikarditis treba inicijalno lečiti empirijskom antiinflamatornom terapijom najmanje 3 do 6 meseci po preporukama evropskog kardiološkog društva iz 2025 godine [1,5]. Bolesnike kod kojih medikamentno lečenje nije dovelo do poboljšanja, kao i bolesnike sa perikardnom konstrikcijom koja nije udružena sa perikarditisom, potrebno je bez odlaganja uputiti na kardiohirurško lečenje tj. perikardiektomiju [1,5]. Teška hipotenzija može biti znak hroničnog perikarditisa sa konstrikcijom i srčanom tamponadom (CTP – constrictive tamponade physiology), koja se klinički manifestuje Bekovom trijadom: hipotenzijom, distenzijom jugularnih vena i prigušenim srčanim tonovima.

Prolazni ili tranzitorni konstriktivni perikarditis. Prolazna konstrikcija predstavlja oblik konstriktivnog perikarditisa (KP) sa prisutnom aktivnom inflamacijom koja se može povući nakon primene antiinflamatorne terapije ili spontano regresirati. Razvija se u toku perikarditisa sa ili bez perikardnog izliva (efuziono-konstriktivni perikarditis). U više od 50% slučajeva dolazi do povlačenja konstrikcije nakon sprovedene antiinflamatorne terapije [6,7,8]. Kod bolesnika sa novodijagnostikovanim konstriktivnim perikarditisom preporučuje se pokušaj lečenja antiinflamatornom terapijom u trajanju od 3 do 6 meseci pre upućivanja na perikardiektomiju [9,10]. Za dokazivanje aktivne inflamacije perikarda neophodna je primena biomarkera (npr. povišen C-reaktivni protein) i multimodalitetnog slikovnog prikaza, uključujući

kardiovaskularnu magnetnu rezonancu (CMR) [10,11].

Konstriktivna patofiziologija

Važno je razlikovati konstriktivnu patofiziologiju od stvarnih simptoma srčane insuficijencije [3,6,7,12]. Mogu biti prisutni ehokardiografski i hemodinamski znaci konstrikcije, kao što su: „septal bounce“ (paradoksalno ili naglo pomeranje interventrikularnog septuma), pomeranje interventrikularnog septuma u zavisnosti od respiratorne faze i Dopler karakteristike konstrikcije, pri čemu bolesnik može biti bez simptoma srčane insuficijencije. Neinflamatorni fenotip perikarditisa je oblik čija patogeneza, sa normalnim vrednostima C-reaktivnog proteina, nije poznata, a ovi slučajevi su često terapijski zahtevni i teže se leče [13].

Lečenje konstrikcije

U algoritmu za lečenje konstrikcije koriste se klinički podaci, biomarkeri i metode slikovne dijagnostike, uključujući CMR (kardiovaskularna magnetna rezonanca), CT (kompjuterizovana tomografija) i EKG (elektrokardiogram) [1,5].

Empirijska antiinflamatorna terapija opravdana je samo kod bolesnika kod kojih postoje dokazi perikarditisa na osnovu kliničkih kriterijuma, biomarkera i/ili nalaza slikovnih metoda. Stratifikacija konstriktivnog perikarditisa u odgovoru na terapiju

- *Nizak rizik:* klinička remisija nakon terapije, normalizacija nalaza na metodama slikovne dijagnostike.

- *Srednji rizik:* poboljšanje simptoma bez potpune remisije, delimična regresija znakova konstrikcije.

- *Visok rizik:* perzistentni simptomi, trajni znaci konstrikcije na slikovnim metodama.

Konstriktivni perikarditis predstavlja kompleksan klinički sindrom nastao kao posledica poremećaja dijasalnog punjenja srčanih komora usled zadebljanja, fibroze, inflamatornih promena ili drugih patoloških promena perikarda. Klinička slika zavisi od stepena i trajanja konstrikcije, a često dominiraju znaci sistemske venske kongestije, uključujući periferne edeme, ascites, hepatomegaliju, pleuralne izlive i intoleranciju napora. Pri tome sistolna funkcija leve komore može ostati očuvana, zbog čega razlikovanje od HFpEF i restriktivne kardiomiopatije može biti otežano [1,14].

Ehokardiografija ima centralnu ulogu u inicijalnom prepoznavanju konstriktivnog fiziološkog obrasca. Posebno su značajni paradoksalni pokreti interventrikularnog septuma, respiratorne promene dijastolnog punjenja, tzv anulus reverzus: veća brzina tkivnog doplera medialnog e' od lateralnog e' i određeni obrasci protoka kroz hepatične vene. Kombinacija više ehokardiografskih parametara povećava dijagnostičku pouzdanost, dok pojedinačni znaci nisu dovoljni za definitivnu dijagnozu [13].

Kod bolesnika sa očuvanom ejekcionom frakcijom srčana insuficijencija može biti posledica poremećaja dijastolne funkcije i povišenih pritisaka punjenja, pri čemu značajnu ulogu mogu imati i sekundarna plućna hipertenzija i insuficijencija desne komore. Savremeni kriterijumi za HFpEF zato zahtevaju, pored simptoma i očuvane ejekcione frakcije, objektivne dokaze strukturnih ili funkcionalnih abnormalnosti i/ili povišenih pritisaka punjenja [16].

Poseban dijagnostički problem u ovom slučaju predstavlja istovremeno postojanje izražene leukocitoze, hepatosplenomegalije i patoloških promena pleure i perikarda. U takvom kontekstu hematološki proces može imati značajnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi, uključujući infiltrativne i ekstramedularne procese. Međutim, nalaz periferne krvi sam po sebi nije dovoljan za postavljanje definitivne dijagnoze mijeloproliferativne neoplazme [17-21].

Cilj ovog prikaza je da prikaže složen klinički tok bolesnice sa teškom sistemskom kongestijom, očuvanom sistolnom funkcijom leve komore, ehokardiografskim znacima suspektne konstriktivne perikardijalne fiziologije, plućnom hipertenzijom i istovremenim nalazom izrazite leukocitoze kompatibilne sa mijeloproliferativnim procesom,

kao i dijagnostičke poteškoće u smislu nesaradnje pacijentkinje.

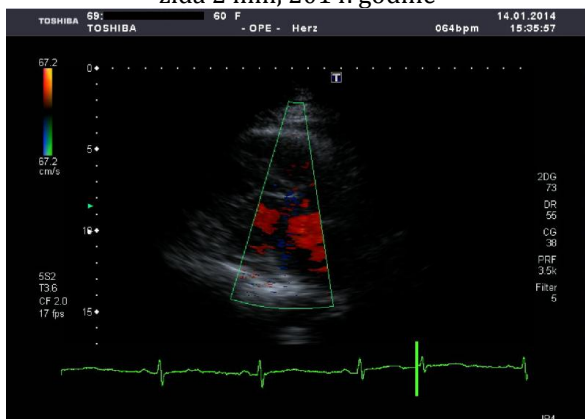
PRIKAZ SLUČAJA:

ANAMNEZA: Prikazujemo 73-godišnju pacijentkinju sa dugogodišnjim kardiovaskularnim problemima: hipertenzijom, mitralnom regurgitacijom, perikardijalnim adhezijama i malim perikardnim izlivom iz 2014. godine. Na osnovu donešene dokumentacije registruje se novonastala bubrežna bolest G3, 10 godina unazad ima dijabetesom melitusom tip 2 na insulinoterapiji, te hipotireozu i izrazitu leukocitozu. U maju 2026. godine bolesnica je hospitalizovana na Odeljenju interne medicine ZC Zaječar zbog osećaja nedostatka vazduha (dispneje) i dobila terapiju od koje nije osetila značajnije poboljšanje. Tokom 2 meseca posle hospitalizacije ove 2026. godine razvijala se izražena klinička slika sistemske venske kongestije sa ortopnejom, bilateralnim pleuralnim izlivima, ascitesom, perifernim edemima i hepatosplenomegalijom i tipična ANASARKA. 13.07.2026. godine, odnosno predhodnog dana pre prijema u Ordinaciju "Dr Bastać" je na lični zahtev dehospitalizovana sa Internog odeljenja Zdravstvenog Centra u Zaječaru.

GLAVNE TEGOBE su izrazito zamaranje, nemogućnost hodanja, nestabilnost, epizode nesvestice, osećaj jakog gušenja, teško disanje, kratak dah, povremeno probadanje u grudima i oticanje nogu.

Prvi kontakt je bio još 2014. godine - tada je ehokardiografski nađena blaga mitralna regurgitacija, raslojenost listova perikarda, sa adhezijama (Slika 1 i 2) na lateralnom zidu - znaci adhezivnog perikardita i mali inkapsulirani izliv iza posteriornog zida 2 mm. Tkivni doppler je pokazao da su: sistolne i dijastolne brzine anulusa redukovanih vrednosti, E/e' odnos 10,6 graničan. Laboratorijski jedino dominira trombocitopenija a od tada je na terapiji bisoprololom od 2,5 mg. Trombocytopenia,

Slika 1. mali inkaspulirani izliv iza posteriornog zida 2 mm, 2014. godine



Slika 2. blaga mitralna regurgitacija, 2014. godine



Sada na prijemu ne daje podatke i nema dokumentaciju da je bila hospitalizovana na hematologiji Kliničkog Centra Niš 2024. godine. Kasnije se heteroanamnestički saznaje da je urađena biopsija kostne srži ali uzorak nije bio dijagnostički. Ona je odbila predloženo dalje lečenje i otpuštena je sa dijagnozom spelnomegalije i suspektna hronična mijeloidna leukemija. Imala je i operaciju žučne kese laparskopski sa komplikacijama i konverzija u klasičnu laparotomiju zbog kalkulusa u hloedohusu.

AKTUELNA predhodna terapija: spironolacton 100mg 2x1, Bisoprolol 2,5mg 1x1, Empagliflozin 10mg 1x1, Ramipril- 5mg 1x1/2, Tiroxin 25mcg 2x1, Furosemid forte 500mg 1x1.

STATUS PRESENS NA PRIJEMU: 14.07.2026 – inspekcijom se utvrđuje ekstremna dispneja, Tahipneja, vene na vratu nabrekle, orthopnoea- može da legne, u celini otežan pregled. Krvni pritisak bio je 130/70 mmHg, telesna masa 77 kg, a SpO₂ 95%. Odbija hospitalizaciju i slanje u tercijarnu ustanovu (pismena izjava).

COR: Fr 75 min, tonovi mukli, ritam pravilan, sistolni regurgitacioni šum nad Erbom 2/6. **PULMO:** disajni zvuk bazalno obostrano oslabljen, perkutorna tmulost do oba angulusa skapule, rano i kasnoinspiratorni pukoti iznad

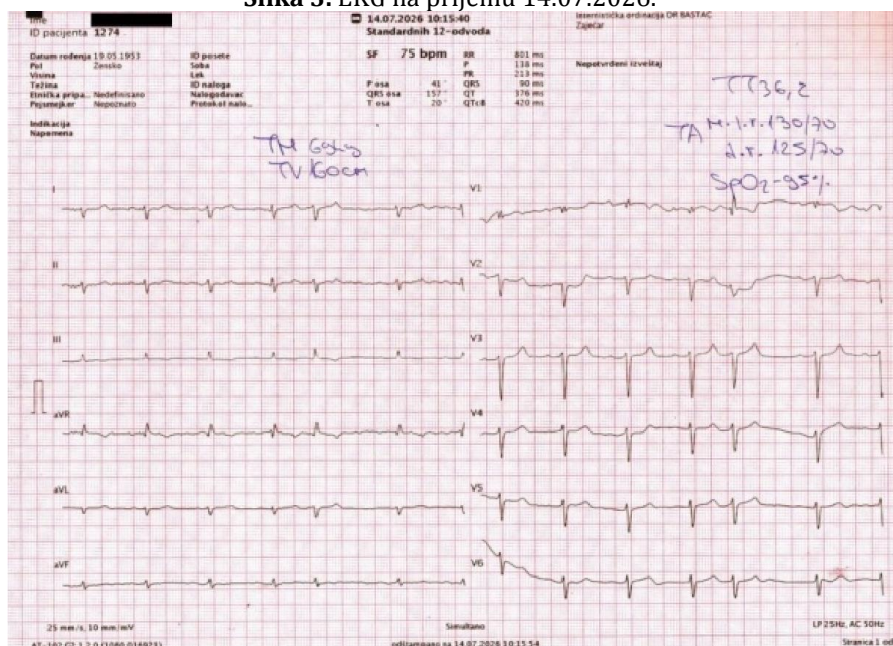
tmulosti, znaci velikih pleuralnih izliva obostrano (hidrotoraksa). **ABDOMEN:** Mek i neosetljiv na palpaciju. Jetra se palpira 4 cm ispod DRL, slezina se palpira do 4 cm ispod LRL. **EKSTREMITETI:** veliki hladni testasti edemi potekolenica 3+, menzuracija obima: leva noga 50/39/27cm, desna noga 47/36/27cm, pulzacije perifernih arterija se simetrično palpiraju.

LABORATORIJSKE ANALIZE NA PRIJEMU 14.07.2026.

Urađeno na hitno "point of care" laboratorijske analize u Internističkoj ordinaciji "Dr Bastać" **gde dominira:** jako visok N-terminalni pro-B tip natriuretskog peptida (NT-proBNP 1175 pg/mL), znaci bubrežne disfunkcije uz kreatinin 122 µmol/L i GFR 37 mL/min/1,73 m², kao i hiponatremija od 130 mmol/L. hyperurikaemia: 774 µmol/L, albumini normalni 37 g/L, leukociti 55x10⁹ /cm³, neutrofilija 84%.

EKG NA PRIJEMU: sinusni ritam sa čestim supraventrikularnim ekstrasistolama SVES, FR 75/min, mikrovoltaza R zubaca, bez progresije R do v6 uz duboke S, ekstremno desna osovina sa inkompletnim blokom desne grane, QRS trajanje 90ms i QTc interval 420ms normalan, zbirni vektor depolarizacije desnostran, rS u D1-2, aVL. rsr u V1, bez progresije R do V6, duboki S u V2-V6 i bez ST promena.

Slika 3. EKG na prijemu 14.07.2026.



Ehsonografija pleaura i pluća i ehokardiografija na prijemu (tehnički otežana zbog ortopneje)

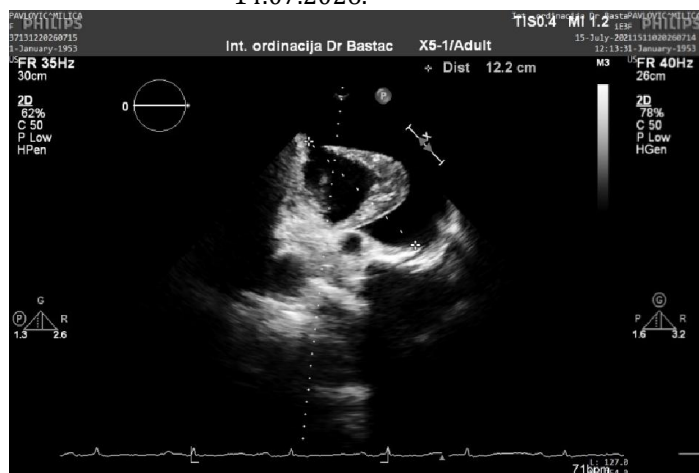
levo -debljina pleuralnog izliva cc 9,7cm x 12,4cm x 7,6cm, desno - izliv cc 5,3cm x 9,1cm x 4,4cm

Ascites minimalni desno između jetre i bubrega 11 mm -12 mm, u Duglesovom špagu 9 mm (Slika 4 i 5).

Ehokardiografskim pregledom registrovana je dilatirana leva pretkomora, umerena mitralna regurgitacija (MR), vena kontrakta MR 4mm uz normalne dimenzije leve komore. Interventrikularni septum pokazivao je paradoksalne pokrete-septal bounce shift a

registrovana je očuvana sistolna funkcija leve komore, (Teicholtz EF=76%, a EF Biplejn Simpson rule 65%, Slika 4). Izmerena je i dijasolna disfunkcija poremećaj relaksacije i komplijanse ($E/e' = 21,8$, $E/A = 2,0$ i $DTE = 113ms$) (Slika 5). Desna komora bila je lako dilatirana, uz **TAPSE snižen 12 mm** i značajnu trikuspidnu regurgitaciju TR 3+ i znake umerene plućne hipertenzije: povišen sistolni pritisak desne komore RVSP=52 mmHg, **Perikardijalni listovi bili su raslojeni i paralelno pokretni, uz zadebljanje perikarda: iza posteriornog zida leve komore 7-8 mm-/** (Slike 6 i 7) / [12,2,13].

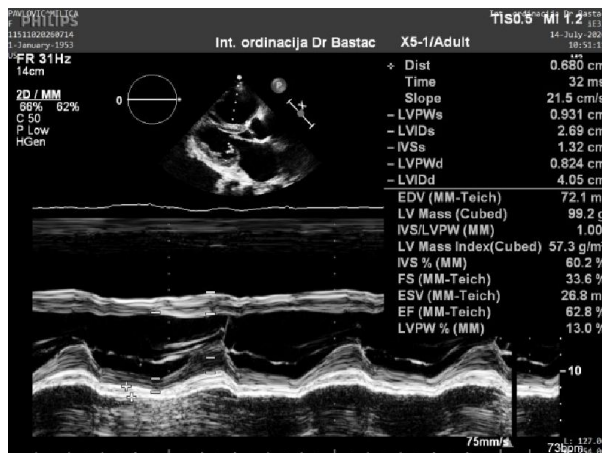
Slika 4. Kolabirana plućni parehim u izlivu 14.07.2026.



Slika 5. Veliki "gust" pleuralni izliv 14.07.2026.



Slika 6. Paradoksalni pokreti septuma 14.07.2026.



Slika 7. Respiratorna varijacija mitralnog protoka pojačana >30% 14.07.2026.



Sutradan 15.07.2026. pacijentkinja i dalje ortopnoična i sa 3 kg manje i anasarkom.

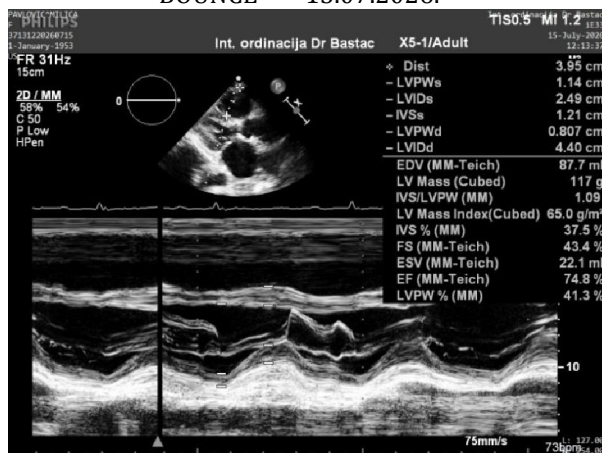
Tada je dopunjen ehokardiografski pregled (Tabela 1). Ehokardiografski su registrovani očuvana sistolna funkcija leve komore, EF 60 do 70%, paradoksalni pokreti interventrikularnog septuma, (Slika 6 i 8) i zadebljanje perikarda 6–9 mm, paralelno kretanje listova perikarda, dilatacija i disfunkcija desne komore, (Slika 9) značajna trikuspidna regurgitacija i plućna

hipertenzija sa porastom RVSP na 76 mmHg. Nalaz je interpretiran kao sindrom globalne dekompenzovane srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom leve komore (HFpEF) uz dominaciju insuficijencije desne komore, sekundarnu plućnu hipertenziju i znake konstriktivne perikardijalne patofiziologije - strejn reverzus (Slika 8) i respiratorna varijacija dopler protoka veća od 25% (Slika 7 i 9). Pobuđena je sumnja na konstriktivni perikarditis [1,13,14].

Tabela 1. dopunjen ehokardiografski pregled tKIVNI DOPLER I STREJN

	1	2	REF VR 1	REF VR 2
Septalni e' (brzina mitral anulusa Tkivni dop PW) / S'sistolna brzina [cm/s]	4,6/26	7,6	≥ 8	> 6
Lateralni e' (brzina mitral anulusa Tkivni dop PW)/ S'sistolna brzina [cm/s]	6,5/16,7	8	≥ 10	> 6
E/e' srednje (normalno ≤8)	21,3		granična 9 - 13 povišen ≥14	
S' trikuspidnog anulusa / E' trikuspidnog anulusa [cm/s]	3,8	5,8	9,5 - 18	> 10
4C longitudinalni strejn je veći u septalnom bazalnom segmentu -33% od lateralnog bazalnog segmenta 29% ZNAK STREJN REVERZUS				

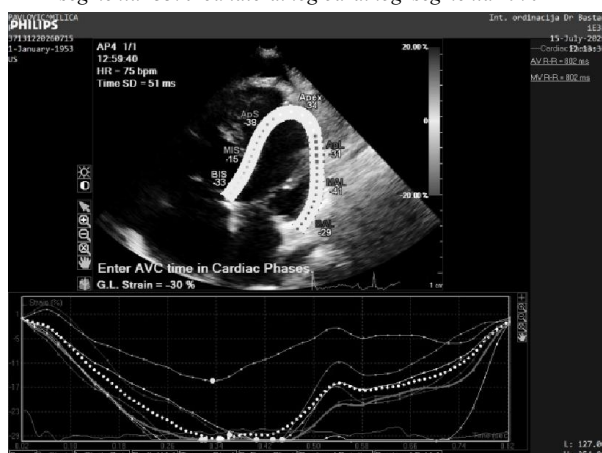
Slika 8. Paradoksalni pokreti septuma SEPTAL BOUNCE 15.07.2026.



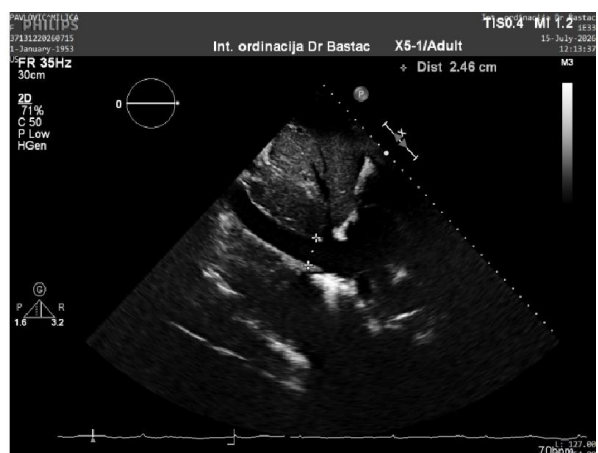
Slika 9. Dilatacija desne komore koja je veća od leve komore 15.07.2026.



Slika 10. znak **strejn reverzus** za konstriktivni perikardit 4C longitudinalni strejn je veći u septalnom bazalnom segmentu -33% od lateralnog bazalnog segmenta 29%



Slika 11. Dilatacija vene cavae inferior 25 mm bez inspiratornog kolapsa za 50% . 15.07.2026.



Posle obe evakuacione pleuralne punkcije urađen je biohemijski **nalaz pleuralnog punktata** 15.07.2026. jasan

transudat, istovremeno je ultrazvukom abdomena registrovana splenomegalija, sa slezinom prečnika oko 17–18 cm [4,17,18].

Tabela. 2. biohemijski nalaz pleuralnog punktata

Ukupni proteini U PUNKTATU	18	g/L	60 - 85
Albumini U PUNKTATU	13	g/l	33-55
Globulini	5	g/l	12-40

DEKURSUS I TERAPIJA

Inicijalna urgentna parenteralna terapija u formi dnevne bolnice u Int ordinaciji dr Bastac

Zbog kliničke slike anasarke, ascitesa i bilateralnog hidrotoraksa uvedena je intenzivna dekonjestivna terapija, uključujući intravensku primenu furosemda, spironolakton i SGLT2 inhibitor, uz dalju korekciju terapije prema kliničkom stanju [1,16].

Terapijski tok: Intenzivna dekonjestivna terapija, potpomognuta terapijskim evakuacionim pleuralnim punkcijama obostrano (500 ml i 350 ml) dovodi do obrta u lečenju i potpunog gubitka dispneje 4. dana lečenja uz dobre regresije edema uz velike doze furosemda, spironolakton i empagliflozina, (uz pauziranje antihipertenziva za vreme lečenja u okvirima dnevne bolnice a zbog težih epizoda e

hipotenzije), bila je praćena značajnim kliničkim poboljšanjem.

terapiju (IV th) u sklopu dnevne bolnice Internističke ordinacije "DR BASTAĆ" (Tabela 3).

Ključna dinamika u terapiji i terapijskom odgovoru na intenzivnu intravensku

Tabela 3. Pregled kliničkog toka i glavne intenzivne IV th u sklopu dnevne bolnice Ordinacije "DR BASTAĆ"

	13. i 14.07..	15. i 16.07.	17.07.	I DALJE
	Doza 4 amp (80 mg) IV Furosemda /100 ml 0,9%NaCl, II doza -6 amp (120 mg) Furosemda Metilprednizolon 40 mg + 40 mg doza 8amp (160mg) Furosemda +kalijum +Mg	50 mg Dobutamina U 200 ml 0,9% NaCl ZA 4 SATA, Amp furosemid 3 x 80mg METILPREDNIZOLON 40mg + K+Mg PLEURALNA PUNCIJA DESNO 500 ML PUNCIJA LEVO 350 ML 500 ML	50 mg Dobutamina U 200 ml Na Cl ZA 4 SATA, Amp furosemid 3 x 80mg METILPREDNIZOLON 40 mg + K+ Mg TADA SE STANJE POBOLJŠAVA i uspostavlja intenzivna diureza	Prelazak na Per os th: Bisoprolol, Amiodaron, Dilacor, Forxiga, Entresto, Spironolakton, Furosemd forte 500 mg Euthyrox, Pronison, Alopurinol, Kolhicin, Plavix, Nolpaza, K, Mg,,
DIUREZA prema smanjenju telesne mase	1 kg manje	3 kg manje	ukupno 6 kg manja telesna masa	25 kg za 28 dana
TA	130/70	100/65	100/65	105/60
PULS	87/min	92/min	79/min	92/min
DISANJE	ORTOPNEA	ORTOPNEA	dispneja	Bez dispneje
EDEMI , JETRA, ASCITES , PULMO	Edemi potkolenica ++, prisutan ascit, pleuralni izliv obostrano	Edemi potkolenica +, pleuralni izliv obostrano	Edemi potekolenica +, bez ascita, pleuralni izliv obostrano	Bez edema, bez pleuralnog izliva, bez ascita

Tokom narednih dana registrovano je kliničko poboljšanje uz intenzivnu diurezu i značajnu regresiju tegoba (Tabela 3).

Tabela 4. 17.07.2026. Tkivni dopler i funkcija desne komore - Slabo izražen ali ipak prisutan znak - ANULUS REVERZUS.

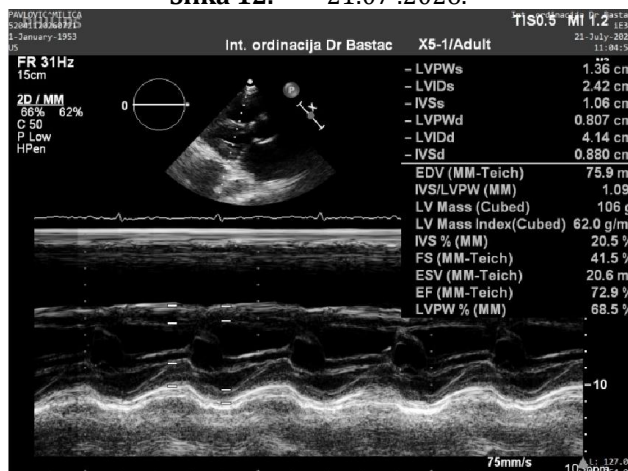
Septalni e' (brzina mitral anulusa Tkivni dop PW) / S'sistolna brzina [cm/s]	5,7		≥ 8
Lateralni e' (brzina mitral anulusa Tkivni dop PW)/ S'sistolna brzina [cm/s]	4,5		≥ 10
TAPSE	15	>17mm	
Area desne pretkomore (DP) [cm2]	25	<18	

KONTRONI PREGLED 21.07.2026.

Ehokardiografski je i dalje registrovana očuvana sistolna funkcija leve komore, EF 73% po Teicholzu i približno 60% po Simpsonu, uz poremećaj relaksacije i sniženu komplijansu. Desna komora bila je MANJE dilatirana, RVSP je iznosio 76 mmHg, uz TR 3+, dok je perikard

ostao zadebljan, sa debljinom do 9 mm. Diastolna disfunkcija se održava: E/e' iznosio je 21,8. Dana 21.07.2026. godine telesna masa iznosila je 68 kg. Pacijentkinja navodi manje zamaranje i smanjenje edema nogu [1,13].

Slika 12. 21.07.2026.



Na pregledu 21.07.2026. (Slika 12) opisana je ponovo očuvana sistolna funkcija leve komore uz nalaz koji je interpretiran kao konstriktivni perikarditis, sa izraženom trikuspidnom regurgitacijom, plućnom hipertenzijom i insuficijencijom desne komore.

Kombinacija kliničke sistemske kongestije, perikardijalnog zadebljanja i paradoksalnog septalnog pokreta opravdava sumnju na konstriktivnu fiziologiju, ali sama morfološka promena perikarda nije dovoljna za definitivnu dijagnozu [1,2,13].

Tabela 5. Serijsko ehokardiografsko praćenje (14.07-11.08.2026.)

Parametar	14.07.	17.07.	21.07.	25.07	11.08.
LK EDD (mm)	40 b mod	49	41	41/4c40	44
LK ESD (mm)	27	23	24	22	29
EF (%)	69	76	73	78	63
Masa LK (g)	99	118	106	90	140
LVMI (g/m ²)	57	67	62	54	92
E talas (m/s)	1,1	1,2	0,75	1,14	0,80
E/A odnos	1,3	2,0	1,4	1,8	1,7
e' medijalni septalni			3,0	8,7	
e' lateralni					
E/e'	21,3	21,8	21,8	21,9	15,0
GLS 4c	-30			-21	
TAPSE (mm)	-	12	9		16
DK bazalni dijametar (mm)	39	45	46	45	45
Površina DP (cm ²)	-	25	24		21
TR Vmax (m/s)	3,8	2,8	3,7	4,0	3,3
TR Gmax (mmHg)	57	32	56	64	44
RVSP/SPDK (mmHg)	77	52	76	74	44
VCI eksp./insp. (mm)	-	26/16	23/17	20/10	17/7
Jetra CC (cm)	17,8	15	17	17	16
Mitralna regurgitacija	2+ blaga	2+ blaga	2+ blaga	2+blaga	2-3+ umerena
Trikuspidna regurgitacija	3+ umerena -	3+ umerena	3-4+	3+	najmanje umerena
Ascites	+	minimalni	bez	Bez	Bez

Nalaz CT skenera toraksa (Dr Stanislav Tadić) hidrotoraksi, kongestija pluća, bez infiltrata pluća i izražena hepatomegalija i, splenomegalija, mali ascites [1,13].

Serijska ehokardiografska evaluacija pokazala je najpre povećanje plućne hipertenzije sa poboljšanjem funkcije leve komore i dekongestijom 21.07.2026. godine (RVSP 76 mmHg, TAPSE 9 mm, TR Gmax 56 mmHg), i uz

odlično kliničko poboljšanje (dilataciju desne pretkomore 25 mm i 44 komore, značajnu redukciju hepatomegaliju i znakova sistemske venske kongestije..

LABORATORIJSKE ANALIZE KRVİ

Donešeni nalazi od 13.07.2026. - Evidentirana izrazita leukocitoza. Broj leukocita iznosio je 55,0 ×10⁹/L, uz 84% granulocita, dok je

21.07.2026. registrovano $58,8 \times 10^9$ /L leukocita,
uz 75,2% granulocita.

Tabela 6 . Dinamika laboratorijskih parametara (13–21.07.2026.)

Parametar	13.07.2026	14.07.2026	21.07.2026
Eritrociti ($\times 10^{12}$ /L)	-	5,0	5,4
Hemoglobin (g/L)	143	152	159
Leukociti ($\times 10^9$ /L)	55	Error	58,8
Neutrofili / Granulociti (%)	84	error	75,2
Limfociti (%)	10	error	16,4
Trombociti ($\times 10^9$ /L)	293	163	166
CRP (mg/L)	-	17	41,9
Glukoza (mmol/L)	5,1	4,76	11,4
Urea (mmol/L)	8,1	14,3	10,8
Kreatinin (μ mol/L)	97	122	69
GFR (mL/min/1,73 m ²)	48	37	72,3
Mokraćna kiselina (μ mol/L)	-	774	536
AST (U/L)	36	31	30
Albumini (g/L)	41	37	40
Ukupni proteini (g/L)	-	59	66
LDH (U/L)	962	-	-
TSH (mIU/L)	36,84	-	-
FT4 (pmol/L)	10,77	-	-
FT3 (pmol/L)	3,39	-	-
NT-proBNP (pg/mL)	-	1175	-

Imunološka obrada sprovedena
23.07.2026. godine nije pokazala laboratorijske

pokazatelje sistemske autoimunske bolesti: ANA
0,8 COI, anti-CCP <3,5 U/mL i dsDNA 12,1 U/mL.

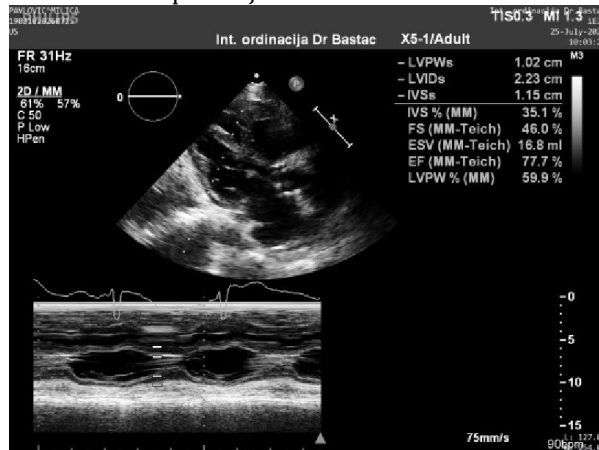
Tabela 7. . Imunološka obrada.

	<i>dobijene vr.</i>	<i>jedinice</i>	<i>referentne vrednosti</i>
s-Antitela na ciklične citrulinisane peptide (anti-CCP)	<3,5	U/ml	<5,0
ANA antinuklearna at	0,8	COI	Negativan : <1,0 Granično pozitivan : 1,0-1,2 Pozitivan : >1,2
Ds DNA at	12,1	U/ml	<20,0

Slika 13. Velika redukcija pleuralnog izliva posle punkcije 25.07.2026.



Slika 14. Velika redukcija pleuralnog izliva posle punkcije 25.07.2026.



Tokom praćenja do 11.08.2026. godine registrovano je značajno smanjenje sistolnog pritiska u desnoj komori (RVSP ili SPDK 44 mmHg) i poboljšanje funkcije desne komore (TAPSE 16 mm), uz redukciju dimenzija jetre i inferiorne vene kave, tj. odličnoj regresiji kongestije. Dijastolna funkcija leve komore se popravlja E/e' (od 21 na 15), i postoji blag ANULUS REVERZUS ZNAK umerena mitralna regurgitacija (2-3+) i rezidualna plućna hipertenzija, što ukazuje na trajno prisutnu dijastolnu disfunkciju i hronično opterećenje desnog srca [1,13].

Na kontroli 11.08.2026. godine kliničko stanje bilo je značajno bolje, uz gotovo potpuno povlačenje perifernih edema i odsustvo bilateralnog pleuralnog izliva na ehokardiografskom pregledu. Istovremeno je registrovano poboljšanje parametara funkcije desne komore i smanjenje procenjenog pritiska u desnoj komori sa 76 na 44 mmHg.

Telesna masa je prema dokumentovanim merenjima smanjena sa 77 kg na 52 kg. Ovaj pad telesne mase treba tumačiti prvenstveno u kontekstu izrazite prethodne

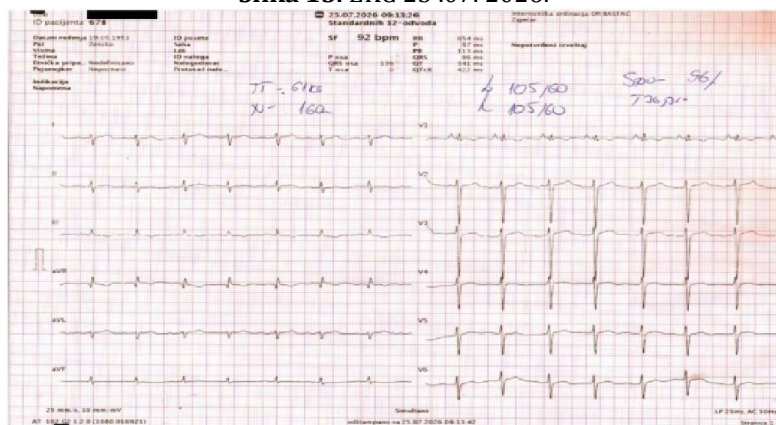
retencije tečnosti i intenzivne dekonjestivne terapije. Pleuralni izlivi više nisu bili registrovani [1,13].

HEMATOLOG - Međutim, hematološki problem je perzistirao. Dana 13.08.2026. razmaz periferne krvi pokazao je prisustvo svih elemenata granulocitne loze, sa predominacijom mijelocita i metamijelocita i blastima do 2%. Eritrociti i trombociti morfološki su opisani kao uredni, dok su bili zastupljeni svi elementi granulocitne loze, sa dominacijom mijelocita i metamijelocita. Blasti su činili do 2%. Nalaz je ocenjen kao kompatibilan sa mijeloproliferativnim procesom, uz preporuku upućivanja u Kliniku za hematologiju radi dalje dijagnostike.

S obzirom na savremene klasifikacije mijeloidnih neoplazmi, ovaj nalaz ne predstavlja definitivnu hematološku dijagnozu, već osnov za dalju morfološku, molekularnu i kliničku evaluaciju [17,18].

Nalaz je ocenjen kao kompatibilan sa mijeloproliferativnim procesom, uz preporuku dalje dijagnostike.

Slika 15. EKG 25.07.2026.



Prikaz data per os kućna th pri otpustu iz dnevne bolnice Ord Dr Bastać (Tabela 8).

Tabela 8. per os kućna th .11.08.2026.

lek	ujutru	podne	veče	komentar
Bisoprolol tbl 2,5 mg	1+1/2			posle jela
Amiodaron tbl	0		0	
Digoksin tbl	1/2			
Dapagliflozin 10 MG	1			posle jela
spironolacton 100mg ,	1/2			posle jela
furosemid forte 500 mg	1			
Euthrox 25mcg ,	1		1	pre jela
Klopidoogrel 75 MG	1			posle jela

Alopurinol 100 mg	2		2	
Colhicin 0,5 mg	1		1	
Pronizon 20 mg	1			
Pantoprazol 40 mg	1		1	posle jela
kalium pulvis 1 g		1		
Insulin 12 J				uveče
magnezijum 400 mg	1			

Kontrola 03.10.2026. - posle 80 dana od početka bolesti

Na naš poziv pacijentkinja se javlja sa izjavom da se jako dobro oseća, negira tegobe od značaja za kardiovaskularni sistem. U periodu između poslednje dve kontrole je bila hospitalizovana 2 nedelje u OB Zaječar zbog progresije leukcitoze (KKS na hospitalizaciji Leu 147 x 10⁹), ali bez konačne dijagnoze i sa indikacijom za dalje sagledavanje hematologa koje pacijentkinja ponovo odbija.

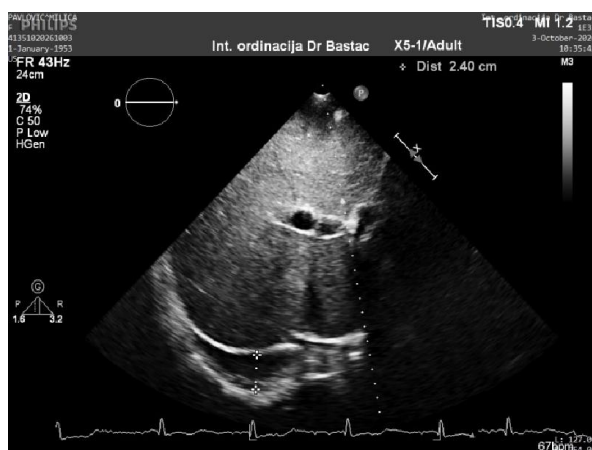
Klinički pregled - blago pogoršanje u odnosu na 11. avgust, kada je bila sasvim kardijalno kompenzovana.

Cor: Fr 75/min, tonovi jasni, ritam nepravilan, česte SVES sistolni regurgitacioni šum 3/6, p.max nad Erbom. Pulmo: disajni zvuk normalan, bazalno desno oslabljen, rano i kasnoinspiratorni pukoti, bazalno krepitacije, Ekspirijum nije produžen. Abdomen: mek i neosetljiv na palpaciju. Jetra meke konzistencije, respiratorno pokretna, palpira se 10 cm ispod DRL, slezina tvrde konzistencije, palpira se 19 cm ispod LDL. Ekstremiteti: testasti edemi potkolenica ++, pulzacije perifernih arterija se simetrično palpiraj.

CRP 6.4, (norm do 5 mg/l), lako povišen

KKS: Hgb106, Er 3.57, Le 65.0, Kreatinin 170, GFR 25.6, Mokraćna kiselina 508, K jon 5.9, HbA1c 5.6, BNP 395. Zaključak: Održava se značajno poboljšanje, smanjene plućne

Slika 16. Minimalni pleuralni izliv 03.10.2026.



hipertenzije popravljena dijasolna funkcija, IAS ispučen ka levoj pretkomori. Regstruje se TR 3+, septum pravi paradoksalne pokrete. Perikard sada smanjene debljine na Trodimenzionalnoh ehokardiografiji 3D/4D 3,6 do 5,8 mm, neravnomerno zadebljan (i u odnosu na 8 do 9 mm na početku bolesti) i raslojen, bez perikardnog izliva.

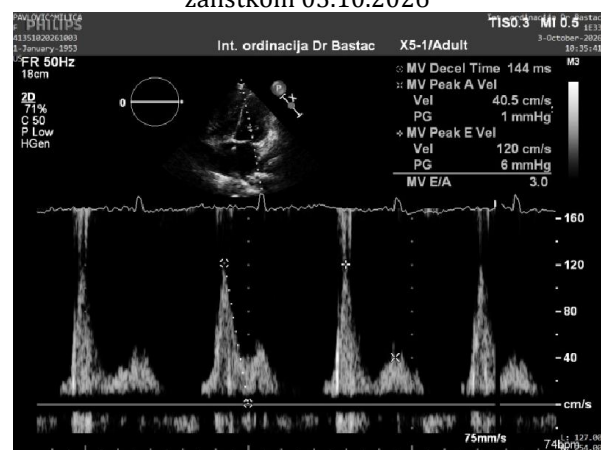
Regstruje se blaga do umerena mitralna regurgitacija MR 2+. Parametri dijasolne funkcije: oštećena relaksacija i snižena komplijansa. Leva komora normalnih endokavitarnih dimnezija BEZ hipertrofije miokarda i sa očuvanom globalnom sistolnom funkcijom. EF=78%.

Ehosonografija pleure: minimalni pleuralni izlivi obostrano. Levo pleuralna efuzija u srednjoj skapularno linija bazalno iznad jetre 2cm, u srednjoj aksilarnoj 5mm, u zadnjoj aksilarnoj 11mm, u prednjoj aksilarnoj liniji 4mm. Desno efuzija u srednjoj skapularnoj liniji 2,4 cm, zadnja aksilarna linija 14 mm, srednja aksilarna 15 mm

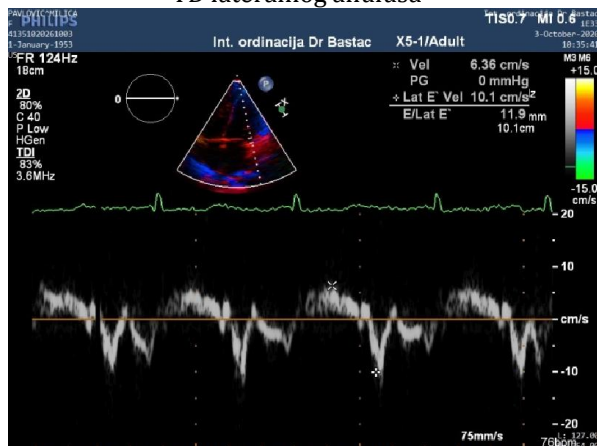
Ehosonografija pluća: Bazalno oko 8 B linija. desno a levo, B linije 7, od angulusa skapule A linije-bez kongestije.

Posto je pacijentkinja prekinula NSAIL, kortikoterapiju i kohicin samoincijativno došlo je do blagog poboljšanja, pa je bolesnici objašnjeno da je jako važno da tu terapiju uzima do 6 meseci.

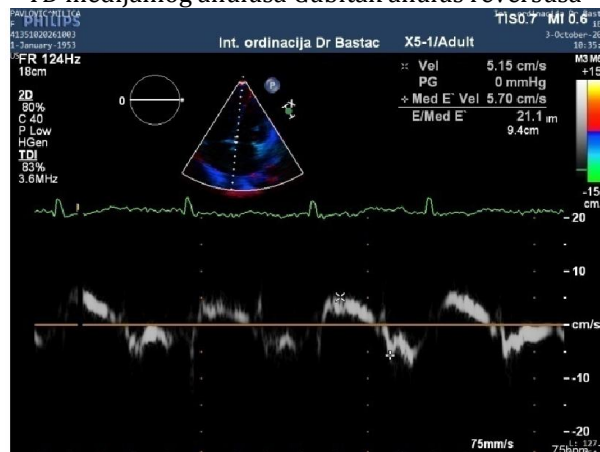
Slika 17. Bez respiratornih varijacija nad mitralnim zalistkom 03.10.2026



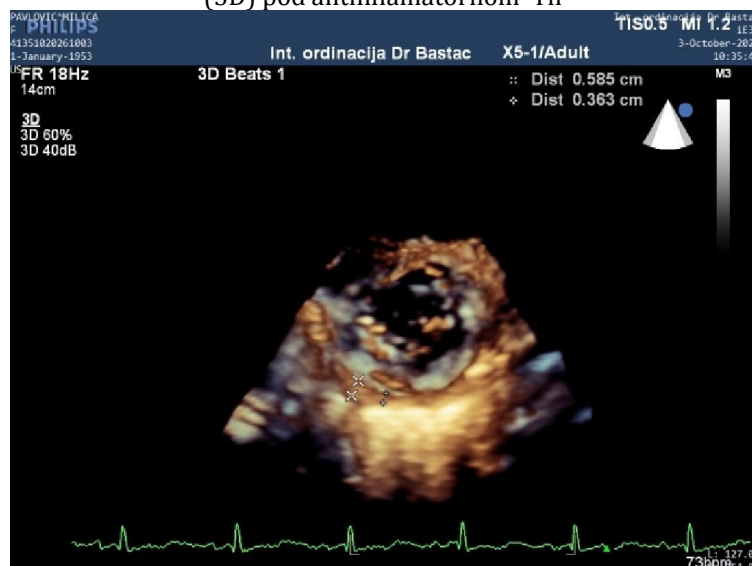
Slika 18. 03.10.2026
TD lateralnog anulusa



Slika 19. 03.10.2026
TD medijalnog anulusa Gubitak anulus reversusa



Slika 20. 03.10.2026. Redukcija Debljine perikarda (3D) pod antinflatatornom Th



DISKUSIJA

Prikazani slučaj karakteriše izrazita diskrepanca između očuvane sistolne funkcije leve komore i težine kliničkog sindroma kongestije. Tokom najteže faze bolesti LVEF je bila očuvana, dok su istovremeno postojalidijastolna disfunkcija leve komore, značajna trikuspidna regurgitacija, plućna hipertenzija, disfunkcija desne komore, dilatacija desne pretkomore i znaci povišenih pritisaka punjenja.

Ključni dijagnostički problem predstavlja razlikovanje restriktivnog perikarditisa od drugih stanja koja mogu dati sličan hemodinamski fenotip, pre svega HFpEF i

restriktivne kardiomiopatije. Konstriktivni perikarditis može dovesti do dominantne sistemske venske kongestije uz relativno očuvanu sistolnu funkciju leve komore, zbog čega klinička slika može biti veoma slična drugim oblicima desnostrane srčane insuficijencije [1,14].

Kod ove pacijentkinje više ehokardiografskih nalaza podržavalo je mogućnost konstriktivne patofiziologije. Posebno su se izdvajali paradoksalni pokreti interventrikularnog septuma(septal shift i bounce), zadebljanje perikarda, poremećaji dijasolnog punjenja, dilatacija desnih srčanih šupljina i značajna trikuspidna regurgitacija.

Istovremeno je sistolna funkcija leve komore ostajala očuvana, sa vrednostima EF približno 60–76% uz normalan globalni longitudinalni strejn [1,2,13].

Ehokardiografski kriterijumi Mayo Clinic uključuju kombinaciju respiratorno uslovljenog septalnog pomeranja, medialnog e' i promena hepatičnog venskog protoka. Kombinovanje više kriterijuma povećava specifičnost za konstriktivnu fiziologiju. [13]

U prikazanom slučaju, međutim, nije bilo moguće sprovesti kompletan hemodinamski protokol za definitivnu potvrdu konstrikcije. Pacijentkinja je odustala od dalje hospitalizacije i nije realizovana invazivna procena pritiska [1,15]. Zbog toga je primerenije ovaj nalaz označiti kao **ehokardiografski suspektu konstriktivnu perikardijalnu patofiziologiju**, a ne kao definitivno potvrđen konstriktivni perikarditis [1,13].

Važan element slučaja predstavlja izražena leukocitoza. Broj leukocita bio je $55,0 \times 10^9/L$ već 13.07.2026, a $58,8 \times 10^9/L$ 21.07.2026. godine, uz izraženu granulocitozu. Pored toga, postojala je splenomegalija. Kasniji pregled periferne krvi pokazao je prisustvo svih elemenata granulocitne loze, sa predominacijom mijelocita i metamijelocita i blastima do 2%, pri čemu je nalaz označen kao kompatibilan sa mijeloproliferativnim procesom [17-21].

Ovaj nalaz je značajan jer pokazuje da leukocitoza nije bila samo prolazna laboratorijska promena u toku akutnog pogoršanja srčane insuficijencije. Ipak, na osnovu dostavljene dokumentacije nije moguće definitivno utvrditi tip hematološkog oboljenja. Savremene klasifikacije mijeloidnih neoplazmi zahtevaju integraciju kliničkih, morfoloških i molekularnih podataka [17,18].

Upravo u ovom kontekstu postavlja se pitanje moguće povezanosti hematološkog procesa sa promenama perikarda i pleure. U diferencijalnoj dijagnozi mogu se razmatrati infiltrativni procesi, ekstramedularna hematopoeza i drugi inflamatorni ili serozitiski mehanizmi [22-24].

Ekstramedularna hematopoeza u perikardu predstavlja veoma retku pojavu, ali je opisana kod bolesnika sa mijeloproliferativnim neoplazmama. Haroun i saradnici opisali su ekstramedularnu hematopoezu koja je zahvatila perikard kod bolesnika sa policitemijom verom, sa razvojem srčane tamponade [22]. Mahadevan i saradnici prikazali su slučaj perikardijalne

ekstramedularne hematopoeze sa srčanom tamponadom i dali pregled prethodno objavljenih slučajeva [23]. Hayer i saradnici su 2025. godine opisali redak slučaj ekstramedularne hematopoeze sa zahvatanjem perikarda kod bolesnika sa mijeloproliferativnim oboljenjem [24].

Ovi podaci predstavljaju mogući patofiziološki okvir za razmatranje hematološko-perikardijalne povezanosti u našem slučaju, ali **ne predstavljaju dokaz da je perikardijalno zadebljanje kod prikazane pacijentkinje posledica ekstramedularne hematopoeze**. Za takav zaključak bili bi potrebni dodatni radiološki, morfološki i/ili histološki dokazi [22-24].

Posebno je značajan terapijski odgovor na dekongestivnu terapiju, i terapiju srčane insuficijencije i antiinflamatornu terapiju. Intenzivna diureza i evakuacija pleuralnih izliva doveli su do izrazitog smanjenja telesne mase i povlačenja perifernih edema i pleuralnih izliva. Istovremeno je registrovano smanjenje RVSP sa 76 na 44 mmHg i poboljšanje TAPSE sa 9 na 16 mm [1,16]. Ovakav odgovor potvrđuje značaj volumenskog opterećenja u kliničkoj slici, ali sam po sebi ne potvrđuje niti isključuje konstriktivni perikarditis [1,13]. Takođe prema preporukama za verovatan konstriktivni perikarditis iz Evroskog vodiča za mioperikardna oboljenja i algoritmu, treba uvesti trojnu antiinflamatornu terapiju: kortikosteroid, nesteroidni antiinflamatorni lek i kolhicin u trajanju do 6 meseci. Ako se utvrdi da je tranzitorni konstriktivni perikarditis uz kliničko i imidžing jasno poboljšanje, i nestanak konstriktivne patofiziologije, tada nije potrebna perikardiektomija kao definitivna mera lečenja. Prolazna konstrikcija predstavlja oblik konstriktivnog perikarditisa (KP) sa prisutnom aktivnom inflamacijom koja se može povući nakon primene antiinflamatorne terapije ili čak spontano regredirati. Razvija se u toku perikarditisa sa ili bez perikardnog izliva (efuziono-konstriktivni perikarditis). U više od 50% slučajeva dolazi do povlačenja konstrikcije nakon sprovedene antiinflamatorne terapije [6,7,8]. Kod bolesnika sa novodijagnostikovanim konstriktivnim perikarditisom preporučuje se pokušaj lečenja antiinflamatornom terapijom u trajanju od 3 do 6 meseci pre upućivanja na perikardiektomiju [9,10]. Prisustvo aktivne inflamacije perikarda potvrđeno je primenom biomarkera zapaljenja (C-reaktivni protein, koji

je na početku iznosio 42 mg/L, a potom opao na 7 mg/L), kao i nalazom kardiovaskularne magnetne rezonance (CMR), koja je pokazala edem perikarda i kasno nakupljanje gadolinijuma (late gadolinium enhancement – LGE) [10,11]. Kod HFpEF sa izraženom kongestijom i očuvanom ejekcionom frakcijom, procena pritisaka punjenja, funkcije desne komore i plućne cirkulacije predstavlja važan deo dijagnostičkog procesa [16].

Za definitivnu potvrdu konstriktivnog perikarditisa kod ovako kompleksne prezentacije od značaja bi bili dodatni modaliteti, uključujući MDCT ultrabrz skener ili foton-kaunting skener i kardiovaskularnu magnetnu rezonancu, a prema potrebi i kateterizaciju desnog srca radi direktne hemodinamske procene [1,2,15]. Pacijentkinji je upravo takva dalja obrada preporučena, ali do poslednje kontrole nije realizovana, jer se ona oseća dobro i odbija hospitalizacije u višoj ustanovi na kardiologiji ili hematologiji.

ZAKLJUČAK I EPILOG SLUČAJA:

Kod bolesnika sa izraženom sistemskom venskom kongestijom, hepatosplenomegalijom, ascitesom i anasarkom te očuvanom sistolnom funkcijom leve komore, ali uz znake teške HFpEF sa sniženim udarnim volumenom leve komore i kongestijom pluća uz pleuralne izlive, treba razmotriti u dif dg konstriktivni perikarditis [1,13]. Na konstriktivni perikarditis je ukazivala ehokardiografija: zadebljanje perikarda, paralelo kretanje listova perikarda i

paradoksalne pokrete septuma i ostale dopler znake KP [1,2,13]. Međutim, ehokardiografski nalazi sami po sebi nisu dovoljni za definitivnu potvrdu dijagnoze bez hemodinamske potvrde. Etiološka dijagnoza bi mogla biti povezana sa postojećim hroničnim mijeloproliferativnim procesom [17,18,22-24].

Uz početni terapijski neuspeh kod ove pacijentkinje sa dekompenzovanom srčanom insuficijencijom uz ogromne doze dijetika, inotropnu pomoć, dobutamina SE kortikosteroida posle obastranih pleuralnih puncija posle 4 dana lečenja dolazi do postepenog oporavka. Nestaju periferni edemi i oba pleuralna izliva, što je detektovano putem ultrazvuka pluća. Kasnije se prevodi na per os th i dolazi do smanjenja telesne mase sa 77 kg na 52 kg - ukupno 25 kg u periodu od 28 dana. Nastaje i Redukcija RVSP na 44 mmHg. i poboljšanje ostalih ehokardiografskih dimenzija i parametara [1,16]. Istovremeno se registruje progresivna leukocitoza, do vrednosti iznad $90 \times 10^9/L$, dok je pregled razmaza periferne krvi od strane hematologa, pokazao dominaciju mijelocita i metamijelocita uz manje od 2% blasta, što je bilo kompatibilno sa HRONIČNIM mijeloproliferativnim procesom. Pacijentkinja odbija dalje lečenje na hematologiji u višoj ustanovi i kontrole a u telefonskom razgovoru tvrdi da se dobro oseća. **Posle skoro 2 meseca dolazi sa umerenim pogoršanjem jer je svojevoljno prekinula antiinflamatornu terapiju.**

Literatura:

- Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, Adler Y, Brucato A, Christian V, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur Heart J*. 2025;46(40):3952-4041.
- Klein AL, Wang TKM, Cremer PC, Abbate A, Adler Y, Asher C, et al. Pericardial diseases: international position statement on new concepts and advances in multimodality cardiac imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024;17(8):937-88.
- Klein AL, Abbata S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):965-1012.
- Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, Schaff HV, Tajik AJ, Tazelaar HD, et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. *Circulation*. 2003;108(15):1852-7.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64.
- Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Belli R, Trincherio R, et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation*. 2011;124(11):1270-5.
- Sagrìstà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Candell-Riera J, Angel J, Soler-Soler J. Transient cardiac constriction: an unrecognized pattern of evolution in effusive acute idiopathic pericarditis. *Am J Cardiol*. 1987;59(9):961-6.
- Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, Schaff HV, Mulvagh SL, Oh JK. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):271-5.
- Sato K, Ayache A, Kumar A, Cremer PC, Griffin B, Popovic ZB, et al. Improvement in left ventricular mechanics following medical treatment of constrictive pericarditis. *Heart*. 2021;107(10):828-35.
- Feng D, Glockner J, Kim K, Martinez M, Syed IS, Araoz P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation*. 2011;124(17):1830-7.

11. Cosyns B, Plein S, Nihoyannopoulos P, Smiseth O, Achenbach S, Andrade MJ, et al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):12-31.
12. Verhaert D, Gabriel RS, Johnston D, Lytle BW, Desai MY, Klein AL. The role of multimodality imaging in the management of pericardial disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):333-43.
13. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, Anavekar NS, Wiste HJ, Lahr BD, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):526-34.
14. Garcia MJ. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(17):2061-76.
15. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation*. 2012;125(17):2138-50.
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39.
17. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023;98(1):166-79.
18. Khoury JD, Solary E, Abal O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
19. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1599-613.
20. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-69.
21. Pieri L, Guglielmelli P, Vannucchi AM. The classification of myeloproliferative neoplasms: current status and future perspectives. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(4):289-97.
22. Haroun F, Elkis V, Chen A, Lee E. Extramedullary haematopoiesis presenting with cardiac tamponade in a patient with polycythaemia vera. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr-2017-221316.
23. Mahadevan NR, Morgan EA, Mitchell RN. Case report and literature review: cardiac tamponade as a complication of pericardial extramedullary hematopoiesis. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(5):371-4.
24. Hayar SE, Tamir M, Khaldi M, Bouziane M, Haboub M, Arous S, et al. A rare case of extramedullary hematopoiesis: when the pericardium produces blood cells. *Egypt Heart J*. 2025;77(1):86.

UDK 06.068HOBEJ::61"2015"
UDK 61(091)
COBISS.SR-ID 203073801

Od Koha do mRNA vakcina — Nobelove nagrade i razvoj medicine sa komparativnom analizom dostignuća 20. i 21. veka (1901–2025)

Mila Bastać (1), Pavle Nešović (2), Dušan Bastać (2), Jasna Strajnić (1), Stanislav Tadić (1), Petar Basić (2)
(1) „MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA” ZAJEČAR; (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ” ZAJEČAR

Sažetak: Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu predstavlja jedno od najznačajnijih međunarodnih priznanja za naučna dostignuća koja su oblikovala razvoj savremene medicine. Od prve dodele 1901. godine, nagrada je prepoznavala naučna otkrića koja su fundamentalno promenila razumevanje ljudskog organizma, nastanka bolesti i mogućnosti njihovog lečenja. **Cilj** ovog rada iz istorije medicine je prikaz razvoja medicinske nauke kroz analizu Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu tokom 20. i 21. veka, sa posebnim osvrtom na najznačajnija otkrića i njihov uticaj na svakodnevnu kliničku praksu. Analizirana su ključna dostignuća 20. veka koja su postavila temelje moderne medicine — otkriće insulina, penicilina i strukture DNK — kao i njihov doprinos razvoju endokrinologije, infektologije, molekularne biologije i personalizovane medicine. Prikazan je i pregled najznačajnijih Nobelovih nagrada 21. veka, među kojima se izdvajaju istraživanja ćelijskog ciklusa, apoptoze, RNK interferencije, matičnih ćelija, imunoterapije malignih bolesti, mRNA tehnologije i mikroRNK. Danas inhibitori kontrolnih tačaka (PD-1, PD-L1, CTLA-4) omogućavaju dugotrajno preživljavanje kod mnogih bolesnika sa melanomom, karcinomom pluća, bubrega i drugim tumorima. Komparativna analiza pokazuje da su Nobelove nagrade u 20. veku uglavnom bile usmerene na otkrivanje uzročnika bolesti, razvoj antibiotika, hormona i dijagnostičkih metoda, dok su u 21. veku dominantna istraživanja molekularnih i ćelijskih mehanizama, genske regulacije, imunologije i precizne medicine. Od otkrića insulina i penicilina do mRNA vakcina i imunoterapije tumora, laureati Nobelove nagrade značajno su doprineli produženju životnog veka i unapređenju kvaliteta života miliona ljudi. Postoje više previda Nobelovog komiteta što se tiče ultrazvučne dijagnostike, inovativnih hirurških tehnika i novim inventivnim lekovima i terapijama. Iako su ove metode spasle ili poboljšale kvalitet života milionima pacijenata, Nobelov komitet tradicionalno mnogo češće nagrađuje fundamentalna biološka otkrića nego razvoj dijagnostike, farmakološke terapije i hirurških tehnika. Postoji značajna razlika između naučnog otkrića i njegovog kliničkog prevođenja u svakodnevnu medicinsku praksu. Zato mnoga naučna dostignuća sa ogromnim javnozdravstvenim značajem ostaju van njenog okvira. Istorija medicine ne može biti sagledana isključivo kroz Nobelove nagrade, već i kroz procenu stvarnog uticaja pojedinih dijagnostičkih i terapijskih metoda na preživljavanje, kvalitet života i smanjenje opterećenja bolestima u opštoj populaciji. **ZAKLJUČAK:** Ako je 20. vek bio vek naučnih otkrića organa, mikroba, hormona i antibiotika, onda je 21. vek vek molekularne medicine, genomike i personalizovanog lečenja. U 20. veku medicina je odgovorila na pitanje „Šta izaziva bolest?”, a u 21. veku pokušava da odgovori na pitanje „Zašto se bolest razvija baš kod ovog pacijenta i kako je lečiti ciljano?”.

Ključne reči: Nobelova nagrada; istorija medicine; insulin; penicilin; DNK; imunoterapija; mRNA vakcine; personalizovana medicina; molekularna biologija.

UVOD

Nobelova nagrada predstavlja jedno od najprestižnijih međunarodnih priznanja za naučna, književna i mirovna postignuća. Njena istorija počinje oporukom Alfreda Nobela, švedskog pronalazača i industrijalca, koji je svoje bogatstvo zaveštao za osnivanje fonda koji bi nagrađivao „one koji su tokom prethodne godine najviše doprineli dobrobiti čovečanstva” [1].

Alfred Nobel je rođen 1833. godine u Stockholmu. Veći deo života proveo je kao hemičar i pronalazač. Patentirao je ukupno 355

pronalazaka [2]. Njegov najpoznatiji izum, dinamit, patentiran 1867. godine, doneo mu je ogromno bogatstvo, ali i njegovu zabrinutost zbog destruktivne primene eksploziva [2,3]. Smatra se da su upravo ti razlozi, kao i uticaj Berte von Suttner, istaknute mirovne aktivistkinje, podstakli Alfreda Nobela da veći deo svog bogatstva nameni nagradama koje bi služile napretku čovečanstva [4].

U oporuci potpisanoj 1895. godine, Nobel je precizirao da se prihod od njegovog bogatstva podeli na pet jednakih delova i dodeljuje za izuzetna postignuća u oblastima

fizike, hemije, fiziologije ili medicine, književnosti i mira [1]. Nagrada za fiziologiju ili medicinu trebalo je da pripadne onome ko je dao najvažnije otkriće u tim oblastima. Nobel je veliki deo svog života i poslovanja bio povezan sa Francuskom. Imao je laboratoriju i imanje kod Pariza. Njegov poslednji testament potpisan je upravo u Parizu 27. novembra 1895. Alfred Nobel je preminuo 10. decembra 1896. godine u San Remu, a upravo taj datum kasnije je izabran za dan dodele nagrada [5]. Njime je praktično najveći deo svog preostalog bogatstva namenio fondu iz čijih bi se prihoda svake godine dodeljivale nagrade.

Nakon dugotrajnih pregovora (oko 5 godina), kako sa francuskom vladom tako i sa članovima Nobelove porodice, prva dodela Nobelovih nagrada održana je 10. decembra 1901. godine [6]. Te godine su dodeljene nagrade u svih pet kategorija, a prvi dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu bio je Emil Adolf von Behring, nemački lekar i bakteriolog, za otkriće serumske terapije protiv difterije [3,7]. Ovo otkriće označilo je prekretnicu u razvoju modernih metoda imunizacije i spasilo bezbroj života širom sveta [7].

Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu, koja se dodeljuje od 1901. godine, postala je sinonim za najviša dostignuća u biomedicinskim naukama. Tokom više od jednog veka postojanja, ova nagrada je prepoznavala otkrića koja su fundamentalno promenila način na koji razumemo ljudsko telo, bolesti i lečenje [7].

Značaj Nobelove nagrade za medicinu ogleda se u nekoliko ključnih aspekata. Pre svega, nagrada je prepoznavala otkrića koja su direktno doprinela spašavanju miliona života — od otkrića insulina 1923. godine, preko penicilina 1945. godine, do razvoja mRNA vakcina 2023. godine [7]. Drugo, **Nobelova nagrada je služila kao svojevrsna mapa razvoja medicinske nauke, reflektujući promene u istraživačkim prioritetima — od proučavanja infektivnih bolesti u ranim decenijama, preko molekularne biologije i genetike u drugoj polovini 20. veka, do savremenih istraživanja na subcelularnom i molekularnom nivou [8].**

Pored toga, nagrada je institucionalizovala i afirmisala naučnu izvrsnost, podstičući međunarodnu saradnju i razmenu znanja. Analiza dobitnika pokazuje da

je većina laureata bila iz Sjedinjenih Američkih Država, Velike Britanije i Nemačke, ali su otkrića imala globalni uticaj na medicinsku praksu [9]. Takođe, nagrada je evoluirala od priznanja pojedinačnim istraživačima ka prepoznavanju timskog rada — u periodu od 1901. do 2019. godine, čak 71 od ukupno 110 nagrada za medicinu dodeljena je dvama ili trima naučnicima zajedno [8].

Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu predstavlja više od pukog priznanja — ona je ogledalo napretka medicinske nauke i svedok kontinuirane težnje čovečanstva ka boljem razumevanju života i zdravlja. Od prvog priznanja Emilu von Behringu za serum terapiju, do najnovijih otkrića u oblasti imunologije i genske terapije, ova nagrada dokumentuje istoriju medicine i istovremeno osvetljava put budućim generacijama istraživača.

MATERIJAL I METODE

Ovaj rad predstavlja pregled razvoja medicine kroz analizu Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu tj biomedicinska naučna dostignuća dodeljenih u periodu od 1901. do 2025. godine. Podaci o dobitnicima Nobelove nagrade, godinama dodele i obrazloženjima nagrađenih dostignuća prikupljeni su iz zvanične baze Nobel Prize Foundation i dostupne naučne literature [1,2].

U analizu su uključena otkrića koja su imala značajan uticaj na razvoj biomedicinskih nauka, dijagnostičkih metoda, terapijskih postupaka i preventivne medicine. Dobitnici Nobelove nagrade klasifikovani su prema dominantnoj oblasti istraživanja (mikrobiologija, imunologija, genetika, molekularna biologija, farmakologija, neurologija, kardiologija i druge oblasti), kao i prema njihovom doprinosu savremenoj kliničkoj praksi.

Primenjena je kvalitativna komparativna analiza Nobelovih nagrada dodeljenih tokom 20. i 21. veka sa ciljem sagledavanja promena u istraživačkim prioritetima medicine. Posebna pažnja posvećena je otkrićima koja su dovela do značajnog unapređenja dijagnostike, lečenja i prevencije bolesti, kao i njihovom uticaju na očekivano trajanje i kvalitet života stanovništva.

Za potrebe rada posebno su analizirane Nobelove nagrade koje su dovele do promena u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uključujući otkriće insulina, krvnih grupa, penicilina, elektrokardiografije, kateterizacije srca,

strukture DNK, kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonance, novih hirurških tehnika i transplantacije organa, imunoterapije malignih bolesti i mRNA tehnologije.

NOBELOVE NAGRADE 20. VEKA: *Ključna otkrića koja su postavila temelje moderne medicine (Tabela 1)*

Moderna medicina, kakvu danas poznajemo, rezultat je niza revolucionarnih otkrića koja su fundamentalno promenila način na koji razumemo ljudsko telo, bolesti i lečenje. Među najznačajnijim dostignućima koja su oblikovala medicinsku nauku u 20. veku izdvajaju se otkriće insulina, penicilina i strukture DNK. Za većinu istoričara medicine tri najveće prekretnice su:

1. **Insulin (1923)** — spasio milione bolesnika sa dijabetesom.
2. **Penicilin (1945)** — dramatično smanjio smrtnost od infekcija.
3. **Struktura DNK (1962)** — otvorila eru molekularne i personalizovane medicine.

Otkriće insulina (1921–1923)

Otkriće insulina predstavlja jedno od najvećih dostignuća medicinske nauke 20. veka i prvi put kada je moderna medicinska nauka uspela da obezbedi terapiju koja spašava živote kod bolesti koja je ranije bila univerzalno fatalna [10]. Dijabetes melitus, stanje koje je opisano još 1550. godine pre nove ere u Ebersovom papirusu, hiljadama godina je predstavljao medicinsku misteriju [11].

Istraživanje koje je dovelo do otkrića insulina sprovedeno je u Torontu 1921–1922. godine, a predvodili su ga Frederick Banting i John Macleod, uz ključni doprinos Charlesa Besta i Jamesa Collipa [12]. Njihov revolucionarni rad demonstrirao je da ekstrakt pankreasa može konzistentno da snizi nivo glukoze u krvi kod pasa sa dijabetesom [12]. Ovo otkriće označilo je prekretnicu u razumevanju endokrine regulacije metabolizma nutrijenata i funkcija drugih organa [12].

Za ovo dostignuće, Banting i Macleod su 1923. godine nagrađeni Nobelovom nagradom za fiziologiju ili medicinu, a svoju nagradu podelili su sa Bestom i Collipom [12]. Značaj otkrića insulina ogleda se u činjenici da je spasio živote miliona ljudi obolelih od dijabetesa tipa 1 širom sveta [12]. Ovo otkriće takođe je pokrenulo čitav vek istraživanja usmerenih na

prečišćavanje, izolaciju, strukturnu karakterizaciju i genetsko sekvenciranje insulina, što je kontinuirano unapređivalo terapijske formulacije [10].

Otkriće penicilina (1928–1945)

Otkriće penicilina predstavlja prekretnicu u borbi protiv infektivnih bolesti i jedan od najznačajnijih doprinosa modernoj medicini [13]. Istorija penicilina obuhvata tri ključne faze razvoja: Flemingovo otkriće, uspeh Floreya i njegovih kolega u dobijanju penicilina u relativno čistoj formi i demonstraciji njegove kliničke primene, kao i američki uspeh u masovnoj proizvodnji leka [14].

Sir Alexander Fleming je 1928. godine slučajno otkrio penicilin, ali njegovo otkriće nije privuklo značajniju pažnju više od decenije, a aktivna supstanca nije bila izolovana [13]. Tek 1939. godine, Sir Howard Walter Florey zajedno sa Ernstom Borisom Chainom predvodio je tim britanskih naučnika koji su uspešno proizveli lek iz tečnog medijuma u kojem penicilin raste [13].

Tokom Drugog svetskog rata, proizvodnja penicilina odvijala se u izuzetno teškim uslovima. U Holandiji, naučnici kompanije NG&SF nastavili su tajno istraživanje uprkos nemačkoj okupaciji. Koristeći Flemingovu publikaciju iz 1929. godine kao osnovu, uspeali su da izoluju supstancu koju su kodno nazvali „Bacinal” kako bi prikrili njen identitet od nemačkih vlasti [15]. Zanimljiv detalj iz ovog perioda jeste da su naučnici držali nemačkog stražara u pripitom stanju tokom rada, „časteći” ga džinom, što im je omogućilo da nastave proizvodnju [15].

Fleming, Florey i Chain su 1945. godine nagrađeni Nobelovom nagradom za fiziologiju ili medicinu za otkriće penicilina i njegovu terapijsku vrednost [16,17]. Razvoj penicilina predstavlja prekretnicu u borbi protiv infektivnih bolesti i postavio je temelje za eru antibiotika [13].

Otkriće strukture DNK (1953)

Otkrivanje molekularne strukture dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) predstavlja jedno od najznačajnijih naučnih dostignuća 20. veka i temelj moderne molekularne biologije [18]. Ovo otkriće transformisalo je razumevanje ćelijske funkcije i revolucionisalo oblasti kao što su medicina, forenzika, bioinformatika i nanotehnologija [19].

James Watson i Francis Crick objavili su 25. aprila 1953. godine u časopisu Nature svoj revolucionarni model dvostrukog heliksa DNK

[19]. U svom radu su zaključili da „specifično uparivanje koje smo pretpostavili odmah sugerira mogući mehanizam kopiranja genetskog materijala" [19]. Ova pronicljiva tvrdnja označila je početak nove ere u razumevanju nasleđivanja i prenosa genetske informacije. Model dvostrukog heliksa bio je rezultat sinteze brojnih istraživanja. Watson i Crick su koristili podatke mnogih istraživača, uključujući Oswalda Averyja, koji je dokazao da je DNK, a ne proteini ili RNK, nosilac naslednih informacija, kao i Erwina Chargaffa, koji je pokazao da u DNK broj adenina odgovara broju timina, dok broj guanina odgovara broju citozina [20]. Ključnu ulogu odigrala je i Rosalind Franklin, britanska biofizičarka i kristalografkinja, čiji su rendgenski snimci pružili ključne informacije koje su Watson i Crick iskoristili za izgradnju svog modela [19].

Struktura dvostrukog heliksa je antiparalelna i komplementarna, pri čemu se baze nalaze u unutrašnjosti molekula, adenin je povezan sa timinom, a guanin sa citozinom putem vodoničnih veza, dok se fosfati i dezoksiriboza nalaze sa spoljašnje strane [20]. Ova struktura sama po sebi otkriva svoju funkciju — način na koji se genetska informacija kopira i prenosi na potomstvo [20].

Watson, Crick i Maurice Wilkins, njihov saradnik sa King's Collegea, nagrađeni su 1962. godine Nobelovom nagradom za fiziologiju ili medicinu za ovo epohalno otkriće [16,17,19]. Rasvetljavanje strukture DNK omogućila je razvoj molekularne biologije do njenog „zlatnog doba", stvarajući strukturnu biologiju i postavljajući temelje za sekvenciranje ljudskog genoma dvadeset godina kasnije [18].

Tabela 1. Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu (1901–2000)

Godina	Dobitnik(ci)	Otkriće / doprinos
1901	Emil von Behring	Serumska terapija protiv difterije
1902	Ronald Ross	Prenos malarije preko komaraca
1903	Niels Finsen	Fototerapija (lečenje svetlošću)
1904	Ivan Pavlov	Fiziologija varenja
1905	Robert Koch	Tuberkuloza i njen uzročnik
1906	Camillo Golgi, Santiago Ramón y Cajal	Građa nervnog sistema i neuroni
1907	Alphonse Laveran	Protozoe kao uzročnici bolesti
1908	Ilija Mečnikov, Paul Ehrlich	Imunitet (ćelijski i humoralni)
1909	Theodor Kocher	Fiziologija i hirurgija štitaste žlezde
1910	Albrecht Kossel	Nukleinske kiseline i ćelijska hemija
1911	Allvar Gullstrand	Optika oka
1912	Alexis Carrel	Vaskularne anastomoze i transplantacija
1913	Charles Richet	Anafilaksija
1914	Robert Bárány	Vestibularni aparat i ravnoteža
1915–1918	—	Nagrada nije dodeljena
1919	Jules Bordet	Imunologija i sistem komplementa
1920	August Krogh	Regulacija kapilarne cirkulacije
1921	—	Nagrada nije dodeljena
1922	Archibald Hill, Otto Meyerhof	Energetski metabolizam mišića
1923	Frederick Banting, John Macleod	Otkriće insulina
1924	Willem Einthoven	Elektrokardiografija (EKG)
1925	—	Nagrada nije dodeljena
1926	Johannes Fibiger	Eksperimentalna kancerogeneza*
1927	Julius Wagner-Jauregg	Malarijoterapija neurosifilisa
1928	Charles Nicolle	Pegavi tifus
1929	Christiaan Eijkman, Frederick Hopkins	Vitaminski i deficitne bolesti
1930	Karl Landsteiner	Krvne grupe ABO
1931	Otto Warburg	Ćelijsko disanje
1932	Charles Sherrington, Edgar Adrian	Funkcija neurona
1933	Thomas Hunt Morgan	Hromozomi i nasleđivanje
1934	George Whipple, George Minot, William Murphy	Lečenje perniciozne anemije
1935	Hans Spemann	Embriologija i organizator razvoja
1936	Henry Dale, Otto Loewi	Hemijski prenos nervnih impulsa
1937	Albert Szent-Györgyi	Vitamin C i ćelijski metabolizam
1938	Corneille Heymans	Regulacija disanja
1939	Gerhard Domagk	Sulfonamidi (Prontosil)
1940–1942	—	Nagrada nije dodeljena

1943	Henrik Dam, Edward Doisy	Vitamin K
1944	Joseph Erlanger, Herbert Gasser	Funkcije nervnih vlakana
1945	Alexander Fleming, Ernst Chain, Howard Florey	Penicilin
1946	Hermann Muller	Mutacije izazvane X-zracima
1947	Carl Cori, Gerty Cori, Bernardo Houssay	Metabolizam glukoze i glikogena
1948	Paul Müller	DDT kao insekticid
1949	Walter Hess, Egas Moniz	Hipotalamus; psihohirurgija
1950	Edward Kendall, Tadeus Reichstein, Philip Hench	Kortikosteroidi i njihova primena
1951	Max Theiler	Žuta groznica i razvoj vakcine
1952	Selman Waksman	Streptomycin
1953	Hans Krebs, Fritz Lipmann	Krebsov ciklus i koenzim A
1954	John Enders, Thomas Weller, Frederick Robbins	Uzgoj poliovirusa u tkivnim kulturama
1955	Hugo Theorell	Oksidacioni enzimi
1956	André Cournand, Werner Forssmann, Dickinson Richards	Kateterizacija srca
1957	Daniel Bovet	Antihistaminici
1958	George Beadle, Edward Tatum, Joshua Lederberg	Uloga gena u biohemijskim procesima
1959	Severo Ochoa, Arthur Kornberg	Biosinteza RNK i DNK
1960	Frank Macfarlane Burnet, Peter Medawar	Stečena imunološka tolerancija
1961	Georg von Békésy	Mehanizam sluha
1962	Francis Crick, James Watson, Maurice Wilkins	Struktura DNK
1963	John Eccles, Alan Hodgkin, Andrew Huxley	Jonski mehanizmi nervnog impulsa
1964	Konrad Bloch, Feodor Lynen	Metabolizam holesterola i masnih kiselina
1965	François Jacob, André Lwoff, Jacques Monod	Genetska regulacija sinteze enzima
1966	Peyton Rous, Charles Huggins	Tumorski virusi i hormonsko lečenje karcinoma prostate
1967	Ragnar Granit, Haldan Hartline, George Wald	Fiziologija vida
1968	Robert Holley, Har Gobind Khorana, Marshall Nirenberg	Dešifrovanje genetskog koda
1969	Max Delbrück, Alfred Hershey, Salvador Luria	Replikacija i genetika virusa
1970	Julius Axelrod, Ulf von Euler, Bernard Katz	Neurotransmiteri i sinaptički prenos
1971	Earl Sutherland	cAMP kao sekundarni glasnik
1972	Gerald Edelman, Rodney Porter	Struktura antitela
1973	Karl von Frisch, Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen	Osnove etologije
1974	Albert Claude, Christian de Duve, George Palade	Struktura i organizacija ćelije
1975	David Baltimore, Renato Dulbecco, Howard Temin	Interakcija tumorskih virusa i genetskog materijala
1976	Baruch Blumberg, Daniel Gajdusek	Hepatitis B i novi mehanizmi infektivnih bolesti
1977	Roger Guillemin, Andrew Schally, Rosalyn Yalow	Hipotalamični hormoni i radioimunološke metode
1978	Werner Arber, Daniel Nathans, Hamilton Smith	Restrikcioni enzimi
1979	Allan Cormack, Godfrey Hounsfield	Kompjuterizovana tomografija (CT)
1980	Baruj Benacerraf, Jean Dausset, George Snell	Genetska kontrola imunskog odgovora (MHC/HLA)
1981	Roger Sperry, David Hubel, Torsten Wiesel	Funkcionalna organizacija mozga
1982	Sune Bergström, Bengt Samuelsson, John Vane	Prostaglandini
1983	Barbara McClintock	Pokretni genetski elementi
1984	Niels Jerne, Georges Köhler, César Milstein	Monoklonska antitela
1985	Michael Brown, Joseph Goldstein	Metabolizam holesterola i LDL receptori
1986	Stanley Cohen, Rita Levi-Montalcini	Faktori rasta ćelija (NGF, EGF)
1987	Susumu Tonegawa	Genetski mehanizmi raznovrsnosti antitela
1988	James Black, Gertrude Elion, George Hitchings	Racionalno dizajnirani lekovi
1989	J. Michael Bishop, Harold Varmus	Protoonkogeni
1990	Joseph Murray, E. Donnall Thomas	Transplantacija organa i ćelija
1991	Erwin Neher, Bert Sakmann	Funkcija pojedinačnih jonskih kanala
1992	Edmond Fischer, Edwin Krebs	Reverzibilna fosforilacija proteina
1993	Richard Roberts, Phillip Sharp	Otkriće isprekidanih gena (introna)
1994	Alfred Gilman, Martin Rodbell	G-proteini i ćelijska signalizacija
1995	Edward Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, Eric Wieschaus	Genetska kontrola ranog embrionalnog razvoja
1996	Peter Doherty, Rolf Zinkernagel	Specifičnost ćelijskog imunskog odgovora
1997	Stanley Prusiner	Prioni
1998	Robert Furchgott, Louis Ignarro, Ferid Murad	Azot-monoksid (NO)
1999	Günter Blobel	Signalne sekvence za transport proteina
2000	Arvid Carlsson, Paul Greengard, Eric Kandel	Signalna transdukcija u nervnom sistemu

Značaj fundamentalnih naučnih otkrića za razvoj kardiologije Pet Nobelovih nagrada sa najvećim uticajem na kardiologiju:

- 1924 — Einthoven (EKG) — najčešće korišćena dijagnostička metoda u kardiologiji.
- 1956 — Kateterizacija srca — omogućila koronarografiju, PCI i savremenu invazivnu kardiologiju.
- 1964 — Metabolizam holesterola — osnova prevencije ateroskleroze.

- 1985 — LDL receptor — direktan naučni temelj statina, ezetimiba i PCSK9 inhibitora.
- 1998 — Azot-monoksid (NO) — promenio razumevanje endotelne disfunkcije, koronarne bolesti i plućne hipertenzije.

Najznačajnija otkrića u istoriji medicine za 20. vek (Tabela 2).

Tabela 2. Najznačajnija otkrića u istoriji medicine

Godina	Laureat(i)	Otkriće	Uticaj na svakodnevnu medicinsku praksu
1901	Emil von Behring	Serumska terapija	Početak moderne imunoterapije i vakcinologije.
1905	Robert Koch	Tuberkuloza	Utemeljio medicinsku mikrobiologiju i etiološku dijagnostiku infekcija.
1908	Mečnikov i Ehrlich	Imunitet	Osnova savremene imunologije, vakcina i biološke terapije.
1923	Banting i Macleod	Insulin	Pretvorio dijabetes tip 1 iz smrtonosne u hroničnu bolest.
1924	Willem Einthoven	Elektrokardiogram (EKG)	Temelj savremene kardiološke dijagnostike.
1930	Karl Landsteiner	Krvne grupe ABO	Omogućio bezbedne transfuzije i razvoj transplantacije.
1945	Fleming, Chain i Florey	Penicilin	Revolucija u lečenju bakterijskih infekcija.
1952	Selman Waksman	Streptomycin	Prvi efikasan lek protiv tuberkuloze
1956	Forssmann, Cournand i Richards	Kateterizacija srca	Osnova invazivne kardiologije, koronarografije i hemodinamike
1960	Burnet i Medawar	Imunološka tolerancija	Omogućila razvoj transplantacione medicine.
1962	Watson, Crick i Wilkins	Struktura DNK	Temelj molekularne medicine, genetike i personalizovane terapije
1964	Bloch i Lynen	Metabolizam holesterola	Postavili osnove za statine i prevenciju ateroskleroze.
1968	Holley, Khorana i Nirenberg	Genetski kod	Osnova genetskog inženjeringa i moderne biotehnologije.
1977	Rosalyn Yalow	Radioimunološki testovi (RIA)	Preteča savremene laboratorijske dijagnostike hormona i biomarkera.
1979	Cormack i Hounsfield	Komputerizovana tomografija (CT)	Revolucija u radiološkoj dijagnostici
1984	Köhler, Milstein i Jerne	Monoklonska antitela	Temelj biološke terapije u onkologiji, reumatologiji i hematologiji.
1985	Brown i Goldstein	LDL receptor	Razumevanje hiperlipidemije i razvoj savremene lipidologije.
1988	Black, Elion i Hitchings	Racionalni dizajn lekova	Doprineo razvoju beta-blokatora, antiulkusnih i brojnih drugih lekova.
1990	Murray i Thomas	Transplantacija organa	Rutinska transplantacija bubrega, srca, jetre i koštane srži.
1998	Furchgott, Ignarro i Murad	Azot-monoksid (NO)	Razumevanje endotelne funkcije, hipertenzije, ateroskleroze i razvoj sildenafil terapije.

DOBITNICI NOBELOVE NAGRADE ZA MEDICINU U 21. VEKU

Dvadeset prvi vek doneo je ubrzani razvoj biomedicinskih nauka, a Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu postala je ogledalo tog napretka (Tabela 3). Od otkrića koja su rasvetlila osnovne mehanizme funkcionisanja

ćelija, preko razumevanja imunološkog sistema, do revolucionarnih terapija koje su spasile milione života tokom pandemije COVID-19, laureati 21. veka nastavili su tradiciju izuzetnih dostignuća koja su oblikovala modernu medicinu.

Tabela 3. Nobelove nagrade za medicinu u 21. veku (2001–2025)

Godina	Dobitnici	Otkriće	Klinički značaj
2001	Hartwell, Hunt, Nurse	Regulacija ćelijskog ciklusa	Razumevanje nastanka malignih bolesti
2002	Brenner, Horvitz, Sulston	Programirana ćelijska smrt (apoptoza)	Onkologija, neurodegenerativne bolesti
2003	Lauterbur, Mansfield	Magnetna rezonanca (MRI)	Revolucija u dijagnostici CNS, srca i mekih tkiva
2004	Axel, Buck	Receptori za miris	Neurobiologija i senzorna medicina

2005	Marshall, Warren	<i>Helicobacter pylori</i>	Čir želuca postaje izlečiva infektivna bolest
2006	Fire, Mello	RNA interferencija	Moderna genska terapija
2007	Capecchi, Evans, Smithies	Nokaut miševi	Modeli bolesti i razvoj lekova
2008	zur Hausen; Barré-Sinoussi; Montagnier	HPV i HIV	Prevenција karcinoma grlića materice, AIDS
2009	Blackburn, Greider, Szostak	Telomere i telomeraza	Starenje, kancerogeneza
2010	Robert Edwards	In vitro fertilizacija	Lečenje infertiliteta
2011	Beutler, Hoffmann, Steinman	Urođeni imunitet i dendritske ćelije	Vakcine i imunoterapija
2012	Gurdon, Yamanaka	Indukovane pluripotentne matične ćelije	Regenerativna medicina
2013	Rothman, Schekman, Südhof	Vezikularni transport u ćeliji	Dijabetes, neurološke bolesti
2014	O'Keefe, Moser, Moser	GPS sistem mozga	Demencije i neurologija
2015	Campbell, Ōmura, Tu Youyou	Terapija malarije i parazitoza	Milioni spašenih života
2016	Yoshinori Ohsumi	Autofagija	Kancer, neurodegeneracija
2017	Hall, Rosbash, Young	Cirkadijalni ritam	Medicina spavanja, metabolizam
2018	Allison, Honjo	Imunoterapija tumora	Jedna od najvećih revolucija u onkologiji
2019	Kaelin, Ratcliffe, Semenza	Ćelijski odgovor na hipoksiju	Anemija, kancer, kardiologija
2020	Alter, Houghton, Rice	Virus hepatitisa C	Eliminacija posttransfuzijskog hepatitisa
2021	Julius, Patapoutian	Receptori za temperaturu i dodir	Hronični bol
2022	Svante Pääbo	Paleogenomika	Evolucionarna medicina
2023	Karikó, Weissman	mRNA tehnologija	COVID vakcine i nova era vakcinacije
2024	Ambros, Ruvkun	mikroRNA	Regulisanje ekspresije gena
2025	Brunkow, Ramsdell, Sakaguchi	Periferna imunološka tolerancija	Autoimune bolesti i transplantacija

Ključne oblasti istraživanja u 21. veku

Analiza dobitnika Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu u 21. veku pokazuje nekoliko dominantnih pravaca razvoja biomedicinskih istraživanja.

1. Genetska regulacija i RNK biologija

Nobelove nagrade dodeljene za RNK interferenciju (2006) i mikroRNK (2024) ukazuju na centralni značaj RNK u regulaciji genske ekspresije. Ova otkrića pokazala su da se kontrola aktivnosti gena ne odvija isključivo na nivou DNK, već i kroz složene mehanizme posttranskripcione regulacije. Razumevanje ovih procesa otvorilo je nove mogućnosti za razvoj dijagnostičkih metoda, ciljane terapije i genske medicine. Otkriće RNK interferencije pokazalo je da ćelije poseduju prirodne mehanizme za selektivno „utišavanje“ gena, dok su istraživanja mikroRNK otkrila dodatni regulatorni sloj koji kontroliše sintezu proteina i funkciju ćelija. Danas se poremećaji ovih mehanizama povezuju sa brojnim bolestima, uključujući maligne, metaboličke i neurodegenerativne poremećaje.

2. Imunologija

Jedna od najznačajnijih oblasti savremene medicine jeste imunologija. Nobelove nagrade iz 2011, 2018. i 2025. godine osvetile su ključne mehanizme urođene imunosti, imunološke regulacije i periferne tolerancije. Otkrića Toll-sličnih receptora i dendritičnih ćelija objasnila su kako organizam prepoznaje patogene i pokreće imunski odgovor. Kasnije identifikovanje imunoloških kontrolnih tačaka omogućilo je razvoj savremene imunoterapije

malignih bolesti, dok su istraživanja regulatornih T-limfocita i periferne tolerancije značajno unapredila razumevanje autoimunih bolesti, transplantacione medicine i imunološke homeostaze.

3. Ćelijska biologija

Napredak ćelijske biologije omogućio je dublje razumevanje osnovnih mehanizama funkcionisanja živih sistema. Nobelove nagrade za transport vezikula (2013) i autofagiju (2016) razjasnile su procese intracelularnog transporta, međućelijske komunikacije i recikliranja ćelijskih komponenti. Ovi mehanizmi imaju ključnu ulogu u održavanju ćelijske ravnoteže, odgovoru na stres i prilagođavanju promenama spoljašnje sredine. Njihovi poremećaji povezani su sa nastankom brojnih bolesti, uključujući neurodegenerativne poremećaje, dijabetes, kardiovaskularne bolesti i maligne tumore.

4. Radiološka dijagnostika, translaciona i primenjena medicina

Posebnu karakteristiku medicine 21. veka predstavlja uspešno pretvaranje fundamentalnih naučnih otkrića u kliničku praksu. Nobelove nagrade za magnetnu rezonantnu tomografiju (2003), vantelesnu oplodnju (2010) i mRNA tehnologiju (2023) predstavljaju primere kako osnovna istraživanja mogu dovesti do revolucionarnih dijagnostičkih i terapijskih dostignuća.

Ove tehnologije značajno su unapredile dijagnostiku, reproduktivnu medicinu i prevenciju zaraznih bolesti, potvrđujući da se najveći napredak u medicini često ostvaruje

povezivanjem osnovnih istraživanja sa kliničkom primenom.

Dobitnici Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu u 21. veku nastavili su tradiciju velikih naučnih otkrića, ali su istovremeno usmerili medicinu ka novim konceptima molekularne biologije, imunologije i personalizovane terapije. Za razliku od mnogih dostignuća 20. veka, koja su bila usmerena na pojedinačne bolesti ili organe, savremena istraživanja sve više otkrivaju univerzalne molekularne i ćelijske mehanizme koji povezuju različite fiziološke i patološke procese. Takav pristup predstavlja osnovu savremene precizne medicine i budućeg razvoja novih dijagnostičkih i terapijskih strategija.

PET NAJVEĆIH MEDICINSKIH REVOLUCIJA 21. VEKA

1. Imunoterapija malignih bolesti (Nobel 2018)

Pre 2010. godine, metastatski melanom je bio jedna od najsmrtonosnijih dijagnoza u onkologiji. Pacijenti sa uznapredovalim melanomom imali su petogodišnje preživljavanje od svega oko 5%, a terapijske opcije bile su ograničene na hirurgiju, zračenje i citotoksičnu hemoterapiju, koje su retko davale trajne rezultate. Tumorske ćelije su uspevale da izbegnu napad imunog sistema koristeći sopstvene „kočnice“ koje sprečavaju prekomernu aktivaciju T-ćelija.

Ključno otkriće došlo je iz dva nezavisna pravca devedesetih godina prošlog veka. James Allison je otkrio da protein CTLA-4 na površini T-ćelija deluje kao inhibicioni receptor — svojevrsna „kočnica“ koja sprečava potpunu aktivaciju imunog odgovora. Blokiranjem CTLA-4 antitelima, njegov tim je pokazao da se T-ćelije mogu „osloboditi“ i usmeriti na uništavanje tumorskih ćelija. Tasuku Honjo je nezavisno otkrio drugi inhibicioni receptor, PD-1, koji se vezuje za PD-L1 na tumorskim ćelijama; ova interakcija šalje signal T-ćeliji da se povuče od napada. Mnogi tumori upravo prekomerno eksprimiraju PD-L1 kao strategiju izbegavanja imunog sistema [21,22].

Inhibitori kontrolnih tačaka (checkpoint inhibitors) postali su prva klasa lekova koja ne napada direktno tumor, već „popušta kočnice“ imunog sistema. Godine 2011. odobren je ipilimumab (anti-CTLA-4) za metastatski melanom, a potom i anti-PD-1 lekovi

poput pembrolizumaba (Keytruda) i nivolumaba (Opdivo). Rezultati su bili revolucionarni: kombinovana terapija anti-PD-1 i anti-CTLA-4 produžila je dugotrajno preživljavanje kod metastatskog melanoma sa 5% na oko 50% u najnovijim izveštajima [23]. Danas se ovi lekovi koriste za melanom, karcinom pluća, bubrega, mokraćne bešike, glave i vrata, kao i za Hodgkinov limfom [21].

Ipak, izazovi ostaju: samo deo pacijenata ima trajni odgovor, a terapija može izazvati autoimune nuspojave. Istražuju se nove kontrolne tačke (LAG-3, TIM-3) i kombinacije sa drugim modalitetima lečenja [23]. Danas inhibitori kontrolnih tačaka (PD-1, PD-L1, CTLA-4) omogućavaju dugotrajno preživljavanje kod mnogih bolesnika sa melanomom, karcinomom pluća, bubrega i drugim tumorima.

2. mRNA vakcine (Nobel 2023)

Prvi put u istoriji vakcina nije potreban uzgoj virusa ili bakterija. Dovoljna je genetska informacija za proizvodnju zaštitnog antigena. To je otvorilo mogućnost razvoja vakcina protiv malignih bolesti, HIV-a i brojnih infekcija.

Tradicionalne vakcine zahtevale su uzgoj virusa ili bakterija u laboratorijskim uslovima — dugotrajan, skup i tehnički zahtevan proces. Čak i nakon identifikacije patogena, bilo je potrebno nedeljama ili mesecima da se proizvede dovoljna količina oslabljenog ili inaktivisanog virusa. mRNA pristup je ovo potpuno promenio: umesto da se proizvodi sam antigen u laboratoriji, dovoljno je poznavati genetsku sekvencu koja kodira zaštitni protein, a telo pacijenta postaje „fabrika“ koja proizvodi taj protein i pokreće imuni odgovor [24,25].

Ključni naučni proboj dogodio se 2005. godine, kada su Katalin Karikó i Drew Weissman otkrili kako da modifikuju mRNA tako da ne izaziva nepoželjnu imunološku reakciju. Naime, sintetička mRNA koju su naučnici proizvodili u laboratoriji bila je prepoznata od strane receptora urođene imunosti (Toll-like receptora) kao strano telo, što je izazivalo snažnu inflamatornu reakciju i razgradnju mRNA pre nego što bi stigla do ribozoma. Karikó i Weissman su pokazali da zamena uridina — jednog od četiri osnovna nukleotida — pseudouridinom (njegovim izomerom) dramatično smanjuje imunogenost i istovremeno povećava translacionu efikasnost mRNA [26].

Ovo otkriće omogućilo je razvoj mRNA vakcina protiv COVID-19 u rekordnom roku. Za razliku od tradicionalnih vakcina, mRNA vakcine ne zahtevaju uzgoj virusa; dovoljna je genetska informacija. Pfizer-BioNTech i Moderna vakcine pokazale su efikasnost od oko 95% u sprečavanju simptomatske COVID-19 bolesti, uključujući i starije osobe koje obično slabije reaguju na vakcine [25]. Ova tehnologija je izuzetno fleksibilna: kada se pojavi nova varijanta virusa, mRNA sekvenca se može brzo prilagoditi. Isti princip otvara mogućnost razvoja vakcina protiv HIV-a, Zika virusa, influence, ali i terapijskih vakcina protiv malignih bolesti — na primer, protiv melanoma, gde se mRNA može programirati da kodira neoantigene specifične za pacijentov tumor [24,27].

3. Genomika i molekularna medicina

Od otkrića strukture DNK 1953. godine (Nobel 1962) do danas, genomika je prošla put od fundamentalnog istraživanja do rutinske kliničke primene. Projekat Humanog genoma, završen početkom 21. veka, bio je prekretnica: po prvi put je pročitana kompletna sekvenca ljudskog genoma. Danas sekvenciranje genoma nije više poseban događaj — ono postaje sveprisutni resurs u medicini. Celogenomsko sekvenciranje (WGS) prepoznato je kao prioritetna dijagnostička metoda za otkrivanje retkih genetskih bolesti, jer omogućava analizu nekodirajućih delova genoma koji čine oko 98,5% naše DNK, a sadrže regulatorne elemente ključne za kontrolu ekspresije gena [28,29]. U onkologiji, ovo je dovelo do promene paradigme: tumori se danas klasifikuju ne samo prema organu porekla, već prema molekularnim mutacijama. Sekvenciranje nove generacije (NGS) omogućava istovremenu analizu mnoštva gena iz ograničene količine uzorka, **identifikujući „driver” mutacije** koje pokreću rast tumora, translokacije, amplifikacije i druge genetičke promene [30]. Na primer, karcinom pluća se rutinski testira na mutacije EGFR, ALK, ROS1 i druge, jer svaka od njih ima odgovarajuću ciljanu terapiju. **Personalizovane vakcine protiv raka dizajniraju se na osnovu jedinstvenih mutacija pacijentovog tumora**, a tečna biopsija (analiza cirkulišuće tumorske DNK iz krvi) omogućava ranu detekciju recidiva [28].

Genomika takođe omogućava farmakogenomiku — prilagođavanje doze i izbora lekova na osnovu genetičkog profila

pacijenta. Ovo smanjuje nuspojave i povećava efikasnost terapije, posebno u pedijatriji i onkologiji [29]. Ipak, izazovi ostaju: referentni genom je nepotpun i ne predstavlja dovoljno dobro genetsku raznolikost čovečanstva, zbog čega se razvija koncept „pangenoma” koji bi obuhvatio obe kopije hromozoma i varijacije unutar populacija [28]. Interpretacija ogromne količine podataka takođe zahteva sofisticirane bioinformatičke alate i multidisciplinarnu timove.

4. Regenerativna medicina

Do 2006. godine, dominantno stanovište u biologiji bilo je da je diferencijacija ćelija nepovratan proces — da se zrela, specijalizovana ćelija ne može vratiti u matično stanje. Shinya Yamanaka je ovu dogmu doveo u pitanje. Yamanakine indukovane pluripotentne matične STEM ćelije omogućile su vraćanje zrelih ćelija u embrionalno stanje, otvarajući mogućnost regeneracije tkiva i organa.

Njegov tim je pokazao da se zrele, diferencirane ćelije mogu reprogramirati u pluripotentno stanje jednostavnim uvođenjem samo četiri transkripciona faktora (poznatih kao Yamanaka faktori: Oct4, Sox2, Klf4 i c-Myc). Ovako nastale ćelije nazvane su indukovane pluripotentne matične ćelije (iPS ćelije) [31,32].

Ovo otkriće je revolucionisalo razumevanje razvoja i otvorilo vrata regenerativnoj medicini. iPS ćelije imaju dva ključna svojstva: mogu se beskonačno deliti i mogu se diferencirati u bilo koji tip ćelije u telu — neurone, kardiomiocite, hepatocite, ćelije pankreasa. Za razliku od embrionalnih matičnih ćelija, iPS ćelije se mogu stvoriti iz pacijentovih sopstvenih ćelija (npr. iz kože ili krvi), čime se izbegavaju etička pitanja i rizik od imunološkog odbacivanja. Yamanaka je 2012. godine dobio Nobelovu nagradu za ovo otkriće, zajedno sa Johnom Gurdonom čiji su pionirski eksperimenti sa transferom jedra kod žaba decenijama ranije postavili temelje [33,31].

Klinički potencijal iPS ćelija je ogroman. Mogu se koristiti za modelovanje bolesti u laboratoriji (npr. stvaranje neurona od pacijenata sa ALS-om ili Parkinsonovom bolešću), za skrining lekova, i — što je najambicioznije — za regeneraciju oštećenih tkiva i organa. Prve kliničke studije su već sprovedene: transplantacija iPS-derived ćelija retine kod makularne degeneracije, i istraživanja za srčane bolesti, dijabetes tipa 1 i povrede

kičmene moždine [33]. **Ipak, izazovi ostaju: rizik od formiranja tumora (teratoma) ako se preostale nediferencirane iPS ćelije transplantiraju**, efikasnost reprogramiranja, i dugoročna sigurnost. Ipak, iPS tehnologija je već promenila način na koji razmišljamo o ćelijskom plasticitetu i otvorila put ka personalizovanoj regenerativnoj medicini.

5. Precizna regulacija gena

RNA interferencija i mikroRNA pokazale su da geni nisu samo „uključeni ili isključeni“, već da postoji složena mreža regulacije njihove aktivnosti. To predstavlja osnovu budućih genskih terapija.

Dugo se smatralo da su geni jednostavno „uključeni“ ili „isključeni“ — da se ekspresija gena reguliše prvenstveno na nivou transkripcije, putem transkripcionih faktora koji se vezuju za DNK. Otkriće RNK interferencije (RNAi) 1998. godine (Nobel 2006) pokazalo je da postoji potpuno drugi sloj regulacije koji deluje na nivou same RNK, nakon što je transkripcija već obavljena [34]. Andrew Fire i Craig Mello otkrili su da dvostruka RNK može aktivirati ćelijske mehanizme koji specifično razgrađuju mRNK koja joj odgovara po sekvenci, čime se ekspresija gena „utišava“ pre nego što protein uopšte nastane [34].

MikroRNK (microRNA), otkrivene 1993. godine ali priznate Nobelovom nagradom 2024, predstavljaju još finiji sloj regulacije [35]. Ovi mali molekuli RNK (dugi oko 22 nukleotida) ne razgrađuju mRNK direktno, već se vezuju za nju i inhibiraju translaciju ili podstiču njeno postepeno uništavanje [35]. Jedna mikroRNK može regulisati stotine različitih mRNK, stvarajući složenu mrežu međusobnih interakcija [36]. Ljudski genom kodira više od 1000 mikroRNK, a njihova disregulacija povezana je sa brojnim bolestima — od raka do neurodegenerativnih poremećaja [36].

Ova saznanja čine osnovu budućih genskih terapija. RNAi se već koristi kao istraživački alat za utišavanje gena, a odobreni su i prvi lekovi bazirani na ovom principu (npr. patisiran za hereditarnu transtiretinsku amiloidozu) [37]. MikroRNK se istražuju kao terapijske mete: inhibicija onkogenih mikroRNK ili dodavanje tumorsupresorskih mikroRNK mogla bi postati nova strategija lečenja raka [36]. Ključni izazov ostaje dostava ovih molekula do ciljnih ćelija in vivo, kao i izbegavanje neciljanih efekata [37]. Ipak,

razumevanje da geni nisu binarni prekidači, već da postoje u složnoj mreži regulacije, fundamentalno menja način na koji pristupamo genskoj terapiji i razvoju lekova [38].

KOMPARATIVNA ANALIZA Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu tokom 20. i 21. veka

Analiza Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu tokom 20. i 21. veka pruža jedinstven uvid u razvoj medicinske nauke i promene istraživačkih prioriteta tokom više od jednog stoleća [1,2]. Posmatrano kroz prizmu nagrađenih otkrića, jasno se uočava prelazak od istraživanja usmerenih na identifikaciju uzročnika bolesti i osnovnih fizioloških procesa ka proučavanju molekularnih mehanizama, genske regulacije i individualizovanog pristupa lečenju [8].

Prvu polovinu 20. veka obeležila su otkrića koja su postavila temelje savremene medicine. Radovi Roberta Koha, Ronalda Rosa i Alphonsea Laverana omogućili su razumevanje etiologije i prenosa infektivnih bolesti [1,2], dok su Landštajnerovo otkriće krvnih grupa, Bantingovo otkriće insulina i Flemingovo otkriće penicilina neposredno promenili kliničku praksu i značajno smanjili mortalitet [10,12,13]. U istom periodu nastaju i ključne dijagnostičke metode, poput elektrokardiografije, koje su omogućile objektivnu procenu funkcije organa i postavile temelje savremene dijagnostike [1,2].

Drugu polovinu 20. veka predstavlja era molekularne biologije. Otkriće strukture DNK 1962. godine označilo je početak nove epohe u medicini [19,20]. Naredne decenije donele su razumevanje genetskog koda, mehanizama ćelijske signalizacije, metabolizma holesterola, funkcije receptora i regulacije imunskog odgovora [1,2]. Tokom ovog perioda medicina je prešla sa nivoa organa i tkiva na nivo ćelije i molekula. Istovremeno su razvijene napredne dijagnostičke metode, među kojima kompjuterizovana tomografija predstavlja jednu od najznačajnijih tehnoloških revolucija u medicini [1,2].

Za razliku od 20. veka, Nobelove nagrade u 21. veku dominantno su usmerene na istraživanje regulatornih mehanizama unutar ćelije. Nagrađena su otkrića apoptoze, RNK interferencije, telomera, matičnih ćelija, autofagije, mikroRNK i imunoloških kontrolnih tačaka [34,35,36,40]. Zajednička karakteristika ovih istraživanja jeste proučavanje procesa koji

određuju ponašanje ćelije, ekspresiju gena i interakciju organizma sa bolešću na molekularnom nivou [8].

Posebno značajan trend 21. veka predstavlja razvoj personalizovane medicine. Dok su terapijski pristupi 20. veka uglavnom bili zasnovani na principu „jedna bolest — jedan lek“, savremena medicina teži individualizaciji dijagnostike i terapije na osnovu genetskih, molekularnih i imunoloških karakteristika svakog pacijenta [28,29]. Imunoterapija malignih bolesti, nagrađena Nobelovom nagradom 2018. godine, predstavlja jedan od najboljih primera ovog koncepta, jer omogućava aktiviranje imunskog sistema protiv tumora uz značajno poboljšanje preživljavanja kod pojedinih maligniteta [21,23,38].

Dodatno, Nobelova nagrada za razvoj mRNA tehnologije 2023. godine pokazala je kako fundamentalna istraživanja mogu dovesti do brzog razvoja novih terapijskih i preventivnih strategija [24,25,39]. Tokom pandemije COVID-19 mRNA vakcine omogućile su nezapamćeno brzu proizvodnju efikasnih vakcina, čime je

potvrđena praktična vrednost decenijama dugih osnovnih istraživanja [25,27,39].

Posmatrano u celini, Nobelove nagrade 20. veka bile su usmerene na otkrivanje uzroka bolesti, razvoj antibiotika, hormona, vakcina i dijagnostičkih metoda, dok Nobelove nagrade 21. veka odražavaju prelazak medicine ka razumevanju molekularnih i genetskih mehanizama bolesti [8]. Ova promena označava transformaciju medicine od pretežno reaktivne discipline ka prediktivnoj, preventivnoj i personalizovanoj medicini [28,29].

Može se zaključiti da Nobelove nagrade predstavljaju svojevrsnu istoriju razvoja tj evolucije biologije, posebno fiziologije i medicine (Tabela 4.). Od mikroorganizama, hormona i antibiotika do genoma, imunoterapije i mRNA tehnologije, nagrađena otkrića pokazuju kako se fokus medicine tokom poslednjih 125 godina pomerao sa lečenja manifestne bolesti ka njenom ranom otkrivanju, prevenciji i individualizovanom terapijskom pristupu [1,2,8].

Tabela 4. Razvoj ili evolucija medicine kroz Nobelove nagrade

Karakteristika	20. vek	21. vek
Dominantne bolesti	Infektivne bolesti	Hronične nezarazne bolesti i maligniteti
Nivo istraživanja	Organ i tkivo	Ćelija, genom i molekul
Glavna otkrića	Insulin, penicilin, EKG, DNK	Imunoterapija, mRNA, mikroRNK, matične ćelije
Cilj terapije	Lečenje bolesti	Predikcija, prevencija i personalizacija
Koncept medicine	„Jedan lek za mnoge“	„Pravi lek za pravog pacijenta“
Dominantna tehnologija	Mikrobiologija i biohemija	Genomika, bioinformatika i veštačka inteligencija

Kroz ovu tabelu vidimo da su Nobelove nagrade svojevrsno ogledalo razvoja medicine od 1901. godine do danas.

DISKUSIJA

Nobelova nagrada se daje za fundamentalni naučni mehanizam u dijagnostici i terapiji a ne za razvoj dijagnostičkih i terapijskih metoda i tehnika i razvoja novih lekova. Na primer, 2023. godine nagrada nije dodeljena za određenu vakcinu protiv COVID-19, već za otkrića koja su omogućila razvoj mRNA vakcina.

Međutim u diskusiji bi istakli naš stav da postoje više previda Nobelovog komiteta, što se tiče novih modaliteta ultrazvučne, skenerske MDCT, PET-SKEN i magnetno rezonantne dijagnostike, kao i revolucionarnih inovativnih hirurških tehnika i novih revolucionarnih inventivnih lekova i terapija. Iako su ove metode

spasle ili poboljšale kvalitet života milionima pacijenata, Nobelov komitet tradicionalno mnogo češće nagrađuje fundamentalna biološka otkrića nego razvoj dijagnostike, farmakološke terapije i hirurških tehnika.

Dakle, postoji značajna razlika između naučnog otkrića i njegovog kliničkog prevođenja u svakodnevnu medicinsku praksu. Nobelova nagrada tradicionalno favorizuje fundamentalne mehanizme i biološke principe, dok mnoga dostignuća sa ogromnim javnozdravstvenim značajem ostaju van njenog okvira. Zbog toga istorija medicine ne može biti sagledana isključivo kroz Nobelove nagrade, već i kroz procenu stvarnog uticaja pojedinih terapija na preživljavanje, kvalitet života i smanjenje opterećenja bolestima u opštoj populaciji.

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA. Nijedan od ključnih pionira medicinskog ultrazvuka, ehokardiografije, Doplera, kolor Doplera,

trodimenzionalne ehokardiografije i speckle-tracking (strain) ehokardiografije, niti terapijskih intervencije pod kontrolom ultrazvuka, nije dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu, niti za fiziku zbog tih

dostignuća [41,42]. Zapravo, ultrazvučna dijagnostika je jedna od najvažnijih medicinskih tehnologija koja nikada nije nagrađena Nobelovom nagradom [41] (Tabela 5).

Tabela 5. Najvažniji pioniri ultrazvučne dijagnostike i Nobelove nagrade

Oblast	Pioniri	Nobelova nagrada
Ehokardiografija (1953)	Inge Edler i Hellmuth Hertz	Ne
Dopler ehokardiografija	Shigeo Satomura	Ne
Pulsni Dopler	Peter Wells, Paul Peronneau, Donald Baker	Ne
Dvodimenzionalna ehokardiografija	Bom, Lancée, Roelandt, Kisslo i drugi	Ne
Kolor Dopler	Razvoj više istraživačkih grupa tokom 1970-ih i 1980-ih	Ne
Trodimenzionalna ehokardiografija	Dekker, Roelandt i brojni kasniji istraživači	Ne
Strain / Speckle Tracking	Razvijan tokom 1990-ih i 2000-ih od više grupa	Ne

Dok su druge revolucionarne dijagnostičke metode u medicini dobile ovo prestižno priznanje, ehokardiografija i medicinski ultrazvuk ostali su bez Nobelove nagrade, uprkos tome što su potpuno promenili savremenu kliničku praksu [41,42].

Iako su Inge Edler (kardiolog) i Hellmuth Hertz (fizičar) još 1953. godine na

Univerzitetu u Lundu uspešno primenili ultrazvuk za pregled srčanih struktura, a Shigeo Satomura ubrzo nakon toga razvio dopler tehniku za analizu protoka krvi, Nobelov komitet ih nikada nije nagradio [41]. Njih dvojica (Inge Edler i Hellmuth Hertz) su 1977. godine dobili prestižnu Laskerovu nagradu, koja se često naziva „američkim Nobelom za medicinu“ [41].

Tabela 6. Poređenje sa drugim velikim slikovnim Imidžing metodama koje *jesu* nagrađene Nobelovom nagradom za fiziologiju ili medicinu (ili fiziku)

Dijagnostička metoda	Laureati	Godina nagrade	Doprinos
Rendgensko zračenje (X-zruci)	Vilhelm Konrad Rendgen	1901. (Fizika)	Otkriće X-zraka koji su omogućili prvi uvid u unutrašnjost ljudskog tela.
Elektrokardiografija (EKG)	Vilem Ajnthoven	1924.	Pronalazak EKG aparata i registracija električne aktivnosti srca.
Kompjuterizovana tomografija (CT)	Alan Kormak i Godfri Haunsfild	1979.	Razvoj kompjuterski potpomognute tomografije za trodimenzionalni prikaz tkiva.
Magnetna rezonanca (MRI)	Pol Loterbur i Piter Mensfild	2003.	Otkrića u vezi sa vizuelizacijom struktura uz pomoć magnetne rezonance.

Istoričari medicine navode nekoliko razloga zašto nikada nije dodeljena Nobelova nagrada za ultrazvuk: postepena evolucija tehnologije, fokus na kliničku primenu, ultrazvučna dijagnostika nije delo jednog čoveka već velikog broja fizičara, inženjera i lekara tokom više decenija pa je teško bilo odrediti jednog ili najviše troje laureata, što Nobelova pravila zahtevaju [41,42]. Postepena evolucija tehnologije — medicinski ultrazvuk se razvijao korak po korak, adaptacijom postojeće industrijske i vojne tehnologije (poput sonara za otkrivanje podmornica), pa je Komitetu možda bilo teško da izdvoji jednog ili dva pojedinca koji su napravili definitivni naučni proboj [41].

Fokus na kliničku primenu — Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu često favorizuje fundamentalna, bazična naučna otkrića (poput genetike, imunologije ili ćelijske

biologije) u odnosu na inženjerska i tehnološka dostignuća u medicinskoj praksi [41,42]. Ipak, u medicinskim krugovima se smatra da je izostanak ove nagrade za ultrazvuk jedan od najvećih previda u istoriji Nobelovog komiteta, s obzirom na to da je reč o najdostupnijoj, potpuno bezbednoj (nejonizujućoj) i danas nezamenljivoj metodi za pregled srca i celog tela [41].

Najvažniji pioniri medicinskog ultrazvuka koji nisu dobili Nobelovu nagradu

1. Karl Theodor Dussik (Austrija) - Smatra se jednim od prvih istraživača koji je pokušao da primeni ultrazvuk za prikazivanje ljudskog tela. Već 1942. godine koristio je ultrazvučne talase za pokušaj dijagnostike tumora mozga metodom koju je nazvao „hiperfonografija“.

2. George Ludwig (SAD) - Prvi je pokazao da se ultrazvuk može koristiti za otkrivanje žučnih kamenaca i drugih struktura u tkivima. Njegov rad iz kasnih 1940-ih smatra se prvom praktičnom medicinskom primenom ultrazvuka.

3. John J. Wild (1914–2009) - Često se naziva „**ocem medicinskog ultrazvuka**“. Prvi je koristio ultrazvuk za razlikovanje normalnog i tumorskog tkiva, naročito kod dojke i gastrointestinalnog trakta. Razvio je prve ultrazvučne prikaze tumora dojke i učestvovao u razvoju transrektalnih i transvaginalnih sondi.

4. John Reid - Inženjer koji je zajedno sa Wildom konstruisao prve praktične ultrazvučne aparate za prikaz tumora dojke. Kasnije je učestvovao i u razvoju Dopler tehnologije.

5. Douglas Howry (1920–1969) - Radiolog koji je razvio B-mod ultrazvučno snimanje i napravio prve kvalitetne dvodimenzionalne presečne slike ljudskog tela. Smatra se jednim od osnivača moderne abdominalne ultrasonografije.

6. Joseph Holmes - Zajedno sa Howryjem razvio je prve 2D B-mod skenere i postavio temelje savremenog prikaza abdominalnih organa.

7. Ian Donald (1910–1987) - Poznat kao „**otac akušerskog i ginekološkog ultrazvuka**“. Njegov rad omogućio je rutinsku primenu ultrazvuka u trudnoći, dijagnostici abdominalnih masa i ginekoloških bolesti. Godine 1958. objavio je čuveni rad o primeni ultrazvuka u dijagnostici abdominalnih tumora i cista.

8. Tom Brown - Inženjer koji je sa Ianom Donaldom razvio prve praktične kontaktne B-mod skenere, bez potrebe za uranjanjem pacijenta u vodu.

U sličnoj situaciji su se našli naučnici sa Doplerovim efektom. Doplerov efekat je opisao austrijski fizičar Christian Doppler još 1842. godine. On nije dobio Nobelovu nagradu jer je umro mnogo pre osnivanja Nobelovih nagrada (1901). Nobelovu nagradu za fiziku 1919. nije dobio Dopler, već Johannes Stark za eksperimentalna istraživanja Doplerovog efekta u kanalnim zracima i Starkov efekat [1,2].

Revolucionarne hirurške tehnike i operacije

Takođe je veliki previd u dodeli Nobelove nagrade, po našem i mišljenju mnogih istoričara medicine, da lekari hirurzi inovatori koji su revolucionisali operativnu medicinu u drugoj polovini XX i u XXI veka nisu dobijali Nobelovu nagradu, iako su njihove metode promenile svakodnevnu hiruršku praksu više nego mnoga Nobelom nagrađena otkrića. Van

transplantacione hirurgije, vrlo malo hirurga je dobilo Nobelovu nagradu za razvoj operativnih tehnika: Alexis Carrel – Nobelova nagrada za medicinu 1912. za vaskularne šavove i transplantacionu hirurgiju; Joseph Murray – Nobel 1990. za transplantaciju organa.

Međutim, za laparoskopiju, minimalno invazivnu hirurgiju, videohirurgiju, endoskopsku hirurgiju, artroskopiju, robotsku hirurgiju ili savremene onkološke operacije nije dodeljena Nobelova nagrada uprkos tome što je njihova revolucija u hirurgiji trajno promenila gotovo sve hirurške discipline i postala standard savremene operativne medicine [43,44].

Pioniri laparoskopije koji nisu dobili Nobelovu nagradu:

1. Kurt Semm (1927–2003) - Najčešće se smatra jednom od najvažnijih ličnosti u istoriji minimalno invazivne hirurgije: prvi laparoskopski apendektomija (1980), razvio elektronski insuflator CO₂; razvio brojne laparoskopske instrumente; razvio trening-simulatore za laparoskopsku obuku. Njegov rad je u početku bio ismevan, a kasnije je postao osnova moderne laparoskopske hirurgije.

2. Erich Mühe (1938–2005) - Izveo prvu laparoskopsku holecistektomiju 1985. godine u Nemačkoj. U početku nije bio priznat od hirurške zajednice, a njegovo pionirstvo je zvanično priznato tek mnogo godina kasnije.

3. Philippe Mouret (1942–2008) - Francuski hirurg koji je 1987. popularizovao laparoskopsku holecistektomiju i pokrenuo svetsku „laparoskopsku revoluciju“.

4. Camran Nezhat - Jedan od pionira video-laparoskopije. Njegova ideja da se operacija izvodi gledajući monitor umesto direktno kroz optiku predstavljala je prekretnicu koja je omogućila razvoj moderne laparoskopske hirurgije.

Mnogi od ovih hirurga dobili su najviša profesionalna priznanja: SAGES Pioneer in Endoscopy Award, Jacobaeus Award, Semm Award, Počasna članstva vodećih svetskih hirurških društava, Medalje Američkog koledža hirurga (ACS), Evropske i svetske nagrade za minimalno invazivnu hirurgiju. Kurt Semm je, pred kraj života dobio priznanje **"Pioneer in Endoscopy"**, koje se smatra jednim od najvećih priznanja u oblasti endoskopske hirurgije. Ni pioniri sledećih oblasti nisu dobili Nobelovu nagradu: artroskopija (Masaki Watanabe); savremena kolorektalna totalna mezorektalna ekscizija (Bill Heald); laparoskopska

hernioplastika; video-torakoskopska hirurgija (VATS); endovaskularna hirurgija; robotska hirurgija (da Vinci era).

Iako su ove metode spasle ili poboljšale kvalitet života milionima pacijenata, Nobelov komitet tradicionalno mnogo češće nagrađuje fundamentalna biološka otkrića nego razvoj hirurških tehnika [43,44].

Revolucionarni inovativni lekovi

Mnogi pronalazači lekova u 20. i 21. veku jesu dobili Nobelovu nagradu, ali najčešće ne za sam lek kao proizvod, već za otkriće biološkog mehanizma ili principa na kome je lek zasnovan. Nobelov komitet tradicionalno više vrednuje **fundamentalno otkriće** nego razvoj pojedinačnog preparata. U Nobelovom testamentu ključni termini su „najvažnije otkriće“ i „najveća korist za čovečanstvo“.

Lekovi i terapije koje su donele Nobelovu nagradu:

Insulin – Banting i Macleod (1923).

Penicilin – Fleming, Chain i Florey (1945).

Sulfonamidi (prontosil) – Gerhard Domagk (1939).

Streptomycin (prvi efikasan lek protiv tuberkuloze) – Selman Waksman (1952).

Kortikosteroidi – Hench, Kendall i Reichstein (1950).

Beta-blokatori i H₂ antagonisti – James Black (1988).

Racionalni dizajn lekova – Gertrude Elion i George Hitchings (1988), čiji je rad doveo do brojnih lekova (azatioprin, alopurinol, aciklovir i dr.).

Aspirin, prostaglandini i mehanizmi delovanja – John Vane (1982).

Imunoterapija karcinoma (checkpoint inhibitori) – James Allison i Tasuku Honjo (2018).

mRNA vakcine – Katalin Karikó i Drew Weissman (2023).

Zašto onda mnogi veliki pronalazači lekova nisu dobili Nobelovu nagradu?

Prvi razlog, Nobel se dodeljuje za otkriće, ne za razvoj proizvoda. Na primer, razvoj statina, ACE inhibitora ili ARB lekova uključivao je desetine istraživačkih grupa, kompanija i kliničkih studija. Teško je izdvojiti najviše tri osobe, a Nobel može da se podeli najviše na tri laureata. **Drugi razlog** je da mnogi lekovi nastaju timskim radom. U 21. veku razvoj novog leka često uključuje stotine istraživača, farmakologa, biohemičara i kliničara.

Nobelov sistem je nastao početkom 20. veka kada su otkrića češće bila vezana za pojedince. **Treći razlog** je dugogodišnje ispitivanje i praćenje dejstva lekova i potrebne su decenije da se potvrdi značaj efekti i neželjena dejstva lekova pa Nobelov komitet često čeka 20–40 godina da vidi da li je otkriće zaista promenilo medicinu. Zbog toga mnogi istraživači umru pre nego što bi mogli biti nagrađeni, a Nobel se uglavnom ne dodeljuje posthumno. Važna je činjenica da se Nobelova nagrada daje za fundamentalni naučni mehanizam dejstva leka a ne za razvoj leka. Na primer, 2023. godine nagrada nije dodeljena za određenu vakcinu protiv COVID-19, već za otkrića koja su omogućila razvoj mRNA vakcina.

Mnogi kardiolozi smatraju da je otkriće statina među najvećim dostignućima moderne medicine, uporedivo po uticaju sa insulinom. Japanski biohemičar Akira Endo otkrio je prvi inhibitor HMG-CoA reduktaze, ali nikada nije dobio Nobelovu nagradu. Ipak, dobio je brojne druge prestižne međunarodne nagrade.

SGLT2 inhibitori (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin i dr.) predstavljaju jednu od najvećih terapijskih revolucija poslednjih 20 godina. Prvobitno su razvijeni kao antidijabetici, a zatim je pokazano da smanjuju hospitalizacije zbog srčane insuficijencije, usporavaju progresiju hronične bubrežne bolesti i smanjuju kardiovaskularni rizik čak i kod bolesnika bez dijabetesa. Međutim, zanimljivo je da ni danas nije potpuno razjašnjeno koji je dominantni mehanizam njihovog kardioprotektivnog i nefroprotektivnog dejstva. GLP-1 receptor agonisti (liraglutid, semaglutid, dulaglutid i dr.) takođe imaju snažan argument za Nobelovu nagradu. Ova grupa lekova promenila je lečenje: dijabetesa tipa 2, gojaznosti, kardiovaskularnog rizika kod gojaznih osoba. Ipak, verovatnije je da bi Nobelovo priznanje, ukoliko ga bude, bilo povezano sa: otkrićem inkretinskog sistema, biologijom GLP-1 receptora, novim saznanjima o regulaciji apetita i telesne težine,

Listu najvećih terapijskih otkrića 20. i 21. veka po uticaju na mortalitet, čine: Insulin, Antibiotici (penicilin i kasniji antibiotici), Vakcine, statini, diuretici i antihipertenzivna terapija, kortikosteroidi, antitrombocitna i antikoagulantna terapija, Antiretrovirusna terapija za HIV, Imunoterapija malignih bolesti SGLT inhibitori i GLT agonisti. Međutim, samo deo tih dostignuća je nagrađen Nobelovom

nagradom jer Nobel prvenstveno nagrađuje **otkriće naučnog principa**, a ne nužno terapiju koja je kasnije imala najveći klinički efekat.

Velika medicinska dostignuća bez Nobelove nagrade

Istorija medicine pokazuje da Nobelova nagrada, uprkos svom ogromnom značaju, nije obuhvatila sva dostignuća koja su suštinski promenila tok savremene kliničke prakse. Razlog za to leži u činjenici da se Nobelova nagrada najčešće dodeljuje za fundamentalna naučna otkrića, dok mnoga revolucionarna dostignuća nastaju kao rezultat dugotrajnog rada velikih istraživačkih timova, višedecenijskog tehnološkog razvoja i postepenog unapređivanja postojećih metoda. [53,54]. Jedan od najznačajnijih primera predstavljaju statini. Otkriće prvog inhibitora HMG-CoA reduktaze od strane japanskog biohemičara Akire Enda otvorilo je novu eru u prevenciji i lečenju aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Statini su tokom poslednjih nekoliko decenija doprineli značajnom smanjenju incidencije infarkta miokarda, moždanog udara i kardiovaskularnog mortaliteta širom sveta. Ipak, Nobelova nagrada nije dodeljena za samo otkriće statina, već su Braun i Goldstajn nagrađeni za fundamentalna otkrića mehanizama regulacije metabolizma holesterola, koja su omogućila razvoj savremene hipolipemijske terapije [50,54].

Sličan primer predstavljaju inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori). Radovi Davida Cushmana i Miguela Ondettija doveli su do razvoja kaptoprila, prvog ACE inhibitora, čime je započeta nova era lečenja arterijske hipertenzije, srčane insuficijencije i dijabetične nefropatije. Uprkos ogromnom uticaju na smanjenje morbiditeta i mortaliteta, ovo dostignuće nije nagrađeno Nobelovom nagradom.

Beta-blokatori predstavljaju zanimljiv izuzetak. Iako Nobelova nagrada nije dodeljena za sam propranolol, već je Džejms Blek 1988. godine nagrađen za otkrivanje osnovnih principa racionalnog razvoja lekova koji su doveli do nastanka beta-blokatora i H₂-antagonista. Na taj način Nobelov komitet je nagrađio naučni koncept, a ne pojedinačni lek [49,54].

Razvoj transplantacije srca predstavlja još jedno dostignuće koje je iz temelja promenilo medicinu. Nakon prve uspešne transplantacije srca koju je izveo Kristijan Barnard 1967. godine, transplantaciona hirurgija postala je standardna terapijska opcija za terminalnu

srčanu insuficijenciju. Međutim, Nobelova nagrada nikada nije dodeljena za ovo dostignuće, delom zbog činjenice da su razvoju transplantacione medicine doprineli brojni istraživači i hirurzi, uključujući Normana Šamveja, Ričarda Louera i mnoge druge.

Koronarna revaskularizacija predstavlja jedan od najvećih terapijskih uspeha kardiovaskularne medicine. Razvoj aortokoronarnog bajpasa (CABG), koji se vezuje za Renea Favalora, omogućio je efikasno hirurško lečenje koronarne bolesti srca. Kasnije je Andreas Grincig razvio perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PCI), čime je započela moderna intervencionla kardiologija, posebno usvršena sa razvojem koronarne STENT tehnologije. Obe metode značajno su produžile životni vek miliona bolesnika, ali njihovi tvorci nisu dobili Nobelovu nagradu. sve.

Prvi Stentovi su bili su bili **samorastegljivi (self-expanding) Wallstent** sistemi. **1986. godine** prvi koronarni stent kod čoveka razvili su **Ulrich Sigwart i Jacques Puel**. Prve implantacije Wallstenta izvedene su u **Lausanni (Švajcarska) i Tuluzu (Francuska)**. **Jacques Puel** je prvi implantirao Wallstent u koronarnoj arteriji u **Tuluzu**, dok je **Ulrich Sigwart** istovremeno radio prve implantacije u **Lausanni**. Njihov stent bio je **samorastegljiva mrežasta metalna proteza**, za razliku od kasnijih balon-ekspandirajućih stentova. **Julio Palmaz** je sa **Richardom Schatzom** razvio jedan od najvažnijih ranih **balon-ekspandirajućih koronarnih stentova – Palmaz-Schatz stent**. Koncept je nastao krajem 1970-ih, a klinički razvoj tokom 1980-ih. Prvi **Palmaz-Schatz stent u koronarnoj arteriji** implantiran je **1987. u Sao Paulu, Brazil**, u timu koji su činili Julio Palmaz, Richard Schatz i Eduardo Sousa. Međutim, još ranije tokom 1987. izvedene su prve implantacije drugih balon-ekspandirajućih stentova.

Slično tome, implantabilni kardioverter-defibrilator (ICD), koji je razvio Mišel Mirovski, omogućio je prevenciju iznenadne srčane smrti kod visokorizičnih bolesnika i predstavlja jedno od najznačajnijih dostignuća savremene aritmologije. Prvi uspešni implantabilni kardioverter-defibrilator kod čoveka implantiran je 4. februara 1980. godine u Johns Hopkins Hospital u Baltimoru, SAD. Uređaj je razvio kardiolog **Michel Mirowski**, zajedno sa Mortonom Mowerom i saradnicima. Prvu

implantaciju izveo je kardiohirurg **Levi Watkins Jr.** Uprkos ogromnom kliničkom značaju, ovo otkriće nije nagrađeno Nobelovom nagradom.

Poseban primer predstavlja vantelesna oplodnja (IVF). Za razvoj ove metode Nobelovu nagradu dobio je Robert Edwards 2010. godine, nakon što je njegova metoda omogućila rođenje miliona dece širom sveta i otvorila potpuno novo poglavlje reproduktivne medicine. Ovaj primer pokazuje da Nobelov komitet povremeno nagrađuje i kliničke inovacije kada njihov značaj postane nesumnjiv i dugoročno potvrđen [54]. Tokom poslednjih decenija veliki značaj stekla je i antiretrovirusna terapija za HIV infekciju. Iako su Fransoaz Bare-Sinusi i Lik Montanje dobili Nobelovu nagradu za otkriće HIV-a 2008. godine, razvoj savremene kombinovane antiretrovirusne terapije, koja je HIV infekciju pretvorila iz smrtonosne u hroničnu bolest, nije bio predmet Nobelovog priznanja [54].

Analiza ovih primera pokazuje da postoji značajna razlika između naučnog otkrića i njegovog kliničkog prevođenja u svakodnevnu medicinsku praksu. Nobelova nagrada tradicionalno favorizuje fundamentalne mehanizme i biološke principe, dok mnoga dostignuća sa ogromnim javnozdravstvenim značajem ostaju van njenog okvira. Zbog toga istorija medicine ne može biti sagledana isključivo kroz Nobelove nagrade, već i kroz procenu stvarnog uticaja pojedinih terapija na preživljavanje, kvalitet života i smanjenje opterećenja bolestima u opštoj populaciji [49,50,51,53,54].

Iz ugla istorije medicine, među savremenim terapijama koje imaju potencijal da jednog dana budu povezane sa Nobelovom nagradom zbog svog uticaja na mortalitet i morbiditet, često se navode:

- SGLT2 inhibitori i njihovi kardioresnalni mehanizmi.
- GLP-1 receptor agonisti i regulacija metabolizma/gojaznosti.
- Imunoterapija malignih bolesti (već nagrađena 2018).
- mRNA platforme (već nagrađene 2023).
- CRISPR genska terapija (Nobel za hemiju 2020, ali medicinske primene tek dolaze).

Ukoliko se dugoročni efekti SGLT2 inhibitora na srce i bubrege pokažu uporedivim sa istorijskim uticajem statina ili ACE inhibitora, ova grupa lekova mogla bi predstavljati jedno od najvećih terapijskih dostignuća početka 21. veka,

bez obzira na to da li će njihovi tvorci ikada dobiti Nobelovu nagradu - **predstavljaju potencijalno područje budućih Nobelom nagrađenih otkrića.** Trenutna literatura posebno naglašava da mehanizmi kardioresnalne zaštite SGLT2 inhibitora još nisu potpuno razjašnjeni.

SGLT2 inhibitori i GLP-1 receptor agonisti – potencijalni kandidati za buduća Nobelova priznanja

SGLT2 inhibitori predstavljaju jedno od najznačajnijih farmakoterapijskih dostignuća početka 21. veka. Iako su prvobitno razvijeni kao lekovi za snižavanje koncentracije glukoze u krvi kod bolesnika sa dijabetesom melitusom tipa 2, velika randomizovana klinička ispitivanja pokazala su da njihova korist daleko prevazilazi glikemijsku kontrolu. Ova grupa lekova smanjuje rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i usporava progresiju hronične bubrežne bolesti, a pojedini efekti se ispoljavaju i kod bolesnika bez dijabetesa [55–58]. Posebno je značajno da su rezultati EMPA-REG OUTCOME studije sa empagliflozinom pokazali smanjenje kardiovaskularne i ukupne smrtnosti, kao i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom. Ovi rezultati bili su neočekivani jer je korist bila znatno veća nego što bi se mogla objasniti samo poboljšanjem glikemijske kontrole [55]. Dalja istraživanja pokazala su da SGLT2 inhibitori imaju kardioresnalnu zaštitu nezavisno od prisustva dijabetesa. U studijama DAPA-HF, DAPA-CKD i drugim velikim randomizovanim ispitivanjima potvrđena je njihova korist kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i hroničnom bubrežnom bolešću, uključujući i populacije bez dijabetesa [56–58].

Mehanizam kojim SGLT2 inhibitori ostvaruju tako široke efekte još nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da su važni povećanje natriureze i osmotske diureze, smanjenje intravaskularnog volumena i arterijskog pritiska, obnavljanje tubuloglomerularne povratne sprege i smanjenje intraglomerularnog pritiska. Pored toga, predloženi su efekti na energetske efikasnost miokarda i bubrega, oksigenaciju tkiva, metabolizam energetskih supstrata, inflamaciju i remodelovanje srca [55,59,60].

Upravo činjenica da jedna grupa lekova pokazuje istovremeno metaboličke, kardijalne i renalne efekte predstavlja posebno interesantan

naučni problem. Savremeni podaci ukazuju da se njihovo dejstvo ne može svesti samo na inhibiciju reapsorpcije glukoze u proksimalnom tubulu, već da postoji kompleksna interakcija između bubrega, srca, metabolizma i neurohumoralnih mehanizama [59–61].

Zbog toga bi eventualno buduće Nobelovo priznanje verovatnije bilo povezano sa otkrivanjem fundamentalnog mehanizma koji objašnjava široke kardioresnalne efekte SGLT2 inhibicije nego sa samim razvojem pojedinačnog leka, kao što su empagliflozin ili dapagliflozin. Takav scenario bio bi u skladu sa tradicionalnim obrascem Nobelove nagrade, koja se prvenstveno dodeljuje za fundamentalna otkrića i nove biološke principe, a ne za komercijalni razvoj pojedinačnog farmaceutskog proizvoda. Druga velika terapijska revolucija početka 21. veka povezana je sa GLP-1 receptor agonistima. Razumevanje inkretinskog sistema i fiziološke uloge GLP-1 omogućilo je razvoj lekova koji istovremeno utiču na sekreciju insulina, glukagon, pražnjenje želuca, unos hrane i regulaciju telesne mase [62]. GLP-1 receptor agonisti, uključujući liraglutid, dulaglutid i semaglutid, najpre su razvijeni za lečenje dijabetesa tipa 2, ali je njihova primena značajno proširena nakon dokaza o izraženom efektu na telesnu masu i kardiovaskularne ishode. Razvoj ove terapijske grupe predstavlja primer kako fundamentalno istraživanje fiziologije hormona može dovesti do potpuno nove klase lekova [62,63]. Poseban značaj imaju rezultati studije SELECT, u kojoj je semaglutid kod osoba sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, bez dijabetesa, smanjio učestalost velikih kardiovaskularnih događaja u poređenju sa placebom. Ovi rezultati dodatno su proširili značaj GLP-1 receptor agonista izvan tradicionalnog lečenja dijabetesa i ukazali na mogućnost da farmakološka kontrola telesne mase predstavlja važnu komponentu kardiovaskularne prevencije [63,64]. Zbog toga se GLP-1 sistem može posmatrati kao još jedan potencijalno značajan kandidat za buduće fundamentalno otkriće koje bi moglo biti prepoznato najvišim naučnim priznanjima. Međutim, eventualna Nobelova nagrada verovatnije bi bila vezana za novo fundamentalno razumevanje regulacije metabolizma, apetita, energetske homeostaze i delovanja GLP-1 receptora nego za sam semaglutid ili neki drugi pojedinačni lek.

SGLT2 inhibitori i GLP-1 receptor agonisti tako predstavljaju zanimljiv primer savremene medicine u kojoj se granica između diabetologije, kardiologije, nefrologije i metaboličke medicine sve više briše. Njihov klinički značaj je već potvrđen velikim randomizovanim studijama, dok fundamentalni mehanizmi njihovih pleiotropnih efekata i dalje predstavljaju predmet intenzivnog istraživanja [55–64].

Ukoliko buduća istraživanja identifikuju fundamentalni biološki mehanizam koji će objasniti širok spektar metaboličkih, kardiovaskularnih i renalnih efekata ovih terapijskih grupa, upravo bi takvo otkriće, a ne sam lek, moglo predstavljati osnov za jedno od budućih velikih priznanja u oblasti fiziologije ili medicine.

ZAKLJUČAK

Posmatrano iz ugla savremene medicine, među najuticajnijim terapijskim dostignućima 20. i početka 21. veka po uticaju na mortalitet čine antibiotici, insulin, vakcine, kortikosteroidi, transplantacija organa, statini, antihipertenzivni lekovi, koronarna revaskularizacija, ICD terapija, antiretrovirusni lekovi, imunoterapija malignih bolesti, Imunoterapija malignih bolesti inhibitorum kontrolnih tačaka, natrijum-glukozni kotransporter tip 2 (SGLT2) inhibitori i agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), mRNA vakcine i siRNA usmerena na razgradnju PCSK9 mRNA-genska terapija. Međutim, samo deo tih dostignuća je nagrađen Nobelovom nagradom jer Nobel prvenstveno nagrađuje **otkriće naučnog principa**, a ne nužno terapiju koja je kasnije imala najveći klinički efekat što potvrđuje da značaj pojedinog medicinskog otkrića ne mora uvek biti proporcionalan njegovom Nobelovom priznanju [45–54].

Ako je 20. vek spasio milione ljudi zahvaljujući insulinu, antibioticima, transfuziji krvi, EKG-u i transplantaciji, 21. vek nastoji da svakom pacijentu pruži terapiju zasnovanu na njegovom genomu, imunološkom profilu i molekularnim karakteristikama bolesti [1,2,8].

20. vek je otkrio uzroke bolesti. 21. vek uči kako da ih leči precizno, ciljano i individualizovano [8,28,29].

Ključne razlike između 20. i 21. veka su:

- *Fokus na osnovne mehanizme:* Dok su otkrića u 20. veku često bila usmerena na konkretne bolesti i njihove uzroke

(npr. penicilin, virus polio), 21. vek se sve više fokusira na razumevanje osnovnih bioloških mehanizama koji stoje u pozadini zdravlja i bolesti [8].

- *Genetika i molekularna biologija*: 21. vek je doneo revoluciju u genetici. Otkrića poput RNK interferencije (2006) i uloge gena u razvoju ćelija i bolesti (npr. otkriće mutacija gena FOXP3 koje dovode do autoimunih bolesti) predstavljaju ogroman napredak u odnosu na ranija shvatanja genetike [34,35,36].
- *Imunologija i terapija*: Razumevanje imunološkog sistema je značajno

napredovalo. Otkriće regulatornih T ćelija i periferne imunološke tolerancije (2025) ključno je za razumevanje autoimunih bolesti i razvoj novih terapija [40]. Takođe, otkriće HIV-a (2008) i razvoj mRNA vakcina (2023) su primeri direktne primene ovih saznanja u medicini [24,25,39].

- *Tehnološki napredak*: Razvoj novih tehnologija omogućio je naučnicima da istražuju stvari koje su ranije bile nezamislive. Primer je sekvenciranje DNK Neandertalaca (2022), što je otvorilo potpuno novo polje u proučavanju ljudske evolucije [41].

LITERATURA:

1. Nobel Foundation. Nobel Prize Facts [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org>
2. Nobel Prize Outreach AB. All Nobel Prizes in Physiology or Medicine [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine>
3. Nobel Prize Outreach AB. Alfred Nobel [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://beta.nobelprize.org/alfred-nobel/>
4. Skole.hr. Nobelova nagrada [Internet]. Zagreb; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.skole.hr/nobelova-nagrada/>
5. Nobel Prize Outreach AB. The Nobel Prize Award Ceremonies and Banquets [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/ceremonies/the-nobel-prize-award-ceremonies-and-banquets/>
6. Nobel Prize Outreach AB. From the First Nobel Prize Award Ceremony, 1901 [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/ceremonies/from-the-first-nobel-prize-award-ceremony-1901/>
7. Nobel Prize Outreach AB. The Future of Health [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/stories/article-future-of-health/>
8. PMC7927541. The Nobel Prize in Physiology or Medicine: A Century of Discovery [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7927541/>
9. Europe PMC. The Nobel Prize in Physiology or Medicine: A Century of Discovery [PDF]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://dev.europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7927541&blobtype=pdf>
10. BVS Brasil. Discovery of Insulin [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-33393501>
11. OUCI. History of Diabetes Mellitus [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4rN1rKY4/>
12. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. The Discovery of Insulin [Internet]. 2020 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00496.2020>
13. PubMed. The History of Penicillin [Internet]. 2004 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15185195/>
14. JAMA. The Discovery of Penicillin [Internet]. 2018 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-e-abstract/270514>
15. CDC. The Secret Production of Penicillin During WWII [Internet]. 2017 [cited 2026 Sep 11]. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/5/16-1556_article
16. Britannica. Nobel Prize in Physiology or Medicine [Internet]. 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.britannica.com/topic/Nobel-Prize/Physiology-or-Medicine>
17. Britannica. Winners of the Nobel Prize for Physiology or Medicine [Internet]. 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.britannica.com/science/Winners-of-the-Nobel-Prize-for-Physiology-or-Medicine-1856944>
18. TMGL. The Discovery of DNA Structure [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://busqueda.tmg.org/portal/resource/pt/biblio-1584005>
19. IUPAC. The Double Helix: A Personal View [Internet]. 2012 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <http://www.list.iupac.org/publications/ci/2012/3405/si.html>
20. PMC10599781. DNA Structure and Function [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10599781/>
21. C&EN. Cancer Immunotherapy Pioneers Win 2018 Nobel Prize [Internet]. 2018 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://cen.acs.org/biological-chemistry/cancer/Cancer-immunotherapy-pioneers-win-2018-Nobel-Prize-in-Physiology/96/web/2018/10>
22. AIP. Two Share 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine for Cancer Discoveries [Internet]. 2018 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.aip.org/inside-science/two-share->

- 2018-nobel-prize-in-physiology-or-medicine-for-cancer-discoveries
23. PubMed. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy [Internet]. 2019 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783990/>
 24. Cedars-Sinai. mRNA Vaccines Explained [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.cedars-sinai.org/stories-and-insights/innovation-and-research/mrna-vaccines-explanation>
 25. Yale Medicine. Understanding COVID-19: How mRNA Vaccines Work [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://medicine.yale.edu/media-player/understanding-covid-19-how-mrna-vaccines-work/>
 26. PMC10758357. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10758357/>
 27. Harvard Health. What Are mRNA Vaccines? [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/healthy-aging-and-longevity/what-are-mrna-vaccines>
 28. Stanford Medicine. How Scientists Are Rethinking Genome Sequencing [Internet]. 2026 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://med.stanford.edu/news/insights/2026/09/how-scientists-are-rethinking-genome-sequencing-to-bolster-prec.html>
 29. Liječnički Vjesnik. Pedijatrijski kongres 2023 [PDF]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/supplement/supl_Pedijatrijski%20kongres_2023.pdf
 30. HAZU. Irena Drmić-Hofman [PDF]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: https://www.info.hazu.hr/upload/File/aba/0000000Irena-Drmic-Hofman_prezentacija.pdf
 31. Nature. Induced Pluripotent Stem Cells [Internet]. 2013 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://preview-www.nature.com/articles/nrm3463>
 32. Nobel Prize Outreach AB. Advanced Information: 2012 Nobel Prize in Physiology or Medicine [Internet]. 2012 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/advanced-information/>
 33. NHLBI. Shinya Yamanaka Selected to Receive Nobel Prize [Internet]. 2012 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/directors-messages/shinya-yamanaka-selected-receive-nobel-prize>
 34. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-11.
 35. Ambros V, Ruvkun G. The 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine: microRNA — a new dimension in gene regulation. Nobel Prize Outreach AB; 2024 [citirano 11.09.2026.]. Dostupno na: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/advanced-information/>
 36. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
 37. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
 38. Allison JP. Immune checkpoint blockade in cancer therapy: the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(2):56-8.
 39. Karikó K, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the origin of mRNA therapeutics. *Immunity*. 2023;56(6):1185-98.
 40. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T cells and human disease. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:541-66.
 41. Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of movements of heart walls. *Kungl Fysiogr Sällsk Lund Förh*. 1954;24(5):40-58.
 42. Feigenbaum H. Evolution of echocardiography. *Circulation*. 1996;93(7):1321-7.
 43. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983;15(2):59-64.
 44. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Operative laparoscopy (minimally invasive surgery): state of the art. *J Gynecol Surg*. 1992;8(3):111-41.
 45. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923 – Frederick G. Banting and John Macleod for the discovery of insulin. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/summary/>
 46. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945 – Alexander Fleming, Ernst B. Chain and Howard W. Florey for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/>
 47. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950 – Edward C. Kendall, Tadeus Reichstein and Philip S. Hench for discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/summary/>
 48. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952 – Selman A. Waksman for the discovery of streptomycin. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/summary/>
 49. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988 – Sir James W. Black, Gertrude B. Elion and George H. Hitchings for discoveries of important principles for drug treatment. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/summary/>
 50. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985 – Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein for discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/summary/>
 51. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 – James P. Allison and Tasuku Honjo for discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation. Stockholm: Nobel Prize Outreach;

2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>
52. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023 – Katalin Karikó and Drew Weissman for discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/summary/>
 53. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901–2000. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2000. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/themes/the-nobel-prize-in-physiology-or-medicine-1901-2000/>
 54. Nobel Prize Outreach. All Nobel Prizes in Physiology or Medicine. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/all/>
 55. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJV. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016;59(7):1333-9. doi:10.1007/s00125-016-3956-x. (PubMed)
 56. Cherney DZI, Verma S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: a novel treatment for type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2016;134(18):1430-9.
 57. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
 58. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
 59. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17.
 60. Pollock C, Neuen BL. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: rationale and mechanisms for kidney and cardiovascular protection in people with and without diabetes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(6):503-10. doi:10.1053/j.ackd.2021.02.006. (PubMed)
 61. Verma S, Mudaliar S. Potential underlying mechanisms explaining the cardiorenal benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:293. (PubMed)
 62. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5. (PubMed)
 63. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
 64. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.

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 šest hiljada dinara (6000 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 jpg.

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. $12,5 \pm 3,8$). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.
JEDINICE MERA. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - m, kilogram (gram) - kg (g), litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u

stepenima Celzijusa (°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 boldovanim 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) prikazite 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, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. *Biol Reprod.* 2003; 68 (2): 595–603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. 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:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/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", Kosačićev venac 16
19000 Zaječar
Telefoni: 063402396, 019432333
tmglasnik@gmail.com
<http://www.tmg.org.rs/>

